

Adaptation interactive d'un traitement de radiothérapie par imagerie volumique : Développement et validation d'outils pour sa mise en œuvre en routine clinique

Sandrine Huger

▶ **To cite this version:**

Sandrine Huger. Adaptation interactive d'un traitement de radiothérapie par imagerie volumique : Développement et validation d'outils pour sa mise en œuvre en routine clinique. Ingénierie biomédicale. Université de Lorraine, 2013. Français. NNT : . tel-00937604

HAL Id: tel-00937604

https://theses.hal.science/tel-00937604

Submitted on 28 Jan 2014

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.

Ecole doctorale IAEM Lorraine

Université de Lorraine

Adaptation interactive d'un traitement de radiothérapie par imagerie volumique : Développement et validation d'outils pour sa mise en œuvre en routine clinique

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 2 décembre 2013

pour l'obtention du

Doctorat de l'université de Lorraine

Spécialité Automatique et Traitement du signal

par

Sandrine HUGER

Composition du jury

Président : Didier WOLF	Professeur, CRAN, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy
Rapporteurs :	
Olivier CHAPET	Professeur, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite
Jean-Yves GIRAUD	Radiophysicien HDR, CHU – Hôpital Michallon, Grenoble
Examinateurs :	
Alain NOEL	Radiophysicien HDR CRAN, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre -les-Nancy
Didier PEIFFERT	Professeur, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre -les-Nancy
Jean-Christophe DIAZ	Ingénieur, Dosisoft, Cachan
Invités :	
Vincent MARCHESI	Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy
Pierre GRAFF	Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy

Centre de Recherche en Automatique de Nancy CNRS – UMR 7039

Université de Lorraine

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée en parallèle de mon activité clinique en tant que physicienne médicale dans le département de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin.
A ce titre, je voudrais remercier les personnes qui m'ont donnée l'opportunité de réaliser cette thèse :

Monsieur le Professeur François GUILLEMIN, ancien directeur du Centre Alexis Vautrin, de m'avoir permis de consacrer du temps à mes travaux de recherche ainsi que pour son soutien financier sans lesquels cette thèse n'aurait pu voir le jour. Monsieur le Professeur Thierry CONROY, directeur de l'institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin, et Madame Véronique GILLON, directrice de la recherche, de m'avoir permis de terminer mes travaux de thèse.

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT, chef du département de radiothérapie, de m'avoir fait confiance et d'avoir mis à ma disposition les moyens nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

Monsieur Alain NOEL, physicien médical et ancien chef du service de radiophysique, pour avoir encadré et avoir dirigé ce travail de recherche. Je le remercie pour ses critiques constructives, ses compétences professionnelles et aussi pour sa disponibilité durant ses années qui m'ont permis d'accomplir ce travail.

Monsieur Didier WOLF, responsable de la thématique Ingénierie pour la santé, de m'avoir permis d'intégrer son groupe de recherche et de l'intérêt qu'il a porté à mon travail. Je le remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je tiens également à remercier :

Monsieur Pierre GRAFF, radiothérapeute à l'ICL Alexis Vautrin, d'avoir co-dirigé ce travail. Je lui adresse mes sincères remerciements pour la richesse de nos échanges radiothérapeute-physicien, sa rigueur et sa disponibilité.

Monsieur Jean-Yves Giraud, chef du service de radiophysique du CHU de Grenoble, ainsi que Monsieur le Professeur Olivier CHAPET, radiothérapeute au CHU Lyon Sud, d'avoir accepté de juger ce travail. Je les remercie pour la lecture attentive de ce manuscrit ainsi que pour leurs remarques constructives qui m'ont permis d'améliorer le manuscrit de la thèse.

Monsieur Vincent MARCHESI, physicien à l'ICL Alexis Vautrin, pour ses conseils, sa gentillesse, son efficacité, sa disponibilité pour participer à mes réunions de thèse et relire ce manuscrit.

Je tiens également à remercier toutes les personnes de Dosisoft avec lesquelles j'ai eu l'occasion de travailler : Hanna KAFROUNI, président directeur général de Dosisoft, pour la confiance qu'il a eu en mon travail d'avoir accepté de participer à ces travaux de recherche. J'adresse également un énorme MERCI à Jean-Christophe DIAZ, ingénieur informatique, pour le temps qu'il a pu consacrer à mes travaux pour le développement informatique de l'outil d'alerte dosimétrique, ses nombreux déplacements en Lorraine. Merci Jean-Christophe, d'avoir toujours répondu à mes questions et de me faire l'honneur de siéger à mon jury. Je souhaite également remercier Souha AOUADI pour ses explications sur le recalage d'image, François HUSSON et Barbara VARENNE.

Je ne manquerai de remercier :

Mes collègues de l'équipe de Physique : Madame Isabelle BUCHHEIT, chef du service de radiophysique de l'ICL Alexis Vautrin, pour sa compréhension et ses conseils, Madame Laetitia PICHOT, ma collègue de thèse, sa gentillesse et son amitié, Mesdames Karine HERLEVIN, Fleur SAUNIER et Messieurs Nicolas VILLANI, Florent COURRECH, Noé GRANDGIRARD pour leur sympathie, leur soutien et leurs conseils en physique médical. Je remercie également les deux aides physiciennes, Barbara GIRARD et Océane MOUGEL.

Messieurs Damien GUILLAUME, Bruno MAURY et Jérôme LIMOUSIN, techniciens biomédicaux de l'ICL pour leur disponibilité et leurs compétences.

Monsieur Pierre SCHAEFFER, ingénieur biomédical à l'ICL, pour ses compétences informatiques qui m'ont souvent bien dépannées ainsi que pour sa bonne humeur !

L'ensemble du département de radiothérapie : radiothérapeutes, cadres de santé, manipulateurs, secrétaires, aides-soignantes pour leur gentillesse ainsi que la bonne ambiance de ce service. Je remercie tout particulièrement l'équipe des manipulateurs pour leur collaboration et leur motivation dans l'acquisition des images CBCT…..

L'ensemble du service de curiethérapie et particulièrement Christelle, Joelle, Magalie, Béné, July, Mag, Chantal et Céline. Merci les filles pour votre accueil chaleureux lors des applications de Curie, pour votre professionnalisme et évidemment pour vos conseils culinaires !

Monsieur Alain HADDAD, radiothérapeute canadien, pour son immense gentillesse. Quel plaisir d'avoir travaillé avec toi pendant un an en curiethérapie !! Merci pour ton aide dans la traduction de mes résumés. Vive le shoko !!

J’adresse des remerciements tout particuliers aux personnes de la réserve sauvage : Sophie, merci pour nos discussions, Philippe et ses moyens mnémotechniques impossibles à retenir et merci à toi pour ces très longues séances de contourage, Julien, qui avait toujours des questions à me poser ! Un grand merci à Lucie, cette jeune pousse, bientôt physicienne et collègue, pour son écoute, ses encouragements pendant les mois de rédaction et ses remarques toujours pertinentes !

Merci à chacun des stagiaires masters, physiciens que j’ai pu croiser pour les moments passés ensemble sérieux ou moins….Je n’oublierai pas Cédric et ses beaux pulls !

Merci aux nombreux internes que j’ai pu rencontrer. Spécial dédicace à Ronan, Hélène, Marie-Virginie, Sophie, Anne-Sophie, François et ses blagues très orientées….Anne-Agathe avec qui j’ai passé de longues soirées de mesures mais nous étions sauvés car nous avions toujours de nouvelles idées !!! Merci pour ta bonne humeur et j’espère que l’on aura l’occasion de travailler ensemble ces prochaines années…

Je ne pourrai terminer ces remerciements sans adresser toute ma reconnaissance à mes amis de longue date : Laure, Nath, Angèle, Maxime et Olivier qui, malgré la distance ont toujours été là pour moi.

Merci à Laure et Hervé, Isabelle, Céline et Mickael, Jacqueline et Jean-Paul pour leur présence et leur coup de main dans les grands moments qui ont ponctués ces années !! Merci de m’avoir acceptée dans votre famille.

Merci à mes amis de Lorraine, Léonie et Quentin, Clémence et Simon, Kiki et Séb, Dan et Laure, Karine et Gaby, Vincent, Fabien et Emilie, Flo, Julie, Clara et Emilien pour tous ces bons moments partagés ensemble ainsi que pour tous ceux à venir.

Je dédie cette thèse :
A mon mari Didier, pour son amour, son soutien, ses encouragements dans les moments de doute. Merci d'être toujours là pour moi.

A mes parents, qui m'ont toujours encouragé et soutenu pendant toutes mes années d'études. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir donnée les moyens d'accomplir ce travail. Encore Merci pour tout.

A ma sœur, Aurélie et sa petite famille.

A mes grands-parents qui ont toujours été très attentionnés.
A la mémoire de mon grand-père

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES **6**

LISTE DES ABREVIATIONS **9**

INTRODUCTION **11**

1 ETAT DE L'ART **14**

1.1 LA RADIOTHERAPIE GUIDEE PAR L'IMAGE (IGRT) 15
1.1.1 Définition 15
1.1.2 Justification de l'IGRT 15
1.1.3 Sources d'incertitudes géométriques 16
1.1.4 Prise en compte des incertitudes géométriques 19

1.2 LA RADIOTHERAPIE GUIDEE PAR LA DOSE (DGRT) 30
1.2.1 Définition 30
1.2.2 Calcul de la répartition de dose délivrée 30
1.2.3 Méthodes d'évaluation de l'impact dosimétrique 31
1.2.4 Décision de modification du traitement 33

1.3 LA RADIOTHERAPIE ADAPTATIVE (ART) 34
1.3.1 Définition 34
1.3.2 Les stratégies de radiothérapie adaptative 36
1.3.3 Radiothérapie adaptative appliquée aux cancers de la tête et du cou (orl) 40
1.3.1 Radiothérapie guidée par l'image des patients ORL 42
1.3.2 Variations anatomiques des patients ORL 43
1.3.3 Conséquences dosimétriques des variations anatomiques 46

1.4 PROBLEMATIQUE GENERALE 48

2 PRECISION DU CALCUL DE DOSE SUR IMAGERIE TOMOGRAPHIQUE CBCT 50

2.1 LE SYSTEME D'IMAGERIE EMBARQUE 51
2.1.1Présentation 51
2.1.2 Principe de l'imagerie tomographique par transmission 54
2.1.3 Principe de reconstruction de l'image tomographique CBCT 56
2.1.4 Problématique du calcul de dose sur imagerie tomographique CBCT 66

2.2 ETABLISSEMENT DE COURBES DE CALIBRATION ADAPTEES A L'IMAGERIE CBCT 67
2.2.1 Matériel et méthode 68
2.2.2 Résultats 70
2.2.3 Discussion 76

2.3 EVALUATION DE LA PRECISION DU CALCUL DE DOSE 78
2.3.1 Matériel et méthode 78
2.3.2 Résultats 79
2.3.3 Discussion 87
2.3.4 Conclusion 89

3 DEVELOPPEMENT D'UN OUTIL D'ALERTE DOSIMETRIQUE 90

3.1 CAHIER DES CHARGES DE L'OUTIL D'ALERTE DOSIMETRIQUE 91

3.2 DEVELOPPEMENT DE L'OUTIL D'ALERTE DOSIMETRIQUE 92
3.2.1 Carte de latitude de dose 92
3.2.2 Carte de différence de dose 96
3.2.3 1ère version de l'outil dosimétrique 98
3.2.4 2ème version de l'outil dosimétrique 99
3.2.5 3ème version de l'outil dosimétrique 102
3.2.6 Discussion 103

3.3 VALIDATION DE L'OUTIL SUR FANTOME ANTHROPOMORPHE 106
3.3.1 Introduction 106
3.3.2 Matériel et Méthodes 106
3.3.3 Résultats 108
3.3.4 Discussion 109
3.3.5 Conclusion 110

3.4 APPLICATION DE L'OUTIL DOSIMETRIQUE POUR DES PATIENTS TETE ET COU 111
3.4.1 Introduction 111
3.4.2 Matériel et méthodes 111
3.4.3 Résultats et discussion 116
3.3.4 Discussion générale et conclusion 141

4 RECALAGE DEFORMABLE EN IMAGERIE MULTIMODALE (CT-CBCT) : EVALUATION DE L'ALGORITHME BLOCK MATCHING 145

4.1 LES UTILISATIONS DU RECALAGE D'IMAGE EN RADIOTHERAPIE 146

4.2 LE RECALAGE D'IMAGES 147
4.2.1 Définition 147
4.2.2 Type de transformation 148
4.2.3 Procédure Générale du Recalage d'images 148
4.2.4 Difficultés rencontrées pour le recalage d'images 151
4.2.5 La fusion d'images 152
4.2.6 Méthodes d'évaluation de la précision d'un algorithme déformable 152

4.3 PRINCIPE DE L'ALGORITHME BLOCK MATCHING DEFORMABLE 154

4.4 EVALUATION DE LA PRECISION DE L'ALGORITHME BLOCK MATCHING POUR LA RADIOTHERAPIE ADAPTATIVE DES CANCERS DE LA TETE ET DU COU 157
4.4.1 Introduction 157
4.4.2 Matériel et Méthode 157
4.4.3 Résultats 163
4.4.4 Discussion 170
4.4.5 Conclusion 175

CONCLUSION GENERALE 177

REFERENCES 183

PUBLICATIONS ET AUTRES TRAVAUX 196

LISTE DES ABREVIATIONS

AAA : Analytical Anisotropic Algorithm, (Algorithme Anisotropique Analytique)
ART: Adaptive Radiation Therapy, (Radiothérapie adaptative)
CBCT: Cone Beam Computed Tomography, (tomographique à faisceau conique)
CC : Collapse Cone
CK : Cyberknife
CML : Collimateur Multi-Lame
CQ : Contrôle de qualité
CT: Computed Tomography
CTV: Clinical Target Volume (Volume cible clinique)
De-UH : Densité électronique – Unité Hounsfield
DGRT: Dose Guided Radiotherapy (Radiothérapie guidée par la dose)
DH: Distance de Hausdorff
DICOM : Digital Imaging and COmmunications in Medicine
DRR: Digitally Reconstructed Radiograph (Radiographie Digitale Reconstruite)
DVO : Dose-Volume Optimizer (algorithme d'optimisation dose-volume)
FOV: Field Of View (Champ de vue)
GTV: Gross Tumour Volume (Volume Tumoral Macroscopique)
HDV: Histogramme Dose-Volume
ICL: Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin
ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT: Image Guided Radiation Therapy (Radiothérapie guidée par l'image)
IMRT: Irradiation Modulated Radiation Therapy
IRM: Imagerie par Résonnance Magnétique
ISD : Indice de Similarité Dice
ITV: Internal Target Volume (Volume cible interne)
kV: kilovolt
MIP: Maximal Intensity Projection (Projection d'intensité maximale)
MV: Megavolt
OAR: Organ At Risk (Organe à risque)
OBI : On-Board Imager (Imagerie Embarquée)
ORL: Otho-Rhino-Laryngologie
PET: Positrons Emission Tomography
PRV : Planning Organ at risk Volume (organe à risque de planification)
PTV: Planning Target Volume (Volume cible planifié)
RD : Recalage Déformable

RR : Recalage Rigide
RX : Rayons X
RTC-3D: Radiothérapie Conformationnelle 3D
RCMI : Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité
ROI: Region Of Interest (Région d'intérêt)
SIB : Simulated Integrated Boost (traitement intégré à différents niveaux de dose d'irradiation)
TEMP : Tomographie par Emission MonoPhotonique
TEP: Tomographie par Emission de Positons
TPS: Treatment Planning System (logiciel de planification des traitements)
TRE : Target Registration Error
UM: Unité Moniteur
UH: Unité Hounsfield
VC: Volume cible
VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy
2D, 3D, 4D: Deux, trois dimensions et le temps en quatrième dimension

INTRODUCTION

L'objectif de la radiothérapie externe est de délivrer une dose élevée à des tumeurs cancéreuses grâce à des rayons X de hautes énergies (MeV) dans le but d'augmenter le contrôle loco-régional tout en limitant la dose aux tissus sains pour éviter les complications. Ces dernières années, la radiothérapie a connu une évolution considérable, passant des techniques de traitement bidimensionnel (2D) aux techniques conformationnelles en trois dimensions (RTC-3D). Plus récemment des techniques utilisant la modulation d'intensité par planification inverse (RCMI, Arcthérapie, Tomothérapie) ont permis de conformer la dose encore plus précisément aux volumes cibles afin d'épargner les tissus sains environnants. Les gradients de dose créés entre les volumes cibles et les organes à risque peuvent être importants et impliquent un positionnement d'autant plus précis du patient ; en effet, un faible déplacement peut engendrer de fortes variations de dose aux organes à risque ou aux volumes cibles. L'avènement de l'imagerie embarquée sur les accélérateurs linéaires a ouvert l'ère de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT, Image Guided Radiation Therapy) dont les acquisitions régulières d'images du patient dans la salle de traitement contribuent à la précision de l'administration du traitement.

Dans la pratique standard de la radiothérapie externe, les traitements s'étalent sur plusieurs semaines et sont fractionnés en séances d'irradiation quotidiennes. Des variations anatomiques peuvent survenir pendant le déroulement du traitement entrainant une possible divergence de la répartition de dose réelle délivrée au patient par rapport à celle planifiée à partir de l'imagerie tomodensitométrique initiale. La radiothérapie adaptative (ART, Adaptive Radiation Therapy) est un concept dont la finalité est de prendre en compte et de corriger ces variations. Son développement dans la pratique clinique a été dynamisé grâce à l'imagerie embarquée sur les accélérateurs linéaires. Des images volumiques du patient peuvent être acquises dans la salle de traitement autorisant une nouvelle délinéation des volumes ainsi qu'un nouveau calcul de la distribution de dose. Cependant, le déploiement en clinique de ce concept est ralentit par une charge de travail supplémentaire considérable pour les équipes médicales et les besoins pour sa standardisation restent nombreux. Le procédé de radiothérapie adaptative requiert notamment différents outils pour la délinéation des volumes, pour l'analyse dosimétrique des images acquises au cours du traitement ou encore pour la détection automatique des patients dont le traitement nécessite d'être adapté. D'autres outils favorisant la reprise de la planification des traitements comme ceux permettant le recalage rigide et déformable d'images ainsi que des outils permettant les cumuls de dose sont également nécessaires.

L'objectif de nos travaux a été d'étudier sur les imageries volumiques réalisées dans la salle de traitement (CBCT, Cone Beam Computed Therapy) les conséquences dosimétriques d'un changement anatomique pouvant se produire au cours du traitement de radiothérapie. Nos travaux se sont orientés sur les patients traités pour un cancer de la tête et du cou. Tous les patients n'étant pas concernés par une adaptation de leur traitement, l'un des axes de recherche a consisté à concevoir un outil d'alerte dosimétrique basé sur des critères objectifs et quantifiables dans le but de détecter automatiquement les patients nécessitant une adaptation de leur traitement. L'autre axe de recherche a considéré un algorithme de recalage déformable de type Block Matching dont l'application permet une délinéation automatique des volumes d'intérêt ainsi que le calcul de cumuls de dose provenant de diverses imageries pour un même patient.

L'état de l'art présenté dans le premier chapitre permet d'introduire en détail les concepts de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT, Image Guided Radiation Therapy), de la radiothérapie guidée par la dose (DGRT, Dose Guided Radiation Therapy) ainsi que de la radiothérapie adaptative (ART).

Dans le second chapitre, nous avons présenté, du point de vue technique, le système d'imagerie embarquée kV-CBCT (OBI, Varian Medical Systems) employé pour nos travaux de recherche. Nous avons ensuite exposé le principe général de l'imagerie tomographique et abordé le principe de la reconstruction tomographique spécifique à la technologie CBCT afin de discuter la qualité des images obtenues. Enfin nous avons évalué la précision du calcul de la distribution de dose sur le système d'imagerie embarqué sur l'accélérateur linéaire et qui constitue un point important à considérer.

Le troisième chapitre a été consacré au développement de notre outil d'alerte dosimétrique. Cet outil dosimétrique repose sur l'établissement d'une carte de latitude de dose ainsi qu'une carte de différence de dose. La carte de latitude de dose est obtenue dès l'étape de planification du traitement et indique les variations dosimétriques tolérables pour chaque volume d'intérêt au cours du traitement. La carte de différence de dose est générée sur l'imagerie acquise au cours du traitement et affiche les variations de dose par rapport à la distribution de dose planifiée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale. Nous avons établi des critères afin de constituer notre outil dosimétrique permettant d'identifier les patients pour lesquels une nouvelle planification pourrait être envisagée. Puis nous avons utilisé notre outil dosimétrique pour une étude clinique rétrospective incluant 10 patients traités pour un cancer de la tête et du cou ce qui nous a permis de le valider.

Dans le quatrième chapitre, nous nous sommes intéressés à la problématique des cumuls de dose dont la mise en œuvre implique le recours à un algorithme de recalage déformable afin de considérer des modifications locales du patient au cours du temps. De tels algorithmes ont été développés ces dernières années mais leur validation n'est pas établie. Pour cela, avons évalué la précision d'un nouvel algorithme de recalage déformable, le Block Matching

déformable, implémenté dans le logiciel de planification des traitements d'Isogray (Dosisoft®). Une comparaison a été menée sur 10 patients par rapport à un recalage rigide actuellement implémenté en clinique.

1 ETAT DE L'ART

La radiothérapie moderne doit répondre à des enjeux de précision de la dose délivrée. Or les patients traités en radiothérapie peuvent présenter, en cours de traitement, des changements anatomiques pouvant altérer la distribution de dose délivrée par rapport à celle planifiée.
Ce chapitre décrit les notions de radiothérapie guidée par l'image, de la radiothérapie guidée par la dose ainsi que la radiothérapie adaptative qui concourent à favoriser l'augmentation de la précision du traitement de radiothérapie.
Nous exposerons ensuite plus particulièrement la thématique des variations anatomiques présentées par les patients irradiés pour un cancer de la tête et du cou, leurs conséquences dosimétriques ainsi que les méthodes de corrections envisageables.

La problématique du travail sera présentée à la fin de ce chapitre.

1.1 LA RADIOTHERAPIE GUIDEE PAR L'IMAGE (IGRT)

1.1.1 Définition

La radiothérapie guidée par l'image (IGRT, Image Guided Radiation Therapy) permet de localiser les organes internes du patient sous l'accélérateur préalablement ou pendant la séance d'irradiation. Elle a pour but d'assurer un positionnement précis du patient en prenant en compte les variations anatomiques (déformation, déplacement) survenant entre les séances (inter-fraction) et/ou pendant les séances (intra-fraction) (De Crevoisier 2007). Pour cela, l'IGRT requiert une imagerie fréquente dans la salle de traitement engendrant des prises de décisions basée sur cette information (Verellen 2008). Elle contribue ainsi à augmenter la précision du processus de radiothérapie

1.1.2 Justification de l'IGRT

La planification des traitements de radiothérapie est basée sur une imagerie anatomique tomodensitométrique du patient à un instant t_0. Les traitements conventionnels s'étalent sur cinq à sept semaines d'irradiation, à raison d'une séance quotidienne, cinq jours par semaine. Des déviations peuvent alors survenir causées par des erreurs de positionnement du patient sur la table de traitement ou encore par des variations anatomiques (fonte tumorale, perte de poids, œdème, changement de position et/ou de volumes d'organes…) ; il s'agit de variations inter-fractions. Des variations intra-fractions comprenant des mouvements physiologiques internes (respiration, déglutition, remplissage de la vessie ou du rectum, battement cardiaque) sont également à considérer. La planification du traitement peut ainsi ne plus être représentative du traitement réellement délivré car les déviations sont susceptibles d'engendrer des évènements redoutés tels qu'une diminution de dose aux volumes tumoraux mais également des augmentations de dose aux tissus sains. Cette situation peut se traduire par une diminution du contrôle tumoral et/ou une augmentation de la toxicité aux tissus sains.

1.1.3 Sources d'incertitudes géométriques

Les sources d'incertitudes géométriques de localisation des organes internes du patient peuvent être diverses :

Incertitude de délinéation

Les variabilités de délinéation des volumes représentent potentiellement les plus importantes sources d'erreurs systématiques au cours du processus de radiothérapie (Rasch 2005).
D'une part, la qualité et la résolution spatiale de la modalité d'imagerie influencent la variabilité de délinéation. L'imagerie tomodensitométrique constitue la modalité de référence en radiothérapie car elle est capable de donner de l'information en termes de densité électronique utile pour le calcul de la distribution de dose. Cette imagerie anatomique présente une résolution limitée dans la direction cranio-caudale surtout attribuable à l'épaisseur des coupes pouvant causer un effet de volume partiel. En effet, lorsque la taille d'une structure est inférieure à l'épaisseur de coupe, la valeur de l'atténuation contenue dans le voxel est moyennée entrainant ainsi une incertitude dans la définition du contour de la structure. La visibilité des volumes est également influencée par leur contraste au sein de l'image.

D'autre part, lorsqu'une même personne dessine plusieurs fois les mêmes contours de structures, le résultat n'est jamais identique ; cette différence est qualifiée de variabilité intra-opérateur. Plus importante encore, la variabilité inter-opérateur est mesurée entre le dessin de contours de deux personnes d'un même service voire de deux institutions différentes. Afin d'homogénéiser les pratiques, des protocoles internationaux de délinéation de volumes adaptés à chaque localisation ont donc été publiés. Grégoire et al. (Gregoire 2003) ont présenté les recommandations issues de concertations de groupes d'experts européens et d'Amérique du nord concernant la délinéation des différents niveaux ganglionnaires pour les cancers de la tête et du cou. L'équipe de Small et al.(Small 2008; Lim 2011) a publié des recommandations décrivant la délinéation des volumes cibles anatomoclinique (CTV) pour les traitements RCMI des cancers du col de l'utérus et de l'endomètre. De tels consensus d'experts constituent des références appliquées dans notre pratique clinique pour la délinéation des structures (Lapeyre 2004; Renard-Oldrini 2012).

D'autres modalités récentes d'imagerie comme l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) ou encore la tomographie par émission de positons (TEP) sont maintenant fréquemment associées à l'imagerie tomodensitométrique grâce à des recalages rigides d'images et des fusions d'images. Ces imageries complémentaires apportent une information fonctionnelle et/ou morphologique augmentant la fiabilité de la détermination des zones d'extensions tumorales et/ou ganglionnaires. Chung et al. (Chung 2004) ont évalué l'apport de l'imagerie IRM par rapport à l'imagerie tomodensitométrique seule pour la délinéation de la tumeur primitive de carcinomes du nasopharynx. Dans cette étude portant sur 258 patients, ils rapportent qu'une infiltration intra-cranienne a été découverte pour 104 patients grâce à

l'imagerie IRM alors que l'imagerie tomodensitométrique n'indiquait pas d'envahissement tumoral. D'autres auteurs évoquent une diminution manifeste de la variabilité inter-opérateur apportée par ces imageries supplémentaires (Weltens 2001; Rasch 2010). Par exemple, pour la localisation pulmonaire, l'imagerie TEP réduit considérablement la variation de délinéation (Caldwell 2001; Mah 2002). Ceci a été démontré dans une étude multi-observateurs menée par Steenbakkers et al. (Steenbakkers 2006) dans laquelle l'addition de l'imagerie TEP à l'imagerie tomodensitométrique pour la délinéation des structures a particulièrement diminué la variabilité inter-opérateur au niveau de l'interface hile-médiastin et pour les cas d'atélectasie.
Certes, le recalage rigide des images peut apporter quelques imprécisions évoquées par certains auteurs mais les valeurs restent assez faibles ; Cheng et al. (Cheng 2012) rapporte une incertitude de 1,6 mm de leur processus de recalage CT/IRM réalisé en mode automatique sur le logiciel de planification de traitement Eclipse (Varian Medical Systems). Dalah et al. (Dalah 2008) ont évalué la précision de recalages multimodaux CT/CT, CT/IRM et CT/PET et ils évoquent une incertitude de recalage comprise entre 0,5 mm et 1,5 mm.

Plus récemment, les logiciels de radiothérapie ont été dotés d'outils d'aide à la délinéation qui, convenablement implémentés, augmentent la qualité et concourent à limiter les variabilités de délinéation (Chao 2007; Stapleford 2010). Certains outils fonctionnent en déterminant une fenêtre de seuillage (en Unité Hounsfield) correspondant à un type de structure afin de délinéer automatiquement la structure donnée. D'autres peuvent être utilisés afin d'effectuer de la délinéation de structures à partir d'une bibliothèque de contours, (appelé Atlas Anatomique) consistant en une imagerie tomodensitométrique de référence comportant des OARs et volumes cibles prédéfinis (Han 2008). Un recalage d'image déformable entre la série d'images tomodensitométrique de référence et celle du patient permet de calculer une carte de vecteurs de translation associant les voxels des deux imageries (= recalage intra-sujet – mono-modalité). Cette carte est également utilisée afin de transposer les dessins des structures automatiquement d'une imagerie à l'autre. Une procédure identique peut être implémentée pour la délinéation automatique de structures sur les différentes phases respiratoires d'une imagerie tomodensitométrique 4D (Brock 2009) ; l'objectif étant de définir un volume tumoral global considérant la mobilité de la tumeur en fonction de la respiration du patient. La mise en œuvre de ces outils automatiques procure un gain de temps important pour le radiothérapeute par rapport à une délinéation manuelle (Chao 2007; Stapleford 2010). Celui-ci doit tout de même procéder à une vérification de la validité des contours automatiques et les corriger si besoin.

Les techniques conformationnelles par modulation d'intensité reposent sur une optimisation de la distribution de dose par planification inverse. Cela signifie que les contraintes et objectifs de dose à respecter sont définis à priori pour chaque volume cible et chaque OAR délinéés sur l'imagerie tomodensitométrique. Il est ainsi assez aisé de comprendre qu'une erreur de délinéation peut potentiellement conduire à une perte de contrôle tumoral et/ou à une augmentation de la toxicité.

Erreurs de la chaine de traitement

La chaine de traitement peut apporter des erreurs systématiques lors des transferts de données entre les systèmes informatiques des différents équipements ou encore dues à des imprécisions géométriques de ces équipements. Par exemple, le positionnement quotidien des patients sur la table de traitement est assuré par l'alignement des lasers sur des repères cutanés. De ce fait, un décalage dans le réglage d'un laser va inévitablement introduire un décalage systématique du positionnement du patient sur la table de traitement. De telles erreurs sont quantifiables sur fantôme en testant successivement toutes les étapes de la chaine de traitement (acquisition tomodensitométrique, planification dosimétrique, calcul de DRR (Digitally Reconstructed Radiograph) envoi des données sur l'accélérateur linéaire ….) et en mesurant les écarts au poste de traitement entre l'image de la position réelle du fantôme et l'image théorique, DRR.

Erreurs de positionnement du patient

Les erreurs de positionnement peuvent être de deux types (Van Herk 2004) :

- Les erreurs systématiques, constituent un décalage reproductible et constant de la distribution de dose par rapport aux volumes cibles au cours du traitement. Elles sont généralement introduites lors de la préparation du traitement.
- Les erreurs aléatoires présentent une fluctuation différente pour chaque séance d'irradiation. Elles sont essentiellement dues aux mises en place répétées, aux mouvements internes des organes (remplissage de la vessie et du rectum, respiration, battement cardiaque). La valeur de l'écart de décalage ainsi que son sens de déplacement dans l'espace varie à chaque séance.

Les erreurs aléatoires n'aboutissent généralement pas à des écarts de dose importants dans la totalité du traitement. Les erreurs systématiques, quant à elles, décalent la distribution de dose planifiée par rapport aux volumes irradiés pour toutes les séances. Si elles ne sont pas corrigées, elles peuvent affecter considérablement le contrôle tumoral et/ou la protection des OARs.

Variations progressives au cours du traitement

Comme évoqué précédemment, pendant l'étalement des traitements de radiothérapie une évolution anatomique progressive du patient peut être observée comme une fonte tumorale, un œdème, une perte de poids ou encore un mouvement d'organe. Ces changements engendrent des déformations locales du patient qui amplifient les sources d'incertitudes géométrique du positionnement de la tumeur et peuvent elles aussi avoir des conséquences dosimétriques pour le patient (Cheng 2012; Nijkamp 2012). Les tumeurs pulmonaires peuvent être concernées par une fonte tumorale de même qu'une augmentation de la mobilité de la tumeur au cours du traitement. Britton et al. (Britton 2007) ont évalué les changements de taille, de forme, ainsi que le mouvements des volumes tumoraux en recourant à des acquisitions d'imagerie 4DCT hebdomadaires pour huit patients atteint d'un cancer pulmonaire non à petites cellules. Ils rapportent une fonte tumorale d'au moins 40% du volume pour 50% de leur patient. L'équipe de Nijkamp et al. (Nijkamp 2012) s'est intéressée au cancer avancé du rectum pour lequel ils évoquent une réduction significative du volume PTV au cours du temps de 1185 cm^3 à 1023

cm3. Cette étude a porté sur 28 patients et l'évaluation s'est effectuée grâce à des imageries tomodensitométriques hebdomadaires.

1.1.4 Prise en compte des incertitudes géométriques

Il est donc essentiel que le positionnement quotidien du patient sur la table de traitement soit précis afin que le traitement délivré soit une reproduction la plus fidèle possible de la planification.
Cependant, les incertitudes d'irradiation sont inévitables. Avec l'arrivée des techniques conformationnelles et afin d'harmoniser les pratiques, l'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) a publié deux rapports : ICRU reports 50 et 62 (ICRU 1993; ICRU 1999; Chavaudra 2001; Stroom 2002). Ces rapports définissent notamment les volumes d'intérêt, en fixant des marges de sécurité, afin de tenir compte des incertitudes portant :

- sur l'extension tumorale,
- les mouvements des organes ou du patient
- les imperfections de l'appareillage.

Les recommandations pour la définition des volumes ont été définies comme suit :

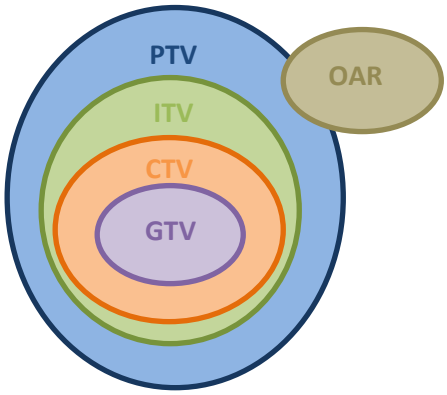


Figure 1: Illustration schématique du principe des volumes selon les recommandations de l'ICRU. GTV : volume tumoral macroscopique ; CTV : volume cible anatomoclinique ; ITV : marge interne ; PTV : volume cible prévisionnel ; OAR : organe à risque

Le volume tumoral macroscopique (Gross Tumour Volume, GTV) est le volume tumoral, mesurable palpable ou visible.

Le volume cible anatomoclinique (Clinical Target Volume, CTV) est le volume tumoral macroscopique et/ou microscopique. Il comprend le volume tumoral macroscopique ainsi qu'une marge considérant les risques d'envahissement en fonction des connaissances cliniques et selon l'interprétation du médecin.

La marge interne (Internal Target Volume, ITV) est ajoutée au CTV afin de prendre en compte tous les changements de positions et de forme de la tumeur dus aux mouvements physiologiques du patient comme la respiration, les battements cardiaques….Cette marge permet de définir un volume intermédiaire entre le CTV et le PTV.

La marge d'incertitude de positionnement (Set-up Margin, SM) est ajoutée au CTV pour prendre en compte les incertitudes et les manques de reproductibilité du positionnement du patient et de l'alignement des faisceaux d'irradiation pendant le traitement. Ces incertitudes peuvent correspondre à des variations de positionnement du patient, des incertitudes mécaniques des équipements, des incertitudes dosimétriques, des erreurs de transfert entre les différents équipements ou encore des facteurs humains.

Le volume cible prévisionnel (Planning Target Volume, PTV) constitue le volume le plus large englobant le CTV et prenant en compte toutes les incertitudes liées au patient (mouvements physiologiques), au positionnement quotidien ainsi que celles liées à l'appareillage. Le plan de traitement est déterminé de sorte que les plus hautes doses coïncident le plus précisément possible avec ce volume. L'ICRU recommande également une dose homogène au sein de ce volume comprise entre 95% et 107% de la dose prescrite. Le PTV doit, par conséquent, présenter des marges suffisantes afin de garantir une irradiation correcte du CTV mais aussi assez faibles afin de limiter l'irradiation des OARs, se situant souvent à proximité voire en chevauchement des volumes cibles. Initialement, les marges de sécurité ont été définies de façon empirique et dépendaient de la localisation anatomique, de la technique d'irradiation ainsi que de l'équipe médicale. Plus récemment, leur choix a été plus rationnel, établi à partir d'une quantification effective des déplacements et basé sur des modèles statistiques de probabilité de couverture du volume cible, tels que ceux proposés par M. van Herk et al. (Van Herk 2000; Van Herk 2004) et J.C. Stroom (Stroom 2002).
Ces études ont déterminé des variations moyennes pour un groupe de patient permettant de définir les marges à appliquer entre le CTV et le PTV. Mais, ces modèles, ajustés à l'échelle d'une population peuvent être inappropriés à l'échelle du cas particulier d'un patient. En effet, la connaissance des incertitudes individuelles d'un patient peut permettre de réduire les marges à appliquer au CTV pour la création du volume PTV et ainsi envisager une escalade de dose tout en diminuant les toxicités aux OARs (Bondar 2011).

Sur la Figure **2**, sont représentés les déplacements de l'isocentre de traitement par rapport à l'isocentre théorique I déterminé sur l'imagerie tomodensitométrique de planification pour cinq patients.

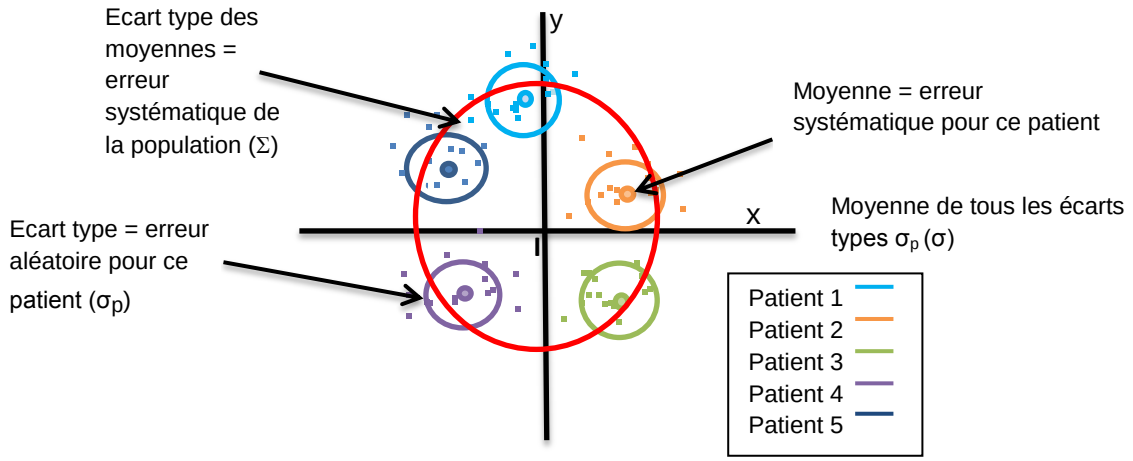


Figure 2: Schéma présentant un aperçu des erreurs aléatoires et systématiques pour une population de cinq patients. Chaque point représente une déviation géométrique (par rapport à l'isocentre) pour une séance donnée. La déviation moyenne est indiquée par un petit cercle et correspond à l'erreur systématique pour un patient donné. L'erreur aléatoire pour un patient est représentée par un cercle plus important. A l'échelle de la population, l'erreur systématique correspond à l'écart type des moyennes de chaque patient et l'erreur aléatoire correspond à la moyenne de tous les écarts types.

1.1.4 Techniques et moyens de réduction des erreurs

Imagerie Portale

La mise en place quotidienne des patients sur la table de traitement de l'accélérateur doit s'attacher à réduire les erreurs systématiques et aléatoires. Afin de favoriser la reproductibilité du positionnement et de limiter l'amplitude des mouvements des patients au cours de la séance d'irradiation, des moyens de contention adaptés à la localisation doivent être utilisés. Par exemple, les patients traités pour un cancer ORL sont le plus souvent immobilisés sur la table de traitement grâce à un masque personnalisé thermoformé pouvant maintenir la tête, le cou et les épaules. Le positionnement quotidien du patient est réalisé grâce à l'alignement de lasers sur des repères cutanés dans les trois directions de l'espace.

Régulièrement au début d'une séance de traitement, des images de contrôle 2D orthogonales MV (Méga-Volt) ou kV (kilo-Volt) sont acquises afin de confirmer la position du patient. Ces images sont superposées aux images de référence DRR, calculées à partir des images tomodensitométriques de planification du patient. La comparaison de ces images s'appuie sur un recalage des structures osseuses. Le positionnement du patient est jugé satisfaisant si l'écart est inférieur à un seuil défini par l'équipe pour la procédure d'irradiation concernée. Dans le cas contraire, un repositionnement de patient est envisagé. La valeur des seuils de décision est directement corrélée aux contentions utilisées, à la technique de traitement, à la localisation traitée ainsi qu'à la précision des systèmes d'imagerie utilisés voire à l'état général du patient. Ces seuils doivent être établis, pour chaque procédure, en mesurant sur un nombre de patients donné, le déplacement du patient par rapport à sa position initiale définie

lors de l'acquisition de l'imagerie tomodensitométrique. A l'Institut de Cancérologie de Lorraine, nous appliquons un seuil de 5 mm pour le positionnement des patients traités pour un cancer de la prostate dont la contention consiste en un cale-genou et un cale-pied (Monod 2003). Pour les patients ORL maintenus au niveau de la tête et des épaules par un masque thermoformé à 5 points d'attache, le seuil de décision est de 3 mm (Lapeyre 2004). Les patients traités dans une intention palliative bénéficient d'un repositionnement au-delà d'un seuil de 8 mm.

Dans la pratique standard de la radiothérapie, seule la bonne position du patient (et non de la tumeur) sous l'accélérateur est contrôlée par imagerie portale 2D en ne visualisant que les tissus osseux, les cavités aériennes et les limites du patient. Or les mouvements des organes ne sont pas spécialement corrélés au mouvement osseux ; par exemple, la prostate se déplace par rapport aux structures osseuses en fonction du remplissage de la vessie et/ou du rectum. Dans une étude sur 20 patients traités par une technique RCMI pour un cancer de la prostate, Cazoulat et al.(Cazoulat 2009) ont quantifié le déplacement de la prostate par rapport aux structures osseuses et ont rapporté des écarts maximum de 16,5 mm en antéro-postérieur, de 11,4 mm en supéro-inférieur et de 3,3 mm en latéral. Un positionnement focalisé sur les structures osseuses ne garantit donc pas une irradiation optimale du volume tumoral (Pouliot 2006).
C'est pourquoi, les industriels de la radiothérapie se sont attachés à développer de nouvelles options de radiothérapie guidée par l'image (IGRT) sur les appareils de traitement ouvrant la possibilité de contrôler et d'ajuster le positionnement de la tumeur au cours du traitement.

Les systèmes d'IGRT

Les différents systèmes d'IGRT sont basés sur une imagerie planaire ou volumique, irradiante ou non, qui permet de localiser la cible tumorale soit par visualisation directe des tissus mous soit par visualisation indirecte à partir de marqueurs radio-opaques implantés au sein de la tumeur. Tous permettent une réduction des incertitudes géométriques du positionnement de la tumeur entre les séances d'irradiation. Certains sont également adaptés au suivi de la tumeur pendant la séance, réduisant les incertitudes intra-fraction.

Les systèmes d'IGRT peuvent se classer en différentes catégories de la façon suivante (De Crevoisier 2007):

Systèmes IGRT basés sur l'imagerie planaire :

Cette modalité ne permet pas de visualiser directement la tumeur mais suit des marqueurs radio-opaques implantés au sein du volume tumoral préalablement au traitement. Une superposition des images acquises lors de la séance de traitement et des DRRs calculées à partir de l'imagerie tomodensitométrique de planification est réalisée en se basant sur ces marqueurs implantés.

- **Les systèmes d'imagerie externes**
  Le système d'imagerie du Cyberknife™ (Accuray®) (Figure **3**) fait partie de cette catégorie ainsi que celui du système ExaTrac® (BrainLAB) (Figure **4**). Ces deux

appareils présentent deux tubes à rayons X installés dans la salle de traitement couplés à deux détecteurs plats et permettent l'acquisition d'images 2D. Ces systèmes commandent des tables de traitement robotisées, à six degrés de liberté, se déplaçant automatiquement à distance pour un positionnement très précis de la tumeur en fonction des résultats de l'imagerie. L'avantage de ces deux systèmes réside dans la correction des mouvements intra-fraction ; ceci est rendu possible grâce à la modélisation des mouvements internes, représentés par le déplacement de marqueurs implantés, par rapport aux mouvements externes, mesurés par des dispositifs infrarouges détectant des marqueurs réflectifs placés sur la peau du patient (ex : irradiation synchronisée à la respiration).

- **Les systèmes d'imagerie embarquée**
  Ils utilisent la technologie d'un détecteur plat monté sur le bras de l'accélérateur pour l'acquisition d'images 2D orthogonales. Pour les systèmes kilo-Volt ce détecteur est couplé à une source de basse énergie kV, l'ensemble positionnée orthogonalement par rapport au faisceau de traitement et pour les systèmes MV, il est combiné au faisceau de traitement. Trois constructeurs commercialisent ces types d'imageries: Varian avec le système kV-OBI (On-Board-Imager®) (Figure **5**), Elekta Synergy™ propose le système kV-XVI (X-ray Volume Imaging) (Figure **6**) et Siemens commercialise le système MVision™ (Figure **7**). Ces systèmes constituent les modalités d'IGRT les plus répandues. Des tables robotisées à 4 degrés de liberté (3 mouvements de translations et un mouvement de rotation) et mobilisables à distance permettent l'alignement du patient en appliquant le vecteur de correction établi par la superposition des images acquises lors de la séance et celles de l'imagerie tomodensitométrique de planification.

IGRT basée sur l'imagerie volumique :

Cette modalité d'IGRT autorise la visualisation directe des tissus mous. L'image du patient au cours du traitement est reconstruite en trois dimensions et peut être superposée directement sur l'image tomodensitométrique de planification pour comparaison et quantification des écarts de positionnement de la tumeur et non uniquement les structures osseuses environnantes. Des tables robotisées se déplaçant à distance et accompagnant les différents systèmes d'imagerie favorisent la précision et la sécurité des traitements.

- Les scanographes sur rails combinés à l'accélérateur (Aoki 1987; De Crevoisier 2006). Ils combinent l'accélérateur linéaire à un scanographe mobile sur rail placé dans la salle de traitement et générant des images kV-CT équivalentes à celles utilisées pour la planification des traitements. La table de traitement est commune au scanographe et à l'accélérateur.

- La tomothérapie hélicoïdale (Mackie 2003) (Figure **8**)
  Elle associe un scanner hélicoïdal à un accélérateur linéaire monté sur le statif du scanner. La rotation continue du statif ainsi que le mouvement de translation de la table permet de générer des images tomodensitométriques, MV-CT en utilisant le faisceau de traitement dégradé à 3,5 MV.

- La tomographie à faisceau conique (CBCT) (Figure **6 à 7**)
  Les systèmes d'imagerie embarquée décrits précédemment peuvent, par rotation du bras de l'accélérateur, permettre d'acquérir un grand nombre de projections bidimensionnelles permettant la reconstruction d'une image tridimensionnelle kV-CBCT (Jaffray 2002) ou MV-CBCT (Pouliot 2005) en fonction de la technologie.

IGRT utilisant des systèmes non irradiants

- Les systèmes échographiques sont adaptés aux cibles superficielles abdominales. Différents systèmes sont proposés : B-mode Acquisition and Targeting (BAT) (Kuban 2005) commercialisé par Nomos, i-beam commercialisé par Elekta et Son Array commercialisé par Varian. Deux coupes échographiques sont acquises, l'une dans le plan sagittal et l'autre dans le plan transverse. Les contours des organes provenant de l'imagerie tomodensitométrique de planification sont superposés sur les images échographiques. Par déplacement manuel de ces contours afin d'obtenir une bonne correspondance anatomique, le déplacement de la table est quantifié. Le patient peut ensuite être traité.

- Le système Calypso® 4D (Willoughby 2006) (Figure **9**) utilise des marqueurs de 8 mm de long (Beacon®), implantés par voie transrectale au sein de la prostate. Il utilise un détecteur plan placé au-dessus du patient qui communique avec les marqueurs par ondes radiofréquences afin d'aligner très précisément le volume tumoral. Ce système peut relever la position des marqueurs en continu pendant la séance.

- Le système d'imagerie surfacique tridimensionnelle AlignRT® (Vision RT) (Figure **10**) utilise des caméras 3D suspendues au plafond afin d'obtenir la surface 3D du patient. Les déplacements à appliquer afin de recaler l'image surfacique du patient avant traitement et celle de référence sont évalués. Cette option peut être mise à contribution pendant toute la durée du traitement dans le but de surveiller les mouvements intra-fraction du patient (toux, mouvements volontaire du patient…). Ce système n'autorise pas la surveillance de la position de la tumeur et nécessite donc d'être couplé à une autre imagerie par rayons X.

- Imagerie par résonnance magnétique (IRM) (Raaymakers 2009; Kerkhof 2010)
  Récemment une IRM 1,5 Tesla a été couplée à un accélérateur linéaire de 6 MV. L'intérêt de ce nouveau système d'imagerie dans la salle de traitement se justifie par la visualisation très précise des tissus mous pour un meilleur positionnement du patient mais aussi dans l'objectif d'adapter la distribution de dose à l'anatomie « du jour » du patient. Une dose élevée peut ainsi être délivrée à la tumeur macroscopique avec une précision stéréotaxique (Radiothérapie guidée par l'IRM).

Il faut remarquer pour tous ces systèmes qu'un contrôle de qualité rigoureux est à mettre en place afin de s'assurer de leur bon étalonnage. En effet un écart systématique entre ces systèmes et l'accélérateur se répercute directement sur la précision du positionnement du patient.

Dans le tableau **1** ci-dessous, sont résumées les caractéristiques des principaux systèmes d'IGRT en termes de précision du système, qualité image, types de cibles visibles, types d'incertitudes concernées et ordre de grandeur des doses supplémentaires apportées par l'imagerie.

Modalités	kV planaire		kV-CBCT	MV-CBCT	kV-CT	MV-CT	Echographie	Marqueurs	Reconnaissance de surfaces	IRM
Systèmes commerciaux	kV-OBI (On-Board-Imager®), Varian kV-XVI (X-ray Volume Imaging), Elekta Synergy™	Cyberknife™ (Accuray) Exactrac® (Brainlab)	kV-OBI (On-Board-Imager®), Varian kV-XVI (X-ray Volume Imaging), Elekta	MVision™ (Siemens)	Scanographe sur rails EXaCT (Varian/General Electric) PRIMATOM (Siemens)	Hi-Art (Accuray)	Son Array (Varian) BAT (Nomos) i-Beam (Elekta)	Calypso® 4D	Align RT (Vision RT) Exactrac IR (Brainlab)	Non commercialisé (Prototype)
Données acquises	Radiographie/ Fluoroscopie	Radiographie	Tomographie	Tomographie	Tomographie	Tomographie	Echographique	Coordonnées des marqueurs	Image surfacique 3D de la peau	IRM
Données de référence	DRR	DRR	CT de planification	CT de planification	CT de planification	CT de planification	CT de planification	Coordonnées des marqueurs	Image surfacique 3D de la peau	IRM pré-traitement
Qualité image	Bonne résolution haut contraste	Bonne résolution haut contraste	Bonne résolution haut contraste Faible résolution bas contraste	Mauvaise résolution bas contraste Pas d'artéfact métallique	Qualité image diagnostique	Mauvaise résolution bas contraste Pas d'artéfact métallique	Bonne résolution bas contraste	NA	NA	NA
Cibles visibles	Structures osseuses/ Fiduciaires/ Marqueurs	Structures osseuses/ Fiduciaires/ Marqueurs	Structures osseuses/ Fiduciaires/ Marqueurs/Tissus mous	Structures osseuses/ Fiduciaires/ Marqueurs/Tissus mous	Structures osseuses/ Fiduciaires/ Marqueurs/Tissus mous	Structures osseuses/ Fiduciaires/ Marqueurs/Tissus mous	Structures osseuses/ Fiduciaires/ Marqueurs/ Tissus mous	Marqueurs	Peau du patient	Osseux / mous
Potentiel de réduction des incertitudes	Inter et intra-fraction	Inter et intra-fraction	Inter-fraction Planification adaptée	Inter-fraction Planification adaptée	Inter-fraction Planification adaptée	Inter-fraction Planification adaptée	Inter et intra-fraction	Inter et intra-fraction	Inter et intra-fraction	Inter-fraction
Précision	≤ 2 mm (Jaffray 1999; Klein 2009; Marguet 2009b)	Cyberknife : < 0,95 mm (Muacevic 2006) pour cible statique et ≤ 1,5 mm pour cibles mobiles (Al Khawaja 2011) Exatract : ≤ 0,7 mm (Josset 2012)	≤ 2 mm (Jaffray 1999; Klein 2009; Marguet 2009b)	≤ 2 mm (Jaffray 1999; Klein 2009; Marguet 2009b)	< 0,5 mm (Court 2003)	2 – 1 mm (conditions non stéréotaxiques – stéréotaxiques)(Langen 2010)	BAT : différence moyenne max de 2,7 ±4,5mm/fiduciaires (Langen 2003)	≤ 1 mm (Balter 2005)	< 1 mm	Non évaluée
Dose délivrée à l'isocentre	0,1 à 0,8 mGy/cliché (Marchesi 2012; Stock 2012)	Exactract : 0,1 mGy/2 projections (Lisbona 2008) Cyberknife : 0,2 à 0,9 mGy/2 projections	9 à 53 mGy/kV-CBCT en fonction du protocole utilisé (Delpon 2012)	40 à 90 mGy/MV-CBCT (Delpon 2012) Prise en compte possible de la dose dans le plan de traitement	Environ 15 mGy(Delpon 2012)	De 7 à 21 mGy/MV-CT (Shah 2012) Prise en compte possible de la dose	Non irradiant	Non irradiant	Non irradiant	Non irradiant

Tableau 1 : Caractéristiques des principaux systèmes d'IGRT



Figure 3 : Système ™ (Accuray®)



Figure 4 : Exactrac (Brainlab)



Figure 5 : Système d'imagerie embarquée kV On-Board Imager® (Varian)



Figure 6 : Système d'imagerie embarquée X-Ray volume Imaging (Elekta)



Figure 7 : Système d'imagerie embarquée MV-Vision (Siemens)



Figure 8: Tomotherapy (Accuray®)



Figure 9 : Système Calypso®

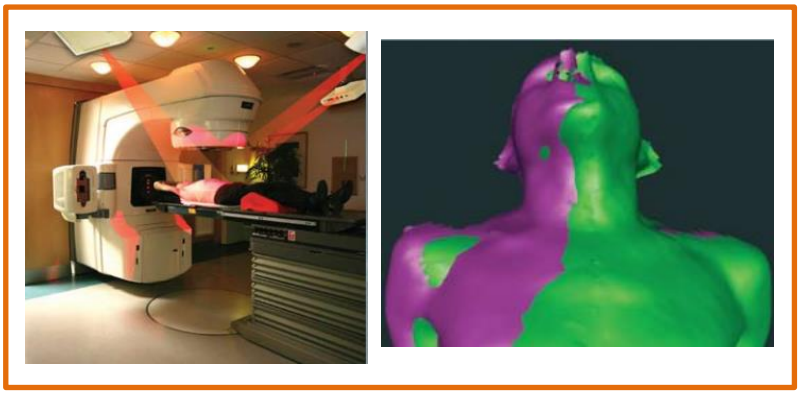


Figure 10 : Align RT® (Vision RT)

L'IGRT vise à vérifier la justesse du positionnement de la tumeur du patient. Particulièrement recommandée pour les nouvelles techniques de radiothérapie conformationnelles avec modulation d'intensité, elle potentialise leurs bénéfices cliniques et contribue à l'augmentation de la sécurité des traitements et à la limitation des erreurs de positionnement des volumes tumoraux. L'objectif de l'IGRT est de réduire l'erreur systématique et aléatoire afin de délivrer un traitement de haute précision et de haute exactitude (Figure **11**).



Haute précision, haute exactitude	**Haute précision, faible exactitude**	**Faible précision, haute exactitude**	**Faible précision, faible exactitude**
Erreur moyenne faible	Erreur moyenne élevée	Erreur moyenne faible	Erreur moyenne élevée
Déviation standard faible	Déviation standard faible	Déviation standard élevée	Déviation standard élevée

Figure 11 : Schéma présentant la précision et l'exactitude en fonction de l'erreur moyenne (systématique) et de la déviation standard (erreur aléatoire). L'objectif de l'IGRT est d'obtenir une haute précision et une haute exactitude du traitement.

Son implémentation peut poser la question d'une réduction des marges entre le CTV et le PTV, dont la valeur est directement associée à une toxicité pour les OARs et à une contrainte d'escalade de dose pour les volumes cibles. Cependant, une vigilance s'impose car l'IGRT ignore les incertitudes de délinéation des volumes qui restent, même avec l'apport de la multi-modalité, les principales sources d'erreur systématiques de la chaine de traitement (Korreman 2010).

Des modifications progressives de l'anatomie du patient peuvent se produire et modifier la répartition de dose au sein de son corps pouvant engendrer un sur/sous-dosage du volume cible et/ou un surdosage des OARs (Hansen 2006; Cazoulat 2011) De telles variations de dose ne peuvent être appréhendées par le recours à un processus d'IGRT seul. Cependant, les systèmes d'IGRT basés sur des acquisitions volumiques d'images, semblables aux images tomodensitométriques utilisées pour la planification des traitements, peuvent permettre la reconstruction de la distribution de dose de la séance de traitement ouvrant l'ère de la radiothérapie guidée par la dose, DGRT (Dose Guided Radiotherapy) que nous allons aborder dans le paragraphe suivant.

1.2 LA RADIOTHERAPIE GUIDEE PAR LA DOSE (DGRT)

1.2.1 Définition

La radiothérapie guidée par la dose offre la possibilité de vérifier la dose délivrée dans le corps du patient à différents moments au cours du temps et d'ajuster le traitement en fonction de la dose déjà reçue par le patient (Pouliot 2006). Le calcul de la distribution de dose requiert une imagerie volumique compatible (kV/MV-CBCT ou kV/MV-CT) informant de l'anatomie du patient sur la table de traitement. Le recours à des imageries répétées au cours du traitement permet d'évaluer l'impact dosimétrique d'un changement anatomique (une perte de poids, une régression tumorale, un œdème, un mouvement des organes) en comparaison à la distribution de dose initiale ; le but étant de donner à l'oncologue radiothérapeute des éléments quantitatifs d'appréciation permettant de corriger ces différences dans la distribution de la dose.

1.2.2 Calcul de la répartition de dose délivrée

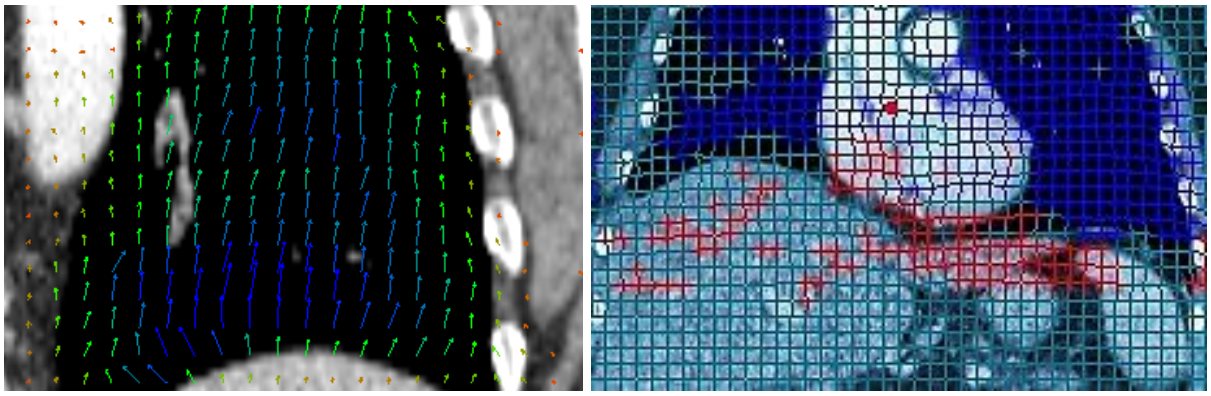
Le calcul de la répartition de dose délivrée demande la superposition des images acquises lors du processus d'IGRT sur les images tomodensitométriques de planification du traitement afin que les deux imageries se situent dans un même repère. Les paramètres d'irradiation (taille de champ, orientation des faisceaux, fluence,…) initialement utilisés sur l'imagerie de planification peuvent ensuite être copiés sur les images acquises en position de traitement. La distribution de dose réellement délivrée au patient peut ainsi être calculée ; plusieurs auteurs parlent de « dosimétrie du jour » (Van Zijtveld 2010). Ce calcul dosimétrique requiert la conversion du signal de chaque voxel en coefficient d'atténuation des photons, adapté au spectre en énergie du type d'imagerie. Pour cela une courbe de calibration permettant de convertir les Unités Hounsfield (UH) à la densité des tissus doit être renseignée dans le logiciel de calcul de distribution de dose. (Chen 2006; Yoo 2006; Yang 2007; Guan 2009; Hatton 2009). Des corrections d'images permettant de diminuer les artéfacts et de compenser le manque de tissus (champ de vue trop petit, nombre de coupes transverses trop faible) peuvent également être mises en œuvre afin d'améliorer la précision du calcul de dose (Chen 2006). La problématique se rapportant à la précision du calcul de dose sur l'imagerie tomodensitométrique sera discutée plus largement dans le chapitre 2 de ce travail.

1.2.3 Méthodes d'évaluation de l'impact dosimétrique

L'acquisition répétée d'images du patient dans la salle de traitement a pour but d'évaluer les déviations entre la dose délivrée et la dose planifiée pour les différents volumes cibles et OARs au cours du traitement.

Premièrement, ces déviations peuvent être quantifiées grâce à des calculs d'histogramme dose- volume (HDV) qui constitue l'outil communément employé par les équipes médicales. Néanmoins, l'établissement de ces HDVs exige une nouvelle délinéation manuelle des volumes d'intérêt sur chaque coupe transverse occasionnant un temps de travail considérable pour les médecins. Cette étape manuelle est d'ailleurs assujettie aux variations intra et inter-opérateur qui peut affecter la qualité du traitement (Geets 2005). De nombreuses équipes ont mené des études de ce type pour quantifier l'impact dosimétrique des variations anatomiques. (Robar 2007; Cheung 2009; Mechalakos 2009; Orban de Xivry 2010; Graff 2012a).
D'autre part, l'établissement des HDVs nécessite également d'intégrer le mouvement des organes dans le plan de traitement et de s'intéresser au problème de reconstruction de la dose dans un organe qui se déforme ; la difficulté étant de suivre le déplacement de chaque voxel de chaque organe dans le temps. L'anatomie osseuse du patient subit des mouvements rigides tandis que les changements physiologiques comme la fonte tumorale, la perte de poids ou encore l'œdème entrainent des déformations locales des tissus.
Le suivi de mouvements rigides peut être facilement modélisé grâce à des algorithmes de recalage rigides (RR) par des déplacements globaux linéaires et/ou en rotation puisque la position relative de toutes les structures osseuses reste inchangée avant et après le mouvement. Cependant, ce type de recalage se révèle insuffisant pour la modélisation des déformations locales justifiant l'usage d'un recalage non-rigide (ou déformable) (RD).

Certains auteurs (Zhang 2007; Castadot 2008; Tsuji 2010) ont mis en œuvre un recalage d'image déformable permettant de calculer les vecteurs de transformation entre les voxels des séries d'images tomodensitométriques de planification et ceux des séries acquises au cours du traitement construisant ainsi une carte de vecteurs de transformation (Figure **12**). Un tel recalage permet de s'affranchir de la délinéation manuelle et de créer automatiquement les contours des structures déformées sur les images volumiques per-traitement. L'application de la carte de vecteurs aux distributions de dose offre la possibilité de sommer les doses provenant de différentes imageries et de générer ainsi des HDVs cumulatifs pour les volumes cibles et les OARs. (Lee 2008; Castadot 2011). Cette estimation de dose peut ensuite être utilisée comme préalable pour une *ré*-optimisation du plan de traitement, stratégie désignée sous le terme de radiothérapie adaptative.



(a) (b)

Figure 12 : Matrice de déformation affichée sous forme de champ de vecteurs en (a) et sous forme de grille en (b). La couleur des vecteurs où des lignes de la grille dépendent du sens de déplacement en 3D.

Deuxièmement, les distributions de dose planifiées et délivrées peuvent être comparées en établissant des cartes de différences de dose. Hu et al (Hu 2011) ont établi des cartes en trois dimensions en distinguant, grâce à des indications colorées, les différents seuils de variations dosimétriques : bleu pour une diminution de dose inférieure à -3%, rouge pour une augmentation supérieure à 3% et vert entre les deux seuils (Figure **13**). De façon similaire aux projections d'intensité maximale (MIP) calculées en scanographie diagnostique, ils compressaient les informations dosimétriques des images en deux projections orthogonales qu'ils fusionnaient aux DRRs. Cette méthode favorisait la visualisation rapide des zones de d'augmentation de dose et de diminution de dose sans nécessiter une vérification sur chaque coupe transverse.

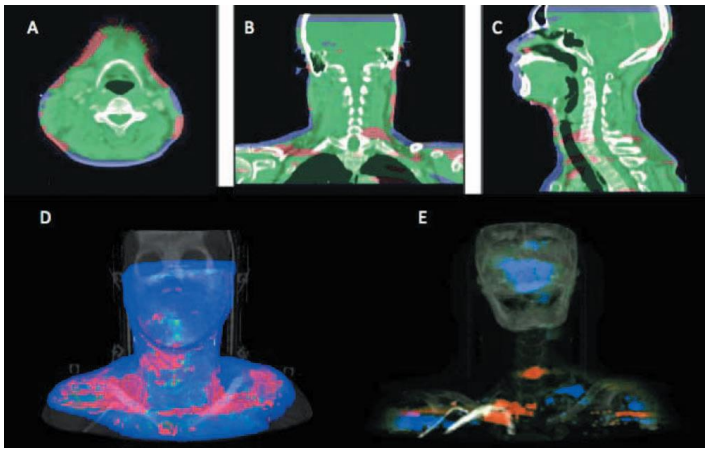


Figure 13 : D'après Hu et al. Cartes de différences de doses (a) vue transverse, (b) vue coronale et (c) vue sagittale. (d)MIP avec visualisation des zones de surdosage et sous-dosage ; (e) MIP sans visualisation de la zone de sous-dosage due à la peau.

Une autre méthode de comparaison a été mise en œuvre par l'équipe de Marguet (Marguet 2009a). Ils se sont attachés à développer un outil d'évaluation des distributions de dose planifiées et délivrées pour des patients traités pour un cancer ORL. Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un indice δ dérivé de la définition de l'indice γ combinant simultanément un test d'écart de distance à un test d'écart de dose pour la comparaison de la distribution de dose

délivrée à celle planifiée (Low 1998). Ils utilisaient un calcul de l'indice δ local, c'est à dire que pour un voxel donné, le pourcentage de différence de dose entre les deux distributions était défini par rapport à sa valeur calculée sur l'imagerie tomodensitométrique de planification. Cet indice était calculé pour toutes les coupes transverses des acquisitions tomographiques CBCT. Lorsque la comparaison pour un voxel donné respectait les seuils de tolérance en dose et en distance (3%-3 mm par exemple), l'indice δ est inférieur ou égal à 1 et ils lui attribuaient une couleur verte pour la visualisation. Dans le cas d'un indice δ qui ne respectait pas les tolérances (supérieur à 1), ils ont défini des signes positifs et négatifs. Ils attribuaient un signe négatif et une couleur bleue pour indiquer une diminution de dose et un signe positif et une couleur rouge pour une augmentation de dose par rapport à la planification. Les faibles doses (< 10 Gy) étaient exclues de leur analyse ainsi que les pixels situés en dehors des contours du patient (Figure **14**).

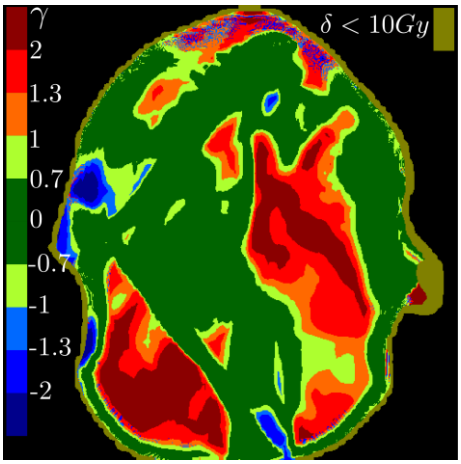


Figure 14 : D'après Marguet. Les pixels situés dans les tolérances sont représentés en vert. Ceux colorés en bleu matérialise un sous-dosage et ceux en rouge, un surdosage par rapport à la dose planifiée.

1.2.4 Décision de modification du traitement

La décision de modification du plan de traitement s'appuie sur un ensemble de points de contrôle et de valeurs seuils qui peuvent être déterminés en procédant à des études d'impact dosimétrique spécifique à une localisation et/ou un plan de traitement. En pratique, une telle modification peut être activée lorsqu'un impact dosimétrique de type augmentation de dose aux OARs ou aux volumes cibles ou une diminution de la couverture des volumes cibles est détectée. Pour d'autres cas d'irradiations incluant un volume tumoral additionné d'un volume ganglionnaire, des mouvements relatifs différentiels peuvent survenir entre les volumes invalidant l'utilisation d'un mouvement de table afin de réduire ces erreurs de positionnement (IGRT). De plus, dans des cas où la distribution de dose est proche des tolérances limites aux OARs, une correction d'alignement du volume cible en présence de mouvements différentiels, peut sur-exposer l'OAR (Graff 2012a). Tous ces cas cliniques peuvent justifier le recours à une radiothérapie adaptative que nous allons développer dans le paragraphe suivant.

1.3 LA RADIOTHERAPIE ADAPTATIVE (ART)

1.3.1 Définition

La radiothérapie adaptative (ART) a été introduite comme une boucle de rétroaction (cybernétique) dans la chaine de traitement du patient permettant de surveiller les variations individuelles du patient et de les incorporer pour une *ré*-optimisation du plan de traitement afin d'apporter une correction. Le potentiel de cette stratégie réside essentiellement dans l'intégration des changements spécifiques du patient dans la chaine de traitement augmentant ainsi la précision de l'administration du traitement et conduisant à une potentielle amélioration de son efficacité (Yan 1997; Yan 2010). Une escalade de dose ainsi qu'une diminution des complications aux tissus sains constituent les bénéfices attendus de cette stratégie (Brock 2010; Sonke 2010).

Sur la Figure **15** est représentée la chaine de traitement incluant l'étape de surveillance du positionnement par imagerie (IGRT). Les processus de DGRT ainsi que de radiothérapie adaptative (ART) pouvant être enclenchés pour l'évaluation du traitement délivré et la modification du plan de traitement sont également schématisés.

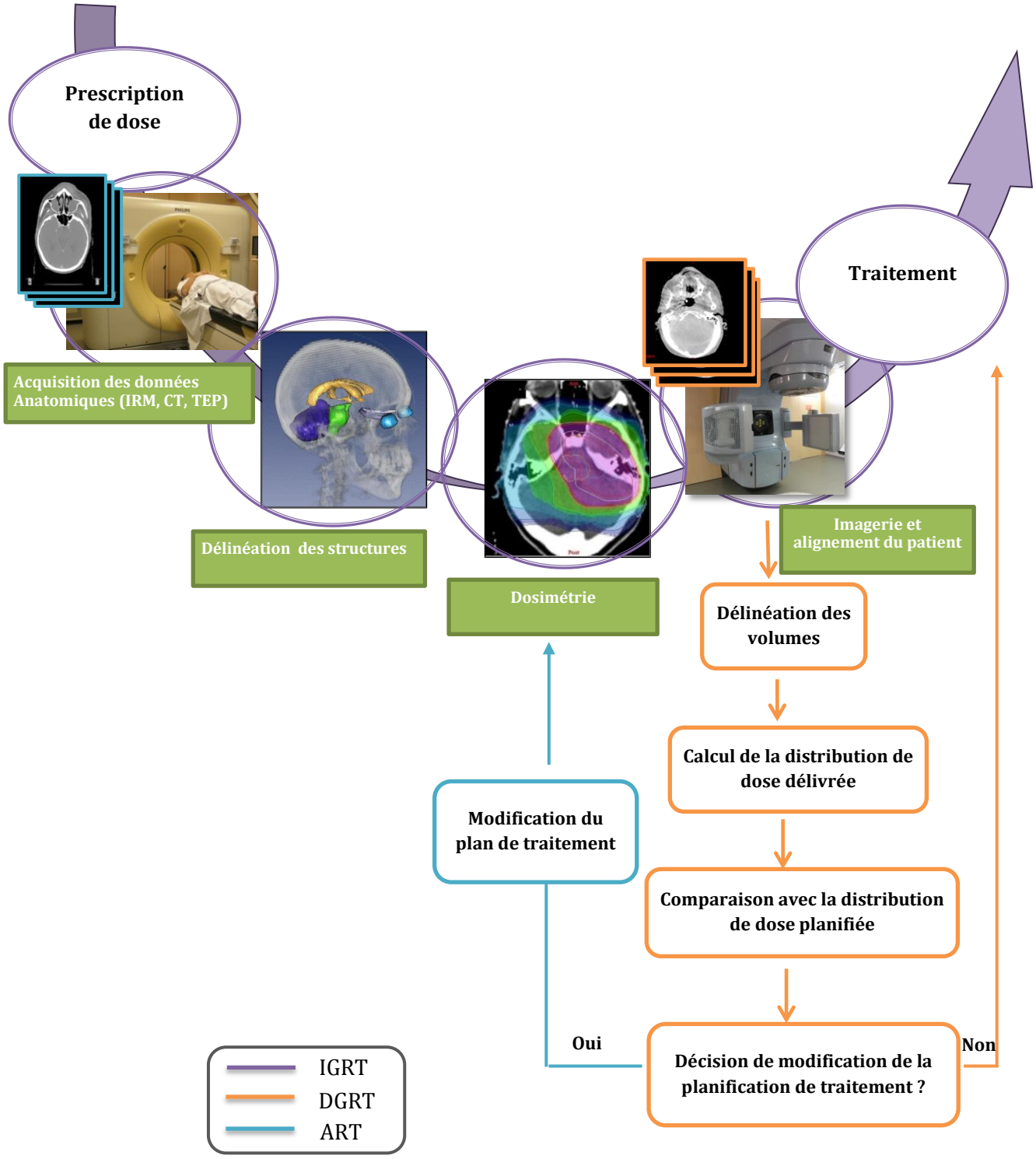


Figure 15 : Schéma représentant la chaine de traitement incluant la radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT), la radiothérapie guidée par la dose (DGRT) ainsi que la modification du plan de traitement (ART).

1.3.2 Les stratégies de radiothérapie adaptative

Préalablement à la séance d'irradiation, l'imagerie volumique générant l'information anatomique des patients sur la table de traitement peut être utilisée afin de définir des modifications du traitement du patient pour la séance suivante. L'adaptation du plan de traitement peut être conçue après le départ du patient et est alors dite « offline » (hors ligne). Elle permet de corriger des erreurs inter-fraction systématiques. Une autre possibilité est d'intégrer directement les modifications à appliquer à la séance en cours ; la stratégie est alors dite « online » (en ligne). Elle présente l'avantage de considérer les erreurs systématiques et aléatoires mais constitue la méthode la plus délicate à mettre en œuvre car elle doit s'appuyer sur un processus de décision rapide, imposé par la présence du patient sur la table de traitement de l'accélérateur linéaire.

Le type de stratégie implémentée, online ou offline va essentiellement dépendre du type de variation prépondérante à corriger, aléatoire ou systématique.
Les tumeurs prostatiques présentent une mobilité qui fluctue quotidiennement et de façon aléatoire en fonction du volume rectal essentiellement (Zelefsky 1999) et dans une moindre mesure du volume vésical (Melian 1997). Il en est de même pour les tumeurs du rectum et de la vessie pour lesquels le mouvement inter-fraction peut être important et aléatoire (Figure **16**). Les options « online », qui s'intéressent à la position « du jour » des volumes cibles et OARs pour la modification du plan de traitement constituent la stratégie la plus adaptée mais délicate d'implémentation surtout par manque d'outils pour une application clinique rapide. L'adaptation des traitements peut également s'orienter vers une stratégie offline avec, au choix, la création d'un volume ITV issu de l'union des volumes considérant l'amplitude maximale du mouvement ou par un volume considérant le positionnement moyen de la tumeur.

La problématique d'une anatomie qui varie de manière progressive dans le temps suscite une réflexion différente par rapport à celle évoquée précédemment car elle engendre une erreur systématique pour toutes les séances de traitement suivantes, erreur qui ne fait que croitre au cours du temps. Les localisations de la tête et du cou ou encore de la rate sont particulièrement concernées par cette problématique. Les patients traités pour des cancers ORL peuvent présenter des modifications anatomiques significatives dues à une fonte des volumes tumoraux et/ou ganglionnaires, une perte de poids, une altération de la masse musculaire ou encore un œdème (Barker 2004; Robar 2007; Lee 2008). Le traitement de la rate pour une splénomégalie myéloïde requiert également une adaptation des champs d'irradiation en cours de traitement due à une régression de la taille de la rate.
Ces variations progressives peuvent être corrigées grâce à une stratégie offline grâce par une *ré*-optimisation du plan de traitement afin de considérer la nouvelle anatomie du patient. Ce type de variations pose également le problème de la définition d'un seuil d'alerte pour la modification et de la fréquence des adaptations du traitement nécessaire par rapport aux conséquences dosimétriques générées.

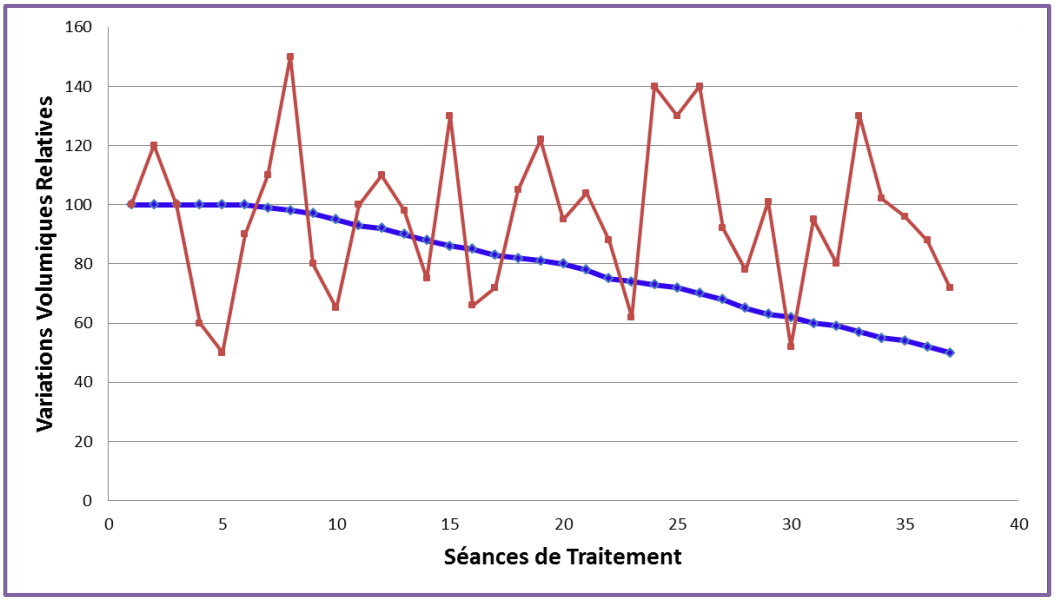


Figure16 : Variations volumiques relatives en fonction des séances de traitement. La courbe en rouge représente des variations aléatoires au cours du temps retrouvées pour des localisations prostate, vessie et rectum. La courbe en bleu représente des variations progressives au cours du temps, comme par exemple les cancers ORL, pulmonaire ou de la rate (Chiavassa 2013).

La radiothérapie adaptative vise à individualiser le traitement vis à vis de changements de position, de forme et/ou de taille de la tumeur ainsi que des variations anatomiques du patient afin que le traitement délivré le soit le plus fidèlement possible à celui planifié. Diverses équipes de recherche ont proposé différentes stratégies.

Adaptation de la définition des volumes

Elle consiste en l'utilisation des images volumiques acquises dans la salle de traitement dans le but d'affiner la définition des volumes cibles et OARs. Ainsi ces volumes ne sont plus déterminés sur la seule acquisition tomodensitométrique prétraitement mais sur plusieurs imageries acquises à des moments différents. Les nouveaux volumes cibles peuvent être créés soit, grâce à une opération d'union des volumes, tenant compte de leurs positions extrêmes au cours du temps, soit grâce à une évaluation de la position moyenne au cours du temps. Cette individualisation des volumes permet d'envisager une réduction des marges appliquées pour la création du PTV.

Dans une étude sur le traitement de cancers de la prostate, Nijkamp et al. (Nijkamp 2008) ont implémenté une adaptation des volumes de la prostate et du rectum spécifiquement à chaque patient. Les six premières séances étaient délivrées avec des marges CTV-PTV de 10 mm et une acquisition d'imagerie kV-CBCT était réalisée pour la détermination des volumes moyens de la prostate et du rectum. Un nouveau plan de traitement était ensuite généré, offline, en appliquant une marge de 7 mm au CTV moyen. Cette méthode contribuait à une bonne couverture dosimétrique du CTV ainsi qu'à la réduction des toxicités tardives à la paroi rectale avec une diminution de la dose moyenne de 4,8 Gy.

Hawkins et al. (Hawkins 2010) ont proposé une étude similaire sur des patients traités pour un cancer de l'œsophage où le volume du PTV était adapté en procédant à l'union des volumes délinéés sur les imageries kV-CBCT des quatre premières séances. Une marge réduite était utilisée pour l'élaboration d'un plan de traitement adapté, administré pour les séances suivantes. Le nouveau PTV présentait un volume plus faible de 51,6% (± 7%) par rapport au volume d'origine. L'évaluation dosimétrique, sur les CBCT hebdomadaires, du plan de traitement adapté a conduit à une bonne couverture du PTV ainsi qu'à une diminution significative des doses moyennes au cœur de même que le volume pulmonaire recevant 20 Gy.

L'équipe d'Harsolia et al. (Harsolia 2008) a travaillé sur 8 patients présentant un cancer du poumon. Le plan de traitement de référence était calculé avec un PTV délinéé sur une image tomodensitométrique acquise en respiration libre. Ils utilisaient ensuite un CBCT couplé au cycle respiratoire (4D) afin de délinéer d'une part, un PTV issus de l'union des PTV de toutes les acquisitions et d'autre part, un PTV adaptatif, prenant en compte la position moyenne du volume PTV. Ils montraient l'avantage de la stratégie adaptative qui permet une bonne couverture du volume cible tout en réduisant les marges à appliquer pour la prise en compte des mouvements aléatoires de la tumeur et des incertitudes de positionnement. Le volume du PTV était ainsi diminué de 15%, 39% et 44% avec respectivement les planifications utilisant l'union de PTV, adaptatives offline et online (correction quotidienne). La dose moyenne au poumon était réduite de 16%, 26% et 31% pour chacune de ces techniques.

Adaptation directe de la forme des champs d'irradiation

Cette stratégie permet d'adapter directement la forme des champs d'irradiation à la position, la taille et la forme du volume cible et/ou des OARs, évaluées sur l'imagerie volumique réalisée dans la salle de traitement.

Sur ce sujet, Mohan et al. (Mohan 2005) ont suggéré une méthode de correction online qui modifie chacune des intensités de faisceaux grâce à un algorithme de recalage déformable. Leur méthode s'appuie sur la mesure de la déformation locale des contours des volumes entre l'imagerie quotidienne kV-CT et l'image tomodensitométrique prétraitement afin de calculer la modification des intensités des faisceaux. Les nouvelles intensités des faisceaux sont ensuite converties en segments RCMI adaptés à la nouvelle anatomie du patient. Leurs résultats ont montré que pour deux patients, l'un traité pour une tumeur de la prostate et l'autre pour une tumeur ORL, cette méthode d'adaptation des intensités de faisceaux était équivalente à une *ré*-optimisation complète de la distribution de dose considérant l'anatomie du jour.

Hwang et al. (Hwang 2012) ont mené une étude sur cinq patients traités pour un cancer de la prostate incluant l'irradiation des aires ganglionnaires lymphatiques pelviennes. Une méthode de radiothérapie adaptative développée par Ahunbay et al. (Ahunbay 2010) a été testée et a permis de modifier les plans de traitement RCMI online afin de compenser des mouvements

inter-fraction indépendant de ces deux volumes cibles. L'ouverture du collimateur multi-lame (CML) était adaptée au positionnement quotidien des volumes cibles, de même que l'ajustement du poids des segments du traitement RCMI. Sans compensation du mouvement de la prostate, un centimètre de déplacement de la prostate a conduit à une diminution de la dose moyenne reçue par 95% (D95%) du volume de 14%. Si l'isocentre était simplement déplacé, la prostate recevait une dose correcte mais les volumes ganglionnaires subissaient un sous-dosage de 14% ± 6%. L'utilisation de la stratégie adaptative a réduit le changement moyen de la D95% à moins de 5% pour les deux volumes tumoraux.

Définition d'une bibliothèque de plans de traitement

Préalablement à l'irradiation, une bibliothèque de plans de traitement est déterminée en fonction du remplissage d'un organe (vessie, rectum…) corrélé au mouvement du volume cible. Lors d'un traitement quotidien, le volume de l'organe est déterminé sur l'imagerie volumique et le plan de traitement le plus adapté est appliqué pour la séance.

Cette stratégie a été développée par l'équipe de Bondar et al.(Bondar 2011). Ils ont présenté une étude portant sur le traitement du cancer de l'utérus dont les mouvements des organes sont corrélés aux changements volumiques de la vessie. Ils ont comparé deux stratégies de définition des volumes cibles spécifiques pour chacun des patients, à partir de plusieurs acquisitions kV-CT prétraitement. La première dite non-adaptative où un ITV permettait de tenir compte d'un changement de volume vésical de vide à rempli, et la seconde dite adaptative consistant en une bibliothèque de plans basée sur des volumes vésicaux intermédiaires. La stratégie de radiothérapie adaptative qui offrait le choix du plan de traitement en fonction du volume vésical du jour, permettait de réduire le volume de PTV à irradier et tout en favorisant la préservation des OARs.

Adaptation du plan de traitement en fonction d'une variation anatomique progressive

Pour des patients traités pour un cancer ORL, plusieurs études ont évalué les conséquences dosimétriques de variations anatomiques progressives ainsi que l'apport d'une *ré*-optimisation du plan de traitement afin de s'adapter à ces modifications au cours du temps (Wu 2002; Wu 2009).

L'équipe de Hansen et al. (Hansen 2006) a souligné l'importance de procéder à des acquisitions d'imagerie répétées au cours du traitement afin d'identifier les changements dosimétriques et d'assurer des doses adéquates aux volumes cibles tout en sécurisant la dose aux tissus sains.

Castadot et al. (2011) ont implémenté un algorithme de recalage déformable afin de calculer une dose cumulée provenant de quatre acquisitions MV-CT au cours du traitement. Ils ont évalué le bénéfice d'une stratégie adaptative basée sur une *ré*-optimisation des plans de traitement afin de compenser ces changements anatomiques. Le but était d'ajuster la distribution de dose délivrée à celle prescrite et ainsi de procéder à une compensation pour chaque voxel : augmentation ou diminution de dose en fonction du surdosage ou du sous-dosage évalué. Leurs résultats ont décrit un avantage de la *ré*-optimisation des plans de

traitement pour une meilleure couverture dosimétrique des volumes CTV et PTV. Une diminution de 10% de la dose à la cavité buccale et de 7,2% à 2% au canal médullaire était également visible.

1.3.3 Radiothérapie adaptative appliquée aux cancers de la tête et du cou (ORL)

Les cancers de la tête et du cou représentent une activité clinique conséquente à l'ICL puisque 195 nouveaux patients par an sont irradiés en radiothérapie dont 180 en 2012 ont bénéficié d'une technique par modulation d'intensité (RCMI par fenêtre glissante ou VMAT). Au sein de cette activité, les situations de changements anatomiques des patients ORL se révèlent assez fréquentes de même que les interrogations de l'équipe quant aux conséquences dosimétriques de ces variations. Les solutions proposées jusqu'à maintenant consistent en une nouvelle contention, une nouvelle acquisition d'imagerie tomodensitométrique ainsi que la réalisation d'une nouvelle optimisation du plan de traitement.

Pour une évaluation dosimétrique globale, la sommation des distributions de doses du patient provenant des différentes imageries acquises est requise. Actuellement, seuls des algorithmes de recalage rigides sont disponibles et validés dans les logiciels de planification des traitements. Or l'anatomie des patients subit des déformations locales potentiellement importantes et difficilement modélisables par des translations et rotations seules limitant la précision de ces algorithmes rigides pour ces cas cliniques.
De plus, la prise de décision d'une modification du traitement pose problème. En effet, à l'heure actuelle, ces décisions sont prises sur la base d'une régression tumorale et/ou d'une perte de poids et/ou d'un problème de positionnement du patient sur la table de traitement décelés par l'équipe au cours du temps. Aucun critère objectif et quantifiable ne nous garantit la pertinence et la justesse de cette décision.
De telles problématiques nous ont incités à aborder le sujet de la radiothérapie adaptative appliquée aux cancers de la tête et du cou pour notre travail.

Les cancers de la sphère ORL regroupent une grande diversité de cancers dont la tumeur primitive se situe au niveau des voies aérodigestives supérieures et touche un des principaux organes suivants (Figure **17**):

- Les cavités nasales
- Le sinus et l'éthmoïde
- La cavité buccale
- Le pharynx
- Le larynx

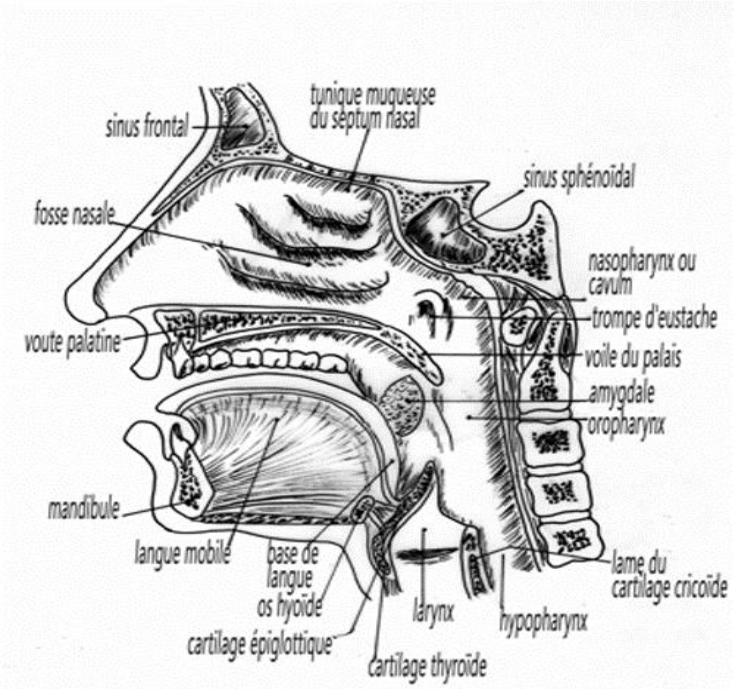


Figure 17 : Schéma de l'anatomie ORL

Dans cette zone anatomique, de nombreux OARs sont présents :

- Les voies optiques : cristallin, rétine, nerf optique, chiasma optique
- Les voies auditives : oreille interne, oreille moyenne
- Le tronc cérébral, la moelle épinière
- Les articulations temporaux-mandibulaires
- Les parotides et les glandes salivaires annexes
- Le larynx, le pharynx

Du fait de la présence de ces OARs à proximité des volumes cibles à irradier, la planification des traitements ORL est complexe. La difficulté du traitement de ces cancers est de parvenir à irradier ces volumes tumoraux avec une dose thérapeutique relativement homogène tout en limitant la dose aux OARs environnant. Des doses supérieures à un certain seuil aux OARs peuvent entrainer des effets indésirables : perte de l'audition, perte de la vision, paralysie ou encore une xérostomie (Debelleix 2010).

Les traitements par modulation d'intensité (RCMI, VMAT, Tomothérapie), où les gradients de dose peuvent être très importants et conformés aux volumes cibles, constituent des

techniques de choix pour obtenir une couverture optimale des volumes cibles tout en préservant les tissus sains. En pratique, le bénéfice de cette irradiation conformée aux volumes cibles peut être limité par la précision et la reproductibilité du positionnement quotidien du patient.

La région du cou étant flexible, les patients ORL nécessitent un positionnement précis et des systèmes de contention appropriés. Ces derniers consistent de façon habituelle en des masques thermoformés avec cinq points d'attache ainsi que des cales adaptées à la courbure du cou. Le menton du patient est relevé afin de maximiser la distance entre les champs d'irradiation et les glandes parotides. Généralement, les marges appliquées au volume CTV pour la prise en compte des incertitudes géométriques sont assez faibles ; dans notre pratique clinique, la marge appliquée pour la création du PTV est de 4 mm dans la direction droite-gauche et antérieure-postérieure et de 5 mm dans la direction cranio-caudale. Ces marges sont issues d'une étude antérieure de l'équipe où nous avions montré que 98% des déplacements mesurés grâce à l'imagerie portale étaient inférieurs à 4 mm et qu'aucun déplacement n'était supérieur à 5 mm (Lapeyre 2004).

1.3.1 Radiothérapie guidée par l'image des patients ORL

L'alignement des patients ORL préalablement à leur séance d'irradiation est réalisé grâce à un recalage rigide d'image basé sur des repères, les plus souvent osseux. La précision de cet alignement va dépendre des connaissances et des procédures de recalage des équipes. De plus, malgré l'utilisation de masques thermoformés, l'anatomie de la tête et du cou est assez déformable et les positions relatives des différentes zones anatomiques peuvent changer de façon quotidienne (Ahn 2009). Par conséquent, toutes les structures osseuses de la zone imagée ne peuvent pas être alignées simultanément (Birkner 2007; Van Beek 2010; Graff 2012a; Graff 2012c). Des compromis doivent être trouvés pour le choix des repères osseux utilisés pour le positionnement aboutissant à des régions anatomiques où le recalage n'est pas correct. Van Kranen et al. (Van Kranen 2009) ont exploité les données anatomiques de 38 patients (8,2 CBCT/patient). Ils ont montré que les incertitudes de positionnement, résiduelle après un processus d'IGRT, pouvaient être localement assez larges allant de 1,1 à 3,4 mm pour les erreurs systématiques et de 1,3 à 2,5 mm pour les erreurs aléatoires. Ils ont comparé des procédures d'alignement des patients répétées en se basant sur divers repères osseux : mandibule, vertèbres C1 à C3, vertèbres C3 à C5 et C5 à C7 et la vertèbre C7, larynx, os occipital et ont conclu que le positionnement focalisé sur les vertèbres C1-C3 conduit à une plus grande reproductibilité.

Van Beek et al. (Van Beek 2010) ont réalisé une étude prospective de recalage rigide d'images CT-CBCT en se basant successivement sur 12-13 régions d'intérêt : les vertèbres cervicales C1 à C7, la mandibule, l'os hyoïde, la fosse jugulaire, l'os occipital, le larynx et la région maxillaire. Cette étude a porté sur 50 patients ORL et a concerné 578 recalages CT-CBCT. Ils ont enregistré le nombre d'imagerie pour lequel l'erreur de positionnement pour

une ROI est supérieure à 5 mm de translation et/ou 5° de rotation. Un seuil de trois dépassements consécutifs de ces limites leur permettait de différencier une erreur aléatoire d'une erreur systématique conduisant à avertir le médecin pour une décision de *ré*-optimisation. Dans cette étude, le médecin a été alerté 52 fois mais seul un patient a bénéficié d'une adaptation de son plan de traitement. Ce faible nombre de modifications de plan de traitement est justifié par l'absence d'importance que constitue le bon positionnement de certaines ROIs pour certains patients. En effet une ROI peut constituer un OAR pour un patient tandis qu'elle représente un volume cible pour un autre patient. Ils ont ainsi évoqué la nécessité d'affiner le choix de la zone de recalage d'image pour chaque site tumoral. De plus, leur étude s'est focalisée sur les problèmes de positionnement des patients ORL mais ne considérait pas les problèmes de variations anatomiques par perte de poids ou fonte tumorale pour lesquels ils interpellaient sur le besoin d'une méthode de recalage déformable dont une validation adéquate était requise.

De façon similaire, Graff et al.(Graff 2012c) ont comparé, pour 11 patients tête et cou, l'impact dosimétrique de sept procédures d'alignement, automatique et manuelle sur six repères osseux différents : os sphénoïde, les sinus maxillaires droit et gauche, la mandibule, les vertèbres cervicales C1-C2 et la vertèbre thoracique T7. Ils ont rapporté des différences dosimétriques statistiquement significatives entre les procédures d'alignement avec des augmentations de dose maximale aux OARs supérieures à 3%. Ils ont indiqué la nécessité de standardiser les procédures de positionnement de patient et recommandent le choix des vertèbres C1-C2 comme référence pour le recalage des images. Ils ont en effet montré que cet alignement entraine une faible variation dosimétrique sur les OARs par rapport à la dose planifiée de même qu'une variation dosimétrique équivalente aux autres alignements pour la couverture des volumes cibles. Le choix des vertèbres C1-C2 comme référence pour la superposition des images apparaissait judicieux du fait d'une grande incidence des cancers de l'oropharynx et de la partie haute du cou qui apportaient des doses élevées à proximité de ces vertèbres. Cette référence assurait ainsi un positionnement correct de la partie inférieure du tronc cérébral et de la partie haute du canal médullaire pour le traitement.

1.3.2 Variations anatomiques des patients ORL

Beaucoup de patients ORL recevant une radiothérapie fractionnée montrent des modifications anatomiques pendant le déroulement de leur traitement (Figure **18**). Ces changements, incluant la fonte de la tumeur primitive ou des volumes ganglionnaires, la perte de poids ou encore l'apparition d'un œdème sont essentiellement attribuables à l'étalement du traitement sur sept semaines en moyenne ainsi que sur l'administration d'une chimiothérapie concomitante (Wu 2009).

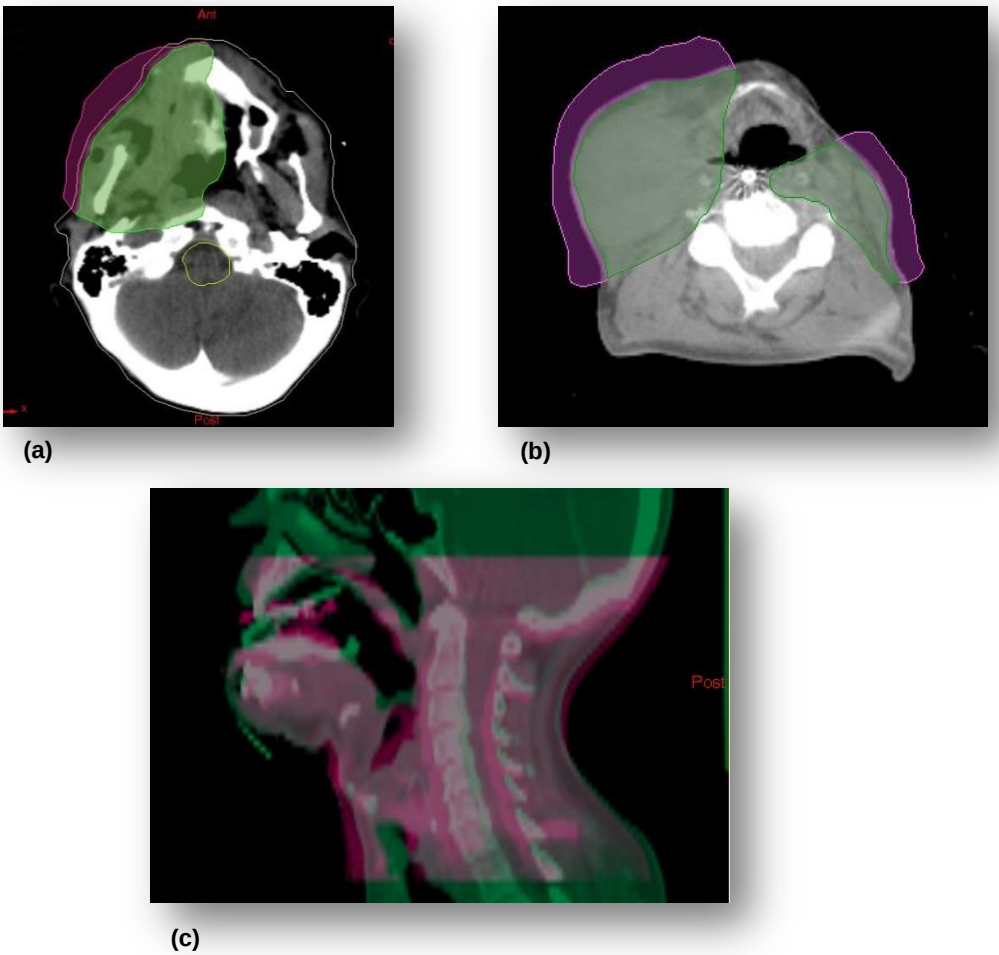


Figure 18 : Exemple de patients ORL présentant une fonte tumorale en (a) et (b) et un problème de positionnement dû à une courbure de la zone du cou variable (c)

Plusieurs auteurs ont conduit des études afin d'estimer ces modifications anatomiques. Barker et al. (Barker 2004) ont montré, pour 14 patients, une réduction du volume GTV de 1,8% par jour de traitement de même qu'un déplacement de ce volume au cours du temps. Des imageries kV-CT étaient acquises en salle de traitement trois fois par semaine. Les glandes parotides ont présenté une réduction de volume de 0,6% par jour de traitement ainsi qu'un déplacement latéral dans la direction médiane de 3,1 mm.

Hansen et al. (Hansen 2006) ont réalisé une étude sur 13 patients traités par une technique RCMI et ayant subi une acquisition tomodensitométrique d'évaluation en cours de traitement ($19^{ème}$ séance en moyenne). 5 patients ont présenté une fonte tumorale, 3 une perte de poids et 5 les deux. Une réduction du volume des parotides de 21,5% pour la glande gauche et 15,6% pour la glande droite a été observée. En revanche, ils n'ont pas retrouvé de changement volumétrique du GTV.

Robar et al. (Robar 2007) ont effectué des acquisitions tomodensitométriques hebdomadaires à 15 patients et ont montré une diminution globale de 4,9% du volume des parotides par

semaine. La région superficielle des deux parotides a montré un déplacement latéral vers la direction médiane de 0,91 ±0,9 mm pour la parotide gauche et 0,78 ±0,13 mm pour la parotide droite par semaine.

Dans leur surveillance de 10 patients sur imagerie kV-CT, Castadot et al. (Castadot 2009) ont également rapporté des réductions de volume de 3,2% en moyenne par jour de traitement pour le GTV tumoral et de 2,1% pour le GTV ganglionnaire. Ils ont également observé une fonte des parotides de 0,9% et 1% par jour de traitement pour la parotide homolatérale et controlatérale respectivement. L'analyse de positionnement des volumes a montré un mouvement du GTV tumoral de 1,3 mm, du GTV ganglionnaire de 0,9 mm et de la parotide homolatérale de 3,4 mm dans la direction médiane.

Cheung et al. (Cheung 2009) ont réalisé une étude sur 6 patients ORL surveillés au cours de leur traitement grâce à une imagerie embarquée MV-CBCT. Ils ont indiqué que les parotides étaient les seules à présenter une fonte et un mouvement unidirectionnel vers la direction médiane au cours des séances d'irradiation.

L'équipe de Cheng et al. (Cheng 2012) a évalué les changements anatomiques pour 19 patients atteints d'un cancer du nasopharynx localement avancé grâce à une imagerie tomodensitométrique et IRM après 30 et 50 Gy de traitement par RCMI. Les volumes cibles et OARs ont été délinéés à nouveau en s'appuyant sur le recalage des deux types d'imageries CT-IRM. Ils ont montré une perte de poids moyenne de leurs patients de 5,4% après 30 Gy et de 9,3% après 50 Gy. Les volumes cibles GTV ganglionnaires et tumoraux ont présenté une réduction volumique respective de 9,1 et 16,2% après 30 Gy et de 13,1 et 28,7% après 50 Gy. Les glandes parotides controlatérales et homolatérales ont elles-aussi montré une diminution de volumes au cours du temps jusqu'à 13% pour les parotides controlatérales et 27,5% pour les parotides homolatérales après 50 Gy.

Geets et al. (Geets 2007) ont surveillé l'anatomie de 10 patients grâce à une imagerie multimodale comprenant la TEP, l'IRM et le CT. Sur toutes les imageries, ils ont retrouvé une fonte tumorale progressive en fonction des doses d'irradiation des volumes cibles. L'imagerie TEP conduisait systématiquement à des volumes tumoraux plus faibles que les deux autres modalités pour la *ré*-optimisation du plan de traitement. L'équipe a ouvert la discussion sur le choix d'une adaptation des plans de traitement en fonction de la réponse biologique tumorale (Dose painting), visible sur l'imagerie fonctionnelle TEP. L'idée étant de délivrer une dose hétérogène dans le volume tumoral macroscopique en s'adaptant à la cartographie du comportement biologique du tissu tumoral.

1.3.3 Conséquences dosimétriques des variations anatomiques

Les conséquences dosimétriques des variations anatomiques par comparaison à la distribution de dose planifiée ont été rapportées par plusieurs équipes.

L'équipe de Hansen et al. (Hansen 2006) a également comparé les résultats dosimétriques obtenus grâce aux calculs de distribution de dose sur l'imagerie acquise à la 19ème séance en moyenne par rapport à la distribution de dose initiale. Une diminution de la couverture des volumes cibles était retrouvée ainsi qu'une augmentation de dose pour tous les patients au canal médullaire (de 0,2 à 15,4 Gy) ainsi que pour 85% des patients au tronc cérébral (de 0,6 à 8,1 Gy). Les doses aux parotides et à la mandibule étaient augmentées. Une adaptation du plan de traitement par *ré*-optimisation en cours de traitement a permis d'améliorer significativement les doses reçues par les OARs et la couverture des volumes cibles.

Le travail de Robar et al. (Robar 2007) sur 15 patients, dont le site tumoral est hétérogène, a conclu à une augmentation de la dose moyenne aux parotides de 2,6 ± 4,3 % à la parotide gauche et 0,2 ± 4,0 % à la droite. La dose maximale au tronc cérébral était majorée de 1,0 ± 5,8 %, celle à la partie supérieure de la moelle épinière de 0,2 ± 5,2 % et celle à la partie inférieure de la moelle était majorée de 2,2 ± 8,0 %.

Cheung et al. (Cheung 2009) ont rapporté pour six patients ORL que la variation de dose au canal médullaire est aléatoire mais semble tendre vers une augmentation de dose. Les volumes cibles ont bénéficié d'une couverture consistante.

L'équipe de Cheng et al. (Cheng 2012) a également procédé à une évaluation dosimétrique pour ses 19 patients en considérant leur anatomie après 30 et 50 Gy d'irradiation acquise par imagerie CT et IRM. Ils ont rapporté une augmentation de dose aux volumes cibles ainsi qu'aux OARs parotides, tronc cérébral et canal médullaire. Pour le tronc cérébral, 11% des patients ont présenté une dose supérieure à 54 Gy sur l'anatomie acquise après 30 Gy d'irradiation et 16% sur l'anatomie acquise après 50 Gy. 11% des patients ont présenté une dose supérieure à 45 Gy pour le canal médullaire sur l'anatomie acquise après 30 et 50 Gy d'irradiation. Ils ont évoqué la limitation de leur étude causée par l'absence d'utilisation d'un recalage déformable d'image afin d'augmenter la précision de la nouvelle délinéation ainsi que dosimétrique par prise en compte de la déformation locale du patient au cours du temps.

Wu et al. (Wu 2009) ont étudié les conséquences dosimétriques survenues chez 11 patients ORL surveillés au cours de leur traitement par imagerie kV-CT hebdomadaire. Une bonne couverture des volumes cibles a été établie et aucune différence dosimétrique n'a été retrouvée sur les OARs excepté les parotides où la dose s'élevait de 10% en cas de non *ré*-optimisation.

Graff et al. (Graff 2012a) ont réalisé une étude sur 10 patients ORL dont le processus IGRT sur imagerie MV-CBCT est basé sur le bon positionnement des volumes cibles. Les doses aux

volumes cibles ne différaient pas de plus de 5% de celles planifiées. Une augmentation de la dose au canal médullaire et au tronc cérébral était retrouvée mais sans corrélation chronologique. La dose moyenne aux parotides augmentait progressivement en fonction de la fonte tumorale. Ils ont également conclu que les variations dosimétriques résultaient davantage d'un problème de positionnement plutôt que d'une fonte tumorale.

Les variations anatomiques des patients ORL entrainant des conséquences dosimétriques aux volumes cibles et aux OARs ont été largement décrites dans la littérature. Cependant ces impacts dosimétriques dépendaient essentiellement de la géométrie de la distribution de dose initiale planifiée sur l'imagerie tomodensitométrique de référence ainsi que du cas clinique du patient. Une étude au cas par cas s'est donc révélée essentielle afin d'évaluer si un patient nécessitait un processus de radiothérapie adaptative.
La stratégie de radiothérapie adaptative pour les patients ORL consiste en une *ré*-optimisation du plan de traitement comme nous l'avons décrit précédemment.

1.4 PROBLEMATIQUE GENERALE

Le concept de la radiothérapie adaptative agit comme une boucle de rétroaction qui permet de surveiller et corriger au besoin la distribution de dose délivrée au patient afin de garantir son adéquation avec la planification du traitement validée par le médecin sur l'imagerie tomodensitométrique initiale. Les incertitudes liées à la position géométrique de la tumeur, excepté celles attribuées à la délinéation des volumes, peuvent être réduites ainsi que les marges CTV-PTV favorisant ainsi une diminution des doses aux tissus sains. Une escalade de dose aux volumes cibles peut aussi être envisagée. Beaucoup d'équipes s'accordent sur le bénéfice dosimétrique de la radiothérapie adaptative pour certains patients dont l'anatomie varie au cours du temps. Ce concept participe ainsi pleinement à la sécurisation des traitements de radiothérapie. Cependant il regroupe diverses étapes représentant une charge de travail supplémentaire considérable pour les équipes médicales ce qui ralentit son déploiement en clinique et le relègue au domaine de la recherche seule. De plus, tous les patients ne sont pas concernés par une modification de leur traitement et il s'avère compliqué d'anticiper les besoins car l'importance des conséquences dosimétriques est fortement dépendante de la géométrie de la distribution de dose initiale ainsi que du cas clinique du patient.
Les besoins se situent donc essentiellement dans la détection des patients exigeant une adaptation de leur traitement ainsi que dans la définition de critères de décision objectifs et quantifiables (Ahamad 2006; Hansen 2006; Sonke 2010; Castadot 2011). Peu d'équipes ont travaillé sur la définition de critères participant à une prise de décision rapide. Seul Marguet (Marguet 2009a) a spécifié un seuil pour la prise de décision de l'adaptation du plan de traitement pour leur outil dosimétrique. Ils ont indiqué qu'au moins 95% des pixels doivent présenter un indice δ inférieur à 1 autrement la divergence entre la distribution de dose délivrée et celle planifiée se révèle trop importante et le plan de traitement nécessite d'être modifié. Cependant, cet outil manque de spécificité dans le sens où une augmentation de dose importante est systématiquement détectée, or celle-ci ne correspond pas forcément à un dépassement des contraintes dosimétriques spécifiées par l'oncologue radiothérapeute. Au contraire, certaines zones critiques peuvent ne pas tolérer de faibles augmentations de dose sans excéder les contraintes et ne pas être détectées grâce à leur outil dosimétrique.

La radiothérapie adaptative met en œuvre des acquisitions d'imagerie volumique répétées pour un même patient dont la position et/ou l'anatomie varie au cours du temps. Pour une surveillance globale du traitement délivré, des cumuls des doses provenant de ces diverses imageries sont requises ainsi que la délinéation des structures sur chacune des imageries afin de générer des histogrammes dose-volume nécessaires à l'évaluation dosimétrique quantitative. Les recalages rigides d'images, habituellement utilisés en clinique, semblent limités pour le suivi des déformations locales du patient au cours du temps. Les recalages déformables d'images présentent, quant à eux, un intérêt manifeste puisqu'ils considèrent les

déformations locales du patient survenant au cours du temps. Ils génèrent une matrice de champs de vecteurs permettant de suivre le déplacement des voxels entre deux imageries qui peut être appliquée pour le calcul des cumuls de dose mais également pour la délinéation automatique des volumes sur l'imagerie volumique *per*-traitement. Cependant, le succès de leur implémentation dépend de leur précision et de leur justesse qu'il convient de déterminer (Van Beek 2010).

Notre travail s'est concentré sur l'amélioration du processus adaptatif dans le but de faciliter son implémentation clinique future.
Pour cela, nous avons développé un outil d'alerte dosimétrique simple, permettant de détecter rapidement une situation où un patient présente une distribution de dose qui s'écarte de celle planifiée initialement. L'objectif de cet outil était d'évaluer les variations dosimétriques du patient au cours de son traitement et d'alerter lorsque les seuils de tolérance définis par le médecin pour des organes d'intérêt étaient dépassés. Notre but était qu'il soit applicable directement au poste de traitement en utilisant les imageries CBCT acquises pour le positionnement du patient préalablement à l'irradiation. Cet outil a été testé de façon rétrospective sur plusieurs patients disposant d'imageries répétées au cours de leur traitement.

Dans un second chapitre, nous avons évalué la précision du calcul de la distribution de dose sur le système d'imagerie kV-CBCT (OBI, Varian Medical System) embarqué sur l'accélérateur linéaire. Effectivement, cette imagerie ouvre la possibilité de procéder au calcul de dose moyennant une courbe d'étalonnage permettant d'établir la relation entre l'atténuation contenue dans les voxels (en Unités Hounsfield) et les densités électroniques. Bien que le procédé d'acquisition soit similaire à celui du scanner, la qualité image diffère et nous nous sommes posés la question de la nécessité d'une courbe de conversion différente du scanner et adaptée à l'imagerie CBCT pour le calcul de dose. Nous avons également évalué la précision dosimétrique des calculs sur cette modalité d'imagerie en comparaison par rapport à notre imagerie tomodensitométrique de référence.
Dans le chapitre suivant, nous avons présenté le développement de notre outil d'alerte dosimétrique, sa validation et son utilisation pour plusieurs cas cliniques.
Dans le quatrième chapitre, nous avons évalué la précision d'un nouvel algorithme de recalage déformable, le Block Matching déformable, implémenté dans le logiciel de planification des traitements d'Isogray (Dosisoft®).

2 PRECISION DU CALCUL DE DOSE SUR IMAGERIE TOMOGRAPHIQUE CBCT

L'imagerie tomographique CBCT a été implémentée afin de valider le repositionnement des patients préalablement à leur séance d'irradiation. Son utilisation dans un objectif de calcul dosimétrique est issue d'un concept plus récent mais séduisant permettant une évaluation rapide de la distribution de dose délivrée et ce, sans besoin d'une imagerie tomodensitométrique supplémentaire.

Les calculs dosimétriques effectués sur l'imagerie tomodensitométrique requièrent la connaissance des coefficients d'atténuation (en Unités Hounsfield, UH) contenues dans les voxels de l'image et la conversion de ces UH en densité électronique nécessaire au logiciel de calcul de distribution de dose. Ces informations permettent de réaliser des corrections d'hétérogénéité autorisant une considération précise de la densité des différents tissus du patient. Cette courbe de conversion De-UH est à déterminer pour chaque technologie et doit être adaptée aux paramètres d'acquisition (kV et mAs) (Cozzi 1998).

Notre procédé de radiothérapie adaptative défini et présenté sur la Figure **15** exploite l'imagerie tomographique CBCT pour la surveillance du traitement délivré aux patients. La détermination d'une courbe de conversion De-UH pour cette imagerie constitue donc un prérequis indispensable de même que l'évaluation des incertitudes dosimétriques engendrées par sa mise en œuvre.

Ce chapitre présente tout d'abord le système d'imagerie embarquée du point de vue technologique. Puis le principe général de l'imagerie tomographique sera abordé suivi par la reconstruction tomographique spécifique à la technologie CBCT afin de discuter la qualité des images. Nous présenterons ensuite notre travail sur la mise en place et l'évaluation de la précision dosimétrique qui peut être obtenue à partir de l'utilisation de cette imagerie CBCT.

2.1 LE SYSTEME D'IMAGERIE EMBARQUE

2.1.1Présentation

Les systèmes d'imagerie embarquée de type kV-CBCT ont été introduits initialement par Jaffray et al. (Jaffray 1999) qui ont décrit la modification d'un accélérateur linéaire afin d'intégrer une imagerie radiographique et tomographique permettant la localisation de tissus osseux et mous. Ce système présente l'avantage de vérifier la position du patient de façon indépendante de la vérification des paramètres d'irradiation de l'imagerie MV standard.

A l'Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin (ICL), nous bénéficions du système d'imagerie OBI® (logiciel Version 1.5) embarqué sur un accélérateur iX commercialisé par Varian Medical Systems (Figure **19**).

Le système d'imagerie est doté de deux bras robotisés (de type ExactArm™) sur lesquels sont montés :

- Un tube à rayons X (G242), source de basse énergie, nommé KVS.
- Un détecteur plan en silicium amorphe (Paxscan 4030CB), nommé KVD.

L'axe de ce système d'imagerie est perpendiculaire par rapport à celui utilisé pour le traitement (MV).

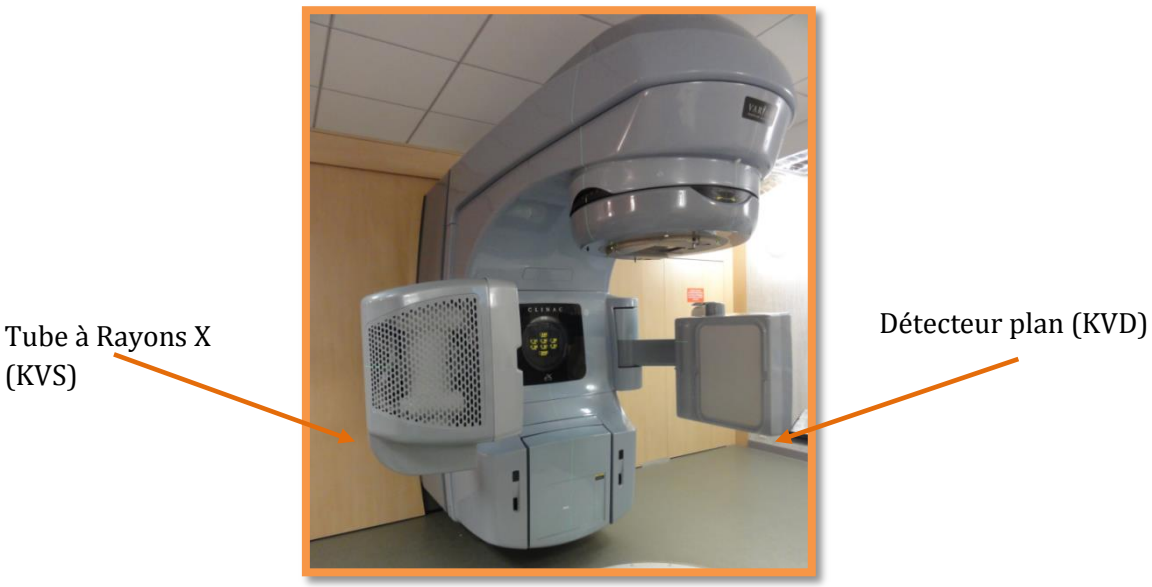


Figure 19: Photo de l'accélérateur iX avec l'option OBI (Varian Medical Systems)

La source kV est un tube RX constitué d'une anode rotative avec une pente de 14°. Le foyer de la source peut être de 0,4 ou 0,8. Le système de collimation permet une ouverture de

champ symétrique ou non allant de 7x7 cm² à 50×50 cm². La gamme de tension du tube est de 40 à 150 kV.

Le détecteur placé en opposition à la source, est un capteur plan mesurant 397 mm×298 mm, composé d'une matrice de 2048×1536 cellules de détection en silicium amorphe sur laquelle repose un scintillateur d'iodure de césium dopé au terbium (CsI(Tb)). Il s'agit donc d'un détecteur plan plein champ numérique à conversion indirecte et équipé d'une grille anti-diffusante (Figure **20**) : le faisceau de photons interagit avec la plaque de cuivre du détecteur par effet Compton. Les électrons résultant migrent jusqu'au scintillateur et y déposent leur énergie puis le scintillateur va réémettre une partie de cette énergie sous forme de photons de fluorescence. Certains de ces photons vont parvenir jusqu'à la matrice de photodiodes qui intègrent le signal optique sous forme de signal électrique ; chaque photodiode étant couplée à une cellule de la couche électronique TFT (Thin-Film-Transistor), qui contrôle la décharge électrique. Chaque couple photodiode-cellule TFT est associé à un pixel de la matrice sur laquelle va se former l'image, la photodiode constituant la surface active du pixel.

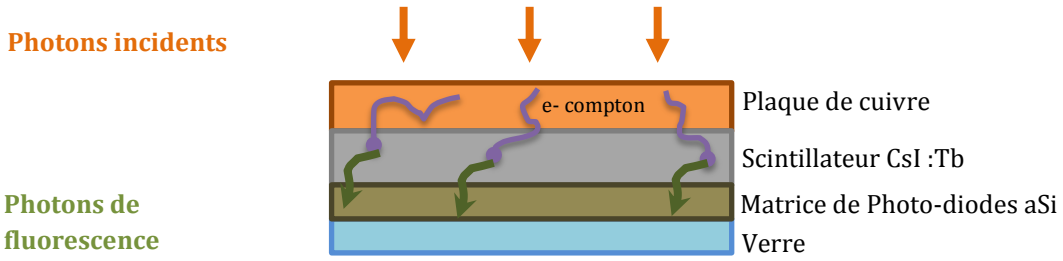


Figure 20: Principe de détection du KVD

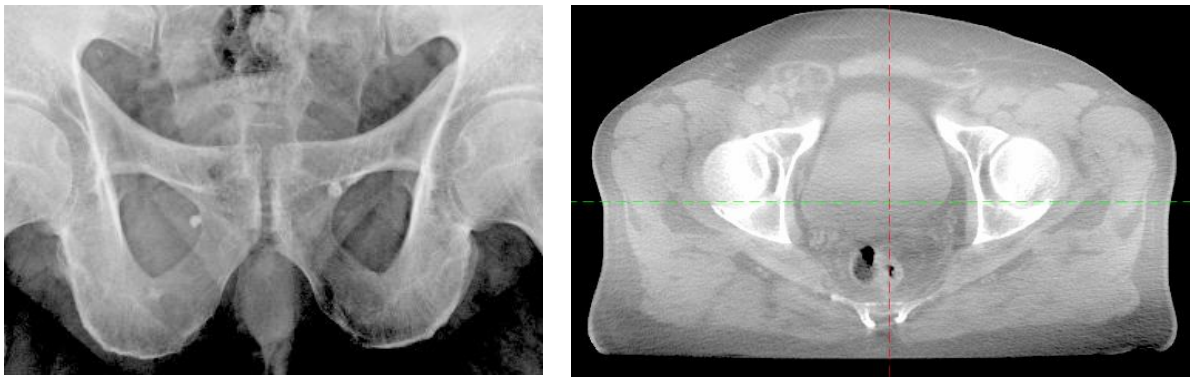
La distance standard entre la source et le détecteur est de 150 cm. La source peut être déplacée dans les directions verticales et longitudinales et le détecteur dans les deux mêmes directions ainsi qu'en latéral. La position standard de la source KVS est à 100 cm de l'isocentre dans la direction verticale et celle du détecteur KVD est à -50 cm de l'isocentre dans cette même direction.

Le système OBI® offre la possibilité de réaliser trois types de modalités d'imagerie :

- Une acquisition radiographique 2D permettant de détecter les mouvements inter-fractions et les erreurs de positionnement du patient
- Une acquisition d'images fluoroscopiques 2D permettant de prendre en compte les mouvements intra-fractions.
- Une imagerie 3D grâce à l'acquisition volumique réalisée au cours d'une rotation complète (celle-ci peut être limitée dans certains cas à une rotation de 200°) autour du patient par le système par tomographie conique (CBCT) embarqué. Les mouvements inter-fractions et les erreurs de positionnement peuvent être détectés grâce à cette imagerie CBCT.

Les deux premières modalités donnent une information sur les tissus présentant un contraste élevé, les structures osseuses (Figure **21a**). A 150 cm, la taille de l'image est de 265 x 199 mm². Quatre cellules de détection de la matrice du détecteur plan (composé de 2048 x 1536 cellules) sont utilisées pour la formation d'un pixel donnant une résolution de 0,26 mm.

En plus de la visualisation des structures osseuses, la troisième modalité d'imagerie 3D permet la visualisation des tissus présentant un moindre contraste comme les tissus mous (Figure **21b**). Elle utilise un faisceau de géométrie conique pour acquérir 360 à 675 projections bidimensionnelles sur 200° à 364°. Ces projections permettent ensuite, grâce à une méthode de reconstruction utilisant la rétroprojection filtrée, d'obtenir un volume en 3D.



(a) **(b)**

Figure 21: Exemple d'images radiographiques 2D planaires à gauche permettant la visualisation des tissus osseux et d'images volumiques 3D (CBCT) à droite offrant la visualisation des tissus osseux et mous.

Deux modes d'acquisition d'images sont possibles :

- **Le mode full-fan** est caractérisé par le fait que le détecteur est centré sur l'axe de rotation du système d'imagerie, permettant ainsi un champ de vue maximal (FOV, field of view) de 24 cm pour une longueur tête pied maximale de 18 cm (Figure **22a**). Chaque projection acquise contient l'ensemble du patient. L'acquisition est réalisée sur 200° de rotation et nécessite un filtre papillon « full fan ». Ce mode est utilisé pour l'imagerie cérébrale et de la sphère ORL.
  Pour une matrice standard de 384 x 384 pixels, la résolution de l'image reconstruite est de 0,625 mm.
- **Le mode half-fan** requiert un déplacement du détecteur de 14,8 cm en latéral et nécessite l'utilisation d'un filtre papillon « half-fan » (Figure **22b**). Comme schématisé sur la figure, chaque projection acquise ne contient qu'une partie du patient ce qui explique qu'une rotation de 360° soit nécessaire pour reconstruire le volume 3D. Le champ de vue est ainsi porté à 45 cm au maximum, pour une longueur tête pied maximale de 16 cm. Ce mode est sollicité pour les localisations thoraciques, abdominales et pelviennes. La résolution de l'image reconstruite est de 1,17 mm pour une matrice standard de 384 x 384 pixels.

Les filtres papillons sont en aluminium et sont placés à la sortie du tube à rayon X afin de compenser les différences d'épaisseur traversées et homogénéiser la fluence énergétique des

photons. Ils permettent de limiter l'effet lié au durcissement du faisceau, de réduire la dose à la peau du patient et enfin d'empêcher la saturation du détecteur.

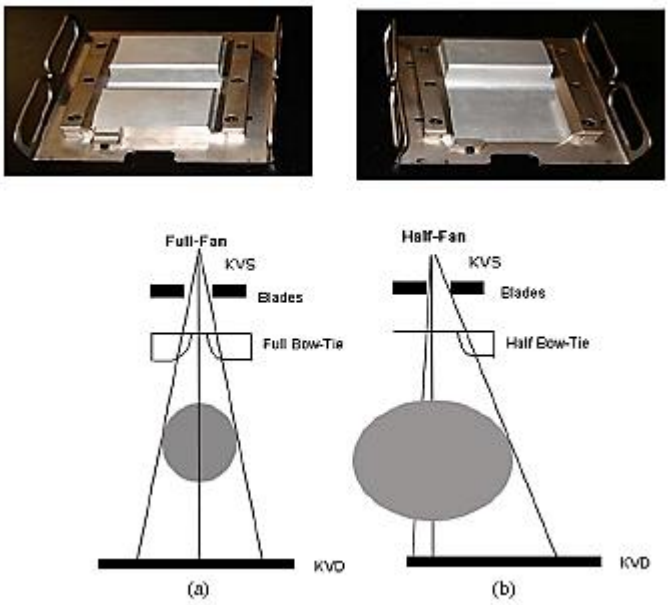


Figure 22: Schéma des deux modes d'acquisition possibles, (a) full fan (FOV de 25 cm maximum) et (b) half fan (FOV de 45 cm maximum) et leurs filtres papillons associés.

2.1.2 Principe de l'imagerie tomographique par transmission

L'imagerie tomographique consiste à mesurer les propriétés d'atténuation d'un objet à l'aide d'un faisceau de rayons X ayant une énergie comprise entre 40 et 140 keV. Elle consiste à réaliser des projections d'un objet sous différents angles de vue et à mesurer la quantité de rayonnement qui traverse le patient. Pendant cette traversée, le faisceau de rayons X subit une atténuation proportionnelle à la densité et à l'épaisseur des tissus traversés. La formation de l'image est gouvernée par une atténuation exponentielle (loi de Beer-Lambert) :

$$\Phi = \Phi_0 * e^{-\mu z}$$

Où :

- Φ représente la fluence de photon qui traverse l'objet.
- Φ_0 est la fluence de photons détectée sans la présence de l'objet.
- μ correspond au coefficient d'atténuation linéaire de l'objet (cm^{-1}) qui exprime la probabilité pour un photon d'interagir avec la matière et dépend de la densité des tissus traversés ainsi que de l'énergie du rayonnement.
- z est la distance parcourue dans l'objet (cm).

Une projection est obtenue en mesurant Φ.

Le tube à rayons X produit un spectre de rayonnement issu de la superposition d'un rayonnement de freinage et de rayonnements de fluorescence caractéristiques du matériau de l'anode.

Plusieurs tissus sont traversés par le faisceau de rayons X, la formule ci-dessus devient :

$$\Phi(E) = \Phi_0\,(E) \exp \int_0^Z -\mu(E,z) * dz$$

Où :
- $\mu(E,z)$ est le coefficient d'atténuation linéaire pour l'énergie E à la distance maximale de z dans l'objet.
- dz est l'épaisseur de l'objet
- $\Phi(E)$ est la fluence différentielle de photons transmis
- $\Phi_0\,(E)$ est la fluence différentielle de photons en l'absence de l'objet.

En imagerie tomographique, les tensions utilisées sont élevées et sont associées à une filtration importante. Dans ces conditions, pour les tissus mous, l'atténuation des rayons X se fait principalement par diffusion Compton ce qui constitue la base physique du scanner. Ainsi le contraste des tissus est lié à cet effet qui dépend de la densité électronique du matériau. En effet, plus il y a d'électrons dans le passage du faisceau de rayons X, plus il y a de probabilité d'interaction. La densité électronique massique des tissus est donnée par la relation suivante :

$$\rho_e = \frac{N_A * Z}{A}$$

où ρ_e est la densité électronique massique (g^{-1}), N_A le nombre d'Avogadro (mol^{-1}), Z le numéro atomique et A le nombre de masse ($g.mol^{-1}$).

Le rapport Z/A des principaux éléments constituant le corps humain, oxygène, carbone, azote et calcium est égal à 0,5. L'atténuation par effet Compton est donc similaire pour tous ces éléments situés dans les tissus mous conduisant à un faible contraste. L'hydrogène essentiellement présent dans la graisse, présente un rapport égal à 1 ce qui explique le contraste visible entre la graisse et les tissus mous.
Le calcium, constituant des os, présente un numéro atomique supérieur et malgré la prédominance de l'effet Compton, l'atténuation des rayons X s'effectue avec une plus grande proportion d'effet photoélectrique que pour les autres constituants (TRM 2008).

2.1.3 Principe de reconstruction de l'image tomographique CBCT

Le schéma du procédé de reconstruction des images CBCT du système OBI est présenté ci-dessous (Figure **23**) :

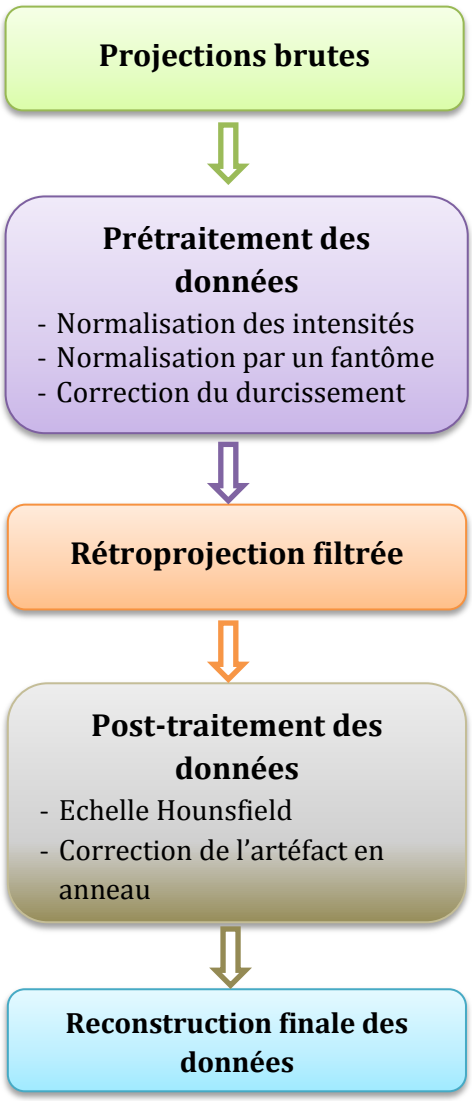


Figure 23: Schéma de reconstruction des images tomographiques CBCT

Ce principe de reconstruction est issu d'un document de la société Varian Medical Systems, non publié actuellement.

Projections brutes

Les données brutes de l'image sont acquises sur une matrice de 1024 x 1536 pixels en utilisant un mode de gain double c'est à dire que chaque ligne de la matrice est acquise avec des paramètres de lecture électronique et de sensibilité différentes. Cette différence de

sensibilité entre le faible et le haut gain est un facteur 7 à 8. Le résultat consiste en une série de données présentant des lignes alternativement claires et noires.
Les données brutes de l'image sont converties en image conventionnelle en choisissant, grâce au procédé de double gain, les meilleurs pixels des données brutes afin de générer une matrice de projections brutes de l'image. Les pixels de deux lignes adjacentes, consistant en des pixels de faible et de haut gain, sont comparés à une valeur seuil. Si la valeur du pixel de haut gain est supérieure à la valeur seuil, le signal est considéré comme ayant saturé le détecteur et la valeur de pixel de faible gain est sélectionnée pour la projection brute de l'image. Alternativement, si le signal de haut gain est en dessous de la valeur seuil, la valeur de pixel de haut gain est utilisée pour la projection brute de l'image. Le résultat étant que les pixels qui mesurent le meilleur signal à une position déterminé du détecteur sont sélectionnés pour la formation des projections brutes de l'image (Figure **24**). Ceci permet d'augmenter la capacité maximale du signal de 7 à 8 fois sans sacrifier la sensibilité dans des régions de l'image où le faisceau de rayons X est fortement atténué. Les valeurs seuils utilisées pour réaliser la sélection des pixels sont générées grâce à une calibration du gain double (Matsinos 2006). Le but de la calibration du gain double est de déterminer la pente et l'écart qui représente le mieux la réponse de chaque pixel pour les paramètres de haut et faible gain aussi bien que générer la valeur seuil pour chaque pixel individuellement (Figure **25**).

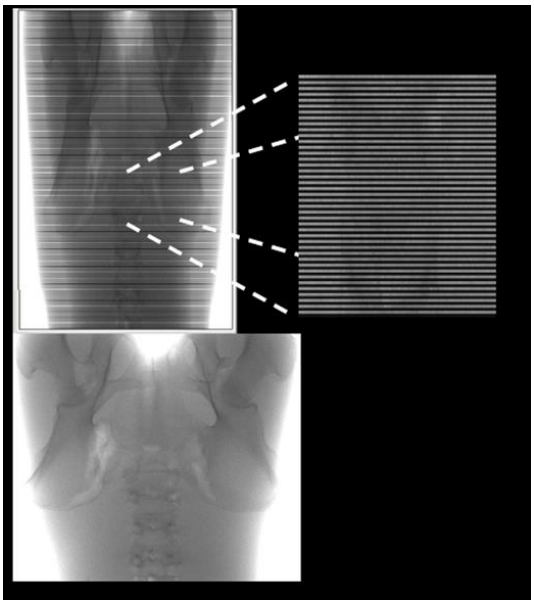


Figure 24 : Les données brutes de l'image (en haut) et les projections brutes de l'image (en bas) après le procédé de double gain.

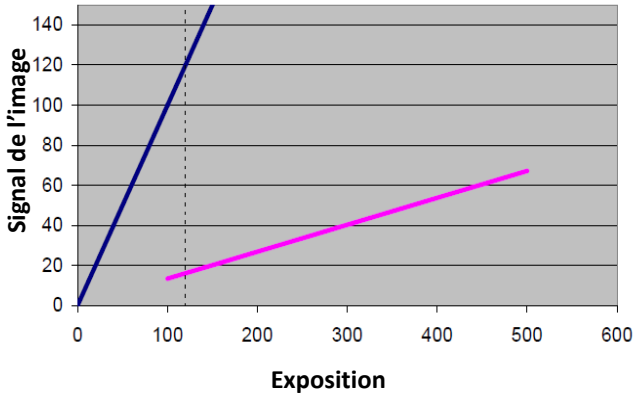


Figure 25 : Le but de la calibration du gain double est de trouver la pente des courbes de réponse pour le haut gain (à gauche) et le faible gain (à droite) ainsi que générer la valeur seuil.

Prétraitement des données

- **Normalisation des intensités**

L'intensité des rayons X varie dans le temps, principalement au début de l'acquisition du CBCT, dû à la chauffe du tube à rayons X et du générateur. Puis, la variation dans le temps devient une déviation statistique autour de l'intensité spécifiée avec une variation pulse à pulse d'environ ± 3%.

Ces fluctuations temporelles sont mesurées par un détecteur de normalisation. Il consiste en un scintillateur couplé à une photodiode et est situé à proximité de la fenêtre de sortie du tube à rayons X. Il intègre chaque pulse à la sortie du tube à rayons X et détermine ainsi un facteur de normalisation η.

L'intensité du faisceau de rayons X varie également dans l'espace, principalement dû à l'angle d'émission des rayons X sur l'anode (effet talon de l'anode). La matrice de détection peut être confrontée à une variation du flux de photons ainsi que du spectre en énergie. De plus, la réponse des détecteurs n'est pas uniforme et contribue à des mesures d'intensités fluctuantes. L'image de la projection I_0 (sans objet dans le chemin du faisceau) permet de mesurer ces fluctuations spatiales. Une projection normalisée $\widehat{P}$ peut être obtenue :

$$\widehat{P}\,(\mathrm{x},\mathrm{y}) = \frac{P(x,y)/\eta}{I_0(x,y)/\eta_0}$$

Où x et y représente la ligne et la colonne du pixel de l'image de la projection mesurée, η et η_0 sont respectivement les facteurs de normalisation de l'image de la projection mesurée et de I_0 .

Selon la loi de Beer-Lambert, l'atténuation τ d'un faisceau de rayons X est calculée comme suit :

$$\tau\,(\mathrm{x},\mathrm{y}) \equiv \int \mu * dZ = -\log \widehat{P}\,(\mathrm{x},\mathrm{y}) = -\log \frac{P(x,y)/\eta}{I_0(x,y)/\eta_0}$$

où $\int \mu * dZ$ est l'intégrale de tous les coefficients μ le long du chemin z d'un faisceau de rayons X pour un pixel de coordonnées (x,y).

- **Normalisation par un fantôme uniforme**

Les projections mesurées sont normalisées par rapport à celles d'un fantôme uniforme cylindrique (Figure **26**). Les données reconstruites représentent donc la différence d'atténuation entre le patient et le fantôme uniforme (Figure **27**).



Figure 26 : Fantômes uniformes utilisés pour la calibration

Cette normalisation permet de corriger partiellement de l'effet de durcissement du faisceau et de la présence de rayonnement diffusé puisque ces deux phénomènes sont présents dans les projections provenant du patient et du fantôme uniforme cylindrique. Ainsi le fait de considérer le ratio des projections conduit à des projections exemptes de ces phénomènes physiques.
De plus, le filtre papillon est présent dans les projections du patient ainsi que dans celles du fantôme uniforme. Cette normalisation offre une solution simple pour la suppression de sa présence avant de réaliser la rétroprojection filtrée des données.



Figure 27: Méthode de normalisation des projections par un fantôme uniforme

- **Correction de durcissement de faisceau**

Le but du procédé de reconstruction est de connaitre les coefficients d'atténuation du patient. Cependant, les coefficients d'atténuation d'un matériau dépendent de l'énergie des RX le traversant. Comme le faisceau RX est poly-énergétique, les faibles énergies photons sont préférentiellement atténuées lorsque le faisceau traverse un objet, conduisant à une augmentation de l'énergie effective et entrainant une diminution des coefficients d'atténuation mesurés ; le faisceau se durcit. Ce coefficient d'atténuation μ pour chaque matériau devrait être une constante et l'atténuation d'un objet d'épaisseur z devrait correspondre à une ligne droite. En réalité, le coefficient d'atténuation effectif est fonction de l'épaisseur de l'objet (Figure **28**).

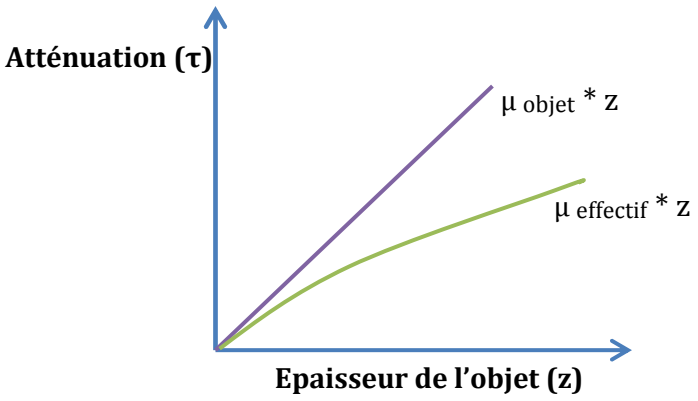


Figure 28: La droite constitue la représentation de l'atténuation théorique tandis que la courbe, l'atténuation réelle en fonction de l'épaisseur.

Etant donné que ce durcissement de faisceau entraine un signal plus important sur le détecteur, des données non corrigées conduiraient à un phénomène d'artéfact en creux dans l'image reconstruite. Une correction de durcissement de faisceau est appliquée grâce à la présence du filtre papillon afin de remédier à cet artéfact (Figure **29**).

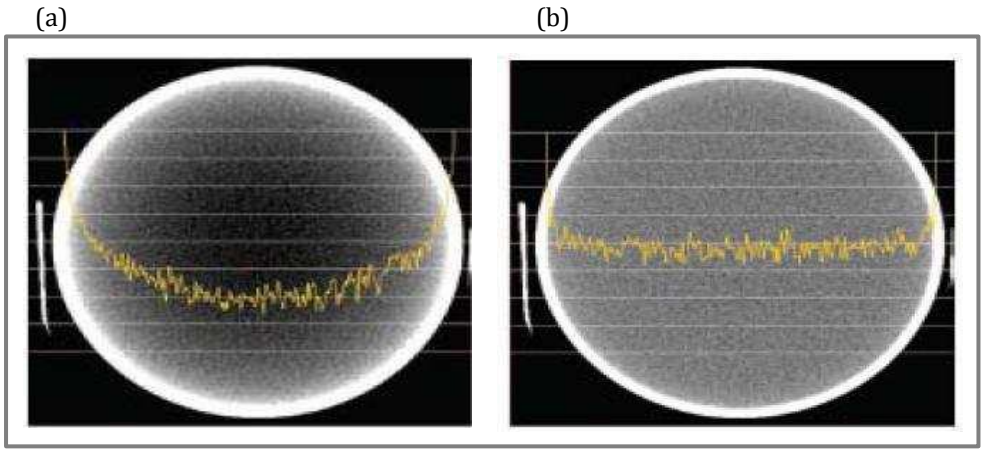


Figure 29: (a) Artéfact en creux causé par un durcissement de faisceau. (b) Artéfact en creux corrigé par le filtre papillon.

Rétroprojection filtrée

Les projections mesurant l'atténuation des rayons X dans l'objet selon différents angles peuvent être combinées en utilisant une méthode de rétroprojection filtrée pour la reconstruction du volume en 3D.

Dans un domaine orthonormal 2D centré, chaque projection 1D est définie selon un angle θ. Une droite de projection suivant θ dépend de sa position donnée par un module ρ. Une telle droite est alors notée P(θ; ρ). La valeur $R_\theta(\rho)$ dépend des matériaux ou tissus traversés par la

droite P(θ; ρ) et correspond à l'atténuation subie par les rayons X traversant la matière le long de cette droite. Pour un angle donné, un ensemble de modules ρ_i et leurs valeurs $R_\theta(\rho_i)$ définissent la θ-projection, notée R_θ (Figure **30**). On note S et on appelle sinogramme l'ensemble des projections acquises autour d'un objet le long d'angles distincts. Les valeurs des projections contenues dans un sinogramme sont utilisées pour reconstruire, par rétroprojection, l'objet imagé.

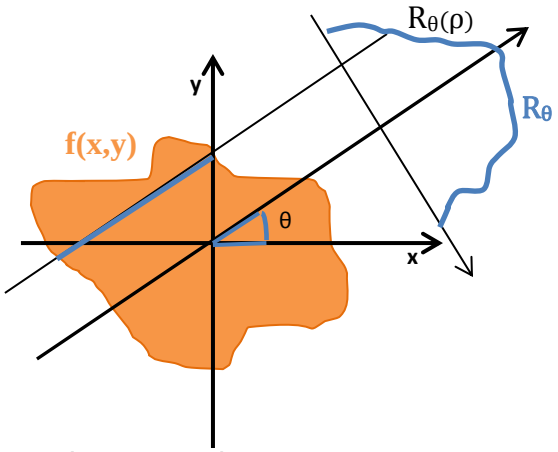


Figure 30: Représentation schématique du principe d'acquisition d'une projection pour un angle de rotation donné

Le processus de reconstruction se modélise par la transformée de Radon. La transformée directe notée R décrit l'acquisition d'une droite de projection. Elle transforme une fonction 2D définie par f(x,y) en une projection 1D suivant un angle θ et un module ρ. Elle est définie par la formule suivante :

$$R_\theta(\rho) = \iint_{-\infty}^{\infty} f(x,y)\delta\,(\rho - x\cos\theta - y\sin\theta)dxdy$$

Où :

- f(x,y) représentent les coefficients d'atténuation de l'objet imagé
- θ et ρ sont les coordonnées angulaires et radiales de la droite de projection
- $R_\theta(\rho)$ est la somme des intensités de tous les points traversés par la droite dans le milieu.

Le problème de la reconstruction tomographique consisté à trouver l'inverse de la transformées de Radon d'un objet.

Sans rentrer dans les détails, les étapes de la reconstruction sont les suivantes :

- Acquisition des projections selon différents angles de vues
- Calcul de la transformée de Radon des projections
- Filtrage dans le domaine des fréquences
- Rétroprojection des projections filtrées selon chacune des lignes ayant servies pour l'acquisition des données.

La reconstruction des images CBCT utilise l'algorithme FDK (Feldkamp, Davis and Kress) (Feldkamp 1984; Scherl 2007) qui calcule la rétroprojection en prenant en compte la divergence du faisceau dans les deux directions du cône (Figure **31**). Une interpolation bilinéaire est donc implémentée afin de déterminer la valeur du pixel à l'endroit où le rayonnement intercepte le détecteur. Une calibration géométrique génère des facteurs de correction dans la direction x et y afin de déterminer la position du centre du détecteur par rapport au centre de rotation en fonction de la position du bras. Le point où le faisceau de rayons X intercepte le détecteur nécessite donc d'être corrigé de ces facteurs afin de prendre en compte l'instabilité géométrique du détecteur.

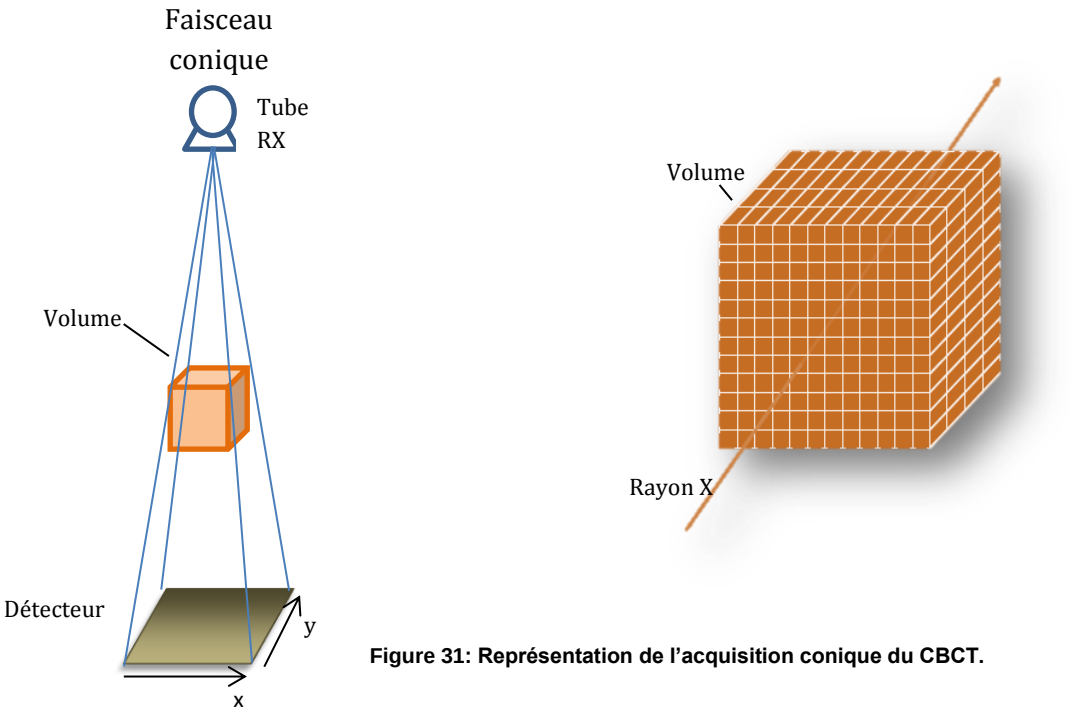


Figure 31: Représentation de l'acquisition conique du CBCT.

- **Correction de troncature**

Le phénomène de troncature se produit lorsque l'objet imagé se trouve plus grand que le champ de vue. L'hypothèse avancée est que toute l'atténuation du faisceau se produit seulement dans le volume acquis (FOV) ce qui entraine des nombres CT plus élevés qu'ils ne devraient l'être puisque l'algorithme de reconstruction surestime les propriétés d'atténuation. Cet effet est plus marqué en périphérie d'image et peut créer des artéfacts de raie. Ces artéfacts sont minimisés dans la reconstruction grâce à une extrapolation des projections normalisées afin de créer une zone de transition entre l'objet et la zone en dehors de l'objet.

Post-traitement des données

- **Calibration de l'échelle Hounsfield**

Cette étape consiste en une mise en correspondance des niveaux de gris contenues dans une région d'intérêt (ROI) à l'échelle des nombres CT. Cette échelle assigne une valeur de -1000 à l'air et de 0 à l'eau et son unité est appelée Unité Hounsfield (UH).
Un fantôme Catphan® 600 (The phantom Laboratory) comportant un module avec des inserts de différents matériaux est utilisé (CTP404) (Figure **32**). Pour chaque insert, le nombre CT donné dans le manuel du fantôme Catphan est attribué au niveau de gris de la ROI (Tableau **2**).
L'équation linéaire permettant cette calibration est donnée par :

$$I_{UH} = \text{pente de la courbe} * I_{mesurée} + \text{offset}$$

Les valeurs appliquées pour la pente de la courbe et les offset sont différents en fonction de la densité : <120 UH et >120UH.

Matériaux	Nombre CT (UH)
Air	-1000
Polymethylpentene (PMP)	-200
Low density polyethylene (LDPE)	-100
Eau	0
Polystyrène	-35
Acrylic	120
Delrin	340
Teflon	990

Tableau 2 : Nombre CT de référence pour chaque insert du fantôme Catphan

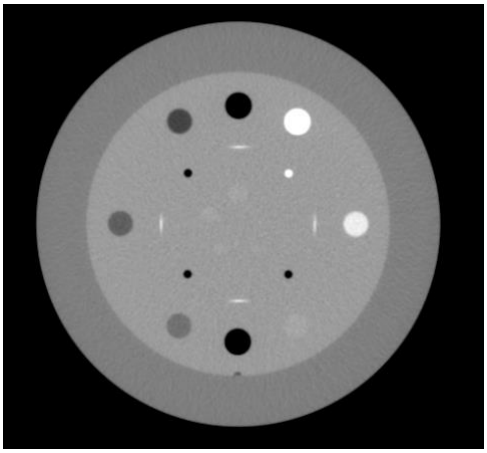


Figure 32 : Fantôme Catphan, module CTP404, présentant des inserts de différents matériaux.

- **Correction de l'artéfact en anneau**

L'artéfact en anneau apparaît sur l'image sous forme de plusieurs cercles concentriques superposée sur l'image tomographique reconstruite (Figure **33**). Comme les niveaux de gris sont influencés par cet artéfact, les analyses quantitatives posent un problème majeur. Sa présence est causée par un élément du détecteur défectueux, par exemple un problème de gain (amplification des données) à un endroit spécifique du détecteur ou encore à un effet de durcissement de faisceau entrainant une réponse non-uniforme des détecteurs.

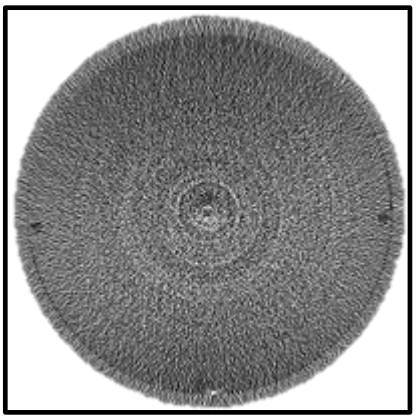


Figure 33: Représentation de l'artéfact en anneau sur une coupe transverse d'image CBCT.

La correction de cet artéfact utilise une approche similaire à celle de Sijbers and Postnov (Sijbers 2004).
Les différentes étapes sont les suivantes :

- Transformer les coupes reconstruites en coordonnées polaires (pour que les anneaux deviennent des lignes verticales)
- Identifier les anneaux et les séparer du bruit de fond en utilisant un filtre médian.
- Filtrer pour que seules les lignes verticales (anneaux) soient conservées
- Les convertir en coordonnées cartésiennes générant une coupe reconstruite avec seulement les anneaux
- Soustraire ces anneaux de l'image originale

- **Artéfact en croissant**

Comme nous l'avons déjà évoqués précédemment, les filtres papillons sont montés à la sortie du tube de rayons X et cachent une partie du faisceau. Ils sont destinés à compenser la forme du patient et ainsi atténuer préférentiellement le faisceau dans les zones les moins épaisses du patient, en périphérie, afin de produire un faisceau d'intensité plus uniforme atteignant le détecteur.
Ils vont ainsi contribuer à réduire la dose reçue par le patient et diminuer la quantité de rayonnement diffusé entrainant une meilleure qualité image. Ces filtres vont favoriser la réduction du piégeage des charges dans le détecteur, diminuant ainsi l'artéfact en anneau. Enfin ils permettent de limiter la saturation du détecteur.
Malgré de nombreux bénéfices, ces filtres contribuent à un artéfact qui peut être observé sur les images CBCT, l'artéfact en croissant (Figure **34**). Particulièrement visible sur des images d'objet homogène, cet artéfact consiste en deux croissants, l'un sombre et l'autre clair, disposés de part et d'autre d'un cercle. Ce cercle a un diamètre de 16 cm pour le mode full fan et 22 cm pour le mode half fan et peut occasionner des variations de nombres CT.

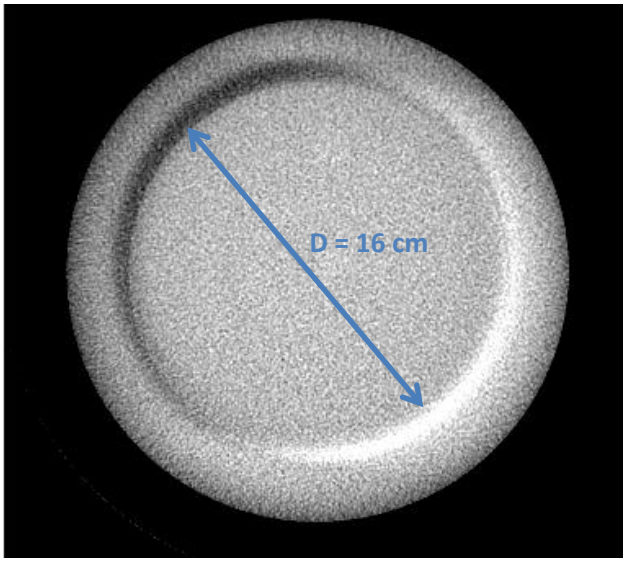


Figure 34: Représentation de l'artéfact en croissant sur une coupe transverse d'image CBCT

Cet artéfact en croissant est provoqué par une vibration du filtre papillon d'une projection à l'autre pendant la rotation du tube RX (Zheng 2011).
Pendant le procédé de reconstruction, la contribution du filtre papillon est annulée par l'étape de normalisation par le fantôme uniforme où les projections acquises du patient sont divisées par les projections du fantôme de normalisation. Si la position du filtre papillon est constante sur toutes les images, sa contribution sera totalement éliminée dans le signal final ; cependant, si le filtre bouge, son élimination ne sera pas complète, générant un signal erroné dans les images. Ce signal erroné apparaît là où le gradient de fluence du faisceau de rayons X créé par le filtre papillon est le plus grand puisque dans cette zone, une petite discordance géométrique entraine une grande différence de signal.

Le procédé de reconstruction des images tomographiques CBCT conduit à des images volumiques similaires à celles obtenues grâce à un scanner diagnostique. La mise en œuvre de telles images CBCT pour effectuer du calcul de dose d'irradiation paraît donc tout à fait envisageable même si des différences de qualité image sont à discuter. Nous avons comparé la technologie CBCT à celle du scanner Big Bore Brilliance (commercialisé par Philips) installé à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL). Des différences géométriques sont à noter concernant la distance source-détecteur qui est de 150 cm pour le CBCT et 118 cm pour le scanner ce qui réduit la résolution spatiale du CBCT. D'une part, leur principale différence réside dans la dimension du faisceau dans le sens de la longueur (axe z). L'imagerie CBCT dispose d'un faisceau d'une longueur de 20,6 cm maximum à l'isocentre tandis que pour le scanner la collimation maximale est de 16 x 0,75 mm soit 1,2 cm. En conséquent la quantité de photons diffusés à considérer pour la reconstruction des images CBCT est donc plus importante ce qui réduit le contraste et augmente le bruit dans l'image. Les deux systèmes possèdent cependant des grilles anti-diffusantes et des algorithmes de reconstruction permettant de limiter ce phénomène.

L'acquisition des images CBCT est réalisée en effectuant une seule rotation de bras autour du patient et réalise ainsi une acquisition volumique du sujet. Pour une longueur d'acquisition identique, la technologie des scanners accomplit plusieurs rotations autour du patient accompagné d'un mouvement de table. Le temps d'acquisition est de l'ordre d'une minute pour le CBCT alors qu'elle ne s'élève qu'à quelques secondes pour le scanner ce qui limite les artéfacts de mouvement. D'autre part, le nombre de projections enregistrées pour la formation de l'image s'avère différentes entre ces deux technologies ; un scanner acquiert environ une projection tous les 0,7° soit environ 510 projections par rotation et effectue plusieurs rotations contrairement au CBCT qui n'en compte que 300 à 675 pour une seule rotation. Une plus faible quantité de photons est ainsi disponible (diminution du rapport signal/bruit) pour la reconstruction des images CBCT pouvant entrainer un contraste et une résolution spatiale plus faible associée à un niveau de bruit plus important que l'imagerie tomodensitométrique. Cependant, Garayoa et al. (Garayoa 2013) ont évalué la qualité image de l'imagerie CBCT (OBI®, Varian Medical Systems) par rapport à leur scanner diagnostique CT Aquilion LB (Toshiba Medical System) grâce au fantôme Catphan. Ils ont montré que malgré le faible nombre de projections acquises et les différences de géométrie, la résolution spatiale de l'OBI était supérieure à celle de leur scanner interprétant ces résultats par la plus faible taille des détecteurs de l'OBI. De plus, ils indiquent que la sensibilité à bas contraste est comprise entre 1% et 4% pour un objet aussi petit que 3,3 mm, soit assez bonne pour visualiser des tissus mous.

2.1.4 Problématique du calcul de dose sur imagerie tomographique CBCT

Les algorithmes de calcul de dose requièrent la connaissance de la composition du patient puisque le dépôt d'énergie dans les tissus va dépendre du coefficient d'atténuation de chaque tissu qui le compose. Or l'imagerie tomographique par transmission procure justement cette information.

Le calcul de dose par un algorithme de calcul par superposition de kernels peut être décrit suivant la relation mathématique suivante (Mayles 2007):

$$D(x,y,z) = \iiint \frac{\mu}{\rho}\, \psi\,(x',y',z')\, K\,(x-x',y-y',z-z')dV'$$

Où :

- $D(x,y,z)$ est la dose au point P (Gy)
- $\psi\,(x',y',z')$ est la fluence énergétique au point P'(cm^{-2})
- dV'= dx,dy,dz est un volume élémentaire autour de P'
- $\frac{\mu}{\rho}\,\psi\,(x',y',z')$ est l'énergie totale (électrons secondaire et photons diffusés) par unité de masse libérée de dV', connu comme le terma ($J.kg^{-1}$ ou Gy)

- $\frac{\mu}{\rho}$ est le coefficient d'atténuation massique (m^2. kg^{-1}) pour le milieu à P'
- $K\ (x - x', y - y', z - z')$ est le kernel de dépôt de dose qui représente la fraction d'énergie libérée de dV' qui s'est déposée au point P quand les photons primaires ont interagit au point P'.

L'imagerie tomographique permet de reconstruire une image dont la valeur des voxels est directement liée à l'atténuation des tissus. En effet, la quantité contenue dans ces pixels est le nombre CT (en Unité Hounsfield) qui présente une relation linéaire avec l'atténuation des tissus. Une courbe de calibration permettant de passer des nombres CT à la densité électronique relative des tissus est donc nécessaire. Les algorithmes de calculs déterminent le coefficient d'atténuation massique afin de prendre en compte les hétérogénéités tissulaires. La relation entre la densité électronique relative et le coefficient d'atténuation massique est linéaire (Constantinou 1992).
Le résultat de la précision du calcul de dose dans un fantôme inhomogène est affecté par la précision des nombres CT. Il est donc important de déterminer une courbe de calibration pour chaque système d'imagerie et de connaître les incertitudes du système CBCT avant de l'utiliser pour du calcul de dose.

2.2 ETABLISSEMENT DE COURBES DE CALIBRATION ADAPTEES A L'IMAGERIE CBCT

Le but de notre travail a été de déterminer une courbe de calibration De-UH appropriée à la technologie et aux paramètres d'acquisition de l'imagerie tomographique CBCT. L'établissement de cette courbe nécessite l'utilisation d'un fantôme contenant différents inserts de densité électronique relative à l'eau connue. Trois fantômes de densité ont été utilisés : le fantôme préconisé par le constructeur, notre fantôme de référence pour l'imagerie tomodensitométrique et un nouveau fantôme dont la géométrie serait plus appropriée à la technologie CBCT. De plus, nous avons évalué l'influence de divers paramètres sur la stabilité de la courbe De-UH comme la position des inserts dans le fantôme, la présence ou l'absence de milieu diffusant dans le fantôme, la géométrie du fantôme et la présence ou non du filtre papillon à la sortie du tube à rayons X. En effet, il convient de se pencher sur cette dernière éventualité dans la mesure où sa mise en place est manuelle d'où un risque d'oubli car aucun avertissement n'exige sa présence préalablement à l'acquisition des images tomographiques.

Ensuite, nous nous sommes attachés à évaluer la précision du calcul de dose sur cette imagerie CBCT par rapport à celle sur notre imagerie de référence tomodensitométrique en appliquant les différentes courbes de calibration De-UH ainsi établies.

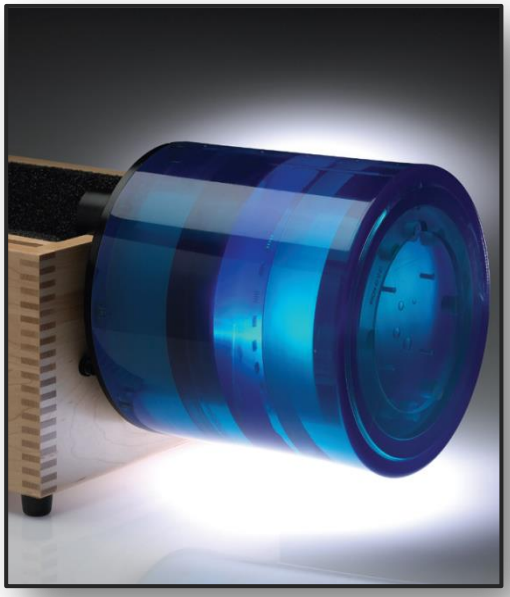
2.2.1 Matériel et méthode

Des courbes de calibration CBCT ont été mesurées grâce à différents fantômes commerciaux :

- Le fantôme Catphan® 504 (The Phantom Laboratory) présente un diamètre de 20 cm et une longueur de 20 cm. Le module CTP 404 dispose de 7 inserts de 1,2 cm de diamètre dont la densité électronique relative à l'eau varie de 0 pour l'air à 1,867 pour le téflon (Figure **35b**).
- Le fantôme RMI modèle 467 (Gammex) est un disque de 33 cm de diamètre et de 5 cm d'épaisseur. Il est composé d'eau solide (solid water®) et il contient 16 inserts de 2,8 cm de diamètre dont la densité électronique relative à l'eau est comprise entre 0,29 pour le poumon en inspiration et 1,707 pour l'os dense (Figure **35a**).
- Le fantôme CIRS (Computerized Imaging Reference System) 062A mesure 10 cm d'épaisseur et offre trois géométries différentes. Une partie interne d'un diamètre de 18 cm assimilable à un fantôme tête et contenant 8 inserts. Une partie externe, évidée de la partie interne, d'une dimension de 33 cm de largeur et de 27 cm de hauteur, assimilable à un fantôme thorax et composé de 8 inserts. Enfin les deux parties réunies (interne et externe) forment une géométrie d'abdomen présentant 16 inserts. Un bloc de milieu diffusant permet d'atteindre une longueur de 25 cm. Le diamètre des inserts est de 2,5 cm et leur densité varie de 0,19 pour le poumon en inspiration à 2,005 pour l'os dense (Figure **35c**).



(a)



(b)

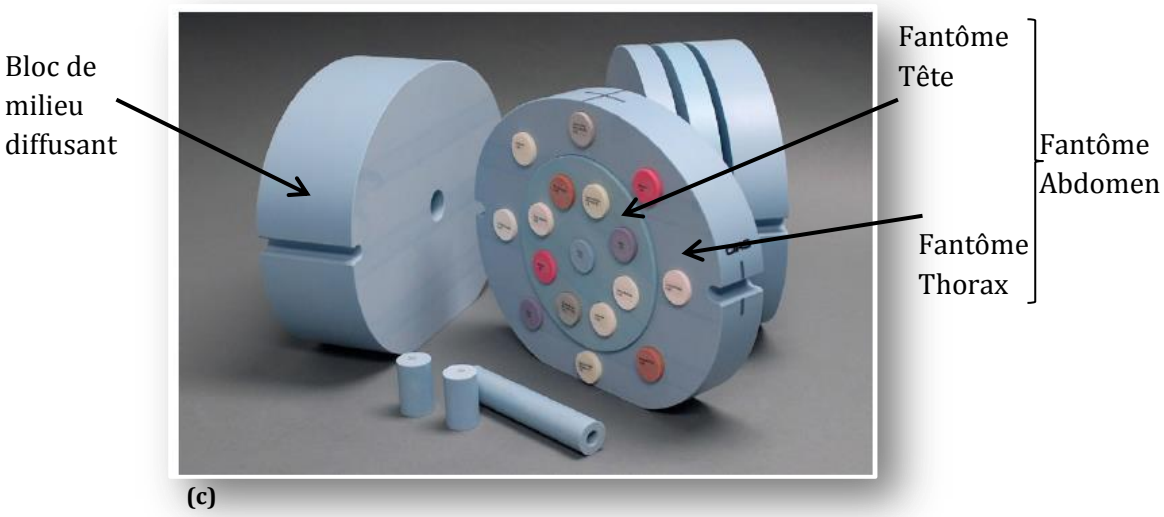


Figure 35: Photos du fantôme RMI (a), du fantôme Catphan (b) et du fantôme CIRS 062A (c).

Le fantôme RMI constitue notre fantôme de référence pour l'établissement de la courbe de densité renseignée dans notre logiciel de calcul de distribution de dose (TPS, Treatment Planning System).
Le fantôme Catphan constitue, quant à lui, le fantôme utilisé par le constructeur (Varian) pour l'étalonnage des niveaux de gris en Unité Hounsfield de l'imagerie tomographique CBCT. Ce fantôme est usuellement employé en imagerie tomographique car il est constitué de plusieurs parties permettant d'évaluer la qualité des images en termes de résolution spatiale, de détectabilité à bas contraste, d'uniformité et de bruit.
Le fantôme CIRS 062A paraît plus adapté à l'imagerie CBCT de par ses dimensions supérieures à la géométrie du faisceau conique.

Pour comparaison, les images du scanner Brilliance Big Bore Philips composé de 16 barrettes de détecteurs et dont nous disposons à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) ont été utilisées comme référence.
Le système CBCT dispose de deux modes d'acquisition chacun associé à une filtre papillon, full-fan et half-fan et distingués par leur champ de vue (FOV) de 25 et 45 cm. Il est connu que les paramètres comme la tension, la qualité ainsi que le durcissement du faisceau, le filtre et enfin l'algorithme de reconstruction peuvent affecter le coefficient d'atténuation de chaque voxel et donc les nombres CT (Constantinou 1992). La nécessité de courbes différentes pour chacune des caractéristiques du CBCT a été étudiée.

2.2.2 Résultats

Courbes de calibration établies avec le fantôme Catphan pour le CT et le CBCT

Nous avons commencé par établir la courbe De – UH (Densité électronique relative – Unité Hounsfield) avec le fantôme Catphan, référence du constructeur, pour le scanner ainsi que pour le CBCT.

Pour cela, ce fantôme a été imagé grâce aux deux technologies CT et CBCT. Des régions d'intérêt (ROI) de 0,5 cm² ont été dessinées sur chacun des inserts afin de connaitre les nombres CT moyens. Ces derniers ont ensuite été reliés à la densité électronique relative connue des inserts afin de tracer la courbe De-UH.

Paramètres d'acquisition :

Paramètres	Scanner (CT)		CBCT	
	Tête	Abdomen	Tête	Abdomen
Tension (kV)	90	120	100	125
FOV (cm)	25	45	25	45
Epaisseur de coupe (mm)	3	3	2,5	2,5
Collimation (mm)	16 x 0,75	16 x 0,75	300 x 21,4	303 x 206
Vitesse de rotation (s)	1	1	60	60

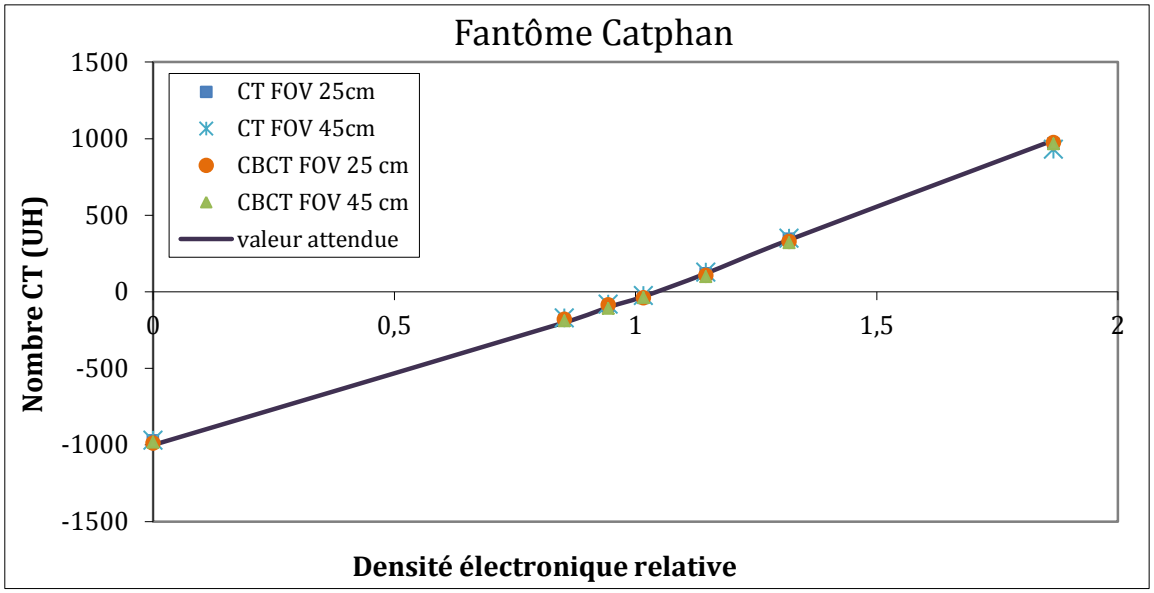


Figure 36: Courbes de calibration établies avec le fantôme Catphan pour les imageries CT et CBCT, half-fan et full-fan

Sur ce graphique (Figure **36**), sont représentées les courbes de calibration établies avec le fantôme Catphan pour l'imagerie tomodensitométrique CT et tomographique CBCT. Nous avons également tracé la courbe avec les valeurs théoriques d'Unité Hounsfield, appelées « valeurs attendues » données par le constructeur du fantôme. Nous pouvons remarquer une très bonne cohérence entre ces courbes. Des différences peuvent être relevées, principalement au niveau des hautes densités (téflon) avec une différence maximale de 61 UH entre la courbe attendue et la courbe du CT FOV 45 cm. D'autre part, si nous comparons le CBCT au CT, cette différence pour le téflon se réduit à 43 UH au maximum pour la FOV de 45 cm.

Nous avons également voulu évaluer l'influence de l'absence du filtre papillon sur la courbe de calibration (Figure **37**).

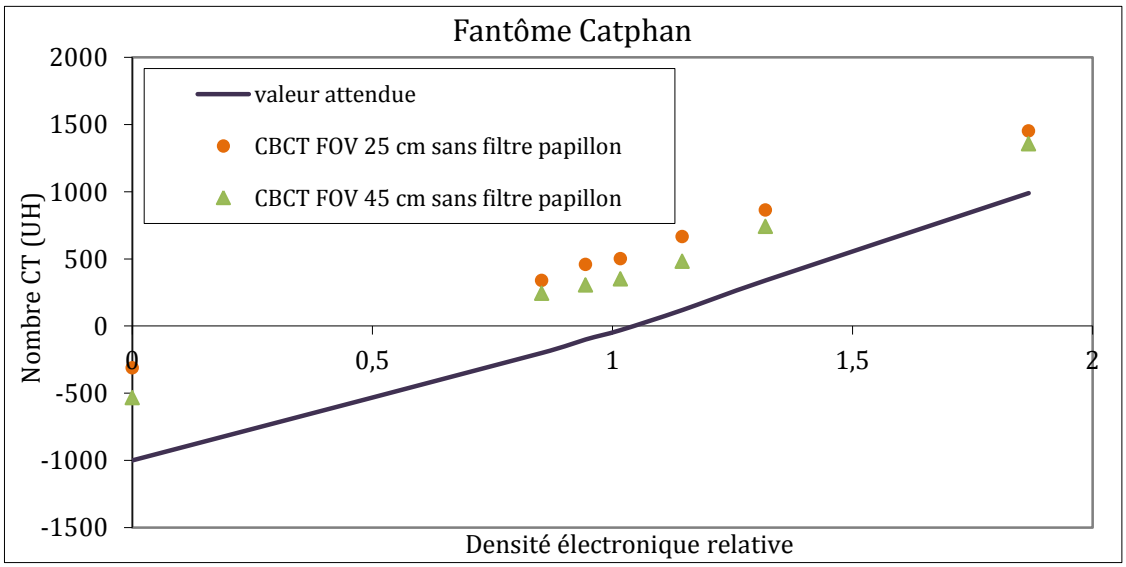
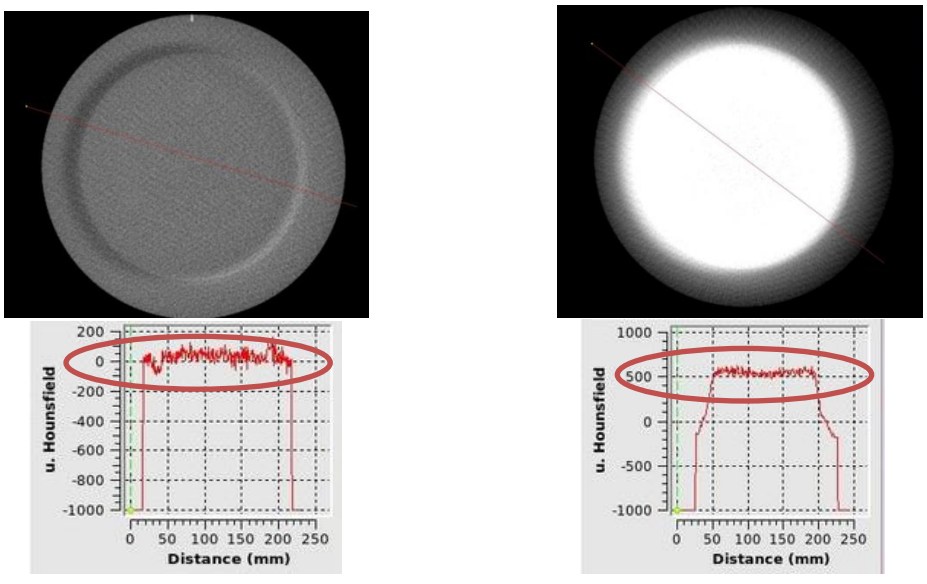


Figure 37: Courbes de calibration établies avec le fantôme Catphan pour l'imagerie tomographique CBCT en l'absence du filtre papillon

L'absence physique du filtre papillon conduit à des valeurs de nombre CT beaucoup plus importantes que celles attendues ; les différences dépassant 600 UH.
Nous avons vérifié l'impact de cette absence de filtre papillon sur la partie uniforme du fantôme Catphan. Pour cela, nous avons réalisé une acquisition CBCT en présence ainsi qu'en l'absence du filtre papillon. Les UH ont été appréciées pour ces deux acquisitions (Figure **38**).



(a) **(b)**

Figure 38: Images CBCT transverses de la partie uniforme du fantôme Catphan et profils UH en présence du filtre papillon (a) et en l'absence du filtre papillon (b).

L'acquisition avec filtre papillon conduit à des nombres CT proche de 0 tandis que celle sans filtre nous donne une valeur de 500 UH. L'image CBCT sans filtre papillon apparaît nettement moins uniforme et celle avec filtre est beaucoup plus bruitée.

Courbes de calibration établies avec les trois fantômes : RMI, Catphan et CIRS 062A

Pour l'imagerie tomodensitométrique CT :
Nous avons établi les courbes De-UH avec les trois fantômes pour le scanner Big Bore, Philips. Le but était d'évaluer les résultats obtenus avec le fantôme Catphan ainsi qu'avec le fantôme CIRS 062A et de les comparer avec la courbe de référence obtenue avec le fantôme RMI. Les tailles des ROI étaient de 3 cm² pour le fantôme RMI, de 0,4 cm² pour le Catphan et de 3 cm² pour le fantôme CIRS.

Paramètres d'acquisition :

Paramètres	Catphan	RMI	CIRS 062A
Tension (kV)	120		
FOV (cm)	45		
Epaisseur de coupe (mm)	3	1,5	3
Collimation (mm)	16 x 0,75		
Vitesse de rotation (s)	1		

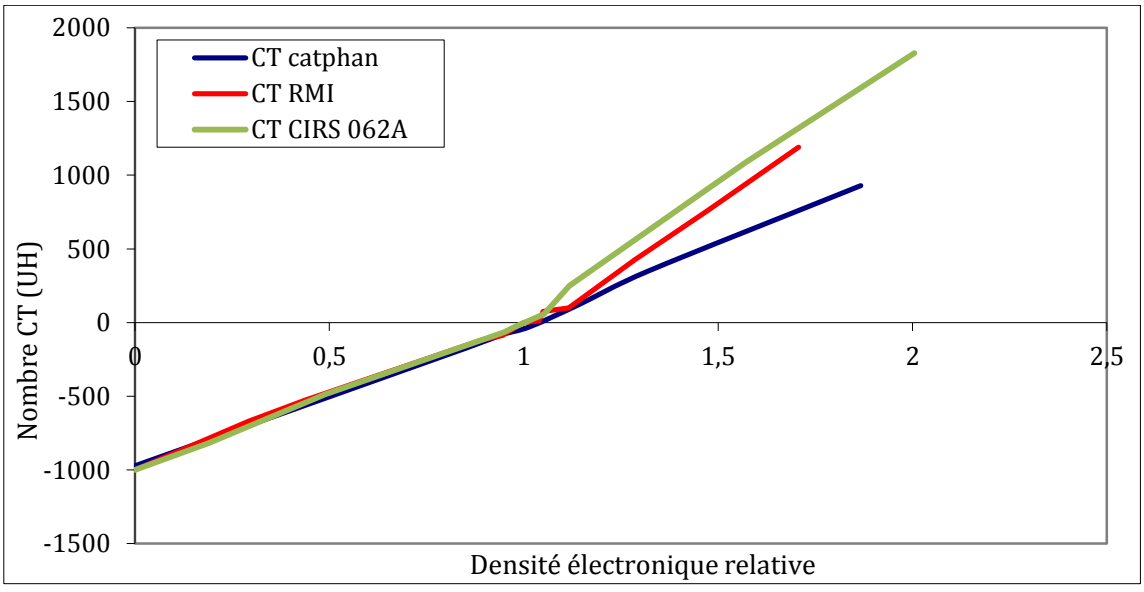


Figure 39: Courbes de calibration De-UH établies pour l'imagerie tomodensitométrique avec les trois différents fantômes.

Ces courbes (Figure **39**) sont identiques pour des densités inférieures à 1. Puis pour les hautes densités, une différence apparaît pour la courbe issue du fantôme Catphan. En effet, pour une

densité donnée, le nombre CT est moindre avec le fantôme Catphan que pour les deux autres fantômes ; le fantôme Catphan présentant une courbe quasiment linéaire.
Les courbes obtenues avec le fantôme RMI, constituant la courbe de référence de notre TPS, et celle obtenue avec le fantôme CIRS 062A sont assez proches.

Pour l'imagerie tomographique CBCT :
Concernant le CBCT, nous n'avons pas été en mesure d'établir une courbe avec le fantôme RMI car les valeurs des nombres CT que nous avons relevées étaient incohérentes.
Le fantôme CIRS 062A a été employé afin d'étudier l'influence de plusieurs paramètres comme la présence ou non de milieu diffusant, la position des inserts dans le fantôme ainsi que la géométrie du fantôme. Les courbes ont été tracées pour le CT ainsi que le CBCT.

Paramètres d'acquisition :

Paramètres	Scanner (CT)			CBCT		
	Tête	Abdomen	Poumon	Tête	Abdomen	Poumon
Tension (kV)	120			100	125	110
FOV (cm)	25	45	45	25	45	45
Epaisseur de coupe (mm)	3			2,5		
Collimation (mm)	16 x 0,75			300 x 214	303 x 206	
Vitesse de rotation (s)	1			60	60	60

- **Influence de la position des inserts dans le fantôme**

L'objectif était de vérifier si la position des inserts, dans la partie externe ou la partie interne du fantôme CIRS 062A, avait une influence sur la courbe De-UH. Ces courbes ont été établies grâce au fantôme abdomen.

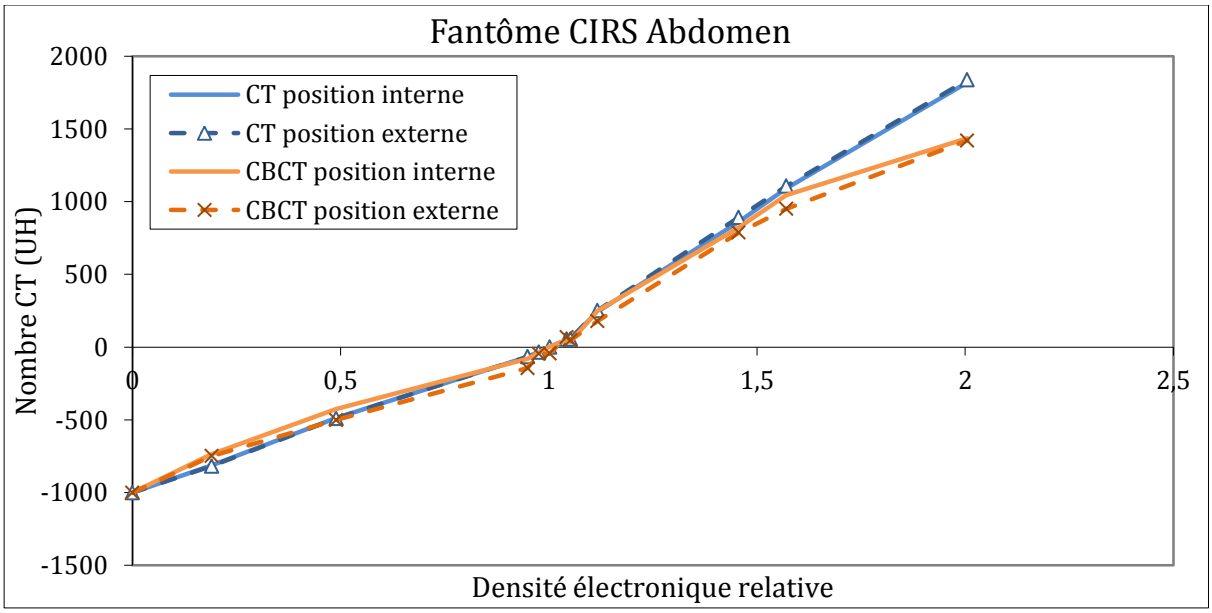


Figure 40: Comparaison des courbes De-UH obtenues en fonction de la position des inserts de densité relative connue dans le fantôme pour le CT et le CBCT.

Les courbes de calibration représentées ci-dessus (Figure **40**) montrent une différence entre les deux systèmes d'imagerie CT et CBCT pour les hautes densités, à partir de 1,5 ; La différence maximale est de l'ordre de 400 UH pour une densité osseuse de 2,005.
Pour le CT la différence moyenne du nombre d'UH en fonction de la position des inserts est de 6 UH (entre 0 et 29 UH) tandis que celle pour le CBCT est de 36 UH (entre 9 et 95 UH).

- **Influence du milieu diffusant**

Le fantôme abdomen CIRS 062A a été utilisé afin d'évaluer l'influence de la présence des blocs générant du diffusé pour la détermination des courbes De-UH.

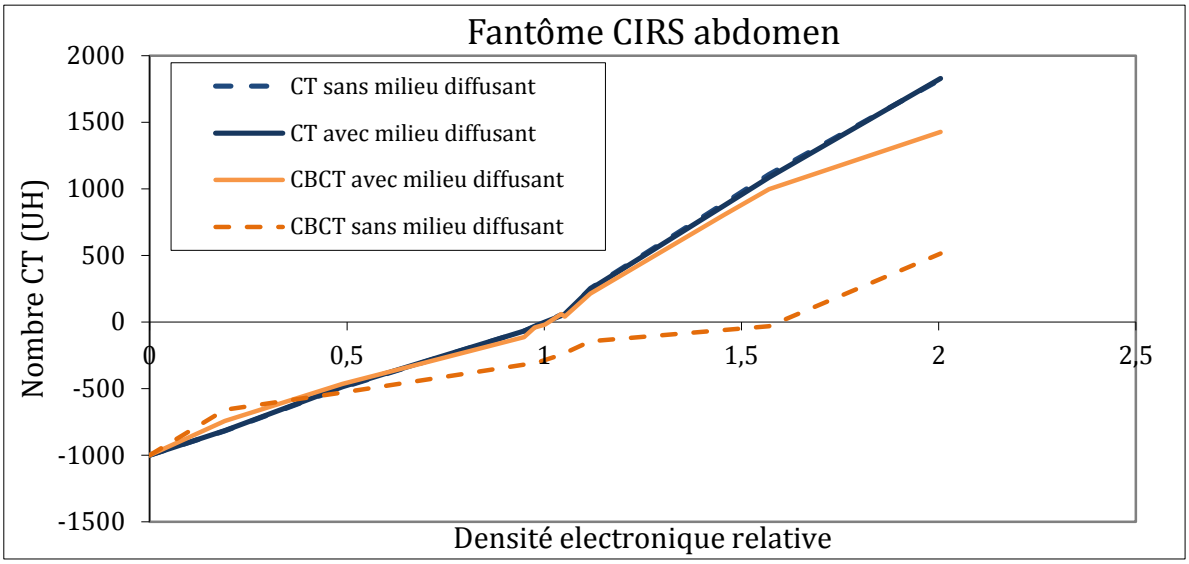


Figure 41: Courbes De-UH obtenues avec le fantôme abdomen CIRS 062A pour le CT et le CBCT. Le facteur variable est la présence ou l'absence des blocs de milieu diffusant du fantôme.

Les courbes obtenues pour le CT avec ou sans milieu diffusant sont identiques (Figure **41**). La courbe de calibration relative au CBCT se révèle très modifiée lorsque le volume diffusant n'est pas disposé de part et d'autre du fantôme ; pour une densité donnée, les nombres CT constatés étant beaucoup plus faibles.

➢ **Influence de la géométrie du fantôme**

Nous avons déterminé les courbes De-UH en fonction de la géométrie du fantôme, tête, abdomen et thorax pour le CT et le CBCT.

Les géométries thorax et abdomen, de par leurs diamètres, requièrent une FOV de reconstruction de 45 cm. La courbe De-UH pour la géométrie tête a été déterminée pour la FOV de 25 et 45 cm dans la mesure où, en clinique, les CBCT de patients ORL sont souvent réalisés avec une FOV de 45 cm et une tension de 110 kV. Cette FOV est utilisée afin d'éviter l'artéfact de troncature causé par le dépassement des épaules du patient de l'image.

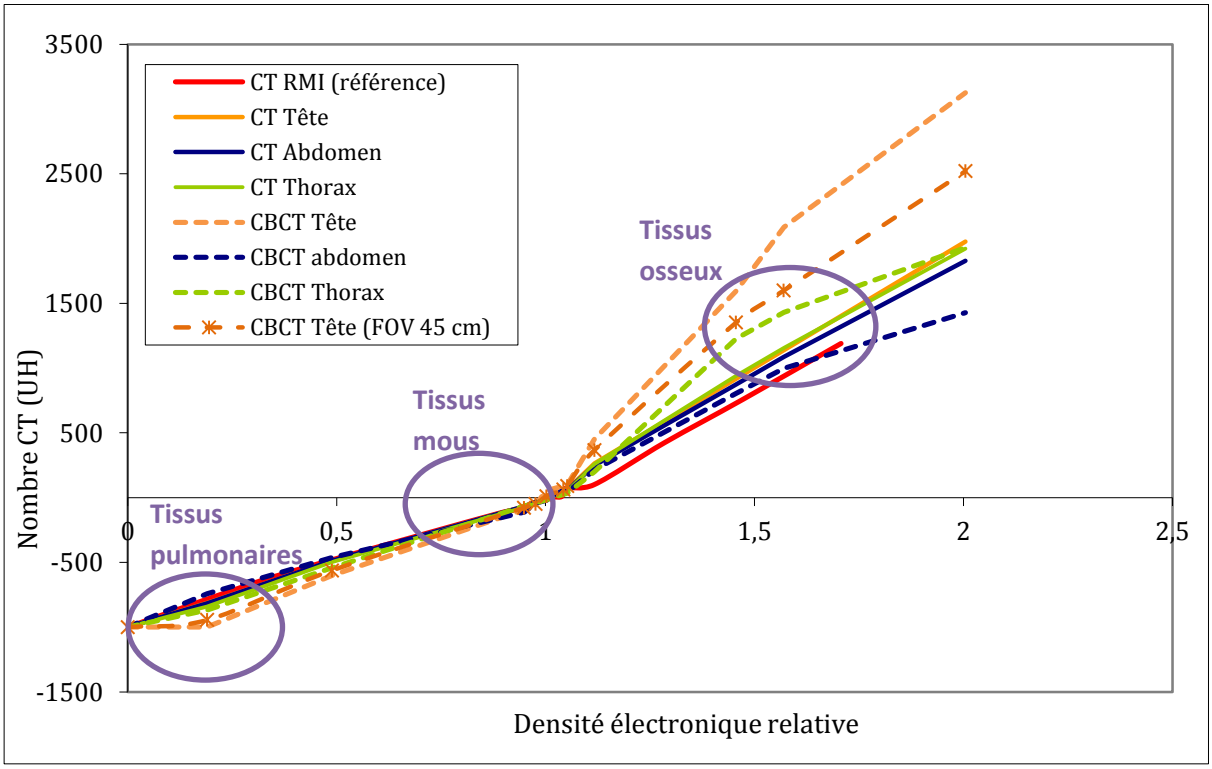


Figure 42: Courbes De-UH pour chaque géométrie du fantôme CIRS, tête, abdomen et thorax pour le CT et le CBCT. Une courbe adaptée à l'anatomie tête avec une FOV de 45 cm a également été déterminée.

Le CT présente des courbes de calibration assez proches en fonction de la géométrie jusqu'aux densités électroniques relatives osseuses autour de 1,5 (Figure **42**). La différence maximale atteint 157 UH pour la densité de 2,005.

Les courbes définies pour le CBCT s'avèrent très variables en fonction de la géométrie du fantôme surtout celles représentant la géométrie tête et thorax qui indiquent des valeurs UH importantes pour les hautes densités. La courbe CBCT abdomen, conduit à des nombres CT assez proche mais légèrement inférieurs à la courbe CT abdomen.

2.2.3 Discussion

Notre premier objectif dans ce chapitre a été de définir une courbe de calibration adaptée au large faisceau conique du CBCT, qui présente par rapport au CT, une image plus bruitée, un contraste plus faible et une quantité de rayonnement diffusé plus importante dans l'image reconstruite.

A cet égard, nous avons testé plusieurs fantômes commerciaux : le fantôme RMI constituant notre fantôme de référence pour l'établissement de la courbe de l'imagerie tomodensitométrique, le fantôme Catphan, utilisé par le constructeur Varian pour l'étalonnage des niveaux de gris en Unité Hounsfield et le fantôme CIRS 062A pour l'imagerie CBCT. Les courbes ont été systématiquement établies pour l'imagerie tomodensitométrique pour effectuer une comparaison.
Tout d'abord, nous nous sommes intéressés au fantôme Catphan et les courbes déterminées pour les deux FOV, 25 et 45 cm, respectivement pour le scanner et le CBCT étaient très proches. Ceci présente l'avantage de montrer que le CT et le CBCT peuvent donner des courbes similaires ; l'écart maximal se situant au niveau des hautes densités (insert téflon) et s'élevant à 43UH. Les différences pour tous les autres inserts se situaient toutes en-dessous de 25 UH. Ces résultats sont comparables à ceux publiés par Yang et al. (Yang 2007), Hatton et al. (Hatton 2009) et Yoo et al. (Yoo 2006) Ces derniers avaient retrouvé une différence de 34 UH au maximum pour le téflon entre le CT et le CBCT.

Cependant lorsque l'on réalise la comparaison, pour le scanner, de la courbe De-UH établie avec le fantôme Catphan par rapport à celle de référence établie avec le fantôme RMI, une nette différence est visible pour les densités supérieures à 1. Les courbes de calibration De-UH présentent de façon habituelle deux pentes : la première concerne les faibles densités des tissus pulmonaires et mous et la deuxième concernent les hautes densités des tissus osseux. Même si l'atténuation des photons aux énergies considérées pour le scanner est principalement gouvernée par l'effet Compton, la deuxième partie de la courbe possède une fraction d'effet photoélectrique plus importante que la première partie car la probabilité de l'effet photoélectrique est proportionnelle à Z^3. Le fantôme Catphan utilise un insert téflon pour la détermination de la deuxième partie de la pente de la courbe De-UH. Or ce matériau est composé de carbone et de fluorine dont le numéro atomique est plus faible que le calcium et le phosphore de l'hydroxyapatite constituant le tissu osseux. Le téflon engendre donc moins d'effet photoélectrique et conduit à des nombres CT moins importants que ceux retrouvés dans le tissu osseux ce qui explique la faible pente de la deuxième partie de la courbe (Guan 2009; Hatton 2009).

D'autre part, nous avons testé l'impact du filtre papillon dans l'allure de la courbe De-UH. Son oubli conduit, pour les deux modes d'acquisition du CBCT, à des valeurs de nombres CT beaucoup plus importants que prévues entrainant fictivement une atténuation plus conséquente et ainsi une dose calculée moindre.

Contrairement au fantôme Catphan, le fantôme CIRS est composé d'inserts présentant un matériau équivalent au tissu humain de même que notre fantôme RMI de référence ; leurs courbes sont d'ailleurs assez similaires. Son autre avantage réside dans la possibilité de simuler des géométries différentes équivalentes à une tête, un thorax ainsi qu'un abdomen. Différents paramètres ont été étudiés à l'aide de ce fantôme.
L'étude de l'impact de la position des inserts dans le fantôme CIRS abdomen sur la courbe De-UH a montré une stabilité des nombres CT en fonction de leur position pour l'imagerie tomodensitométrique. L'imagerie CBCT affiche un léger manque d'uniformité dans l'image dû à l'artéfact en croissant dont l'origine vient du mouvement du filtre papillon au cours de la rotation du bras de l'imageur kV (Figure 34). Cependant les écarts constatés sont faibles puisque le changement d'UH moyen est de 36 avec un maximum à 95 UH pour l'os dense. Gararyoa et al. (Garayoa 2013) ont indiqué, pour des conditions semblables, un écart maximum de 89,2 UH pour le téflon.

La présence ou non des blocs de milieu diffusant de part et d'autre du fantôme CIRS 062A n'influence pas la courbe de calibration De-UH relative au scanner contrairement au CBCT où l'absence de milieu diffusant modifie radicalement l'allure de la courbe. Ceci confirme, pour le CBCT, la nécessité de recourir à un fantôme possédant une géométrie permettant de couvrir la totalité du faisceau de rayons X pour l'établissement des courbes De-UH. Ce manque de volume diffusant est certainement à l'origine de la mesure de nombres CT incohérents pour le fantôme RMI dont l'épaisseur s'avère encore plus faible que celle du fantôme CIRS sans milieu diffusant.

Enfin, nous avons procédé à l'établissement des courbes en fonction de la géométrie tête, thorax et abdomen. Les courbes issues du scanner présentent des variations de 150 UH maximum pour les hautes densités osseuses en fonction de l'anatomie tandis que le CBCT affiche des courbes très variables en fonction de l'anatomie mais aussi de la FOV de reconstruction. Pour une densité électronique relative égale à 1, les différences maximales sont d'environ 70 UH entre la courbe CBCT-abdomen et la courbe CBCT-tête (FOV 25 cm). Pour une densité électronique relative de 1,5 cet écart d'élève à 1000 UH environ et jusqu'à 1500 UH pour une densité électronique relative de 2. Ceci permet de conclure à une forte dépendance de la courbe CBCT à l'anatomie du fantôme ainsi qu'à la FOV de reconstruction et qui se traduira certainement par un impact dosimétrique conséquent. Hatton et al. (Hatton 2009) ont étudié l'influence du diffusé sur la courbe de calibration De-UH du CBCT et ont conclu qu'une variation du diamètre du fantôme entrainait une différence de 1200 UH pour les hautes densités (ce qui est proche de nos résultats).

L'étape suivante a consisté à tester l'impact du choix d'une de ces courbes pour le calcul de dose sur notre imagerie CBCT et d'évaluer la précision que nous pouvions atteindre par rapport à l'imagerie tomodensitométrique de référence.

2.3 EVALUATION DE LA PRECISION DU CALCUL DE DOSE

Cette étude a pour but l'évaluation de la précision du calcul de dose sur l'imagerie CBCT de l'ICL en fonction de l'application des courbes de calibration De-UH précédemment établies.

2.3.1 Matériel et méthode

Acquisition d'imagerie

Deux fantômes anthropomorphiques ont été utilisés pour cette évaluation: les parties pelvis et tête d'un fantôme Rando ainsi qu'un fantôme tête et cou utilisé pour les contrôles de bout-en-bout (End To End) sur le Cyberknife (fantôme CK). Des acquisitions CT et CBCT de ces fantômes ont été réalisées conjointement. Des volumes d'intérêt et des plans de traitement ont été simulés sur les séries d'images tomodensitométriques et ont ensuite été exportées sur les séries d'images CBCT grâce à un recalage rigide d'images CT-CBCT. Toutes les structures et paramètres d'irradiation étaient ainsi identiques sur les deux séries d'images CT et CBCT.

Plans de traitement

Trois plans de traitement ont été calculés sur ces imageries en ayant recours à un algorithme de calcul de type kernel, collapse cone (CC) sur le logiciel Isogray, version 4.3 (Dosisoft®):

- Un plan avec un **champ antérieur**, nommé **Champ ANT**
- Un plan avec **deux champs antéro-postérieur**, nommé **Champs ANT-POST**
- Un plan avec **quatre champs orthogonaux**, nommé **Champs ORTHOGONAUX**

Calculs de dose

De façon générale, les calculs de dose ont été réalisés sur l'imagerie CBCT en appliquant différentes courbes De-UH. Ces calculs ont ensuite été comparés à notre calcul de référence réalisé sur l'imagerie tomodensitométrique associée à sa courbe de référence.

Nous pouvons faire une remarque quant à cette courbe de référence. Etant donné la similitude des courbes De-UH obtenues précédemment pour le CT grâce aux fantômes CIRS 062A et RMI (Figure **39**), nous avons opté pour le remplacement du fantôme RMI par le fantôme CIRS 062A comme nouveau fantôme de référence pour l'établissement de la courbe De-UH.

100 Unité Moniteur (UM) étaient délivrées à l'isocentre et la dose en cGy était relevée à ce point.

Les calculs de dose sur imagerie CBCT ont été réalisés en appliquant, successivement pour chaque plan, différentes courbes De-UH. Ces courbes sont désignées par la modalité d'imagerie sur laquelle elles ont été déterminées (CT ou CBCT), le fantôme de densité employé (Catphan / CIRS abdomen ou tête) et le FOV considéré, 25 cm ou 45 cm :

- La courbe de référence du scanner obtenue grâce au fantôme CIRS 062A, nommée **courbe CT (CIRS abdomen, FOV 45 cm)**.

- Les courbes établies pour le CBCT grâce au fantôme Catphan, nommées **courbe CBCT (Catphan, FOV 25 ou 45 cm)**

- Les courbes déterminées pour le CBCT grâce au fantôme CIRS 062A, nommée **courbe CBCT (CIRS tête ou abdomen, FOV 25 ou 45 cm)**

Pour l'ensemble de cette étude, les courbes De-UH appliquées pour le calcul de dose sur imagerie CBCT étaient adaptées à la FOV de reconstruction du CBCT ainsi qu'à l'anatomie, comme conseillé dans la littérature. Seule la courbe de référence, CT (CIRS abdomen), relative au scanner considérait une FOV inchangée de 45 cm pour toutes les acquisitions CBCT.

D'autre part, nous avons évalué la densité électronique relative moyenne pour chaque volume d'intérêt donnée par le logiciel de dosimétrie, en fonction de la courbe De-UH appliquée. En effet, pour une imagerie donnée, le logiciel de calcul de dose renseigne sur la valeur des nombres CT (en UH) contenus dans chaque voxel. Grâce à la courbe de conversion De-UH, cette information renseigne sur la densité électronique relative associée, utilisée pour le calcul de dose, dont la valeur fluctue en fonction de la courbe De-UH appliquée. Ainsi nous avons trouvé judicieux de comparer ces densités électroniques relatives à celles constatées sur le scanner associé à sa courbe de référence. Une telle comparaison avait pour but d'apprécier la courbe De-UH conduisant à la densité électronique relative la plus proche de celle retrouvée sur le scanner de référence.

2.3.2 Résultats

Résultats pour le fantôme Rando, partie tête (Figure 43)

Une FOV de 45 cm a été employée pour la reconstruction des images CBCT.
Les résultats présentent le pourcentage de différence de dose entre le calcul sur CBCT et celui sur CT, pour chacun des plans et chacune des courbes De-UH. Deux faisceaux de traitement 6 et 25 MV ont été testés (**Figure 44 et 45**).

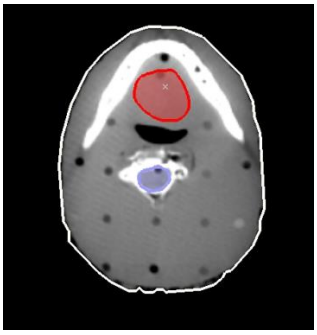


Figure 43: Coupe transverse du fantôme Rando, partie Tête

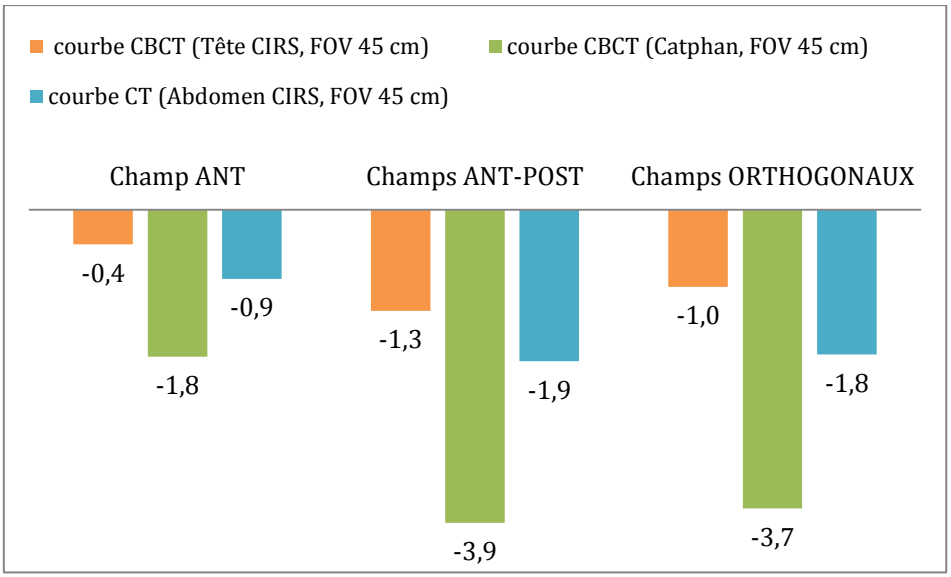


Figure 44: Fantôme Rando, partie Tête. Pourcentage de différence de la dose à l'isocentre entre l'imagerie CBCT et CT (référence) pour le faisceau de 6 MV en appliquant trois courbes De-UH différentes : la courbe de référence du CT et deux déterminées sur imagerie CBCT, l'une sur le fantôme Catphan et l'autre sur le fantôme tête CIRS.

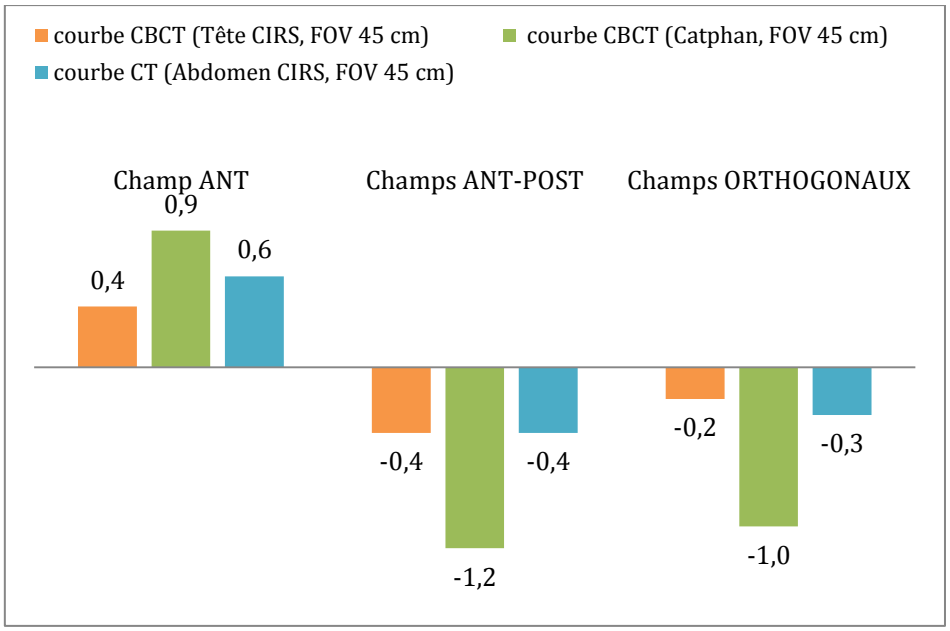


Figure 45: Fantôme Rando, partie Tête. Pourcentage de différence de la dose à l'isocentre entre l'imagerie CBCT et CT (référence) pour le faisceau de 25 MV en appliquant trois courbes De-UH différentes : la courbe de référence du CT et deux déterminées sur imagerie CBCT, l'une sur le fantôme Catphan et l'autre sur le fantôme tête CIRS.

La courbe CBCT (Catphan) conduit aux pourcentages de différences de dose les plus élevés indépendamment de l'énergie et des plans de traitement ; l'écart maximal étant de -3,9% en 6 MV pour les champs antéro-postérieur et -1,2% en 25 MV. La courbe adaptée au CBCT (FOV 45 cm) et établie sur le fantôme tête CIRS 062A engendre les écarts les plus faibles avec un maximum à -1,3% en 6 MV pour les champs antéro-postérieur. Les écarts retrouvés lorsque la courbe de référence est employée sont légèrement plus élevés mais restent inférieurs à ± 2%. Les différences constatées sont plus importantes pour le faisceau 6 MV que pour le 25 MV.

Le tableau **3** présente les densités électroniques relevées pour chaque structure en fonction de la courbe De-UH appliquée sur les images du fantôme Rando Tête. Les pourcentages de différences sont établis par rapport aux densités relevées sur le scanner.

Structures délinées	Densité électronique relative moyenne par rapport à l'eau				Pourcentage de différence de la densité électronique entre le CT (référence) et les valeurs dérivées en utilisant la courbe De-UH sur les séries CBCT (en %)		
	CT	CBCT					
		Courbe CBCT (Tête CIRS)	Courbe CBCT (Catphan)	Courbe CT (Abdomen CIRS)	Courbe CBCT (Tête CIRS)	Courbe CBCT (Catphan)	Courbe CT (Abdomen CIRS)
Contours externes	**1,001**	1,031	1,136	1,051	**3,0**	**13,5**	**5,0**
GTV	**1,029**	1,075	1,208	1,012	**4,5**	**17,4**	**-1,7**
Canal Médullaire	**0,924**	1	1,105	1,1	**8,2**	**19,6**	**19,0**

Tableau 3 : Fantôme Rando, partie Tête. Comparaison des densités électroniques relatives sur CBCT, pour différents volumes d'intérêt en fonction de la courbe De-UH implémentée, par rapport CT de référence associé à sa courbe.

De façon cohérente, les résultats de la comparaison des densités électroniques relatives moyennes pour chaque structure entre le CT et le CBCT montrent une plus grande divergence lorsque la courbe CBCT (Catphan) est appliquée. Les différences sont comprises entre 13,5% pour les contours externes et 19,6% pour le canal médullaire. Ces densités relevées sont plus importantes par rapport à celles trouvées sur l'imagerie tomodensitométrique CT. La courbe adaptée à l'anatomie imagée et à l'imagerie CBCT conduit aux divergences les plus faibles, comprises entre 3 et 8,2%.

Résultats pour le fantôme Rando, partie abdomen

Une étude dosimétrique similaire a été menée pour la partie pelvis du fantôme Rando (Figure **46**).

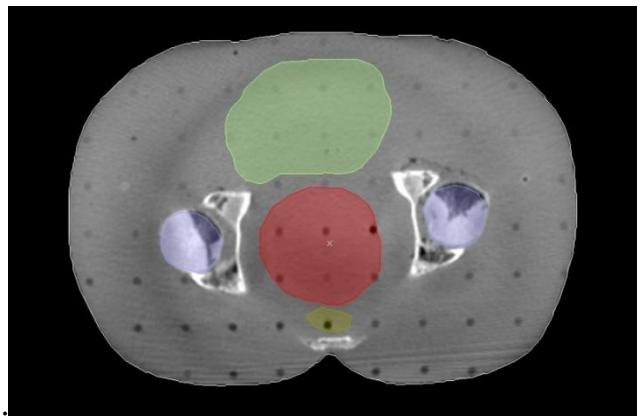


Figure 46 : Coupe transverse du fantôme Rando, partie Pelvis.

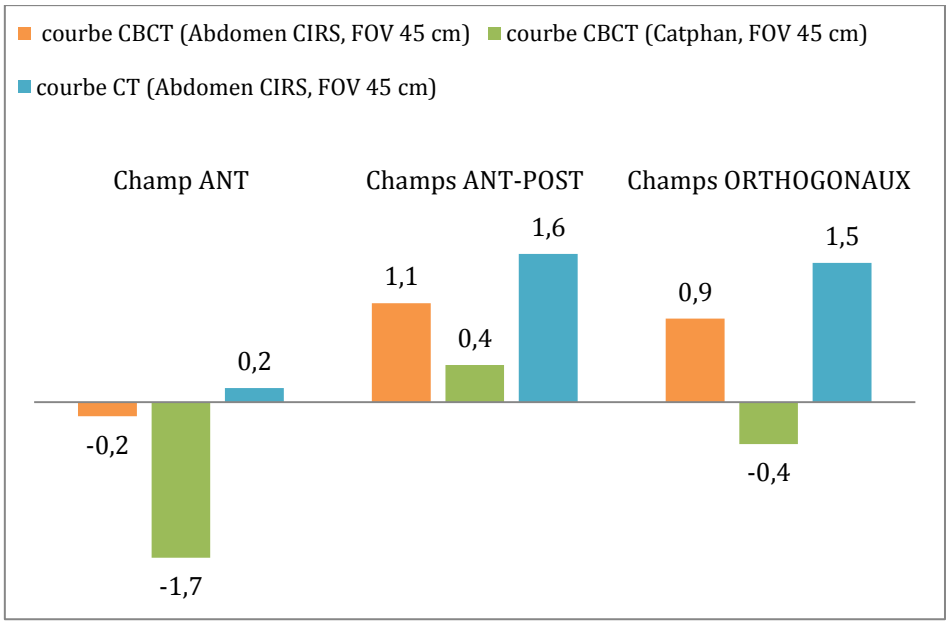


Figure 47: Fantôme Rando, partie Pelvis. Pourcentage de différence de la dose à l'isocentre entre l'imagerie CBCT et CT (référence) pour le faisceau de 6 MV en appliquant trois courbes De-UH différentes : la courbe de référence du CT et deux déterminées sur imagerie CBCT, l'une sur le fantôme Catphan et l'autre sur le fantôme abdomen CIRS.

.

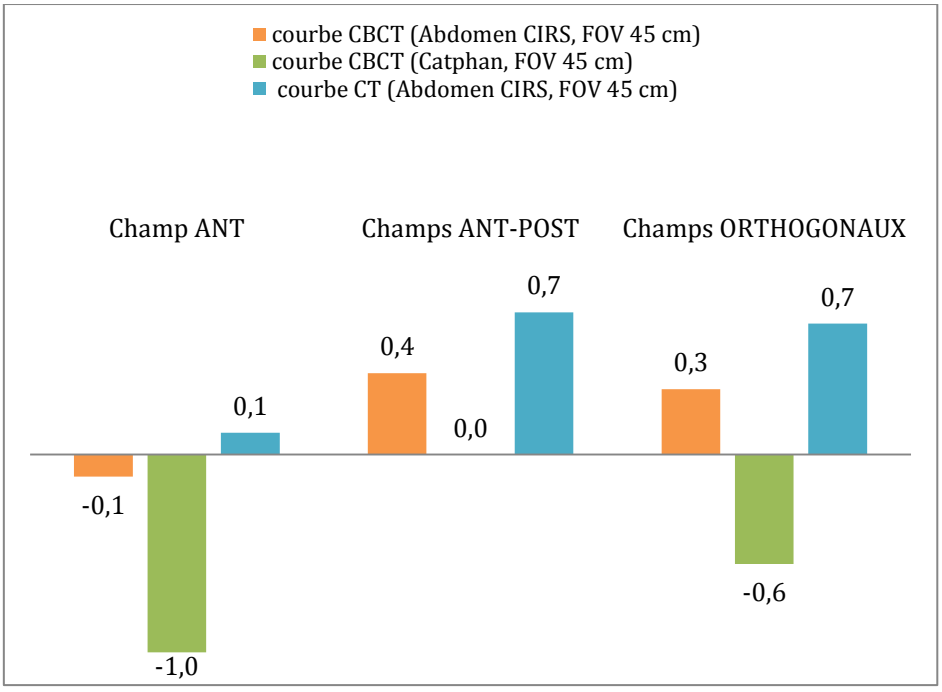


Figure 48 : Fantôme Rando, partie Pelvis. Pourcentage de différence de la dose à l'isocentre entre l'imagerie CBCT et CT (référence) pour le faisceau de 25 MV en appliquant trois courbes De-UH différentes : la courbe de référence du CT et deux déterminées sur imagerie CBCT, l'une sur le fantôme Catphan et l'autre sur le fantôme abdomen CIRS.

Les Figures **47 et 48** présentent les résultats des pourcentages de différences de dose entre le CBCT et le CT pour le fantôme Rando Pelvis pour des faisceaux de 6 et 25 MV. Pour 6 MV, l'écart le plus important de -1,7% est retrouvé lorsque la courbe CBCT (Catphan) est appliquée. L'utilisation de la courbe de référence CT (Abdomen CIRS) engendre des écarts de 1,5 et 1,6% respectivement pour les champs antéro-postérieur et orthogonaux. La courbe

CBCT (Abdomen CIRS) rapporte les écarts les plus faibles. Le faisceau de 25 MV affiche des résultats similaires mais les écarts constatés sont plus faibles que pour le faisceau 6 MV avec un maximum à 1% pour la courbe CBCT (Catphan).

Le tableau **4** affiche les résultats des densités électroniques relatives au fantôme Rando Pelvis en fonction de la courbe De-UH associée.

	Densité électronique relative				Pourcentage de différence de la densité électronique entre le CT (référence) et les valeurs dérivées en utilisant la courbe De-UH sur les séries CBCT		
	CT	CBCT					
		Courbe CBCT (Abdomen CIRS)	Courbe CBCT (Catphan)	Courbe CT (Abdomen CIRS)	Courbe CBCT (Abdomen CIRS)	Courbe CBCT (Catphan)	Courbe CT (Abdomen CIRS)
Contours externes	**1,013**	1,005	1,039	0,992	**-0,8**	**2,6**	**-2,1**
GTV	**1,011**	0,99	1,011	0,974	**-2,1**	**0,0**	**-3,7**
Têtes fémorales	**1,017**	1,027	1,104	1,013	**1,0**	**8,6**	**-0,4**
Rectum	**1,006**	0,977	1,001	0,962	**-2,9**	**-0,5**	**-4,4**
Vessie	**1,017**	1,026	1,061	1,017	**0,9**	**4,3**	**0,0**

Tableau 4 : Fantôme Rando, partie pelvis. Comparaison des densités électroniques relative sur CBCT, pour différents volumes d'intérêt en fonction de la courbe De-UH implémentée, par rapport CT de référence associé à sa courbe.

La courbe CBCT (Abdomen CIRS) ajustée à la géométrie du fantôme et à la technologie du CBCT engendre des densités électroniques relatives les plus proches de celles du CT de référence. La courbe établie grâce au fantôme Catphan donne les résultats les plus hétérogènes avec des différences comprises entre 0 et 8,6%. La courbe CT appliquée sur les images CBCT conduit à des densités identiques ou systématiquement plus faibles que celles du CT.

En analysant les densités électroniques relatives présentes dans ce fantôme Rando, nous nous sommes aperçus de l'absence de hautes densités y compris pour les structures osseuses comme les têtes fémorales. Or les courbes De-UH se différencient essentiellement à ce niveau d'où notre volonté de confirmer ces résultats sur un fantôme disposant de nombres CT plus élevés.

Résultats pour le fantôme CK

Une étude analogue à la précédente a été menée sur ce fantôme (Figure **49**) pour le faisceau de traitement 6 MV uniquement car il rapportait les écarts les plus importants pour le fantôme Rando tête. De plus, ce faisceau est utilisé pour les traitements des localisations ORL abordées dans la suite de notre travail. Les deux FOV de reconstruction, 25 et 45 cm, ont été testées.

Pour chaque plan de traitement, quatre calculs ont été effectués en faisant varier la position de l'isocentre ainsi que la taille du champ d'irradiation. Les résultats sont rapportés sous forme de moyennes et écart types.

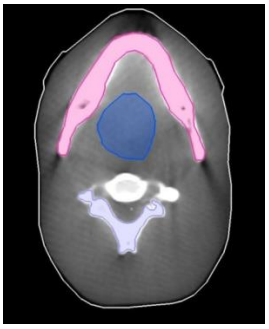


Figure 49: Coupe transverse du fantôme tête CK.

Fantôme CK, FOV de 25 cm :

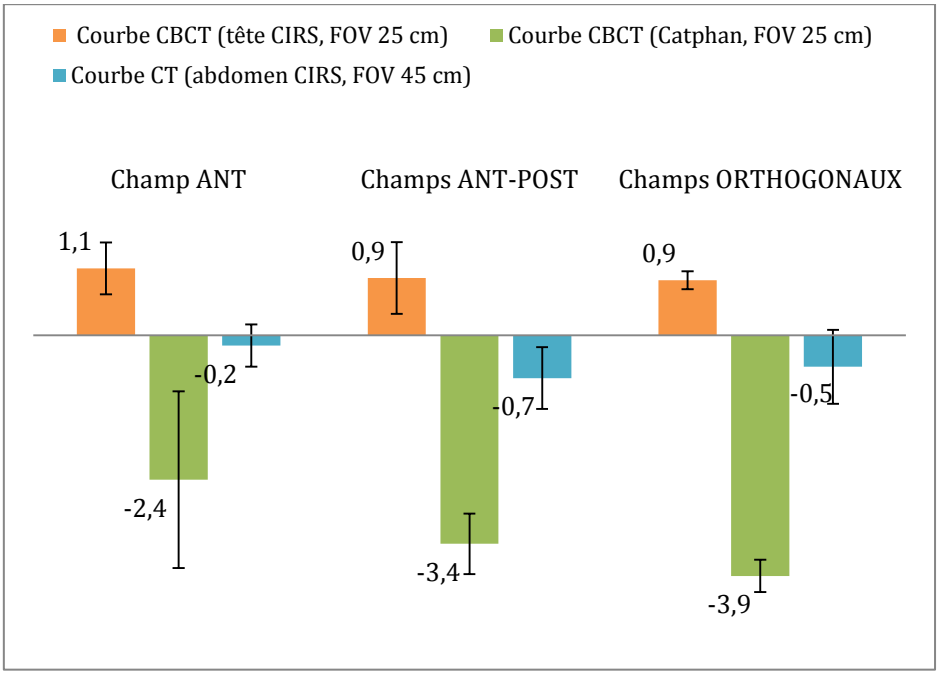


Figure 50: Fantôme tête CK. Moyenne et écart type des pourcentages de différence de la dose à l'isocentre entre l'imagerie CBCT (FOV 25 cm) et CT (référence) pour le faisceau 6 MV en appliquant trois courbes De-UH différentes : la courbe de référence du CT et deux déterminées sur imagerie CBCT, l'une sur le fantôme Catphan et l'autre sur le fantôme tête CIRS.

La Figure **50** affiche la moyenne des pourcentages de différences de dose entre des calculs sur CBCT associés à différentes courbes De-UH par rapport au CT associé à sa courbe de référence. La FOV de l'imagerie CBCT était de 25 cm. La courbe CBCT (Catphan) présente les écarts les plus élevés et hétérogènes (maximum à 3,9%) tandis que la courbe CT de référence (Abdomen CIRS) affiche les plus faibles (maximum à -0,7%). La courbe adaptée à la géométrie du fantôme indique un écart maximum de 1,1%.

Le tableau **5** compare les densités électroniques relatives en fonction de la courbe De-UH appliquée.

Structures délinées	Densité électronique relative par rapport à l'eau				Pourcentage de différence de la densité électronique entre le CT (référence) et les valeurs dérivées en utilisant la courbe De-UH sur les séries CBCT		
	CT	CBCT					
		Courbe CBCT (Tête CIRS)	Courbe CBCT (Tête Catphan)	Courbe CT (Abdomen CIRS)	Courbe CBCT (Tête CIRS)	Courbe CBCT (Tête Catphan)	Courbe CT (Abdomen CIRS)
Contours externes	**1,086**	1,036	1,176	1,087	**-4,6**	**8,3**	**0,1**
Mandibule	**1,462**	1,328	1,703	1,601	**-9,2**	**16,5**	**9,5**
CTV	**1,05**	1,006	1,088	1,033	**-4,2**	**3,6**	**-1,6**
Vertèbre	**1,282**	1,21	1,604	1,39	**-5,6**	**25,1**	**8,4**

Tableau 5 : Fantôme Tête CK. Comparaison des densités électroniques relative sur CBCT (FOV 25 cm), pour différents volumes d'intérêt en fonction de la courbe De-UH implémentée, par rapport CT de référence associé à sa courbe.

De façon similaire aux différences de dose, la courbe CBCT (Catphan) conduit aux écarts les plus élevés suivie de celle du CBCT (Tête CIRS) et enfin la courbe du CT.
Nous pouvons noter que les densités de ce fantôme, comprises entre 1,05 pour le volume CTV et 1,462 pour le volume mandibule, sont globalement plus importantes que celles du fantôme Rando, comprises entre 1,006 et 1,017. Pour les trois courbes testées, les écarts les plus conséquents sont constatés pour les densités les plus élevées.

Fantôme CK, FOV de 45 cm :

Les résultats trouvés pour le champ de vue de 45 cm sont visualisables sur la Figure **51**.

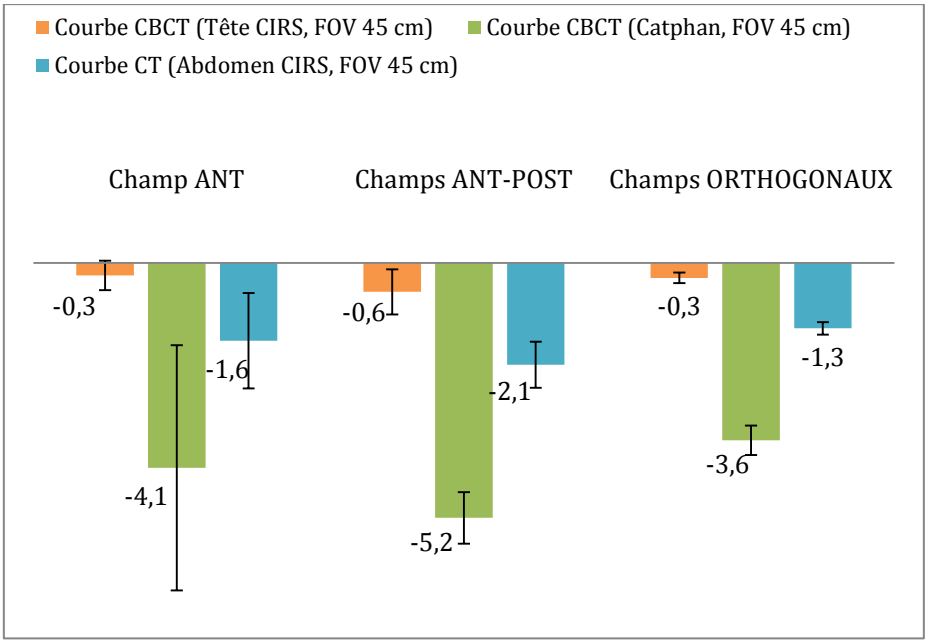


Figure 51: Fantôme tête CK. Moyenne et écart type des pourcentages de différence de la dose à l'isocentre entre l'imagerie CBCT (FOV 45 cm) et CT (référence) pour le faisceau 6 MV en appliquant trois courbes De-UH différentes : la courbe de référence du CT et deux déterminées sur imagerie CBCT, l'une sur le fantôme Catphan et l'autre sur le fantôme abdomen CIRS.

La courbe CBCT (CIRS tête) engendre les résultats les plus proches de ceux du scanner de référence (maximum -0,6%) et celle du Catphan les plus éloignés (maximum -5,2%).

Le tableau **6** compare les densités électroniques relatives en fonction de la courbe De-UH appliquée.

Structures délinées	Densité électronique relative par rapport à l'eau				Pourcentage de différence de la densité électronique entre le CT (référence) et les valeurs dérivées en utilisant la courbe De-UH sur les séries CBCT		
	CT	CBCT					
		Courbe CBCT (Tête CIRS)	Courbe CBCT (Catphan)	Courbe CT (Abdomen CIRS)	Courbe CBCT (Tête CIRS)	Courbe CBCT (Catphan)	Courbe CT (Abdomen CIRS)
Contours externes	**1,086**	1,099	1,26	1,146	**1,2**	**16,0**	**5,5**
Mandibule	**1,462**	1,452	1,764	1,663	**-0,7**	**20,7**	**13,7**
CTV	**1,05**	1,071	1,198	1,093	**2,0**	**14,1**	**4,1**
Vertèbre	**1,282**	1,293	1,689	1,451	**0,9**	**31,7**	**13,2**

Tableau 6 : Fantôme Tête CK. Comparaison des densités électroniques relative sur CBCT (FOV 45 cm), pour différents volumes d'intérêt en fonction de la courbe De-UH implémentée, par rapport CT de référence associé à sa courbe.

La courbe CBCT (Tête CIRS) conduit aux densités les plus proches retrouvées sur l'imagerie CT avec une valeur maximale de 2%. Les deux autres courbes présentent des différences

beaucoup plus importantes avec un maximum de 31,7% et 13,7% respectivement pour la courbe CBCT (Catphan) et la courbe CT (Abdomen CIRS).

2.3.3 Discussion

Nous avons évalué la précision des calculs de dose sur notre imagerie CBCT sur trois fantômes anthropomorphiques différents : les parties tête et pelvis du fantôme Rando ainsi qu'un fantôme tête et cou CK.

Courbe CBCT, Catphan

D'une manière générale, lorsque la courbe De-UH établie sur l'imagerie CBCT avec le fantôme Catphan est appliquée, la densité électronique relative moyenne s'avère presque toujours (sauf pour une valeur) supérieure à celle retrouvée sur le scanner. L'explication vient de la pente de la courbe Catphan pour les hautes densités ; en effet, pour un nombre CT donné, elle attribue une densité plus élevée que la courbe relative au scanner. Ceci conduit à la prise en compte d'une atténuation des photons plus importante par l'algorithme de calcul et à une dose calculée plus faible. Les résultats dosimétriques obtenus avec cette courbe, quelque-soit le fantôme et le faisceau, sont d'ailleurs en accord avec cette explication ; les valeurs de doses sont inférieures à celles retrouvées sur le CT, sauf pour les champs ANT-POST calculés dans le fantôme Rando Pelvis et le champ ANT calculé dans le fantôme Rando Tête en 25 MV. Les différences de dose dépassent souvent 2% atteignant même 4 à 5% pour le fantôme tête CK.

Courbe CBCT, tête CIRS (FOV 45 cm)

La courbe établie sur l'imagerie CBCT avec le fantôme CIRS (FOV 45 cm) et adaptée à la géométrie d'une tête rapporte des différences de dose inférieures à 1,3% pour les deux fantômes Rando et CK. L'écart de densité électronique maximal par rapport au scanner est de 8,2% pour le canal médullaire.

Courbe CBCT, tête CIRS (FOV 25 cm)

La courbe établie sur l'imagerie CBCT avec le fantôme CIRS (FOV 25 cm) et adaptée à la géométrie d'une tête rapporte des différences de doses de 1,1%. L'écart de densité électronique maximal par rapport au scanner est de -9,2%. Cette courbe s'avère très divergente des autres pour les hautes densités (Figure **42**) et pour des nombres CT donnés, la densité électronique lue est plus faible engendrant une dose supérieure à celle calculée sur le scanner. Nous avions supposé un problème dans sa détermination dans la mesure où le fantôme CIRS tête, d'un diamètre de 18 cm et d'une épaisseur de 10 cm, est entouré des deux blocs diffusant d'une largeur de 33 cm et qu'une FOV de 25 cm est utilisée. Nous avons donc remplacé les deux blocs diffusant par des épaisseurs de bolus d'un diamètre de 18 cm,

identique à celui du fantôme, mais la courbe déterminée s'est avérée sensiblement identique (courbe non présentée).

Courbe CBCT, abdomen CIRS (FOV 45 cm)

La courbe adaptée déterminé sur l'imagerie CBCT avec le fantôme CIRS (FOV 45 cm) et adaptée à la géométrie d'un abdomen donne des différences de dose inférieures à 1,1%. L'écart de densité électronique maximal par rapport au scanner est de 2,9%. La courbe CBCT abdomen étant très peu divergente de la courbe CT de référence, les écarts constatés pour les deux indicateurs sont faibles.

Courbe CT, abdomen CIRS (FOV 45 cm)

La courbe de référence du scanner, non adaptée à la géométrie et à la technologie CBCT engendre des divergences de 2,1% au maximum.
Les différences constatées en fonction du faisceau d'irradiation s'avèrent plus faibles en 25 MV qu'en 6 MV. Des résultats similaires ont été rapportés par Guan et al. (Guan 2009) et Yoo et al. (Yoo 2006).

Nous pouvons noter que même si les courbes De-UH déterminées divergent de façon assez importante, les conséquences dosimétriques ne se révèlent pas si élevées. Ceci est certainement dû au fait que les différences entre les courbes se situent principalement au niveau des hautes densités qui ne compose pas la totalité du fantôme.

Nous avons voulu vérifier la différence du nombre d'UH nécessaire pour conduire à un écart de dose de +/-2%. Pour cela, nous avons artificiellement imposé une densité électronique à la totalité du fantôme Rando (partie tête et pelvis) et nous avons comparé les résultats dosimétriques pour tous les plans de traitement par rapport au scanner de référence. Pour une variation de dose de +/-2%, les densités électronique relatives variaient entre 0,93 et 1,06 pour le fantôme Tête et entre 0,98 et 1,04 pour le fantôme pelvis. En se rapportant à la courbe De-UH du scanner, nous avons trouvé qu'un écart de 111 UH pour le fantôme Tête et 240 UH pour le fantôme pelvis.
Les conséquences dosimétriques d'un oubli de filtre papillon n'ont pas été testées mais en considérant ces derniers résultats, un écart dosimétrique nettement supérieur à 2% est à attendre puisque cet oubli augmente les nombres CT de façon uniforme de 500 UH (Figure **38)**.

Dans leur étude de l'influence du diffusé sur la courbe de calibration De-UH du CBCT, Hatton et al. (Hatton 2009) avaient conclu qu'une variation du diamètre du fantôme entrainait une différence de 1200 UH pour les hautes densités (ce qui est proche de nos résultats, Figure **42**). L'impact dosimétrique atteignait 10% en 6 MV entre un plan calculé avec la courbe déterminé sur le fantôme de 18 cm de diamètre et celui calculé avec la courbe déterminée pour le fantôme de 40 cm de diamètre. Ils ont également étudié la dépendance du milieu diffusé longitudinal sur la courbe De-UH et ont trouvé un changement maximum de 260 UH

mais qui n'impactait pas de façon significative le calcul de dose. Yang et al. (Yang 2007) ont évoqué, dans leur étude, la nécessité d'utiliser une courbe De-UH pour chaque type de reconstruction (FOV 25 et 45 cm) tandis que Rong et al. (Rong 2009) ont démontré une amélioration de 2% de la précision dosimétrique lorsque la courbe utilisée pour les calculs était adaptée à la taille de la localisation.

Choix d'une courbe De-UH

Le fantôme RMI ne nous permet pas de tracer la courbe de conversion De-UH pour l'imagerie CBCT. Nous pouvons d'ailleurs remarquer que des problèmes identiques ont été rencontrés pour l'établissement de cette courbe sur la technologie d'un simulateur-scanner (Nucletron).
Dans leur étude, Hatton et al. (Hatton 2009) ont établi cette courbe mais ont conclu à des écarts de dose importants (jusqu'à 15-20%).

Le fantôme Catphan n'est pas adapté à la détermination de courbes De-UH puisqu'elles occasionnent des différences de dose importantes. La raison est essentiellement due à la présence de l'insert Téflon, matériau non équivalent aux tissus osseux. Des auteurs ont également précisé que le diamètre du fantôme Catphan était trop petit et ne reflétait pas l'impact du diffusé d'un objet plus large de type abdomen (Rong 2009). Enfin certains signalent la trop petite taille de ses inserts (Guan 2009).

La courbe de référence scanner peut être appliquée pour réaliser des calculs de dose sur CBCT puisqu'elle aboutit à des écarts presque toujours inférieurs à 2%. Cependant, les courbes CIRS adaptées à l'imagerie CBCT ainsi qu'à la FOV de reconstruction engendrent des écarts dosimétriques moindres d'où notre choix pour la suite du travail d'adapter la courbe à la géométrie ainsi qu'à la FOV de reconstruction.

2.3.4 Conclusion

L'imagerie CBCT apporte une aide précieuse pour le positionnement quotidien des patients. Elle permet la visualisation habituelle des tissus osseux et ouvre la possibilité d'accéder à celle des tissus mous. Les images acquises se révèlent similaires à celles obtenues avec l'imagerie tomodensitométrique d'un scanner même si des différences au niveau des paramètres d'acquisition, de reconstruction et de correction d'images sont à noter. Toutefois ces images tomographiques par transmission contiennent l'information sur l'atténuation des photons dans les tissus, requise par les algorithmes de calcul de dose de type point kernel pour la considération des hétérogénéités tissulaires. Moyennant une courbe de calibration adaptée à l'imagerie CBCT et permettant le passage de l'atténuation des tissus (nombre CT en UH) à la densité électronique, le calcul de dose est réalisable sur imagerie CBCT et validé pour notre système avec une précision inférieure à 1,4% par rapport aux calculs dosimétriques sur notre imagerie tomodensitométrique initiale (de référence). Cette évaluation de la précision dosimétrique est essentielle dans notre procédé de radiothérapie adaptative dont l'une des étapes constitue la reconstruction de la distribution de dose réelle délivrée au patient sur images CBCT acquises en cours de traitement.

3 DEVELOPPEMENT D'UN OUTIL D'ALERTE DOSIMETRIQUE

Le procédé de radiothérapie adaptative pour les patients ORL est caractérisé par une *ré*-optimisation du plan de traitement afin de compenser les conséquences dosimétriques défavorables causées par des variations anatomiques au cours du traitement. Ces impacts dosimétriques dépendent essentiellement de la géométrie de la distribution de dose planifiée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale ainsi que du cas clinique. Une étude au cas par cas se révèle donc essentielle afin d'évaluer si un patient requiert un processus de radiothérapie adaptative. L'application d'un tel processus passe par diverses étapes (Figure **15**) qui représentent une charge de travail supplémentaire considérable pour les équipes médicales. Le besoin d'un outil facilitant la détection des patients dont le plan de traitement nécessite d'être adapté a été clairement exprimé par plusieurs équipes (Ahamad 2006; Hansen 2006; Sonke 2010; Castadot 2011). De plus, la plupart du temps, la décision d'adapter le traitement d'un patient, s'appuie sur des paramètres propres à chaque équipe médicale et qui n'ont pas été exposés et définis de façon objective.

Pour cela, nous avons développé un outil de détection dosimétrique rapide, générant des alertes lorsqu'une radiothérapie adaptative se révèle nécessaire pour un patient concerné par des variations critiques de la dose délivrée.
Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord, décrire le cahier des charges de cet outil d'alerte dosimétrique puis son mode de fonctionnement et sa validation sur un fantôme anthropomorphe. Nous poursuivrons enfin par son implémentation en clinique pour dix patients traités par une technique RCMI afin de démontrer sa pertinence.
Ce travail a fait l'objet d'une présentation écrite à l'ESTRO (Huger 2012) et à l'ASTRO (Graff 2012b).

3.1 CAHIER DES CHARGES DE L'OUTIL D'ALERTE DOSIMETRIQUE

Un procédé de radiothérapie adaptative requiert la possibilité de reconstruire la dose réellement délivrée au patient le jour du traitement. Un tel calcul de dose peut être effectué sur des images CT ou CBCT et nécessite un recalage rigide des images acquises en cours de traitement avec l'imagerie tomodensitométrique initiale ; ceci afin de s'assurer de la concordance de position entre l'isocentre utilisé pour le calcul de la dose et celui utilisé pour le traitement. Les paramètres d'irradiation peuvent ensuite être transposés sur l'imagerie en cours de traitement et la distribution de la dose réelle, délivrée au patient, peut être reconstruite et comparée avec celle planifiée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale. Dans le chapitre précédent, nous avons validé le recours aux images CBCT, acquises pour la vérification de la position du patient, dans le but de réaliser des calculs de distribution de dose. Grâce à l'implémentation d'une courbe de conversion De-UH appropriée, l'écart entre le calcul dosimétrique sur CBCT et celui sur l'imagerie tomodensitométrique de référence était inférieur à 1,4%. Dans notre travail, nous avons eu recours le plus souvent à l'imagerie kV-CBCT (OBI, Varian Medical Systems), cependant quelques exemples calculés sur imagerie CT réalisée après quelques semaines d'irradiation seront également présentés.

La comparaison dosimétrique dose planifiée - dose réelle s'effectue habituellement grâce à des HDVs, calculés à partir de volumes *re*-délinéés par les médecins sur les images nouvellement acquises. Or notre volonté, pour le développement de notre outil, est d'être dispensée de refaire la délinéation de volumes, limitant ainsi le temps de travail supplémentaire des équipes médicales.
D'autre part, le but de l'outil est d'aider à la prise de décision de modification du plan de traitement en alertant en cas de dépassement des seuils dosimétriques prédéterminés pour les volumes d'intérêt. Pour les OARs, l'alerte doit se déclencher lorsque les variations de dose se situent au-delà des doses tolérées par les organes à risque (OARs). Différents articles de la littérature renseignent sur les doses de tolérance à l'irradiation des tissus sains (Marks 2010) et un guide de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) est dédié à ce sujet (2010). Pour les volumes cibles, ces tolérances consistent à respecter les recommandations de l'ICRU 50 (ICRU 1993) en délivrant une dose homogène.

Dans un souci d'application clinique aisée et systématique, l'outil de détection dosimétrique doit être simple et son utilisation doit pouvoir être confiée aux manipulateurs en électroradiologie au poste de traitement. A cet égard, les zones critiques détectées doivent être visualisables de façon évidente sur des images 3D sans besoin de vérifier coupe à coupe la série d'image. L'objectif final de notre outil réside dans la surveillance dosimétrique systématique des patients ORL afin de contribuer à la sécurité de leur traitement.

3.2 DEVELOPPEMENT DE L'OUTIL D'ALERTE DOSIMETRIQUE

L'outil a été développé en collaboration avec la société Dosisoft®, sur le logiciel Isogray version 4.3 (version recherche, Dosisoft®, Cachan, France). Les calculs de distributions de dose ont été effectués grâce à un algorithme de calcul de type point kernel, collapse cone.
Dans sa première version, l'outil dosimétrique est composé de deux cartes de visualisation en trois dimensions : une carte de latitude de dose et une carte de différence de dose.

3.2.1 Carte de latitude de dose

En règle général, les plans de traitement sont optimisés dans le but d'obtenir une dose homogène au sein du volume cible tout en respectant des contraintes de dose strictes pour les OARs. Selon l'ICRU 83 (ICRU 2010), le seuil minimal de couverture dosimétrique pour les volumes cibles correspond à 95% de la dose prescrite délivrée à 98% du volume. Le seuil maximal est constitué par 2% du volume qui vise à être inférieur à 107% de la dose prescrite. La moyenne au volume cible doit correspondre à la dose prescrite. Le canal médullaire ou le tronc cérébral constituent des organes critiques pour lesquels des doses maximum strictes doivent être respectées. Les autres OARs présentent également des limites dosimétriques mais qui peuvent être dépassées dans le but d'irradier le volume cible de façon homogène.

La carte de latitude de dose présente la particularité d'être générée à partir de la distribution de dose planifiée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale validée par le radiothérapeute. Elle permet, sur cette imagerie, la visualisation en trois dimensions de variations de doses locales qui pourraient être tolérées pour des volumes d'intérêt au regard des contraintes de dose retenues pour les volumes cibles et OARs. Pour l'établissement de cette carte les doses planifiées sont comparées, voxel par voxel, par rapport aux contraintes dosimétriques correspondant aux volumes d'intérêt. Pour un voxel donné, si le seuil est déjà franchi, il est considéré comme n'ayant aucune latitude dosimétrique pendant le déroulement du traitement. Si le seuil n'est pas atteint, la latitude de dose pour le voxel en question, est définie comme la différence entre la dose planifiée et le seuil maximal de dose normalisée par rapport à la dose planifiée (Equation 3.1). Dans ce cas, la latitude dosimétrique correspond à l'augmentation de dose possible, au cours du traitement, sans dépasser la contrainte dosimétrique fixée. Cette notion de latitude de dose a été introduite par Graff et al. (Graff 2012a) dans une étude d'évaluation dosimétrique sur imagerie MV-CBCT pour des patients ORL en cours de traitement. Les latitudes de dose étaient calculées pour quelques points spécifiques d'histogramme dose-volume (HDVs).

$$Latitude\ de\ dose\ \ (\%) = \frac{Dose\ seuil\ - Dose\ planifiée}{Dose\ planifiée} \qquad \mathbf{3.1}$$

Latitude de dose pour les OARs

Pour les OARs, la dose seuil correspond à la dose maximale tolérée par le volume et est issue des contraintes cliniques (Equation 3.2). Si la dose planifiée est inférieure à la dose seuil, la latitude de dose est positive et représente le pourcentage d'augmentation de dose tolérée au cours du traitement. Dans le cas contraire, si la dose planifiée est supérieure ou égale à la dose seuil, la latitude de dose est nulle.

- Si Dplanifiée $\geq$ Dmax, latitude de dose $= 0$
- Si Dplanifiée $<$ Dmax, la latitude d'augmentation de dose est égale à :

$$Latitude\ d'augmentation\ de\ dose\ OARs\ \ (\%) = \frac{Dose\ maximale\ tolérée\ -\ Dose\ planifiée}{Dose\ planifiée} \quad \textbf{3.2}$$

Latitude de dose pour les volumes cibles (VC)

Pour les volumes cibles, la dose seuil correspond soit à 95% de la dose prescrite soit à 107% de la dose prescrite et exprime ainsi respectivement soit une tolérance de diminution de dose soit une tolérance d'augmentation de dose. D'après l'équation 3.3, la tolérance de diminution de dose est négative s'il existe une tolérance au cours du traitement sinon sa valeur est nulle.

- Si Dplanifiée $\leq$ 95% Dp, latitude de dose $= 0$
- Si Dplanifiée $>$ 95% Dp, la latitude de diminution de dose est égale à :

$$Latitude\ de\ diminutuion\ de\ dose\ VC\ \ (\%) = \frac{95\%\ Dose\ prescrite - Dose\ planifiée}{Dose\ planifiée} \quad \textbf{3.3}$$

La tolérance d'augmentation de dose est positive s'il existe une tolérance d'augmentation de dose au cours du traitement sinon elle est nulle (Equation 3.4).

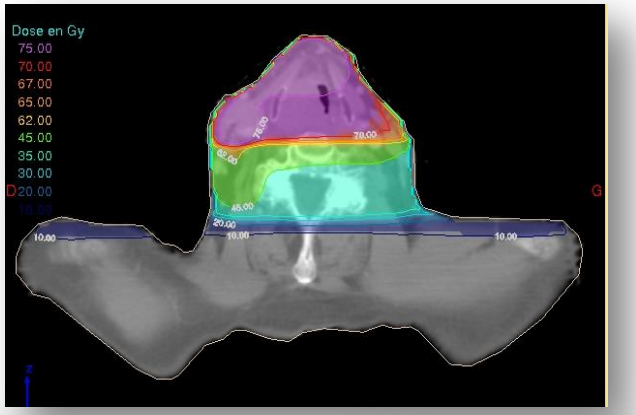
- Si Dplanifiée $\geq$ 107% Dp, latitude de dose $= 0$
- Si Dplanifiée $<$ 107% Dp, la latitude d'augmentation de dose est égale à :

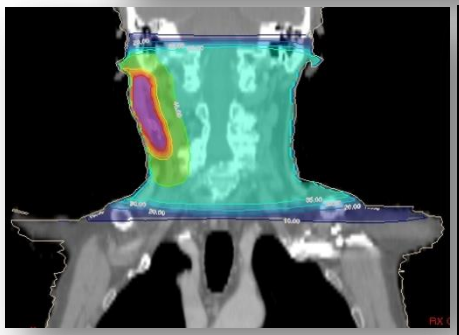
$$Latitude\ d'augmentation\ de\ dose\ VC\ (\%) = \frac{107\%\ Dose\ prescrite - Dose\ planifiée}{Dose\ planifiée} \quad \textbf{3.4}$$

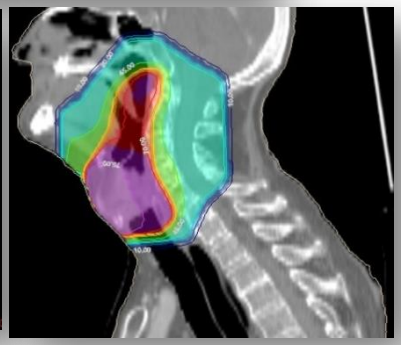
Nous pouvons remarquer que deux informations sont calculées pour chaque voxel des volumes cibles, une tolérance d'augmentation et une de diminution de dose. Pour la visualisation de ces informations en trois dimensions sur l'imagerie tomodensitométrique initiale, seule la plus faible tolérance en valeur absolue (et donc la plus critique) sera considérée.

Imagerie tomodensitométrique initiale

Distribution de dose initiale







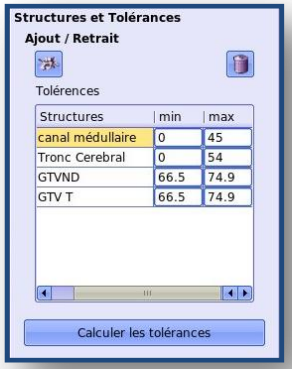
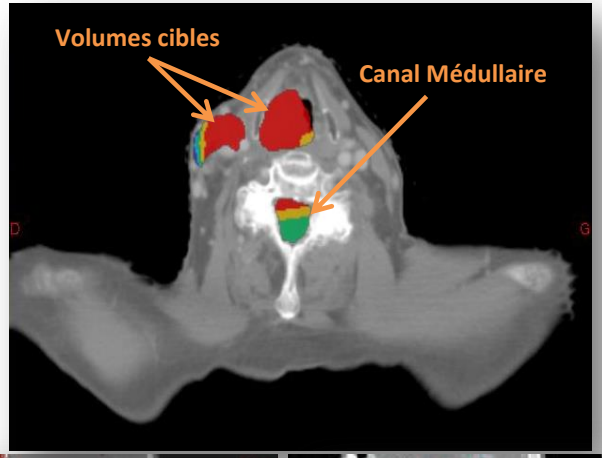
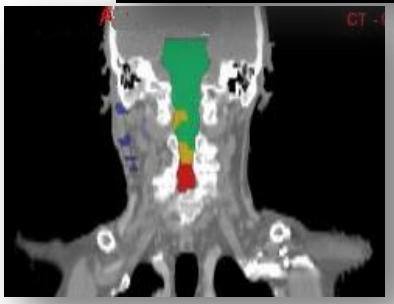


Tableau de contraintes de dose







Latitude de diminution de dose
- < - 5% : Vert
- - 5% à - 3% : Bleu clair
- > - 3% : Bleu foncé

Latitude d'augmentation de dose
- > 5% : Vert
- 3% à 5% : Jaune
- < 3% : Rouge

Figure 52 : Exemple de visualisation de la carte de latitude de dose pour un patient traité grâce à une technique de radiothérapie conventionnelle avec une dose de traitement prescrite de 70 Gy sur le logiciel Isogray, Version recherche 4.3

La carte de latitude de dose est calculée à partir de la distribution de dose de l'imagerie tomodensitométrique initiale et considère les contraintes de dose retenues par l'utilisateur pour chaque volume d'intérêt. Ainsi seuls les volumes pour lesquels des contraintes ont été déterminées dans le tableau de contraintes (Figure **52**) sont visualisables dans les trois plans de l'espace sur la carte de latitude de dose.
Les voxels affichés en bleu clair présentent une tolérance de diminution de dose comprise entre 3 et 5% ; Ceux en bleu foncé, inférieure à 3%. Les voxels en jaune présentent une tolérance d'augmentation de dose comprise entre 3 et 5% et ceux en rouge une tolérance inférieure à 3%. De manière générale, les voxels en vert constituent les voxels avec les plus grandes tolérances, supérieures à 5%. Une fenêtre de dialogue est capable de nous renseigner sur la valeur de cette latitude de dose pour chaque voxel. Dans un souci de clarté, cette fenêtre n'est pas affichée sur la Figure **52** mais est visible sur la Figure **54**.
Cette carte est établie préalablement au début du traitement du patient permettant à l'équipe médicale d'apprécier les zones critiques où les tolérances dosimétriques seront faibles pendant l'étalement du traitement. Lors de la vérification du positionnement du patient sur la table de traitement (IGRT), la visualisation de cette carte présente l'avantage d'orienter le choix de la zone à privilégier pour le recalage rigide d'images CT-CBCT. Considérons l'exemple concret de la Figure **52** où une zone du canal médullaire possède des voxels rouges dont la tolérance d'augmentation de dose est inférieure à 3% ; en prenant connaissance de cette information, l'équipe médicale s'attachera à respecter une reproductibilité de positionnement la plus fidèle possible de cette zone lors du recalage d'image CT – CBCT afin de ne pas rapprocher les gradients de dose de l'organe critique.

3.2.2 Carte de différence de dose

La carte de différence de dose est générée sur l'imagerie CBCT après projection des paramètres d'irradiation (champs d'irradiation, fluence…) et reconstruction de la distribution de dose réellement délivrée au patient le jour du traitement. Elle permet de visualiser en 3D les variations de dose survenant au cours du traitement par rapport à la distribution de dose initiale.
Pour chaque voxel, la différence entre la dose planifiée et la dose délivrée est calculée comme suit :

$$Différence\ de\ dose(\%) = \frac{Dose\ délivrée\ - Dose\ planifiée}{Dose\ Planifiée} \qquad \textbf{3.5}$$

Tout comme la latitude de dose la différence de dose est normalisée par rapport à la dose planifiée ce qui autorise une comparaison directe entre le pourcentage de latitude de dose et celui de différence de dose.

La figure **53** montre le résultat pour le même patient que présenté précédemment : les pourcentages de variation de dose sont affichés en plages colorées ; les dégradés de bleu indiquent une diminution de la dose au cours du traitement tandis que les dégradés d'orangés-rouge indiquent une augmentation de dose.

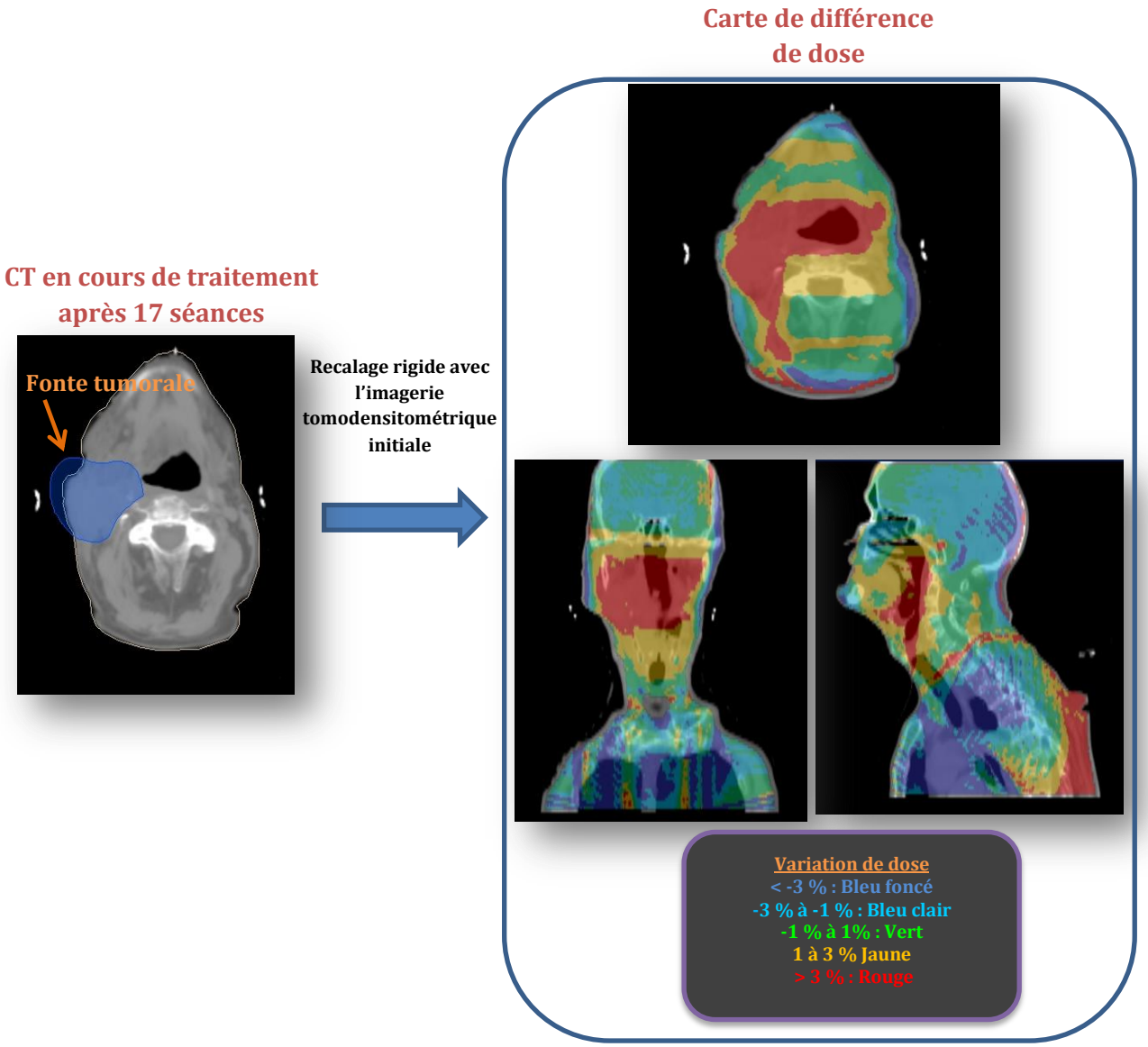


Figure 53 : Visualisation de la carte de différence de dose sur l'imagerie (CT ou CBCT) acquise au cours du traitement

3.2.3 1ère version de l'outil dosimétrique

Le recalage rigide d'image autorise le transfert des volumes d'intérêt de l'imagerie tomodensitométrique initiale sur l'imagerie acquise en cours de traitement. Une comparaison voxel par voxel peut être conduite au sein de chaque volume d'intérêt entre la variation de dose évaluée sur l'imagerie CBCT versus la carte de latitude de dose calculée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale. Une telle comparaison est rendue possible par la normalisation de ces deux cartes par rapport à la dose planifiée. Pour cette version, la comparaison se fait de façon manuelle avec identification des problèmes en se référant à la fenêtre de dialogue (Figure **54**). De plus, il nous faut préciser que cette version ne considère que des plans de traitement sans modulation d'intensité.

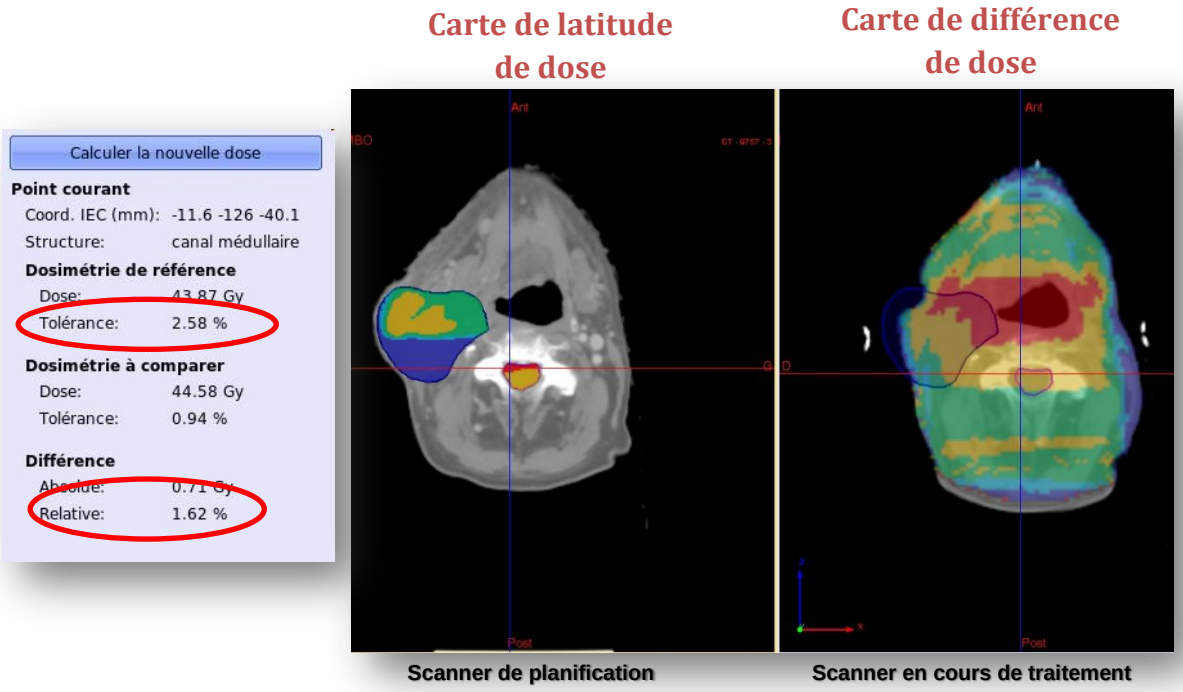


Figure 54 : 1ère version de l'outil. Exemple de comparaison de la carte de différence de dose versus la carte de latitude de dose

Comme nous pouvons le voir sur cette Figure **54**, l'analyse est limitée par les contours externes du patient.
La carte de latitude de dose affiche une zone critique (en rouge) au sein du canal médullaire avec une augmentation de dose tolérée inférieure à 3%. Le pointeur indique, pour un voxel de cette zone, un pourcentage de tolérance de 2,58%. Sur la carte de différence de dose, ce même voxel révèle une augmentation de 1,62%, ce qui est inférieur à la valeur tolérée donc pour ce voxel, la contrainte de dose égale à 45 Gy est respectée. Si dans un cas contraire, l'augmentation de dose est supérieure à la tolérance dosimétrique, l'expertise médicale est nécessaire afin de décider une adaptation du traitement par *re*-planification.

Cette version constitue la première ébauche de notre outil. Certains développements sont déjà bien aboutis comme la visualisation des deux cartes que l'on peut comparer. Cependant, la

carte de différence de dose ne nous alerte pas directement lorsqu'un voxel dépasse la contrainte dosimétrique définie. De plus, nous avons besoin d'analyser des plans de traitement par modulation d'intensité, constituant notre technique standard d'irradiation des cancers de la tête et du cou à l'ICL Alexis Vautrin. Enfin, cette version n'autorise pas l'enregistrement des données et à chaque évaluation les deux cartes doivent être *re*-calculées. Ceci constitue une entrave non négligeable puisque le calcul par CBCT requiert environ 40 min.

3.2.4 2ème version de l'outil dosimétrique

Cette deuxième version a été adaptée à la technique de traitement par modulation d'intensité RCMI. Une nouvelle carte d'alerte est générée à partir de la comparaison géographique et quantitative de la carte de différence de dose et celle de latitude de dose. En effet, pour chaque voxel de chaque volume d'intérêt, lorsque le pourcentage de variation de dose est supérieur à celui de latitude de dose, une alerte est visualisable en couleur rouge sur la nouvelle carte en 3D (Figure **55**). Les voxels respectant les contraintes dosimétriques sont affichés en couleur verte. L'avantage de cette dernière carte consiste en sa visualisation sur l'imagerie acquise en cours de traitement. L'utilisateur évalue ainsi aisément la localisation géographique des zones de dépassement de dose. De surcroit, une fenêtre de dialogue apparaît et liste les coordonnées de points représentant le centre de gravité de toutes les zones en alerte. Par simple sélection d'un point, le logiciel l'affiche dans les trois plans de l'espace sur la carte d'alerte. Nous avons décidé d'exclure les voxels situés à moins de 2 mm sous la peau pour l'analyse car ils présentent un sous-dosage systématique. Une telle exclusion est également pratiquée de façon habituelle pour l'optimisation des plans de traitement RCMI.
Cette version considère uniquement les augmentations de dose, les diminutions de dose ne sont pas visibles et l'enregistrement des données n'est toujours pas accessible.

Sur la Figure **55**, la comparaison géographique et quantitative réalisée entre les deux cartes pour un voxel donné du canal médullaire montre une variation de dose supérieure à la tolérance dosimétrique (6,3% > 4,7%) générant un voxel de couleur rouge sur le CBCT correspondant.

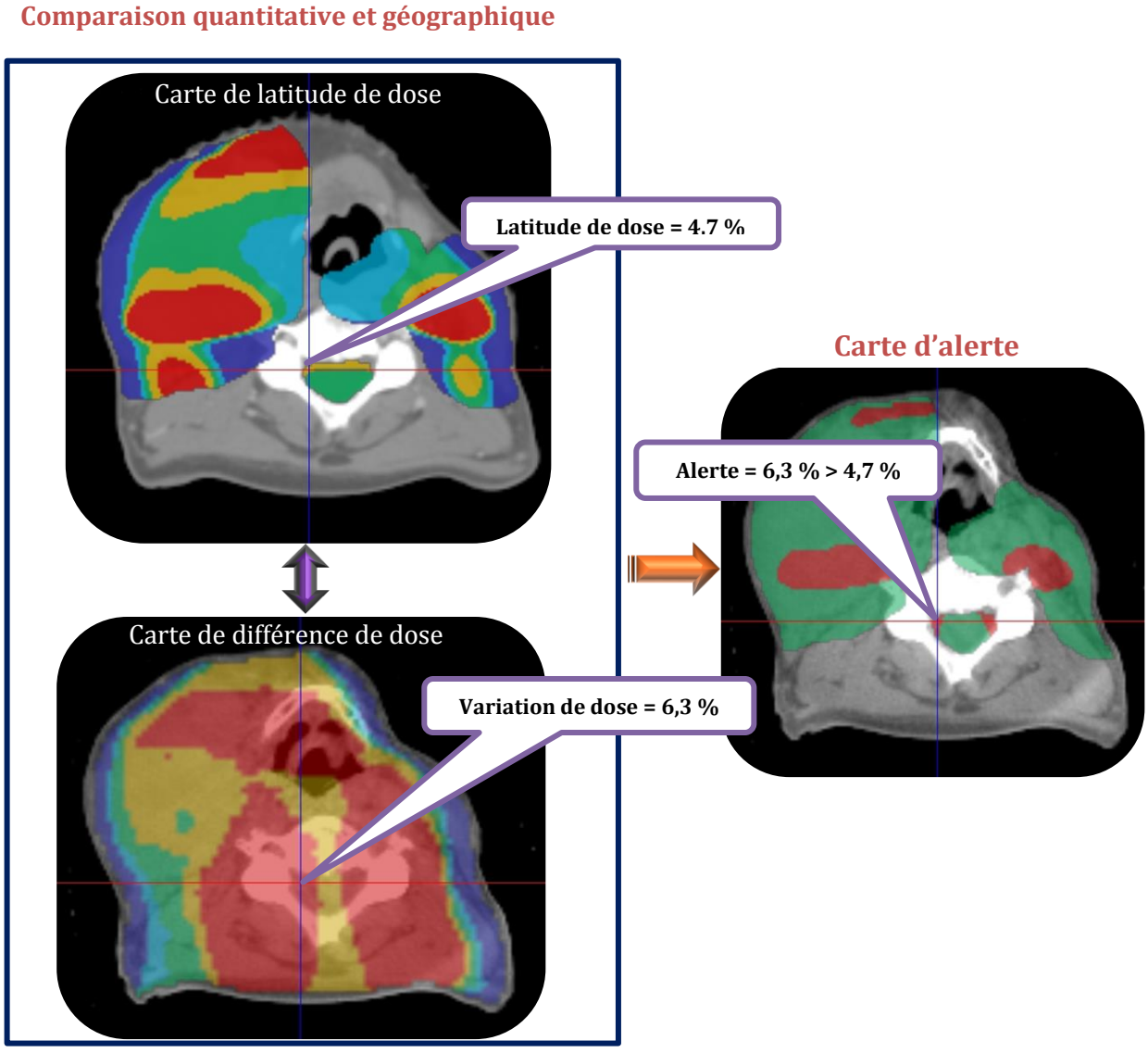


Figure 55 : 2ème version de l'outil. Visualisation des trois cartes constituant l'outil dosimétrique : la carte de latitude de dose, la carte de différence de dose et celle permettant l'analyse automatique des zones en alerte.

Les centres de gravité des zones en alerte sont renseignés sous forme d'une liste de points comme nous pouvons le voir sur la Figure **56** ci-dessous :

Pt 0 : -30 -170.9 -77.4
Pt 1 : 47.7 -148.8 -102.2
Pt 2 : 23.2 -149.8 -67.1
Pt 3 : -32.8 -191.7 -54.6
Pt 4 : 50.3 -161.7 -79
Pt 5 : 11.6 -161.4 -104.3
Pt 6 : -10.2 -152.8 -106
Pt 7 : 31.9 -154.8 -44.4
Pt 8 : 57.7 -166.8 -118.2
Pt 9 : 3.8 -146.2 -46.4
Pt 10 : 17.9 -237 -126.3

Figure 56 : liste de points représentant les coordonnées des centres de gravité

Malgré l'utilisation d'un procédé d'IGRT au cours du traitement, les patients ORL présentent des incertitudes de positionnement. La région de la tête et du cou est mobile et les positions relatives des différentes zones anatomiques peuvent changer de façon quotidienne. Le recalage rigide d'images, appliqué entre les séries acquises en cours de traitement et l'imagerie tomodensitométrique initiale, n'est pas en mesure de corriger tous ces changements puisqu'il se focalise spécifiquement sur une région anatomique. Toutes les structures ne présenteront donc pas un alignement simultané parfait. Rappelons que notre volonté était de se dispenser de nouvelles délinéations des volumes. Ainsi nous avons trouvé plus sécurisant d'ajouter une option à notre outil en n'évaluant pas la variation de dose dans un seul voxel mais en considérant une sphère de 1 cm de diamètre autour du voxel. La variation de dose la plus conséquente au sein de cette sphère va être assignée au voxel central de la sphère. Cette valeur est ensuite comparée à la latitude de dose déterminée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale pour le voxel central. De même, si la variation de dose excède la latitude dosimétrique, l'expertise médicale est requise pour décider d'une adaptation du traitement ou non (Figure **57**). L'activation de cette option permet de visualiser le rapprochement des gradients de dose élevés par rapport aux volumes critiques et d'anticiper l'apparition d'alertes au sein des volumes. La présence de voxels en alerte suggère à l'équipe médicale une attention particulière quant aux variations dosimétriques du patient au cours du traitement nécessitant la mise en œuvre d'un processus adaptatif.

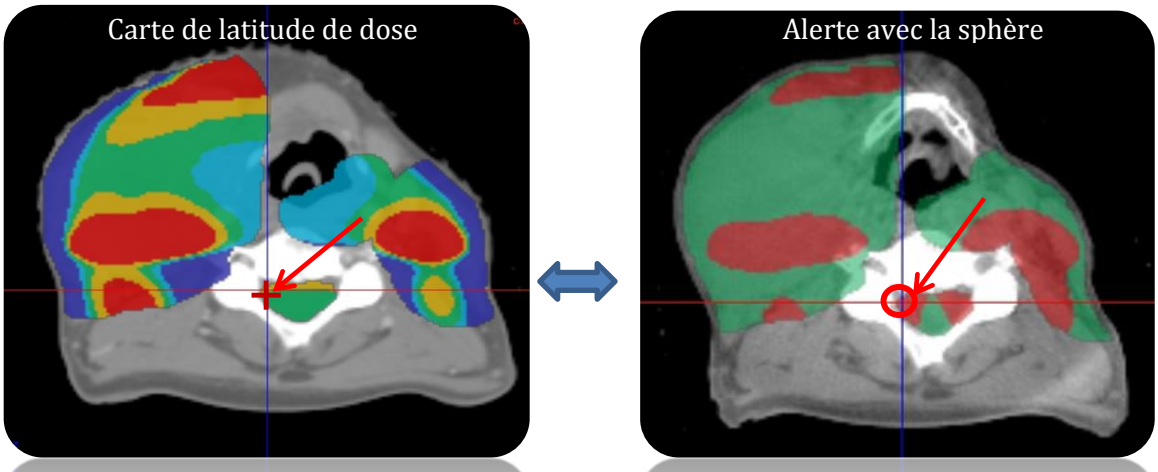


Figure 57 : Comparaison d'un voxel sur la latitude de dose à une sphère sur la carte de différence de dose. La variation de dose la plus importante de la sphère de 1 cm de diamètre est assignée au voxel central pour comparer avec le voxel de la carte de latitude de dose.

3.2.5 3ème version de l'outil dosimétrique

Cette version apporte en plus la visualisation d'alertes pour les zones de diminution de dose, en deçà des tolérances définies dans le tableau de contraintes de doses, qui sont matérialisées en bleu foncé sur la carte d'alerte.
Une autre amélioration a été apportée concernant les voxels qui, dès la distribution de dose planifiée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale, dépassent les contraintes dosimétriques. Ces voxels sont visibles en blanc sur la carte de latitude de dose, lorsque la tolérance de diminution de dose est dépassée, et en violet lorsque cela concerne la tolérance d'augmentation de dose (Figure **58**). Nous avons considéré, qu'excepté en cas d'accentuation du dépassement de dose, il était inutile de visualiser ces voxels lors de la surveillance en cours de traitement par l'outil dosimétrique. En effet, le médecin en avait déjà connaissance lors de la validation de la planification du traitement initial. Cette version autorise l'enregistrement des données relatives à l'outil.

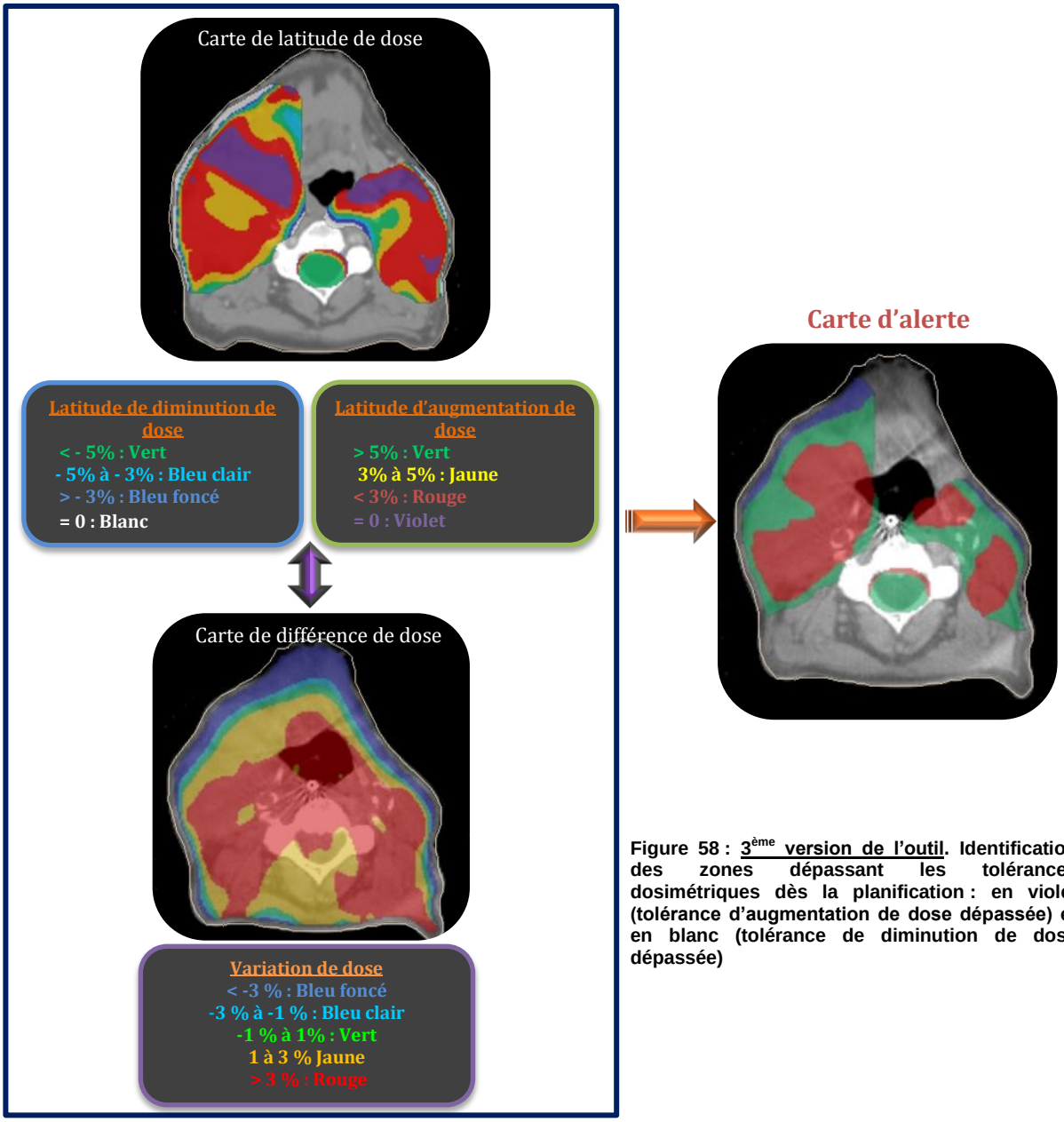


Figure 58 : 3ème version de l'outil. Identification des zones dépassant les tolérances dosimétriques dès la planification : en violet (tolérance d'augmentation de dose dépassée) et en blanc (tolérance de diminution de dose dépassée)

3.2.6 Discussion

L'outil de détection dosimétrique développé apporte des solutions recherchées par les équipes médicales sur les questions de positionnement de patient (Van Beek 2010) ainsi que de la surveillance du traitement délivré au patient (Ahamad 2006; Hansen 2006; Sonke 2010; Castadot 2011).

La carte de latitude de dose renseigne sur les zones où les tolérances de variations de dose au cours du traitement seront faibles. Ces zones critiques sont générées à partir de la distribution de dose initiale et sont identifiables en trois dimensions grâce à des indications colorées sur l'imagerie tomodensitométrique initiale. Au cours du traitement, une attention particulière doit être portée au positionnement de ces zones afin d'éviter de rapprocher les hauts gradients de dose des OARs ou au contraire d'exclure partiellement les volumes cibles de ces hauts gradients de dose. La carte de latitude de dose constitue ainsi un intérêt majeur dans le choix des repères osseux de référence à utiliser pour la procédure de positionnement de chaque patient au poste de traitement. Plusieurs auteurs ont évoqué les changements dosimétriques engendrés par le choix du repère osseux utilisé pour la procédure d'IGRT et le besoin de définir ce repère en fonction de la localisation irradiée (Van Beek 2010; Graff 2011; Graff 2012c).

La carte de différence de dose apporte, le jour du traitement, l'information de la variation dosimétrique entre la distribution de dose planifiée et celle délivrée.

L'originalité de notre outil d'alerte réside dans la comparaison géographique et dosimétrique des voxels de ces deux cartes et dans la visualisation d'une alerte seulement lorsque la variation de dose dépasse la latitude dosimétrique. En effet, les équipes qui travaillent avec des cartes de différences de dose seules comme Marguet et al. (Marguet 2009a) et Hu et al.(Hu 2011) détectent des augmentations de dose dès lors qu'elles excèdent un seuil de 3% même si dans cette zone la dose planifiée initialement était faible et donc la tolérance d'augmentation de dose élevée.

Nous avons présenté deux exemples concrets ci-dessous :

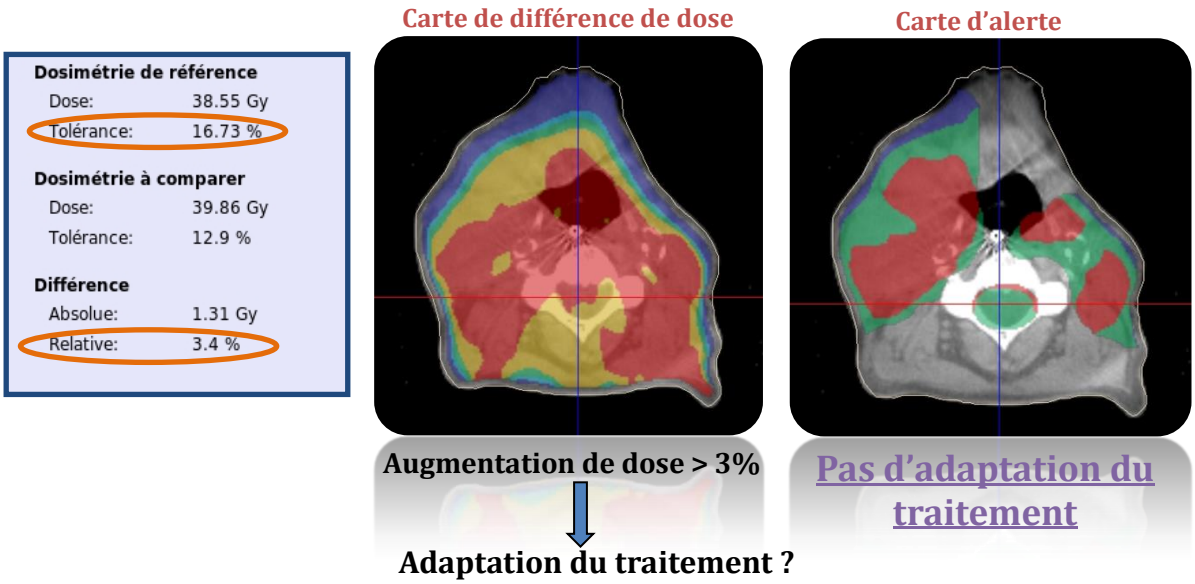
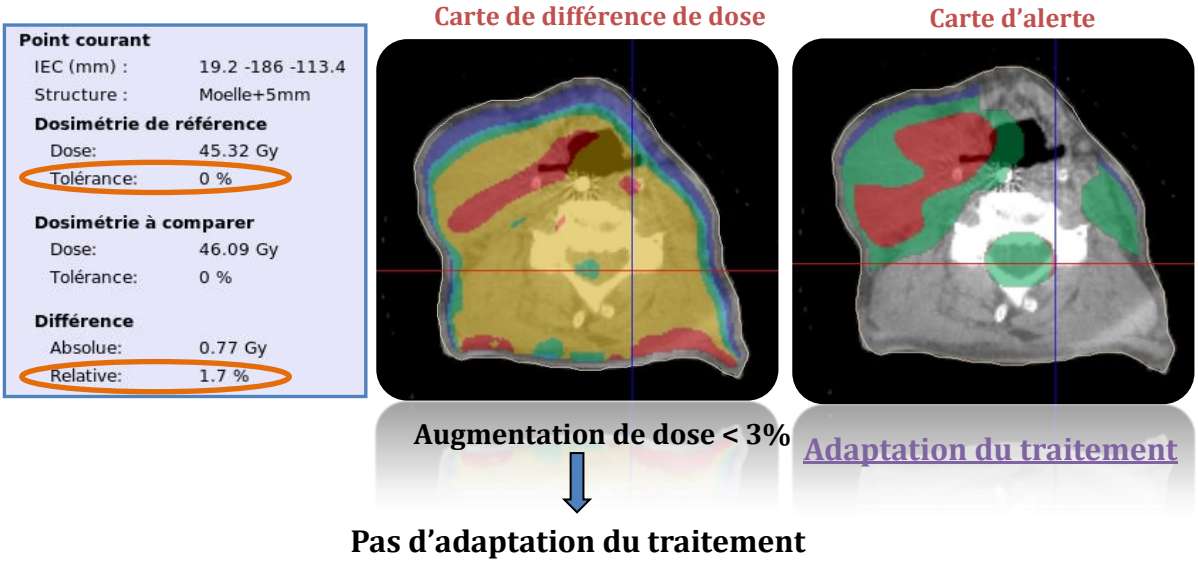


Figure 59 : le voxel pointé sur la carte de différence de dose est rouge indiquant une augmentation importante (> 3%) de la dose délivrée par rapport à la dose planifiée. Or la carte d'alerte n'indique aucun problème pour ce voxel en question car la tolérance d'augmentation de dose n'a pas été dépassée.

Dans cet exemple (Figure **59**), le voxel pointé sur la carte de différence de dose et situé dans le canal médullaire est de couleur rouge. Il traduit par conséquent une augmentation de dose délivrée supérieure à 3% par rapport à la dose planifiée. Dans de telles circonstances, les équipes ne disposant que de cette information vont alerter le radiothérapeute d'un risque de surdosage du canal médullaire encouru par le patient et la question d'une adaptation du traitement sera abordée. Or si l'on se réfère à notre carte d'alerte dosimétrique, nous pouvons écarter tout risque de surdosage puisque le voxel est vert, indiquant que la variation de dose de 3,4% est bien inférieure à la latitude de dose de 16,73% tolérée pour le voxel.



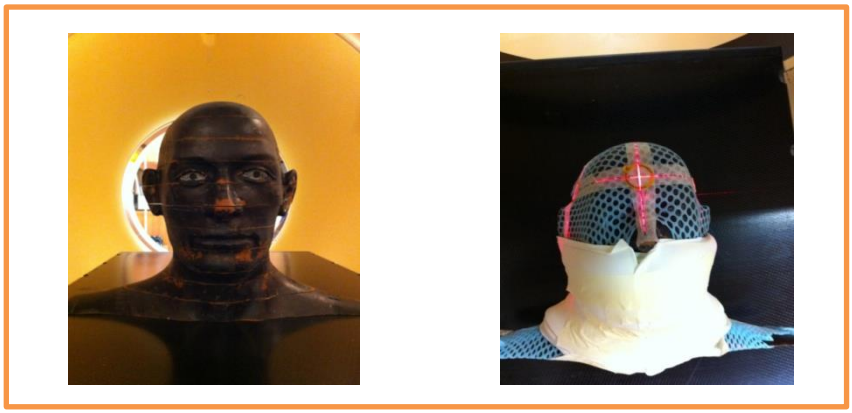
—Figure 60 : le voxel pointé sur la carte de différence de dose est jaune indiquant une augmentation de dose inférieure— à 3%. Or ce voxel est en alerte sur la carte d'alerte car sa tolérance a été dépassée.

Dans ce second exemple (Figure **60**), l'augmentation de dose du voxel pointé sur la carte de différence de dose est inférieure à 3% conduisant à la décision de poursuite du traitement. Or si l'on regarde le résultat de notre outil d'alerte dosimétrique, ce voxel est affiché en couleur rouge indiquant le dépassement du seuil de contrainte dosimétrique relatif à ce volume d'intérêt. Effectivement, la tolérance était nulle sur la carte de latitude de dose et l'augmentation de dose de 1,7% franchit la contrainte fixée.

3.3 VALIDATION DE L'OUTIL SUR FANTÔME ANTHROPOMORPHE

3.3.1 Introduction

Nous avons ensuite voulu tester la justesse de la détectabilité de notre outil pour un cas clinique sur un fantôme anthropomorphe. Nous avons utilisé la partie tête et cou de notre fantôme Rando pour lequel nous avons confectionné un masque thermoformé. Afin de pouvoir simuler une fonte tumorale et/ou une perte de poids, nous avons préalablement ajouté de 1 à 4 épaisseurs de bolus de 6 mm de chaque côté du fantôme Rando (Figure **61**). L'intérêt de recourir à un fantôme anthropomorphe résidait dans l'absence de problèmes de repositionnement du fantôme au cours du temps et la prise en compte d'une fonte tumorale et/ou d'une perte de poids.



(a) (b)

Figure 61 : (a) Photos du fantôme Rando tête et cou standard, (b) avec le masque thermoformé et les épaisseurs de bolus (6mm) de chaque côté).

3.3.2 Matériel et Méthodes

Des images tomodensitométriques (CT) et tomographiques (CBCT) ont été acquises avec les différentes épaisseurs de bolus (4, 3, 2, 1 et aucune épaisseur de bolus soit 24, 18, 12, 6 et 0 mm afin de simuler la perte de poids d'un patient au cours du traitement (Figure **62**). Les volumes tumoraux et les organes à risque (canal médullaire et tronc cérébral) ont été délinéés sur l'imagerie tomodensitométrique avec quatre épaisseurs de bolus constituant notre imagerie de référence pour la planification du traitement. Pour la suite du travail, nous utiliserons la notation CT-(4), indiquant l'imagerie considérée et le nombre d'épaisseur de bolus. Le plan de traitement de référence comprenait une RCMI étalée sur 33 fractions avec une irradiation en boost intégré à trois niveaux de dose 54,14 Gy (PTV-54,12 Gy), 59,4 Gy (PTV-59,4 Gy) et 66 Gy (PTV-66 Gy). Un recalage rigide d'images permettait une transposition fidèle des volumes délinéés ainsi que des faisceaux d'irradiation sur les imageries tomographiques CBCT simulant les images acquises au cours du traitement. Seuls les contours externes étaient définis à nouveau sur toutes les imageries CBCT, étape nécessaire pour le calcul de dose.

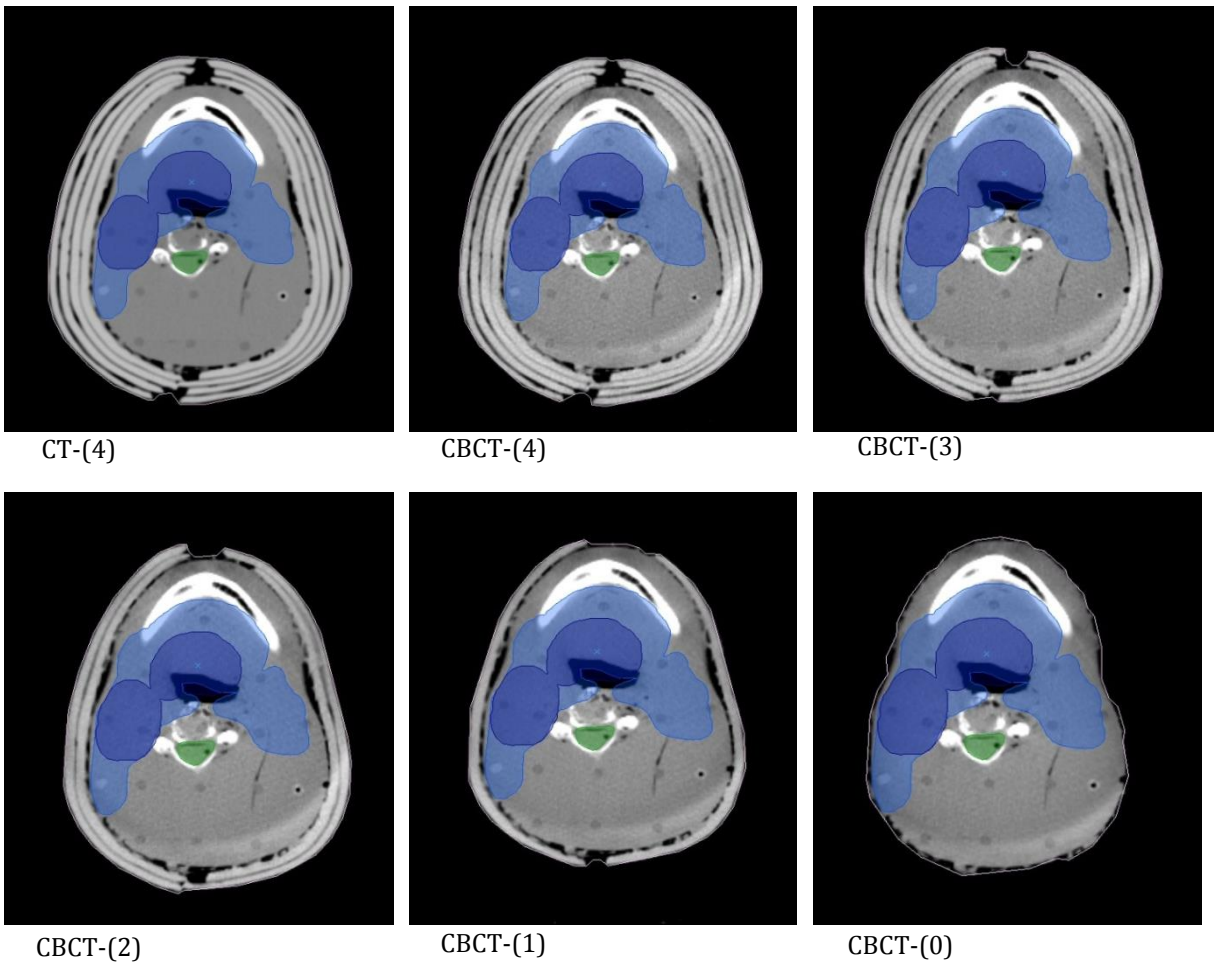


Figure 62 : Coupes transverses des différentes acquisitions réalisées avec le fantôme anthropomorphe Rando tête et cou afin de simuler une perte de poids. L'imagerie tomodensitométrique CT acquise avec quatre épaisseurs de bolus a été utilisée pour la planification du traitement. Les volumes tumoraux PTV 66 Gy (en bleu foncé) et PTV-59,4 Gy (en bleu clair) sont visibles ainsi que le canal médullaire (en vert). Ces volumes sont transposés grâce à un recalage rigide et sont donc identiques sur toutes les imageries.

Précision du calcul de distribution de dose

Nous avons voulu vérifier la justesse du calcul de dose réalisé par l'outil dosimétrique car son implémentation dans le logiciel Isogray a engendré la création d'un module supplémentaire indépendant du module de dosimétrie. En théorie, les calculs dosimétriques réalisés dans ces deux modules doivent être identiques.

Pour cela, nous avons comparé 10 points de dose calculés sur l'imagerie CBCT du fantôme présentant quatre épaisseurs de bolus entre : (1) les calculs réalisés dans le module de l'outil et (2) ceux réalisés dans le module de dosimétrie. Une comparaison de la dose calculée sur l'imagerie CT de ce même fantôme a également été menée dans le but d'apprécier la différence dosimétrique CT/CBCT. Le 4ème point représentait l'isocentre alors que les autres points dose ont été choisis de façon aléatoire et étaient répartis dans le canal médullaire, le tronc cérébral et le PTV-66 Gy. L'algorithme de calcul était de type Point Kernel, collapse cone et les courbes de calibration De-UH étaient adaptées à l'imagerie implémentée pour le calcul de dose.

Détectabilité de l'outil dosimétrique

L'évaluation dosimétrique a porté sur trois volumes d'intérêt, le tronc cérébral, le canal médullaire et le PTV-66 Gy. Les contraintes dosimétriques renseignées dans le tableau de l'outil consistaient en des doses maximales et minimales. Une dose maximale de 54 Gy a été définie pour le tronc cérébral et une dose maximale de 45 Gy pour le canal médullaire. Une dose minimale de 62,7 Gy (95% de la dose prescrite) et une dose maximale de 70,6 Gy (107% de la dose prescrite) ont été renseignées pour le PTV-66 Gy.

Nous avons implémenté notre outil dosimétrique afin de détecter à partir de quelle imagerie CBCT les seuils dosimétriques indiqués allaient être dépassés et nous avons calculé la distribution de dose réellement délivrée sur chacun des CBCTs. Le but était de vérifier la cohérence de détection entre les HDVs et notre outil dosimétrique. Ainsi un dépassement des contraintes de sous-dosage sur les HDVs doit se traduire par une visualisation de voxels bleus sur la carte d'alerte de l'outil et au contraire, un dépassement des contraintes de surdosage sur les HDVs doit se traduire par la visualisation de voxels rouges sur la carte d'alerte.

3.3.3 Résultats

Précision du calcul de distribution de dose

La comparaison des calculs de dose effectués dans le module de l'outil dosimétrique sur CBCT-(4) et ceux effectués dans le module de dosimétrie sur CT-(4) et CBCT(4) est présentée sur le graphique **63** ci-dessous :

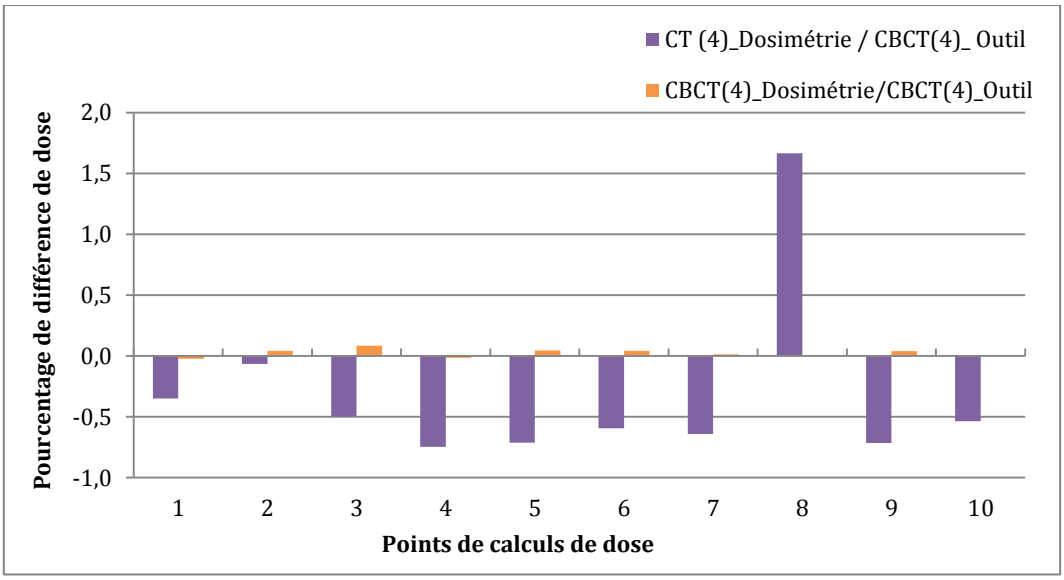


Figure 63 : Différence de dose pour 10 points calculés sur l'imagerie avec 4 épaisseurs de bolus. Comparaison entre les calculs de dose effectués dans le module de l'outil dosimétrique et ceux effectués dans le module de dosimétrie sur les images CBCT-(4) et CT-(4).

La différence de dose pour le calcul sur le CBCT-(4) entre celui réalisé dans le module de dosimétrie et celui dans le module de l'outil est au maximum de 0,1%.

La différence de dose pour le calcul sur le CT-(4) du module de dosimétrie et celui de l'outil CBCT-(4) est inférieure à 0,7% sauf pour une valeur où la différence atteint 1,7%. La différence moyenne est de 0,3% [-0,7 ;+1,7%].

Détectabilité de l'outil dosimétrique

Dans le tableau **7** sont présentés les résultats pour les trois volumes d'intérêts. Le pourcentage de volume dépassant la contrainte dosimétrique mesurée sur le HDV est indiqué pour chacun d'eux. En comparaison, la présence ou l'absence de voxels en alerte est précisée.

Séries d'images du fantôme avec nombre d'épaisseur de bolus	**Tronc cérébral**		**Canal Médullaire**		**PTV**			
	HDVs - V(54Gy) en %	Alerte d'augmentation de dose	HDVs - V(45Gy) en %	Alerte d'augmentation de dose	HDVs - V(62,7Gy) en %	Alerte de diminution de dose	HDVs - V(70,6Gy) en %	Alerte d'augmentation de dose
CT -(4)	**0**	**NA**	**0,1**	**NA**	**100,0**	**NA**	**0,0**	**NA**
CBCT - (4)	0	Non	0,1	Oui	100,0	Non	0,0	Oui
CBCT - (3)	0	Non	0,4	Oui	100,0	Non	4,0	Oui
CBCT - (2)	0	**Oui**	0,9	Oui	100,0	Non	47,0	Oui
CBCT - (1)	0	**Oui**	2,0	Oui	100,0	Non	72,0	Oui
CBCT - (0)	0,1	Oui	4,7	Oui	99,0	Oui	85,0	Oui

Tableau 7 : Comparaison du pourcentage de volume dépassant les contraintes de dose et indication de la présence ou de l'absence de voxels en alerte sur la carte de l'outil dosimétrique.

Ce tableau montre une bonne corrélation entre les relevés dosimétriques sur les HDVs et la détection d'alerte visualisée grâce à l'outil dosimétrique. Par exemple, pour le volume PTV, 100 % du volume reçoit 62,7 Gy pour toutes les imageries CBCT sauf pour le CBCT-(0), (sans bolus simulant la perte de poids la plus importante), où le pourcentage diminue à 99%. L'outil, quant à lui, n'affiche pas de voxel bleu pour toutes les imageries CBCT sauf la série CBCT-(0) indiquant cette diminution de couverture du PTV.

Seuls les HDVs du tronc cérébral sur deux imageries CBCT-(2) et (1), n'indiquent pas de dépassement de la contrainte de dose maximale 54 Gy, or l'outil affiche des voxels rouges indiquant un surdosage pour deux voxels. Cette contrainte est effectivement mesurable sur les HDVs pour l'imagerie suivante CBCT-(0).

3.3.4 Discussion

La validation de l'outil dosimétrique a porté sur deux aspects : d'une part, la justesse de la détectabilité d'alerte d'augmentation de dose au-delà des contraintes dosimétriques et d'autre part, la précision du calcul dosimétrique réalisé pour la génération de la carte d'alerte.

L'apparition des voxels en alerte sur la carte de l'outil se révèle cohérente avec les mesures de pourcentage de volumes dépassant les contraintes dosimétriques sur les HDVs excepté pour deux valeurs du tronc cérébral. En effet, l'outil montre des voxels en alerte à partir de l'imagerie présentant deux épaisseurs de bolus alors que ce surdosage n'est retrouvé que pour l'imagerie sans épaisseur de bolus grâce aux mesures par HDVs. Ceci peut s'expliquer par la différence de résolution de la définition des contours des volumes. Ainsi certains voxels sont

considérés comme appartenant à une structure dans le module de l'outil tandis qu'ils ne le sont pas dans le module de dosimétrie du logiciel Isogray (Figure **64**).
De plus, les HDVs sont calculés à partir du tirage au sort de points dose au sein du volume étudiés : ainsi deux calculs successifs d'un même HDV peuvent conduire à un résultat légèrement différent. Donc il se peut que ces deux voxels ne soient pas tirés au sort. Cependant, même après une dizaine de calculs successifs, ces deux voxels n'ont jamais été tirés au sort pour le tracé des HDVs ce qui invalide cette hypothèse.

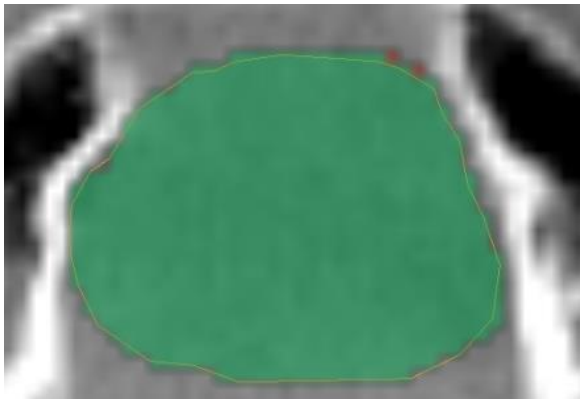


Figure 64 : Visualisation de la différence de définition des volumes pour le tronc cérébral. Le contour est défini par le trait plein dans le module de dosimétrie tandis qu'il est représenté par la surface de couleur verte dans le module de l'outil. Ainsi les deux voxels de couleur rouge (dépassant les contraintes de dose maximales) sont considérés comme appartenant au volume tronc cérébral dans le module de l'outil d'alerte tandis qu'ils se trouvent en dehors du volume pour le module de dosimétrie

Les résultats dosimétriques sont cohérents avec la simulation d'une perte de poids du patient : la dose maximale aux OARs et au volume tumoral augmente au fur et à mesure que le contour externe du patient diminue. Un sous-dosage est retrouvé pour le PTV 66 Gy sur la distribution de dose de l'imagerie sans bolus dû au rapprochement de ce volume par rapport à la peau. Une partie du volume PTV 66 Gy se situe ainsi dans la zone de mise en équilibre électronique où le maximum de dose n'est pas atteint.
Aucun problème de positionnement n'était à considérer dans les modifications dosimétriques relevées étant donné l'utilisation d'un fantôme anthropomorphe ; cette situation est peu concevable pour un patient car son anatomie varie inéluctablement au cours du temps.
La précision des calculs sur imagerie tomographique CBCT est excellente entre les deux modules de calculs : le module de dosimétrie et le module de l'outil. Ce résultat n'est pas très surprenant mais il convenait de le vérifier étant donné l'indépendance du module de l'outil dosimétrique dans le logiciel Isogray.
Le calcul sur CBCT, dans le module de l'outil, affiche une seule valeur atteignant 1,7 % de différence avec le CT. Il faut préciser que ce point est situé dans le tronc cérébral, en dehors des champs d'irradiation et ne recevait que 4,27 Gy sur l'imagerie tomodensitométrique de planification contre 4,20 Gy sur l'imagerie CBCT ; ce qui s'avère une très faible différence en valeur absolue.

3.3.5 Conclusion

Cette étude sur fantôme anthropomorphe valide pleinement la pertinence de notre outil et nous permet d'envisager son implémentation pour une étude de cas cliniques pour des patients atteints de cancer tête et cou.

3.4 APPLICATION DE L'OUTIL DOSIMETRIQUE POUR DES PATIENTS TETE ET COU

3.4.1 Introduction

Nous avons implémenté l'outil dosimétrique dans une étude rétrospective portant sur 10 patients tête et cou. L'objectif était de vérifier la distribution de dose réellement délivrée aux patients et de détecter ceux pour lesquels une adaptation du traitement aurait pu être envisagée.

3.4.2 Matériel et méthodes

Patients et acquisition des images

Les caractéristiques des 10 patients inclus dans cette étude sont indiquées dans le tableau **8**. Ces patients ont été choisis parmi ceux ayant bénéficiés d'une imagerie en cours de traitement et dont la technique de traitement consistait préférentiellement à du boost intégré.

Patient	Âge	Genre	Imagerie	Localisation	Stade TN	Dose (Gy)
1	64	M	CBCT hebdomadaire	Sinus piriforme droit et oropharynx	T2 N2c	SIB 69,96 – 59,4 – 54,12 Gy
2	49	M	CBCT hebdomadaire	Carcinome épidermoïde de la vallécule droite étendue à la base de langue	T2 N1	SIB 69,96 – 59,4 – 54,12 Gy
3	57	F	CBCT hebdomadaire	Carcinome épidermoïde de l'oropharynx gauche étendu à langue et au plancher de bouche	T4 N2b	SIB 69,96 – 59,4 – 54,12 Gy
4	57	M	CBCT hebdomadaire	Carcinome épidermoïde de langue étendu au plancher et à la base de langue	T4 N2c	SIB 69,96 – 59,4 – 54,12 Gy
5	63	M	CBCT hebdomadaire	Carcinome épidermoïde de l'hypopharynx droit avec volumineuse coulée ganglionnaire homolatérale	T1 N3	50 + 20 Gy
6	60	M	CBCT hebdomadaire	Carcinome épidermoïde du sinus piriforme bilatéral	T2 N2a	50 + 20 Gy
7	54	M	CT de surveillance	Carcinome épidermoïde de la région faciale droite	T4 N0	50 + 20 Gy
8	36	M	CT de surveillance	Cavum UCNT du rhinopharynx	T2 N2c	50 +20 Gy
9	56	M	CBCT hebdomadaire	Carcinome épidermoïde du plancher de bouche	T4 N2c	SIB 69,96 – 66 - 59,4 – 54,12 Gy
10	53	M	CBCT hebdomadaire	Carcinome épidermoïde de la loge amygdalienne G étendue à l'hémi voile gauche	T2 N0	SIB 69,96 – 59,4 – 54,12 Gy

Tableau 8 : Caractéristiques des patients ORL de l'étude portant sur l'outil dosimétrique

Les patients étaient immobilisés dans un masque thermoformé à cinq points d'attache (Posicast®, Civco) maintenant la tête et les épaules.
Des images kV-CT avec injection de produit de contraste iodé ont été acquises préalablement au début du traitement grâce à un scanner présentant 16 ou 40 barrettes (Philips Brilliance 40 ou Philips Brilliance Big Bore). La largeur de collimation utilisée était respectivement de 16x0,75 mm et 40x0,75 mm pour chacune des deux technologies et le pitch de 0,688. La taille de la matrice de l'image était de 512x512 pixels et l'épaisseur des coupes de 3 mm aboutissant à une taille de voxel de 0,976x0,976x3 mm^3 à 1,36x1,36x3 mm^3. Un volume de 1,5 à 2 cm^3/kg de produit de contraste iodé (Visipaque™, GE Healthcare) était utilisé. Pour la première injection, un tiers du produit était injecté par voie intraveineuse à un débit de 2 cm^3/s, suivie, après une période de repos 2 min, d'une deuxième injection des deux tiers restant de produit de contraste injecté à un débit de 2 cm^3/s. L'acquisition des images a débuté 40 s après le début de la dernière injection.

Dans cette étude, 8 patients sur 10 ont bénéficié d'une imagerie hebdomadaire pendant les sept semaines de traitement de radiothérapie grâce à l'imagerie kV-CBCT embarquée sur l'accélérateur linéaire de type Clinac iX (Varian Medical Systems). Pour ces acquisitions, aucun produit de contraste n'était injecté.
Préalablement à l'acquisition CBCT, un recalage rigide d'images DRRs / images kV orthogonales était effectué en se basant sur les structures osseuses afin d'assurer le positionnement correct du patient. Dans notre procédure standard d'IGRT, aucune consigne n'était donnée aux manipulateurs en électroradiologie quant aux repères osseux à considérer. En pratique, ce recalage résultait d'un compromis de superposition des vertèbres, des os de la base du crâne et de la mandibule. Un déplacement automatique de la table de traitement était appliqué lorsqu'un décalage dans une direction dépassait 3 mm. Les rotations n'étaient pas autorisées.
Le positionnement du patient effectué, l'imagerie kV-CBCT était acquise en réalisant une rotation du bras de l'accélérateur sur 360° avec un filtre papillon de type Half Fan disposé à la sortie du tube à rayons X. Afin de ne pas tronquer les images au niveau des épaules du patient, le champ de vue de reconstruction utilisé était de 45 cm. La série d'images CBCT était reconstruite en utilisant 655 projections. La taille de la matrice de l'image était de 384x384 pixels et 2,5 mm d'épaisseur résultant en une taille de voxel de 1,17x1,17x2,5 mm^3. Grâce à l'application de cette procédure d'acquisition d'images, le centre de l'imagerie CBCT correspondait à l'isocentre de traitement.
Nous pouvons préciser l'absence de quelques imageries hebdomadaires pour certains patients essentiellement dus à des problèmes d'acquisitions ou d'enregistrement des images.

Les deux derniers patients ont bénéficié d'une imagerie tomodensitométrique de surveillance au cours de leur traitement. En effet, au moment de l'étude, seul un accélérateur était équipé de l'imagerie embarquée OBI limitant la réalisation de CBCT hebdomadaire pour tous les patients ORL traités.

Technique de traitement

Tous les patients ont reçu sept semaines de traitement avec une technique de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) à cinq faisceaux statiques d'irradiation de 6 MV. Les plans de traitement était optimisés sur le logiciel Eclipse versions 8.6 puis 10.0 (Varian Medical Systems). L'algorithme d'optimisation était le DVO (Dose-Volume Optimizer) et l'algorithme de calcul AAA (Analytical Anisotropic Algorithm) était de type superposition convolution en 3D.

Six patients ont bénéficié d'un traitement intégré à différents niveaux de dose au sein d'une même fraction de traitement et pour lequel toutes les fractions du traitement sont identiques (boost intégré). Quatre autres patients ont bénéficié d'un traitement en deux parties : une partie irradiant la tumeur ainsi que les ganglions à une dose de 50 Gy et une deuxième partie à une dose de 20 Gy sur la tumeur voire pour certains patients sur des ganglions envahis.

Les plans RCMI ont été optimisés afin d'obtenir une couverture dosimétrique de 95% du PTV par 95% de la dose prescrite tout en respectant une série de contraintes de dose aux OARs. La dose moyenne au PTV devait atteindre au minimum la dose prescrite selon l'ICRU 83 (ICRU 2010). Pour la moelle épinière et le tronc cérébral, des contraintes dosimétriques strictes ont été appliquées sur le volume OAR additionné d'une marge de sécurité afin de créer un organe à risque de planification (PRV). Les marges appliquées pour la création des PRV de ces deux organes étaient de 5 mm dans les trois directions de l'espace sauf en droite-gauche où elles étaient de 7 mm. Cette différence de marge vise à écarter les isodoses de l'OAR surtout dans le cas d'un envahissement ganglionnaire bilatéral. Pour les autres OARs, aucune marge n'a été utilisée et les contraintes de dose indiquées dans le tableau ont été respectées dans la mesure où la couverture du PTV n'était pas affectée.

OARs	Contraintes de dose
PRV tronc cérébral	$D_{2\%}$ = 54 Gy
PRV moelle	$D_{2\%}$ = 45 Gy
Parotides	Dmoy < 33 Gy
Conduits auditifs internes	$D_{2\%}$ < 35 Gy
Oreilles moyennes	$D_{2\%}$ < 35 Gy
Cristallins	$D_{2\%}$ < 10 Gy
Nerfs optiques	$D_{2\%}$ < 54 Gy
Chiasma	$D_{2\%}$ < 54 Gy

Tableau 9 : Contraintes de dose utilisées pour l'optimisation des plans de traitement.

Outil dosimétrique

Importation des paramètres d'irradiation et calculs dosimétriques dans le module de l'outil dosimétrique

L'implémentation de l'outil dosimétrique nécessitait l'export depuis le logiciel Eclipse utilisé pour la planification par modulation d'intensité, vers Isogray, logiciel présentant l'outil dosimétrique. Toutes les images tomodensitométriques, les volumes d'intérêt (tumoraux et OARs), les faisceaux d'irradiation ainsi que leurs fluences ont été importées dans ce dernier logiciel via des transferts de données au format DICOM RT. Les distributions de dose ont été calculées de nouveau dans le logiciel Isogray en utilisant l'algorithme Point Kernel, Collapse Cone. Dans le but de compenser le changement de logiciel de planification des plans de traitement, un nouveau plan de traitement a été créé sur l'imagerie tomodensitométrique initiale en préservant les angulations du bras de l'accélérateur, les faisceaux d'irradiation, l'énergie mais en normalisant grâce à un facteur de pondération tous les faisceaux d'irradiation afin que la dose ainsi calculée (sur Isogray) soit conforme à la dose du plan original (sur Eclipse).

Calcul de la carte de latitude de dose

Le calcul de la carte de latitude de dose requiert l'indication dans le tableau dosimétrique des contraintes de dose maximale et minimale définies par le radiothérapeute pour les volumes d'intérêt. Nous avons choisi de surveiller les volumes tronc cérébral et moelle épinière car ces volumes sont soumis à des limites dosimétriques strictes afin d'écarter tout risque de myélopathie ou neuropathie radique. Les volumes tumoraux ont également été surveillés. Dans le cas de traitement intégré à différents niveaux de dose pour une même fraction (boost intégré), seul le volume de plus haute dose a été suivi. Les contraintes de dose renseignées consistaient en des doses maximales devant être inférieures à 54 et 45 Gy pour les PRV tronc cérébral et moelle épinière. La dose au PTV devait être homogène et comprise entre 95 et 107% de la dose prescrite. Ces contraintes s'avèrent être plus astreignantes que celles du tableau **9** mais ces dernières étaient en général largement respectées pour ces volumes d'intérêt.

La carte de latitude de dose est ensuite générée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale afin d'appréhender, dès l'étape de planification du traitement, les zones critiques ne pouvant tolérer qu'une faible variation de dose au cours du temps.

Recalage d'images

Les images acquises en cours de traitement ont été importées dans le logiciel Isogray.

Notre première intention pour l'implémentation de notre outil pour les images hebdomadaires CBCT était de surveiller les traitements délivrés au poste de traitement avec notre protocole d'IGRT. En considérant notre procédure d'acquisition et de recalage rigide des images réalisée au poste de traitement, le centre du CBCT constituait l'isocentre de traitement. Il suffisait donc de projeter les faisceaux de traitement en ce point afin d'accéder à la dose réellement délivrée au patient. Nous présenterons les résultats pour le patient 1.

Deuxièmement, nous avons eu recours à la carte de latitude de dose afin de visualiser les zones critiques et ainsi orienter notre recalage d'image. L'imagerie acquise en cours de traitement a été superposée sur l'imagerie initiale CT grâce à un recalage rigide manuel basé sur des repères osseux. Les vertèbres situées au regard des zones d'irradiation où les doses étaient les plus conséquentes et donc où les variations de dose tolérées étaient les plus faibles ont été considérées pour ce recalage. Aucun mouvement de rotation n'a été autorisé.

Dans les deux cas, les volumes d'intérêt ont ensuite été transposés sur l'imagerie de surveillance CT ou CBCT pour l'analyse par l'outil d'alerte dosimétrique (Figure **65**).

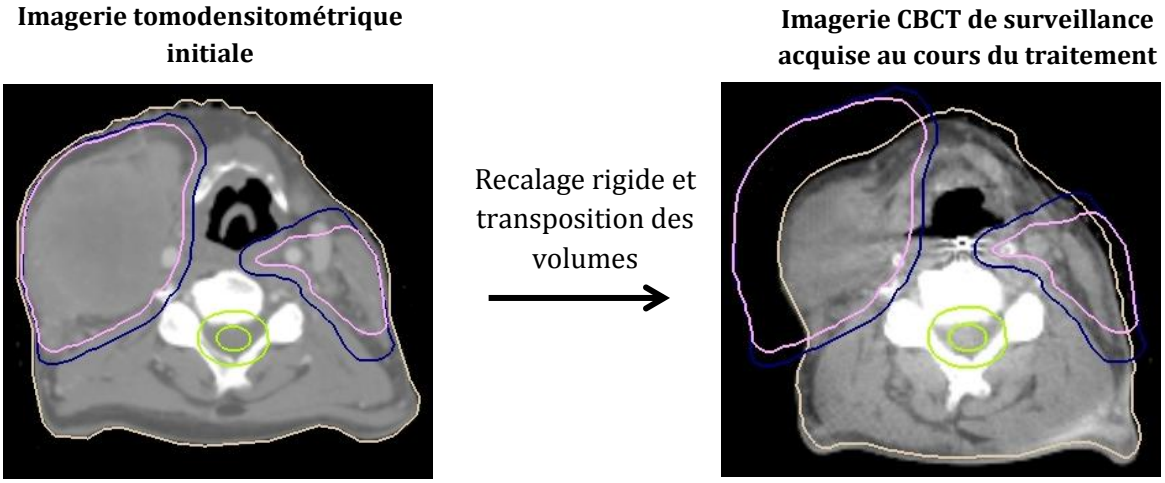


Figure 65 : Recalage rigide des images du CT initial et CBCT de surveillance acquises au cours du traitement et transposition des volumes cibles et OARs.

Calcul de la carte de différence de dose et de la carte d'alerte

Les calculs de la carte de différence de dose et de la carte d'alerte ont été réalisés sur l'imagerie acquise en cours de traitement. L'analyse a été menée en pondérant la globalité du traitement sur chaque imagerie d'évaluation CBCT ou CT lorsqu'il s'agissait d'un traitement de boost intégré où toutes les séances du traitement sont identiques ; la contribution de dose de chaque faisceau aux PRV moelle et tronc cérébral est ainsi identique pour toutes les séances. En revanche, pour les irradiations en deux temps de traitement, la dose reçue en chaque point n'est pas identique pour toutes les séances. Par exemple, la contribution de dose de chaque faisceau au PRV moelle est plus importante pour le premier temps de traitement que pour le deuxième. Ainsi, l'évaluation dosimétrique de la globalité du traitement sur une imagerie acquise en deuxième partie de traitement accentuera de façon manifeste les conséquences dosimétriques pour les PRV. De plus, l'outil n'autorise pas l'évaluation dosimétrique d'une somme de plan. Nous avons donc décidé d'évaluer le premier temps de traitement seul sur l'imagerie de la $4^{ème}$ ou $5^{ème}$ semaine afin de préciser le besoin d'une nouvelle acquisition tomodensitométrique ainsi que d'une nouvelle optimisation dosimétrique pour le deuxième temps de traitement.

Rappelons que l'un des avantages de l'outil est l'absence d'une nouvelle délinéation de volumes d'intérêt. Seul le volume « contours externe » doit être définis sur l'imagerie acquise

en cours de traitement mais sa délinéation s'effectue de manière automatique par seuillage en choisissant une fenêtre de nombres Hounsfield adaptée à la sélection des tissus mous et osseux et excluant l'air, comprise entre -450 et 3071 UH. Ces deux cartes ont été calculées sur chacun des CBCT ou CT acquis en cours de traitement afin de surveiller l'évolution de la distribution de dose et notamment de détecter des augmentations de dose aux organes critiques supérieures aux tolérances médicales.

Prise de décision d'une adaptation du traitement

La prise de décision d'une adaptation du traitement repose essentiellement sur le dépassement des doses limites maximales définies pour les structures d'intérêt PRV moelle et tronc cérébral. En effet, même si les volumes cibles sont surveillés par l'outil d'alerte, un excès de dose au-delà de 107% de la dose prescrite n'est pas aussi préjudiciable pour le patient qu'un franchissement dosimétrique des contraintes pour les deux PRV étudiés. De plus, lorsque l'analyse le permet, la prise de décision s'appuie sur l'évolution dosimétrique des CBCT consécutifs. Autrement dit, si les modifications dosimétriques semblent chronologiques et les dépassements récurrents, l'adaptation du traitement constituent une évidence. Un dernier point à apprécier est le moment de la survenue des dépassements des contraintes de dose. En effet si ceux-ci se produisent lors de la deuxième semaine de traitement, le choix d'une adaptation dosimétrique du traitement est sans équivoque. Au contraire, s'ils se produisent lors de la dernière semaine de traitement le choix d'une adaptation est plus controversé.

3.4.3 Résultats et discussion

Les résultats obtenus pour les 10 patients sont présentés ci-dessous. Premièrement, pour chacun des patients, une coupe de la carte de latitude de dose, calculée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale, est affichée dans les trois plans de l'espace. Les coupes visualisées se situent au niveau des zones dosimétriques les plus critiques. La coupe transverse de la carte de différence de dose, celle de la carte d'alerte ainsi que celle de la carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm sont également présentées. Cette dernière carte ne présente un intérêt d'analyse que dans le but d'anticiper les augmentations de dose au PRV moelle et tronc cérébral. De façon générale, elle ne sera pas calculée lorsque des augmentations de dose seront déjà visibles sur la carte d'alerte sans l'option de la sphère de 1 cm. Nos décisions d'adapter le traitement d'un patient s'appuieront essentiellement sur les dépassements de dose des PRV retrouvés sur la carte d'alerte sans l'option de la sphère de 1 cm. L'analyse est ainsi conduite pour toutes les imageries hebdomadaires ou de surveillance par imagerie tomodensitométrique.

Patient 1

Ce patient a bénéficié de deux analyses différentes, l'une en considérant le recalage d'image CBCT/CT réalisé par l'équipe des manipulateurs au poste de traitement conformément à la procédure interne ; c'est-à-dire sans indications précises de repères osseux bien définis pour

l'étape de recalage. L'autre analyse a utilisé la carte de latitude de dose afin d'orienter le recalage rigide d'images. De plus, pour la première analyse, seuls les décalages mesurés supérieurs à 3 mm entrainaient un mouvement automatique de la table de traitement dans le but d'ajuster précisément l'isocentre de traitement. Pour des décalages mesurés inférieurs ou égaux à 3 mm, aucun ajustement systématique n'était appliqué. Cette analyse sera qualifiée « sans procédure d'IGRT » et la deuxième de « procédure avec IGRT ».

1) ***Analyse sans procédure d'IGRT***

La carte de latitude de dose affiche des zones colorées en rouge sur le PRV moelle indiquant de faibles tolérances d'augmentation de dose (< 3%) des vertèbres de C2 à C7 (Figure **66a**). Des voxels du PTV sont de couleur violette traduisant une distribution de dose validée par le médecin dont quelques voxels excédent les tolérances de 107% de la dose prescrite. Des zones de sous-dosages, colorées en blanc (tolérance de diminution de dose nulle) sont également visibles au niveau de l'entrée des faisceaux, à la surface de la peau du patient. Ces zones reflètent la mise en équilibre électronique du faisceau de photons.

A la **1ère semaine** de traitement, du côté droit du patient et à proximité de la surface de la peau, des zones d'augmentation de dose supérieure à 3% (colorées en rouge) sont visualisables sur la carte de différence de dose (Figure **66b**). Au contraire, de l'autre côté, des zones de diminution de dose supérieures à 3% (colorées en bleu foncé) sont visualisables à proximité de la peau du patient. Ces zones sont le reflet d'une légère rotation de la tête du patient, non compensée par le recalage rigide d'image qui ne considère pas les rotations. Ainsi des voxels se situant à proximité de la surface du patient sur l'imagerie tomodensitométrique initiale se retrouvent davantage en profondeur sur le CBCT. Ils ne sont ainsi plus touchés par le sous-dosage caractéristique de la mise en équilibre électronique des faisceaux de photons et la dose en chaque voxel se voit donc augmentée d'une valeur largement supérieure à 3% en comparaison à la dose calculée sur l'imagerie initiale. Inversement les voxels se situant en profondeur dans le patient se retrouvent à proximité de la surface du patient dans la zone de sous-dosage électronique justifiant la zone de diminution de dose supérieure à 3% en comparaison à la dose calculée sur l'image initiale.
Pour le reste de l'imagerie, les zones sont principalement colorées en vert (pas de variations de dose supérieure à 1%).
La carte d'alerte de l'outil dosimétrique indique quelques voxels du PTV dont la dose excède 107% de la dose prescrite (Figure **66c**). La liste de points constituée par les centres de gravité des zones en alerte est de 107 points, toutes structures d'intérêt confondues (PTV et PRV). Si l'on s'intéresse à la carte avec l'option de la sphère (Figure **66d**), des zones rouges apparaissent pour le PRV moelle traduisant d'une proximité des gradients de dose.

A la **2ème semaine** de traitement, la carte de différence de dose est presque entièrement colorée en bleue caractérisant d'une diminution de dose pour tous les voxels de l'image. Après vérification, les nombres Hounsfield des tissus mous affichent une valeur de 500 UH au lieu d'environ 0 UH, d'où le sous-dosage visualisé ; ceci s'explique par un oubli du filtre papillon en sortie du tube RX lors de l'acquisition du CBCT.

A la **3ème semaine** de traitement, des zones d'augmentation de dose situées entre 1 et 3% (de couleur jaune) sont observables sur la carte de différence de dose. La carte d'alerte montre de nouveau des zones de dépassement de dose pour le PTV mais aussi pour le PRV moelle où les doses excèdent les contraintes médicales. De plus, des zones de voxels présentant une zone de diminution de dose supérieures à 3% apparaissent à la surface de la peau du patient. Des zones initialement bien couvertes dosimétriquement sur le CT initial se retrouvent dans la zone d'équilibre électronique due à la fonte tumorale du patient. Le nombre de coordonnées de points en alerte sur la liste est de 92.

A la **4ème semaine** de traitement, les zones d'augmentation de dose colorées en jaune augmentent sur la carte de différence de dose de même que le nombre de voxels excédant les limites de dose dans le PTV et le PRV moelle sur la carte d'alerte. La liste donne 82 points en alerte.

A la **5ème semaine** de traitement, le filtre papillon a été oublié. Nous n'analyserons pas ce CBCT.

A la **6ème semaine** de traitement, des zones colorées en jaune additionnées de zones colorées en rouge (augmentation de dose > 3%) remplissent presque totalement la carte de différence de dose dénotant d'une augmentation de la dose réellement au patient. Les zones de sous-dosage à la surface de la peau du patient sont toujours présentes. La carte d'alerte montre un nombre de voxels excédant les tolérances dosimétriques pour le PRV moelle et le PTV plus important que la semaine précédente. 52 points en alerte sont affichés sur la liste.

A la **7ème semaine** de traitement, les remarques sont identiques à la semaine précédente avec une aggravation des sous-dosages à la surface de la peau, des voxels excédant les tolérances dosimétriques pour le PTV et le PRV moelle. La liste montre 77 points en alerte.

D'une part, cette analyse sans repositionnement systématique du patient (procédure sans IGRT) est impactée par un problème de transposition de volumes cibles et/ou OARs du CT vers le CBCT. Effectivement, l'étape de transposition des volumes résulte du recalage rigide réalisé entre le CT et le CBCT lors de la validation du positionnement du patient. Or, comme nous l'avons précisé précédemment, la position du patient n'est pas ajustée de façon systématique mais uniquement si l'un des décalages mesurés dépasse 3 mm pour les patients ORL. Ainsi la position du PRV moelle, transposé du CT vers le CBCT, peut présenter un décalage par rapport à sa position réelle sur certaine coupe transverse du CBCT (par exemple, sur les CBCT des semaines 1, 2, 3 et 4), entrainant une incertitude supplémentaire dans l'analyse. Les conclusions dosimétriques sont plus discutables puisqu'il est compliqué de discerner si les variations dosimétriques proviennent d'une erreur de positionnement ou d'une fonte tumorale.
Dans une volonté de limiter ces interrogations, les analyses suivantes ont été effectuées en appliquant une procédure d'IGRT pour le recalage rigide d'image orientée par la carte de latitude de dose. Ainsi le recalage CT/CBCT ou CT/CT a été effectué sur les vertèbres en

regard des zones où les variations dosimétriques tolérées étaient les plus faibles pour le canal médullaire ou le tronc cérébral.

D’autre part, l’objectif de la liste des coordonnées des points en alerte était de faciliter la visualisation des zones critiques mais le nombre trop conséquent de points relevés rend son exploitation difficile. Cette liste de points n’a pas été exploitée pour les analyses dosimétriques des patients suivants. En remarque, le nombre de points (correspondant au centre de gravité des zones en alerte) de cette liste était plus important pour le CBCT de la première semaine que celui de la troisième semaine ; ceci est dû au fait que les zones en alerte se trouvaient plus isolées sur le premier CBCT de surveillance que sur celui de la troisième semaine, où les zones critiques se sont agrandies et donc certaines se sont regroupées.

Patient 1

Image tomodensitométrique initiale

Carte de latitude de dose

(a)



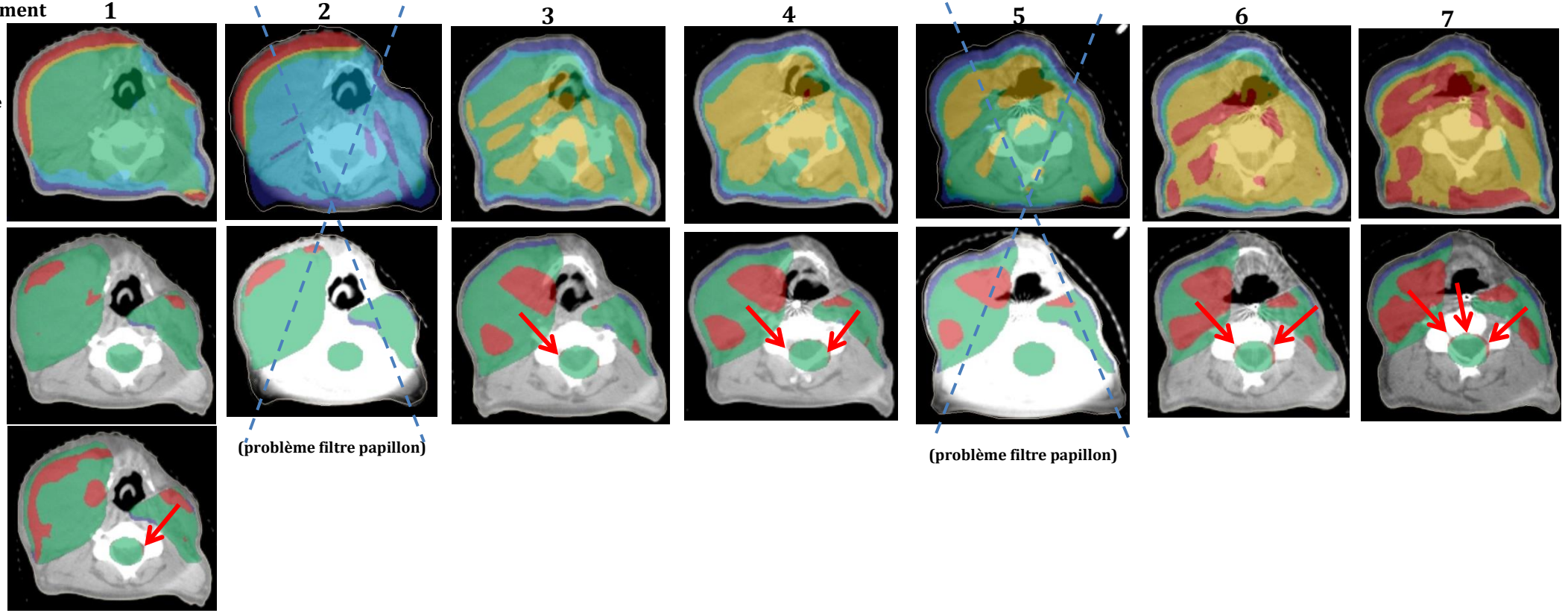
CBCT (recalage sans procédure d'IGRT)

Semaines de traitement 1 2 3 4 5 6 7

Carte de différence de dose (b)

Carte d'alerte (c)

Carte d'alerte avec l'option de la sphère1 cm (d)



(problème filtre papillon)

(problème filtre papillon)

Figure 66 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose, (c) Carte d'alerte et(d) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour les 7 semaines de traitement du Patient 1. Le recalage d'images a été réalisé sans procédure d'IGRT)

Analyse avec procédure d'IGRT

La deuxième analyse a considéré la carte de latitude de dose afin d'orienter le recalage rigide d'image sur les vertèbres en regard des zones de faibles tolérances de variations dosimétriques. Du fait de la flexibilité du canal médullaire, cette procédure ne garantit pas un positionnement du canal médullaire sur toute sa hauteur mais la zone la plus critique se retrouve bien positionnée sur l'imagerie acquise en cours de traitement CT ou CBCT.
La carte de latitude de dose est identique à celle décrite dans l'analyse précédente (Figure **68a**).
Les observations et conclusions pour chacun des CBCT hebdomadaires de cette analyse sont semblables à l'analyse sans procédure d'IGRT mais nous pouvons noter l'adéquation du PRV moelle analysé sur la carte d'alerte avec la position réelle de ce volume (Figure **68c**). De plus, l'anatomie osseuse visualisable sur la coupe transverse de chaque CBCT s'avère très similaire avec celle de la latitude de dose, attestant d'un recalage rigide convenable sur cette région.

Ce patient 1 a présenté une fonte tumorale manifeste puisqu'une perte d'environ 20% du volume cible a été mesurée **(Figure 67)**. Il a bénéficié d'une nouvelle acquisition tomodensitométrique et d'une nouvelle optimisation de dose adaptée à son anatomie à partir du 19ème jour de traitement. Pour notre travail, nous avons continué à projeter les paramètres d'irradiation validés initialement sur l'imagerie initiale sur les trois derniers CBCT. Ces calculs dosimétriques ne constituent qu'une « simulation » mais ne reflètent pas la distribution de dose réellement délivrée au patient. Nous pouvons constater que des voxels excédant les tolérances médicales sont apparus dès la 3ème semaine de traitement sur la carte d'alerte. Gardons à l'esprit que les variations dosimétriques visualisées sur un CBCT hebdomadaire et causées par un changement anatomique sont accentuées par le fait de pondérer l'ensemble des séances de traitement sur le CBCT. En effet, le patient ne présentait pas cette anatomie pour toutes les séances précédentes. Pour ce patient, la re-planification a donc été réalisée à un moment assez opportun puisqu'elle a été appliquée pour la 5ème semaine de traitement, après confirmation par deux imageries successives de la présence de voxels dépassant les tolérances dosimétriques du volume critique PRV moelle.

Les patients suivants ont été analysés en recourant à la procédure avec IGRT basée sur la carte de latitude de dose.

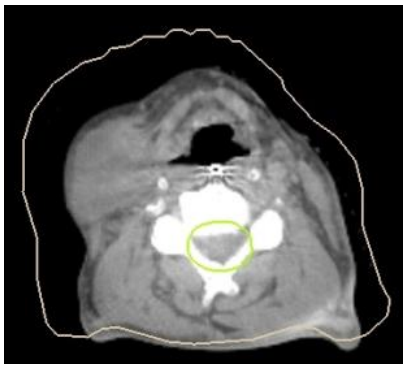
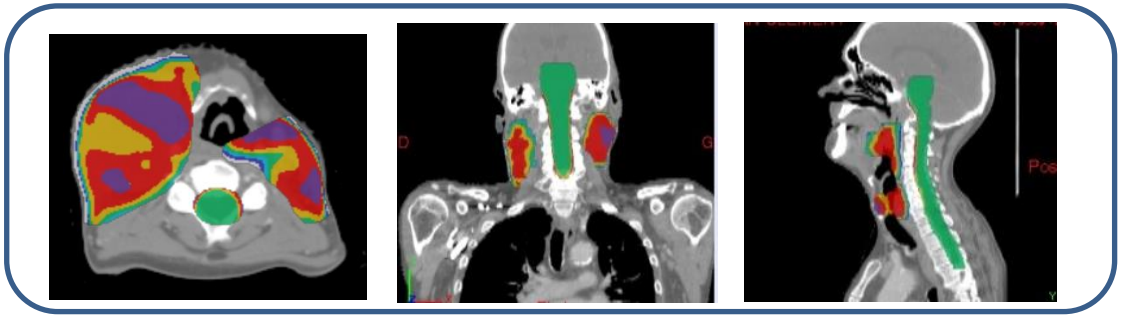


Figure 67: Visualisation de la fonte tumorale du Patient 1. CBCT de la semaine 7 de traitement avec projection de la surface du patient du CT initial.

Patient 1

Image tomodensitométrique initiale

Carte de latitude de dose
(a)



CBCT (avec procédure d'IGRT)

Semaines de traitement

1 2 3 4 5 6 7

Carte de différence de dose
(b)

Carte d'alerte
(c)

Carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm
(d)

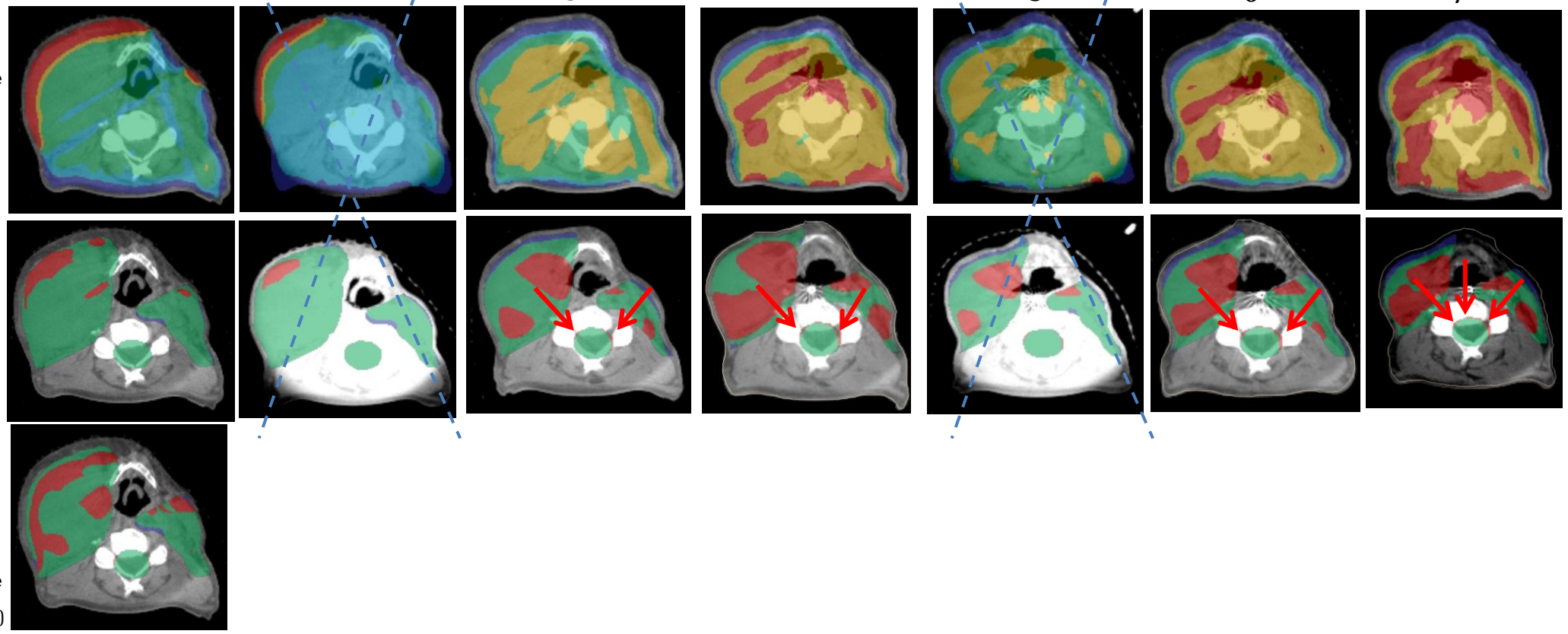


Figure 68 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose et (c) Carte d'alerte et (d) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour les 7 semaines du Patient 1. Le recalage d'images a été réalisé avec procédure IGRT.

Patient 2

La carte de latitude de dose indique de faibles latitudes d'augmentation de dose pour le PRV moelle en regard de la vertèbre cervicale C3 (Figure **69a**) ; celle-ci a été utilisée pour effectuer le recalage d'image rigide entre le CT initial et les CBCT hebdomadaires.

L'analyse des CBCT sur sept semaines de traitement montre une augmentation progressive de la dose délivrée au patient puisque la carte de différence de dose affiche des zones d'augmentation de dose comprise entre 1 et 3% dès la 3ème semaine de traitement puis des zones d'augmentation supérieures à 3% à la 5ème semaine de traitement. Des zones de diminution de dose sont visibles à proximité de la peau traduisant d'une perte de poids et/ou une fonte tumorale (Figure **69b**).

La carte d'alerte dosimétrique (non présentée ci-dessous) ne signale aucun voxel dépassant le seuil dosimétrique pour les PRV moelle et tronc cérébral. Pour le PTV, des voxels apparaissent déjà en alerte.
Nous avons analysé la carte d'alerte en utilisant l'option de la sphère de 1 cm de diamètre (Figure **69c**). Les zones du PTV dépassant les tolérances dosimétriques sont présentes dès le premier CBCT et augmentent au cours du temps. Des zones de sous-dosages sont présentes à proximité de la surface du patient signifiant que le PTV n'est pas totalement couvert par 95% de la dose prescrite. Le CBCT de la 7ème semaine de traitement montre des voxels excédant la tolérance de 45 Gy pour le PRV moelle, traduisant d'un rapprochement des isodoses de hauts gradients de dose.

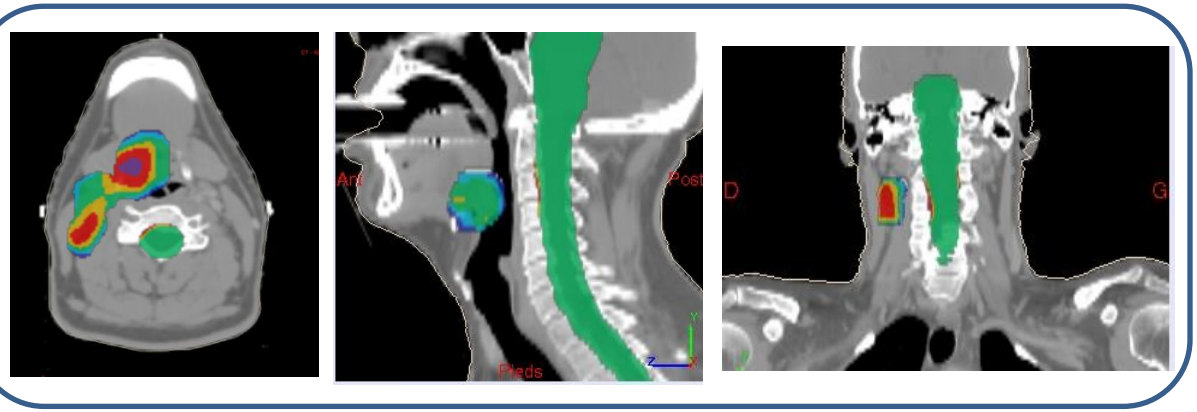
Ainsi, malgré une perte de poids de 7 kg du patient au cours de son traitement, la carte d'alerte dosimétrique conclue en une poursuite de traitement sans besoin d'une nouvelle planification à envisager car les contraintes dosimétriques se révèlent respectées.
En réalité, ce patient n'avait pas bénéficié d'une nouvelle optimisation car son positionnement dans son masque de contention restait précis et reproductible.

Patient 2

Image tomodensitométrique initiale

Carte de latitude de dose

(a)



CBCT

Semaines de traitement

1 **2** **3** **4** **5** **6** **7**

Carte de différence de dose

(b)

Carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm

(c)

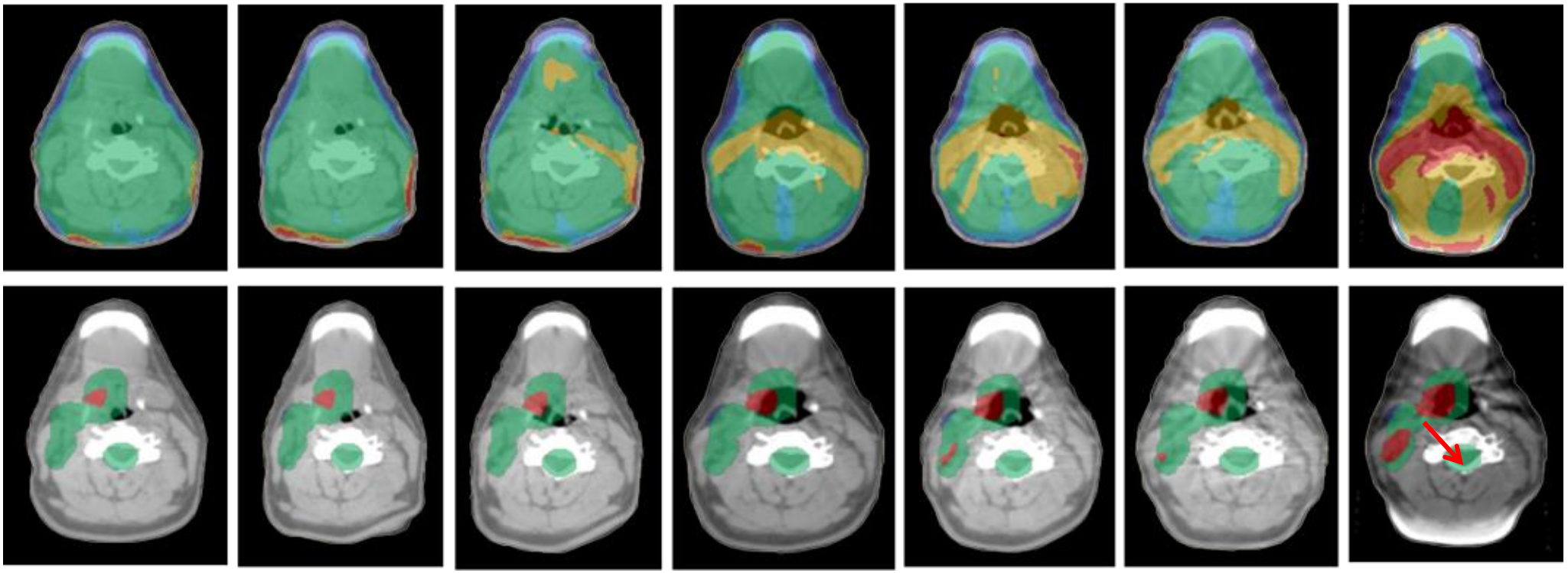


Figure 69 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose et (c) Carte d'alerte et (d) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour les 7 semaines du Patient 2.

Patient 3

La carte de latitude de dose indique de faibles latitudes d'augmentation de dose pour le PRV moelle en regard des vertèbres cervicales C2-C3 (Figure **70a**) ; celles-ci ont été utilisées pour effectuer le recalage rigide d'image entre le CT initial et les CBCT hebdomadaires.

Nous n'analyserons pas les CBCT de la 3ème et de la 6ème semaine de traitement car le filtre papillon a été omis lors de l'acquisition des images et les nombres CT sont en moyenne de 500 UH pour les tissus mous. L'acquisition du CBCT de la semaine 5 a été omise.

Pour ce patient, une évolution dosimétrique chronologique est à noter sur la carte de différence de dose (Figure **70b**). En effet le nombre de voxels affichant une augmentation de dose comprise entre 1 et 3% augmente au fur et à mesure des CBCT. Quelques zones à proximité de la surface du patient affichent des voxels dont l'augmentation de dose est supérieure à 3% et d'autres dont la diminution de dose est supérieure à 3%.

La carte d'alerte (non présentée ci-dessous) informe de voxels excédant les tolérances dosimétriques pour le PTV mais pour les PRV aucun voxel ne dépasse les tolérances dosimétriques.

La carte d'alerte utilisant l'option de la sphère de 1 cm de diamètre montre également des zones de franchissement de contraintes de dose maximale pour le PTV pour toutes les semaines de traitement ainsi que pour le PRV moelle à partir de la semaine 2 de traitement (Figure **69c**). Des zones de sous-dosage consécutives à une modification de la surface du patient apparaissent à partir de la deuxième semaine de traitement.

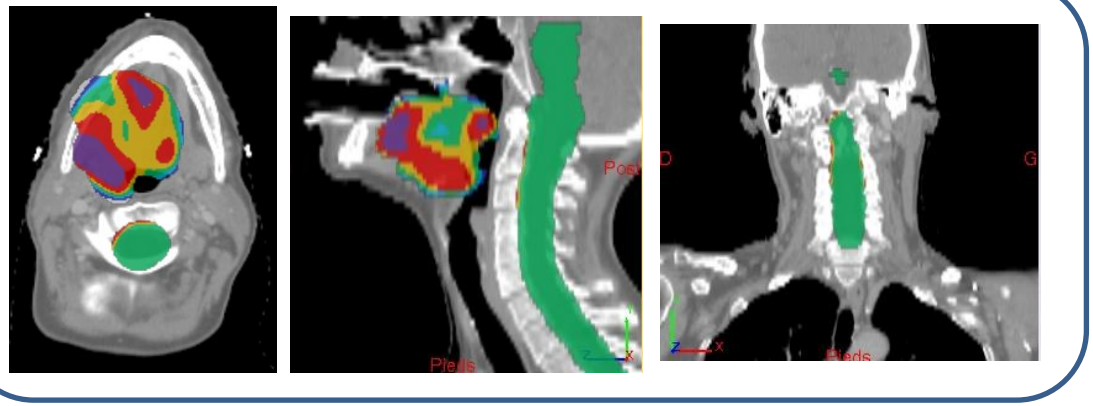
L'outil ne détecte pas de variations dosimétriques importantes entrainant la nécessité d'une *re*-planification. Les voxels du PRV moelle franchissent les tolérances de dose seulement sur la carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm mais pas sur celle sans l'option. Lors de son traitement, ce patient n'avait pas présenté de fonte tumorale majeure ni de perte de poids au cours de son traitement et son plan de traitement n'avait pas été *re*-planifié.

Patient 3

Image tomodensitométrique initiale

Carte de latitude de dose

(a)



CBCT

Semaines de traitement

1 2 3 4 6 7

Carte de différence de dose

(b)

Carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm

(c)

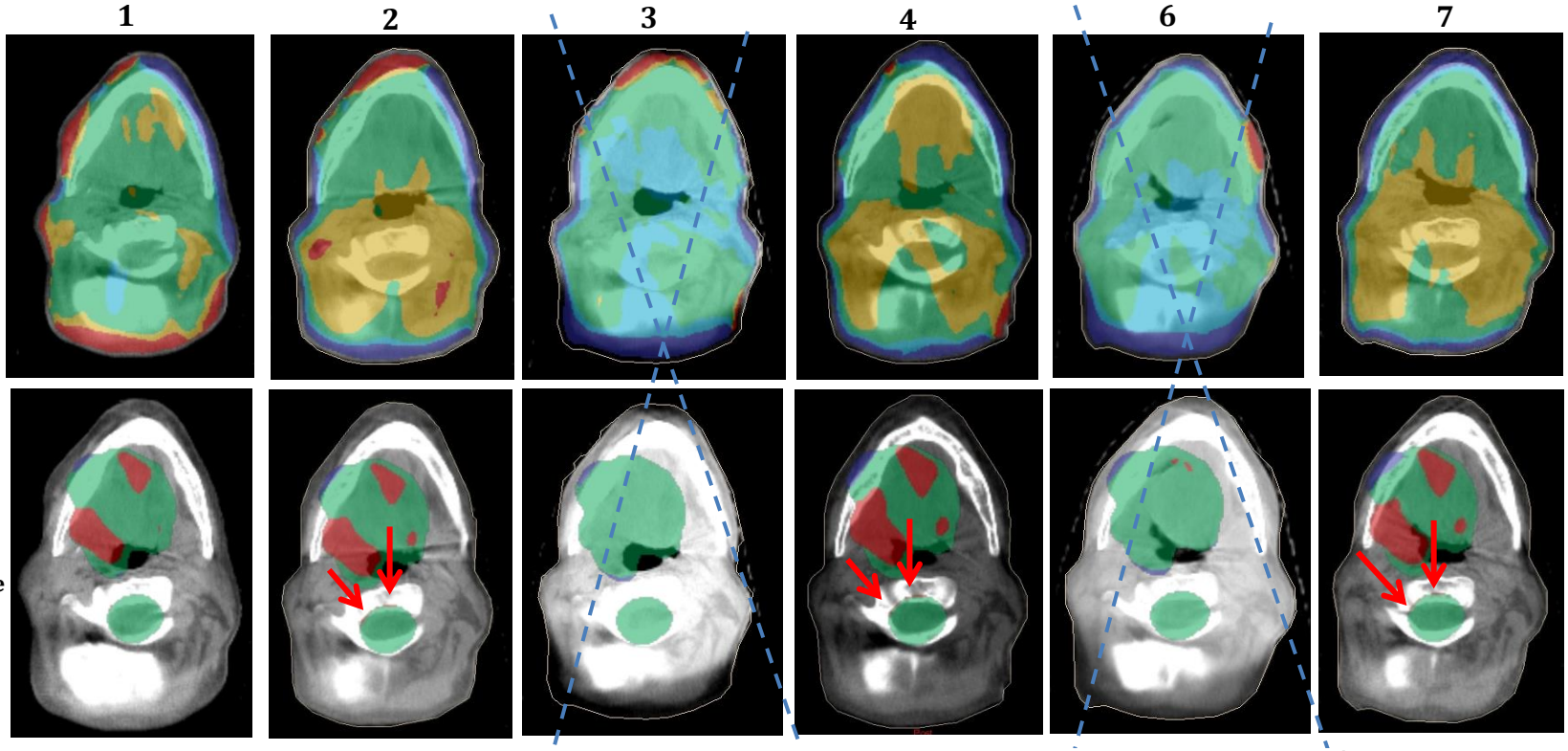


Figure 70 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose et (c) Carte d'alerte et (d) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour les 7 semaines du Patient 3.

Patient 4

La carte de latitude de dose indique de faibles latitudes d'augmentation de dose pour le PRV moelle en regard des vertèbres cervicale C2-C3 (Figure **71a**) ; celles-ci ont été utilisées pour effectuer le recalage rigide d'image entre le CT initial et les CBCT hebdomadaires.
Pour ce patient, le CBCT de la semaine 1 n'a pas été acquis.

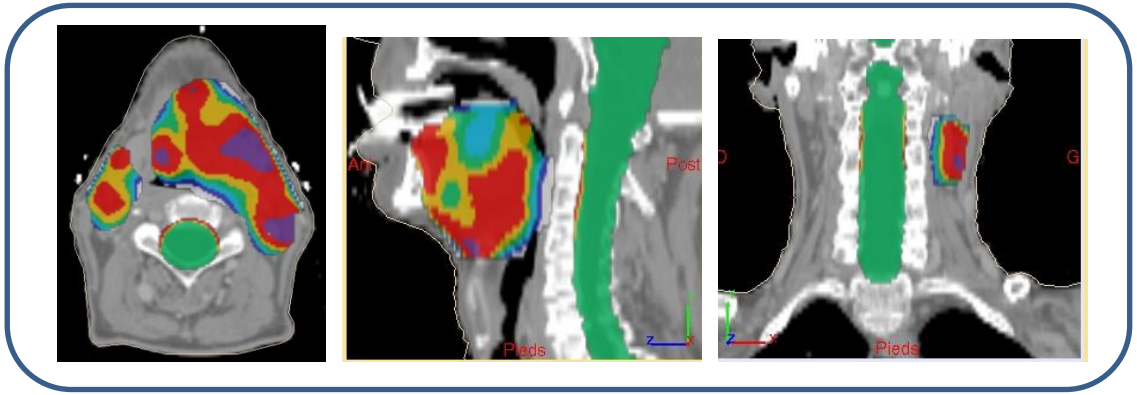
Les cartes de différence de dose de la semaine 2 et 3 sont assez semblables et ne montrent pas de variations dosimétriques supérieures à 1% (Figure **71b**). Des zones de sur- et sous-dosage sont présentes à la surface de la peau du patient dues à une légère rotation de la tête du patient lors du positionnement du patient dans son masque de contention. Les cartes de différences de dose pour les semaines 4, 5 et 6 voient des zones d'augmentation de dose comprises entre 1 et 3% apparaître autour du PRV moelle. De très petites zones d'augmentation supérieures à 3% apparaissent également sur les CBCT des semaines 5 et 6, à distance des PRV.

La carte d'alerte dosimétrique de tous les CBCT d'évaluation (non présentée ci-dessous) ne signale aucun voxel dépassant le seuil dosimétrique pour les PRV moelle et tronc cérébral.

Nous avons analysé la carte d'alerte en utilisant l'option de la sphère de 1 cm de diamètre (Figure **71c**).
Quelques zones de dépassement des contraintes de dose maximale sont visibles (en rouge) pour les volumes cibles et leur surface augmente sensiblement au cours du traitement. Par opposition, des zones de dépassement des contraintes de dose minimale (en bleu) apparaissent au sein des volumes cibles dues à la proximité de ces volumes avec la surface de la peau du patient.
Pour le PRV moelle, des voxels excédant les tolérances dosimétriques peuvent être constatées à partir de la 4ème semaine de traitement sur la carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm de diamètre.
Le PRV tronc cérébral ne présente aucun voxel dépassant les tolérances dosimétriques.

L'analyse de ce patient avec l'outil n'oriente pas vers une adaptation du traitement car les zones du PRV moelle dépassant les tolérances n'apparaissent que sur la carte d'alerte utilisant l'option de la sphère de 1 cm et ce, qu'à partir de la 4ème semaine de traitement. De plus, la carte de différence de dose atteste d'un changement de dose au sein du PRV moelle inférieur à 1% pour presque la totalité des voxels.
Lors de son traitement, ce patient n'avait pas été *re*-planifié.

Patient 4



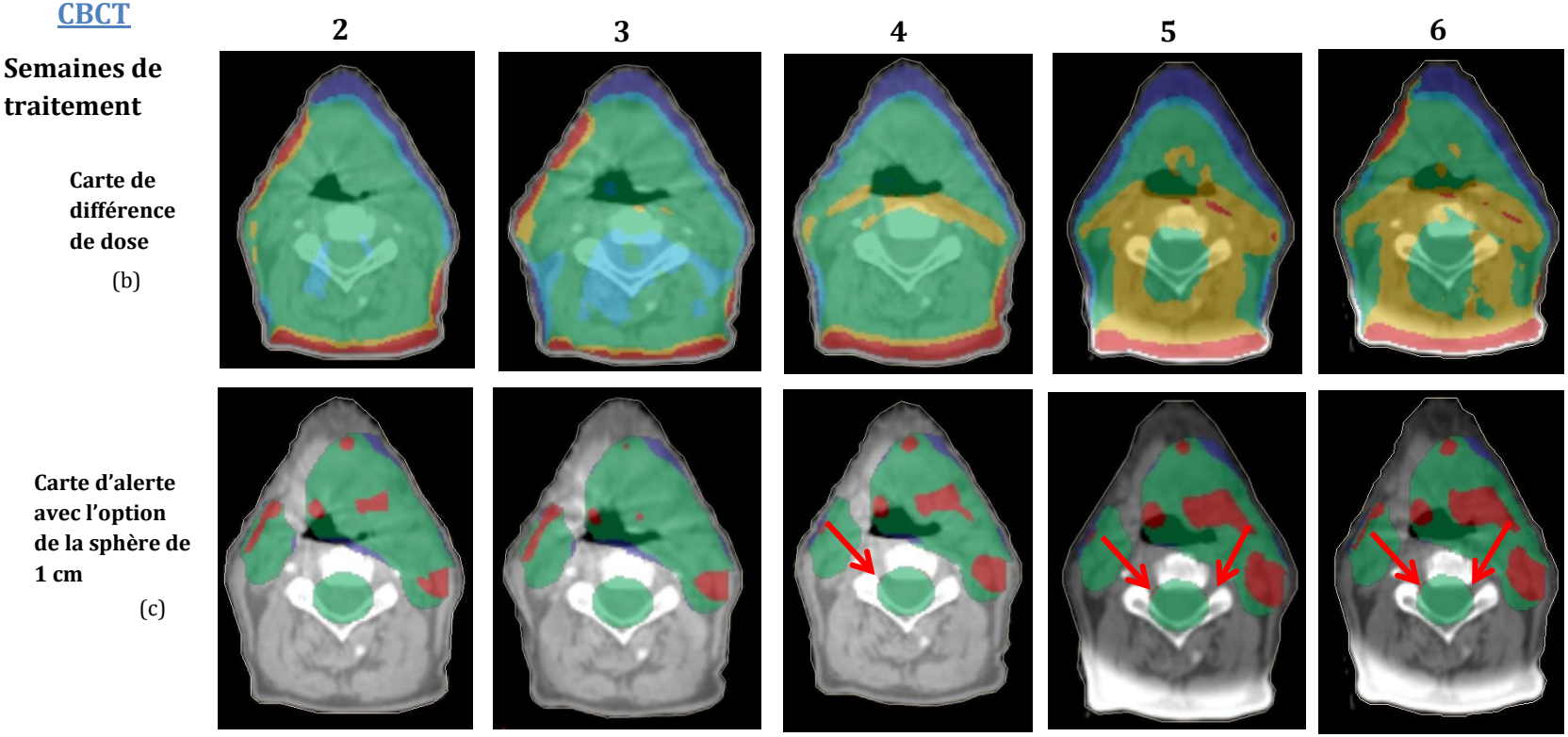


Figure 71 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose et (c) Carte d'alerte et (d) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour les 7 semaines du Patient 4.

Patient 5

La carte de latitude de dose n'indique pas de région du PRV moelle à risque (Figure **72a**). Le recalage rigide d'image entre le CT de référence et les CBCT hebdomadaires a donc été conduit dans la région de l'isocentre de traitement soit au niveau des vertèbres cervicales C6-C7.

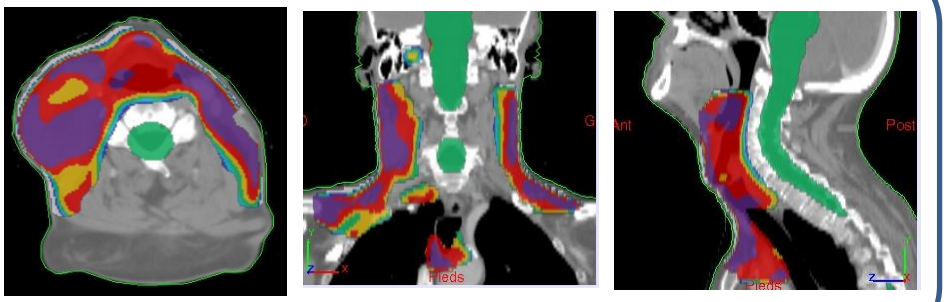
Le plan de traitement de ce patient s'est déroulé en deux temps : une irradiation à une dose de 50 Gy de la tumeur et des ganglions prophylactiques bilatéraux puis une irradiation complémentaire de la tumeur seule avec une dose de 20 Gy. L'évaluation au cours du traitement a été conduite sur le CBCT de la semaine 5 dans le but de définir l'utilité d'une nouvelle imagerie tomodensitométrique et d'une nouvelle optimisation pour le deuxième temps de traitement. Les contraintes de dose indiquées dans le tableau dosimétrique ont été adaptées pour les PRV moelle et tronc cérébral. Les doses maximales renseignées étaient respectivement de 40 et 50 Gy et concernant les volumes cibles, l'homogénéité de la dose selon les recommandations de l'ICRU 50 a été étudiée.
La carte de latitude de dose affiche de nombreuses zones du PTV excédant, dès la validation du plan de traitement sur l'imagerie tomodensitométrique initiale, les contraintes maximales de dose de l'ICRU (107% de la dose prescrite).
La carte de différence de dose ne montre pas de variations dosimétriques majeures au sein du patient avec la plupart des zones à moins de 1% de variation (Figure **72b**). Des zones de sur- et sous-dosage apparaissent à proximité de la peau du patient due à une fonte tumorale ou une perte de poids ou encore une légère modification du positionnement du patient.
Aucune zone d'alerte n'est visible au sein des PRV étudiés sur la carte d'alerte avec et sans option de la sphère de 1 cm (Figure **72c** et **d**).

Au vu de cette analyse par l'outil d'alerte dosimétrique, il n'est pas nécessaire d'adapter la distribution de dose préalablement au deuxième temps de traitement.
Lors de son traitement, le plan de traitement du patient avait été adapté avant de débuter l'irradiation complémentaire, après cinq semaines d'irradiation.

Patient 5

Image tomodensitométrique initiale Temps 1 (50 Gy)

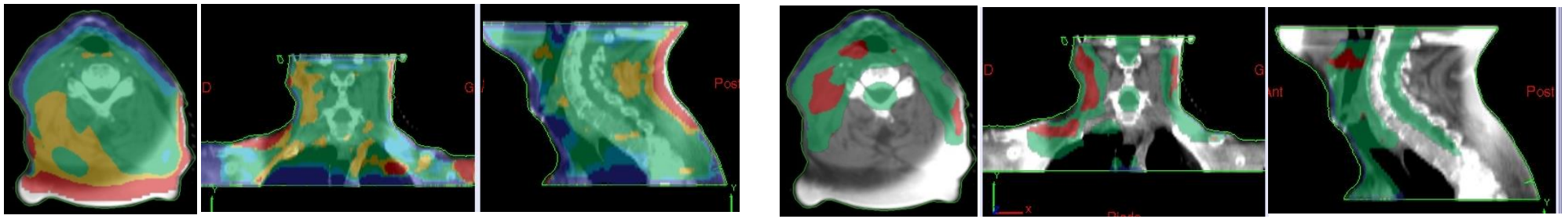
Carte de latitude de dose (a)



CBCT semaine 5

Carte d'alerte (c)

Carte de différence de dose (b)



Carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm (d)

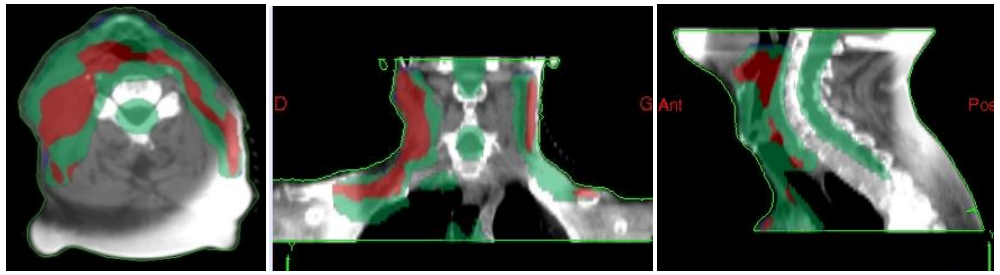


Figure 72 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose et (c) Carte d'alerte et (d) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour le CBCT de la semaine 5 du Patient 5.

Patient 6

La carte de latitude de dose atteste d'une faible tolérance d'augmentation de dose au sein du PRV moelle, au niveau des vertèbres cervicales C2-C5 (Figure **73a**); le recalage rigide a donc été réalisé dans cette région.

Ce patient a bénéficié d'un traitement en deux plans séparés 50 Gy + 20 Gy. L'analyse par l'outil a été menée sur le CBCT de la 5ème semaine dans le but de définir l'utilité d'une nouvelle imagerie tomodensitométrique et d'une nouvelle optimisation pour le deuxième plan de traitement. Les contraintes de dose maximale renseignées dans le tableau dosimétrique sont de 40 Gy pour le PRV moelle et de 44 Gy pour le PRV tronc cérébral. Celles du PTV respectent les recommandations d'homogénéité de dose de l'ICRU 50.

Sur la carte de différence de dose, des zones d'augmentation de dose comprises entre 1 et 3% ainsi que des zones supérieures à 3% sont visibles pour certains voxels du PRV moelle (Figure **73b**). Des zones de diminution de dose supérieure à 3% apparaissent à proximité de la surface de la peau du patient attestant d'une perte de poids et/ou d'une fonte tumorale.

La carte d'alerte expose quelques zones de dépassement des contraintes maximales pour le PTV ainsi que deux voxels pour le PRV moelle (Figure **73c**). Des voxels appartenant au PTV et étant proche de la surface de la peau excèdent les tolérances de diminution de dose ce qui confortent l'existence d'une perte de poids et/ou d'une fonte tumorale.

La carte d'alerte avec l'option de l'évaluation du maximum de variation dans une sphère de 1 cm autour du voxel étudié dénombre quatre voxels dépassant les contraintes pour le PRV moelle (Figure **73d**). Le nombre de voxels dépassant les tolérances d'augmentation de dose pour le PTV est accentué.

L'analyse par l'outil penche vers le besoin d'une nouvelle acquisition tomodensitométrique pour l'optimisation du deuxième temps de traitement même si le nombre de voxels dépassant les tolérances reste très faible. Cependant, ce patient a manifesté au cours de cette première partie de traitement une fonte tumorale accompagnée d'une perte de poids assez importante (8% de son poids) nécessitant la pose d'une sonde nasogastrique.

Lors du traitement de ce patient, les changements anatomiques ont rendu le masque de contention inadapté à un positionnement reproductible et précis entrainant le besoin de la confection d'une nouvelle contention pour le deuxième temps de traitement entrainant la nécessité d'une nouvelle planification.

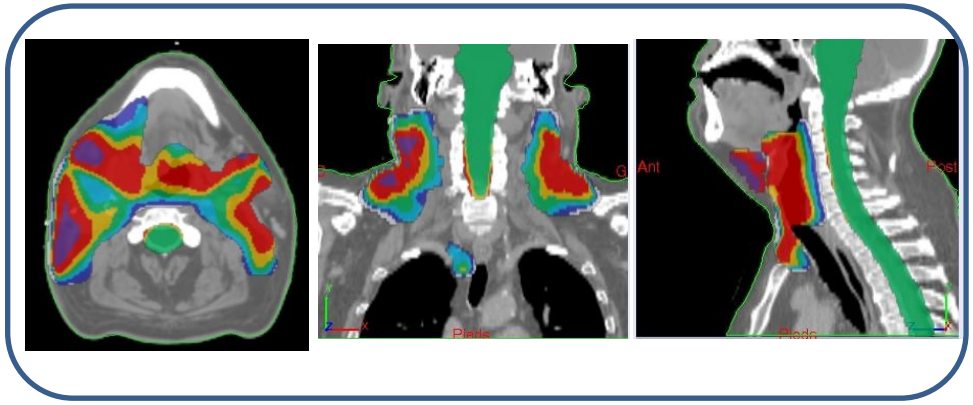
Patient 6

Image tomodensitométrique initiale

Temps 1 (50 Gy)

Carte de latitude de dose

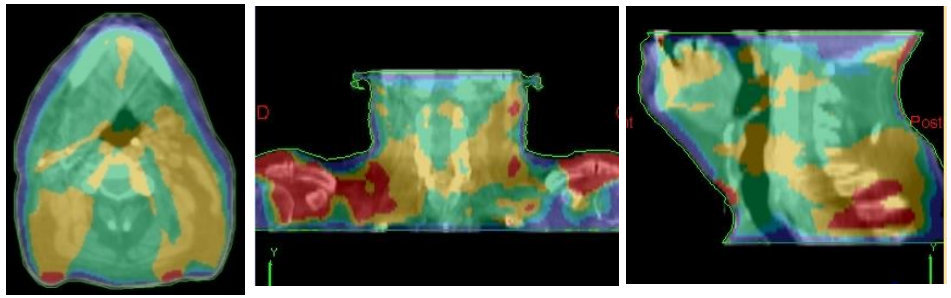
(a)



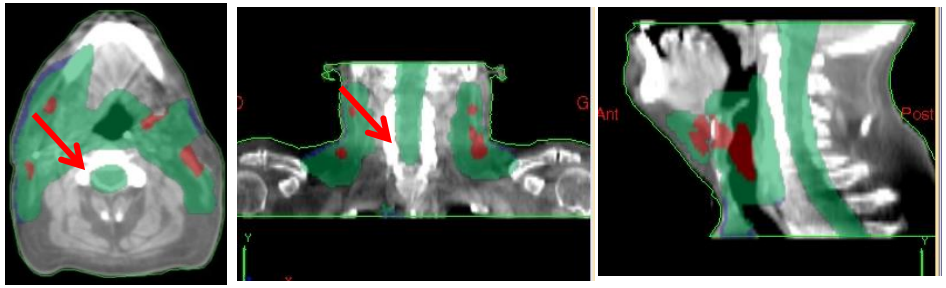
CBCT semaine 5

Carte de différence de dose

(b)



Carte d'alerte (c)



Carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm

(d)

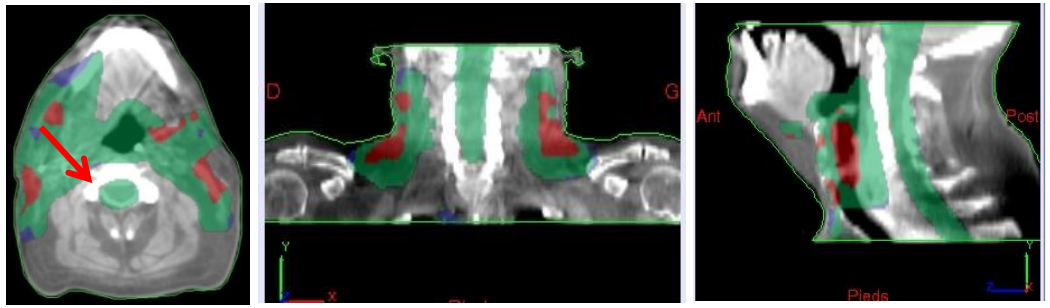


Figure 73 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose et (c) Carte d'alerte et (d) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour le CBCT de la semaine 5 du Patient 6.

Patient 7

Le traitement du patient est organisé en deux temps, 50 Gy sur la tumeur et les ganglions prophylactiques unilatéraux droit, puis 20 Gy supplémentaires sur la tumeur unilatérale droite. Ce patient n'a pas bénéficié d'une imagerie hebdomadaire par CBCT mais d'une imagerie tomodensitométrique d'évaluation au cours de la 5ème semaine de traitement. L'évaluation dosimétrique par l'outil a concerné le premier temps de traitement seul.
Les contraintes dosimétriques renseignées dans le tableau de l'outil étaient de 40 et 44 Gy pour les doses maximales du PRV moelle et tronc cérébral. Les contraintes indiquées pour les volumes cibles correspondaient aux recommandations de l'ICRU 50 (95% et 107% pour les doses minimales et maximales).

La carte de latitude de dose n'indique aucune zone de faible latitude de variation de dose pour les PRV moelle et tronc cérébral (Figure **74a**); le recalage rigide d'image entre le CT initial et CT de surveillance de la 5ème semaine de traitement a été effectué au niveau de l'isocentre en regard des vertèbres cervicales C1-C2.

La carte de différence de dose montre en majorité des variations dosimétriques comprises entre 1 et 3% et quelques zones de variations supérieures à 3% sont présentes sur le PRV moelle dans la région des ganglions sus-claviculaires (Figure **74b**).
Sur la carte d'alerte, des zones de dépassement de dose peuvent être relevés dans les volumes cibles mais aucune ne touche les PRV (Figure **74c**). Inéluctablement, ces zones de dépassement s'accentuent sur la carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm de diamètre mais toujours aucun voxel n'excède les tolérances pour les PRV (Figure **74d**).

L'outil conclut ainsi à une poursuite du traitement sans besoin d'adaptation de la distribution de dose. En réalité, ce patient avait bénéficié d'une adaptation de son traitement avec la confection d'un nouveau masque de contention pour la deuxième partie de son traitement.

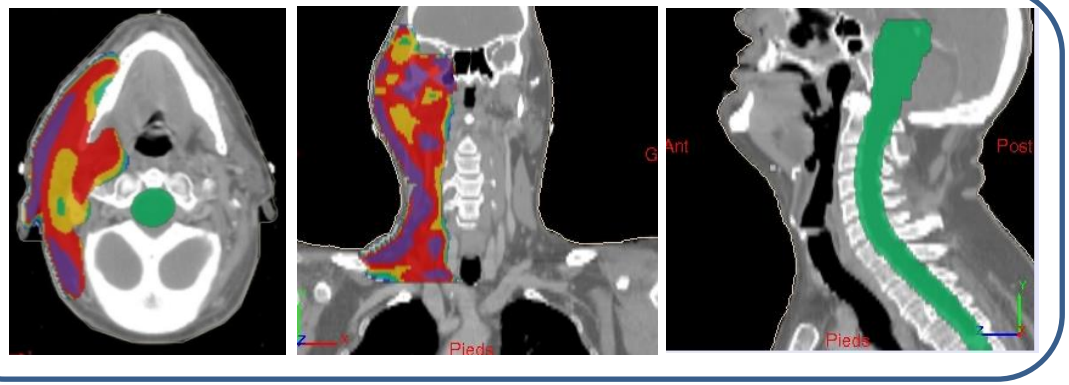
Patient 7

Image tomodensitométrique initiale

Temps 1 (50 Gy)

Carte de latitude de dose

(a)

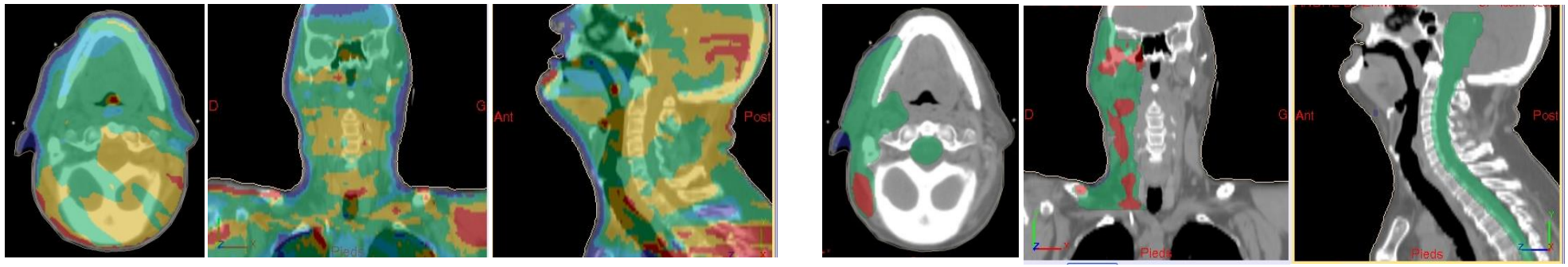


CT de surveillance 5ème semaine de traitement

Carte d'alerte (c)

Carte de différence de dose

(b)



Carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm

(d)



Figure 74 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose et (c) Carte d'alerte et (d) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour le CT de surveillance de la 5ème semaine du Patient 7.

Patient 8

Le traitement de ce patient est organisé de façon similaire au précédent, en deux temps, 50 Gy sur la tumeur et les ganglions prophylactiques bilatéraux, puis 20 Gy supplémentaires sur la tumeur. Ce patient n'a pas bénéficié d'une imagerie hebdomadaire par CBCT mais d'une imagerie tomodensitométrique d'évaluation au cours de la 4ème semaine de traitement. L'évaluation dosimétrique par l'outil a concerné le premier temps de traitement seul.
Les contraintes dosimétriques renseignées dans le tableau de l'outil étaient de 40 et 44 Gy pour les doses maximales du PRV moelle et tronc cérébral. Les contraintes indiquées pour les volumes cibles correspondaient aux recommandations de l'ICRU 50 (95% et 107 pour les doses minimales et maximales).

De faibles zones de latitude de dose sont visibles au niveau du PRV tronc cérébral et du PRV moelle en regard des vertèbres cervicales C1 à C3 (Figure **75a**). Le recalage d'images CT/CT a été conduit sur la partie basse du crâne et les premières vertèbres cervicales.
Sur la carte de différence de dose, des zones d'augmentation comprises entre 1 et 3% sont visibles sur ces zones de faibles latitudes de dose (Figure **75b**). Cependant, la carte d'alerte ne montre pas de voxels dépassant les tolérances dosimétriques (Figure **75c**). Des zones d'augmentation de dose peuvent être relevées dans le PRV moelle au niveau des ganglions sus-claviculaire mais elles ne se traduisent pas par un dépassement des tolérances sur la carte d'alerte de l'outil dosimétrique, les doses restant très inférieures à 45 Gy.
Quelques zones des volumes cibles dépassent les tolérances des 107% de la dose prescrite sur la carte d'alerte ainsi que sur la carte d'alerte avec l'évaluation de l'augmentation maximale de dose dans une sphère de 1 cm de diamètre (Figure **75d**). Sur cette dernière, des voxels excédant les tolérances sont visibles au sein du PRV moelle.

Au final, l'analyse dosimétrique pour ce patient a lieu au début de la 4ème semaine de traitement. Le patient doit encore recevoir son traitement pendant 14 séances et aucune imagerie d'évaluation ne sera réalisée afin de vérifier ces résultats. Les zones où les latitudes de dose étaient très faibles présentent d'ors et déjà des accroissements de dose atteignant 1 à 3% et la carte d'alerte avec l'option de la sphère confirme un rapprochement des gradients de dose élevés du PRV moelle. Ces observations nous font pencher vers le besoin d'une adaptation de la distribution de dose grâce à une nouvelle optimisation sur l'imagerie tomodensitométrique d'évaluation pour la fin du traitement du patient.
En réalité, ce patient avait perdu 12 kg et son traitement avait été adapté dès la 22ème séance de traitement.

Patient 8

Image tomodensitométrique initiale

Temps 1 (50 Gy)

Carte de latitude de dose

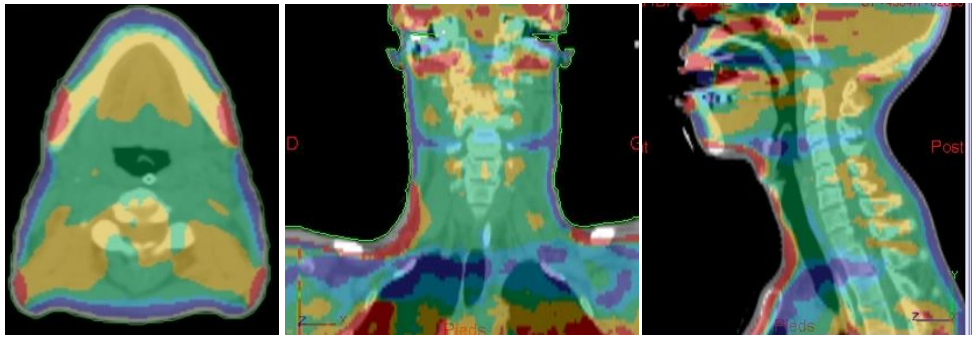
(a)



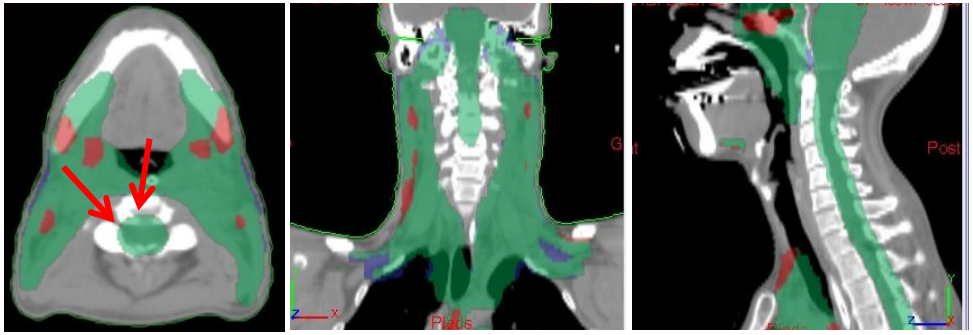
CT de surveillance 4ème semaine de traitement

Carte de différence de dose

(b)



Carte d'alerte (c)



Carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm

(d)

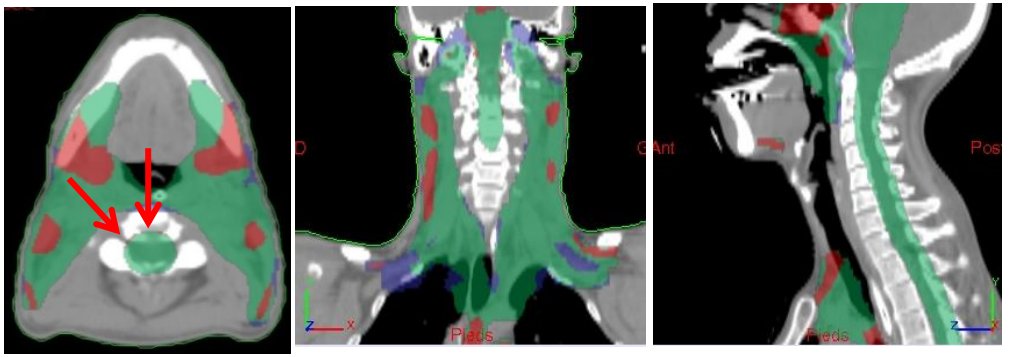


Figure 75 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose et (c) Carte d'alerte et (d) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour le CT de surveillance de la 4ème semaine de traitement du Patient 8.

Patient 9

Ce patient a bénéficié d'un traitement intégré à plusieurs niveaux de dose et de 7 CBCT hebdomadaires.
Sur la carte de latitude de dose, les faibles latitudes de dose se situent au niveau des premières vertèbres cervicales sur l'imagerie tomodensitométrique initiale justifiant le recalage d'image CT/CBCT dans cette région (Figure **76a**).
Le CBCT de la septième semaine de traitement n'est pas présentée car le filtre papillon a été omis et ceux des deux premières semaines ne sont pas présentés car ils sont identiques à la troisième semaine de traitement.

La carte de différence de dose des CBCT des semaines 3 à 6 montre une évolution dosimétrique avec une variation de dose comprise entre -1% et -3% pour le CBCT de la semaine 3 et +1% et +3% pour celui de la semaine 6 (Figure **76b**). Ces zones d'accroissement de dose se situent indifféremment sur les volumes cibles et le PRV moelle.

La carte d'alerte dosimétrique, considérant l'évaluation du maximum d'augmentation de dose dans une sphère de 1 cm de diamètre et en l'attribuant au voxel central, laisse apparaître des voxels dépassant les contraintes médicales sur le PRV moelle dès la $4^{ème}$ semaine de traitement (Figure **76d**). La carte d'alerte sans recours à l'option de la sphère ne montre aucun voxel de couleur rouge au sein du PRV moelle (Figure **76c**).

En conclusion, même si une augmentation de dose est visible au fur et à mesure du temps due à des modifications anatomiques et/ou de positionnement du patient, aucun voxel n'excède les tolérances médicales sur la carte d'alerte sans l'option. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter le plan de traitement du patient.

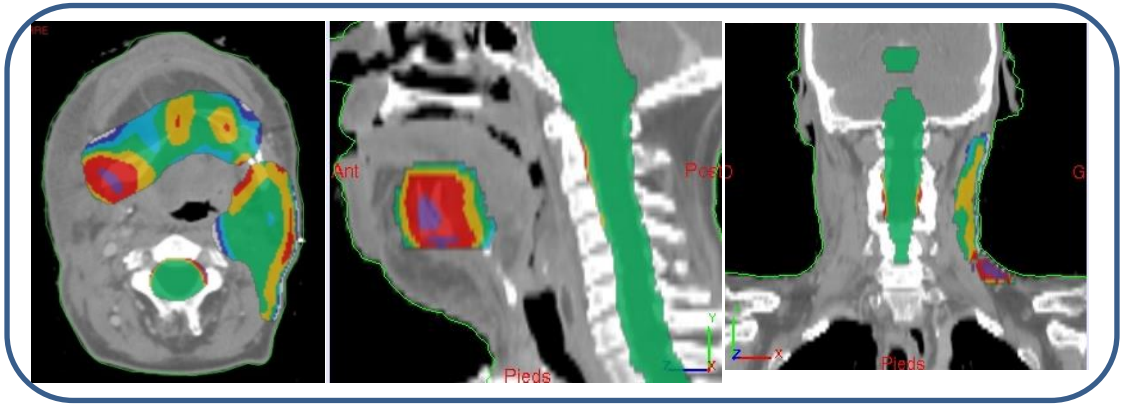
Lors de son traitement, ce patient n'avait pas bénéficié d'une nouvelle planification dosimétrique.

Patient 9

Image tomodensitométrique initiale

Carte de latitude de dose

(a)



CBCT

Semaines de traitement **3** **4** **5** **6**

Carte de différence de dose

(b)

Carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm

(c)

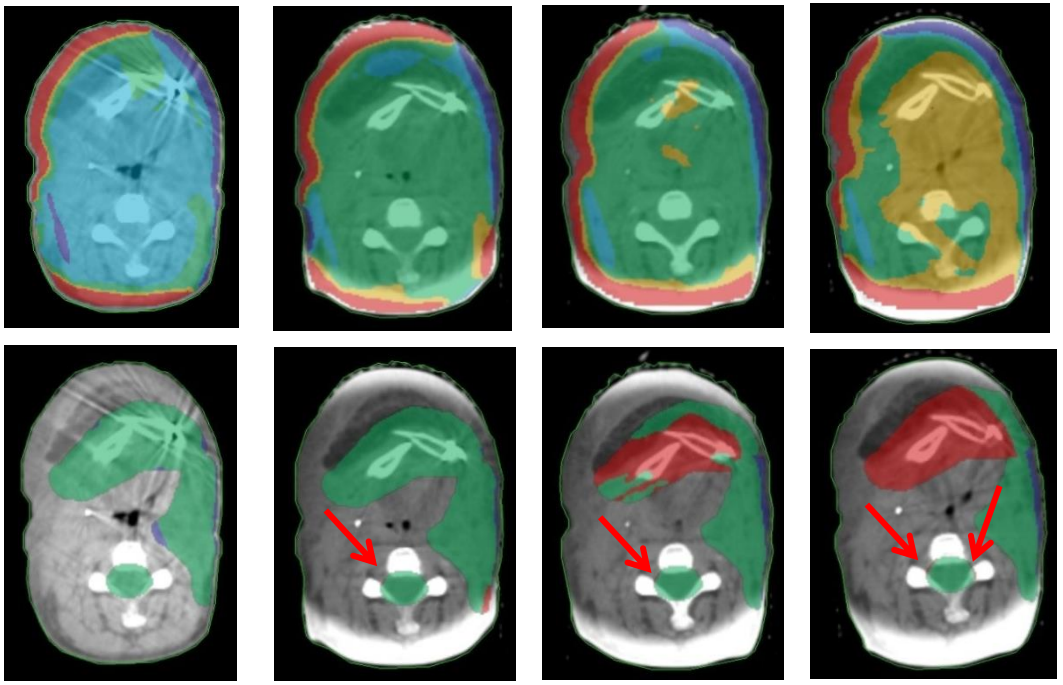


Figure 76 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose et (c) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour les CBCT des semaines 3 à 6 du Patient 9.

Patient 10

Les zones ne tolérant pas une grande variation de dose au cours du traitement au sein du PRV moelle se situent au niveau des premières vertèbres cervicales (Figure **77a**). Le recalage rigide d'images CT/CBCT a été réalisé sur cette région.

L'imagerie CBCT de la première semaine de traitement n'a pas été acquise.
La carte de différence de dose de la deuxième semaine de traitement affiche des zones d'augmentation de dose comprise entre 1 et 3% (Figure **77b**). Des zones de sous-dosage et surdosage supérieures à 3% sont visibles de part et d'autre du patient attestant d'une rotation de la tête lors de son positionnement dans sa contention. Les cartes de différences de dose des semaines suivantes voient apparaitre des zones d'augmentation de dose supérieures à 3% au sein du patient qui restent assez similaires pour toutes ces semaines de traitement. Une zone de diminution de dose supérieure à 3% est à noter de chaque côté du patient pour ces cinq dernières semaines de traitement s'expliquant par une fonte tumorale et/ou une perte de poids.

La carte d'alerte présentant l'option de l'analyse des variations de dose dans la sphère de 1 cm nous montre de manière reproductible sur toutes les imageries hebdomadaires quelques voxels en alerte pour le PRV moelle (Figure **77c**). Le volume cible montre des voxels dépassant les tolérances dosimétriques pour toutes les imageries mais sans évolution chronologique notable. Pour la dernière semaine de traitement, il affiche des voxels présentant un sous-dosage renforçant la présence d'une perte de poids et/ou d'une fonte tumorale.

La carte d'alerte affiche ces mêmes voxels en alerte à partir de la troisième semaine de traitement (Figure **77d**). Seule le CBCT de la semaine 6 ne montre pas ces voxels en alerte. Des zones de dépassement des contraintes de dose maximales sont également présentes au sein du volume cible. Aucun voxel de sous-dosage n'est présent au sein du volume cible.

En conclusion, l'outil dosimétrique nous indique qu'une adaptation du traitement pour ce patient serait requise car quelques voxels du PRV moelle sont en alerte à partir de la troisième semaine de traitement.

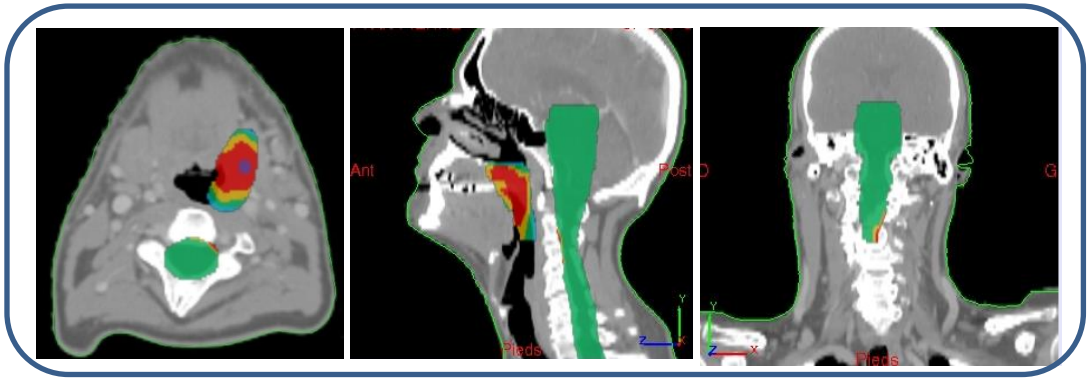
Ce patient a perdu 8 kg au cours de son traitement mais n'avait pas bénéficié d'une adaptation de son traitement.

Patient 10

Image tomodensitométrique initiale

Carte de latitude de dose

(a)



CBCT

Semaines de traitement

2 3 4 5 6 7

Carte de différence de dose

(b)

Carte d'alerte

(c)

Carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm

(d)

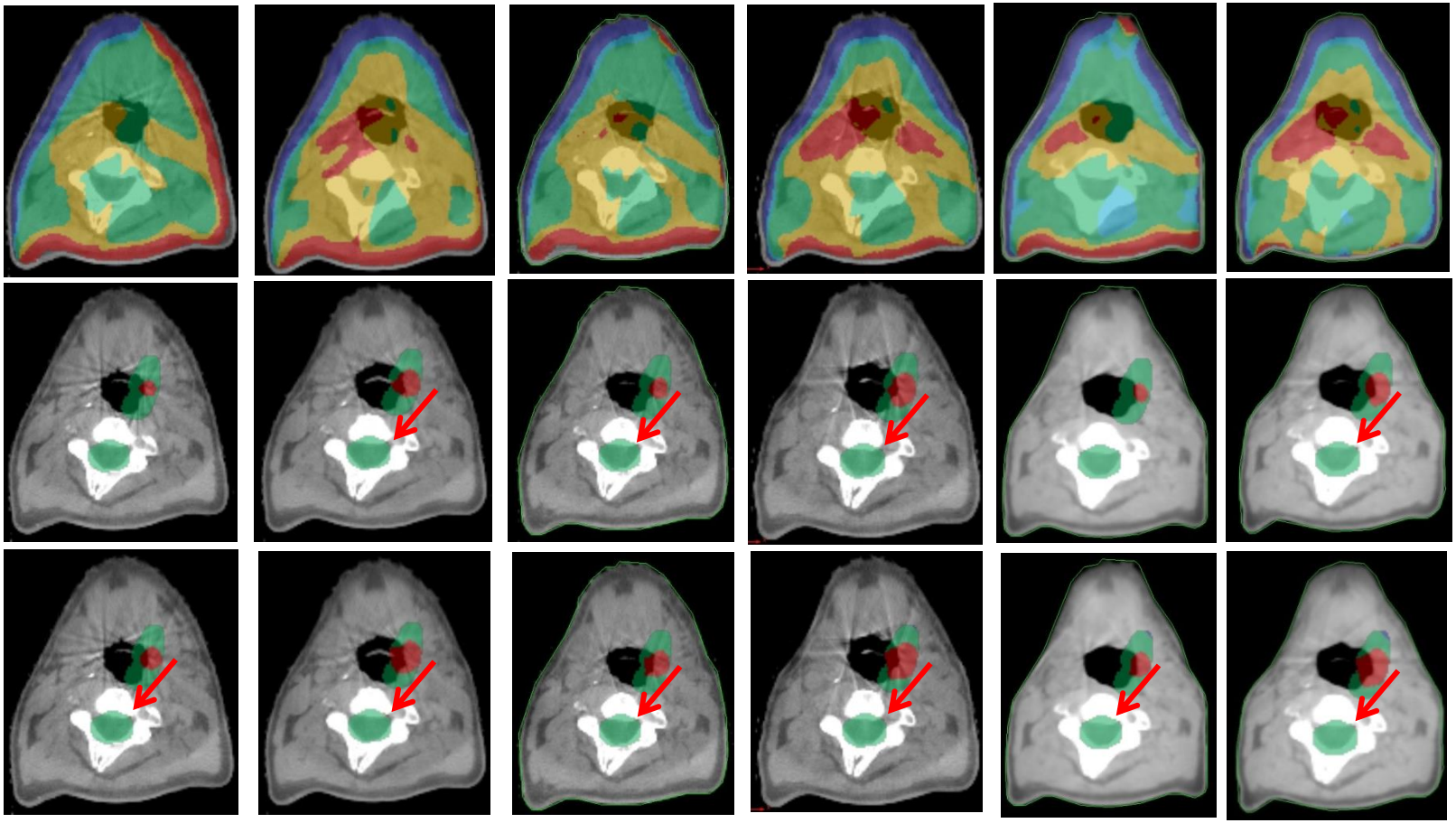


Figure 77 : (a) Carte de latitude de dose, (b) Carte de différence de dose et (c) Carte d'alerte et (d) carte d'alerte avec l'option de la sphère de 1 cm pour les 7 semaines du Patient 10

3.3.4 Discussion générale et conclusion

L'outil d'alerte dosimétrique a été implémenté dans une étude rétrospective portant sur dix patients ORL. Ces patients ont tous bénéficié d'un traitement par modulation d'intensité de type RCMI ainsi que d'une imagerie d'évaluation au cours de leur traitement, évaluation basée sur l'imagerie CT ou CBCT hebdomadaire. Pour certain, le traitement avait été adapté une fois au cours du temps lorsque des problèmes de positionnement dans les masques de contention se posaient et/ou lorsque des observations cliniques concluaient à une fonte tumorale, une perte de poids ou encore un œdème. Dans notre pratique clinique, cette adaptation du traitement consiste en une nouvelle acquisition tomodensitométrique, une nouvelle délinéation des volumes d'intérêt, une nouvelle optimisation et un nouveau calcul du temps de traitement. Afin d'estimer la dose aux organes critiques, tronc cérébral et/ou canal médullaire, une dosimétrie globale considérant l'addition des deux distributions de dose est calculée. Pour cela, un recalage rigide d'images est réalisé entre les deux imageries tomodensitométriques, en se référant aux vertèbres situées en regard des volumes cibles recevant les plus hautes doses d'irradiation. Cette dosimétrie globale ne reflète pas le traitement réellement délivré au patient puisque le recalage d'image ne prend pas en compte les changements anatomiques du patient mais permet de s'assurer que les contraintes dosimétriques des organes critiques ne sont pas excédées.

L'implémentation clinique de l'outil dosimétrique a nécessité quelques ajustements. D'une part, notre décision d'adapter le traitement des patients s'est essentiellement portée sur les dépassements dosimétriques des volumes critiques, PRV moelle et tronc cérébral puisque des surdosages sur ces volumes peuvent conduire à une myélopathie ou une neuropathie radique. D'autre part, nous avons conclu qu'un processus d'IGRT, assurant une reproductibilité de positionnement précise des zones de faibles tolérances de variations dosimétriques de ces volumes critiques, était requis préalablement au calcul de la carte d'alerte de l'outil. Ainsi, dans une situation de voxels dépassant les contraintes dosimétriques fixées pour une structure d'intérêt, une telle étape permet d'éliminer la suspicion d'une erreur de positionnement et d'argumenter un changement anatomique du patient.
Le concept de la consultation de la liste des points représentant les centres de gravité des zones en alerte est très intéressant dans le but de faciliter la visualisation des problèmes. Toutefois son implémentation n'a pas rendu le bénéfice attendu de par un nombre de points trop important à visualiser et a été abandonnée dans notre travail au profit d'une analyse de l'imagerie coupe à coupe. Cette option va être repensée dans une future version en regroupant les zones en alerte grâce à un lissage et en structurant ces alertes par volumes d'intérêt. La définition d'une zone d'intérêt pourrait également être considérée pour la constitution de cette liste de points.

L'analyse des 10 patients ORL grâce à l'outil dosimétrique a permis de conclure à la nécessité d'une adaptation du traitement pour quatre patients : Patients 1, 6, 8 et 10. Pour le Patient 1, des voxels dépassant les tolérances dosimétriques sont visibles sur le PRV moelle dès la troisième semaine de traitement. Ce patient a présenté une fonte tumorale importante au cours

de son traitement avec une diminution d'environ 20% de son volume cible. Le patient 6 a également présenté une fonte tumorale accompagnée d'une perte de poids de 8 kg entrainant l'apparition de voxels dépassant les tolérances dosimétriques sur la carte d'alerte de l'outil de la cinquième semaine de traitement. Le patient 8 a lui aussi présenté une fonte tumorale et une perte de poids dont les conséquences dosimétriques ont été mesurées sur l'image tomodensitométrique acquise au cours de la quatrième semaine de traitement. Le patient 10 n'a présenté qu'une perte de poids de 8kg. Lors de leur traitement, les patients 1, 6 et 8 avaient bénéficié d'une nouvelle planification dosimétrique dont la décision avait été motivée par une évaluation médicale de fonte tumorale et/ou de perte de poids. De plus, des difficultés de reproductibilité de positionnement avaient été rencontrées causées par une contention devenue inadaptée à l'anatomie du patient. Le patient 10 ne présentait aucun problème de positionnement au poste de traitement nous incitant à adapter son plan de traitement. Aucune conséquence clinique n'est apparue pour ce patient. Pour ces quatre patients, il convient d'ajouter que les quelques voxels excédant les contraintes dosimétriques se situent au sein du PRV moelle mais pour aucun de ces patients les voxels ne se situent au sein de la moelle en elle-même. Ceci montre bien l'utilité de la délinéation de ces volumes PRV afin d'écarter les isodoses de hauts gradients de dose des volumes critiques lors de l'optimisation de la distribution de dose.
D'autre part, le traitement de deux patients, Patients 5 et 7, avait été adapté au cours du temps or l'analyse dosimétrique de l'outil montre que ce fastidieux travail était en réalité inutile puisqu'aucun voxel des PRV n'était en alerte sur les imageries de surveillance du traitement.
La carte d'alerte, comportant l'option de l'assignation du maximum de variation de dose au voxel central d'une sphère de 1 cm de diamètre, accentue la précocité de survenue des évènements de dépassements des contraintes dosimétriques. Cette option est utile dans le but d'anticiper la nécessité d'une adaptation du traitement.

Dans son implémentation, nous devons préciser que l'outil comporte certaines incertitudes. Tout d'abord, le calcul de dose réalisé grâce à l'outil n'est pas le reflet du traitement réellement délivré au patient puisque toutes les séances sont pondérées sur l'imagerie d'évaluation CT ou CBCT. Or le patient n'a pas présenté une telle morphologie pour toutes ses séances d'irradiation. Toutefois, cette pratique permet une comparaison directe entre la distribution de dose calculée sur le CT initial et celle calculée sur « l'imagerie du jour » (Yoo 2006; Yang 2007).
D'autres incertitudes proviennent de l'étape de normalisation de la dose qui permet de compenser le changement de logiciel entre les calculs dosimétriques d'origine effectués sur le logiciel Eclipse et ceux utilisés pour l'outil dosimétrique sur le logiciel Isogray.
L'utilisation de l'imagerie tomographique CBCT entraine également des incertitudes dosimétriques puisque le champ de vue maximum est de 45 cm de diamètre et la longueur dans la direction cranio-caudale est de 17 cm. Dans cette direction, comme le champ de vue de notre système kV-CBCT est plus faible que la zone d'intérêt de notre patient, les images excluent une partie de l'anatomie du patient. De plus, la hauteur des champs d'irradiation sont la plupart du temps plus importants que la hauteur imagée par le CBCT. Il en résulte que l'atténuation des champs d'irradiation pour le calcul de la distribution de dose est erronée

pour les premières coupes du CBCT puisqu'une partie de l'information n'est pas prise en compte. Pour corriger ce problème Cheung et al. (Cheung 2009) ont complété l'imagerie tomographique CBCT avec des coupes de l'imagerie tomodensitométrique initiale. Pour cela, ils réalisent un recalage d'image CT/CBCT basé sur les structures osseuses. Ils créent une nouvelle série d'images utilisant les images kV-CT et remplacent les coupes transverses des deux images se chevauchant par l'imagerie tomographique CBCT.
Dans notre système d'imagerie tomographique, afin d'éviter la troncature des images au niveau des épaules du patient, nous avons décidé d'utiliser le champ de vue de 45 cm de diamètre adapté à l'acquisition d'images du pelvis et non le champ de vue de 24 cm préconisé pour les patients ORL. Toutefois, il convient de relativiser l'importance de ces phénomènes de troncature car ils se produisent en regard de la zone des ganglions sus-claviculaires où les doses au PRV moelle ne sont pas les plus élevées et donc où les alertes ne sont pas à suspecter.
Certes, l'outil comporte des incertitudes mais celles-ci sont présentes pour tous les calculs effectués pour un patient. L'objectif de l'outil est la détection de situations dosimétriques à risques de complications pour le patient afin d'orienter l'équipe médicale vers une évaluation plus précise du traitement et une adaptation de la distribution de dose à l'anatomie du patient.
L'outil présente aussi quelques limitations puisqu'il ne s'applique qu'aux techniques de traitement conformationnelles et RCMI mais pas encore aux techniques d'arcthérapie volumique. Une future version de l'outil est en cours de développement afin de considérer cette technique.

Au regard de cette étude sur 10 patients, il est difficile de généraliser à une population de patient ORL, une règle, quant au moment de survenue des franchissements dosimétriques. Nous pouvons seulement relever que pour nos quatre patients nécessitant une adaptation de leur traitement, les dépassements des contraintes dosimétriques ne sont apparus que vers la troisième ou quatrième semaine de traitement. Une étude prospective de plus grande ampleur serait requise afin d'étudier de façon plus approfondie cette problématique. Schwarz et al. (Schwartz 2012) ont publié la première étude prospective incluant 22 patients ORL suivi quotidiennement par un kV-CT situé en salle de traitement. La décision de re-planifier le plan de traitement d'un patient s'imposait lorsque l'anatomie du patient divergeait de façon significative des contours délinéés sur l'imagerie tomodensitométrique initiale. Tous les patients ont bénéficiés d'une adaptation de leur plan de traitement et 8 patients ont même requis deux adaptations. Pour les patients n'ayant nécessité qu'une seule re-planification, ils ont trouvé que le jour de traitement médian pour l'adaptation était le $16^{ème}$ jour [$2^{ème}$ jour – $28^{ème}$ jour]. Pour ceux ayant bénéficié de deux adaptation, le jour médian de la première adaptation était le $11^{ème}$ jour [$2^{ème}$ jour- $15^{ème}$ jour] et celui pour la deuxième adaptation, le $22^{ème}$ jour [$11^{ème}$ jour -$25^{ème}$ jour]. Force est de constater que cette étude montre une variabilité importante quant au moment le plus opportun pour une adaptation du traitement. Une telle constatation renforce l'intérêt de l'implémentation d'un outil d'alerte dosimétrique permettant une prise de décision basée sur une évaluation dosimétrique objective.

Nous pouvons faire une remarque générale sur les volumes d'intérêt concernés dans l'analyse par l'outil dosimétrique. Ces volumes ne doivent pas connaitre de grands déplacements et de variations trop importantes de volume au cours du traitement puisque seul un recalage rigide d'images a été implémenté dans l'outil. Les PRV moelle et tronc cérébral ne varient pas en volume mais leur position relative peut varier, dû par exemple à un changement de courbure du cou. Dans cette étude, nous pallions à ce problème en privilégiant la zone à risque de dépassement dosimétrique pour le recalage rigide des images CT/CBCT. Le volume cible, quant à lui, ne subit pas de déplacement mais subit davantage des changements volumiques, d'œdème ou fonte tumorale. Ces modifications interviennent le plus souvent à proximité de la surface de la peau. La fonte tumorale est prise en compte dans l'outil puisque le volume « contours externes » du patient est *re*-segmenté sur l'imagerie de surveillance et les voxels situés à moins de 2 mm sous la peau sont exclus de l'analyse. A contrario, il n'est pas possible de suivre une augmentation du volume cible provoqué par un œdème par exemple.
D'après les études dosimétriques menées par de nombreux auteurs, le suivi dosimétrique des parotides constitue un intérêt manifeste puisqu'elles subissent un déplacement latéral dans la direction médiane qui les expose aux gradients de dose élevées (Hansen 2006; Robar 2007; Castadot 2009; Cheung 2009; Cheng 2012). De plus, leur volume se modifie considérablement au cours de l'irradiation puisque certains auteurs ont quantifié des diminutions allant jusqu'à 27,5% de leur volume (Cheng 2012). A l'heure actuelle, notre outil n'est pas adapté au suivi dosimétrique des parotides qui impliquerait un suivi des modifications locales par un algorithme déformable. L'intégration d'un tel algorithme dans notre outil présenterait l'avantage de pouvoir segmenter automatiquement les volumes d'intérêt sur l'imagerie de surveillance. Le suivi des doses aux parotides en termes de dose moyenne serait alors accessible. D'ailleurs de nombreux algorithmes déformables ont été développés ces dernières années mais leur précision reste encore à valider. Le chapitre 4 de cette thèse aborde cette problématique.

4 RECALAGE DEFORMABLE EN IMAGERIE MULTIMODALE (CT-CBCT) : EVALUATION DE L'ALGORITHME BLOCK MATCHING

Le processus de radiothérapie adaptative intègre des calculs de dose réalisés sur plusieurs imageries tomodensitométriques acquises au cours du traitement afin de vérifier les doses réellement délivrées aux organes du patient. Une des difficultés se situe dans la sommation des doses provenant d'imageries tomodensitométriques répétées acquises à des instants différents et qui potentiellement présentent des variations anatomiques locales. Le recalage rigide d'images, actuellement validé en clinique, ne considère que des translations et/ou rotations globales de l'anatomie. Un tel recalage est adapté à la superposition des structures osseuses du cerveau, par exemple. Néanmoins, pour les structures osseuses situées en dehors du cerveau, des changements physiologiques peuvent modifier leur position relative invalidant l'hypothèse de déplacements rigides. De plus, les déformations locales des organes rencontrées lors d'un mouvement physiologique (battement de cœur, fonte tumorale….) peuvent être importantes. L'implémentation d'un algorithme de recalage présentant davantage de degré de liberté est requise pour une précision adéquate. Les algorithmes de recalage déformables facilitent le suivi des déplacements des voxels et permettent de procéder à des cumuls de dose. Ils génèrent une matrice de vecteurs qui peut être appliquée à la fois pour la transposition automatique des contours des structures d'une imagerie à une autre mais également pour le calcul des cumuls de dose d'une anatomie qui se déforme. De tels algorithmes ont été développés récemment, cependant, préalablement à leur application en clinique, il convient d'en évaluer leur précision.

Dans ce chapitre, nous allons commencer par présenter l'utilisation du recalage d'images en radiothérapie puis expliquer de façon succincte le principe du recalage d'images. Le but n'est pas d'être exhaustif sur ce sujet mais de définir quelques termes qui permettront au lecteur de comprendre aisément le fonctionnement de l'algorithme Block Matching déformable implémenté dans le système de planification des traitements Isogray V4.3 (Dosisoft®). Puis, nous présenterons le principe de fonctionnement de cet algorithme et nous terminerons par l'étude menée dans le but d'évaluer la précision de l'algorithme pour du recalage d'images CT/CBCT de patients traités pour un cancer de la tête et du cou. Cette étude a fait l'objet d'une publication (Huger 2013).

4.1 LES UTILISATIONS DU RECALAGE D'IMAGE EN RADIOTHERAPIE

Le recalage d'images en radiothérapie permet d'associer des images de différentes modalités d'imagerie pouvant fournir soit des informations anatomiques : imagerie par résonnance magnétique (IRM), imagerie tomodensitométrique (CT), imagerie par ultrasons (US) soit des informations fonctionnelles : la tomographie par émission mono-photonique (TEMP), la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRM fonctionnelle). Les décisions médicales en termes de diagnostic, thérapie et surveillance peuvent être dépendantes du recalage d'images. En effet, si les images ne sont pas recalées, leur interprétation et la localisation de zones d'intérêt peuvent être difficile dues à des différences de taille, d'orientation et de distorsion.

Différentes méthodes de recalage peuvent être rencontrées en fonction des contraintes qu'elles engendrent (Maintz 1998; Hutton 2002; Bonniaud 2006):

- *Intra-sujet – multi-modalité* : ce recalage concerne le même individu mais des modalités différentes. Elle représente la modalité la plus utilisée en radiothérapie puisqu'elle permet l'apport d'information fonctionnelle et/ou anatomique en complément à l'imagerie de référence tomodensitométrique nécessaire pour la planification du traitement des patients. Ce recalage d'images peut permettre de déterminer précisément la taille, la forme, la localisation de la tumeur afin d'augmenter la précision de délinéation et de diminuer la variabilité inter-opérateur. En diagnostique, ce type de recalage permet de déterminer si une anomalie morphologique correspond à un problème fonctionnel ou si une morphologie normale correspond à un métabolisme sain.

- *Intra-sujet – mono-modalité* : le recalage s'effectue pour un même individu et des modalités identiques. Son utilisation concerne essentiellement la surveillance au cours du temps de l'évolution de l'anatomie et/ou du métabolisme du patient.

- *Inter-sujet – multi-modalité* : ce recalage s'applique entre deux individus et deux modalités. Il n'a pas d'utilité actuellement dans le domaine de la radiothérapie car il est difficile à mettre en œuvre.

- *Inter-sujet – mono-modalité* : son implémentation concerne deux individus mais pour une modalité d'imagerie identique. Il est essentiellement appliqué pour les méthodes d'atlas anatomique permettant la segmentation automatique de structures d'intérêt comme les organes à risque.

4.2 LE RECALAGE D'IMAGES

4.2.1 Définition

Le recalage d'images peut se définir comme la recherche manuelle ou automatique de la transformation spatiale (ensemble de vecteurs de déplacement) permettant d'établir une correspondance point à point entre les pixels homologues de deux séries d'images afin qu'elles soient alignées dans le même repère. Il est réalisé en appliquant une transformation **T** à une série d'images dite flottante **F** afin qu'elle corresponde à une seconde série d'images dite de référence **R** ou fixe (Figure **78**) (Hutton 2002).

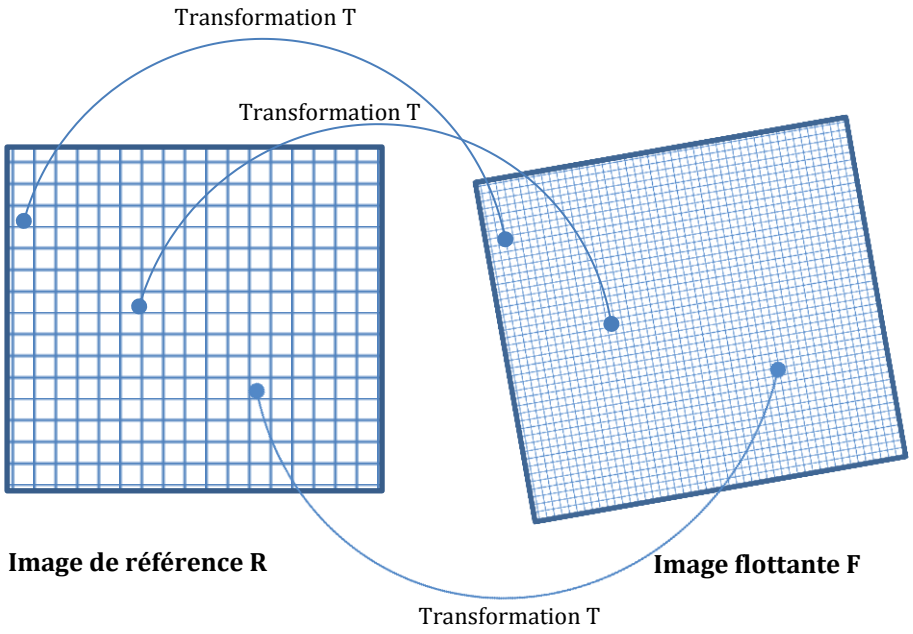


Figure 78 : Schéma de transformations géométriques.

Il existe deux grandes familles d'approches algorithmiques dans le domaine du recalage d'images: **l'approche géométrique et l'approche iconique**. L'approche géométrique se base sur l'extraction de structures géométriques détectables dans les deux images comme des points, des courbes ou des surfaces et consiste à minimiser les distances entre ces points, courbes ou surfaces afin de les mettre en correspondance. Cette approche requiert tout d'abord, l'identification des structures géométriques. La segmentation des structures peut être soit manuelle en utilisant des marqueurs internes (anatomie du patient) ou externes (marqueurs stéréotaxiques), soit automatique. Cette approche est plutôt adaptée à du recalage monomodal et sa large implémentation est limitée car l'identification des structures dans les images peut être affectée par leur variation ainsi que la présence de bruit dans les images. De plus, elle requiert une intervention humaine représentant une charge de travail importante.

L'approche iconique se révèle plus adaptée au recalage multimodal. Elle consiste à optimiser un critère de similarité entre deux images uniquement fondé sur des comparaisons des valeurs (intensité) des voxels (Maintz 1998; ZitovÃ¡ 2003).

4.2.2 Type de transformation

La transformation peut être rigide ou non-rigide en fonction du nombre de degrés de liberté. Une transformation d'image rigide est linéaire et est constituée de translations, de rotations. Les lignes sont préservées et ainsi un voxel positionné sur une ligne restera sur cette ligne après la transformation. Le nombre de degré de liberté est de 3 en 2D et 6 en 3D limitant la possibilité de prise en compte des déformations locales. Ces types de recalages d'images sont communément appliqués entre l'imagerie tomographique (CBCT) quotidienne et l'imagerie tomodensitométrique initiale pour la vérification du positionnement du patient en radiothérapie.
Contrairement aux recalages rigides d'images, les transformations non rigides considèrent des déformations d'images. Ces déformations peuvent être globales, c'est à dire définies sur l'image complète. Les plus connues sont les déformations affines qui considèrent en plus de rotations et translations, un facteur d'échelle anisotrope et la modélisation de cisaillements (étirement selon un axe). Les déformations peuvent également être locales, c'est à dire présentes sur une partie de l'image. Un nombre illimité de degré de liberté est à considérer ce qui renforce leur attractivité. Chaque voxel est un degré de liberté à ajuster dans les trois dimensions et la transformation entre l'image flottante et l'image de référence est un champ de vecteurs Ces transformations sont dites déformables ou non-linéaires. Elles présentent un intérêt manifeste dans le domaine de la radiothérapie adaptative où des variations complexes d'anatomies sont à considérer et nécessitent un large nombre de degré de liberté pour la modification de l'image. De telles transformations sont ainsi capables de convertir des droites en courbes.

4.2.3 Procédure Générale du Recalage d'images

La procédure générale du recalage est indiquée dans la Figure **79**. Trois principales étapes sont identifiables :

1. La mesure de similarité qui quantifie le degré de similarité des deux types d'imageries
2. Un modèle de transformation qui définit le type de recalage à appliquer à l'image flottante afin qu'elle se superpose à l'image de référence
3. Un algorithme d'optimisation qui recherche de la solution la plus adéquate.

La mesure de similarité est utilisée pour optimiser et évaluer la qualité du recalage d'images. L'algorithme d'optimisation procède par itération en ajustant les paramètres de transformation dans le but de faire converger la mesure de similarité vers un extremum (maximiser une mesure de similarité ou minimiser une fonction de dissimilarité) à partir de l'image de

référence et de l'image flottante transformée. Pour les approches géométriques, la mesure de similarité consiste en une mesure de distance entre les paires de structures identifiées. Les approches iconiques utilisent la somme des différences au carré, la somme des différences absolues ou le coefficient de corrélation comme mesure de similarité pour le recalage mono-modal d'images. Le recalage multi-modal nécessite des mesures plus avancées comme l'information mutuelle ou le coefficient de corrélation (ZitovÃ¡ 2003) .

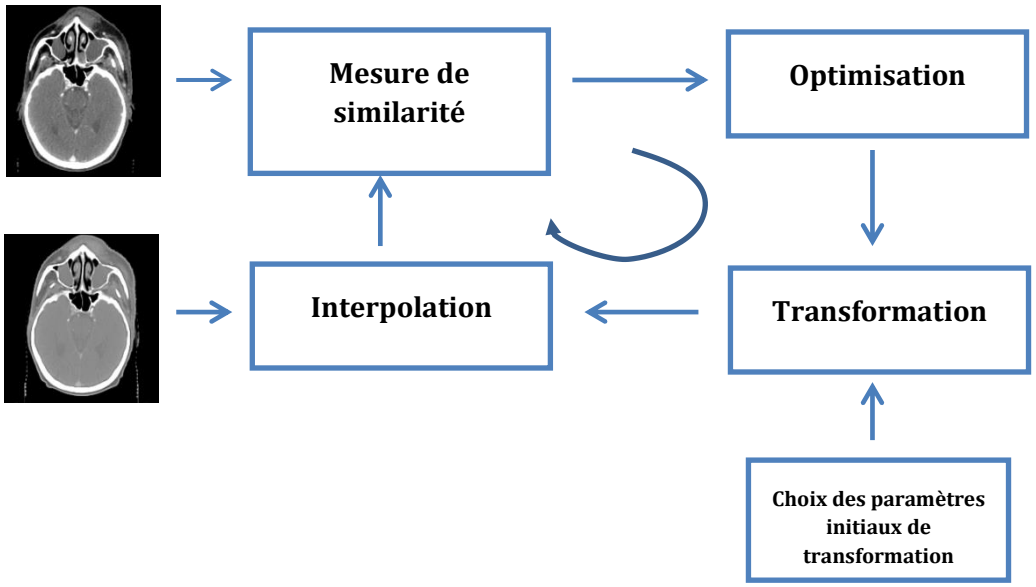


Figure 79 : Schéma décrivant le principe du recalage d'images

Le formalisme du recalage peut être décrit d'après la relation suivante (Equation 4.1):

$$\hat{T} = \max_{T \epsilon \mathcal{T}} S\,(R, F, T) \qquad 4.1$$

$\hat{T}$ est la transformation recherchée
S représente la mesure de similarité
R correspond à l'image de référence (ou fixe)
F correspond à l'image flottante
$\mathcal{T}$ représente l'espace des transformations

La particularité est que les images doivent être discrétisées (ou échantillonnées) en voxels. Ceux-ci peuvent avoir des dimensions différentes en fonction de la direction. Par exemple, les dimensions des voxels peuvent être identiques dans le plan axial de l'image mais différer dans le sens longitudinal dépendant de l'épaisseur de la coupe. D'autre part, une fois que les coordonnées de tous les points sont modifiées par le procédé de recalage, l'image peut présenter des coordonnées non entières. Ainsi, lorsque l'échantillonnage des voxels diffère

entre l'image de référence et l'image flottante, il est nécessaire de ré-échantillonner. Ceci est réalisé grâce à une interpolation générant une nouvelle image dont les coordonnées sont réelles.

Pour le recalage déformable, le nombre de degré de liberté pour la déformation est très grand estimant ainsi plus facilement les différences morphologiques des images. Cependant, afin de garantir l'existence d'une solution unique et réaliste, il est nécessaire d'introduire une contrainte en plus de la maximisation de la similarité. La formule d'optimisation du recalage contient ainsi un critère de régularisation qui pénalise les variations brusques du champ de déformation et permet d'obtenir un champ de déplacement lissé ou les voxels voisins présentent des champs de déplacement similaires. Ces deux critères, énergies de similarité et régularité, rentrent en compétition et forme la fonction objective, la finalité étant de minimiser cette fonction afin d'obtenir un état d'équilibre (Equation 4.2).

$$\boldsymbol{E(R,F,T) = Es\ (R,F,T) + \alpha Er(T)} \qquad 4.2$$

Es : Energie de similarité
Er : Energie de régularité
α: facteur de pondération favorisant soit la similarité ou la régularité
R : Image de référence
F : Image flottante
T : Transformation

Différentes énergies de régularisation sont proposées avec une interprétation dans le domaine de la mécanique ou de la physique de fluides (modèles élastiques, fluide, spline).
Des approches par filtrage itératif permettent également de filtrer le champ de déformation comme le filtrage Gaussien ou encore médian.

L'algorithme d'optimisation doit être robuste et rapide et ne pas rester bloquer dans des minimas locaux de la mesure de similarité à cause d'artéfacts ou encore de bruit dans l'image qui ne correspondent pas à la solution optimale. Souvent, pour diminuer le temps de calcul et la rapidité de la convergence vers une solution optimale par l'algorithme d'optimisation, le recalage est effectué tout d'abord en utilisant une large résolution d'image, qui autorise de larges déplacements puis en affinant la résolution (approche pyramidale ou en multi-résolution) (ZitovÃ¡ 2003). Pour cette approche en multi-résolution, une pyramide est construite, la base étant l'image originale. Chaque niveau de la pyramide consiste en un ré-échantillonnage de l'image par un facteur 2. Par exemple si l'image originale présente une matrice de 512x512x512 voxels et la pyramide présente 4 niveaux, de la base à la pointe de la pyramide chaque niveau a une dimension de 512x512x512, 256x256x256, 128x128x128 et 64x64x64. L'algorithme de recalage est initialisé avec le niveau le plus grossier. Après

quelques itérations, la carte de déformation est adaptée à la résolution plus fine du niveau suivant et la déformation est appliquée à l'image flottante. Puis le processus reprend et les étapes sont répétées jusqu'à atteindre le dernier niveau (le plus fin) ; ce niveau correspond au niveau de l'image originale. L'approche pyramidale est devenue un standard pour le recalage d'image déformable mais nécessite d'importants moyens informatiques pour les calculs.

4.2.4 Difficultés rencontrées pour le recalage d'images

Le recalage d'images met en correspondance des images dont les caractéristiques peuvent être différentes du point de vue de la nature de l'image par exemple. Les images tomodensitométriques contiennent une information instantanée en termes d'atténuation du patient tandis que les images IRM enregistrent une densité de protons pondérée par un temps de relaxation et les images TEMP et TEP représentent la distribution biologique d'un radio-pharmaceutique en intégrant une émission sur une durée d'acquisition donnée. La difficulté provient de la mesure de similarité qui va comparer des pixels de natures différentes notamment pour le recalage multimodal.

Le contraste des images est également variable en fonction des paramètres et différent entre les modalités. La résolution spatiale de ces différentes modalités diffère passant de l'ordre de 1 cm pour la TEMP à 0,5 cm pour la TEP et étant inférieur à 0,1 cm pour l'IRM et le CT. La mesure de similarité nécessite une mise à l'échelle mis en œuvre grâce à une interpolation qui peut dégrader la qualité des images (Bonniaud 2006).

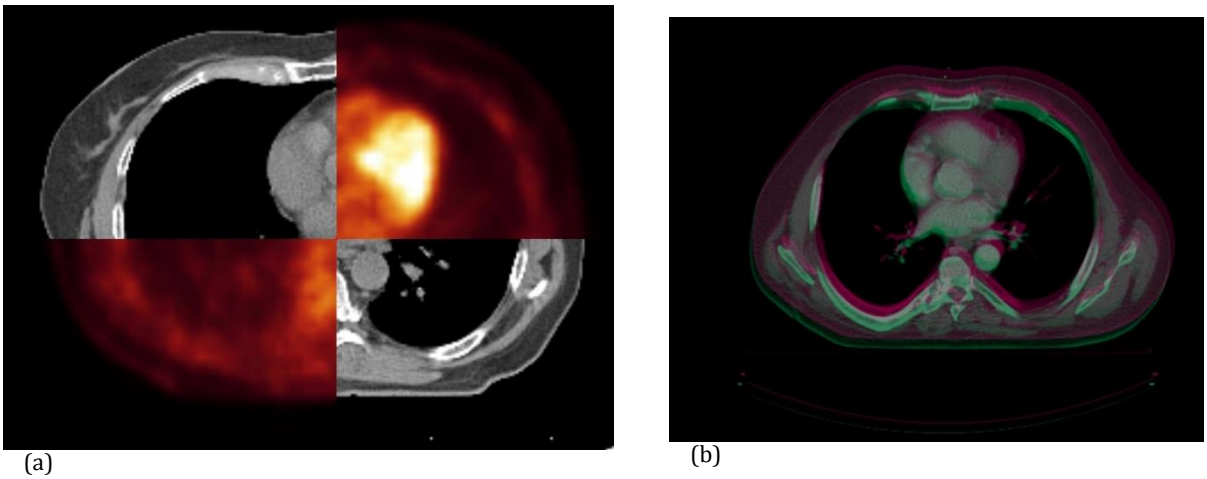
De plus, les images sont le plus souvent acquises à des moments différents et la position du patient n'est pas forcément identique ; ceci ne facilite pas la mise en correspondance des voxels.

Il est à préciser que même si le CBCT est basé sur le principe physique identique du CT, l'hypothèse d'une valeur d'intensité de voxel identique échoue à cause de facteurs physiques différents entre les deux technologies. Par exemple, l'imagerie CBCT présente une quantité de rayonnement diffusé plus importante au sein de ses images conduisant à une intensité plus faible des voxels. Des artéfacts de troncature ou encore en forme de croissant peuvent être visualisés et l'algorithme de reconstruction des images CT et CBCT diffère **(Cf Chapitre 2).**

Le recalage d'image CT-CBCT est donc considéré comme un recalage multimodal.

4.2.5 La fusion d'images

Le terme de fusion très largement employé, requiert une étape supplémentaire à celle du recalage d'images permettant l'alignement spatial des images. La fusion d'images est nécessaire pour la visualisation des données des deux images de façon superposée. Pour cela, un ré-échantillonnage des images est souvent réalisé afin qu'elles possèdent le même format (taille de la matrice, du champ de vue, taille des pixels ….). Ainsi il convient de distinguer les termes de recalage d'images et de fusion qui sont très souvent confondus dans la littérature. La visualisation des images fusionnées peut être diverse : par cadrans ou damier, par transparence ou par logique floue (Figure **80**).



(a) (b)

Figure 80 : Exemple de visualisation de fusion d'images sur le logiciel Isogray (Dosisoft®) par cadrans en (a) et par superposition en (b). La visualisation pas cadrans permet d'apprécier la complémentarité des deux modalités CT et TEP. La méthode de superposition attribue une couleur à chaque imagerie (rose et vert) ; lorsque les images sont parfaitement superposées, la couleur est grise

4.2.6 Méthodes d'évaluation de la précision d'un algorithme déformable

Récemment de nombreux algorithmes de recalage déformables ont été implémentés et plusieurs auteurs se sont intéressés à l'évaluation de leur précision avant utilisation en clinique dans un processus de radiothérapie adaptative. Certains auteurs ont testé des algorithmes de type Demons (Thirion 1998) modélisant la déformation grâce à un procédé de diffusion (Wang 2005a; Zhang 2007; Castadot 2008; Nithiananthan 2009; Hou 2011), d'autres ont évalué des algorithmes basés sur la déformation de forme libre (Castadot 2008; Tsuji 2010) et enfin certains ont travaillé sur des algorithmes modélisant les déformations grâce à des modèles bio-mécaniques (Brock 2005; Al-Mayah 2010).

Leur précision a été testée en utilisant différentes méthodes d'évaluation basées soit sur le suivi de points d'intérêt anatomiques (Wang 2005a; Zhang 2007; Nithiananthan 2009; Hou

2011), soit sur la comparaison de contours d'organes (Zhang 2007; Castadot 2008; Serban 2008) ou enfin sur des déformations simulées (Wang 2005a). Le suivi de points d'intérêt anatomiques repose sur la mesure du déplacement de points identifiés sur les images avant et après déformation. Ensuite, la mesure peut être comparée à celle déterminée par la prédiction de l'algorithme déformable.
La méthode de comparaison de contours consiste à délinéer les contours sur les deux séries d'images, avant et après déformation. Puis, les contours initiaux sont transposés grâce au recalage déformable et comparés par rapport à ceux créés sur l'image déformée. Pour la méthode des déformations simulées, une déformation est appliquée numériquement à une image puis est directement comparée à la prédiction de l'algorithme déformable.
La majorité des auteurs se sont intéressés à l'évaluation de la précision d'un algorithme de recalage déformable pour du recalage monomodal kV-CT/kV-CT (Wang 2005a; Zhang 2007; Castadot 2008; Nithiananthan 2009) ; l'avantage considérable, pour la mesure de similarité, se situe dans l'homologie de l'intensité des pixels des deux séries d'images. Toutefois, la validation d'un algorithme de recalage dans un contexte multimodal CT/CBCT apparaît indispensable dans la mesure où l'imagerie embarquée sur l'accélérateur linéaire constitue la modalité la plus représentée dans les services de radiothérapie. Seules les équipes de Nithiananthan et al. (Nithiananthan 2011) et Hou et al. (Hou 2011) ont évalué des algorithmes déformables de types Demons pour du recalage multimodal CT/CBCT.

Dans le cadre de notre processus de radiothérapie adaptative, l'algorithme de recalage utilisé est de type Block Matching déformable et est implémenté dans le logiciel de planification des traitements Isogray, V4.3 Cet algorithme génère une carte de déformation (vecteurs de déplacement) estimant la relation spatiale entre les voxels des deux séries d'images qui est appliquée à la fois pour la transposition automatique des contours d'une imagerie à l'autre mais aussi pour le calcul de la dose dans une anatomie qui se déforme.
Nous nous sommes intéressés à l'évaluation de sa précision dans nos conditions cliniques d'utilisation c'est à dire pour du recalage d'images CT/CBCT. Notre objectif étant ainsi d'intégrer les déformations se produisant au cours du temps afin de permettre l'évaluation des conséquences dosimétriques grâce au calcul de dose cumulée mais aussi d'accéder à la modification des plans de traitement pour leur optimisation.

Nous allons tout d'abord décrire le principe de l'algorithme Block Matching puis nous présenterons l'étude que nous avons menée afin de déterminer sa précision pour des traitements des cancers de la tête et du cou.

4.3 PRINCIPE DE L'ALGORITHME BLOCK MATCHING DEFORMABLE

L'algorithme déformable Block Matching utilisé dans notre travail et intégré dans le logiciel Isogray (version recherche, Dosisoft®, Cachan, France) est basé sur celui développé par Garcia et al. (Garcia 2010). Il est appelé algorithme « superbaloo » dans le logiciel.

Cet algorithme est de type iconique et est basé sur la différence des intensités des voxels pour le calcul de la transformation déformable entre l'image de référence R et l'image flottante F. Il estime une transformation dense T, c'est-à-dire un vecteur de déplacement par voxel, entre les deux images pour que l'image flottante ré-échantillonnée par la transformation T se superpose localement à l'image de référence R. L'algorithme suit un processus itératif en utilisant un schéma en multi-résolution (pyramidal). A chaque itération *l*, une correction de transformation dense δT^l est calculée en appariant les blocs des deux images afin que $F \circ T^l$ soit plus proche de R que $F \circ T^{l-1}$.
Les principales étapes de calcul des vecteurs de déplacement de l'algorithme Block Matching consistent tout d'abord en l'identification de paires correspondant à des blocs de pixels dans les deux images puis l'estimation de correction de transformation et enfin la détection et le rejet de paires erronées.

Identification des paires de blocs de voxels : appariement par blocs

L'algorithme Block Matching utilise une méthode de recalage par blocs et a été décrit pour du recalage rigide par Ourselin et al. (Ourselin 2000). L'objectif est d'estimer les correspondances entre les images R et $F \circ T^{l-1}$.
Des blocs de voxels sont placés régulièrement sur l'image de référence R. A une itération ℓ donnée, chacun des blocs $B(x_v) \subset R$, centré en x_v, est apparié au bloc le plus similaire de l'image flottante $B(y_v)$ recherché dans un voisinage proche de x_v dans l'image flottante $V(x_v) \subset F \circ T^{l-1}$.
La meilleure mise en correspondance est définie dans l'équation 4.3 ci-dessous grâce à mesure de similarité S :

$$y_v = \underset{y \in V(x_v) \subset F \circ T^{l-1}}{\arg\max} S\big(B(x_v), B(y)\big) \qquad 4.3$$

$S\big(B(x_v), B(y)\big)$ correspond à la mesure de similarité entre les blocs $B(x_v)$ et $B(y)$.
Les blocs de voxels considérés sont relativement petits (4x4x4 voxels) pour cet appariement (Figure **81**) ce qui signifie qu'un faible nombre de tissus différents sont présents (1 ou 2). L'hypothèse d'une relation affine entre les intensités des tissus paraît raisonnable et le coefficient de corrélation peut donc être appliqué pour la mesure de similarité.

A la fin de cette étape, des paires de points x_v et y_v sont obtenues correspondant aux paires entre les images R et $F \circ T^{l-1}$. Ces paires associées à la mesure de similarité $S_v = S\left(B(x_v), B\left(x_y\right)\right)$ peuvent être utilisées afin de caractériser la fiabilité de l'appariement.

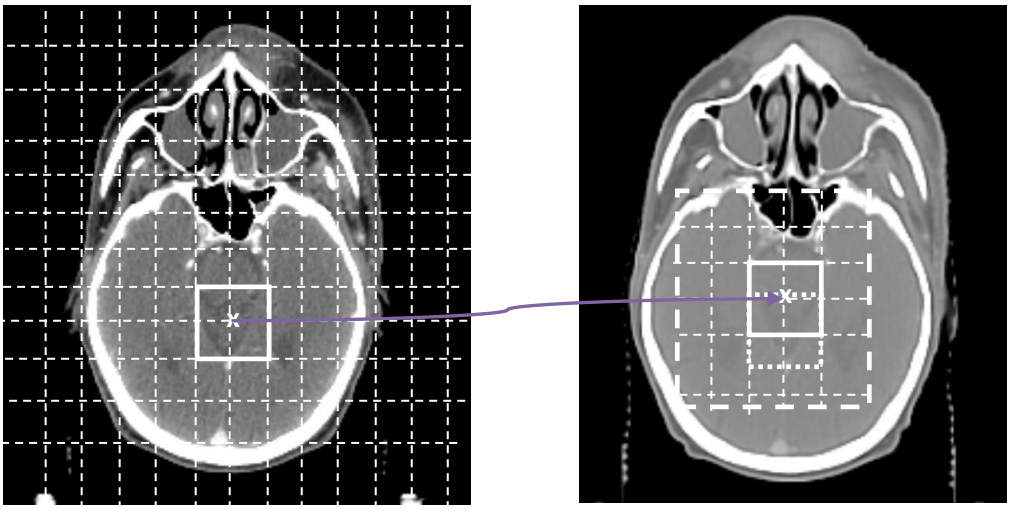


Figure 81 : Schéma de principe de l'algorithme Block Matching. L'image de référence est divisée en blocs de voxels pour la mesure de similarité.

Estimation de la correction de transformation

L'étape précédente génère un champ de déplacement épars C où chaque paires(x_v, y_v) génère un déplacement $C(x_v) = y_v - x_v$. De même, un champ scalaire de confiance dans les appariements peut être construit à partir de $S_V : k(x_v) = s_v$

Ensuite, une correction de transformation dense est calculée grâce à une interpolation Gaussienne du champ de déplacement épars :

$$\delta T^l = \frac{G_\sigma * (k * C)}{G_\sigma * k}$$

Où C est le champ de déplacement des blocs appariés ;
k est l'indice de confiance de l'appariement des blocs de voxels ;
G_σ est le kernel gaussien de largeur σ et * représente l'opérateur de convolution ;
σ est l'écart type de la fonction Gaussienne permettant de régler sa largeur et autorisant le calcul d'un champ de déplacement plus ou moins lissé ;
Cette interpolation peut être vue comme une régularisation fluide de la transformation afin de limiter l'influence de mauvais appariements.

Rejet des mauvais appariements

Les appariements réalisés par le principe du Block Matching peuvent être erronés dans certaines régions, par exemple lorsqu'une lésion n'est présente que dans une seule image ou encore dans une zone très homogène. Afin d'augmenter sa robustesse, l'algorithme est couplé à un procédé de rejet pour enlever les appariements erronés.

L'approche est basée sur la comparaison de la distance entre les centres des blocs de pixels interpolés dans δT^l et les centres des blocs originaux situés dans le champ de déplacement C par rapport à un seuil dépendant du déplacement moyen :

$$\left\| C(x_v) - \delta T^l \right\| > e + \alpha\sigma_e \qquad 4.4$$

Où $C(x_v)$ représente le champ de déplacement original (non interpolé) ;
x_v représente le centre du bloc de pixels ;
e est la moyenne des déplacements dans toute l'image ;
σ_e est l'écart type des déplacements ;
α autorise de larges déplacements si sa valeur est importante et de faibles et contraignants déplacements en cas de faible valeur ;

D'après l'équation ci-dessus, toutes les paires dont la différence de distance est supérieure à $e + \alpha\sigma_e$ sont rejetées.
Les paires restantes et non rejetées sont utilisées pour une nouvelle estimation d'une correction de transformation libre de mauvais appariements (génération d'une matrice de déformation ou d'une carte déformable).

Ainsi, l'algorithme Block Matching est adapté au recalage multimodal sans nécessité de prétraitement d'images. Considérant de petits blocs à la place d'une image globale, chaque bloc contient un nombre limité de types de tissus. Donc l'hypothèse d'une relation affine entre les intensités apparaît raisonnable et supporte l'utilisation du coefficient de corrélation comme mesure de similarité.

4.4 EVALUATION DE LA PRECISION DE L'ALGORITHME BLOCK MATCHING POUR LA RADIOTHERAPIE ADAPTATIVE DES CANCERS DE LA TETE ET DU COU

4.4.1 Introduction

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'apport d'un recalage multimodal CT/CBCT en utilisant l'algorithme Block Matching déformable par rapport à un recalage rigide communément mis en œuvre en routine clinique. L'étude a été conduite pour des patients présentant des cancers ORL connus pour leurs variations anatomiques potentiellement conséquentes au cours de leur irradiation (Senkus-Konefka 2006; Castadot 2010).
La méthode d'évaluation de l'algorithme déformable était la comparaison de contours. Pour cela, les structures anatomiques d'intérêt ont été transposées de l'imagerie tomodensitométrique de planification aux images CBCT en utilisant l'une ou l'autre modalité de recalage, rigide (RR) ou déformable (RD). Une comparaison avec la segmentation manuelle de ces structures sur imagerie CBCT a été réalisée.
La précision de chaque procédure de recalage a été évaluée en utilisant différents paramètres comme la différence de volume (cm^3), l'Indice de Similarité Dice (ISD) et la Distance de Hausdorff (DH).

4.4.2 Matériel et Méthode

Patients et acquisition des images
Dix patients ORL consécutifs, dont 7 patients sont différents de l'étude du chapitre 3, et présentant un carcinome cellulaire localement avancé ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques des patients sont indiquées dans le tableau **10**. Tous les patients ont reçu sept semaines de traitement avec une technique de planification inverse par modulation d'intensité (RCMI ou VMAT).

Patient	Âge	Genre	Localisation	Stade TN	Dose (Gy)
1	63	M	Hypopharynx	T1 N3	70
2	30	M	Glande sous-mandibulaire	T3 N2c	70
3	64	M	Sinus piriforme droit et oropharynx	T2 N2c	70
4	69	M	Oropharynx droit	T4 N2c	70
5	55	M	Oropharynx droit	T3 N2b	70
6	54	M	Oropharynx droit	T4 N2c	70
7	55	M	Plancher de bouche	T4 N2	66
8	59	M	Sinus piriforme	T2 N1	70
9	49	M	Vallécule droite et base de langue	T2 N1	70
10	28	M	Hypopharynx	T4 N3	70

Tableau 10 : Caractéristiques des patients

La procédure d'acquisition des images tomodensitométriques initiales était identique à celle décrite au paragraphe 3.4.2.

Tous les patients bénéficiaient d'une imagerie hebdomadaire pendant les sept semaines de traitement par radiothérapie grâce à l'imagerie kV-CBCT embarquée sur l'accélérateur linéaire de type Clinac iX (Varian Medical System). Pour ces acquisitions, aucun produit de contraste n'était injecté.
Un recalage rigide osseux entre les images radiologiques digitales reconstruites à partir de l'imagerie tomodensitométrique de référence (DRR) et les images kV orthogonales était effectué en tout premier lieu. L'imagerie kV-CBCT était ensuite acquise en réalisant une rotation du bras de l'accélérateur sur 360° avec un filtre papillon de type Half Fan disposé à la sortie du tube à rayons X. La série d'images CBCT était reconstruite en utilisant 655 projections. La taille de la matrice de l'image était de 384x384 pixels et 2,5 mm d'épaisseur résultant en une taille de voxel de 1,17x1,17x2,5 mm^3.
Soixante-seize CBCT ont ainsi été réalisés et analysés au sein de cette étude.

Procédures de recalage CT-CBCT

Les différentes procédures de recalages (RR et RD) ont été réalisées sur le logiciel Isogray, version 4.3 (version recherche, Dosisoft®, Cachan, France).

Recalage rigide (RR)

Tout d'abord, un recalage rigide pour tous les patients était réalisé en se basant sur les vertèbres cervicales C1-C2 (Graff 2012c). Ceci correspond à une pratique commune dans notre institution car ces vertèbres, situées à proximité du pivot de rotation de la tête, présentent peu de variations de position. De plus, la haute incidence des cancers de l'oropharynx et des envahissements de la région supérieure du cou sont responsables de fréquentes présences de hautes doses proche de ces vertèbres.

Recalage déformable (RD)

Suite au recalage rigide, un recalage déformable basé sur l'algorithme Block Matching a été appliqué. La matrice de vecteurs de déplacement a été générée et appliquée afin de transposer automatiquement les structures des images CT aux images CBCT.

Structures d'intérêts considérées pour l'analyse

Des structures anatomiques facilement discernables sur les deux imageries CT et CBCT ont été considérées : trois structures osseuses incluant le canal médullaire (CM), le cartilage thyroïde (CTH) et l'os hyoïde (OH) et une structure représentant du tissu mou, la glande sous-maxillaire gauche (GSM).

Pour chaque patient, ces structures étaient premièrement délinéées sur l'imagerie tomodensitométrique initiale par un unique radiothérapeute, expérimenté, et étaient nommées « volumes initiaux » ($V_{init,CT}$).

Deuxièmement, ces mêmes structures étaient délinéées à nouveau par ce médecin sur chaque CBCT. Un tel contour était considéré comme la référence (« gold standard ») dans l'évaluation de la transposition des volumes du CT au CBCT et dénommée « volumes de références » ($V_{réf,CBCT}$). La GSM n'a pas pu être délinéée pour une partie des CBCT de 4 patients dû à des artéfacts causés par des plombages dentaires, la présence de sonde nasogastrique ou encore à cause de fonte tumorale majeure résultant en une disparition de la glande.

Les deux procédures de recalage génèrent différentes transpositions de contours du CT dosimétrique au CBCT. Les contours générés sur le CBCT par la procédure du RR ont été nommés $V_{RR,CBCT}$, alors que ceux issus du RD Block Matching (segmentation automatique) étaient nommés $V_{RD,CBCT}$ (Figure **82**).

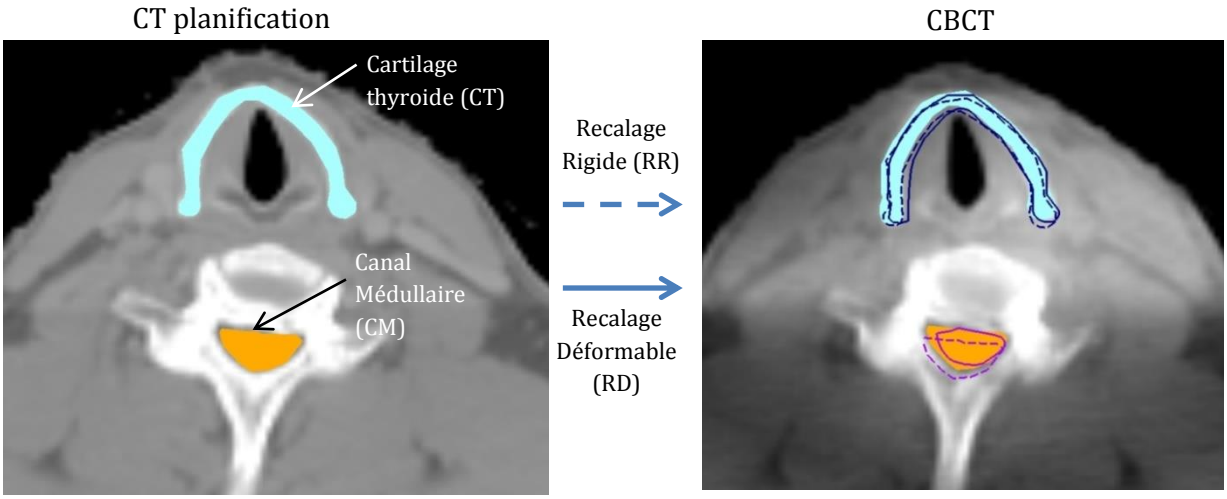


Figure 82 : Transposition des volumes d'intérêts du scanner de planification (CT) au CBCT.
Pour chaque patient, les volumes d'intérêts étaient délinéés (zone colorée) par un unique radiothérapeute expérimenté sur le scanner de planification ($V_{init,CT}$) et sur toutes les images CBCT ($V_{réf,CBCT}$). Les volumes étaient transposés du scanner dosimétrique au CBCT après un recalage rigide ($V_{RR,CBCT}$) en trait pointillé et après un recalage déformable ($V_{RD,CBCT}$) en trait solide.

Evaluation des modifications anatomiques

Tout d'abord, nous avons évalué le changement du volume CTV au cours du temps. Grâce au recalage rigide d'images, nous avons transposé le volume CTV sur chaque CBCT de chaque patient et soustrait la partie du volume située en dehors des contours externe du patient. Ainsi aucune nouvelle délinéation de ce volume n'a été réalisée sur les images CBCT.

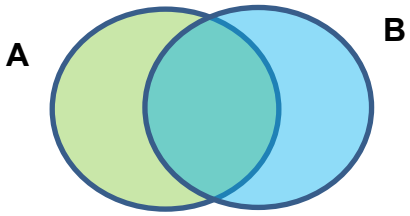
Dans le but d'illustrer le mouvement inter-fraction, nous avons mesuré le déplacement des centres de gravité entre les structures de références délinéées sur chaque série CBCT ($V_{réf,CBCT}$) et celles issues du recalage rigide ($V_{RR,CBCT}$) représentant les contours initiaux du CT de planification.

Paramètres considérés pour l'analyse

La précision des deux procédures de recalage a été évaluée en comparant leurs volumes transposés ($V_{RR,CBCT}$ et $V_{RD,CBCT}$) avec les volumes de référence ($V_{réf,CBCT}$). Certains paramètres de similarité ont été considérés.

- *La différence de volumes en centimètre cube* : $V_{RR,CBCT}$ - $V_{réf,CBCT}$ et $V_{RD,CBCT}$ - $V_{réf,CBCT}$

- *L'indice de similarité Dice (ISD)* (Dice 1945; Sims 2009)
  L'ISD indique le ratio de superposition entre deux volumes.



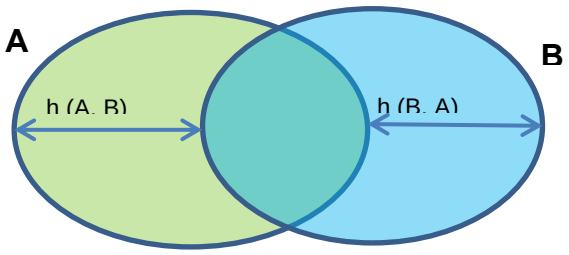
$$ISD = \frac{2\,(A \cap B)}{A+B}$$

Où A et B sont deux volumes d'intérêts exprimés en centimètre cube. La valeur est comprise entre 0, lorsque les volumes ne sont pas superposés, et 1 lorsque les volumes sont parfaitement superposés.
Appliqué à notre étude, A était $V_{réf,CBCT}$ et B était soit $V_{RR,CBCT}$ ou $V_{RD,CBCT}$.

- *La distance de Hausdorff (DH) (Huttenlocher 1993)*
  Etant donné deux espaces de points finis A = {a_1, a_2, ……,a_x} et B = {b_1,b_2, ……,b_x} d'un espace métrique, la distance de Hausdorff mesure l'éloignement de deux structures A et B. DH se définie comme la plus longue de toutes les distances d'un ensemble de points d'une structure à un autre ensemble de points de l'autre structure. Deux ensembles sont considérés proches si tous les points d'une structure sont proches de tous les points de l'autre structure pour que la DH soit égale à 0.
  La distance directe entre deux ensembles de points h(A,B) est définie comme la distance maximale de chacun des points de la première structure aux points de la deuxième structure et la DH entre ces deux ensembles, notée H(A,B), est le maximum de ces distances :

$$h(A,B) = \max_{a\in A}\big(d(a,B)\big), \text{où } d(a,B) = \min_{b\in B}\|a-b\|$$

$$H(A,B) = max(h(A,B), h(B,A))$$



Une limitation à l'utilisation de la distance de Hausdorff vient de sa sensibilité au bruit puisqu'elle considère la pire des distances, c'est à dire la distance la plus élevée. Ainsi en cas de présence de deux ensembles identiques hormis un point aberrant dans l'un des ensembles, la distance de Hausdorff va traduire cette aberration. Afin d'éviter ce problème la distance de

Hausdorff robuste a été proposée afin d'exclure les distances les plus élevées et de rendre ce paramètre plus représentatif de la segmentation dans sa globalité. Elle se définie comme le quantile des distances entre deux ensembles de points classées en rang. La 95% - DH se définie comme la $95^{ième}$ plus petite distance entre les deux contours et a été considérée pour notre analyse. 5% des distances les plus élevées étaient ainsi exclues. Appliquée à notre étude A était $V_{réf,CBCT}$ et B était soit $V_{RR,CBCT}$ ou $V_{RD,CBCT}$.

Test d'auto-recalage

Dans le but de vérifier l'incertitude intrinsèque de l'algorithme Block Matching, la procédure du recalage déformable a été testée en considérant le CT de planification à la fois comme l'image de référence et l'image flottante. Les volumes transposés du CT vers le CT étaient nommés $V_{RD,CT}$ et comparés aux volumes $V_{init,CT}$ grâce aux paramètres d'analyse mentionnés dans le paragraphe précédent. En théorie, les volumes ainsi transposés devraient être identiques.

Ce test a été mené pour deux versions de l'algorithme de recalage déformable, une version préliminaire (test sur deux patients) ainsi que la version finale avec laquelle nous avons obtenus tous les résultats de cette étude.

Variabilité inter-opérateur

Comme les volumes de référence $V_{réf,CBCT}$ étaient délinéés manuellement sur les images CBCT, l'influence d'une variabilité inter-opérateur potentielle sur nos résultats a été évaluée. Pour trois patients, totalisant 3 CT de planification et 21 CBCT, tous les volumes d'intérêt ont été délinéés par deux médecins différents sur chaque série d'image.

La consistance des résultats a été évaluée à travers des mesures répétées d'ISD pour le recalage déformable Block Matching en utilisant les volumes $V_{réf,CBCT}$ définis par les deux médecins. Les différences moyennes de l'indice de similarité Dice entre les deux médecins ont été explorées grâce à un test statistique. Une faible variabilité inter-opérateur devrait conduire à des différences proches de zéro.

De plus, nous avons également calculé l'indice de similarité Dice afin d'évaluer la similitude des contours manuels réalisés par les deux médecins.

Analyses statistiques

Les paramètres de similarité générés par les deux procédures de recalage, RR et RD, ont été comparés pour chaque structure séparément en utilisant le modèle statistique linéaire mixte afin de prendre en compte les mesures par CBCT répétées et individuelles pour chaque patient (Laird 1982; Lindstrom 1988).

Le modèle linéaire mixte permet aussi de mesurer et tester l'évolution de la précision du recalage au cours des séquences CBCT (influence du temps) pour chaque méthode de recalage et chaque structure.

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R, version 2.15 (R foundation for statistical Computing, Vienne, Autriche).

4.3.3 Résultats

Test d'auto-recalage

Version préliminaire du logiciel

La différence moyenne des volumes, pour les deux premiers patients, entre le volume délinéé de manière automatique par l'algorithme déformable et le volume de référence sur le CT ($V_{RD,CT} - V_{init,CT}$) était de -7,5±0,7 cm^3 pour le canal médullaire, -41,4 cm^3 pour le cartilage thyroïde et 2±0,0 cm^3 pour l'os hyoïde.

L'indice de Similarité Dice n'avait pas été évalué pour cette version.

La moyenne de la distance de Hausdorff pour ces deux patients était de 2,9±0,2 mm pour le canal médullaire, 10,7±10,8 mm pour le cartilage thyroïde et de 7,8±5,4 mm pour l'os hyoïde.

Dernière version du logiciel

La différence moyenne des volumes était de -0,5±0,5 cm^3 pour le canal médullaire, -0,2±0,4 cm^3 pour le cartilage thyroïdien, 0,0±0,0 cm^3 pour l'os hyoïde, 0,0±0,0 cm^3 pour la glande sous-maxillaire. La moyenne de l'indice de similarité Dice était de 0,97±0,0 pour le canal médullaire, 0,94±0,01 pour le cartilage thyroïdien, 0,95±0,01 pour l'os hyoïde et 0,97±0,01 pour la glande sous-maxillaire.

La moyenne de la distance de Hausdorff était de 1,37±0,09 mm pour le canal médullaire, 1,45±0,07 mm pour le cartilage thyroïde, 1,41±0,25 mm pour l'os hyoïde et 1,37±0,08 mm pour la glande sous-maxillaire.

Variabilité inter-opérateur

Le tableau **11** présente la différence entre les mesures répétées de l'indice de Similarité Dice pour l'algorithme Block Matching en considérant la délinéation de deux radiothérapeutes. Les différences pour toutes les structures étaient proches de zéro et seule la GSM atteignait la significativité.

	$ISD_{\text{Radiothérapeute 1}} - ISD_{\text{Radiothérapeute 2}}$	
Structures	Moyenne (±SD)	p
CM	-0.01 ± 0.01	0.07
CTH	-0.02 ± 0.05	0.47
OH	-0.04 ± 0.07	0.19
GSM	0.05 ± 0.04	**0.03**

Tableau 11 : Différence inter-opérateur de l'indice de similarité Dice pour la procédure de recalage déformable Block Matching

La comparaison de la délinéation des volumes réalisés par les deux médecins est présentée sur la Figure **83**. L'indice de Similarité Dice moyen a été calculé pour chaque structure et chaque modalité d'imagerie. L'indice de Similarité Dice moyen pour toutes les structures est de 0,84±0,01 pour les séries d'images CT et 0,81±0,04 pour les séries d'images CBCT. La valeur minimale est de 0,77.
Si nous analysons les résultats en séparant les tissus osseux des tissus mous, l'indice de Similarité Dice obtenu pour les tissus osseux sur les séries d'images CT est équivalent à celui sur les séries d'images CBCT. Pour les tissus mous, l'ISD moyen présente une divergence entre les séries d'images CT et CBCT avec des valeurs respectives de 0,87±0,04 versus 0,77±0,01.

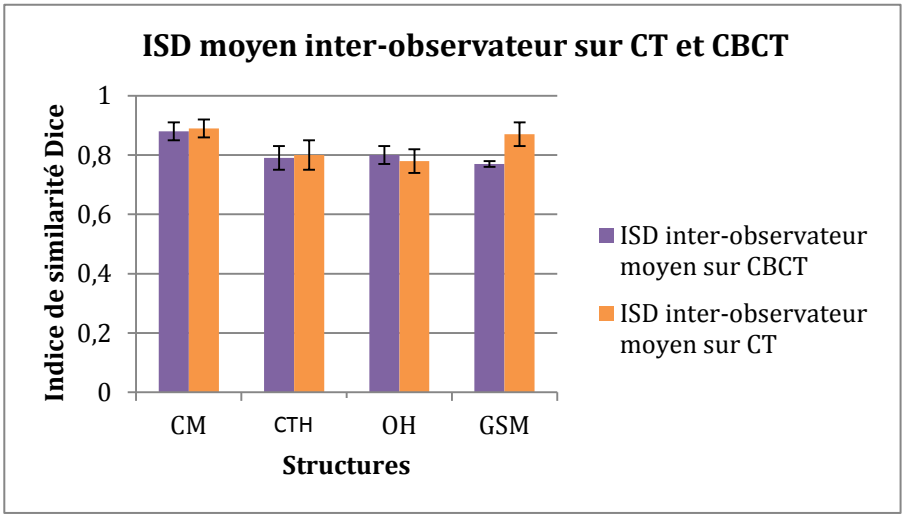


Figure 83 : Indice de Similarité Dice calculé afin de comparer les contours délinéés par les deux médecins.

Evaluation des modifications anatomiques

Les changements du volume CTV ont été calculés en pourcentage par rapport au volume initial (sur le CT de planification) et sont visualisables sur la Figure **84** en fonction des semaines de traitement.
Le patient 3 présente une fonte tumorale importante puisqu'elle s'élève à 7% du volume dès la deuxième semaine de traitement et 21% lors de la dernière semaine de traitement.
Le patient 9 affiche également une fonte tumorale d'environ 10% lors des deux dernières semaines de traitement tandis que les patients 8 et 10 présentent une fonte d'environ 7%.

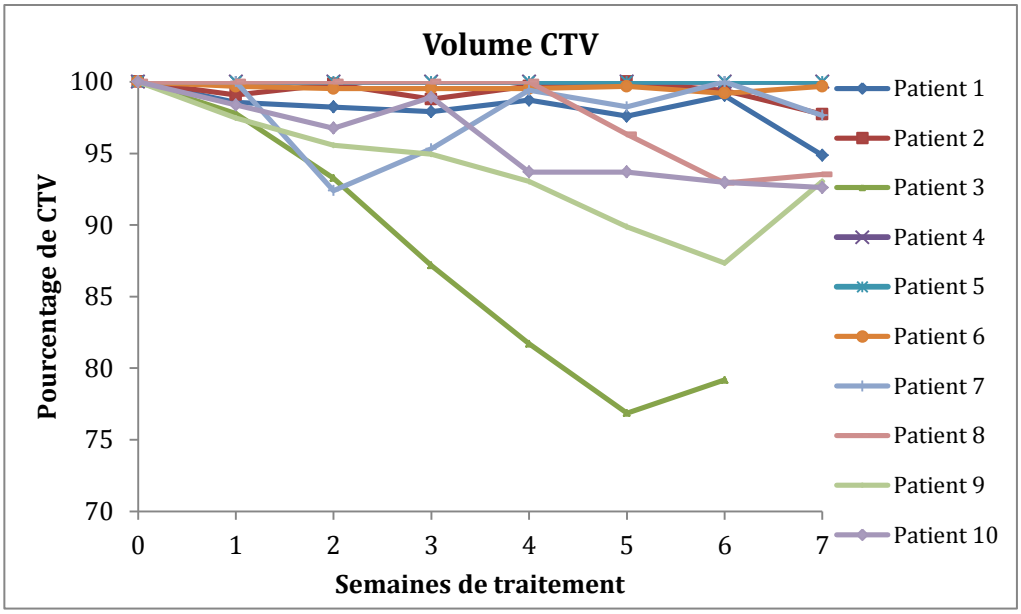


Figure 84 : Evolution du pourcentage du volume CTV (par rapport au volume initial) en fonction des semaines de traitement

Les Figures **85** et **86** représentent le déplacement du centre de gravité au cours du temps des structures cartilage thyroïde et canal médullaire.
Le déplacement pour le cartilage thyroïde est supérieur à 8 mm pour 6 patients : les patients 3, 2, 6, 4, 8 et 10. Le déplacement maximal atteint 17 mm pour le patient 3. Les résultats pour l'os hyoïde sont similaires et ne sont pas présentés.
Concernant le canal médullaire, tous les déplacements du centre de gravité sont inférieurs à 5,1 mm sauf pour le CBCT de la sixième semaine de traitement du patient 1.

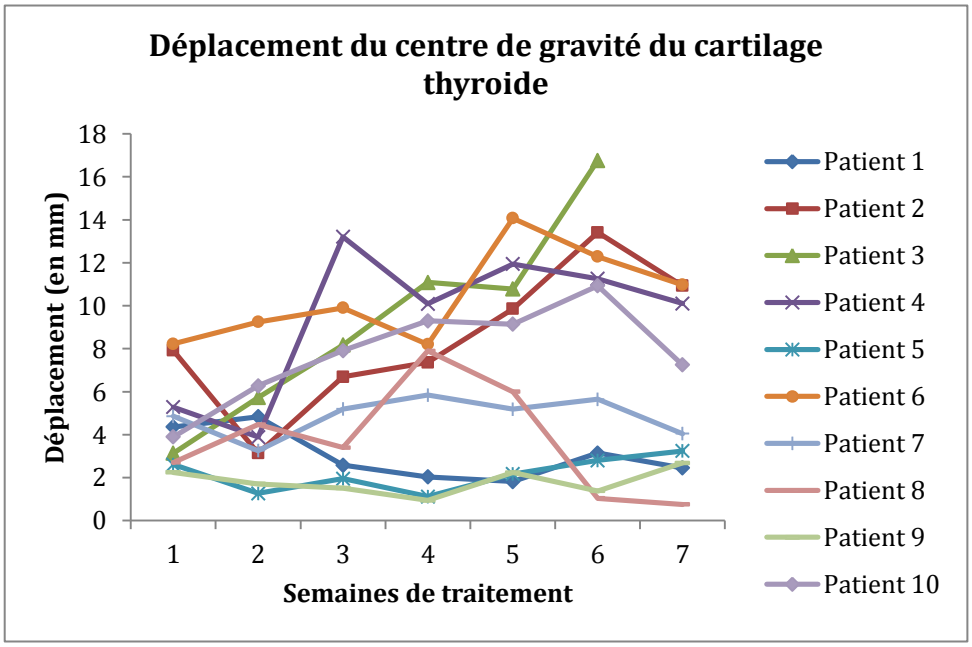


Figure 85 : Quantification du mouvement inter-fraction du cartilage thyroïde pour les 10 patients par suivi du déplacement du centre de gravité

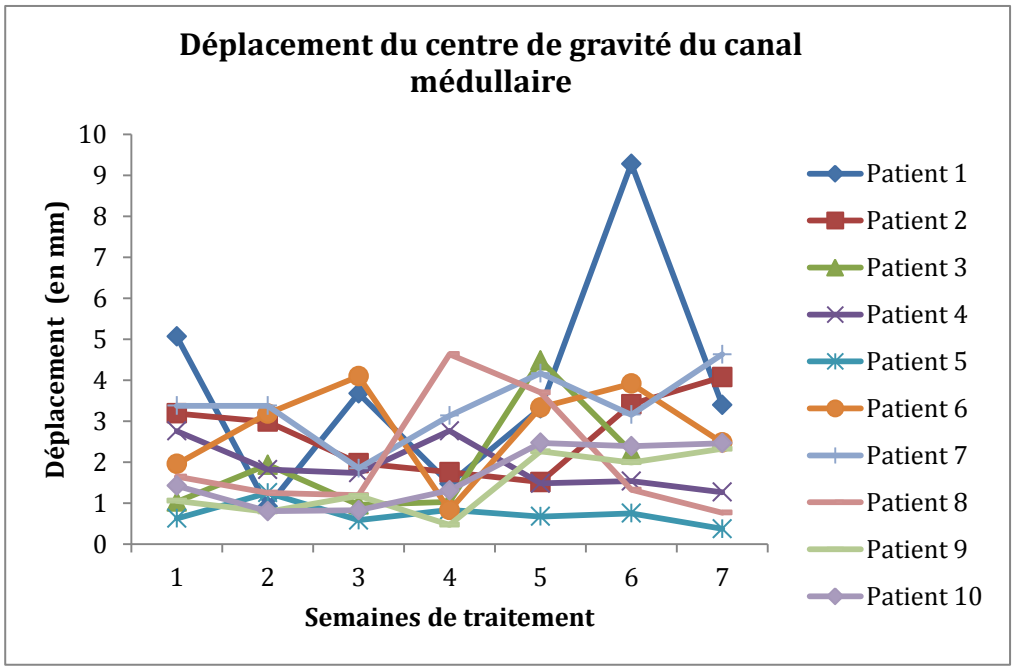


Figure 86 : Quantification du mouvement inter-fraction du canal médullaire pour les 10 patients par suivi du déplacement du centre de gravité.

Recalage déformable versus rigide

La Figure **87** représente les différences entre les volumes transposés automatiquement et les volumes de références (cm^3) en utilisant le RD versus le RR. Le recalage déformable est responsable d'une sous-segmentation significative des volumes. Néanmoins, les écarts entre les deux procédures restent limités puisqu'ils sont inférieurs à 2 cm^3. Considérant les valeurs moyennes au cours des CBCTs, la différence de volume (en cm^3) en utilisant le recalage RD versus RR était de -1,4±1,4 cm^3 versus 0,5±1,3 cm^3 pour le canal médullaire (CM), -1.1±1.0 cm^3versus 0.1±1.0 cm^3 pour le cartilage thyroïde (CTH), -0.5±0.6 cm^3 versus -0.1±0.6 cm^3 pour l'os hyoïde (OH) et 0.4±1.1 cm^3 versus 1.3±1.8 cm^3 pour la glande sous-maxillaire (GSM).

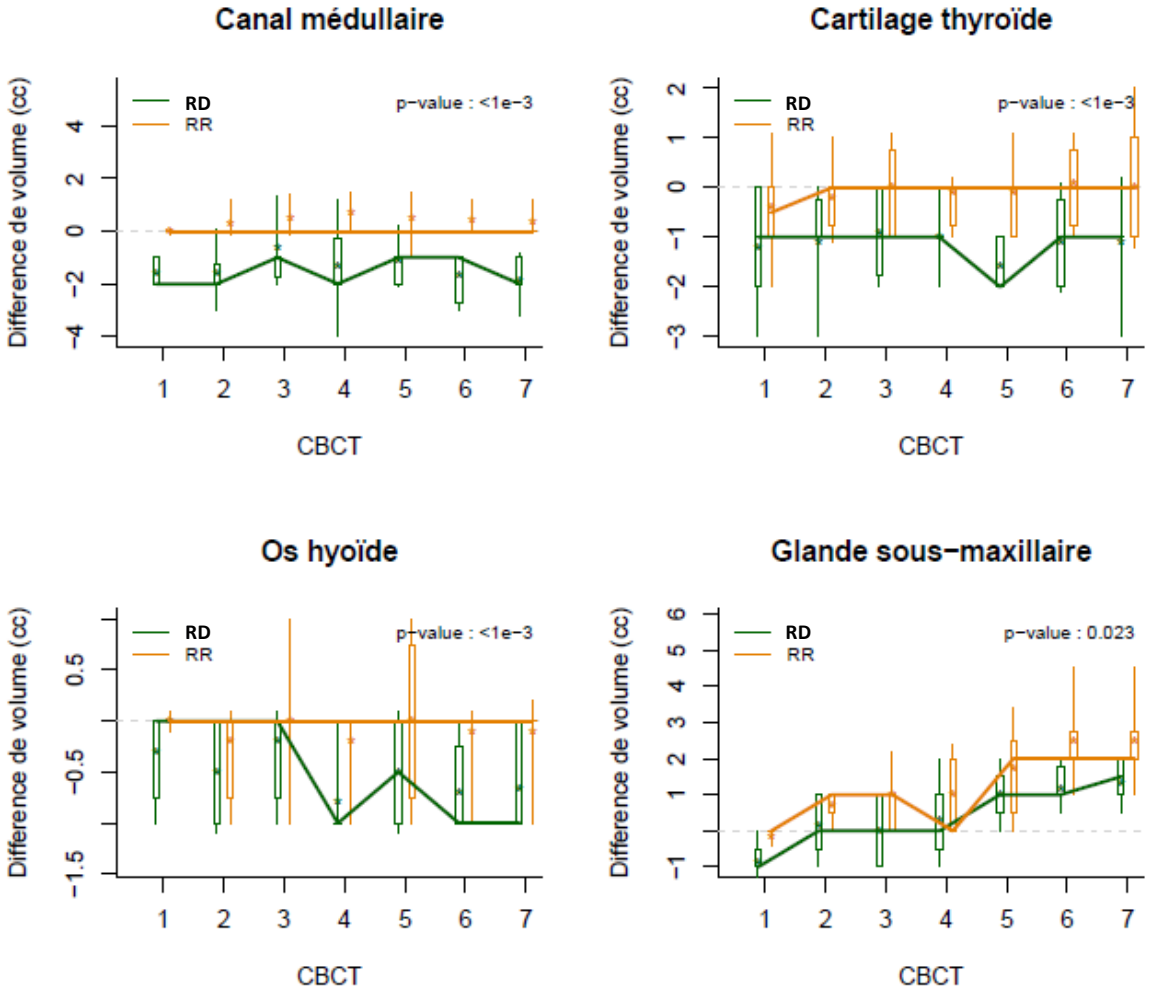


Figure 87 : Comparaison des différences de volumes entre les recalages d'imageries déformables (RD) et rigides (RR) au cours de la séquences de CBCT. p-value du test linéaire mixte sur données appariées groupées par patients (une p-value < 0,05 est considérée comme significative). Les boites représentent les quantiles d'ordre 25% et 75% et contiennent la médiane (-) et la moyenne (*). Les barres verticales représentent les quantiles d'ordre 10% et 90%.

La Figure **88** présente l'ISD pour les deux types de recalage RD et RR sous forme de boite à moustache. L'interquartile 25^{ième}-75^{ième} est plus faible pour le RD pour toutes les structures de tous les CBCTs. Le recalage déformable conduit à des ISD significativement meilleurs pour les structures CTH et OH. Concernant la GSM et le CM, les différences ne sont pas significatives. Si l'on s'intéresse aux valeurs moyennes parmi les CBCTs, l'indice de similarité Dice du recalage déformable versus du recalage rigide était de 0.83±0.04 versus 0.79±0.1 pour le canal médullaire, de 0.57±0.16 versus 0.44±0.24 pour le cartilage thyroïdien, de 0.60±0.14 versus 0.45±0.27 pour l'os hyoïde et de 0.70±0.07 versus 0.70±0.13 pour la glande sous-maxillaire. Parmi toutes les structures et indépendamment de la modalité du recalage, le canal médullaire présente le meilleur Indice de similarité Dice et le cartilage thyroïde le plus faible.

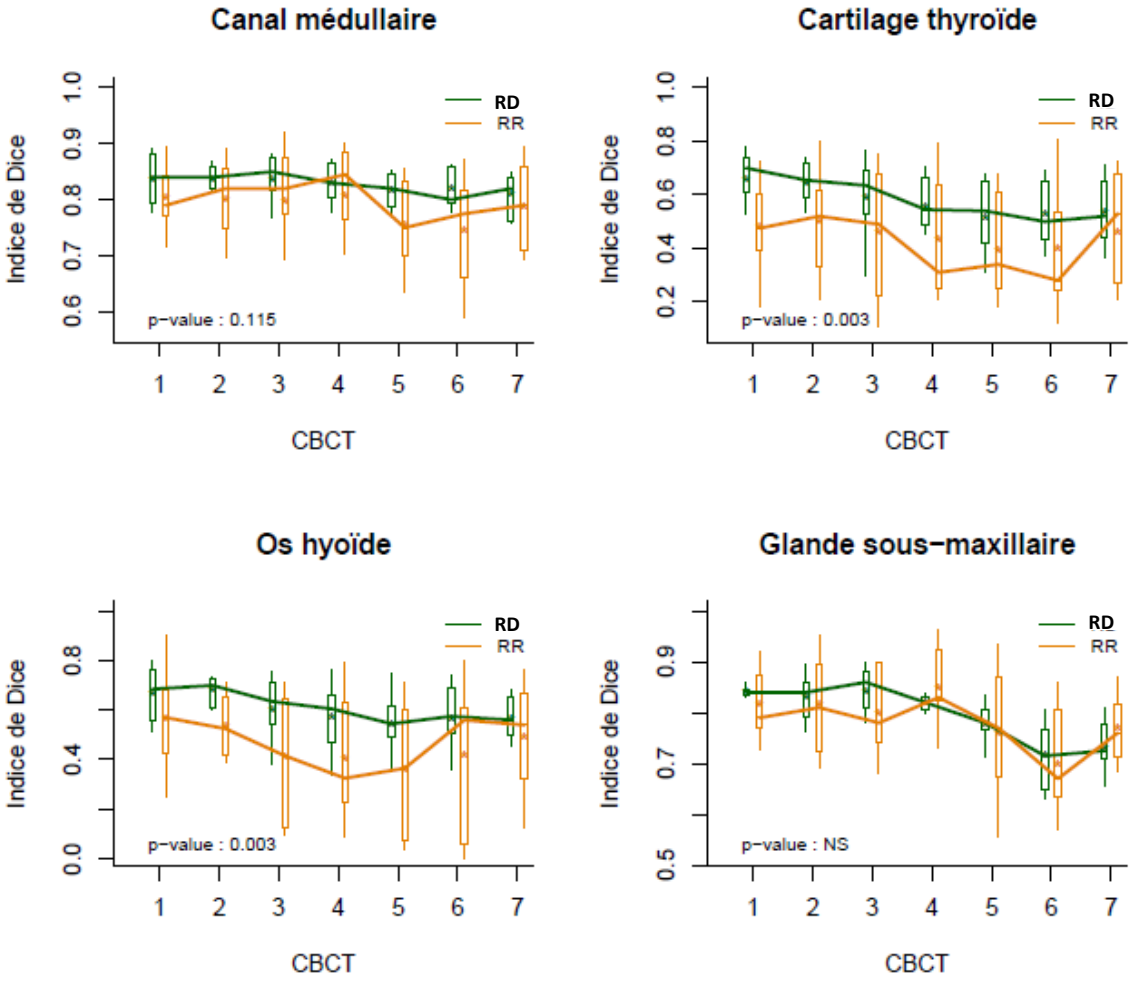


Figure 88: Comparaison des différences d'indice de similarité Dice entre les recalages d'imageries déformables (RD) et rigides (RR) au cours de la séquence de CBCT. p-value du test linéaire mixte sur données appariées groupées par patients (une p-value < 0,05 est considérée comme significative). Les boites représentent les quantiles d'ordre 25% et 75% et contiennent la médiane (-) et la moyenne (*). Les barres verticales représentent les quantiles d'ordre 10% et 90%.

La Figure **89** présente la distance de Hausdorff (95%-DH) pour le recalage déformable et le recalage rigide. L'interquartile 25-75^{ième} apparaît plus faible pour le RD pour toutes les structures sur presque tous les CBCTs. Le recalage déformable donne une distance de Hausdorff (95%-DH) significativement meilleure pour toutes les structures sauf pour la glande sous-maxillaire. Si l'on s'intéresse aux valeurs moyennes parmi tous les CBCTs, la distance 95%-DH (en mm) du recalage RD versus du RR était de 3,01±0,80 mm versus 3,92±1,86 mm pour le canal médullaire, 5,33±2,51mm versus 6,94±3,98 mm pour le cartilage thyroïdien, 4,99±1,69 mm versus 6,44±3,37 mm pour l'os hyoïde et 3,07±2,25 mm versus 3,41±2,25 mm pour la glande sous-maxillaire. Parmi toutes les structures, la meilleure distance de Hausdorff du recalage déformable est observée pour le canal médullaire et celle du recalage rigide est observée pour la glande sous-maxillaire.

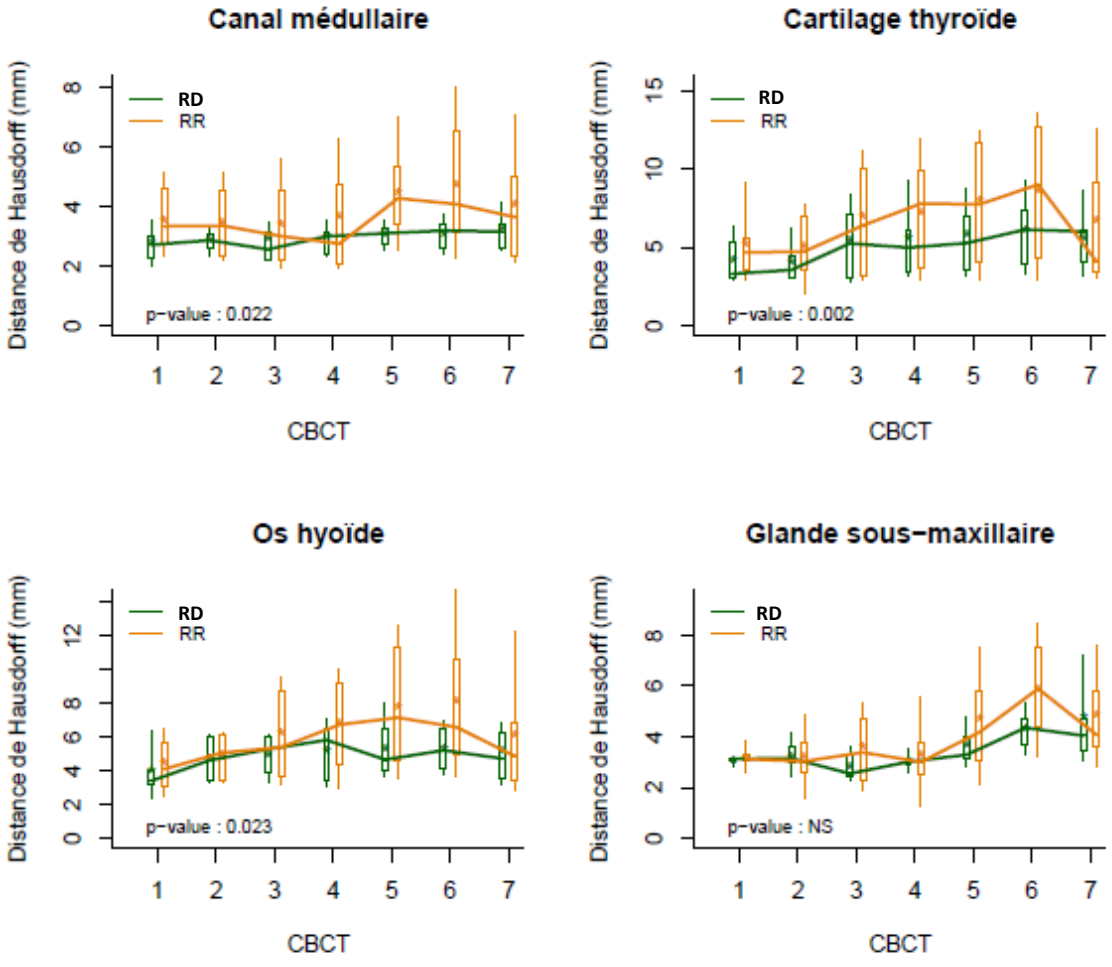


Figure 89: Comparaison des différences de distance de Hausdorff (95%-HD) entre les recalages d'imageries déformables (RD) et rigides (RR) au cours de la séquences de CBCT. P-value du test linéaire mixte sur données appariées groupées par patients (une p-value < 0,05 est considérée comme significative). Les boites représentent les quantiles d'ordre 25% et 75% et contiennent la médiane (-) et la moyenne (*). Les barres verticales représentent les quantiles d'ordre 10% et 90%.

L'influence du temps sur les performances des deux procédures de recalage est présentée dans le tableau **12**. Le recalage déformable traduit d'une altération progressive significative au cours du traitement pour l'ISD et la 95%-DH pour presque toutes les structures. Concernant le recalage rigide, une tendance identique a été détectée spécifiquement pour la 95%-DH.

	RR (p-values)		RD (p-values)	
Structures	ISD	95%-DH	ISD	95%-DH
CM	0.16	0.07	**0.003**	**0.006**
CTH	0.06	**0.008**	**< 1e-3**	**0.001**
OH	0.14	**0.04**	**0.04**	0.08
GSM	0.64	0.22	**< 1e-3**	**0.04**

Tableau 12 : Influence du temps sur les paramètres de similarité pour les deux procédures de recalage. Une p-value < 0,05 indique une altération significative de l'ISD (diminution) ou de la distance de Hausdorff (augmentation) avec le temps.

4.3.4 Discussion

Contrairement au recalage rigide (RR) qui se réfère à une translation et/ou une rotation globale entre deux images, l'algorithme de recalage déformable (RD) estime une relation spatiale locale précise entre les voxels de deux séries d'images. Sa capacité est appropriée aux besoins de la radiothérapie adaptative (Castadot 2008). Premièrement, il permet la transposition de contours de l'imagerie tomodensitométrique de planification aux imageries CBCT acquises au cours du traitement, dispensant du temps nécessaire pour une nouvelle délinéation manuelle. Deuxièmement, l'algorithme déformable permet la création de distributions de dose cumulées en prenant en compte les variations anatomiques progressives.

Etant donné que les algorithmes de recalage déformable constituent la pierre angulaire du développement de la radiothérapie adaptative, l'estimation de la précision des algorithmes déformables est cruciale. Celle-ci a été conduite la plupart du temps pour des recalages d'images monomodales. Néanmoins, la pratique clinique nécessite souvent des recalages entre différentes modalités d'imageries. Par exemple, les algorithmes Demons ont été largement étudiés (Wang 2005b; Castadot 2008; Nithiananthan 2009; Hou 2011; Nithiananthan 2011). Ces algorithmes reposent sur une déformation locale basée sur la comparaison de l'intensité des voxels en utilisant le modèle de diffusion (flot optique). Ils sont basés sur une approximation d'une descente de gradient de second ordre sur un critère de différences d'intensité basé sur la somme au carré, comme mesure de similarité (Pennec 1999). Ils sont appropriés au recalage monomodal tandis que leur implémentation pour le recalage multimodal requiert un traitement d'image additionnel afin de corriger des différences d'intensité (Hou 2011; Nithiananthan 2011). Ce besoin est similaire pour tous les algorithmes utilisant la somme des distances au carré comme mesure de similarité.

Notre travail visait à évaluer la précision du recalage entre des images kV-CBCT, acquises au cours du traitement, et des images kV-CT correspondantes en utilisant l'algorithme Block Matching adapté au recalage multimodal sans besoin de prétraitement d'images (Ourselin 2000; Garcia 2010). Les résultats ont été comparés par rapport aux résultats du recalage rigide habituellement utilisé. L'étude a été conduite pour des localisations de la tête et du cou dont les patients sont particulièrement connus pour présenter des variations anatomiques majeures au cours de la radiothérapie (Barker 2004; Senkus-Konefka 2006). Différents paramètres d'évaluation ont été considérés ainsi que les variations anatomiques des patients.

Le test d'auto-recalage évalue l'erreur intrinsèque de l'algorithme Block Matching déformable lorsque les séries d'images de références et flottantes sont identiques. Dans ce cas particulier, la matrice de déformation calculée est parfaite puisqu'aucun déplacement n'est requis pour aucun voxel (pas de champ de déplacement). Ainsi, les différences observées entre les volumes $V_{RD,CT} - V_{init,CT}$ ne sont pas dus au procédé de recalage déformable mais reflète l'erreur intrinsèque se produisant lors de l'étape d'extraction des volumes $V_{init,CT}$ et leur transposition. Une telle évaluation semble pertinente car elle estime les meilleurs résultats que l'on puisse attendre de l'algorithme. Les résultats de la première version de l'algorithme déformable montraient une sous-segmentation importante. La différence moyenne entre le volume délinéé de manière automatique par l'algorithme déformable et le volume de référence sur le CT ($V_{RD,CT} - V_{init,CT}$) -7,5±0,7 cm^3 pour le canal médullaire, -41,4 cm^3 pour le cartilage thyroïde et 2±0,0 cm^3 pour l'os hyoïde. Cette sous-segmentation a été levée dans la version finale de l'algorithme en améliorant la région d'intérêt sur laquelle la déformation de la structure est calculée. Le volume d'intérêt qui définit la structure a été ré-échantillonné pour obtenir des pixels plus fins. Les contours ont ensuite été extraits à partir de ces volumes d'intérêt plus fins et ont été régularisés pour un aspect plus lisse. Dans cette dernière version, les résultats révèlent une fiabilité satisfaisante de la segmentation automatique avec de faibles différences de volumes ; la différence moyenne des volumes était de -0,5±0,5 cm^3 pour le canal médullaire, -0,2±0,4 cm^3 pour le cartilage thyroïdien, 0,0±0,0 cm^3 pour l'os hyoïde, 0,0±0,0 cm^3 pour la glande sous-maxillaire. Pour cette dernière version, l'indice de Similarité Dice est proche de 1 et la distance de Hausdorff proche de 0 pour toutes les structures : 2,9±0,2 mm pour le canal médullaire, 10,7±10,8 mm pour le cartilage thyroïde et de 7,8±5,4 mm pour l'os hyoïde.

Les mesures de variabilité inter-opérateur considérant les délinéations de deux médecins, révèlent une forte reproductibilité des résultats obtenus grâce au procédé de l'algorithme déformable pour toutes les structures puisque les différences sont proches de zéro. Néanmoins, une différence atteint un seuil significatif pour la glande sous-maxillaire. Ce résultat est corroboré par la comparaison des volumes délinéés par les deux médecins où l'on trouve que l'ISD est bien inférieur sur les images CBCT que les images CT. Ce résultat prouve l'augmentation de la variabilité de délinéation entre les deux médecins lorsque l'on passe des imageries CT aux imageries CBCT. En effet, les images CBCT incluent une quantité augmentée de diffusé due à l'acquisition en large faisceau limitant la détectabilité à bas contraste ce qui pose des problèmes de consistance de délinéation pour les tissus mous (Siewerdsen 2001). Un autre problème consiste en la présence d'artéfacts dans les images

CBCT dus aux hautes densités des plombages dentaires ou des sondes nasogastriques. Aucun traitement d'images n'a été appliqué dans notre étude afin de réduire ces artéfacts.

En utilisant un recalage rigide, de faibles différences de volumes, mesurées en valeurs absolues, ont été observées pour les structures osseuses entre les volumes transposés ($V_{RR,CBCT}$) et ceux de référence ($V_{réf,CBCT}$). Ceci indiquait une bonne reproductibilité de la délinéation manuelle de ces structures du CT au CBCT. Pour la glande sous-maxillaire, la re-délinéation manuelle des volumes sur les images CBCT a conduit à des volumes légèrement plus petits que ceux initialement délinéés sur l'imagerie tomodensitométrique initiale dénotant une fonte de la glande au cours du traitement. Pour le recalage déformable, la différence moyenne maximale des volumes restait limitée avec une valeur de -1,4 cm^3 pour le canal médullaire révélant une bonne consistance de la segmentation automatique avec une légère sous-segmentation.

Le recalage déformable Block Matching conduit à une variabilité plus faible des paramètres ISD et 95%-DH par rapport au recalage rigide pour toutes les structures anatomiques considérées. Il améliore significativement l'ISD pour deux structures (CTH et OH) et la 95%-DH de toutes les structures sauf la GSM.

Pour le recalage déformable, la moyenne de l'ISD était de 0,83 pour le canal médullaire, de 0,57 pour le cartilage thyroïde, de 0,60 pour l'os hyoïde et de 0,70 pour la glande sous-maxillaire. Ces valeurs sont légèrement inférieures à d'autres études publiées précédemment. Castadot et al. (Castadot 2008) qui ont mené une étude de comparaison de 12 algorithmes dans le cadre d'un recalage d'images CT/CT de patients ORL. Ces algorithmes appartiennent à trois catégories différentes : les Demons, les algorithmes de forme libre via des calculs de variation (Lu 2004) et les algorithmes « Level-Set » (Vemuri 2003). Une comparaison entre les contours transposés et re-délinéés a été conduite pour 18 volumes d'intérêt. Les mesures de similarité ont inclues le coefficient de corrélation et l'indice de similarité Dice. Les auteurs ont rapporté la meilleure médiane de l'ISD égale à 0,86 pour l'algorithme Demons. Les résultats étaient 0,85 pour l'algorithme « Level-Set » et de 0,83 pour l'algorithme de forme libre via des calculs de variation Dans une étude de validation d'un atlas de segmentation anatomique, Zhang et al. (Zhang 2007) ont rapporté une moyenne globale de l'ISD de 0,8 pour un algorithme de recalage déformable CT-CT. Varadhan et al. (Varadhan 2013) ont évalué la précision de deux algorithmes de recalage (les Demons difféomorphes et les B-Spline) pour du recalage CT/CT de patients ORL avec une méthode de déformation simulée. Ils ont comparé les volumes originaux versus les volumes transposés pour la tumeur primitive et quelques OARs. Des mesures de similarité incluant l'indice de similarité Dice, la distance de Hausdorff et la distance de surface moyenne qui mesure la distance absolue moyenne entre chaque pixel d'une surface d'une image au point le plus proche dans l'autre image. Les valeurs moyennes d'ISD étaient respectivement de 0,75 et 0,74 pour les Demons difféomorphes et les B-Spline. Les valeurs moyennes de HD étaient respectivement de 11,2 mm et 7,9 mm. La distance de surface moyenne était respectivement de 1,9 mm et de 1,7 mm. Al Mayah et al (Al-Mayah 2010) ont comparé, pour du recalage CT/CT de patients ORL, des

volumes transposés (tumeur primaire, parotides droite et gauche) lorsqu'un algorithme de déformation bio-mécanique était appliqué versus un algorithme de recalage rigide. Le recalage d'image rigide était conduit en utilisant différent points anatomiques osseux (vertèbre, mandibule, corps) afin de trouver celui qui va conduire au meilleur résultat pour l'algorithme bio-mécanique. Les mesures de similarité consistaient en l'ISD et le déplacement du centre de gravité des volumes étudiés. Le meilleur ISD était de 0,86±0,08, 0,84±0,011 et 0,91±0,04 pour la tumeur primaire, la parotide gauche et droite respectivement.

Nous pouvons noter que l'indice de similarité Dice est directement impacté par le volume de la structure analysée et tend à donner un résultat plus faible pour les petites structures. Ceci signifie qu'une même erreur spatiale va générer différentes valeurs d'ISD en fonction de la structure analysée. Le cartilage thyroïdien et l'os hyoïde montre un volume moyen de 3 et 8 cm^3 respectivement. Ils peuvent donc être plus impactés par ce problème que le canal médullaire dont le volume moyen est de 35 cm^3.

Nous avons testé l'algorithme Block Matching pour du recalage d'images CT-CBCT et le faible contraste des images CBCT a impacté nos résultats. De plus, six patients sur dix présentaient un changement anatomique majeur : l'un présentait une perte de poids de 6 kg, un autre présentait une non-reproductibilité de mise en place et quatre affichaient une fonte tumorale importante.

Tsuji et al. (Tsuji 2010) ont utilisé un ensemble de patients tête et cou avec des changements anatomiques majeurs et ont rapporté des ISD similaires compris entre 0,71 et 0,79 en implémentant un recalage de type forme libre CT-CT basé sur les différences d'intensité.
Nous avons observé une détérioration significative ($p < 0,05$) de l'ISD et de la 95%-DH sur les CBCTs consécutifs au cours du traitement de radiothérapie pour l'algorithme Block Matching déformable. Ceci renforce la suspicion de l'influence progressive de changements anatomiques sur la capacité de l'algorithme déformable à suivre d'importantes déformations locales. Une tendance similaire a été observée pour le recalage rigide mais la large variabilité des résultats obtenus par cette procédure empêche d'atteindre le seuil de significativité.

L'algorithme Block Matching montre une 95%-DH moyenne d'approximativement 3 mm pour le canal médullaire et la glande sous-maxillaire et 5 mm pour le cartilage thyroïde et l'os hyoïde. Avec des coupes acquises d'épaisseur de 3 mm, la 95%-DH pour le canal médullaire et la glande sous-maxillaire correspondait à la résolution de l'image. Hou et al. (Hou 2011) ont testé l'algorithme Demons pour du recalage CT-CBCT déformable en utilisant le suivi de points cibles anatomiques. Un prétraitement d'images était implémenté afin de compenser de la différence d'intensité des voxels. Les distances moyennes entre les repères anatomiques de référence localisés par un médecin oncologue-radiothérapeute et ceux déformés par l'algorithme étaient de 2,4±0,2 mm pour les repères osseux et de 2,8±0,2 mm pour les tissus mous. Dans leur étude sur les Demons orientée sur du recalage d'images CT/CBCT, Nithananthan et al. (Nithiananthan 2011) ont rapporté une erreur de recalage de 2,5±2,8 mm.

La distance de Hausdorff 95%-DH est originale car elle a été rarement utilisée pour l'évaluation de l'algorithme de recalage déformable (Thariat 2012; Garayoa 2013). Elle renseigne sur une mesure quantitative, en s'affranchissant des valeurs aberrantes, de la plus mauvaise correspondance entre deux contours, l'un généré par la segmentation automatique et l'autre délinéé manuellement sur les images CBCT. Cette erreur géographique doit être prise en compte lorsque l'on applique la carte de déformation de l'algorithme déformable pour le calcul de dose cumulée.

Les déplacements inter-fraction étaient minimes pour le canal médullaire avec un déplacement maximum de 5 mm, sauf une valeur à 9 mm pour le patient 1 dû à un décalage de délinéation dans la direction tête-pied. La valeur de 5 mm correspond à la marge appliquée autours des organes à risque vitaux dans notre institution afin de prendre en compte les erreurs de positionnement. Les déplacements des centres de gravité des autres structures étaient plus importants en particulier pour le cartilage thyroïde avec des décalages supérieurs à 8 mm pour six patients et un maximum de 18 mm. La dégradation de l'ISD et de la DH observée au fur et à mesure des séquences de CBCT se justifie par une augmentation de la mobilité de certains patients dans leur masque de contention engendrée par une fonte tumorale et/ou une perte de poids après quelques semaines d'irradiation.
Les déplacements limités du canal médullaire résultent de la procédure de recalage rigide basée sur les vertèbres C1-C2 et expliquent les meilleurs résultats d'ISD et 95%-DH obtenus pour cette structure quel que soit le type de recalage d'images appliqué dans notre étude. De plus le canal médullaire se défini par une zone de haute différence de densité entre les os (vertèbres) et le tissu mou (intérieur du canal) ce qui facilite sa reconnaissance. Al Mayah et al (Al-Mayah 2010) ont reporté les déplacements de centre de gravité pour la tumeur primaire, la parotide droite et gauche suggérant des déformation et/ou migration de ces structures. Les résultats moyens étaient de 4,4±1,1 mm, 3,4±1,5 mm and 3,8±0,9 mm respectivement pour ces trois structures.

La segmentation automatique peut apporter une aide à la délinéation des médecins spécifiquement pour les tissus mous sur imagerie CBCT. Sur ce sujet, Chao et al. (Chao 2007) ont reporté qu'une délinéation assistée par ordinateur utilisant un algorithme de recalage déformable était capable de réduire la variabilité de délinéation parmi les médecins d'expériences variées tout en diminuant de 26 à 29% le temps de délinéation pour les médecins expérimentés et 38 à 46% de ce temps pour les médecins juniors.

Un autre point important à considérer est le temps nécessaire au calcul du recalage d'images et à la segmentation automatique. Zhang et al. (Zhang 2007) ont rapporté un temps de recalage d'images de 10 à 15 min sur un ordinateur Dell composé d'un processeur Intel Xeon de 3 GHz et de mémoire 8 Go. En utilisant un processeur Pentium composé de 2,8 GHz, Wang et al. (Wang 2005a) ont évoqué un temps de recalage d'images de 6 min pour une série de 256x256x61 images. Grâce à un système d'exploitation Linux composé de 8 processeurs Intel Xeon de 2,4 GHz et 12 Go de mémoire, Hou et al. (Hou 2011) ont rapporté un temps de recalage de 15 min. Tsuji et al. (Tsuji 2010) ont réalisé une procédure de recalage en 1 min sur une station de travail de 3 GHz contenant 3 Go de mémoire.

Dans notre étude, le temps de calcul de la matrice déformable de l'algorithme Block Matching prenait approximativement 2 minutes pour une série de 384x384x64 images sur un ordinateur Dell composé d'un processeur Intel Core 2 Quad de 2,83 GHz et 8 Go de mémoire. La segmentation automatique prenait 10s additionnelles. Ce temps de calcul est limité et se révèle pleinement compatible avec une application clinique.

Récemment, d'autres méthodes d'évaluation de la précision des algorithmes déformables ont émergé. Par exemple, l'équipe de Kirby et al. (Kirby 2011) a développé un prototype de fantôme ORL déformable simulant une fonte tumorale. Une caméra digitale mesure la déformation réelle des tissus grâce à des marqueurs non radio-opaque intégrés au fantôme. Cette déformation de référence peut ainsi être comparée à la carte de déformation générée par l'algorithme déformable. La comparaison d'un large nombre d'algorithmes déformables, dont le Block Matching, est en cours. D'autre part, un logiciel de validation des recalages d'images basé sur la méthode des déformations simulées, ImSimQA (Oncology Systems Limited), a été développé et commercialisé. Il fournit des outils permettant de créer des images DICOM 3D de différentes modalité d'imagerie (CT/ IRM/ PET…) et intégrant des modifications connues (déformations locales, translation, rotation, ajout de bruit dans l'image……) afin d'évaluer les recalages d'images rigides et déformables. Les contours originaux de structures peuvent ainsi être comparés aux contours issus de l'algorithme de recalage à tester (Varadhan 2013). Enfin, un autre paramètre d'évaluation de la précision du recalage d'images comme le TRE (Target Registration Error) (Fitzpatrick 2001) a été utilisé par différentes équipes (Nithiananthan 2009; Hou 2011; Nithiananthan 2011). Il présente également l'avantage d'être quantifié en unité métrique. Ce paramètre se mesure en localisant des points anatomiques cibles concordant sur chacune des images à recaler avant le recalage d'images. Les points choisis par un opérateur sur l'une des images sont transformés par un recalage d'images rigide puis déformable afin d'obtenir leur localisation après recalage. La différence de position entre le point déformé et celui fixé par un opérateur conduit au TRE.

4.3.5 Conclusion

L'algorithme déformable est capable de suivre la déformation du patient se produisant au cours d'un traitement de radiothérapie en comparaison à un recalage rigide et d'améliorer le procédé de recalage spécifiquement pour les patients nécessitant une radiothérapie adaptative. La carte de déformation peut être appliquée tout d'abord afin de transférer les contours de structures des images tomodensitométriques de planification vers les images per-traitement CBCT. Cette étape permet d'éviter aux médecins la fastidieuse tâche de délinéation manuelle des contours requis pour l'évaluation du traitement quotidien par calcul des histogrammes dose-volumes. Notre étude conclut à une bonne fiabilité de l'algorithme déformable Block Matching même si pour une utilisation en routine clinique de la segmentation automatique, une validation médicale et/ou correction est indispensable. La segmentation automatique peut apporter une aide à la délinéation, pour les médecins, spécifiquement pour les tissus mous sur imagerie CBCT. L'algorithme Block Matching déformable présente l'avantage d'être adapté

au recalage multimodal sans besoin de prétraitement d'images. Nous avons défini, pour la localisation tête et cou, les incertitudes liées à l'utilisation de ce recalage qui sont de l'ordre de 3 mm pour le canal médullaire et la glande sous-maxillaire (maximum 5 mm) et de 5 mm pour les zones les plus mobiles, cartilage thyroïde et os hyoïde (maximum 1 cm). Ces incertitudes seront à considérer pour les calculs de cumuls de dose.

CONCLUSION GENERALE

Notre travail était intitulé « adaptation interactive d'un traitement de radiothérapie par imagerie volumique : Développement et validation d'outils pour sa mise en œuvre en routine clinique » et a été développé en trois thèmes principaux :

- l'évaluation de la précision du calcul de dose sur imagerie tomographique CBCT
- le développement d'un outil d'alerte dosimétrique
- l'évaluation de la précision d'un algorithme de recalage déformable Block Matching.

Nous avons vu dans le premier chapitre que la précision des traitements de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité peut être altérée par des variations anatomiques du patient se produisant au cours de la réalisation du traitement. Ces modifications peuvent entrainer une divergence dosimétrique entre la distribution de dose délivrée et celle planifiée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale se traduisant par un potentiel sous-dosage du volume tumoral et/ou un surdosage des organes à risque. De telles variations spécifiques à un patient peuvent être intégrées dans un processus d'adaptation du traitement grâce à une ré-optimisation du plan de traitement apportant ainsi une correction dosimétrique. L'analyse de la bibliographie nous a permis de dégager les besoins nécessaires au développement de la radiothérapie adaptative dans la pratique quotidienne. Nous avons orienté notre travail aux patients traités pour un cancer ORL représentant une activité importante des traitements de radiothérapie (11% des traitements) à l'ICL Alexis Vautrin et dont la présence de nombreux organes à risque à proximité des volumes tumoraux à irradier requiert une administration des traitements fidèle à la planification.

Dans ce travail, les changements anatomiques et dosimétriques des patients ORL ont été appréciés grâce à l'imagerie tomographique CBCT du système kV-OBI (On-Board-Imager®). Ce type d'imagerie embarquée sur l'accélérateur linéaire permet de discerner les tissus mous et est largement employé pour le positionnement quotidien des patients sur la table de traitement préalablement à leur séance d'irradiation. Dans un objectif d'évaluation dosimétrique, son utilisation est séduisante car elle permet de s'affranchir d'une imagerie tomodensitométrique mobilisant du matériel et des moyens humains supplémentair

Le second chapitre a porté sur l'évaluation de la précision du calcul dosimétrique sur l'imagerie tomographique CBCT. L'étape préliminaire a consisté à définir une courbe de calibration, adaptée à la qualité image du large faisceau conique du CBCT. En comparaison par rapport à l'imagerie tomodensitométrique CT, l'imagerie du CBCT présente une image plus bruitée, un contraste plus faible et une quantité de rayonnement diffusé plus importante dans l'image reconstruite. Cette courbe permet la conversion des unités Hounsfield en densités électroniques et est indispensable pour la prise en compte des hétérogénéités tissulaires par les algorithmes de calculs de types kernels. Parmi l'ensemble des fantômes dont nous disposions (Catphan, RMI, CIRS 062A) nous avons observé que le fantôme CIRS 062A était le plus adapté à l'imagerie CBCT. En effet, ce fantôme est composé d'inserts dont le matériau est équivalent au tissu humain ; il possède des blocs de milieu diffusant de part et d'autre du fantôme dont nous avons montré que la présence était indispensable afin de couvrir la totalité du faisceau de rayons X du CBCT. De plus il permet d'établir des courbes de calibration pour trois géométries de patient : tête, thorax et abdomen. Pour l'imagerie tomographique CBCT, nous avons rapporté une variabilité importante de la courbe De-UH en fonction de la géométrie qui peut atteindre 1500 UH pour les densités osseuses entre la courbe relative à l'anatomie abdomen de celle relative à la tête. Cette variabilité n'a pas été retrouvée pour l'imagerie tomodensitométrique lors de l'établissement de ces mêmes courbes de calibration.
L'étude de l'impact dosimétrique relatif à l'application des courbes De-UH établies sur chacun des fantômes disponibles a également conclu à des écarts dosimétriques moindre pour celles établies sur le fantôme CIRS. Les résultats étaient optimums lorsque l'on adaptait la courbe de calibration à la géométrie ainsi qu'à la dimension de la FOV de reconstruction. Nous avons pu valider les calculs dosimétriques sur notre système d'imagerie CBCT avec une précision meilleure que 1,4% par rapport aux calculs dosimétriques réalisés sur notre imagerie tomodensitométrique initiale (de référence).

Une partie des travaux présentés dans le chapitre 3 a consisté à développer un outil d'alerte dosimétrique dont le but est d'aider l'oncologue radiothérapeute à la prise de décision d'une adaptation du traitement au cours du temps en se basant sur des critères dosimétriques objectifs et quantifiables. Cet outil a été développé à partir d'un cahier des charges précis, que nous avons rédigé avec notre équipe de recherche de l'ICL Alexis Vautrin et est issu d'une intéressante collaboration avec la société Dosisoft. Sa facilité d'utilisation au sein de notre chaine de traitement a constitué une priorité dans son développement. Son implémentation s'est déroulée en différentes étapes constituant les différentes versions de l'outil. Chacune d'entre-elles a été testées et critiquées afin d'aboutir à une version finale applicable pour l'analyse de cas cliniques constitués par des patients traités pour des cancers de la tête et du cou.

Dans cet outil, trois cartes peuvent être visualisées :

- la **carte de latitude de dose**, calculée sur l'imagerie tomodensitométrique initiale à partir de la dose déjà planifiée ainsi que des contraintes de dose renseignées pour chaque volume d'intérêt par le radiothérapeute. L'objectif de cette carte est de mettre en lumière les zones de faible tolérance de variation de dose au cours du traitement. Cette carte répond ainsi à la problématique, évoquée par plusieurs auteurs (Van Kranen 2009; Van Beek 2010; Graff 2012c), du choix de la région d'intérêt à privilégier pour le processus d'IGRT qui peut ainsi être orienté sur la région à risque.

- La deuxième carte est la **carte de différence de dose**, largement répandue en radiothérapie pour la comparaison de deux distributions de dose. Elle présente l'avantage de visualiser l'évolution dosimétrique d'un traitement sur une imagerie de surveillance (CT ou CBCT) mais ne permet pas de conclure directement à des conséquences cliniques pour le patient, et donc n'aide pas à la décision d'un processus de radiothérapie adaptative.

- De telles décisions peuvent être avancées grâce à la **carte d'alerte dosimétrique**, troisième carte de l'outil, qui autorise une comparaison directe entre le pourcentage de variation dosimétrique toléré pour un voxel sur la carte de latitude de dose et le pourcentage de variation réel. Un franchissement des contraintes est ainsi matérialisé par un changement de couleur, rouge pour un excès de dose et bleu pour un sous-dosage, afin d'éviter le risque de dépassement des contraintes dosimétriques causé par des modifications anatomiques. Cette comparaison dosimétrique n'est menée que pour les volumes d'intérêt dont les limites dosimétriques ont été fixées par l'oncologue radiothérapeute.

L'outil d'alerte dosimétrique ainsi conçu est innovant et permet de s'affranchir d'une nouvelle délinéation des volumes d'intérêt, limitant la charge de travail supplémentaire pour l'équipe médicale. Il recourt à des critères de décision objectifs et quantifiables représentés par le franchissement de contraintes dosimétriques dans le but d'aider l'oncologue radiothérapeute à identifier les patients pour lesquels une adaptation du traitement serait bénéfique. L'évaluation dosimétrique est simple et peut être menée soit sur une image tomodensitométrique, soit sur une image tomographique obtenue avec les systèmes d'acquisition embarqués. Un tel outil d'alerte contribue donc pleinement à la sécurisation des traitements de radiothérapie.
Les performances de l'outil ont été validées sur un fantôme anthropomorphe et ont conclu à une précision de calcul dosimétrique inférieure à 1,7% (0,3% en moyenne) et à une très bonne détectabilité des voxels présentant un dépassement des contraintes dosimétriques.

Nous avons ensuite appliqué cet outil dans une étude rétrospective sur 10 patients ORL irradiés avec une technique par modulation d'intensité et ayant bénéficiés d'une imagerie d'évaluation hebdomadaire au cours de leur traitement, CT ou CBCT. Un processus d'IGRT considérant un recalage rigide des images CT / CBCT ou CT été réalisé préalablement à l'analyse par l'outil. Les décisions d'adapter le traitement des patients ont porté sur les dépassements dosimétriques des volumes critiques, PRV moelle et tronc cérébral puisque des surdosages sur ces volumes peuvent conduire à une myélopathie ou une neuropathie radique. Pour quatre patients, l'outil a décelé la nécessité d'une adaptation du traitement. Pour les autres patients, il a permis de valider la poursuite du traitement sans risque d'excéder les limites dosimétriques de chacun des volumes d'intérêt. Pour deux patients, le traitement avait été adapté au cours de leur traitement comme tenu de doute sur les conséquences dosimétriques engendrées par des modifications anatomiques, or l'analyse dosimétrique de l'outil montre que ce fastidieux travail était en réalité inutile puisqu'aucun voxel des PRV n'était en alerte sur les imageries de surveillance du traitement.

De plus, le concept de la radiothérapie adaptative doit être capable de considérer les déformations du patient afin de les intégrer dans l'évaluation dosimétrique du traitement délivré mais aussi pour la création du plan de traitement corrigé. De nombreux algorithmes de recalage déformable ont été développés ces dernières années car ils présentent un intérêt pour la délinéation automatique des volumes sur les imageries acquises au cours du traitement mais également pour procéder à des sommations de dose provenant de différentes imageries d'un même patient. Or, la validation d'un algorithme de recalage déformable est un problème complexe puisque la solution théorique n'est pas connue. D'ailleurs, à l'heure actuelle, seul le recalage rigide d'images est validé pour une utilisation dans la pratique clinique.

Dans le chapitre 4, notre travail s'est attaché à évaluer la précision d'un recalage déformable réalisé grâce à un algorithme Block Matching en comparaison par rapport à un recalage rigide. Nous avons réalisé une étude sur 10 patients ORL présentant des imageries CBCT hebdomadaires. Différents volumes incluant le canal médullaire, le cartilage thyroïde, l'os hyoïde ainsi que la glande sous-mandibulaire ont été transposés de l'imagerie tomodensitométrique (CT) vers l'imagerie tomographique (CBCT) en utilisant soit le recalage rigide (RR), soit le recalage déformable (RD) Block Matching. Ces volumes transposés ont été comparés aux volumes correspondant délinéés sur chacun des CBCT. Les paramètres de similarité utilisés pour l'analyse ont consisté en l'indice de similarité Dice, la distance de Hausdorff robuste et la différence absolue de volume. Nous avons ainsi défini, pour la localisation tête et cou, les incertitudes liées à l'utilisation du recalage déformable. Elles sont de l'ordre de 3 mm pour le canal médullaire et la glande sous-maxillaire (maximum 5 mm) et de 5 mm pour les zones les plus mobiles comme le cartilage thyroïde et os hyoïde (maximum 1 cm). Ces incertitudes seront à considérer pour les calculs de cumuls de dose. Nous avons conclu à une bonne fiabilité de l'algorithme déformable Block Matching même si pour une utilisation en routine clinique de la segmentation automatique, une validation médicale et/ou correction est indispensable.

Nos travaux ne fournissent pas toutes les clés nécessaires à la standardisation de la radiothérapie adaptative dans la pratique clinique néanmoins certaines portes ont été ouvertes. La précision du calcul de dose établie sur notre imagerie tomographique CBCT est satisfaisante puisque notre objectif était d'identifier les patients dont le plan de traitement devait être adapté mais en aucune mesure ces calculs n'ont été utilisés pour une replanification à appliquer au patient. L'outil d'alerte dosimétrique ainsi développé répond à la problématique posée par plusieurs auteurs concernant la détection des patients dont les modifications anatomiques conduisent à des conséquences dosimétriques défavorables pour les volumes cibles et/ou OARs. Les perspectives d'évolutions de cet outil sont multiples :

- Il serait intéressant qu'il puisse être appliqué aux techniques d'arcthérapie volumiques représentant désormais une part importante des traitements par modulation d'intensité.
- Dans l'objectif de l'utiliser directement au poste de traitement pour une surveillance systématique des patients, il serait avantageux de visualiser rapidement les zones critiques 3D sans besoin de vérifier coupe à coupe la série d'image. Nous avons conçu une liste de points représentant les centres de gravité des zones en alerte toutefois son implémentation n'a pas rendu le bénéfice attendu du fait d'un nombre de points trop important à visualiser. Cette option nécessiterait d'être modifiée dans une future version en regroupant les zones en alerte grâce à un lissage et en classant ces alertes par volumes d'intérêt. La définition d'une région d'intérêt pourrait également être considérée pour la constitution de cette liste de points.
- Dans le fonctionnement de l'outil d'alerte dosimétrique, nous avons évoqué les incertitudes provenant de l'étape de normalisation de la dose qui permet de compenser le changement de logiciel entre les calculs dosimétriques d'origine effectués sur le logiciel Eclipse et ceux utilisés pour l'outil sur le logiciel Isogray. Une nouvelle version de l'outil devrait considérer ces problèmes et ainsi permettre son implémentation en routine clinique.
- Notre étude rétrospective sur 10 patients a permis de montrer l'intérêt de l'intégration de l'outil cependant une étude prospective sur un nombre de patients assez important serait requise afin d'étudier de façon plus approfondie le moment de survenue des franchissements dosimétriques dans le déroulement du traitement des patients.
- Dans son fonctionnement, l'outil met en œuvre un recalage d'images rigide qui n'autorise pas l'analyse dosimétrique de volumes qui se déplace et/ou se déforme au cours du déroulement du traitement comme les parotides. L'intégration d'un algorithme de recalage déformable comme le Block Matching, dont la précision a été évaluée dans le chapitre 4, permettrait de segmenter automatiquement les volumes d'intérêt sur l'imagerie de surveillance et de suivre les doses délivrées. Un tel développement représente, de notre point de vue, l'une des perspectives les plus prometteuses pour l'outil. Ceci permettrait également d'étendre son utilisation à d'autres localisations comme la prostate ou le poumon dont la mobilité inter-fraction des volumes cibles et organes à risque se révèle plus importante que pour l'ORL.

Concernant l'algorithme de recalage déformable, sa précision a été évaluée grâce à une méthode de comparaison de contours délinéés par un opérateur. D'autres perspectives de travail peuvent être envisagées :

- Il pourrait être judicieux de l'évaluer en se basant sur une méthode de suivi de points anatomiques qui repose sur la mesure du déplacement de points identifiés sur les images avant et après déformation. Ensuite, la mesure pourra être comparée à celle déterminée par la prédiction de l'algorithme déformable. Des plateformes de recherche existent et recourent à cette méthode pour la validation de recalage pour des localisations pulmonaires : http://www.dir-lab.com/ et http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio/popi-model?action=show&redirect=popi
- Pour une utilisation dans un procédé de radiothérapie adaptative, nous avons évalué sa précision pour de la segmentation automatique, cependant il est indispensable de se pencher sur sa validation pour des calculs de cumuls de dose considérant des voxels qui se déforment.

REFERENCES

(2010). "Doses de tolérance à l'irradiation des tissus sains." *Cancer Radiother* 14(4-5): 227-410.

Ahamad, A., Dong, L., Zhang, L., Ang, K., O'Daniel, J., Theriot, L., Asper, J., Chambers, M., Palla, S. and Garden, A. (2006). "Is There a Trigger Point for Adaptive Replanning During Head & Neck IMRT?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(3): S100-S101.

Ahn, P. H., Ahn, A. I., Lee, C. J., Shen, J., Miller, E., Lukaj, A., Milan, E., Yaparpalvi, R., Kalnicki, S. and Garg, M. K. (2009). "Random positional variation among the skull, mandible, and cervical spine with treatment progression during head-and-neck radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(2): 626-33.

Ahunbay, E. E., Peng, C., Holmes, S., Godley, A., Lawton, C. and Li, X. A. (2010). "Online adaptive replanning method for prostate radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(5): 1561-72.

Al-Mayah, A., Moseley, J., Hunter, S., Velec, M., Chau, L., Breen, S. and Brock, K. (2010). "Biomechanical-based image registration for head and neck radiation treatment." *Phys Med Biol* 55(21): 6491-500.

Al Khawaja, S. (2011). "Quel niveau de qualité de traitement peut être obtenu par un système d'irradiation robotisé guidé par l'image en radiothérapie (Cyberknife TM)." *Thèse - Université de Lorraine*

Aoki, Y., Akanuma, A., Karasawa, K., Sakata, K., Nakagawa, K., Muta, N., Onogi, Y. and Iio, M. (1987). "An integrated radiotherapy treatment system and its clinical application." *Radiat Med* 5(4): 131-41.

Balter, J. M., Wright, J. N., Newell, L. J., Friemel, B., Dimmer, S., Cheng, Y., Wong, J., Vertatschitsch, E. and Mate, T. P. (2005). "Accuracy of a wireless localization system for radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(3): 933-7.

Barker, J. L., Jr., Garden, A. S., Ang, K. K., O'Daniel, J. C., Wang, H., Court, L. E., Morrison, W. H., Rosenthal, D. I., Chao, K. S., Tucker, S. L., Mohan, R. and Dong, L. (2004). "Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(4): 960-70.

Birkner, M., Thorwarth, D., Poser, A., Ammazzalorso, F. and Alber, M. (2007). "Analysis of the rigid and deformable component of setup inaccuracies on portal images in head and neck radiotherapy." *Phys Med Biol* 52(18): 5721-33.

Bondar, M. L., Hoogeman, M. S., Mens, J. W., Quint, S., Ahmad, R., Dhawtal, G. and Heijmen, B. J. (2011). "Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(5): 1617-23.

Bonniaud, G., Isambert, A., Dhermain, F, Beaudré, A., Ferreira, I., Ricard, M., Lefkopoulos, D. (2006). "Recalage d'images en radiothérapie : considérations pratiques et contrôle de qualité." *Cancer Radiother* 10: 222-230.

Britton, K. R., Starkschall, G., Tucker, S. L., Pan, T., Nelson, C., Chang, J. Y., Cox, J. D., Mohan, R. and Komaki, R. (2007). "Assessment of gross tumor volume regression and motion changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer as measured by four-dimensional computed tomography." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(4): 1036-46.

Brock, K. K. (2009). "Results of a multi-institution deformable registration accuracy study (MIDRAS)." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(2): 583-96.

Brock, K. K. and Dawson, L. A. (2010). "Adaptive management of liver cancer radiotherapy." *Semin Radiat Oncol* 20(2): 107-15.

Brock, K. K., Sharpe, M. B., Dawson, L. A., Kim, S. M. and Jaffray, D. A. (2005). "Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration." *Med Phys* 32(6): 1647-59.

Caldwell, C. B., Mah, K., Ung, Y. C., Danjoux, C. E., Balogh, J. M., Ganguli, S. N. and Ehrlich, L. E. (2001). "Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(4): 923-31.

Castadot, P., Geets, X., Lee, J. A., Christian, N. and Gregoire, V. (2010). "Assessment by a deformable registration method of the volumetric and positional changes of target volumes and organs at risk in pharyngo-laryngeal tumors treated with concomitant chemo-radiation." *Radiother Oncol* 95(2): 209-17.

Castadot, P., Geets, X., Lee, J. A. and Gregoire, V. (2011). "Adaptive functional image-guided IMRT in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: is the gain in dose distribution worth the effort?" *Radiother Oncol* 101(3): 343-50.

Castadot, P., Lee, J. A., Geets, X. and Gregoire, V. (2009). "Adaptive radiotherapy of head and neck cancer." *Semin Radiat Oncol* 20(2): 84-93.

Castadot, P., Lee, J. A., Parraga, A., Geets, X., Macq, B. and Gregoire, V. (2008). "Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors." *Radiother Oncol* 89(1): 1-12.

Cazoulat, G., de Crevoisier, R., Simon, A., Louvel, G., Manens, J. P., Lafond, C. and Haigron, P. (2009). "[Quantification of the volumetric benefit of image-guided radiotherapy (IGRT) in prostate cancer: margins and presence probability map]." *Cancer Radiother* 13(5): 365-74.

Cazoulat, G., Lesaunier, M., Simon, A., Haigron, P., Acosta, O., Louvel, G., Lafond, C., Chajon, E., Leseur, J. and de Crevoisier, R. (2011). "[From image-guided radiotherapy to dose-guided radiotherapy]." *Cancer Radiother* 15(8): 691-8.

Chao, K. S., Bhide, S., Chen, H., Asper, J., Bush, S., Franklin, G., Kavadi, V., Liengswangwong, V., Gordon, W., Raben, A., Strasser, J., Koprowski, C., Frank, S., Chronowski, G., Ahamad, A., Malyapa, R., Zhang, L. and Dong, L. (2007). "Reduce in variation and improve efficiency of target volume delineation by a computer-assisted system using a deformable image registration approach." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(5): 1512-21.

Chavaudra, J. and Bridier, A. (2001). "Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62." *Cancer Radiother* 5(5): 472-8.

Chen, J., Morin, O., Aubin, M., Bucci, M. K., Chuang, C. F. and Pouliot, J. (2006). "Dose-guided radiation therapy with megavoltage cone-beam CT." *Br J Radiol* 79 Spec No 1: S87-98.

Cheng, H. C. Y., Wu, V. W. C., Ngan, R. K. C., Tang, K. W., Chan, C. C. L., Wong, K. H., Au, S. K. and Kwong, D. L. W. (2012). "A prospective study on volumetric and dosimetric changes during intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients." *Radiother Oncol* 104(3): 317-323.

Cheung, J., Aubry, J. F., Yom, S. S., Gottschalk, A. R., Celi, J. C. and Pouliot, J. (2009). "Dose recalculation and the Dose-Guided Radiation Therapy (DGRT) process using megavoltage cone-beam CT." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74(2): 583-92.

Chiavassa, S. (2013). "Radiothérapie adaptative - Concept et définitions." *Enseignement Post-Universitaire IGRT 2012 (Nantes)*.

Chung, N. N., Ting, L. L., Hsu, W. C., Lui, L. T. and Wang, P. M. (2004). "Impact of magnetic resonance imaging versus CT on nasopharyngeal carcinoma: primary tumor target delineation for radiotherapy." *Head Neck* 26(3): 241-6.

Constantinou, C. and J., H. (1992). "An electron density calibration phantom for CT-based treatment planning computers." *Med Phys* 19(2): 325-327.

Court, L. E. and Dong, L. (2003). "Automatic registration of the prostate for computed-tomography-guided radiotherapy." *Med Phys* 30(10): 2750-7.

Cozzi, L., Fogliata, A., Buffa, F. and Bieri, S. (1998). "Dosimetric impact of computed tomography calibration on a commercial treatment planning system for external radiation therapy." *Radiother Oncol* 48(3): 335-8.

Dalah, E. Z., Nisbet, A., Reise, S. and Bradley, D. (2008). "Evaluating commercial image registration packages for radiotherapy treatment planning." *Appl Radiat Isot* 66(12): 1948-53.

De Crevoisier, R., Isambert, A., Lisbona, A., Bodez, V., Marguet, M., Lafay, F., Remonnay, R. and Lagrange, J. L. (2007). "Radiothérapie guidée par l'image." *Cancer Radiother* 11(6-7): 296-304.

De Crevoisier, R., Kuban, D. and Lefkopoulos, D. (2006). "Radiothérapie guidée par la tomodensitométrie associée à l'accélérateur linéaire dans la salle de traitement." *Cancer Radiother* 10(5): 245-51.

Debelleix, C., Pointreau, Y., Lafond, C., Denis, F., Calais, G. and Bourhis, J. H. (2010). "Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : larynx et pharynx." *Cancer Radiother* 14(4 et 5): 301-306.

Delpon, G., Chiavassa, S., Supiot, S. and Lisbona, A. (2012). "Doses délivrées par l'imagerie de contrôle en radiothérapie externe guidée par l'image. " *Cancer Radiother* 16(5-6): 452-5.

Dice, L. r. (1945). "Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species." *Ecology* 26(3): 297-302.

Feldkamp, L. A., Davis, L. C. and Kress, J. W. (1984). "Practical cone-beam algorithm." *J. Opt. Soc. Amer.*: 612-619.

Fitzpatrick, J. M. and West, J. B. (2001). "The distribution of target registration error in rigid-body point-based registration." *IEEE Trans Med Imaging* 20(9): 917-27.

Garayoa, J. and Castro, P. (2013). "A study on image quality provided by a kilovoltage cone-beam computed tomography." *J Appl Clin Med Phys* 14(1): 3888.

Garcia, V., Commowick, O. and Malandain, G. (2010). "A robust and Efficient Block-Matching Framework for Non-linear Registration of Thoracic CT images." *Medical Image Analysis for the Clinic : A Grand Challenge*: 137-146.

Geets, X., Daisne, J. F., Arcangeli, S., Coche, E., De Poel, M., Duprez, T., Nardella, G. and Gregoire, V. (2005). "Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord: comparison between CT-scan and MRI." *Radiother Oncol* 77(1): 25-31.

Geets, X., Tomsej, M., Lee, J. A., Duprez, T., Coche, E., Cosnard, G., Lonneux, M. and Gregoire, V. (2007). "Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors: impact on target volume delineation and dose distribution using helical tomotherapy." *Radiother Oncol* 85(1): 105-15.

Graff, P., Hu, W., Yom, S. S. and Pouliot, J. (2012a). "Does IGRT ensure target dose coverage of head and neck IMRT patients?" *Radiother Oncol* 104(1): 83-90.

Graff, P., Huger, S., Noel, A., Wolf, D., Peiffert, D., Yom, S. and Pouliot, J. (2012b). "A tool for the daily management of Dose Guided RadioTherapy for Head and Neck IMRT patients." *ASTRO Boston*.

Graff, P., Kirby, N., Weinberg, V., Chen, J., Yom, S. S., Lambert, L. and Pouliot, J. (2012c). "The Residual Setup Errors of Different IGRT Alignment Procedures for Head and Neck IMRT and the Resulting Dosimetric Impact." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86(1): 170-6.

Graff, P., Weinberg, V., Kirby, N., Yom, S. S., Lambert, L. and Pouliot, J. (2011). "Setup differences when using different IGRT aligment practices for head and neck IMRT patients." *Radiother Oncol* 98, Supplement 1(0): S33.

Gregoire, V., Levendag, P., Ang, K. K., Bernier, J., Braaksma, M., Budach, V., Chao, C., Coche, E., Cooper, J. S., Cosnard, G., Eisbruch, A., El-Sayed, S., Emami, B., Grau, C., Hamoir, M., Lee, N., Maingon, P., Muller, K. and Reychler, H. (2003). "CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC,RTOG consensus guidelines." *Radiother Oncol* 69(3): 227-36.

Guan, H. and Dong, H. (2009). "Dose calculation accuracy using cone-beam CT (CBCT) for pelvic adaptive radiotherapy." *Phys Med Biol* 54(20): 6239-50.

Han, X., Hoogeman, M. S., Levendag, P. C., Hibbard, L. S., Teguh, D. N., Voet, P., Cowen, A. C. and Wolf, T. K. (2008). "Atlas-based auto-segmentation of head and neck CT images." *Med Image Comput Comput Assist Interv* 11(Pt 2): 434-41.

Hansen, E. K., Bucci, M. K., Quivey, J. M., Weinberg, V. and Xia, P. (2006). "Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(2): 355-62.

Harsolia, A., Hugo, G. D., Kestin, L. L., Grills, I. S. and Yan, D. (2008). "Dosimetric advantages of four-dimensional adaptive image-guided radiotherapy for lung tumors using online cone-beam computed tomography." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(2): 582-9.

Hatton, J., McCurdy, B. and Greer, P. B. (2009). "Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy." *Phys Med Biol* 54(15): N329-46.

Hawkins, M. A., Brooks, C., Hansen, V. N., Aitken, A. and Tait, D. M. (2010). "Cone beam computed tomography-derived adaptive radiotherapy for radical treatment of esophageal cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(2): 378-83.

Hou, J., Guerrero, M., Chen, W. and D'Souza, W. D. (2011). "Deformable planning CT to cone-beam CT image registration in head-and-neck cancer." *Med Phys* 38(4): 2088-94.

Hu, W., Graff, P., Boettger, T. and Pouliot, J. (2011). "A spatially encoded dose difference maximal intensity projection map for patient dose evaluation: a new first line patient quality assurance tool." *Med Phys* 38(4): 1748-53.

Huger, S., Graff, P., Harter, V., Marchesi, V., Royer, P., Diaz, J. C., Aouadi, S., Wolf, D., Peiffert, D. and Noel, A. (2013). "Evaluation of the Block Matching deformable registration algorithm in the field of head-and-neck adaptive radiotherapy." *Physica Medica* Doi : 10.1016/j.ejmp.2013.09.001.

Huger, S., Graff, P., Marchesi, V., Wolf, D., Peiffert, D. and Noel, A. (2012). "A tool for management of Dose Guided RadioTherapy (DGRT) for Head and Neck IMRT patients." *Estro Barcelone*.

Huttenlocher, D., Klandermann, G. and Rucklige, W. (1993). "Comparing Images Using the Hausdorff Distance." *IEEE Transactions of pattern analysis and machine intelligence* 15(9): 850-863.

Hutton, B., Braun, M., Thurfjell, L. and Lau, D. (2002). "Image registration: an essential tool for nuclear medicine." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29(4): 559-577.

Hwang, A. B., Chen, J., Nguyen, T. B., Gottschalk, A. G., Roach, M. R. and Pouliot, J. (2012). "Irradiation of the prostate and pelvic lymph nodes with an adaptive algorithm." *Med Phys* 39(2): 1119-24.

ICRU (1993). "Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU, International Commission Units and Measurements, Report 50. Bethesda, Maryland 20914-3095, USA."

ICRU (1999). "Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50). ICRU, International Commission Units and Measurements, Report 62. Bethesda, Maryland 20914-3095, USA."

ICRU (2010). "Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), ICRU, International Commission Units and Measurements, Report 83. Bethesda, Maryland 20914-3095, USA." 10(1).

Jaffray, D. A., Drake, D. G., Moreau, M., Martinez, A. A. and Wong, J. W. (1999). "A radiographic and tomographic imaging system integrated into a medical linear accelerator for localization of bone and soft-tissue targets." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45(3): 773-89.

Jaffray, D. A., Siewerdsen, J. H., Wong, J. W. and Martinez, A. A. (2002). "Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(5): 1337-49.

Josset, S. (2012). "Système kV périphérique Exactrac (Brainlab)." *Enseignement Post-Universitaire IGRT 2012 (Nantes)*.

Kerkhof, E. M., Balter, J. M., Vineberg, K. and Raaymakers, B. W. (2010). "Treatment plan adaptation for MRI-guided radiotherapy using solely MRI data: a CT-based simulation study." *Phys Med Biol* 55(16): N433-40.

Kirby, N., Chuang, C. and Pouliot, J. (2011). "A two-dimensional deformable phantom for quantitatively verifying deformation algorithms." *Med Phys* 38(8): 4583-6.

Klein, E. E., Hanley, J., Bayouth, J., Yin, F. F., Simon, W., Dresser, S., Serago, C., Aguirre, F., Ma, L., Arjomandy, B., Liu, C., Sandin, C. and Holmes, T. (2009). "Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators." *Med Phys* 36(9): 4197-212.

Korreman, S., Rasch, C., McNair, H., Verellen, D., Oelfke, U., Maingon, P., Mijnheer, B. and Khoo, V. (2010). "The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: a practical and technical review and guide." *Radiother Oncol* 94(2): 129-44.

Kuban, D. A., Dong, L., Cheung, R., Strom, E. and De Crevoisier, R. (2005). "Ultrasound-based localization." *Semin Radiat Oncol* 15(3): 180-91.

Laird, N. M. and Ware, J. H. (1982). "Random-effects models for longitudinal data." *Biometrics* 38(4): 963-74.

Langen, K. M., Papanikolaou, N., Balog, J., Crilly, R., Followill, D., Goddu, S. M., Grant, W., 3rd, Olivera, G., Ramsey, C. R. and Shi, C. (2010). "QA for helical tomotherapy: report of the AAPM Task Group 148." *Med Phys* 37(9): 4817-53.

Langen, K. M., Pouliot, J., Anezinos, C., Aubin, M., Gottschalk, A. R., Hsu, I. C., Lowther, D., Liu, Y. M., Shinohara, K., Verhey, L. J., Weinberg, V. and Roach, M., 3rd (2003). "Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(3): 635-44.

Lapeyre, M., Marchesi, V., Mege, A., Aletti, P., Graff, P., Racadot, S., Noel, A. and Marchal, C. (2004). "Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures avec irradiation bilatérale du cou : résultats préliminaires." *Cancer Radiother* 8(3): 134-147.

Lee, C., Langen, K. M., Lu, W., Haimerl, J., Schnarr, E., Ruchala, K. J., Olivera, G. H., Meeks, S. L., Kupelian, P. A., Shellenberger, T. D. and Manon, R. R. (2008). "Assessment of parotid gland dose changes during head and neck cancer radiotherapy using daily megavoltage computed tomography and deformable image registration." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(5): 1563-71.

Lim, K., Small, W., Jr., Portelance, L., Creutzberg, C., Jurgenliemk-Schulz, I. M., Mundt, A., Mell, L. K., Mayr, N., Viswanathan, A., Jhingran, A., Erickson, B., De los Santos, J., Gaffney, D., Yashar, C., Beriwal, S., Wolfson, A., Taylor, A., Bosch, W., El Naqa, I. and Fyles, A. (2011). "Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(2): 348-55.

Lindstrom, J. M. and Bates, M. D. (1988). "Newton-Raphson and EM Algorithms for Linear Mixed-Effects Models for Repeated-Measures Data." *Journal of the American Statistical Association* 83(404): 1014-1022.

Lisbona, A. and Delpon, G. (2008). "Les doses dues à l'imagerie numérique pour le contrôle de positionnement du patient en radiothérapie : comment les prendre en compte ?" *Cancer/Radiothérapie* 12(8): 856-859.

Low, D. A., Harms, W. B., Mutic, S. and Purdy, J. A. (1998). "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions." *Med Phys* 25(5): 656-61.

Lu, W., Chen, M. L., Olivera, G. H., Ruchala, K. J. and Mackie, T. R. (2004). "Fast free-form deformable registration via calculus of variations." *Phys Med Biol* 49(14): 3067-87.

Mackie, T. R., Kapatoes, J., Ruchala, K., Lu, W., Wu, C., Olivera, G., Forrest, L., Tome, W., Welsh, J., Jeraj, R., Harari, P., Reckwerdt, P., Paliwal, B., Ritter, M., Keller, H., Fowler, J. and Mehta, M. (2003). "Image guidance for precise conformal radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(1): 89-105.

Mah, K., Caldwell, C. B., Ung, Y. C., Danjoux, C. E., Balogh, J. M., Ganguli, S. N., Ehrlich, L. E. and Tirona, R. (2002). "The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52(2): 339-50.

Maintz, J. B. and Viergever, M. A. (1998). "A survey of medical image registration." *Med Image Anal* 2(1): 1-36.

Marchesi, V., Serre, A. A., Huger, S., Peiffert, D. and Noel, A. (2012). "Comparison of the different modalities of the On Board Imager (MV, kV, CBCT)." *Physica Medica* 27: S11.

Marguet, M. (2009a). "Radiothérapie guidée par l'image : maitrise des éléments matériels - Application à l'analyse des conséquences dosimétriques dues aux variations anatomiques au cours de traitement ORL." PhD thesis - Université de Toulouse.

Marguet, M. and Bodez, V. (2009b). "Contrôle de qualité dans un système de tomographie conique de basse énergie (kV)." *Cancer Radiother* 13(5): 345-52.

Matsinos, E. and Kaissl, W. (2006). "The dual gain mode : a way to enhance the dynamic range of X-rays detectors." *eprint arXiv:physics/0607021*.

Mayles, P., Nahum, A. and Rosenwald, J. (2007). "Handbook of radiotherapy physics: Theorie and Practice."

Mechalakos, J., Lee, N., Hunt, M., Ling, C. C. and Amols, H. I. (2009). "The effect of significant tumor reduction on the dose distribution in intensity modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: a case study." *Med Dosim* 34(3): 250-5.

Melian, E., Mageras, G. S., Fuks, Z., Leibel, S. A., Niehaus, A., Lorant, H., Zelefsky, M., Baldwin, B. and Kutcher, G. J. (1997). "Variation in prostate position quantitation and

implications for three-dimensional conformal treatment planning." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38(1): 73-81.

Mohan, R., Zhang, X., Wang, H., Kang, Y., Wang, X., Liu, H., Ang, K. K., Kuban, D. and Dong, L. (2005). "Use of deformed intensity distributions for on-line modification of image-guided IMRT to account for interfractional anatomic changes." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(4): 1258-66.

Monod, C., Marchesi, V., Beckendorf, V., Peiffert, D., Noel, A. and Marchal, C. (2003). "Evaluation du positionnement des patients traités pour une radiothérapie conformationnelle de la prostate en décubitus sans contention et en procubitus avec contention " *Cancer Radiother* 7(Suppl 1): 143s.

Muacevic, A., Staehler, M., Drexler, C., Wowra, B., Reiser, M. and Tonn, J. C. (2006). "Technical description, phantom accuracy, and clinical feasibility for fiducial-free frameless real-time image-guided spinal radiosurgery." *J Neurosurg Spine* 5(4): 303-12.

Nijkamp, J., Marijnen, C., van Herk, M., van Triest, B. and Sonke, J. J. (2012). "Adaptive radiotherapy for long course neo-adjuvant treatment of rectal cancer." *Radiother Oncol* 103(3): 353-9.

Nijkamp, J., Pos, F. J., Nuver, T. T., de Jong, R., Remeijer, P., Sonke, J. J. and Lebesque, J. V. (2008). "Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(1): 75-82.

Nithiananthan, S., Brock, K. K., Daly, M. J., Chan, H., Irish, J. C. and Siewerdsen, J. H. (2009). "Demons deformable registration for CBCT-guided procedures in the head and neck: convergence and accuracy." *Med Phys* 36(10): 4755-64.

Nithiananthan, S., Schafer, S., Uneri, A., Mirota, D. J., Stayman, J. W., Zbijewski, W., Brock, K. K., Daly, M. J., Chan, H., Irish, J. C. and Siewerdsen, J. H. (2011). "Demons deformable registration of CT and cone-beam CT using an iterative intensity matching approach." *Med Phys* 38(4): 1785-98.

Orban de Xivry, J., Castadot, P., Janssens, G., Lee, J. A., Geets, X., Gregoire, V. and Macq, B. (2010). "Evaluation of the radiobiological impact of anatomic modifications during radiation therapy for head and neck cancer: can we simply summate the dose?" *Radiother Oncol* 96(1): 131-8.

Ourselin, S., Roche, A., Prima, S. and Ayache, N. (2000). "Block Matching : A general Framework to Improve Robustness of Rigid Registration of Medical Images " *Lect Notes Comput Sci.* 1935: 557-566.

Pennec, X., Cachier, P. and Ayache, N. (1999). "Understanding the "Demon's Algorithm" : 3D Non-Rigid registration by Gradient Descent." *2nd Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'99), Cambridge, UK*: 597-605.

Pouliot, J., Bani-Hashemi, A., Chen, J., Svatos, M., Ghelmansarai, F., Mitschke, M., Aubin, M., Xia, P., Morin, O., Bucci, K., Roach, M., 3rd, Hernandez, P., Zheng, Z., Hristov, D. and Verhey, L. (2005). "Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(2): 552-60.

Pouliot, J., Morin, O., Aubin, M., Aubry, J. F., Chen, J., Speight, J. and Roach, M., 3rd (2006). "[Megavoltage cone-beam CT: Recent developments and clinical applications]." *Cancer Radiother* 10(5): 258-68.

Raaymakers, B. W., Lagendijk, J. J., Overweg, J., Kok, J. G., Raaijmakers, A. J., Kerkhof, E. M., van der Put, R. W., Meijsing, I., Crijns, S. P., Benedosso, F., van Vulpen, M., de Graaff, C. H., Allen, J. and Brown, K. J. (2009). "Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: proof of concept." *Phys Med Biol* 54(12): N229-37.

Rasch, C., Steenbakkers, R. and van Herk, M. (2005). "Target definition in prostate, head, and neck." *Semin Radiat Oncol* 15(3): 136-45.

Rasch, C. R., Steenbakkers, R. J., Fitton, I., Duppen, J. C., Nowak, P. J., Pameijer, F. A., Eisbruch, A., Kaanders, J. H., Paulsen, F. and van Herk, M. (2010). "Decreased 3D observer variation with matched CT-MRI, for target delineation in Nasopharynx cancer." *Radiat Oncol* 5: 21.

Renard-Oldrini, S., Brunaud, C., Huger, S., Marchesi, V., Tournier-Rangeard, L., Bouzid, D., Harter, V. and Peiffert, D. (2012). "[Dosimetric comparison between the intensity modulated radiotherapy with fixed field and Rapid Arc of cervix cancer]." *Cancer Radiother* 16(3): 209-14.

Robar, J. L., Day, A., Clancey, J., Kelly, R., Yewondwossen, M., Hollenhorst, H., Rajaraman, M. and Wilke, D. (2007). "Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensity-modulated radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(4): 1121-30.

Rong, Y., Smilowitz, J., Tewatia, D., Tome, W. A. and Paliwal, B. (2009). "Dose calculation on kv cone beam ct images: an investigation of the hu-density conversion stability and dose accuracy using the site-specific calibration." *Med Dosim*.

Scherl, H., Koerner, M., Hofmann, H., Eckert, W., Kowarschik, M. and Hornegger, J. (2007). "Implementation of the FDK algorithm for Cone-Beam CT on the cell broadband engine architecture."

Schwartz, D. L., Garden, A. S., Thomas, J., Chen, Y., Zhang, Y., Lewin, J., Chambers, M. S. and Dong, L. (2012). "Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(3): 986-93.

Senkus-Konefka, E., Naczk, E., Borowska, I., Badzio, A. and Jassem, J. (2006). "Changes in lateral dimensions of irradiated volume and their impact on the accuracy of dose delivery during radiotherapy for head and neck cancer." *Radiother Oncol* 79(3): 304-9.

Serban, M., Heath, E., Stroian, G., Collins, D. L. and Seuntjens, J. (2008). "A deformable phantom for 4D radiotherapy verification: design and image registration evaluation." *Med Phys* 35(3): 1094-102.

Shah, A., Aird, E. and Shekhdar, J. (2012). "Contribution to normal tissue dose from concomitant radiation for two common kV-CBCT systems and one MVCT system used in radiotherapy." *Radiother Oncol* 105(1): 139-44.

Siewerdsen, J. H. and Jaffray, D. A. (2001). "Cone-beam computed tomography with a flat-panel imager: magnitude and effects of x-ray scatter." *Med Phys* 28(2): 220-31.

Sijbers, J. and Postnov, A. (2004). "Reduction of ring artefacts in high resolution micro-CT reconstructions." *Phys Med Biol* 49(14): N247-53.

Sims, R., Isambert, A., Gregoire, V., Bidault, F., Fresco, L., Sage, J., Mills, J., Bourhis, J., Lefkopoulos, D., Commowick, O., Benkebil, M. and Malandain, G. (2009). "A pre-clinical assessment of an atlas-based automatic segmentation tool for the head and neck." *Radiother Oncol* 93(3): 474-8.

Small, W., Jr., Mell, L. K., Anderson, P., Creutzberg, C., De Los Santos, J., Gaffney, D., Jhingran, A., Portelance, L., Schefter, T., Iyer, R., Varia, M., Winter, K. and Mundt, A. J. (2008). "Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(2): 428-34.

Sonke, J. J. and Belderbos, J. (2010). "Adaptive radiotherapy for lung cancer." *Semin Radiat Oncol* 20(2): 94-106.

Stapleford, L. J., Lawson, J. D., Perkins, C., Edelman, S., Davis, L., McDonald, M. W., Waller, A., Schreibmann, E. and Fox, T. (2010). "Evaluation of automatic atlas-based lymph node segmentation for head-and-neck cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(3): 959-66.

Steenbakkers, R. J., Duppen, J. C., Fitton, I., Deurloo, K. E., Zijp, L. J., Comans, E. F., Uitterhoeve, A. L., Rodrigus, P. T., Kramer, G. W., Bussink, J., De Jaeger, K., Belderbos, J. S., Nowak, P. J., van Herk, M. and Rasch, C. R. (2006). "Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(2): 435-48.

Stock, M., Palm, A., Altendorfer, A., Steiner, E. and Georg, D. (2012). "IGRT induced dose burden for a variety of imaging protocols at two different anatomical sites." *Radiother Oncol* 102(3): 355-63.

Stroom, J. C. and Heijmen, B. J. (2002). "Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report." *Radiother Oncol* 64(1): 75-83.

Thariat, J., Ramus, L., Maingon, P., Odin, G., Gregoire, V., Darcourt, V., Guevara, N., Orlanducci, M. H., Marcie, S., Poissonnet, G., Marcy, P. Y., Bozec, A., Dassonville, O., Castillo, L., Demard, F., Santini, J. and Malandain, G. (2012). "Dentalmaps:

automatic dental delineation for radiotherapy planning in head-and-neck cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(5): 1858-65.

Thirion, J. P. (1998). "Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons." *Med Image Anal* 2(3): 243-60.

TRM, I. H. (2008). "Cours de radiophysique médicale " IV - Tomodensitométrie.

Tsuji, S. Y., Hwang, A., Weinberg, V., Yom, S. S., Quivey, J. M. and Xia, P. (2010). "Dosimetric evaluation of automatic segmentation for adaptive IMRT for head-and-neck cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(3): 707-14.

Van Beek, S., van Kranen, S., Mencarelli, A., Remeijer, P., Rasch, C., van Herk, M. and Sonke, J. J. (2010). "First clinical experience with a multiple region of interest registration and correction method in radiotherapy of head-and-neck cancer patients." *Radiother Oncol* 94(2): 213-7.

Van Herk, M. (2004). "Errors and margins in radiotherapy." *Semin Radiat Oncol* 14(1): 52-64.

Van Herk, M., Remeijer, P., Rasch, C. and Lebesque, J. V. (2000). "The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(4): 1121-35.

Van Kranen, S., van Beek, S., Rasch, C., van Herk, M. and Sonke, J. J. (2009). "Setup uncertainties of anatomical sub-regions in head-and-neck cancer patients after offline CBCT guidance." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(5): 1566-73.

Van Zijtveld, M., Dirkx, M., Breuers, M., Kuipers, R. and Heijmen, B. (2010). "Evaluation of the 'dose of the day' for IMRT prostate cancer patients derived from portal dose measurements and cone-beam CT." *Radiother Oncol* 96(2): 172-177.

Varadhan, R., Karangelis, G., Krishnan, K. and Hui, S. (2013). "A framework for deformable image registration validation in radiotherapy clinical applications." *J Appl Clin Med Phys* 14(1): 4066.

Vemuri, B. C., Ye, J., Chen, Y. and Leonard, C. M. (2003). "Image registration via level-set motion: applications to atlas-based segmentation." *Med Image Anal* 7(1): 1-20.

Verellen, D., De Ridder, M., Tournel, K., Duchateau, M., Reynders, T., Gevaert, T., Linthout, N. and Storme, G. (2008). "An overview of volumetric imaging technologies and their quality assurance for IGRT." *Acta Oncol* 47(7): 1271-8.

Wang, H., Dong, L., Lii, M. F., Lee, A. L., de Crevoisier, R., Mohan, R., Cox, J. D., Kuban, D. A. and Cheung, R. (2005a). "Implementation and validation of a three-dimensional deformable registration algorithm for targeted prostate cancer radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(3): 725-35.

Wang, H., Dong, L., O'Daniel, J., Mohan, R., Garden, A. S., Ang, K. K., Kuban, D. A., Bonnen, M., Chang, J. Y. and Cheung, R. (2005b). "Validation of an accelerated

'demons' algorithm for deformable image registration in radiation therapy." *Phys Med Biol* 50(12): 2887-905.

Weltens, C., Menten, J., Feron, M., Bellon, E., Demaerel, P., Maes, F., Van den Bogaert, W. and van der Schueren, E. (2001). "Interobserver variations in gross tumor volume delineation of brain tumors on computed tomography and impact of magnetic resonance imaging." *Radiother Oncol* 60(1): 49-59.

Willoughby, T. R., Kupelian, P. A., Pouliot, J., Shinohara, K., Aubin, M., Roach, M., 3rd, Skrumeda, L. L., Balter, J. M., Litzenberg, D. W., Hadley, S. W., Wei, J. T. and Sandler, H. M. (2006). "Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(2): 528-34.

Wu, C., Jeraj, R., Olivera, G. H. and Mackie, T. R. (2002). "Re-optimization in adaptive radiotherapy." *Phys Med Biol* 47(17): 3181-95.

Wu, Q., Chi, Y., Chen, P. Y., Krauss, D. J., Yan, D. and Martinez, A. (2009). "Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(3): 924-32.

Yan, D. (2010). "Adaptive radiotherapy: merging principle into clinical practice." *Semin Radiat Oncol* 20(2): 79-83.

Yan, D., Vicini, F., Wong, J. and Martinez, A. (1997). "Adaptive radiation therapy." *Phys Med Biol* 42(1): 123-32.

Yang, Y., Schreibmann, E., Li, T., Wang, C. and Xing, L. (2007). "Evaluation of on-board kV cone beam CT (CBCT)-based dose calculation." *Phys Med Biol* 52(3): 685-705.

Yoo, S. and Yin, F. F. (2006). "Dosimetric feasibility of cone-beam CT-based treatment planning compared to CT-based treatment planning." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(5): 1553-61.

Zelefsky, M. J., Crean, D., Mageras, G. S., Lyass, O., Happersett, L., Ling, C. C., Leibel, S. A., Fuks, Z., Bull, S., Kooy, H. M., van Herk, M. and Kutcher, G. J. (1999). "Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy." *Radiother Oncol* 50(2): 225-34.

Zhang, T., Chi, Y., Meldolesi, E. and Yan, D. (2007). "Automatic delineation of on-line head-and-neck computed tomography images: toward on-line adaptive radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(2): 522-30.

Zheng, D., Ford, J. C., Lu, J., Lazos, D., Hugo, G. D., Pokhrel, D., Zhang, L. and Williamson, J. F. (2011). "Bow-tie wobble artifact: effect of source assembly motion on cone-beam CT." *Med Phys* 38(5): 2508-14.

ZitovÃ¡, B. and Flusser, J. (2003). "Image registration methods: a survey." *Image and Vision Computing* 21(11): 977-1000.

PUBLICATIONS ET AUTRES TRAVAUX

Articles

S. Huger, P. Graff, V. Harter, V. Marchesi, P. Royer, J.C Diaz, S. Aouadi, D. Wolf, D. Peiffert, and A. Noel, (2013). "Evaluation of the Block Matching deformable registration algorithm in the field of head-and-neck adaptive radiotherapy". *European Journal of Medical Physics;* **Doi: 10.1016/j.ejmp.2013.09.001**.

P. Graff, **S. Huger**, N. Kirby, J. Pouliot **(2013)**. "Radiothérapie adaptative ORL". *Cancer/Radiothérapie* ; Volume 17 ; Issue 5-6, pages 513-22.

V. Marchesi, A.A. Serre, **S. Huger**, D. Peiffert, A. Noel **(2012).** " Comparison of the different modalities of the On Board Imager (MV, kV, CBCT)". *European Journal of Medical Physics ;* Volume 27, Supplement 1, pages S11 [abstract]

P. Graff, **S. Huger**, J.C. Diaz, A. Noel, D. Wolf, D. Peiffert, S.S. Yom, J. Pouliot **(2012).** "Outil de détection automatique des patients justifiant une approche adaptative en cours de RCMI de la sphère ORL". *Cancer/Radiothérapie* ; Volume 16 ; Issue 5-6, page 518 [abstract].

S. Renard-Oldrini, C. Brunaud, **S. Huger**, V. Marchesi, L. Tournier-Rangeard, D. Bouzid, V.Harter, D. Peiffert **(2012).** "Dosimetric comparison between the intensity modulated radiotherapy with fixed field and Rapid Arc of cervix cancer"- *Cancer radiotherapy*; Volume 16 ; Issue 3, pages 209-14.

S. Huger, P. Graff, V. Marchesi, J.C. Diaz, D. Wolf, D. Peiffert, A. Noel **(2012).** "An automatic alert tool for head and neck patients requiring adaptive radiotherapy". *European Journal of Medical Physics ;* Volume 28, Supplement 1, pages S10-S11 [abstract]

S. Huger, P. Graff, V. Marchesi, D. Wolf, D. Peiffert, A. Noel **(2011).** " Adaptative radiotherapy in the head and neck cancers" *European Journal of Medical Physics ;* Volume 27, Supplement 1, pages S15 [abstract]

S. Huger, D. Bouzid, G. Hangard, V. Marchesi, A. Noel **(2011).** "Comparative study: volumetric arctherapy, tomotherapy and IMRT". *European Journal of Medical Physics ;* Volume 27, Supplement 1, pages S2-S3 [abstract]

Ces travaux ont fait l'objet d'une présentation :

- **Sous forme d'une présentation orale**

S. Huger. "Radiothérapie adaptative : Application aux cancers de la tête et du cou" Enseignement Post-Universitaire IGRT Nantes **(2013)**

P. Graff, **S. Huger**, N. Kirby, J. Pouliot. "Radiothérapie adaptative ORL". SFRO Paris **(2013).**

S. Huger, P. Graff, V. Marchesi, J.C Diaz, D. Wolf, D. Peiffert, A. Noel. "An automatic tool for the detection for Head and neck patients requiring adaptive radiotherapy" SFPM Strasbourg **(2012)**.

P. Graff, **S. Huger**, J.C. Diaz, A. Noel, D. Wolf, D. Peiffert, S.S. Yom, J. Pouliot **(2012).** "Outil de détection automatique des patients justifiant une approche adaptative en cours de RCMI de la sphère ORL". SFRO Paris **(2012)**.

S. Huger, P. Graff, V. Marchesi, D. Wolf, D. Peiffert, A. Noel. "Radiothérapie adaptative pour les cancers de la tête et du cou" SFPM Nantes **(2011)**.

S. Huger, D. Bouzid, G. Hangard, V. Marchesi, A. Noel. "Etude comparative : Arcthérapie, RCMI et Tomothérapie" SFPM Nantes **(2011)**.

AA. Serre, **S. Huger**, V. Marchesi, D. Peiffert, A. Noel "Comparaison des différentes stratégies d'utilisation de l'imagerie embarquée (MV, kV, CBCT) en radiothérapie". SFPM Nantes **(2011)**.

S. Huger, P. Graff, V. Marchesi, J.C Diaz, D. Wolf, D. Peiffert, A. Noel. "Radiothérapie adaptative appliquée aux cancers de la tête et du cou" Groupe de recherche Imagiv, Paris **(2011)**.

- **Sous forme de poster** :

S. Huger, P. Graff, V. Harter, P. Royer, V. Marchesi, J.C Diaz, D. Wolf, D. Peiffert, A. Noel. "Evaluation de la précision d'un recalage non-linéaire pour la radiothérapie adaptative des cancers de la tête et du cou". SFPM Strasbourg **(2012)**.

S. Huger, P. Graff, V. Marchesi, D. Wolf, D. Peiffert, A. Noel. "A tool for management of Dose Guided RadioTherapy (DGRT) for Head and Neck IMRT patients". Estro Barcelone **(2012)**.

P. Graff, **S. Huger**, A Noel, D. Wolf, D. Peiffert, S.S. Yom, J. Pouliot. "A tool for the daily management of Dose Guided RadioTherapy for Head and Neck IMRT patients". ASTRO Boston **(2012)**.

D. Bouzid, **S. Huger**, V. Marchesi, V. Beckendorf, A. Noel. "Valider la fiabilité d'une délinéation automatique des structures d'un patient à partir d'un recalage élastique utilisant l'algorithme « SuperBaloo dense ». SFRO Paris **(2011)**.

M.V. Moreau-Claeys, **S. Huger**, J. Lostette, L.Tournier-Rangeard, G. Boutenbat, V. Marchesi, D. Peiffert. " Evaluation du bénéfice dosimétrique secondaire à la mise en œuvre de la technique de RCMI dans le cancer du canal anal". 21ème congrès national de la SFRO **(2010)**.

Auteur Sandrine HUGER

Titre Adaptation interactive d'un traitement de radiothérapie par imagerie volumique : Développement et validation d'outils pour sa mise en œuvre en routine clinique

Directeur de thèse : Dr Alain Noel
Co-directeur de thèse : Pr Didier Peiffert
Co-encadrant : Dr Pierre Graff

Résumé
Les changements anatomiques des patients au cours du traitement de radiothérapie peuvent engendrer des conséquences dosimétriques significatives sur les volumes cibles (VC) ou les organes à risques (OARs). Le processus de radiothérapie adaptative peut compenser ces variations, cependant son déploiement en clinique est ralentit par une charge de travail supplémentaire considérable pour les équipes médicales et aucun logiciel n'est disponible pour une utilisation en clinique. Nous avons développé un outil d'alerte dosimétrique in vivo simple permettant d'identifier rapidement les situations où une adaptation de traitement est requise pour un patient. L'évaluation dosimétrique des traitements délivrés a été réalisée sur l'imagerie embarquée 3D (CBCT) dont la précision des calculs de dose a dû être évaluée. L'outil d'alerte permet de s'affranchir d'une nouvelle délinéation de volumes d'intérêt et est basé sur des critères objectifs et quantifiables constitués par le dépassement des limites dosimétriques définies pour chacun des volumes considérés. La précision et la détectabilité de l'outil ont été validées puis il a été appliqué dans une étude rétrospective de 10 patients ORL afin de surveiller l'administration du traitement et d'identifier les patients pour lesquels une adaptation du traitement aurait pu être envisagée.
Dans son implémentation clinique, le processus de radiothérapie adaptative requiert des algorithmes de recalage déformable capable de suivre les déformations locales d'un patient se produisant au cours du traitement, seulement leur utilisation n'est pas encore validée. Nous avons procédé à l'évaluation de la précision d'un algorithme de recalage déformable, de type Block Matching présentant l'avantage d'être adapté à l'imagerie multimodale CT/CBCT, en comparaison par rapport à un algorithme de recalage rigide. Une étude a été menée pour 10 patients ORL en se basant sur la comparaison de contours de volumes d'intérêt pour 76 CBCT. Les paramètres de similarité utilisés consistaient en l'Indice de Similarité Dice, la distance de Hausdorff robuste (en mm) et la différence de volume absolu (en cm^3).
Mots clés : IGRT, DGRT, ART, imagerie 3D, alerte dosimétrique, recalage déformable d'images, ORL

Abstract
Changing anatomy during radiotherapy can lead to significant dosimetric consequences for organs at risk (OARs) and/or target volumes. Adaptive radiotherapy can compensate for these variations however its deployment for clinical work is hampered by the increased workload for the medical staff and there is still no commercialized software available for clinical use. We developed a simple in vivo dosimetric alert tool allowing rapid identification of patients who might benefit from an adaptive radiotherapy. Dosimetric evaluation of delivered treatment has been conducted onto 3D on board imaging (CBCT) whose dose calculation accuracy has been evaluated. The tool does not require a new volume of interest delineation. Tool alert is based on objectives and quantifiable criteria defined by the exceeding volumes of interest dose thresholds. Tool precision and detectability have been validated and applied in a retrospective study on 10 head and neck patients. The tool allows detecting patients where an adaptive treatment could have been considered.
In its clinical implementation, adaptive radiotherapy process requires deformable matching algorithms to follow patient local's deformations occurring during treatment. Nevertheless, their use has not been validated. We conducted an evaluation of the Block Matching deformable algorithm, suitable for multimodality imaging (CT/CBCT), in comparison to rigid algorithm. A study has been conducted for 10 head and neck patients based on volume of interest contours comparison for 76 CBCT. Similarity parameters used consisted on Dice Similarity Index, Robust Hausdorff Distance (in mm) and the absolute volume difference (in cc).
Key Words: IGRT, DGRT, ART, 3D imaging, dosimetric alert, deformable image matching, ORL.