



HAL
open science

Radiothérapie 4D et optimisation des traitements : prise en compte des mouvements inter- et intrafractions

Marlène Gilles

► **To cite this version:**

Marlène Gilles. Radiothérapie 4D et optimisation des traitements : prise en compte des mouvements inter- et intrafractions. Médecine humaine et pathologie. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2016. Français. NNT : 2016BRES0034 . tel-01448756

HAL Id: tel-01448756

<https://theses.hal.science/tel-01448756>

Submitted on 28 Jan 2017

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

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



université de bretagne
occidentale

UNIVERSITE
BRETAGNE
LOIRE

THÈSE / UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

sous le sceau de l'Université européenne de Bretagne

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Mention : Biologie-Santé

École Doctorale SICMA

présentée par

Marlène GILLES

Préparée au Laboratoire de Traitement de
l'Information Médicale (LaTIM, UMR 1101)

Radiothérapie 4D et optimisation des traitements : prise en compte des mouvements inter- et intrafractions

Thèse soutenue le 22/06/2016

devant le jury composé de :

Frédéric LAMARE

Ingénieur de recherche, CHU de Bordeaux / *Rapporteur*

George KONTAXAKIS

Professeur, Universidad Politécnica de Madrid / *Rapporteur*

Philippe DESPRÉS

Professeur, Université de Laval, Québec / *Examineur*

Dimitris VISVIKIS

Directeur de recherche (DR1), INSERM Brest / *Directeur de thèse*

Hadi FAYAD

Maître de conférence HDR, UBO / *Encadrant de la thèse*

Nicolas BOUSSION

Physicien hospitalier HDR, CHRU Brest / *Encadrant de la thèse*

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier le LaTIM, dirigé par M. Eric Stindel, de m'avoir permis de préparer et de soutenir cette thèse.

Je tiens à remercier chaleureusement Dimitris Visvikis de m'avoir accueillie au sein de son équipe pour travailler sur un sujet aussi vaste et passionnant que celui-ci et de m'avoir accordé sa confiance tout au long de cette thèse.

Merci également à Hadi Fayad et Nicolas BouSSION pour leur encadrement et la liberté qu'ils m'ont laissée pour mener à bien ces travaux.

Un très grand merci aux membres du jury de m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail, à M. Philippe Després président du jury ainsi qu'aux rapporteurs M. George Kontaxakis et M. Frédéric Lamare qui ont pris le temps de lire et de commenter mon manuscrit.

Je remercie Brest Métropole et Siemens qui ont cofinancé cette thèse.

Je voudrais aussi remercier le service de radiothérapie pour son accueil et son aide, que ce soit pour comprendre le contexte de mon sujet de thèse, m'apprendre les rudiments de la planification de traitements ou me permettre d'acquérir les données nécessaires à la conduite de mes différentes études. Merci infiniment à Petra, sans qui l'obtention de données et le recrutement de patients auraient été bien plus difficiles.

Merci également aux membres du CERV de m'avoir accueillie cette dernière année et de m'avoir permis d'intégrer leur équipe pédagogique. Merci à Marc Parenthöen et Jacques Tisseau pour leurs conseils, ainsi qu'à Gireg de m'avoir introduite auprès de cette équipe.

REMERCIEMENTS

Merci à tous les membres du LaTIM que j'ai croisés au cours de cette thèse pour les bons moments passés ensemble. Merci aussi à tous mes amis musiciens pour les agréables soirées en leur compagnie qui m'ont permis d'aborder plus sereinement les défis posés par cette thèse.

Je souhaite également remercier les professeurs ayant participé à mon parcours. Je pense notamment à Christophe Collet et à Marc Garbey qui, en m'offrant la possibilité de partir à Houston dans le cadre du projet Atlantis, m'ont permis de découvrir le domaine passionnant de la recherche appliquée en clinique qui m'a conduit à cette thèse.

Merci à Patrick Vannier, membre de l'Académie française, que j'ai contacté pour orthographier correctement le titre de cette thèse.

Pour finir, je tiens à remercier ma famille et plus particulièrement mes parents qui m'ont toujours soutenue dans mes choix et dans mon travail. Un merci tout particulier à mon papa pour la relecture de cette thèse. Merci aussi à toi Erwan, pour ta patience et ton soutien qui m'ont été précieux en cette fin de thèse.

Table des matières

Table des figures	V
Liste des tableaux	VII
Liste des symboles	IX
Résumé / Abstract	X
Introduction	1
1 Radiothérapie	3
1.1 Généralités	3
1.1.1 Le cancer	3
1.1.2 La radiothérapie	4
1.1.3 L'accélérateur linéaire : principe et fonctionnement	10
1.2 Déroulement de la radiothérapie	12
1.2.1 Les examens pré-traitement	13
1.2.2 La planification du traitement	15
1.2.3 Les séances de traitement	24
1.3 L'évaluation et la comparaison des plans de traitement	25
1.3.1 Les isodoses	25
1.3.2 Les histogrammes dose-volume	25
1.3.3 Les différents indices	28
1.4 Conclusion	36
2 Les enjeux de la radiothérapie	37
2.1 Les problématiques de la radiothérapie externe	37

TABLE DES MATIÈRES

2.1.1	Le repositionnement quotidien du patient	37
2.1.2	Les mouvements du patient	38
2.1.3	Le temps de traitement	39
2.2	Les outils existants	39
2.2.1	Les outils pour le repositionnement	39
2.2.2	Les outils pour le contrôle des mouvements liés à la respiration	44
2.2.3	La problématique temporelle	55
2.3	Conclusion	55
3	Repositionnement	57
3.1	Description du système	58
3.2	Evaluation de la précision du système - table de traitement 3 DDL	60
3.2.1	Données cliniques	60
3.2.2	Traitement des données	61
3.2.3	Recalage des nuages de points	61
3.2.4	Comparaisons	62
3.2.5	Résultats	64
3.2.6	Discussion	67
3.3	Evaluation de la précision du système - table de traitement 6 DDL	71
3.3.1	Données	71
3.3.2	Ajustements liés à l'augmentation des DDL	71
3.3.3	Comparaisons	73
3.3.4	Résultats	80
3.3.5	Discussion	85
3.4	Conclusion et perspectives	89
4	Dosimétrie et prise en compte des mouvements respiratoires	91
4.1	Etat de l'art	92
4.2	Les TPS (<i>Treatment Planning System</i>)	94
4.3	Le mouvement des organes à risques	94
4.3.1	Base de données	94
4.3.2	Plans de traitement	95
4.3.3	Evaluation dosimétrique	96
4.3.4	Résultats	98
4.3.5	Discussion	102

4.4	RCMI en <i>gating</i> multiphases	103
4.4.1	Données	104
4.4.2	Plans de traitement et obtention des cartes de dose	105
4.4.3	Comparaisons	107
4.4.4	Résultats	108
4.4.5	Discussion	110
4.5	Conclusion et perspectives	112
5	Modèle patient-spécifique	115
5.1	Description du modèle	116
5.1.1	Création du modèle	116
5.1.2	Application du modèle	119
5.2	Validation avec les données de la SR4000	119
5.2.1	Données anatomiques	119
5.2.2	Obtention des données externes	120
5.2.3	Analyse des données	121
5.2.4	Résultats	122
5.2.5	Discussion	126
5.3	Modèle sur des données CBCT	127
5.3.1	Données	128
5.3.2	Méthodes	128
5.3.3	Comparaisons	131
5.3.4	Résultats	131
5.3.5	Discussion	138
5.4	Conclusion et perspectives	140
	Conclusion	143
5.4.1	Synthèse des travaux	143
5.4.2	Perspectives	145
	Communications	147
	Bibliographie	149

Table des figures

1.1	Gordon Isaac, premier patient traité avec un accélérateur linéaire de particules.	8
1.2	Représentation d'un collimateur multilames de chez Varian, le Millenium TM MLC composé de 120 lames. <i>Image issue du site internet de Varian [1].</i>	11
1.3	Définition de la pénombre d'un faisceau à partir de son profil de dose.	12
1.4	Les étapes du traitement du cancer par radiothérapie.	13
1.5	Définition des différents volumes tumoraux.	16
1.6	Exemple de plan comprenant 6 faisceaux, tous orientés vers l'isocentre de traitement : (a) Vue 2D sur une coupe transversale, (b) Vue 3D.	18
1.7	Variation du rendement en profondeur en fonction de l'énergie des faisceaux [2].	18
1.8	Lames du collimateur entourant le volume à irradier.	19
1.9	Définition de l'angle α d'un filtre en coin.	20
1.10	Principe de la planification directe (gauche) et indirecte (droite). En vert, les étapes réalisées par l'utilisateur et en bleu, celles réalisées par le logiciel de planification.	22
1.11	Exemple de <i>Digitally Reconstructed Radiographs</i> (DRR) créée à partir d'une TDM pré-traitement pour un faisceau antéro-postérieur (Eclipse, v.11).	23
1.12	Exemple d'isodoses obtenues après calcul de la dose pour une balistique donnée (Eclipse, v.11) : l'isodose 95% inclut totalement le volume tumoral délimité en rouge.	26
1.13	DVH cumulatif avec les limites de doses tolérées pour le poumon sain et la dose minimale D_{min} devant être reçue par le PTV.	27
1.14	Représentation graphique de l'indice NTCP. L'ensemble de l'aire jaune et de l'aire bleue représente 100% de la population.	34
2.1	Repositionnement à l'aide de lasers. Ici, les points de tatouage sont remplacés par des marques directement notées sur le masque de contention. Image extraite du film "Quelques heures de printemps" de Stéphanie Brizé.	40

TABLE DES FIGURES

2.2 Caméra ToF SR400 envoyant et recevant des pulses de lumière infrarouge. 43

2.3 Salle de traitement avec les deux caméras ToF filmant le patient. 44

2.4 Spiromètre avec retour visuel du cycle respiratoire et indications pour le blocage respiratoire.
Image extraite d'une vidéo présentée sur le site de Dyn'R [3]. 45

2.5 Système de compression abdominale. Image extraite du site de Orfit [4]. 46

2.6 *Gating* : l'irradiation est déclenchée lorsque le signal respiratoire se trouve entre les deux seuils
prédéfinis. 47

2.7 (a) Le Cyberknife avec son bras articulé [5], (b) Le système Vero avec tête d'irradiation à 2
degrés de liberté située dans l'anneau [6], (c) TrueBeam STx avec son imageur portal rétracté,
images ExacTrac en cours d'acquisition (les sources sont situées dans le sol et les capteurs sont
fixés au plafond) [7]. 49

2.8 Reconstruction des TDM correspondant à chaque phase respiratoire à partir d'une TDM 4D. . 52

2.9 Modèle construit à partir d'une TDM 4D d'un patient et de données subsidiaires (signal respi-
ratoire, point le plus haut du diaphragme, surfaces ...) et appliqué à ce même patient sur une
donnée subsidiaire à un temps t 53

2.10 Schéma général du modèle global : le modèle est d'abord construit avec les données TDM 4D de
plusieurs patients puis appliqué à l'aide des deux phases TDM extrêmes d'un nouveau patient
et des données externes. Ici, seule la partie expiration du cycle respiratoire est représentée. . . . 54

3.1 Etapes de calibrage du système stéréo de caméras ToF. 59

3.2 Différentes étapes permettant de mesurer les décalages de table appliqués au cours d'une séance
de radiothérapie. 63

3.3 Translations mesurées le long des 3 axes vs. amplitudes des translations appliquées. 66

3.4 Cube placé sur la table de traitement après calibrage du système en 6D : l'isocentre est situé
sur le coin supérieur droit et les axes de rotation suivent les arêtes du cube. 72

3.5 Représentation de la table de traitement 6D. En bleu, le socle tournant autour de l'axe z et le
plateau assurant les translations ; en rouge, le plateau et son support assurant le tangage et le
roulis. Le centre de rotation du plateau supérieur est dans un premier temps confondu avec le
point de coordonnées $(0,0,0)$ 74

3.6 Tangage autour du zéro de la table : la zone à traiter, initialement centrée sur l'isocentre de
traitement, se retrouve déplacée. La flèche verte représente la compensation à appliquer pour
que cette zone revienne sur l'isocentre. 75

3.7 Mannequin filmé par le système (rouge) et les points de contrôle des B-Splines (bleu). 82

3.8	Superposition des images finales, filmée et reconstruite, d'un patient. Les erreurs sont plus visibles sur les extrémités du nuage de points, comme aux endroits indiqués par les flèches jaunes.	85
3.9	Vue transversale du fantôme sur la table de traitement pour deux angulations du bras de l'accélérateur.	88
4.1	Vues coronale (haut) et transverse (bas) des scanners TDM utilisés pour les comparaisons. (a) inspiration complète acquise, (b) expiration complète acquise, (c) image modifiée.	95
4.2	Exemple de situation où la valeur des indices FCTS et FSTS est optimale sans avoir de couverture lésionnelle optimale. Vert : tissu sain, Noir : volume tumoral, Rouge : isodose de référence.	98
4.3	Indices de conformation pour le plan de traitement tenant compte de tous les mouvements anatomiques comparés à celui où l'on fait l'hypothèse que seule la tumeur se déplace.	100
4.4	Erreurs relatives (a) et différences en Gray (b) entre le plan de traitement tenant compte de tous les mouvements anatomiques comparé à celui où l'on fait l'hypothèse que seule la tumeur se déplace.	101
4.5	Différents plans de traitement comparés : (a) 1-phase (b) 2-phases (c) 3-phases.	104
4.6	Différentes étapes pour reconstruire les cartes de dose finales correspondant au plan de traitement multiphasés.	106
4.7	Comparaison des doses moyennes obtenues avec les différents plans. a) 2-phases par rapport à 1-phase, b) 3-phases par rapport à 1-phase, et c) <i>mean-CT</i> par rapport à 1-phase.	108
4.8	Comparaison des DVH obtenus avec les différents plans. (a) tumeur fixe dans le temps, (b) tumeur mobile avec changement de volume au cours du cycle respiratoire.	109
4.9	Comparaisons des doses aux points de tolérance. a) 2-phases par rapport à 1-phase, b) 3-phases par rapport à 1-phase, et c) <i>mean-CT</i> par rapport à 1-phase.	110
4.10	(a) masque du CTV créé à partir des contours tracés manuellement, (b) masque du CTV créé à partir des phases déformées par recalage élastique, et (c) leur différence.	111
5.1	Caméra temps de vol installée devant le scanner pour filmer le patient passant dans l'anneau où l'imagerie TDM est réalisée.	120
5.2	Profils tracés au niveau du diaphragme sur l'image acquise, sur celle reconstruite via le modèle et sur la TDM interpolée.	122
5.3	Coefficients de corrélation mesurés entre les images créées et la TDM acquise.	123
5.4	Distances mesurées entre les points de repère anatomiques de l'image de référence et celles recrées.	124
5.5	Comparaison des DVH obtenus sur la TDM initiale et celle reconstruite pour (a) un plan de radiothérapie conformationnel, (b) un plan en RCMI et (c) un plan VMAT.	125

TABLE DES FIGURES

5.6 Signal respiratoire obtenu à partir des surfaces ToF pour différentes positions du bras de l'accélérateur. 129

5.7 Application des modèles *B1* et *B2* de chaque modalité. R1 et R2 sont les recalages des CBCT sur les TDM. 130

5.8 Application du modèle sur une surface ayant servi à sa création ; comparaison entre le CBCT original et celui reconstruit. 132

5.9 Application du modèle sur une surface ayant servi à sa création ; une erreur liée aux artéfacts est repérée par la flèche rouge. 132

5.10 Comparaison des profils tracés au niveau du diaphragme pour chaque phase et pour l'image reconstruite via le modèle. Les phases 1, 3, et 4 ont été utilisées pour la création du modèle contrairement à la phase 2. 133

5.11 (a) Comparaison des profils tracés au niveau du diaphragme pour chaque phase et pour l'image reconstruite via le modèle. Les phases 1, 2, et 4 ont été utilisées pour la création du modèle (b) phase 4 reconstruite, le bruit visualisé au niveau du diaphragme explique les erreurs observées sur les profils. 133

5.12 Création du modèle avec une image de référence recalée puis application de celui-ci sur une surface n'ayant pas servi à sa création. Trois cas de figure obtenus sont présentés ici. 134

5.13 Superposition des images kV et DRR en augmentant progressivement la transparence de l'image kV. 135

5.14 Profils tracés au niveau du diaphragme sur l'image kV, sur la DRR reconstruite via le modèle et sur les DRR correspondant à différentes phases respiratoires (phase 1 : inspiration totale, phase 3 : expiration totale). 135

5.15 Cartes représentant les déformations appliquées à l'image de référence pour créer la nouvelle image. Les déformations sont représentées pour les modèles CT et CBCT selon les axes *x*, *y*, *z*, et pour la norme totale. 136

5.16 Vue frontale représentant les déformations appliquées à l'image de référence pour créer la nouvelle image. La norme totale des déformations est représentée pour les modèles CT et CBCT. . 137

5.17 Images reconstruites via le modèle appliqué à une modalité suivi d'un recalage élastique pour revenir à l'autre modalité. 137

5.18 Erreur relative mesurée entre les vecteurs de déformation obtenus en recalant les images CBCT et CT, initiales et reconstruites dans le cas où l'image CBCT initiale présente des artéfacts "en ligne" ou "en rond". 138

5.19 Images reconstruites via le modèle sur une modalité suivi d'un recalage élastique pour revenir à l'autre modalité. 138

5.20 Profils mesurés au niveau du diaphragme. Les profils (a) et (b) sont ceux correspondant aux modèles appliqués sur la TDM pour deux localisations différentes, les profils de la sous-image (c) sont ceux correspondant aux modèles appliqués sur le CBCT. 139

Liste des tableaux

3.1	Répartition des fractions par patient et par localisation.	61
3.2	Erreurs des mesures de déplacement (écart-type) mesurées avec notre système stéréo sur les 3 axes.	65
3.3	Différence entre les valeurs de déplacement prédites avec notre système stéréo et celles appliquées en clinique sur les 3 axes. Vérité terrain : recalage sur kV.	67
3.4	Différence entre les valeurs de déplacement prédites avec notre système stéréo et celles appliquées en clinique sur les 3 axes. Vérité terrain : recalage sur CBCT.	67
3.5	Déplacements appliqués à la table.	81
3.6	Norme moyenne \pm écart-type en mm entre les deux images “finales”.	81
3.7	Norme moyenne \pm écart-type en mm entre les points de contrôle des B-Splines.	82
3.8	Norme moyenne \pm écart-type en mm pour l’ICP appliqué entre l’image initiale et l’image transformée par <i>matTB</i>	83
3.9	Résultats obtenus sur les données patients avec les trois comparaisons testées sur fantôme. . . .	84
3.10	Norme moyenne \pm écart-type en mm pour l’ICP appliqué entre l’image initiale et l’image transformée par <i>matTB</i>	84
4.1	Caractéristiques des tumeurs.	99
4.2	Comparaison des indices FCTS et FSTS des plans 2 et 3.	100
4.3	Contraintes de doses imposées au TPS pour l’optimisation des plans de traitement.	105
5.1	Valeurs obtenues (en Gy ou en cm^3) aux points de tolérance pour des plans de traitement réalisés sur la TDM initiale et celle reconstruite. Le pourcentage d’erreur par rapport au volume de la structure ou à la dose prescrite est donné sous le nom “erreur”.	126

Liste des symboles

CBCT Cone Beam Computed Tomography

CTV Clinical Target Volume

DDL Degré De Liberté

DMLC Dynamic MLC

DRR Digitally Reconstructed Radiographs

DVH Histogramme Dose-Volume (*HDV* en français)

EPID Electronic Portal Imaging Device

EUD Equivalence Uniform Dose

FCL Facteur Volumique de Couverture Lésionnelle

FCTS Facteur de Conformation des Tissus Sains

gEUD generalized EUD

GTV Gross Tumor Volume

ICP Iterative Closest Point

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

ITV Internal Target Volume

kV Kilovoltage

MIP Maximal Intensity Projection

MLC Multileaf collimator (collimateur multilames)

MV Megavoltage

MVCT Megavoltage Computed Tomography

LISTE DES SYMBOLES

<i>NTCP</i>	Normal Tissue Complication Probability
<i>OARs</i>	Organes à Risque
<i>ORL</i>	Oto-Rhino-Laryngologie
<i>PCA</i>	Principal Component Analysis
<i>PTV</i>	Planning Target Volume
<i>RCMI</i>	Radiothérapie Conformationnelle à Modulation d'Intensité
<i>RPM</i>	Real-Time Position Management
<i>RTOG</i>	Radiation Therapy Oncology Group
<i>SALT</i>	Sainte-Anne, Lariboisière, Tenon
<i>SUF</i>	Sous-Unité Fonctionnelle
<i>TCP</i>	Tumor Control Probability
<i>TDM</i>	Tomodensitométrie
<i>TEP</i>	Tomographie par Emission de Positons
<i>ToF</i>	Time of Flight
<i>TPS</i>	Treatment Planing System
<i>UH</i>	Unité Hounsfield
<i>UM</i>	Unité Moniteur
<i>US</i>	Ultrason
<i>VMAT</i>	Volumetric Modulated Arc Therapy

Résumé

La radiothérapie qui représente un des traitements principaux des cancers consiste à détruire les cellules tumorales par des radiations. Elle est délivrée sur plusieurs séances et nécessite une précision de plus en plus importante dans la localisation de la tumeur pour ne pas endommager les tissus sains avoisinants par des doses toujours plus élevées. Deux enjeux sont alors cruciaux : le positionnement quotidien du patient et le suivi de sa tumeur si celle-ci est mobile. Dans ce travail, nous abordons ces deux points en proposant tout d'abord un système de repositionnement précis et non irradiant. Ce système est composé de deux caméras temps de vol qui permettent une acquisition surfacique du patient à une fréquence pouvant atteindre les 50 Hz. Nous proposons ensuite une nouvelle approche de traitement prenant en compte les mouvements de la tumeur et des tissus sains tout en gardant à l'esprit que le temps de délivrance de traitement ne doit pas être trop augmenté. Nous combinons alors une irradiation par modulation d'intensité qui protège les tissus non tumoraux avec une irradiation délivrée sur une seule phase respiratoire. La nouveauté consiste ici à reproduire ce schéma sur plusieurs phases afin de stopper l'irradiation un minimum de temps par cycle respiratoire et donc d'achever la délivrance du traitement plus rapidement. Nous terminons par l'évaluation d'un modèle respiratoire créé et appliqué à nos données cliniques qui pourrait, couplé au système et au traitement proposés dans cette thèse, augmenter leurs performances en fournissant des informations anatomiques en temps réel.

Mots-clés : radiothérapie, mouvements du patient, mouvements respiratoires, repositionnement, temps de vol, recalages, ICP, modèle respiratoire, plans de traitement, dosimétrie, traitement de l'image

Abstract

4D radiotherapy and treatment optimization : accounting for inter and intra fraction motions

Radiation therapy is one of the principal cancer treatments which uses radiations to kill cancerous cells. It is delivered over several days and requires an increasing tumor location accuracy in order irradiate well the tumor while protecting the surrounding healthy tissues. Therefore, we have to deal with two major issues : daily patient positioning and tumor motion management. As a first step, we propose an accurate non irradiant system for patient positioning. This system is composed of two time of flight cameras which acquire the patient surface at a frequency of 50 Hz. Then, we suggest a new treatment method that accounts for tumor and healthy tissue motion without increasing treatment duration. For this purpose, we combine an intensity modulated radiation therapy to the gating technique that delivers radiations on a unique respiratory phase. Our contribution consists on reproducing this scheme on several phases while increasing irradiation time efficiency. Finally, we evaluate a breathing model created and validated on our clinical datasets. This model, if coupled with our previous developments, could improve their accuracy by offering a real-time anatomical motion tracking.

Keywords : Radiotherapy, patient motion, breathing motion, patient positioning, time of flight, registrations, ICP, breathing model, treatment plans, dosimetry, image processing

Introduction

La radiothérapie est un traitement par radiations, prescrit pour une majorité des cancers. Elle peut être employée seule ou en combinaison avec d'autres traitements tels que la chimiothérapie ou la chirurgie. La délivrance de rayonnements ionisants a pour but de détruire les cellules tumorales tout en préservant au mieux les tissus sains qui entourent la tumeur. Ce traitement est généralement fractionné et délivré sur plusieurs jours voire semaines. Sa planification se fait à partir d'un scanner du patient qui doit donc toujours être repositionné de la même façon afin que le traitement délivré corresponde bien au traitement planifié. En effet, une erreur de positionnement entraînerait la délivrance de radiations dans une zone potentiellement saine et ne traiterait pas la tumeur dans son intégralité ce qui augmenterait les risques de rechute. Le repositionnement quotidien du patient se fait actuellement à l'aide de lasers qui se croisent sur des points de tatouage dessinés sur le patient. Il est ensuite affiné par l'acquisition d'images permettant la visualisation de l'anatomie du patient. Cette technique étant irradiante, de nouvelles technologies ont fait leur apparition dans le but de diminuer le nombre d'images acquises. Deux d'entre elles privilégient l'analyse de la surface du patient qui ne nécessite pas de rayonnement et sont totalement non invasives. C'est dans leur lignée que s'inscrit le système composé de deux caméras temps de vol pouvant filmer le patient en temps réel développé dans notre laboratoire. L'intérêt de ce système comparé aux précédents est sa fréquence d'acquisition qui permet, non seulement le repositionnement quotidien du patient, mais aussi le suivi de ses mouvements pouvant altérer sa bonne position ainsi que le suivi de ses mouvements respiratoires. Ces derniers sont une deuxième source de préoccupation en radiothérapie car, selon l'emplacement de la tumeur, celle-ci peut se déplacer avec les mouvements respiratoires et ainsi sortir de la zone de radiations. Des marges de sécurité sont alors définies autour de la tumeur mais leur extension reste tout de même limitée par la toxicité engendrée sur les tissus sains qui l'entourent. Ainsi, la diminution du mouvement de la tumeur par compression abdominale, son traitement déclenché uniquement lorsque celle-ci passe dans la zone prédéfinie, ou le suivi tumoral sont employés en clinique. De nombreux développements autour du suivi de la tumeur pendant l'irradiation sont en cours et font généralement appel à des modèles prédictifs du mouvement. Dans cette optique, notre système de caméras peut apporter des informations surfaciques rendant compte du mouvement respiratoire du patient,

afin d'aider à la localisation de la tumeur.

Cette thèse s'articule autour de 5 chapitres dont les deux premiers font état du contexte et de l'état de l'art. Les trois suivants développent nos contributions dans le domaine du suivi des mouvements inter- (repositionnement quotidien) et intra- (suivi des mouvements respiratoires) fractions. Le premier chapitre explique le contexte médical et décrit les étapes de la radiothérapie, de sa prescription à la délivrance du traitement. Les différents outils de comparaisons de plans de traitement y sont également présentés. Le deuxième chapitre porte davantage sur le contexte scientifique en introduisant les problématiques liées à la radiothérapie externe et les outils disponibles pour y répondre. Dans le troisième chapitre, nous évaluerons la précision du système de caméras temps de vol développé au laboratoire avec, dans un premier temps, l'analyse d'un déplacement à 3 degrés de liberté au travers de données cliniques, et dans un second temps, l'étude de déplacements à 6 degrés de liberté. Le chapitre 4 porte sur la prise en compte des mouvements intrafractions. La première partie est consacrée à la démonstration que le suivi de la tumeur seule pendant l'irradiation peut s'avérer insuffisant. Nous proposons alors en seconde partie, une solution permettant de prendre en compte l'intégralité des mouvements anatomiques du patient pendant son traitement. Finalement, nous tenterons dans le chapitre 5, de valider un modèle de respiration patient-spécifique préalablement développé dans notre laboratoire, à partir des données issues de nos caméras sur deux types de modalités : la tomодensitométrie et le "*cone beam computed tomography*". Nous concluons par le rappel des études effectuées et nous proposerons des perspectives afin de compléter ces travaux en vue d'un éventuel transfert de ces développements en clinique.

Chapitre 1

Radiothérapie

Sommaire

1.1 Généralités	3
1.1.1 Le cancer	3
1.1.2 La radiothérapie	4
1.1.3 L'accélérateur linéaire : principe et fonctionnement	10
1.2 Déroulement de la radiothérapie	12
1.2.1 Les examens pré-traitement	13
1.2.2 La planification du traitement	15
1.2.3 Les séances de traitement	24
1.3 L'évaluation et la comparaison des plans de traitement	25
1.3.1 Les isodoses	25
1.3.2 Les histogrammes dose-volume	25
1.3.3 Les différents indices	28
1.4 Conclusion	36

1.1 Généralités

1.1.1 Le cancer

Le cancer est une maladie qui se caractérise par une prolifération anormale et incontrôlée de cellules entraînant une mise en danger de la vie des patients. Le cancer est la première cause de décès dans le monde avec 14 millions de nouveaux cas estimés en 2012 et 8,2 millions de décès [8]. Cette même année, la France a

recensé 148 000 décès suite à cette maladie, ce qui représente presque 30% de l'ensemble des décès. Le cancer du poumon se positionne à la première place avec 20,2% de la mortalité cancéreuse [8].

Plus un cancer est dépisté tôt, plus les chances de survie sont élevées. En effet, si la tumeur n'est pas traitée rapidement, les cellules cancéreuses prolifèrent et peuvent migrer vers d'autres tissus sains puis créer des métastases.

Les principaux traitements se regroupent en trois catégories [9] : la chirurgie avec l'ablation de la tumeur, la radiothérapie employée dans plus de 50% des cas [9] et les traitements médicamenteux tels que la chimiothérapie ou l'hormonothérapie. Ils peuvent être prescrits seuls ou combinés. Dans cette thèse, nous nous intéresserons aux traitements par radiothérapie et à leurs challenges.

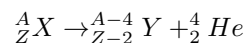
1.1.2 La radiothérapie

La radioactivité

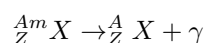
Becquerel [10] qui travaillait sur le rayonnement X découvre par hasard la radioactivité en 1896. D'après ses observations sur l'uranium, il découvre la possibilité pour un noyau atomique de se désintégrer en émettant spontanément des particules, lui conférant de nouvelles propriétés physique et chimique. Très rapidement, en 1898, Marie Curie repère des éléments beaucoup plus radioactifs : le polonium et le radium. Ses études sur ce nouveau phénomène qu'elle nomme radioactivité, lui permettent de le décrire comme un phénomène physique naturel conduisant un noyau atomique instable à se désintégrer en éléments stables de masse atomique plus petite tout en émettant un rayonnement. Des investigations mettent alors au jour trois types de rayonnement : les rayonnements α , β^- et γ [10]. C'est en 1934 que Irène et Frédéric Joliot découvrent la radioactivité artificielle (β^+) introduisant la production d'un grand nombre de radionucléides [11].

Le principe des différents types de rayonnement est le suivant [11] :

- Radioactivité α : émission d'un noyau d'hélium au cours de la désintégration

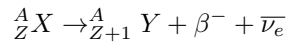


- Radioactivité γ : transformation associée à la force électrostatique



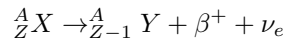
où ${}^{Am}_Z X$ est dans un niveau d'énergie excité.

- Radioactivité β^- : émission d'un électron et d'un antineutrino



où β^- est l'électron ${}^0_{-1}e$.

- Radioactivité β^+ : émission d'un antiélectron (positron) et d'un neutrino



où β^+ est le positron ${}^0_{+1}e$.

Le principe de la radiothérapie

La radiothérapie consiste à envoyer des rayonnements ionisants sur les cellules cancéreuses pour les détruire et stopper leur prolifération. L'objectif est d'envoyer la dose maximale sur la tumeur tout en épargnant au mieux les tissus sains environnants. La dose délivrée se mesure en Gray (Gy) : c'est une quantité d'énergie par unité de masse de tissu irradié (1 Gy = 1J / kg) [12]. Pour donner un ordre de grandeur biologique, 1 Gy tue 15 à 25% des cellules irradiées, 2 Gy 40 à 55%, et 3 Gy 50 à 70% [12]. Au delà, 50% des cellules restantes est détruit par Gy supplémentaire.

Les modifications biologiques induites par l'irradiation sont le résultat d'une chaîne de mécanismes [12, 13] : une étape physique, suivie d'une étape physico-chimique, et enfin une étape de réaction tissulaire. L'étape physique correspond à l'ionisation provoquée par le rayonnement incident. Ce rayonnement primaire peut être chargé, donc directement ionisant (ex : les faisceaux d'électrons), ou non chargé comme les faisceaux de photons. Dans le cas d'un faisceau d'électrons, l'interaction entre l'électron incident et celui d'une orbitale primaire d'un atome va provoquer soit une excitation, soit une ionisation qui libérera alors un électron libre [12]. Dans le cas d'un faisceau incident de photons (non chargé), l'ionisation est produite par les particules chargées du milieu traversé (l'énergie du photon va arracher un électron à l'atome [12]) et donnera naissance à des électrons dits secondaires [13]. Ce sont ces électrons qui vont permettre la réaction physico-chimique par collision avec les molécules présentes dans les cellules traversées. L'action peut être soit directe : une liaison covalente d'une molécule excitée va se rompre en formant deux radicaux libres ($R_1 - R_2 \rightarrow R_1^\bullet + R_2^\bullet$), soit indirecte : l'action de l'électron sur l'eau présente dans la cellule va former des radicaux libres (HO^\bullet et H^\bullet) qui vont à leur tour réagir avec les molécules. C'est ainsi que l'on observe des ruptures ou des pontages de la molécule d'ADN. Ces lésions engendrées peuvent conduire à la mort de la cellule soit directement, soit par leur accumulation. Celles-ci peuvent aussi être réparées si la division cellulaire conduisant à la mort de la cellule ne s'est pas faite trop rapidement. Dans ce cas, la réparation peut être totale (généralement le cas lorsqu'un seul des deux brins de l'ADN est endommagé [12] car elle se fait par complémentarité des bases [14]),

mais elle peut aussi conduire à des mutations [13]. Finalement, les tissus vont réagir différemment s'ils sont en croissance (cas des tumeurs) ou s'ils sont à l'équilibre (tissus sains). S'ils sont en croissance, les cellules survivantes vont continuer de se multiplier mais le développement du tissu aura été freiné par la destruction d'un certain nombre de cellules. Si le tissu est à l'équilibre, les cellules naissantes remplacent les mourantes. Après irradiation, le nombre de cellules souches (les seules à se multiplier) va diminuer et donc créer moins de cellules différenciées qui vont peu à peu disparaître. C'est à ce moment que les effets secondaires de la radiothérapie apparaissent. Les cellules souches survivantes vont ensuite se multiplier et pour certaines se différencier pour reconstruire le tissu [13].

Les différents tissus sont plus ou moins radiosensibles en fonction de leur réaction au rayonnement mais surtout de leur capacité à se régénérer. Ainsi, la plupart des tumeurs sont très radiosensibles alors que les tissus sains à réponse tardive ne le sont pas. Plus la dose augmente, plus le taux de survie cellulaire diminue. Un traitement en radiothérapie est fractionné pour permettre la réparation et la repopulation des cellules des tissus sains ainsi que la réoxygénation des cellules tumorales. En effet, les cellules tumorales proches des capillaires et donc bien oxygénées sont plus radiosensibles ; leur destruction permet donc aux cellules plus éloignées de se rapprocher des capillaires et de s'oxygéner [13]. Le fractionnement classique est de 1,8 à 2,25 Gy par séance [12]. Quant à l'étalement, qui est le temps entre la première et la dernière séance de traitement, il ne doit ni être trop court pour éviter le risque de toxicité aux tissus sains, ni être trop long pour ne pas que les cellules tumorales aient le temps de réparer toutes leurs lésions. Une interruption du traitement est donc fortement déconseillée si l'objectif du traitement est curatif. L'étalement classique est de 9 à 10 Gy par semaine [12].

Les traitements par radiothérapie

Différentes techniques de radiothérapie existent. On distingue principalement deux catégories : la radiothérapie externe délivrée par un accélérateur linéaire de particules (remplaçant progressivement la télégamma-thérapie qui utilisait le cobalt 60) et la radiothérapie interne appelée curiethérapie (ou *brachytherapy* en anglais) avec la source implantée temporairement ou définitivement dans le patient (utilisation de la radioactivité γ du césium 137, de l'iridium 192, ou de l'iode 125). Cette dernière offre l'avantage d'une irradiation très ciblée et protège donc mieux les tissus sains avoisinants. Il y a deux principaux types de curiethérapie : la curiethérapie interstitielle où les sources sont implantées directement dans le tissu (sein, prostate) et la curiethérapie de contact ou intracavitaire lorsque les sources sont placées près de la tumeur dans les cavités naturelles (œsophage, vagin, utérus, rectum...).

Il existe plusieurs types de radiothérapie externe. La plus utilisée en 2009 était la radiothérapie conformationnelle 3D consistant à envoyer des faisceaux de radiations uniformes sur la tumeur. Cette technique représentait 80% des traitements par radiothérapie en France [15]. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité se plaçait en deuxième position avec seulement 7% des traitements. Cette technique permet de varier l'intensité du faisceau pour délivrer une dose plus homogène à la tumeur en tenant compte de l'hétérogénéité de sa forme pour mieux protéger les tissus sains. Plus précise encore, en utilisant un ensemble de très petits faisceaux focalisés, la radiothérapie stéréotaxique extra- et intracrânienne représentait 1,4% des traitements en 2009. La protonthérapie, peu utilisée, offre la possibilité de déposer la quasi-totalité de la dose en profondeur car l'absorption de l'énergie est faible sur les premiers centimètres. Cette technique peut être intéressante dans le cas de tumeurs situées à proximité d'organes à risque (OARs) [15].

La radiothérapie conventionnelle

Emile Grubbe revendique d'être le premier à avoir utilisé les rayons X à des fins thérapeutiques [16] après avoir constaté sur lui-même les effets destructeurs des rayons X. Sa première patiente, Rose Lee, aurait été irradiée en 1896 pour un cancer du sein [17]. Pour administrer ce traitement, Grubbe aurait suspendu un tube de Crookes au dessus du sein de la patiente tout en protégeant les zones environnantes avec des feuilles de plomb. L'irradiation aurait duré près d'une heure [18]. Après le traitement de quelques patients, Claude Regaud annonça que la radiothérapie serait mieux supportée et plus efficace si la dose était délivrée sur plusieurs jours, avec une dose plus faible par séance [17]. Henry Coutard mit en application ces recommandations et rédigea en 1934 un rapport sur les résultats obtenus avec ses patients [17].

En attendant de trouver un moyen de produire des rayons X de plus haute énergie pour traiter les tumeurs profondes, la curiethérapie (source à l'intérieur du patient) s'est développée. Patterson indiqua alors les meilleures procédures à suivre pour de nombreuses tumeurs (incluant la radiothérapie externe et interne) à partir de ses observations cliniques [17]. C'est après la seconde guerre mondiale, dans les années 1960, que les premiers accélérateurs linéaires de particules sont apparus permettant d'atteindre les tumeurs situées en profondeur [17]. Le premier patient traité par ces nouvelles machines en 1957 fut un petit garçon (Figure 1.1), Gordon Isaacs, souffrant d'un rétinoblastome. Le traitement fut une réussite et le premier d'une longue série.

La radiothérapie conformationnelle

La radiothérapie conformationnelle (sans modulation d'intensité) a vu le jour avec l'arrivée des scanners 3D dans les années 1980 [17]. Les images tomodensitométriques obtenues ont alors permis la délimitation du volume tumoral. Grâce à l'utilisation de caches (voir partie 1.2.2), les faisceaux ont pu être modifiés afin

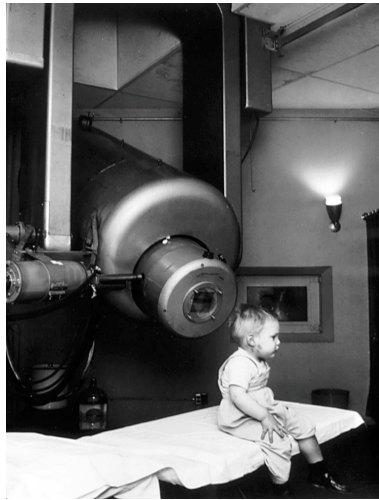


FIGURE 1.1 – Gordon Isaac, premier patient traité avec un accélérateur linéaire de particules.

de conformer la dose à la tumeur et de diminuer celle reçue par les tissus sains [14]. L'amélioration des technologies a peu à peu permis d'augmenter la précision de la conformation qui se fait maintenant avec un collimateur multilames.

La radiothérapie à modulation d'intensité

L'avancée majeure a été l'arrivée de la modulation d'intensité [17]. Introduite par Andreas Brahme en 1988 [19], cette technique a permis d'obtenir une conformation bien meilleure grâce à la planification inverse (voir partie 1.2.2). Il s'agit de donner des contraintes de dose au logiciel de planification de traitement pour que la dose prescrite se conforme au volume tumoral tout en épargnant les tissus sains. La modulation d'intensité, ou plus exactement de fluence (quantité de photons par unité de surface), a pour objectif d'homogénéiser la dose dans le volume tumoral en laissant passer plus ou moins de radiations vers les différentes zones de la tumeur. Ceci se fait grâce au collimateur multilames dont les lames s'ouvrent et se referment au cours du traitement. Le déplacement de ces dernières peut avoir lieu avant chaque irradiation (mode *step and shoot*) ce qui revient à cumuler de nombreux petits faisceaux ou champs élémentaires de traitement appelés "segments", ou en continu avec des vitesses de déplacement variables pendant l'irradiation (il s'agit dans ce cas du mode dynamique appelé *sliding window*) [14].

La modulation d'intensité peut avoir lieu pour des faisceaux à angles fixes, c'est ce que nous appelons la RCMI (Radiothérapie Conformationnelle à Modulation d'Intensité), ou pour un faisceau unique tournant continuellement autour du patient : il s'agit de l'arthérapie. L'arthérapie présente l'avantage de distribuer

une dose plus faible aux tissus sains que la RCMI, mais elle irradie, en contrepartie, un volume plus important de tissus sains.

La conformation étant nettement meilleure avec la modulation d'intensité, cela permet d'augmenter la dose prescrite à la tumeur tout en ne faisant courir aucun risque supplémentaire aux OARs et tissus sains avoisinants. L'irradiation dépendant fortement de la forme de la tumeur, il est important de positionner très précisément le patient lors de ses séances de traitement afin de conserver le bénéfice de la modulation d'intensité et de ne pas endommager sévèrement l'environnement sain proche de la tumeur.

La stéréotaxie

En pratique, on distingue deux radiothérapies stéréotaxiques : la radiothérapie intracrânienne où la tumeur est fixe, et la radiothérapie extracrânienne avec une forte probabilité pour que la tumeur soit mobile. En stéréotaxie, les traitements sont hypofractionnés [11], c'est-à-dire qu'ils sont délivrés sur un nombre réduit de séances. Cela implique une dose par séance beaucoup plus élevée avec des gradients de dose très importants autour de la tumeur pour protéger au maximum les tissus sains, ce qui nécessite une très grande précision dans la localisation de la tumeur. Pour les localisations intracrâniennes, un repositionnement 3D précis sur *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT) peut suffire mais les localisations où la tumeur est mobile imposent un suivi continu de son mouvement. Le traitement est délivré par des mini-faisceaux ou à l'aide des fines lames du collimateur pour augmenter la précision de délivrance de dose sur la cible. Le CyberKnife[®] de Accuray est une machine dédiée à la stéréotaxie. Son bras articulé permet de délivrer de très petits faisceaux et son modèle de prédiction des mouvements de la tumeur couplé à l'acquisition de nombreuses images offre la possibilité de suivre très précisément la tumeur en temps réel [20]. Un traitement en radiothérapie stéréotaxique ne peut être indiqué que si la lésion à traiter est suffisamment petite.

La radiochirurgie

La radiochirurgie fonctionne sur le même principe que la radiothérapie stéréotaxique et s'utilise en neurochirurgie à la place d'une chirurgie [21]. Elle est très précise dans la délivrance de la dose et se fait en une seule séance (comme une intervention chirurgicale). Afin d'augmenter encore la précision du repérage de la cible, un casque est fixé sur les structures osseuses du crâne du patient quelques heures avant l'irradiation. Ce dernier passe ensuite une IRM pour localiser très précisément la tumeur [21]. Le plan de traitement est défini et le sujet est irradié dans la foulée. L'irradiation achevée, le casque est retiré et le patient peut rentrer chez lui dès le lendemain.

La tomothérapie

La tomothérapie hélicoïdale a été inventée par Mackie et Reckwerdt aux Etats-Unis [19] [22]. Le premier appareil (Hi-Art[®] de la société TomotherapyTM, aujourd’hui racheté par Accuray[®]) a été installé en 2003 aux Etats-Unis et le premier traitement français fut réalisé en 2007 [19]. Le principe de la tomothérapie consiste à grouper un scanner et un accélérateur produisant des faisceaux de photons. L’irradiation de la tumeur se fait alors par “tranches” comme c’est le cas pour l’acquisition d’une tomодensitométrie (TDM) hélicoïdale. Le balayage de la zone à irradier est assuré par le déplacement longitudinal de la table. Chaque “tranche” est constituée de mini-faisceaux, bloqués ou non en fonction de la position du collimateur multilames, permettant la modulation d’intensité [19]. Une imagerie en temps réel (TDM haute énergie) peut être acquise grâce au détecteur situé en face de la “tête d’irradiation” pour vérifier la bonne position du patient par rapport au plan de traitement.

Tout traitement par radiothérapie peut induire des effets secondaires. Si ceux-ci sont précoces, ils peuvent être gênants mais sans gravité [9]. En revanche, les effets secondaires tardifs sont durables et doivent être évités. Une planification de traitement avec un calcul de dose précis et une délivrance bien ajustée permettent de limiter le risque d’effets secondaires tardifs. Les traitements par radiothérapie externe sont plus sujets aux effets secondaires car les faisceaux ionisants délivrés par l’accélérateur linéaire traversent les tissus sains avant d’atteindre la tumeur.

1.1.3 L’accélérateur linéaire : principe et fonctionnement

L’accélérateur linéaire de particules (électrons), aussi appelé LINAC, est le principal moyen pour générer des faisceaux Megavoltage (MV) [11]. Les différences de potentiels continus (champ électrique entre cathode négative et anode positive) ne permettent pas de dépasser quelques centaines de keV, c’est pourquoi les LINAC utilisent des ondes hyperfréquences (micro-ondes) pour accélérer les électrons [13]. Ces ondes hyperfréquences sont des ondes électromagnétiques, transversales dans le vide ou les milieux homogènes, et qui sont capables d’influencer le mouvement des particules chargées [12]. Celles utilisées par les accélérateurs linéaires ont une fréquence de 3000 MHz et une longueur d’onde d’environ 10 cm. Elles sont créées par un tube électronique appelé klystron et sont envoyées via un guide d’onde vers la partie accélératrice constituée de cavités cylindriques en cuivre dans lesquelles est fait le vide. Ces cavités sont séparées par des diaphragmes laissant passer les électrons. Ces derniers sont initialement envoyés par pulses dans la partie accélératrice afin qu’ils ne voient que la polarité positive et donc accélératrice de l’onde hyperfréquence. Ils en ressortent par fins faisceaux de

2 à 3 mm de diamètre et sont orientés vers la tête de l'accélérateur grâce à des lentilles [12].

Les faisceaux d'électrons provenant de l'accélérateur peuvent être, soit utilisés directement (pour des tumeurs périphériques, à quelques centimètres de la peau), soit bombardés sur une cible de tungstène pour produire un faisceau de photons X plus pénétrant pour traiter des tumeurs plus profondes [12, 13, 23]. Le faisceau de photons produit étant non isotrope, celui-ci passe à travers un cône égalisateur pour être homogénéisé [12]. Avant de sortir de la tête de l'accélérateur, la dose et le débit de dose sont mesurés par le moniteur. Celui-ci est aussi capable d'évaluer la symétrie des faisceaux grâce aux deux détecteurs qu'il utilise [12]. Un collimateur multilames peut être situé à la sortie de la tête de l'accélérateur afin de modifier la forme du faisceau (voir Figure 1.2). Il est composé de lames parallèles actionnées indépendamment les unes des autres par un moteur. Celles-ci se faisant face deux à deux et pouvant aller jusqu'au nombre de 160, se chevauchent pour éviter les fuites de rayonnement [14]. Sur certains modèles, les lames centrales sont plus fines afin d'augmenter la précision dans la délimitation de la cible, ce qui est souhaitable dans certains traitements tels que la stéréotaxie.

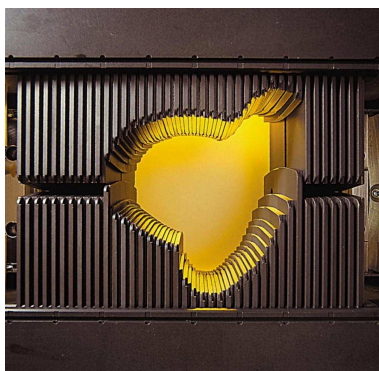


FIGURE 1.2 – Représentation d'un collimateur multilames de chez Varian, le MilleniumTM MLC composé de 120 lames. Image issue du site internet de Varian [1].

A la sortie de la tête de l'accélérateur, le faisceau n'a pas un profil de dose bien rectangulaire. En effet, en s'éloignant de l'axe du faisceau, on rencontre une zone où la dose diminue : c'est la pénombre. Cette diminution de dose est due à l'augmentation de la distance à la source et à la variation des conditions de diffusion, diffusion qui est maximale sur l'axe du faisceau [13]. La pénombre dépend des dimensions de la source (pénombre géométrique) et des dimensions - forme et épaisseur - du collimateur (pénombre de transmission) [13]. Elle se définit par la distance latérale entre le point à 80% et le point à 20% de la dose maximale qui se trouve sur l'axe du faisceau (voir Figure 1.3).

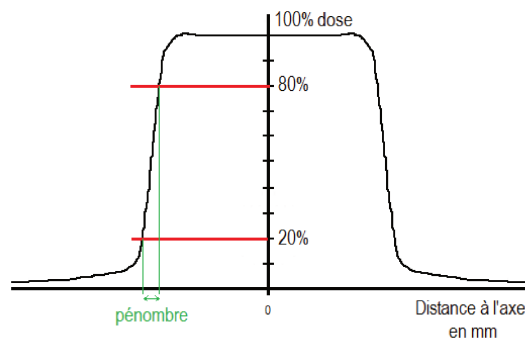


FIGURE 1.3 – Définition de la pénéombre d'un faisceau à partir de son profil de dose.

Dans cette partie, nous avons abordé les principales techniques de radiothérapie ainsi que le principe de fonctionnement de la machine de traitement en radiothérapie externe. Nous ne nous attarderons pas davantage sur la radiothérapie interne qui n'est pas le sujet de cette thèse. Nous allons donc maintenant nous intéresser plus particulièrement au déroulement d'un traitement en radiothérapie externe.

1.2 Déroulement de la radiothérapie

Un traitement en radiothérapie s'étale sur plusieurs semaines voire années : il commence dès la détection du cancer, comprend la planification du traitement puis le traitement lui-même, et intègre le suivi régulier allant jusqu'à plusieurs années après le traitement (après 5 ans de rémission complète sans récurrence, le cancer peut être considéré comme guéri [24]). Les différentes étapes sont résumées dans la figure 1.4.

Lorsqu'un cancer est décelé, il faut en déterminer toutes les caractéristiques (taille, avancée du cancer, présence ou non de métastases, type...) afin de choisir le traitement le plus adapté. Si une radiothérapie semble possible, le patient passe une TDM en position de traitement afin de planifier celui-ci. Les moyens de contention pour obtenir une position reproductible sont choisis voire façonnés pour correspondre à la morphologie du patient (masque thermophormé par exemple) lors de cette TDM. Si la planification dosimétrique est acceptable (tumeur correctement irradiée et tissus sains suffisamment protégés), le médecin valide la planification et le traitement peut commencer. Une première séance (appelée J0) consiste à placer le patient dans la salle de traitement pour à acquérir des images afin de vérifier son bon positionnement ainsi que celui de sa tumeur

par rapport au plan préparé, et à contrôler l'exactitude des différents paramètres de balistique (voir partie 1.2.2). Lorsque les images sont satisfaisantes, le médecin valide la mise en place du traitement et autorise l'irradiation. Celle-ci se fait à partir de la deuxième séance (J1 : premier jour d'irradiation) qui peut être couplée ou non à la première selon la disponibilité du médecin et l'urgence du traitement. Ce dernier s'étale alors sur plusieurs séances, plus ou moins nombreuses en fonction de la technique choisie. Si l'étalement est long, une TDM de contrôle peut être réalisée en cours de traitement afin de vérifier l'état de la tumeur et replanifier le traitement en cas de changement majeur (grosse diminution du volume tumoral fréquent en ortho-rhino-laryngologie (ORL), changement de morphologie du patient...). Si un moyen de contention tel qu'un masque thermoformé est utilisé pour maintenir le patient dans une même position, il peut être refait si nécessaire pendant la TDM de contrôle. Le patient est vu de façon hebdomadaire par le médecin pendant son traitement puis régulièrement plusieurs années après sa radiothérapie ; l'objectif étant de prévenir ou de détecter puis traiter rapidement d'éventuels effets secondaires ou rechutes.

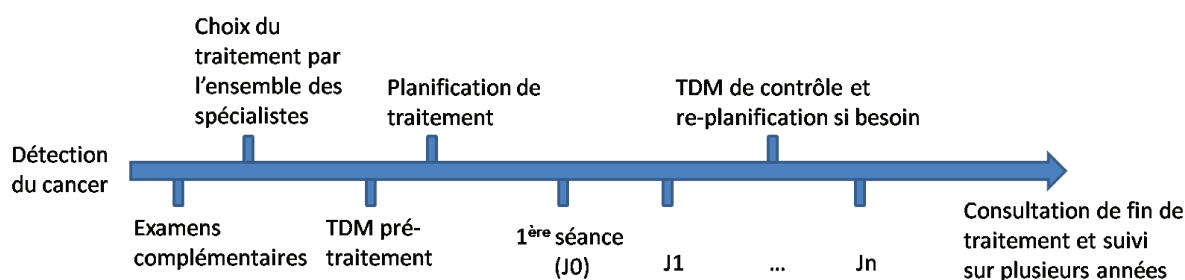


FIGURE 1.4 – Les étapes du traitement du cancer par radiothérapie.

1.2.1 Les examens pré-traitement

Divers examens pour le choix du traitement et sa planification

Il existe plusieurs techniques d'imagerie complémentaires. Idéalement, il faudrait une technique à la fois peu coûteuse, respectueuse du patient (non traumatique), rapide pour éviter tout mouvement du patient qui réduirait la précision de l'image finale, produisant une image 3D de bonne résolution et sans distorsions, et pouvant être directement utilisée pour le calcul de dose en radiothérapie [11].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est une technique non ionisante, privilégiée pour délimiter la tumeur. Les os ne sont pas visibles sur les images mais les variations de composition des tissus mous sont facilement identifiables [11].

La tomographie par émission de positons (TEP)

L'imagerie TEP ne permet pas de distinguer les différentes structures anatomiques mais de connaître l'activité métabolique ou fonctionnelle des cellules [11]. Les cellules tumorales, en pleine multiplication donc consommatrices de sucre, présentent une importante activité et sont facilement identifiables sur les images TEP grâce au traceur fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18 ($^{18}F - FDG$). De plus, contrairement à la majorité des techniques d'imagerie, la TEP permet de déceler les ganglions envahis.

L'imagerie ultrason (US)

L'avantage majeur de l'ultrason est son faible coût. Simple d'utilisation et bien supportée car non invasive, cette technique n'est cependant pas utilisée pour la planification de traitement. En effet, le référentiel de l'image dépend de la position de la sonde, les tumeurs ne sont bien visibles que si elles sont périphériques, l'image résultante n'est pas aisément restructurable en 3D et les images peuvent présenter des distorsions géométriques. Cette technique sera donc utilisée pour des compléments d'information seulement [11].

La tomodensitométrie (TDM)

La TDM est utilisée depuis le début des années 1980 en radiothérapie. Les images obtenues sont fiables géométriquement et relativement rapides à acquérir limitant les artéfacts de mouvement (sauf au niveau du thorax) [11]. La résolution spatiale de ces images est élevée et le contraste est bon, surtout entre les tissus mous, les os et l'air. Pour plus de visibilité de la tumeur, un agent de contraste peut être injecté au patient. L'invasion microscopique de la tumeur n'est cependant pas visible sur les images et le contour exact de celle-ci peut se révéler difficile à déterminer. L'un des grands avantages de cette technique est que les images obtenues sont une représentation indirecte des densités tissus-électrons ce qui permet de calculer directement la dose de radiations qui sera absorbée au cours du traitement [11]. Les voxels de l'image sont exprimés en unité Hounsfield : une table de correspondance entre unités Hounfields et densité des tissus permet au logiciel de planification des traitements (*Treatment Planing System* : TPS) de calculer cette dose.

Aucune de ces techniques n'est parfaite, souvent plusieurs d'entre elles sont requises, c'est ce qu'on appelle l'imagerie multimodale. Certaines machines offrent maintenant la possibilité de grouper deux techniques (TEP-TDM ou TEP-IRM).

Tomodensitométrie de dosimétrie et simulation virtuelle

La dose pouvant être calculée directement sur les images TDM, le plan de traitement est établi sur ces images. Chaque patient passera donc une TDM en position de traitement avant de le débiter afin de réaliser la planification. Les moyens de contention permettant de maintenir le patient dans une position fixe sont choisis et mis en place lors de cette séance, avant de faire le scanner. Ils peuvent se présenter sous différentes formes comme par exemple, un support pour maintenir les bras en arrière, un coussin sous les genoux pour améliorer le confort, un sac de polystyrène thermoformé ou un sac dans lequel on fait le vide pour qu'il prenne la forme du patient, ou encore un masque thermoformé moulé sur le patient avant l'acquisition de la TDM [11]. Ces mêmes moyens de contention seront utilisés tout au long du traitement et il est important qu'ils soient visibles sur la TDM de planification car ils modifient la dose à l'entrée du patient, pouvant en cas d'absence sur la TDM provoquer de graves brûlures pendant le traitement [25]. Une fois le patient positionné confortablement et de manière reproductible, le manipulateur radio définit la zone à imager et peut lancer l'acquisition de la TDM. Si le médecin le demande, un agent de contraste est injecté au patient pour augmenter la visibilité de la tumeur. L'examen réalisé, une simulation virtuelle peut être faite : elle consiste à repérer sur les images acquises l'isocentre de la tumeur qui correspondra à l'isocentre du traitement. Il faut donc, dans ce cas, qu'un interne ou un médecin soit présent pour délimiter la tumeur sur les images. Si une simulation virtuelle est faite, cela permet de tatouer des points sur le patient afin de repérer cet isocentre. Ceux-ci se situent le long des lignes laser projetées sur le patient et se croisent au point isocentre défini. Si cette étape n'est pas réalisée, elle le sera lors de la première séance de traitement mais ce jour-là, le repositionnement sera plus difficile car les manipulateurs n'auront aucun point de repère. Il faudra donc probablement s'y reprendre à plusieurs fois pour obtenir un bon positionnement, ce qui implique l'acquisition d'un plus grand nombre d'images kV.

1.2.2 La planification du traitement

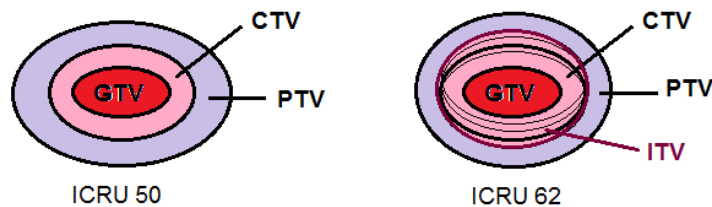
Segmentation des organes

La segmentation des différentes structures, qu'elles soient malignes ou à protéger, est une étape primordiale pour planifier un traitement. En effet, c'est à partir de cette délimitation que le choix des faisceaux et de leur orientation, ainsi que l'optimisation du plan se feront avec pour objectif d'avoir une dose maximale sur les zones malignes tout en irradiant au minimum les tissus sains et OARs. La planification se fait sur la TDM de dosimétrie mais une fusion avec une image TEP et/ou IRM peut être faite afin de mieux délimiter

les volumes tumoraux, parfois peu visibles sur l'image scanner.

Définition du volume cible

Plusieurs volumes tumoraux sont définis et décrits dans les rapports de l'ICRU (50 puis 62) [26, 27] ; ils sont représentés dans la figure 1.5. Nous parlons tout d'abord du *Gross Tumor Volume* (GTV) qui est le volume macroscopique visible à l'oeil nu sur les images (TDM par exemple). Pour tenir compte des zones tumorales microscopiques, une marge est ajoutée au GTV afin de former le *Clinical Target Volume* (CTV). La taille de cette marge dépend de l'histopathologie de la tumeur, allant de 0,5 cm à 0,8 cm pour les tumeurs du poumon [28], même s'il est impossible de connaître exactement l'étendue microscopique de la tumeur sans l'avoir retirée totalement. Il est nécessaire que le CTV reçoive la dose prescrite pour espérer l'éradication totale de la tumeur. En pratique, une marge de sécurité est encore ajoutée à ce volume pour pallier les incertitudes matérielles et de mise en place du patient, ainsi que celles liées aux mouvements des organes. Cette marge est généralement uniforme autour du CTV mais peut être rendue asymétrique afin de protéger un organe à risque ou prendre en compte le déplacement de la tumeur s'il est majoritaire selon un axe [29]. Ce nouveau volume, appelé *Planning Target Volume* (PTV), permet d'obtenir un compromis entre le CTV qui doit recevoir la dose prescrite et les OARs qui doivent être protégés [11]. Le rapport 62 de l'ICRU [27] définit un autre volume qui tient compte du mouvement tumoral : il s'agit d'englober les différentes positions que prend le CTV au cours de son mouvement (souvent défini par l'union de ses positions en inspiration et en expiration complètes). Cet indice est le *Internal Target Volume* (ITV).



GTV (*Gross Tumor Volume*) : Volume macroscopique
CTV (*Clinical Target Volume*) : Volume tenant compte de l'invasion microscopique
PTV (*Planning Target Volume*) : Volume tenant compte des incertitudes matérielles, de positionnement et de mouvements
ITV (*Internal Target Volume*) : Volume tenant compte des mouvements du CTV

FIGURE 1.5 – Définition des différents volumes tumoraux.

Organes à risque (OARs)

Les OARs sont les organes proches de la tumeur et susceptibles de recevoir une quantité, même très faible, de radiations. Ils se divisent en trois catégories : les organes en série, les organes en parallèle et ceux

qui présentent des caractéristiques appartenant à ces deux groupes. Les organes en série ont, comme leur nom l'indique, leurs unités fonctionnelles alignées le long d'une chaîne linéaire. C'est le cas par exemple de la moelle épinière. Il suffit d'une très petite zone endommagée pour conduire à de graves effets secondaires comme la perte de fonctionnalité de l'organe (paralysie dans le cas de la moelle épinière). Les contraintes de dose sont alors données en dose maximale à ne jamais dépasser en tout point de l'organe. Les organes en parallèle (ex : poumon, foie) ont plusieurs unités fonctionnelles plus ou moins indépendantes. Il faut donc que plusieurs unités soient endommagées pour arriver à la perte de fonctionnalité de l'organe. Les tolérances pour les organes en parallèle sont donc données en doses moyennes. Le cœur, lui, a des caractéristiques relevant de ces deux groupes [11].

Balistique

Une fois le volume cible et les OARs délimités, le dosimétriste ou le physicien fait le choix de la balistique (nombre, énergie, orientation, pondération et ouverture des faisceaux, ajout de modificateurs de faisceaux tels que des caches...) qui permettra d'obtenir un plan de traitement optimal [30]. Lorsqu'une balistique a été mise en place, le calcul de la dose est lancé et la balistique est adaptée jusqu'à obtention d'un plan satisfaisant [14].

Le nombre et l'orientation des faisceaux

Le nombre de faisceaux et leur orientation sont variables d'un plan de traitement à un autre. Le nombre de faisceaux n'est pas limité mais, en pratique, le temps de traitement s'allonge avec leur nombre. Plus il y en a, plus le volume de tissus sains irradiés est important mais moins les doses reçues sont élevées. Il faut donc trouver un compromis permettant d'atteindre l'objectif, à savoir une dose élevée et homogène à la tumeur et une protection maximale des tissus sains [11]. L'orientation des faisceaux dépend de leur nombre, de la position du PTV ainsi que de celle des OARs. Ils sont généralement définis en position antérieure, postérieure ou latérale, mais peuvent aussi être obliques. Ils passent tous par l'isocentre de traitement qui correspond à l'isocentre de la machine (point d'intersection entre l'axe du faisceau et l'axe de rotation du bras de l'accélérateur). Un exemple comprenant 6 faisceaux est reporté Figure 1.6.

Notons que pour l'arthérapie, le faisceau tourne autour du patient pendant l'irradiation. Sa position est repérée par des points de contrôle répartis régulièrement le long de l'arc. En arthérapie, on définit donc le nombre d'arcs nécessaire au traitement. En tomothérapie, l'orientation du faisceau n'est pas non plus définie puisqu'il tourne autour du patient sur les différentes "tranches" à irradier.

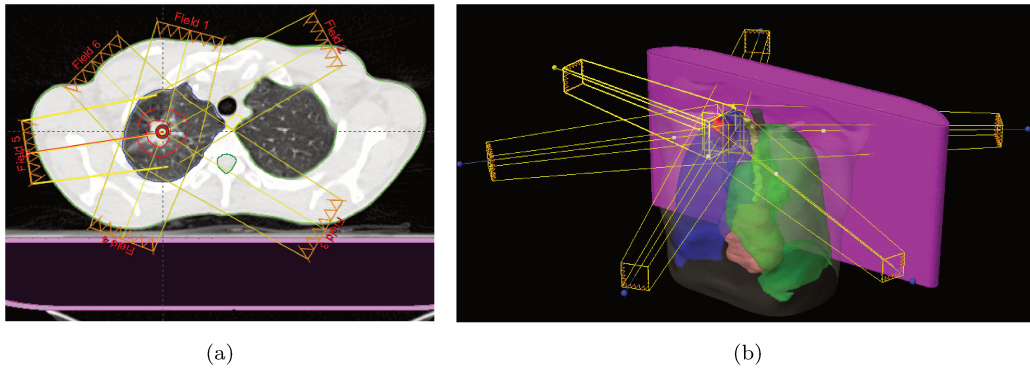


FIGURE 1.6 – Exemple de plan comprenant 6 faisceaux, tous orientés vers l’isocentre de traitement : (a) Vue 2D sur une coupe transversale, (b) Vue 3D.

L’énergie et la pondération des faisceaux

Les accélérateurs linéaires actuels offrent le choix entre 2 ou 3 énergies pour les photons [11] et entre 4 et 5 pour les électrons. Plus l’énergie du faisceau est élevée et plus le pic de dose se trouvera en profondeur, épargnant ainsi davantage les zones superficielles (voir Figure 1.7).

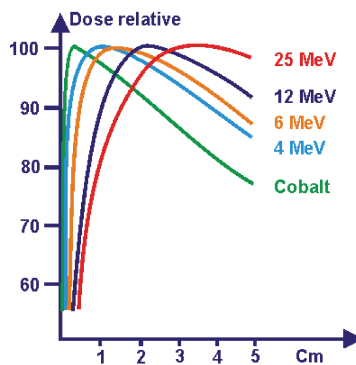


FIGURE 1.7 – Variation du rendement en profondeur en fonction de l’énergie des faisceaux [2].

Si le traitement nécessite plusieurs faisceaux, chacun d’entre eux peut avoir une énergie différente. La conformation de la dose au volume tumoral et la protection des tissus sains peuvent ensuite être affinées en appliquant un poids différent à chaque faisceau.

Le MLC

Les lames du collimateur multilames (MLC) servent à protéger des zones de l'irradiation. En radiothérapie conformationnelle sans modulation d'intensité, l'ouverture de ces lames suit le contour de la zone à irradier. Pour définir la taille du champ, une marge est ajoutée autour du PTV afin de prendre en compte le phénomène de pénombre évoqué au paragraphe 1.1.3 [11]. Si nécessaire, cette marge est ajustée pour améliorer la conformation de la dose et répondre aux critères demandés. En radiothérapie à modulation d'intensité, les lames du collimateur se déplacent et passent devant la tumeur pour que la dose déposée dans celle-ci soit la plus uniforme possible. Dans ce cas, c'est le logiciel de planification inverse qui détermine la position et le mouvement des lames pendant l'irradiation.

La position des lames du MLC peut être vérifiée et adaptée en se plaçant dans l'axe du faisceau, en fenêtre *Beam's Eye View* [13] (Figure 1.8).

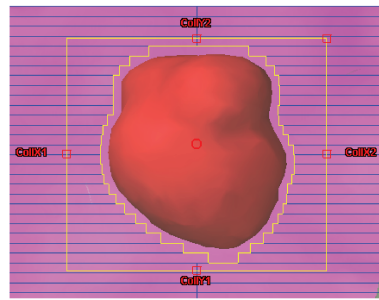


FIGURE 1.8 – Lames du collimateur entourant le volume à irradier.

Les modificateurs de faisceau

Par le passé, l'ajout de caches en plomb ou en alliage de plomb permettait de protéger des structures à risque présentes dans la trajectoire du faisceau. En effet, les faisceaux étant à l'origine carrés ou rectangulaires, l'utilisation de caches permettait d'obtenir une forme de faisceau proche de celle du volume à irradier [30]. Les caches personnalisés à chaque patient ont ensuite remplacé les caches standards en forme de parallélépipèdes droits. Aujourd'hui, ce sont les MLC qui font office de caches de haute précision.

Le bolus est une couche "équivalent tissus" ajoutée à la surface de la peau. Il permet une atténuation du faisceau et une augmentation du diffusé ainsi que de la dose à la surface [13, 30]. Il peut également servir à l'obtention d'une surface plane d'entrée du faisceau dans la matière afin d'homogénéiser la dose dans le volume irradié [13]. Les matériaux actuellement utilisés pour la fabrication des bolus sont des plaques de cire à modeler ou de gel synthétique [30].

Les compensateurs en laiton ou en aluminium peuvent être utilisés à la place des bolus. Ceux-ci sont situés dans le champ du faisceau mais à distance de la peau ce qui modère l'augmentation de dose à la surface. Leur but est de combler les irrégularités de surface du patient à l'entrée du faisceau [13].

Les filtres en coin permettent de déformer les isodoses du faisceau afin de protéger des structures ou de redresser ces courbes préalablement déformées dans le cas où le faisceau n'entrerait pas perpendiculairement dans le patient [30]. Les filtres donnent des directions obliques aux isodoses par rapport à l'axe du faisceau [13]. Ce sont des dièdres métalliques repérés par leur angle d'isodose (angle entre la perpendiculaire à l'axe du faisceau et la droite passant par les deux points de l'axe de l'isodose de référence situés à mi-largeur du faisceau, voir Figure 1.9) et leur facteur coin (rapport des doses absorbées avec et sans filtre) [30]. Ces filtres se positionnaient au niveau de la tête de l'accélérateur. Ils sont maintenant virtuels car les mâchoires du collimateur multilames peuvent bouger pendant l'irradiation afin de reproduire la déformation des isodoses.

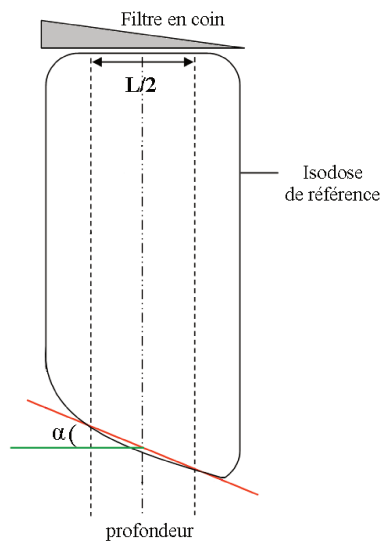


FIGURE 1.9 – Définition de l'angle α d'un filtre en coin.

Calcul de la dose et optimisation

Indépendamment des algorithmes de calculs utilisés, on trouve deux méthodes de calcul et d'optimisation de la dose : une méthode directe où l'utilisateur intervient à toutes les étapes et une méthode indirecte appelée planification inverse.

La planification directe

La planification directe est utilisée en radiothérapie conformationnelle. Le physicien ou le dosimétriste détermine une balistique, lance le calcul de la dose, vérifie la qualité de son plan de traitement et modifie la balistique choisie jusqu'à ce que le plan soit acceptable du point de vue dosimétrique [14] (Figure 1.10). La planification directe répond donc à la question «Quelle distribution dosimétrique correspond à la balistique choisie ?» [30].

La planification inverse

En planification inverse, des contraintes de dose, tant sur la tumeur que sur les OARs, sont rentrées dans le logiciel de planification puis la forme et les paramètres des faisceaux sont calculés en fonction de la distribution de dose requise pour satisfaire les contraintes demandées [14] (Figure 1.10). En RCMI, le nombre et l'orientation des faisceaux sont définis avant de lancer la planification inverse. Cette méthode de calcul répond elle, à la question «Quels paramètres de traitement répondent aux objectifs et contraintes demandés ?» [30].

Les algorithmes de calcul de dose

Nous ne nous attarderons pas sur le détail des différents algorithmes ici, mais il est important de noter qu'il en existe plusieurs. Même si les principes généraux de ces algorithmes ne sont pas très nombreux, leur implémentation peut considérablement varier conduisant à des résultats différents entre deux algorithmes similaires [31]. Il faut donc bien s'assurer que les plans de traitement ont été réalisés avec le même algorithme avant de les comparer.

Pour calculer la dose en un point, la plupart des algorithmes se basent sur la distance de ce point à la source, assimilant les tissus à de l'eau. Afin de tenir compte des hétérogénéités du patient, des facteurs de correction sont appliqués en fonction de la densité du milieu traversé. En effet, on peut assimiler une longueur l_T d'un tissu de densité d_T à un milieu aqueux d'une longueur l_{water} [11] :

$$l_T * d_T = l_{water} * d_{water} \tag{1.1}$$

L_T est la distance équivalente (*equivalent path length*). Un calibrage est nécessaire sur fantôme afin de connaître la relation entre le nombre d'unités moniteur (UM) délivré et la dose reçue en un point de l'espace. D'autres facteurs de corrections sont ensuite nécessaires pour prendre en compte des paramètres variables

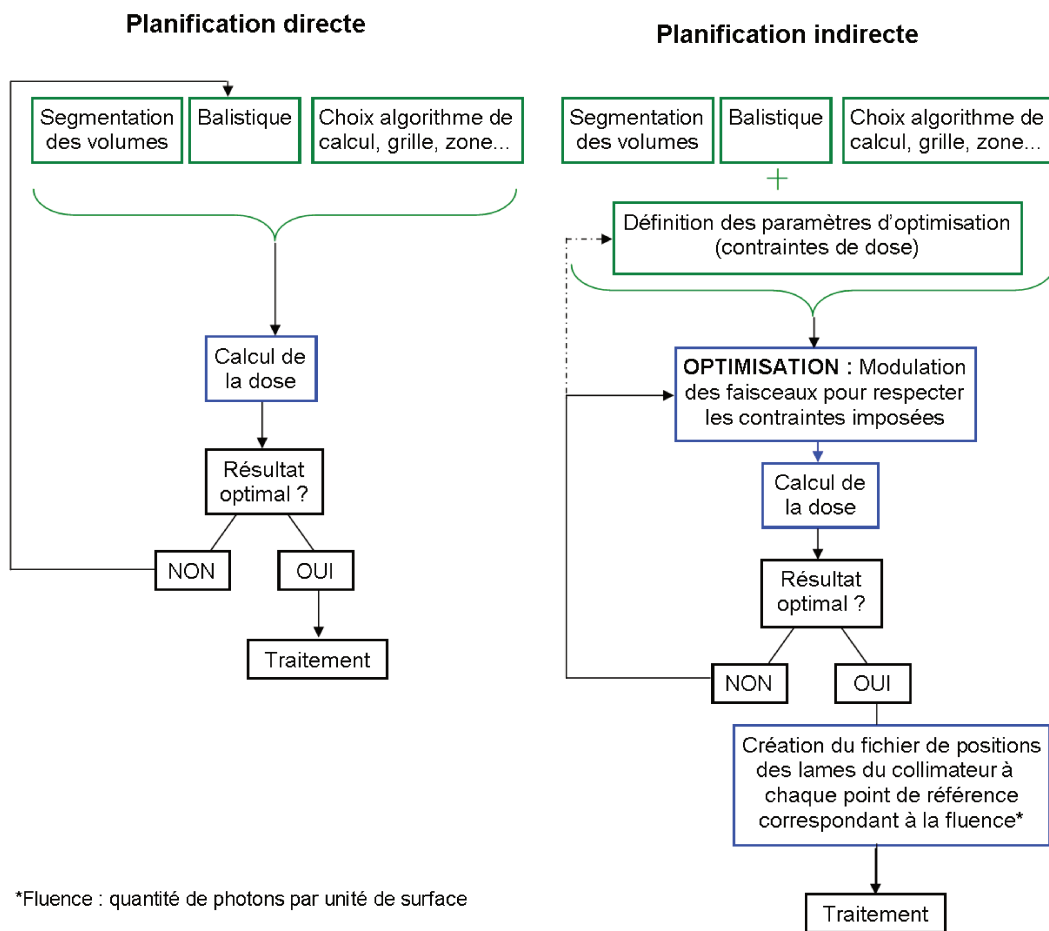


FIGURE 1.10 – Principe de la planification directe (gauche) et indirecte (droite). En vert, les étapes réalisées par l'utilisateur et en bleu, celles réalisées par le logiciel de planification.

comme la forme du patient ou les interactions secondaires des photons ou électrons [11]. Seuls les algorithmes *Monte Carlo* qui traquent les déplacements de chaque particule peuvent tenir directement compte des hétérogénéités des tissus traversés, mais ils sont encore peu utilisés en clinique.

Pour calculer la dose dans le patient, il faut définir une grille de calcul. Plus la grille est fine, plus le calcul est précis car la dose entre deux points de la grille est interpolée, mais plus le temps de calcul est long. Il faut donc choisir la grille en fonction des besoins de précision requis par la méthode de traitement choisie.

Création des DRR et validation du plan de traitement

Les *Digitally Reconstructed Radiographs* (DRR) sont des images virtuelles créées à partir d'une TDM qui simulent des images kV faites pour le repositionnement du patient ou pour vérifier l'emplacement de la tumeur. Ces images, construites à partir du scanner de référence sur lequel est planifié le traitement, peuvent donc être utilisées comme référence pour positionner le patient jour après jour. Il s'agira de superposer les images kV prises le jour du traitement aux DRR et d'appliquer le décalage obtenu à la table de traitement. Le recalage se fait en général sur les structures osseuses, plus visibles sur ce genre d'image. Les DRR sont créées en additionnant les atténuations des voxels le long de chaque ligne issue de la source virtuelle du faisceau et traversant le volume scanner [13]. L'atténuation le long de chaque ligne se calcule à partir de l'unité Hounsfield (UH), donnée par les valeurs des voxels de la TDM [13] :

$$UH = 1000 * \frac{\mu - \mu_{water}}{\mu} \Rightarrow \mu = \mu_{water} * \left(\frac{UH}{1000} + 1 \right) \quad (1.2)$$

avec μ le coefficient d'atténuation du milieu et μ_{water} , celui de l'eau.

Un exemple de DRR est montré Figure 1.11 : nous pouvons y voir les organes qui ont été délimités à partir de la TDM, l'orientation du faisceau qui correspondrait au faisceau d'irradiation pour obtenir l'image kV, et la DRR.

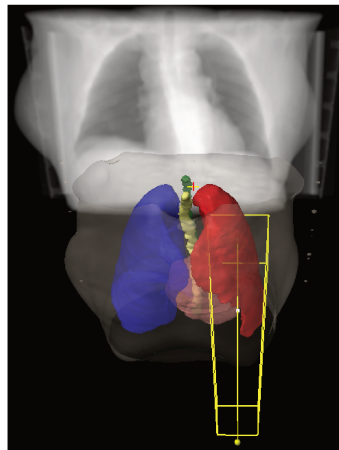


FIGURE 1.11 – Exemple de *Digitally Reconstructed Radiographs* (DRR) créée à partir d'une TDM pré-traitement pour un faisceau antéro-postérieur (Eclipse, v.11).

Une fois le plan terminé et validé par le médecin, le patient peut commencer ses séances de traitement.

1.2.3 Les séances de traitement

La première séance

La première séance de traitement consiste à vérifier le bon positionnement du patient dans la salle de traitement et à détecter d'éventuelles erreurs de balistique. Très peu de centres possèdent un scanner dans la salle d'irradiation avec une position relative du scanner par rapport à la machine de traitement connue. Le but de la première séance est donc de repositionner le patient très précisément dans la position qu'il avait lors de sa TDM. Plusieurs moyens peuvent être utilisés : le repère de l'isocentre grâce à une combinaison de lasers et de points de tatouage marqués sur le patient ou sur un système de contention le cas échéant (masque thermoformé par exemple), l'utilisation de caméras spécifiques (AlignRT, Senttinel), et/ou l'acquisition d'images telles que des images kV (OBI, ExacTrac, CBCT) ou MV (voir paragraphe 2.1.1). En général, un premier positionnement est fait avant d'être affiné par l'acquisition d'images radiologiques (images kV). Celles-ci peuvent être faites quotidiennement ou non. Lors de la première séance, de nombreuses images de positionnement sont acquises afin de repositionner très précisément le patient. La position de la table de traitement est alors enregistrée et servira de repère pour les séances suivantes. Enfin, des images MV sont réalisées pour vérifier le bon emplacement de la tumeur et celui du MLC autour du volume à irradier. Cette séance ne peut être suivie d'une irradiation (soit juste après, soit lors d'une autre séance) sans l'accord du médecin.

Les séances suivantes

A chaque séance de traitement, le patient est repositionné de la même manière. Des images de contrôle sont faites régulièrement pour vérifier que la tumeur n'a pas bougé par rapport à la surface du patient. Si celle-ci reste fixe au cours du temps et que le traitement accepte de petites marges d'erreur (radiothérapie conformationnelle par exemple), les images de contrôle sont faites régulièrement mais peuvent ne pas être acquises quotidiennement, ce qui limite la dose reçue par les patients. En revanche, si la tumeur est mobile par rapport à la surface du patient (comme dans le cas des patients en grand surpoids où la peau peut glisser sur les excédents de graisse) ou si le traitement nécessite une très grande précision (comme la stéréotaxie), des images de contrôle sont faites systématiquement avant l'irradiation. La séance de traitement est plus ou moins longue selon la technique utilisée et la machine : de quelques minutes pour un traitement simple fractionné pouvant aller jusqu'à 1h pour une radiochirurgie. Une TDM peut être réalisée en cours de traitement pour évaluer l'évolution de la tumeur et/ou des métastases, éventuellement refaire les masques de contention s'ils ne sont plus adaptés à cause d'un changement morphologique du patient (amaigrissement, réduction d'une tumeur périphérique...), et si besoin adapter le plan de traitement.

Nous venons de détailler les différentes étapes d'un traitement en radiothérapie externe, allant de l'acquisition des images pré-traitement, à l'élaboration du plan de traitement et enfin à la délivrance de celui-ci. Afin de choisir le plan de traitement le plus adapté, il est indispensable d'avoir des outils permettant d'évaluer leur qualité et de les comparer. C'est ce que nous allons détailler dans la partie suivante.

1.3 L'évaluation et la comparaison des plans de traitement

Il est nécessaire de disposer d'outils pour comparer des plans de traitement et évaluer leur qualité. Ces plans peuvent utiliser une même technique d'irradiation ou non et le volume des organes peut varier d'un plan à un autre (plans réalisés sur des images espacées dans le temps ou sur des TDM 4D tenant compte des mouvements respiratoires par exemple). Dans cette partie, nous nous intéressons aux outils existants pour évaluer et comparer des plans de traitement.

1.3.1 Les isodoses

Les isodoses sont une représentation de la distribution de la dose. Elles délimitent l'ensemble des points recevant une même dose et sont représentées en 2D (sur chaque coupe du scanner) ou en 3D, en dose absolue ou en pourcentage d'une dose de référence [13]. Les isodoses correspondant au traitement planifié sont le résultat de l'addition des isodoses associées à chaque faisceau [30]. En radiothérapie, on utilise généralement une isodose de référence qui correspond à une dose de référence (95% de la dose prescrite par exemple), car l'ensemble de la tumeur doit se trouver dans cette isodose (Figure 1.12).

1.3.2 Les histogrammes dose-volume

Pour vérifier que les contraintes de dose à la tumeur et aux OARs sont respectées, il est nécessaire d'avoir un outil donnant la distribution de dose dans une structure. Cet outil est appelé histogramme dose-volume (HDV, ou DVH en anglais). Les DVH ne donnent pas d'information spatiale sur la dose reçue par une structure mais bien une information de distribution de dose car ils nous renseignent sur le nombre de voxels recevant une dose donnée, mais pas sur leur emplacement dans la structure [11]. Ils se présentent sous la forme d'une courbe pour chaque structure étudiée avec en abscisse, la dose (en cGy ou en %) et en ordonnée, le volume de la structure (généralement en %, mais il peut aussi être donné en cm^3). Ils sont représentés sous forme

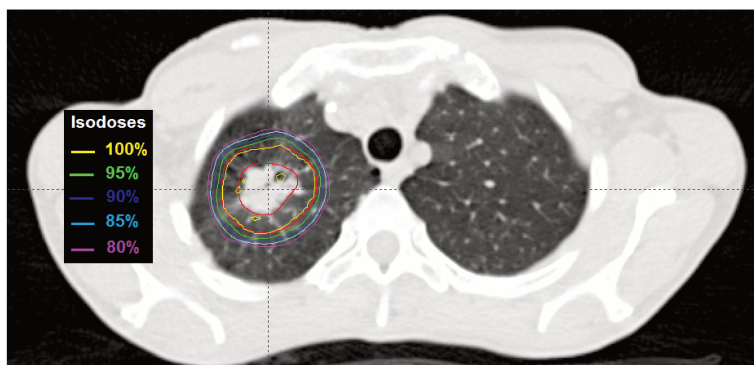


FIGURE 1.12 – Exemple d'isodoses obtenues après calcul de la dose pour une balistique donnée (Eclipse, v.11) : l'isodose 95% inclut totalement le volume tumoral délimité en rouge.

différentielle ou cumulative [14] : dans le premier cas, le volume recevant exactement la dose mesurée est reporté en ordonnée, dans le second cas, c'est le volume recevant au moins cette dose qui est noté. Un exemple de DVH cumulatif est représenté dans la figure 1.13. Pour les volumes tumoraux, une courbe issue d'un DVH cumulatif aurait idéalement une forme rectangulaire avec exactement 100% de la dose prescrite dans 100% du volume. Ce n'est jamais parfaitement le cas mais le but est de s'en rapprocher, ce qui est plus ou moins facile en fonction de la technique de traitement choisie. Pour les OARs, l'idéal est d'avoir des courbes concaves tendant vers 0% de dose dans tout leur volume. Nous pouvons vérifier à partir de ces courbes que les doses sont bien inférieures aux limites tolérées [28]. Si elles ne le sont pas, le plan de traitement doit être revu pour ne pas faire courir de risque au patient. Ces limites sont données sous différentes formes : D_{max} , $D_x \leq y$ (c'est-à-dire que x% du volume ne doit pas recevoir plus de y Gy), $V_x = y$ (le volume recevant x Gy ne doit pas dépasser y% de la structure) pour les OARs et D_{min} et D_{max} pour les volumes tumoraux. Les contraintes pour le poumon sain sont représentées sur la figure 1.13, ainsi que la dose minimale requise pour le PTV ($D_{max} = 107\%$ étant hors du DVH représenté ici). Les DVH servent également à comparer des plans de traitement afin de sélectionner celui qui épargne au mieux les OARs et/ou traite de meilleure façon le volume tumoral. Il faut cependant s'assurer que les volumes comparés sont les mêmes et que les algorithmes de calcul de dose sont identiques ou traitent de la même façon les hétérogénéités, la pénombre et tous les paramètres susceptibles de modifier les résultats [13]. Afin de simplifier les comparaisons, les DVH sont normalisés en un point (par exemple, le volume à traiter reçoit en moyenne 100% de la dose prescrite). Pour comparer deux DVH avec des volumes de structures différents, il est nécessaire d'appliquer un recalage élastique sur les cartes de dose afin d'utiliser une même référence.

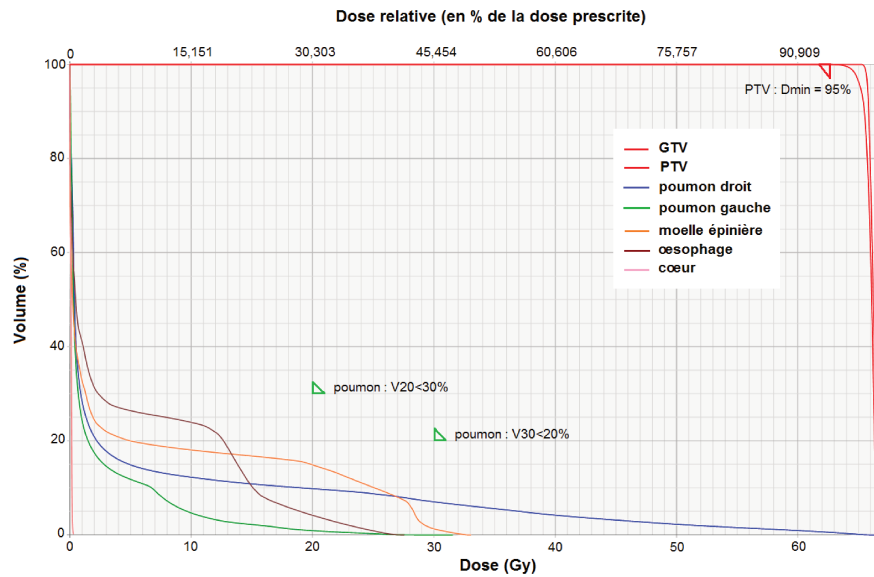


FIGURE 1.13 – DVH cumulatif avec les limites de doses tolérées pour le poumon sain et la dose minimale D_{min} devant être reçue par le PTV.

Le calcul de DVH peut s'effectuer principalement selon deux méthodes [11] : par échantillonnage de la structure à l'aide d'une grille [32, 33] ou par échantillonnage aléatoire [34, 35]. La première méthode consiste à découper la structure en un quadrillage 3D d'éléments de volumes identiques (voxels), de calculer la dose reçue par chaque élément et de comptabiliser le nombre d'éléments recevant une dose comprise dans un certain intervalle (les intervalles de dose étant constants sur tout le DVH). La méthode par échantillonnage aléatoire consiste à définir un parallélépipède autour de la structure et de prendre, avec une probabilité uniforme, N points dans ce volume, chacun étant représentatif d'un sous-volume $\Delta V = \frac{V}{N}$. Si N' points sont contenus dans la structure, le volume de celle-ci est de $N' * \Delta V$ et le DVH peut être calculé à partir de chaque ΔV associé à N' [11]. Cette dernière méthode, bien que moins naturelle, est plus efficace car elle nécessite un nombre moins important de points de calcul, elle est moins variable avec la forme et l'orientation de la structure étudiée et peut être calculée en temps réel sans passer par le calcul d'isodoses [11]. Il faut cependant s'assurer que le nombre de point N' est suffisamment élevé et que le volume de la structure obtenu correspond bien à celui calculé géométriquement. Dans le cas où l'on souhaiterait regrouper deux structures en une seule (cas des deux poumons) ou exclure une structure d'une autre (ne pas considérer le volume tumoral dans le tissu défini par l'OAR étudié par exemple), on ne peut pas combiner directement les deux courbes DVH : il faut utiliser des opérateurs logiques qui permettront de définir à quel volume appartient chaque point lors du calcul de la dose [11].

1.3.3 Les différents indices

Le DVH est un outil très utile et très utilisé en radiothérapie mais il est parfois insuffisant. En effet, il est quelquefois difficile de choisir entre deux DVH respectant les doses limites : un DVH peut en effet privilégier des structures mais en défavoriser d'autres, il s'agit alors de faire un compromis. De plus, les DVH ne donnant pas d'indication spatiale, d'autres outils sont nécessaires pour évaluer la couverture de dose et la qualité du plan de traitement. Ces indices que nous décrivons dans cette partie sont des scores numériques.

Indices de conformation

Les indices de conformation reflètent l'étalement de la dose sur les différentes structures. Feuvret *et al.* [36] définissent l'indice de conformité comme un outil synthétique qui "quantifie simplement le degré de congruence entre les isodoses, les contours tumoraux et ceux des tissus sains par des méthodes géométriques de type intersection d'ensembles". Ces indices étant des rapports de volumes, il est nécessaire d'en utiliser plusieurs afin d'évaluer la cohérence spatiale des doses délivrées. Les indices présentés ci-dessous sont rassemblés dans l'article de Feuvret *et al.* [36]. Les abréviations suivantes sont utilisées :

- I_{min} : Isodose minimale entourant le volume tumoral,
- I_{max} : Isodose maximale dans le volume tumoral,
- IR : Isodose de référence,
- V_{IR} : Volume de l'isodose de référence,
- VT : Volume tumoral,
- VT_{IR} : Volume tumoral couvert par l'isodose de référence,
- VTS_{IR} : Volume de tissu sain couvert par l'isodose de référence.

Le *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* considère l'isodose de référence comme l'isodose circonscrivant le volume tumoral. Il définit les indices suivants [37] [38] :

- L'indice de couverture : $\frac{I_{min}}{IR}$,
- L'indice d'homogénéité : $\frac{I_{max}}{IR}$, et
- L'indice de conformation : $\frac{V_{IR}}{VT}$.

Dans l'idéal, l'indice d'homogénéité reste inférieur à 2. L'indice de conformation quand à lui, est idéal lorsqu'il vaut 1. S'il est supérieur à 1, des tissus sains sont fortement irradiés et s'il est inférieur à 1, des parties du volume tumoral sont sous-irradiées. Ceci suppose que lorsque l'indice de conformation vaut 1, l'isodose de

référence couvre parfaitement le volume tumoral. En effet, si l'isodose de référence a le même volume que le volume tumoral mais ne le couvre pas intégralement, l'indice de conformation vaudra 1 mais le plan ne sera pas idéal pour autant. L'ICRU recommande dans son rapport 50 [26] que l'isodose de référence soit l'isodose 95% afin d'avoir une même référence pour tous les plans de traitement.

Le groupe SALT (Sainte-Anne, Lariboisière, Tenon) ont eux aussi défini leurs indices [39] [40] :

- Écart type du DVH différentiel : $\sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (D_j - D_{moy})^2}{VT}}$, avec n le nombre de voxels du volume tumoral, D_j la dose dans le voxel j et D_{moy} la dose moyenne,
- Le facteur volumique de couverture lésionnelle : $FCL = \frac{VT_{IR}}{VT}$, aussi défini par Lomax *et al.* [41],
- Le facteur volumique de sous-dosage lésionnel : $FSL = \frac{VT - VT_{IR}}{VT}$,
- Le facteur volumique de surdosage des tissus sains : $FSTS = \frac{VT_{SIR}}{VT}$,
- L'indice de conformité géométrique : $ICG = FSL + FSTS$.

L'écart type reflète l'homogénéité de la dose dans la tumeur, le FCL tendant idéalement vers 1 et le FSL devant tendre vers 0 renseignent sur la couverture du volume tumoral par l'isodose de référence (en supposant comme précédemment que l'isodose de référence soit bien centrée sur le volume tumoral), et le FSTS évalue l'étalement de l'isodose de référence sur les tissus sains. Un FCL=1 indique que la tumeur est bien couverte par l'isodose de référence mais ne renseigne pas sur l'étendue de l'irradiation sur les tissus sains : nous voyons donc l'intérêt d'utiliser simultanément plusieurs indices pour évaluer la qualité d'un plan de traitement. Notons que l'indice de conformation RTOG est la somme de FVC et FSTS [36]. Lomax *et al.* ont également créé l'indice de formation des tissus sains [41] : $\frac{VT_{IR}}{V_{IR}}$. Cet indice va de 0, si l'isodose de référence ne couvre pas du tout le volume tumoral à 1, si l'isodose de référence recouvre parfaitement le volume tumoral ou si l'isodose est entièrement dans le volume tumoral. Cet indice est donc intéressant pour savoir si des tissus sont fortement irradiés, plus que pour savoir si la tumeur est correctement irradiée. Un indice inférieur à 1 signifie que des tissus sains se trouvent dans l'isodose de référence.

Deux autres indices ont été créés pour tenir compte à la fois de la couverture du volume tumoral et de la protection des tissus sains :

- Le nombre de conformation de Van'T Riet *et al.* [42] : $NC = \frac{VT_{IR}}{VT} * \frac{VT_{IR}}{V_{IR}}$, dont les deux termes représentent respectivement la couverture de la tumeur et celle des tissus sains par l'isodose de référence.

- Le *Conformal Index* de Baltas *et al.* [43] : $COIN = NC * \prod_{i=1}^n (1 - \frac{VTS_{i,IR}}{VTS_i})$, où n est le nombre d'OARs. Ce dernier indice est le plus complet car il tient compte à la fois du volume tumoral, des OARs et des autres tissus sains non inclus dans les OARs. Idéalement, NC doit tendre vers 1, tout comme les différents termes du produit de l'indice COIN.

Il existe plusieurs indices permettant d'évaluer la qualité d'un plan de traitement ou de comparer des plans. Il faut rester prudent quant à l'interprétation de ces indices où une même valeur peut correspondre à des configurations très différentes. De même, les valeurs limites d'acceptabilité ou non des plans de traitement sont mal connues et peuvent varier selon les cas, l'objectif étant différent pour les lésions bénignes ou malignes, les tumeurs primaires ou les métastases par exemple [36].

Dose équivalente uniforme

La dose équivalente uniforme, EUD en anglais (*Equivalence Uniform Dose*), fut créée par Niemierko pour décrire la distribution de dose dans un volume tumoral à l'aide d'un seul indice même si celle-ci est répartie de façon hétérogène [44]. Le principe repose sur l'hypothèse qu'à toute distribution de dose hétérogène correspond une dose qui, délivrée uniformément, conduit aux mêmes effets biologiques [44]. Cette dose est la dose équivalente uniforme. Sa forme la plus simple est la suivante [44] :

$$EUD(Gy) = D_{ref} * \frac{\ln(\sum_i v_i * (SF_2)^{\frac{D_i}{D_{ref}}})}{\ln(SF_2)} \quad (1.3)$$

où SF_2 est la fraction de cellules survivantes après une irradiation à la dose de référence D_{ref} de 2 Gy, et v_i est le sous-volume irradié par la dose D_i . Cette équation peut se réécrire sous la forme [44] :

$$EUD(Gy) = D_{ref} * \frac{\ln(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (SF_2)^{\frac{D_i}{D_{ref}}})}{\ln(SF_2)} \quad (1.4)$$

avec N le nombre de sous-volumes irradiés uniformément par une dose D_i . Cette dose peut s'exprimer sous des formes plus complexes en fonction des paramètres que l'on souhaite prendre en compte comme la distribution spatiale non uniforme de clonogènes ou la dose par fraction [44].

Cette définition de dose équivalente uniforme a par la suite été étendue aux OARs [45] donnant naissance à l'indice gEUD (*generalized EUD*). Celui-ci se définit par l'équation 1.5, équivalente à l'équation 1.6 :

$$gEUD = \left(\sum_i v_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad (1.5)$$

$$gEUD = \left(\frac{1}{N} \sum_i^N D_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad (1.6)$$

où v_i est le sous-volume irradié par la dose D_i , N le nombre de cellules tumorales (ou de voxels), et a un paramètre tissu-spécifique, positif pour les OARs et négatif pour les volumes tumoraux [45]. Zhou *et al.* [46] ont mathématiquement vérifié que le signe de a est bien négatif pour les tumeurs et positif pour les organes en série, mais ne peuvent pas statuer sur le signe de a pour les organes en parallèle.

Cette équation étant plus générale, elle sera privilégiée pour le calcul de dose équivalente uniforme.

TCP, NTCP

Les indices TCP (*Tumor Control Probability*) et NTCP (*Normal Tissue Complication Probability*) sont des indices permettant d'évaluer les effets biologiques d'un plan de traitement sur la tumeur et les OARs. Ils se définissent à partir des paramètres biologiques α et β , respectivement la valeur absolue de la pente de la tangente à l'origine de la courbe de survie des cellules clonogènes irradiées (coefficient linéaire caractéristique des lésions directement létales) et le coefficient quadratique représentatif des lésions secondairement létales (létales par accumulation).

L'indice TCP

L'indice TCP permet de calculer la probabilité de la disparition de la tumeur après irradiation tel que le détermine le plan de traitement. Les cellules clonogènes (cellules souches) sont les cellules qui vont se multiplier. Le but est donc d'éliminer toutes ces cellules pour qu'aucune cellule tumorale ne survive.

Après une irradiation uniforme de la tumeur par une dose d , la fraction de survie FS est définie par [11] :

$$FS = \exp(-\alpha d - \beta d^2) \quad (1.7)$$

Le nombre moyen de cellules clonogènes restantes N_S après une irradiation uniforme de dose d est donc :

$$N_S = N_0 F S = N_0 \exp(-\alpha d - \beta d^2) \quad (1.8)$$

où N_0 est le nombre initial de cellules clonogènes. Le terme $-\beta d^2$ pouvant être négligé pour de faibles doses telles que celles délivrées pendant une fraction, l'équation 1.8 peut se réécrire [11] :

$$N_S \approx N_0 \exp(-\alpha D) \quad (1.9)$$

avec d la dose totale délivrée à la tumeur.

Afin de tenir compte du fractionnement de la dose et donc de la repopulation des cellules entre les séances, Mauro *et al.* [47] et Niemierko et Goitein [48] ont réintroduit le terme β dans l'équation [11] :

$$N_S = N_0 \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d \right) \right] \quad (1.10)$$

La probabilité de survie des cellules clonogènes est donnée par la loi de Poisson :

$$P(k) = \frac{N_S^k}{k!} e^{-N_S} \quad (1.11)$$

Sachant que l'on souhaite que toutes les cellules aient disparues, nous fixons $k = 0$, ce qui conduit à :

$$TCP = e^{-N_S} = \exp \left\{ -N_0 \exp \left[-\alpha D \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d \right) \right] \right\} \quad (1.12)$$

Cette équation ne tient pas compte de la distribution de la dose dans la tumeur. Elle considère que toutes les cellules reçoivent la même dose, ce qui n'est pas réaliste. Afin de tenir compte de l'hétérogénéité de la distribution de la dose, la tumeur est divisée en sous-volumes V_i où chacun d'eux reçoit une dose homogène D_i . Le nombre de cellules clonogènes survivantes après irradiation devient [11] :

$$N_S = \sum_{i=0}^n N_{0,i} \exp \left[-\alpha D_i \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d_i \right) \right] \quad (1.13)$$

où $N_{0,i}$ est le nombre initial de cellules clonogènes dans le sous-volume V_i et n le nombre de sous-volumes. $N_{0,i}$ peut être obtenu grâce au DVH différentiel. L'expression de l'indice TCP s'écrit dans ce cas :

$$\begin{aligned} TCP &= e^{-Ns} \\ &= \exp \left\{ \sum_{i=0}^n -N_{0,i} \exp \left[-\alpha D_i \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d_i \right) \right] \right\} \\ &= \prod_{i=0}^n \exp \left\{ -N_{0,i} \exp \left[-\alpha D_i \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d_i \right) \right] \right\} \end{aligned} \quad (1.14)$$

Finalement, afin de tenir compte de la variabilité de radiosensibilité de chaque patient, il est admis que le paramètre α suit une loi normale [11] :

$$f(\alpha) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{\alpha-\bar{\alpha}}{\sigma}\right)^2} \quad (1.15)$$

avec σ son écart type et $\bar{\alpha}$ son espérance. En intégrant ceci dans l'équation 1.14, on obtient :

$$TCP = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_0^{\infty} \left(\prod_{i=0}^n \exp \left\{ -N_{0,i} \exp \left[-\alpha D_i \left(1 + \frac{\beta}{\alpha} d_i \right) \right] \right\} \right) * \left(\exp \left\{ \frac{1}{2} \left(\frac{\alpha - \bar{\alpha}}{\sigma} \right)^2 \right\} \right) d\alpha \quad (1.16)$$

où $N_{0,i}$ peut être remplacé par $\rho_{cl}V_i$, ρ_{cl} étant la densité de cellules clonogènes.

L'indice NTCP

Deux approches ont existé pour calculer l'indice NTCP. La première, de Lyman-Kutcher-Burman, s'est révélée inexacte dans certains cas, même si Niemierko affirme que pour certaines tumeurs ou tissus sains, ce modèle est meilleur que certains plus compliqués présentés dans la littérature [11]. La deuxième approche distingue l'architecture des organes, paramètre directement lié au risque de complications. Deux indices NTCP ont donc vu le jour : un pour les organes en série et l'autre pour les organes en parallèle. Les organes sont alors considérés comme un ensemble indépendant de sous-unités fonctionnelles (SUF).

Pour les organes en série, si l'on considère que N SUF ont été irradiées uniformément et les autres pas du tout, la probabilité qu'au moins 1 SUF soit détruite (conduisant directement à des complications) est donnée par 1 auquel on retire la probabilité qu'aucune de ces unités ne soit touchée. On obtient ainsi [11] :

$$NTCP = 1 - (1 - p)^N \quad (1.17)$$

avec p , la probabilité de détruire une seule sous-unité fonctionnelle.

Pour les organes en parallèle, une complication peut avoir lieu si la fraction de SUF détruites est supérieure à une valeur seuil appelée la réserve fonctionnelle de l'organe [11]. Cette réserve fonctionnelle varie pour chaque patient. L'indice NTCP doit donc être proportionnel à la fraction de patients pour lesquels les dommages locaux excèdent la réserve fonctionnelle (voir Figure 1.14). Ceci se traduit par [11] :

$$NTCP = H(f) \tag{1.18}$$

où H est la distribution cumulative de réserve fonctionnelle des patients, et f la fraction de SUF endommagées. f s'exprime en fonction du volume V_i recevant une dose d_i avec une probabilité de dommage $p(d_i)$ [11] :

$$f = \sum_i p(d_i) \frac{V_i}{V_T} \tag{1.19}$$

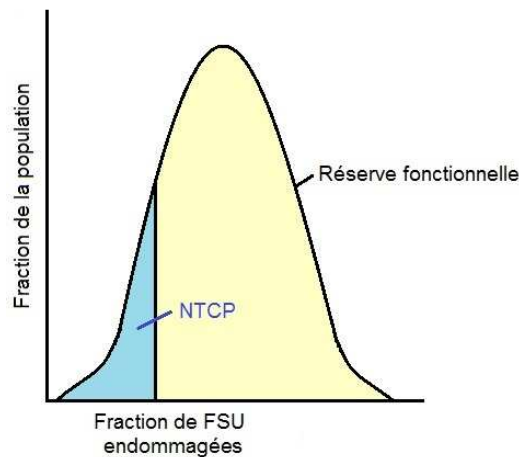


FIGURE 1.14 – Représentation graphique de l'indice NTCP. L'ensemble de l'aire jaune et de l'aire bleue représente 100% de la population.

Certains organes étant une combinaison de ces deux architectures, un nouveau modèle prenant en compte le degré de sérialité s ($s = 1$ pour les organes en série et $s \rightarrow 0$ pour les organes en parallèle) a été développé.

Si l'on considère qu'un organe possède m sous-unités en série et n sous-unités en parallèle, il a été montré que $s = \frac{1}{n}$ [11]. De plus,

$$NTCP = 1 - \prod_{i=1}^m (1 - P_i) \quad (1.20)$$

pour les organes en série, et

$$NTCP = \prod_{j=1}^n P_j \quad (1.21)$$

pour ceux en parallèle. On peut donc en déduire l'équation pour un organe contenant $n \cdot m$ sous-unités en parallèle et en série :

$$NTCP = \prod_{j=1}^n \left[1 - \prod_{i=1}^m (1 - P_{ij}) \right] \quad (1.22)$$

avec P_i et P_j les réponses locales.

Après le remplacement des SUF par des éléments de même volume (ou voxels) et l'introduction du paramètre s , les développements successifs amènent à l'équation finale [11] :

$$NTCP = \left\{ 1 - \prod_{i=1}^M [1 - P(D_i)^s]^{\Delta\nu_i} \right\}^{\frac{1}{s}} \quad (1.23)$$

avec M , le nombre de sous-volumes et $\Delta\nu_i$, la fraction de volume recevant la dose totale D_i (en plusieurs fractions) obtenue grâce au DVH différentiel. $P(D_i)$ est la probabilité qu'aucune cellule ne survive après avoir été irradiée par une dose D_i . Elle s'exprime en fonction des paramètres N_0 , α , β , et n (nombre de fractions) utilisés dans l'équation de l'indice TCP [11] :

$$P(D_i) = 2^{-\exp \left[\left(\ln N_0 + \frac{1}{n} \beta \bar{D}^2 \right) \left(1 - \frac{D_i}{\ln N_0} \left(\alpha + \frac{2}{n} \beta \bar{D} \right) \right) \right]} \quad (1.24)$$

où \bar{D} est la dose moyenne reçue par l'organe.

Autres statistiques

Il existe de nombreux autres paramètres permettant d'évaluer et de comparer des plans de traitement. Ils peuvent généralement être obtenus à partir des DVH. Citons par exemple la dose moyenne dans une structure,

la dose modale (la plus probable, c'est-à-dire celle pour laquelle on trouve le plus grand nombre de voxels de la structure étudiée), la dose médiane (autant de voxels avec une dose inférieure et une dose supérieure à cette limite), les doses maximale et minimale incluant ou non les points chaud et froid (souvent de très petit volume), ou bien encore les doses limites tolérées s'exprimant en D_V ou V_D pour la dose que reçoit $V\%$ du volume ou pour le volume recevant D dose respectivement [11]. La dose prise à un point de référence tel que l'isocentre d'une structure peut également être utilisée.

1.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit les bases de la radiothérapie, de la détection du cancer à son traitement. Nous avons détaillé les différentes étapes de la planification d'un traitement de radiothérapie externe ainsi que les outils disponibles pour évaluer le plan réalisé et éventuellement le comparer à un autre afin de choisir le traitement optimal. Dans le prochain chapitre, nous aborderons les problématiques inhérentes à la radiothérapie externe avec le besoin grandissant d'une précision toujours plus fine, tant dans le repositionnement du patient que dans le suivi des mouvements de la tumeur.

Chapitre 2

Les enjeux de la radiothérapie

Sommaire

2.1 Les problématiques de la radiothérapie externe	37
2.1.1 Le repositionnement quotidien du patient	37
2.1.2 Les mouvements du patient	38
2.1.3 Le temps de traitement	39
2.2 Les outils existants	39
2.2.1 Les outils pour le repositionnement	39
2.2.2 Les outils pour le contrôle des mouvements liés à la respiration	44
2.2.3 La problématique temporelle	55
2.3 Conclusion	55

2.1 Les problématiques de la radiothérapie externe

2.1.1 Le repositionnement quotidien du patient

En radiothérapie externe, le patient passe tout d'abord une TDM qui servira de référence pour planifier le traitement. La balistique de traitement conduisant à une répartition de dose optimale est alors définie pour une configuration (position du patient, contentions...) donnée. Il est donc nécessaire, à chaque séance du traitement, de replacer le patient exactement dans la position qu'il avait lors de la TDM afin que les doses effectivement reçues par les différentes structures correspondent aux doses planifiées. La précision de placement du patient est d'autant plus importante que les doses par séance sont élevées ou que la tumeur se trouve près d'OARs : si, par exemple, une tumeur est proche de la moelle épinière, une précision extrême

est requise pour qu'aucun point de celle-ci ne reçoive une dose plus élevée que celle planifiée sous peine de paralysie. Dans ce cas, Breen *et al.* [49] préconisent une marge de 6 mm autour de la moelle épinière afin que celle-ci ne reçoive pas une dose supérieure à la limite tolérée.

2.1.2 Les mouvements du patient

Un des facteurs réduisant la précision du traitement, tant au niveau du planning qu'au niveau de la délivrance, est la respiration. En effet, les mouvements respiratoires, comme tous les autres mouvements involontaires (battements cardiaques, toux...), induisent une incertitude sur la position exacte de la tumeur et des OARs. Cette incertitude est d'autant plus importante que la tumeur est mobile, ce qui est particulièrement le cas des tumeurs du poumon ou du sein. La prise en compte de ces mouvements peut être divisée en deux parties : la prise en compte des déplacements tumoraux et celle des mouvements des OARs.

Pour tenir compte des déplacements tumoraux, des marges sont ajoutées autour de la tumeur (ITV, PTV) afin de s'assurer que celle-ci reste toujours dans le champ de radiation (voir paragraphe 1.2.2). Suzuki *et al.* [50] ont mesuré les erreurs de localisation inter- et intrafractions de la tumeur pour des patients traités en IMRT sur des cancers ORL. Les patients étaient tous immobilisés par un masque thermoformé limitant leurs mouvements et les erreurs de repositionnement. Ils ont obtenu une erreur de positionnement allant de 0,2 à 0,8 mm et un mouvement moyen de la tumeur de 2,0 à 3,6 mm les conduisant à instaurer des marges PTV de 5 mm. L'inconvénient de cette méthode est que la zone irradiée est plus large et s'étend donc davantage sur les tissus sains. Par conséquent, la capacité à élever la dose à la tumeur reste limitée. Afin de diminuer ces marges, trois techniques peuvent être envisagées : limiter l'amplitude des mouvements dus à la respiration, s'adapter au cycle respiratoire du patient ou suivre les déplacements de la tumeur (ces techniques sont décrites dans le paragraphe 2.2.2).

Des marges peuvent aussi être ajoutées autour des OARs pour englober toutes les erreurs de localisation possibles : erreurs de positionnement comme mouvements des organes. Dans leur étude, Suzuki *et al.* [50] ont aussi évalué la taille des marges à ajouter autour des OARs. Celles-ci ont été calculées à partir de l'équation définie par McKenzie *et al.* [51] : $PRV = 1,4\Sigma + 0,5\sigma$ avec PRV la marge autour de l'OAR, Σ l'erreur systématique et σ l'erreur aléatoire. Leurs résultats s'étalant de 1,8 mm à 2,4 mm, ils ont choisi d'ajouter une marge de 3 mm à leurs OARs. Cependant, l'étude réalisée par Stroom *et al.* [52] montre des limites dans l'utilisation des marges autour des OARs et notamment des OARs en parallèle. Ils argumentent qu'avec l'augmentation du volume de ces organes due aux marges, les critères dose-volume ne sont plus appropriés.

Ils incitent donc à développer d'autres moyens pour prendre en compte les incertitudes de position des organes.

2.1.3 Le temps de traitement

Le temps du traitement doit être optimisé pour, d'une part augmenter le nombre de patients traités par machine et par jour (optimisation du temps clinique pour une rentabilité et des bénéfices financiers plus importants), et d'autre part pour le confort du patient. Il est d'autant plus important d'avoir des temps de traitement courts lorsque les patients souffrent et ne peuvent rester immobiles longtemps. Le risque serait alors que le patient bouge involontairement et que la tumeur ne se trouve plus dans le champ de traitement.

2.2 Les outils existants

Dans cette partie nous présenterons les différentes solutions élaborées pour répondre à ces challenges, dont la plupart sont actuellement utilisées en clinique. Nous en profiterons pour présenter le système développé au sein de notre laboratoire dans l'optique de répondre simultanément aux trois problématiques que sont le repositionnement, la prise en compte des mouvements du patient et par conséquent le temps d'une séance de traitement.

2.2.1 Les outils pour le repositionnement

Divers outils existent pour positionner quotidiennement le patient. Ils ont des degrés de précision plus ou moins élevés et peuvent être utilisés seuls ou combinés. Dans cette partie, nous passons en revue ces différents systèmes, basés sur des données anatomiques (systèmes invasifs) ou sur des données externes telles que la surface du patient (systèmes non invasifs). Nous commencerons par un système 1D où le repositionnement se fait sur des points, puis nous verrons une méthode basée sur des images 2D, avant de s'attarder sur des systèmes utilisant des informations 3D pour repositionner le patient.

Systeme 1D

En routine clinique, le positionnement du patient est souvent fait à l'aide d'un système de lasers et de points de tatouage (Figure 2.1). Les lasers, fixés au mur de la salle de traitement, définissent les axes de la table et se croisent à l'isocentre de traitement (centre de rotation du bras de l'accélérateur). Les points de tatouage qui repèrent l'isocentre et les différents axes sur le patient sont tatoués soit lors de l'acquisition TDM,

soit au moment de la première séance de traitement au cours de laquelle un repositionnement méticuleux est fait et servira de repère pour tous les repositionnements au cours du traitement. Cette technique, considérée comme non invasive malgré les tatouages, est peu précise car elle ne se fait que sur quelques points épais repérés manuellement. Elle est donc généralement couplée à d'autres systèmes. Les lasers servent néanmoins à un rapide positionnement initial pour rapprocher le patient de sa position idéale.



FIGURE 2.1 – Repositionnement à l'aide de lasers. Ici, les points de tatouage sont remplacés par des marques directement notées sur le masque de contention. Image extraite du film "Quelques heures de printemps" de Stéphanie Brizé.

Systemes 2D

Basés sur l'imagerie kV (bonne visibilité des structures osseuses mais faible capacité à imager les tissus mous) et/ou sur l'imagerie MV (meilleure visibilité des tissus mous mais plus irradiante), les systèmes 2D sont invasifs pour le patient de part les radiations nécessaires à l'acquisition de ces images. Souvent associées aux lasers, ces images permettent d'affiner le placement du patient en se basant sur des repères anatomiques, principalement les structures osseuses bien visibles. L'écart entre l'image acquise et la DRR (image de référence correspondant à la position du patient dans le plan de traitement, voir paragraphe 1.2.2) est appliqué à la table. Ces images additionnelles sont acquises au moins une fois par semaine pour s'assurer que les structures anatomiques internes du patient sont bien positionnées. En effet, en plus du positionnement peu précis fait par les lasers, les organes peuvent s'être déplacés par rapport à la surface du patient et donc aux points de tatouage. Ceci est particulièrement vrai pour des patients en grand surpoids où la peau peut glisser sur les excédents de graisse ou pour des patients maigrissant en cours de traitement.

Systèmes 3D

Moyens invasifs

L'imagerie CBCT se situe dans la continuité des systèmes 2D. En effet, grâce à de multiples projections kV acquises par rotation de l'imageur kV autour du patient, une reconstruction est réalisée pour créer une image 3D s'apparentant à une image TDM. Cette image 3D peut donc être directement superposée à la TDM ayant servi à la planification du traitement. La troisième dimension, qui permet de visualiser facilement de petites rotations et des détails de l'image, offre une grande précision dans le placement du patient, bien meilleure que celle permise par les images 2D de moindre qualité. Cette technique peut aussi être réalisée à partir d'images MV : cette imagerie est appelée MVCT (*Megavoltage Computed Tomography*).

Moyens non invasifs

D'autres techniques utilisent la surface du patient pour le repositionnement. N'ayant pas besoin d'informations anatomiques, ces systèmes ne nécessitent pas l'utilisation de radiations : ils sont donc non invasifs. Deux systèmes sont actuellement commercialisés : le système AlignRT de VisionRT et le SentinelTM (ou Galaxy3D) de C-Rad.

Le système AlignRT utilise la lumière structurée [53]. Il est composé de deux pods contenant chacun trois caméras (deux caméras montées en stéréo pour l'acquisition des images et la reconstruction 3D de la scène, et une caméra de texture enregistrant une image en niveau de gris) ainsi qu'un projecteur et un flash de speckle. Le speckle sert à repérer la partie commune des images provenant des deux caméras. Cette zone commune est ensuite reconstruite en 3D en utilisant le principe de triangulation. Finalement, les images 3D issues des deux pods sont groupées pour obtenir une vue du patient sur 180°. Bert *et al.* [54] ont trouvé une reproductibilité des mesures effectuées avec ce système inférieure à 0,5 mm et 0,01°. Leur évaluation de la précision de repositionnement sur fantôme donne une erreur moyenne de 0,5 mm par rapport à un repositionnement sur CT. Comparées à des déplacements de table connus, les erreurs absolues moyennes de translations étaient inférieures à 0,6 mm, l'erreur moyenne de translation totale était de $0,95 \pm 0,58$ mm et les erreurs de rotation inférieures à 0,1°. En ce qui concerne le suivi temps réel de la surface avec des déplacements semblables aux mouvements respiratoires, le système donne une erreur moyenne de $0,11 \pm 0,15$ mm avec une valeur absolue maximale de 0,83 mm. Schöffel *et al.* [53] ont aussi évalué la stabilité de l'acquisition et de la reconstruction de l'image par ce système : après recalage 4D (3 translations + 1 rotation) entre les surfaces successives et celle de référence, ils ont obtenu une erreur maximale inférieure à 0,1 mm et 0,1°. Ils ont également étudié l'exactitude du système par la mesure d'erreur de position sur fantôme et sur volontaires. Les erreurs moyennes obtenues (norme des erreurs sur les trois axes) étaient de $0,4 \pm 0,26$ mm et 0,3° sur fantôme lorsqu'une rota-

tion avait effectivement lieu et de $1,02 \pm 0,51$ mm et $0,8^\circ$ sur volontaires. Ces différentes études démontrent la grande précision de ce système. Cependant, des difficultés sont rencontrées pour reconstruire des surfaces peu réfléchissantes comme les vêtements ou les cheveux [55].

Le Sentinel est un système couplant laser et caméra [56]. Une ligne laser est envoyée sur un miroir qui la réfléchit sur le patient. La rotation du miroir va alors permettre de balayer le patient avec cette ligne. Une caméra située en dessous du miroir va capturer l'image de la ligne qu'elle verra déformée par effet de parallaxe. Une triangulation va ensuite permettre de retrouver les coordonnées des points de la ligne [56]. Pour un scan d'une surface longue de 40 cm, il faut compter environ 2 secondes : les mouvements respiratoires ne sont donc pas pris en compte avec ce système. Une étude clinique sur 120 patients a été menée par Moser *et al.* [57] pour évaluer la précision du système Galaxy 3D (nom du Sentinel donné par le distributeur LAP Laser, Lüneburg, Allemagne). Six localisations de tumeurs ont été observées en comparant le repositionnement dicté par ce système et celui donné par un repositionnement fait sur MV-CT. Leurs résultats montrent que le repositionnement fait avec le système Galaxy correspond mieux à celui fait à l'aide des MV-CT lorsque la surface de référence est acquise avec ce même système plutôt qu'extraite des CT qui conduisent à des erreurs systématiques supérieures à 9 mm en fonction des localisations. Pallotta *et al.* [56] ont obtenu de bons résultats avec le Sentinel : une différence inférieure à 0,5 mm et $0,5^\circ$ entre les déplacements mesurés et appliqués sur fantôme a été obtenue pour des déplacements ne dépassant pas 10 mm. Pour des déplacements plus grands, ces différences restaient inférieures à 1 mm et 1° . Ils ont également étudié la précision de ce système sur 33 patients (pelvis et poumons) et ont obtenu une erreur absolue moyenne de $2,9 \pm 2,0$ mm, $3,4 \pm 2,4$ mm, et $2,5 \pm 2,3$ mm en vertical, longitudinal, et latéral respectivement pour les cancers pelviens. Pour les cancers pulmonaires, les mesures donnaient des erreurs absolues moyennes de $1,3 \pm 1,2$ mm, $2,7 \pm 1,8$ mm, et $1,4 \pm 1,2$ mm respectivement.

Non utilisées en clinique actuellement, les caméras temps de vol (ou *Time of Flight* : ToF) utilisent la lumière infrarouge pour mesurer des distances (Figure 2.2). Elles émettent une "pulse" de lumière qui va se réfléchir sur la surface des objets et revenir sur le récepteur de la caméra avec un déphasage. C'est à partir de cette différence de phase que la distance de l'objet à la caméra va être mesurée (Equation 2.1).

$$d = \frac{\phi * c}{4 * \pi * f} \quad (2.1)$$

où ϕ est la différence de phase, c la vitesse de la lumière et f la modulation de fréquence.

Au sein de notre laboratoire, nous avons choisi d'utiliser cette technologie dans l'optique de repositionner quotidiennement les patients mais également d'assurer un suivi temps réel de leurs mouvements involontaires

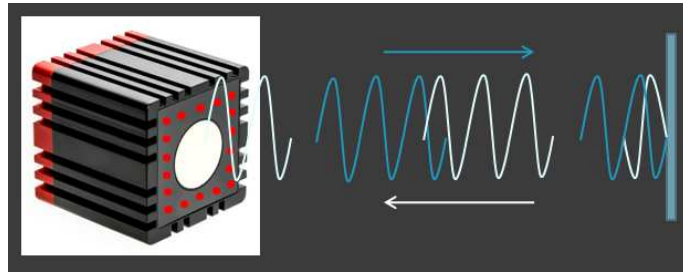


FIGURE 2.2 – Caméra ToF SR400 envoyant et recevant des pulses de lumière infrarouge.

tels que la respiration. Wentz *et al.* [58] ont comparé la précision d'un système mono-caméra et d'un système stéréo qui permet d'obtenir une bonne résolution des données sur les deux flancs du patient. Dans les deux cas, les caméras utilisées étaient des SR4000 acquérant des données à une distance comprise entre 0,8 m et 5 m avec une fréquence d'acquisition maximale de 50 Hz. Leur étude, réalisée dans un premier temps sur fantôme puis sur volontaire, a clairement montré la supériorité du système composé de deux caméras. Dans le cas des tests sur fantôme, où le système mono-caméra était une des deux caméras constituant le système stéréo, l'amélioration du repositionnement avec la stéréo a été constatée uniquement pour des déplacements supérieurs à 1 cm. Dans le cas des tests sur volontaire, le système mono-caméra était constitué d'une troisième caméra placée face au lit de traitement. L'amélioration apportée par le système stéréo était cette fois très nette : l'erreur passait de 1,7 mm à 1,4 mm en latéral, de 1,8 mm à 1,1 mm en vertical et de 9,9 mm à 8,9 mm en longitudinal pour une large région d'observation et de 3,2 mm à 1,0 mm, 1,5 mm à 0,9 mm et 5,4 mm à 3,4 mm pour une région plus réduite [58].

Le système alors mis en place est constitué de deux caméras ToF fixées sur le plafond de la salle de traitement de radiothérapie comme système de visualisation surfacique. Les caméras sont orientées vers l'isocentre de traitement et placées de façon que la tête de l'accélérateur ne masque pas le patient en tournant (Figure 2.3).

Sortie en 2014, la Kinect v2 de Microsoft est basée sur le temps de vol, contrairement au modèle précédent qui utilisait la lumière structurée. Sa profondeur d'acquisition est comparable à la SR4000 (0,5 m - 4,5 m) mais son champ de vue est nettement étendu (70° en horizontal et 60° en vertical contre seulement $43,5^\circ$ et $34,6^\circ$ avec la SR4000) [59]. Sa fréquence maximale est quant à elle de 30 Hz, ce qui est largement suffisant pour le suivi de mouvements respiratoires. Cette caméra pourrait donc remplacer la SR4000 qui n'est plus commercialisée. Cependant, la résolution de la Kinect v2 étant beaucoup plus élevée que celle de la SR4000 (512x424 vs. 176x144), un prétraitement des données serait sûrement nécessaire pour permettre l'ac-

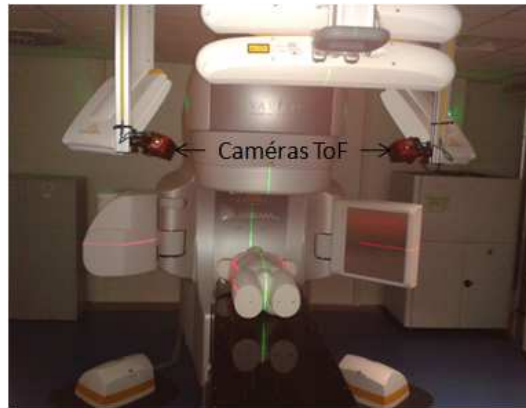


FIGURE 2.3 – Salle de traitement avec les deux caméras ToF filmant le patient.

quisition de données tout au long d'une séance de radiothérapie sans avoir de fichiers exagérément volumineux.

2.2.2 Les outils pour le contrôle des mouvements liés à la respiration

La diminution des marges de traitement est essentielle pour une protection optimale des OARs. Cependant, l'ajout de ces marges parfois très importantes (plus d'1 cm en longitudinal) est nécessaire à la bonne couverture des tumeurs mobiles avec la respiration (poumon, sein...). L'enjeu est donc de diminuer les marges tout en assurant une couverture optimale de la tumeur. Pour cela, plusieurs solutions sont envisagées telles que le blocage respiratoire ou la compression abdominale qui contrôlent la respiration. Des solutions qui s'adaptent à la respiration des patients sont aussi développées : il s'agit du *gating* et des techniques de suivi tumoral.

Le blocage respiratoire

Le blocage respiratoire a pour objectif de limiter l'amplitude des mouvements induits par la respiration et d'obtenir une meilleure reproductibilité de la position de la tumeur [60] [19]. Il est alors demandé au patient de retenir sa respiration au cours de l'irradiation. Ceci est généralement contrôlé par un spiromètre : soit le patient visualise son cycle respiratoire grâce à un retour vidéo et bloque lui-même sa respiration à l'instant demandé (système SpiroDyn'RX de Dyn'R, Figure 2.4), soit la machine bloque elle-même la respiration du patient en l'empêchant de respirer dans le spiromètre [19]. Malheureusement, les patients, et particulièrement ceux atteints d'un cancer pulmonaire, peuvent avoir des difficultés à rester en apnée suffisamment longtemps (un minimum de 20 secondes étant requis) pour permettre la délivrance du traitement.

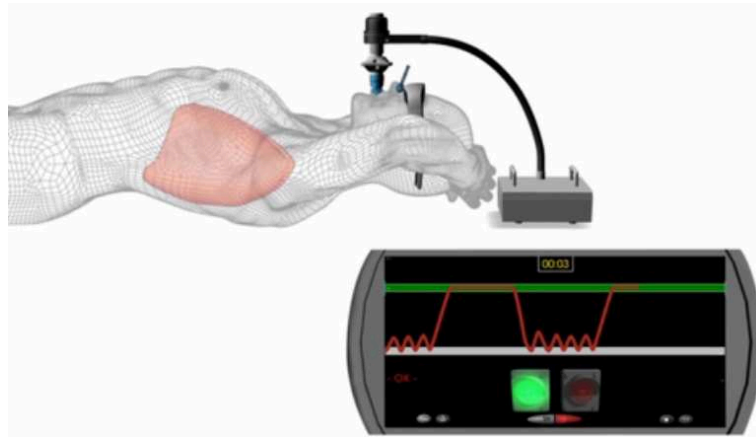


FIGURE 2.4 – Spiromètre avec retour visuel du cycle respiratoire et indications pour le blocage respiratoire. Image extraite d’une vidéo présentée sur le site de Dyn’R [3].

Dawson *et al.* [61] ont étudié la reproductibilité inter- et intrafraction de la position du foie et du diaphragme chez des patients traités pour un cancer hépatique en blocage respiratoire. La position du foie était repérée grâce à des marqueurs radio-opaques implantés dans celui-ci. Des images fluoroscopiques leur permettaient de suivre la position du diaphragme et des marqueurs pendant le blocage respiratoire ainsi que la répétabilité de ces positions à chaque blocage. Aucun mouvement n’a été noté pendant le blocage respiratoire. La moyenne des différences de positions cranio-caudales entre chaque blocage au cours d’une même fraction était de 2,5 mm pour le diaphragme et de 2,3 mm pour le foie. Les erreurs entre fractions sont, elles, nettement supérieures (4,4 mm et 4,3 mm avec des maximums de 6,1 mm et de 5,7 mm pour le diaphragme et le foie respectivement) nécessitant des marges adaptées ou un repositionnement quotidien par imagerie. Hanley *et al.* [62] ont étudié le bénéfice du blocage en inspiration totale pour des cancers pulmonaires. Ils ont constaté qu’en moyenne, le volume du poumon recevant une dose supérieure à 25 Gy était diminué de 30% par rapport à des plans de traitement réalisés sans contrôle de la respiration. Le test de répétabilité de la position du diaphragme lors du blocage respiratoire en inspiration complète pour leurs 5 patients a donné une différence de $1,0 \pm 0,9$ mm au cours d’une même fraction et de $2,5 \pm 1,6$ mm entre les fractions.

La compression abdominale

A défaut de stopper totalement le mouvement de la tumeur et donc la respiration, il est possible de diminuer son amplitude. La compression abdominale se fait à l’aide d’un cadre rigide sur lequel est fixée une pièce, elle aussi rigide, venant comprimer la zone abdominale située juste sous les côtes (Figure 2.5). Cette méthode est principalement utilisée pour réduire les mouvements des tumeurs en radiothérapie stéréotaxique.



FIGURE 2.5 – Système de compression abdominale. Image extraite du site de Orfit [4].

Heizerling *et al.* [63] ont comparé les mouvements tumoraux pour des tumeurs situées dans le foie ou le lobe inférieur des poumons lorsqu'aucune compression abdominale n'était appliquée et lorsque des compressions moyennes ou fortes étaient utilisées. Le déplacement global moyen des tumeurs était fortement réduit avec les compressions abdominales, passant de 13,6 mm sans compression à 8,3 et 7,2 mm pour des compressions respectivement moyennes et fortes. Seule la direction supérieure-inférieure présentait une amélioration significative entre ces deux compressions. L'étude de Case *et al.* [64] confirme que le déplacement du foie inter- et infrafractures est significativement réduit par la compression abdominale. Eccles *et al.* [65] ont également comparé les déplacements avec et sans compression abdominale pour les cancers du foie traités en stéréotaxie. Ils ont constaté que dans la direction cranio-caudale le mouvement de la tumeur passait de 11,7 mm à 9,4 mm avec compression. La diminution moyenne du mouvement était de 2,3 mm dans cette même direction et 0,6 mm en antéro-postérieur. Ils ont observé une diminution du mouvement cliniquement significative dans 40% des cas alors que dans moins de 2% des cas une augmentation du mouvement a été notée. Le déplacement maximal du centre de masse du GTV dû à la déformation du foie est de moins de 5 mm pour la plupart des patients (15/16) ayant une compression abdominale [66]. En moyenne, seulement 8,7% du foie avaient une déformation supérieure à 5 mm.

Le *Gating*

Le *Gating* est une technique offrant la possibilité au patient de respirer librement [60]. En effet, le suivi de sa respiration par une ceinture de pression ou des marqueurs infrarouges disposés sur son torse ou abdomen (RPM de Varian, Exactrac de Brainlab) permet d'activer l'irradiation uniquement lorsqu'il est dans une certaine phase ou amplitude respiratoire [19] (Figure 2.6). Cette technique n'est cependant pas très utilisée en routine clinique car elle est coûteuse en temps à cause d'une irradiation non continue.

Korreman *et al.* [67] ont comparé les plans de traitement en *gating* avec ceux réalisés en blocage respiratoire, pour l'irradiation de cancers du sein. Ils ont constaté que dans les deux cas, la phase d'inspiration complète

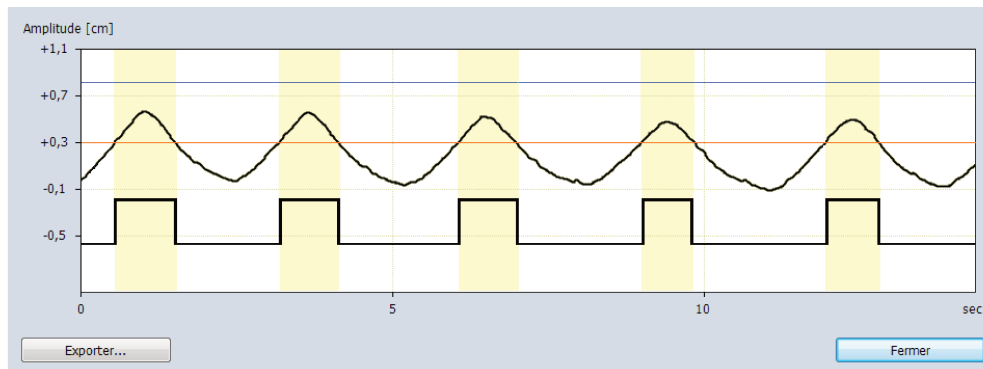


FIGURE 2.6 – *Gating* : l'irradiation est déclenchée lorsque le signal respiratoire se trouve entre les deux seuils prédéfinis.

protège mieux les OARs (poumon et cœur) que la phase d'expiration complète. Ils expliquent la grande différence observée par l'éloignement du cœur et de la cible ainsi que par la densité plus faible du poumon en inspiration complète. Ces plans présentent également une nette amélioration par rapport à ceux délivrant une irradiation continue en respiration libre. Le volume médian du cœur recevant plus de 50% de la dose prescrite passe de 19,2% en respiration libre à 2,8% en *gating*, à 1,9% en blocage respiratoire. En ce qui concerne les poumons, ces valeurs sont respectivement de 45,6%, 29,5% et 27,7%. Les différences de doses reçues par les OARs entre ces deux techniques délivrées en inspiration complète n'étant pas significatives, ils encouragent à utiliser le *gating* qui ne nécessite pas d'entraînement respiratoire du patient avant le traitement, même si l'inconvénient majeur reste le temps de traitement étendu. Plus tard, Korreman *et al.* [68] affirment cependant que les marges autour de la tumeur peuvent être réduites dans un traitement en *gating* si et seulement si des images de contrôle sont réalisées pour corriger les variations entre surface externe et mouvements anatomiques ainsi que le décalage vertical du mouvement respiratoire.

Le suivi tumoral

Les outils que nous venons de présenter sont soit contraignants pour le patient, soit chronophages lors des séances de traitement. L'idéal serait donc de pouvoir suivre la tumeur dans son déplacement pour pouvoir traiter en continu. Nous allons, dans un premier temps, expliciter ce qui se fait en clinique (l'imagerie pendant le traitement et les accélérateurs dédiés à la stéréotaxie), puis nous nous intéresserons, dans un second temps, aux développements de la recherche sur la radiothérapie 4D (planification et/ou traitements 4D et modèles respiratoires), qui pour certains commencent à apparaître en clinique.

L'imagerie pendant le traitement

Les nouvelles approches qui consistent à suivre, voire à prédire les déplacements de la tumeur [19], nécessitent une localisation continue ou du moins une vérification régulière de la position du volume tumoral. Ce suivi s'effectue généralement grâce à l'acquisition d'images kV tout au long du traitement. Dans le cas d'un suivi temps réel de la tumeur, des clichés sont pris à une fréquence élevée : 10 Hz sont suffisants pour suivre des mouvements liés à la respiration [19] mais représentent déjà un nombre conséquent d'images au cours du traitement. La dose induite par ces images ne doit donc pas être négligée. Des marqueurs radio-opaques peuvent également être implantés au niveau du volume tumoral pour aider à sa localisation dans les images kV. Dans certains cas, ces marqueurs peuvent être détectés automatiquement avec arrêt de l'irradiation lorsqu'ils sortent de la zone tolérée. Cette surveillance peut aussi être faite visuellement avec arrêt manuel de l'irradiation. L'inconvénient de ce type de suivi est la dose supplémentaire apportée par les images de contrôle ou de suivi de la cible qui peut devenir significative quand le nombre de séances est élevé, ainsi que le côté invasif des marqueurs implantés lorsqu'ils sont utilisés.

Une autre solution, non irradiante, a été développée par Calypso System (Calypso Medical, Seattle, WA) pour la localisation de tumeurs prostatiques. Il s'agit du système électromagnétique Calypso. Des transpondeurs (marqueurs magnétiques) sont implantés par guidage ultrasonore dans la prostate. Un générateur de champ magnétique ainsi que des détecteurs sont placés au-dessus du patient et permettent de localiser les transpondeurs à une fréquence de 10 Hz. La position de la grille de détecteurs dans le repère de la salle est repérée grâce aux marqueurs infrarouges fixés sur le système et filmés par des caméras de position connue [69]. Cela permet de mesurer les déplacements des marqueurs par rapport à un système de coordonnées fixe, notamment par rapport à l'isocentre et aux axes de la machine. Ce système peut aussi être utilisé pour le repositionnement des patients en superposant les marqueurs à leur position de référence. Une première étude réalisée par Willoughby *et al.* [69] a montré la possibilité d'implanter les transpondeurs dans le patient sans générer de complications. Ils ont obtenu une différence moyenne de localisation des marqueurs entre le système Calypso et un système d'imagerie kV de $1,5 \pm 0,9$ mm. Le suivi temps réel des mouvements de la prostate a révélé un déplacement supérieur à 1 cm pour 2 patients sur 11, les autres ne présentant pas de mouvements significatifs. Une étude consécutive à cette première et incluant une cohorte plus grande a été réalisée par Kupelian *et al.* [70]. Ils ont montré l'efficacité du repositionnement du patient, dont la différence sur le vecteur total de déplacement est de $1,9 \pm 1,2$ mm par rapport au repositionnement fait à l'aide d'images kV (ExacTrac), ainsi que la possibilité d'un suivi de l'amplitude et de la fréquence des mouvements de la prostate pouvant être utilisé dans le cadre de gestion des mouvements. Ce suivi permet d'éliminer le côté irradiant du suivi tumoral mais le côté invasif des implants persiste avec un risque de migration de ceux-ci en cours de

traitement.

Les accélérateurs dédiés à la stéréotaxie

Des machines telles que le CyberKnife de Accuray, le Vero de la société VERO SBRT GmbH, ou encore le TrueBeam STx de Varian (Figure 2.7) utilisent des techniques de suivi tumoral, notamment l'acquisition de nombreuses images kV. Ce sont des machines dédiées à la stéréotaxie qui nécessitent donc une extrême précision quant à la localisation de la tumeur. Le CyberKnife acquiert de nombreuses images au cours du traitement pour s'assurer que la tumeur est toujours bien placée dans le champ de radiation [20]. Pour les tumeurs très mobiles, un modèle prédictif du mouvement, se basant sur le suivi de diodes électroluminescentes fixées sur le patient, est mis en place afin de prédire 15 ms en avance le déplacement de la cible. Des images de contrôle sont acquises régulièrement afin de vérifier l'exactitude de la prédiction. Le système Vero [71] est quant à lui capable de fournir une imagerie fluoroscopique en temps réel grâce à son système d'imagerie embarquée pouvant acquérir jusqu'à 30 images par seconde. La tête du Vero délivrant les radiations est placée sur un support possédant deux degrés de liberté. Ceci permet de définir plusieurs isocentres de traitement pour faciliter le suivi des mouvements de la tumeur. Le TrueBeam STx permet lui, l'acquisition d'images kV pendant l'irradiation. Le système ExacTrac de Brainlab, couplé au TrueBeam, autorise également l'acquisition de clichés au cours de l'irradiation : dans ce cas, deux images orthogonales sont acquises simultanément. L'ExacTrac n'étant pas lié au bras de l'accélérateur (voir Figure 2.7c), ces images seront toujours prises avec un angle fixe par rapport au patient, contrairement aux images kV acquises par l'imageur portal du TrueBeam.

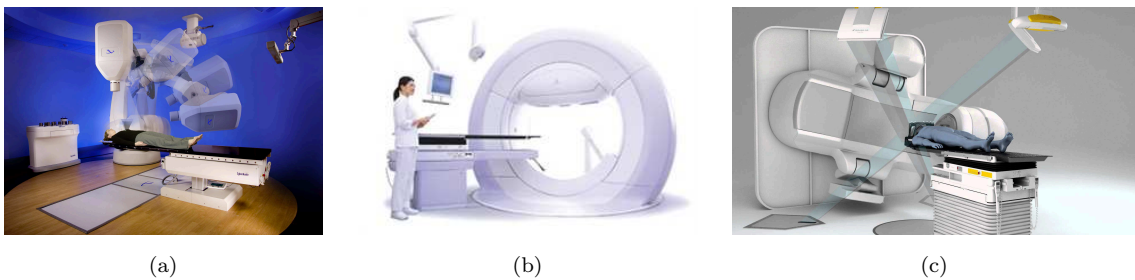


FIGURE 2.7 – (a) Le Cyberknife avec son bras articulé [5], (b) Le système Vero avec tête d'irradiation à 2 degrés de liberté située dans l'anneau [6], (c) TrueBeam STx avec son imageur portal rétracté, images ExacTrac en cours d'acquisition (les sources sont situées dans le sol et les capteurs sont fixés au plafond) [7].

Ces techniques permettent de localiser la tumeur pendant la délivrance du traitement et de stopper l'irradiation lorsque celle-ci sort de la zone de traitement. Les accélérateurs dédiés à la stéréotaxie proposent déjà des solutions pour suivre son déplacement au prix de l'acquisition de nombreuses images : le Cyberknife

adapte la position de son bras robotisé tandis que le Vero peut modifier la position de sa tête d'irradiation pour suivre la tumeur. La recherche propose aujourd'hui de nouveaux développements permettant le suivi tumoral à l'aide d'un MLC, mais aussi l'élaboration de modèles respiratoires qui diminueraient de façon significative le nombre d'images acquises. Ces deux points sont développés dans les paragraphes suivants.

Planification et/ou traitement 4D

Plusieurs études ont été menées afin de suivre le mouvement de la tumeur au cours d'un traitement en respiration libre. La compensation du déplacement tumoral peut se faire à partir d'un DMLC (*Dynamic MLC*), de la table de traitement [72], ou d'un bras robotisé (voir *Accélérateurs dédiés*). La plupart des études utilisent un DMLC avec une séquence de mouvements de lames dépendant de la phase respiratoire pour leur faire suivre le déplacement tumoral. Keall *et al.* [73] sont les premiers à avoir étudié la possibilité d'un tel suivi avec des résultats encourageants. Papiez *et al.* [74] ont donc utilisé un DMLC pour suivre le déplacement de la tumeur en temps réel pendant la délivrance d'un traitement en RCMI lorsqu'ils disposaient d'une information a priori du mouvement de la tumeur et d'images de la cible en temps réel. Cette correction du mouvement tumoral, faite pendant le traitement, n'a pas été intégrée à la phase de planification. Zhang *et al.* [75, 76] ont eux, appliqué le champ de déformation calculé entre les volumes TDM aux *beamlets* pour intégrer la correction du mouvement dès la phase d'optimisation du traitement. Tewatia *et al.* [77] ont également utilisé le DMLC pour suivre la tumeur dans le plan de traitement : ils ont d'abord optimisé le plan de traitement avant de superposer le déplacement de la cible à celui des lames. Dans le cas de Alasti *et al.* [78], ce sont des poids "dynamiques" appliqués aux lames du MLC qui permettent de compenser le déplacement tumoral. Le champ résultant est alors vu comme une combinaison du champ statique (sans suivi de la tumeur) et du champ dynamique (avec suivi du signal respiratoire) auxquels sont appliqués différents poids pour prendre en compte les irrégularités des mouvements de la cible. Les nombreux travaux de Webb et de ses collaborateurs leur ont permis de développer des techniques de suivi de la tumeur avec DMLC en RCMI en incluant une minimisation de l'erreur de superposition géométrique entre les lames et le volume tumoral dans les champs de vue des faisceaux. Ces travaux ont d'abord été effectués pour des mouvements 1D [79, 80], puis pour des déplacements 2D [81, 82]. Finalement, Schlaefter *et al.* [83] se sont intéressés aux mouvements des OARs dans le contexte de radiothérapie avec bras robotisé. L'orientation de chaque faisceau au cours du temps était repéré par l'axe "source-cible" évoluant avec le déplacement de la tumeur. Chaque volume irradié était alors discrétisé en voxels dans lesquels la dose devait être minimisée. Un coefficient de dose (fonction du nombre d'UM déposées) était alors obtenu pour chaque voxel traversé par chaque faisceau. Ces coefficients représentaient donc un set de contraintes pour l'optimisation du poids des faisceaux. Ne possédant pas de MLC, seul le poids des faisceaux leur a permis de compenser les mouvements des organes. C'est sur cette base que Suh *et al.* [84] ont

développé des algorithmes permettant de suivre les déplacements, d'abord 1D [85] puis 3D [86], de la tumeur à l'aide d'un DMLC pour des traitements en RCMI. Leur travail en une dimension tient compte des limitations physiques du DMLC. Afin de limiter les contraintes imposées au collimateur, celui-ci était orienté de façon à ce que la direction du déplacement de la tumeur dont l'amplitude est la plus importante, soit colinéaire au déplacement des lames. Dans les deux cas, le déplacement du barycentre de la tumeur était appliqué aux lames du MLC. Leurs travaux supposent que la tumeur soit une entité rigide ayant un mouvement régulier. Tracke *et al.* [87, 88] ont également développé leurs algorithmes pour compenser en temps réel le déplacement du volume tumoral en ajustant la position et la vitesse des 160 lames d'un MLC de Siemens. Keall *et al.* [89] ont successivement démontré la possibilité de suivre la tumeur à l'aide des lames d'un collimateur pour un mouvement pré-programmé, puis pour un mouvement suivi en temps réel, avec des MLC de chez Varian, Siemens et Elekta. Ils ont récemment assisté au traitement VMAT (*volumetric modulated arc therapy*) du premier patient utilisant un DMLC pour assurer le suivi de la tumeur [89]. La tumeur prostatique était suivie en temps réel grâce au transpondeur électromagnétique Calypso de Varian. Seules les translations ont été prises en compte et aucun modèle prédictif du mouvement n'a été ajouté étant donné le mouvement lent et non périodique de la prostate. Le mouvement de la tumeur fourni par le système Calypso a été transposé dans le champ de vue du faisceau afin de translater en 2D le mouvement des lames du collimateur.

Ces différents travaux permettent de suivre le déplacement de la tumeur, la plupart du temps considérée comme rigide, afin de conformer au mieux la dose au volume tumoral et de réduire les marges utilisées lors de la planification du traitement. L'une des limitations de ces études est que la plupart d'entre elles se contentent de suivre le mouvement de la tumeur sans se soucier de l'impact que cela engendre sur la dose délivrée aux OARs. De plus, un traitement IMRT avec suivi tumoral implique de bien connaître la position du volume à irradier sous peine de fortement dégrader la qualité du traitement de par les forts gradients de dose entourant la tumeur. Le suivi du volume-cible au cours de l'irradiation nécessite donc l'acquisition de nombreuses images irradiantes pour, soit déterminer la position de la tumeur, soit vérifier la position "prédite".

Les modèles prédictifs

Les modèles prédictifs consistent à évaluer la position de la tumeur et éventuellement des tissus adjacents à partir de données subsidiaires. Cette évaluation peut être faite pour le moment t_0 correspondant à l'acquisition des données subsidiaires ou pour un moment t , postérieur à t_0 , correspondant alors à une prédiction de la déformation des tissus. Deux types de modèles existent : ceux basés sur un point (généralement la tumeur) ne définissant que la trajectoire de ce point, et ceux basés sur un champ de déformations permettant d'approcher les mouvements de la tumeur et des tissus voisins ainsi que leurs propriétés élastiques [90].

Les modèles basés sur un point reposent sur l'hypothèse que ce point va se comporter de la même façon que le signal externe défini par les données subsidiaires. La correspondance entre ces deux entités peut être définie comme directe, quand le mouvement cherché est directement fonction du signal externe, ou indirecte lorsque le mouvement est décrit par des variables internes plus ou moins abstraites [91]. Les modèles les plus simples, comme celui de Chetty *et al.* [92] décrivant une fonction sinusoïdale, supposent que le cycle respiratoire est régulier et symétrique, c'est à dire que le signal expiratoire prend la même forme que le signal inspiratoire. Cette hypothèse n'étant pas vérifiée dans la pratique, des modèles plus avancés découpent le signal respiratoire en plusieurs phases ce qui permet de prendre en compte l'hystérésis du signal. Citons par exemple le modèle de Wu *et al.* [93] découpant le signal respiratoire en 3 phases (inspiration, expiration et fin d'expiration, 3 parties rectilignes dans leur cas), avec une quatrième phase réservée aux périodes où le signal est irrégulier. Une estimation du mouvement de la tumeur en 3D (moyenne et maximum d'amplitude) a été faite par Brewer *et al.* [94] à partir d'images fluoroscopiques orthogonales en approximant les déplacements cranio-caudal, longitudinal et latéral par des fonctions sinusoïdales. L'exactitude des modèles peut encore être améliorée par des représentations polynômiales [95, 96] ou par l'utilisation de paramètres complémentaires tels que le volume et le débit d'air [97] ou des paramètres sélectionnés par analyse en composantes principales [98]. Bien que ces modèles soient de plus en plus précis, ils présentent toujours l'inconvénient de ne prendre en compte ni le caractère élastique de la tumeur, ni les tissus qui l'entourent.

Les modèles basés sur des champs de déformation permettent eux, d'inclure la déformation des tissus sains et du volume tumoral, en plus du déplacement rigide de la tumeur. Ces modèles utilisent les différentes images TDM correspondant chacune à une phase respiratoire, reconstruite à partir d'une TDM 4D où l'acquisition est synchronisée avec le signal respiratoire (Figure 2.8). Le champ de déformation est obtenu en appliquant un recalage élastique à ces différents volumes. Comme précédemment, les données subsidiaires permettent de faire le lien entre ce champ de déformation et la phase respiratoire dans laquelle est le patient. Le champ de déformation peut alors être interpolé pour obtenir la configuration des tissus à un temps (amplitude et/ou phase) donné (voir figure 2.9). Sarrut *et al.* [99] et de Schreiber *et al.* [100] basent leur modèle sur une interpolation linéaire entre 2 [99] ou 4 [100] volumes TDM. Le fait d'ajouter les deux phases intermédiaires entre inspiration et expiration totales comme le suggère Schreiber permet de prendre en compte l'hystérésis du signal. Bien que Sarrut n'intègre pas l'hystérésis dans son modèle, celui-ci présente l'avantage de prendre en compte les changements de densité du poumon au cours du cycle respiratoire. Söhn *et al.* [101] ont montré que la complexité de modélisation de la déformation des organes peut être réduite à 4 paramètres par analyse en composantes principales. Cette étude, ne faisant pas appel à des données subsidiaires, avait pour objectif de modéliser la déformation de dose dans un contexte de planification 4D. Les modèles de déformation 2D puis 3D de Zeng *et al.* [102, 103] sont eux basés sur une imagerie CBCT. Yang *et al.* [104] ont combiné deux

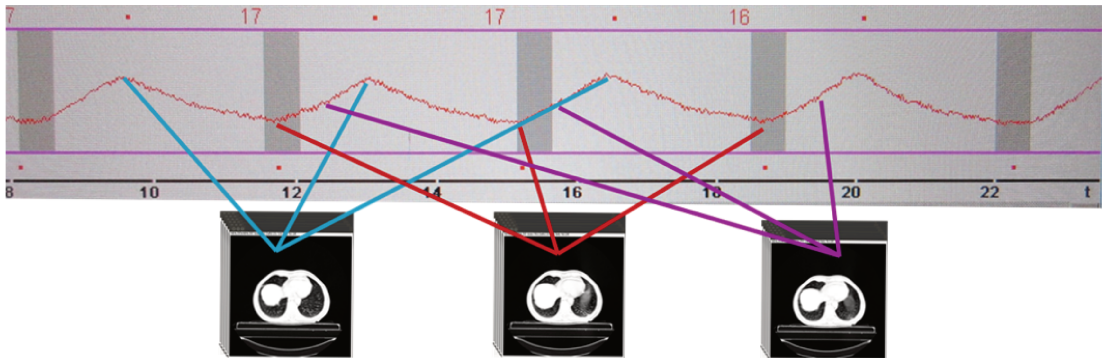


FIGURE 2.8 – Reconstruction des TDM correspondant à chaque phase respiratoire à partir d'une TDM 4D.

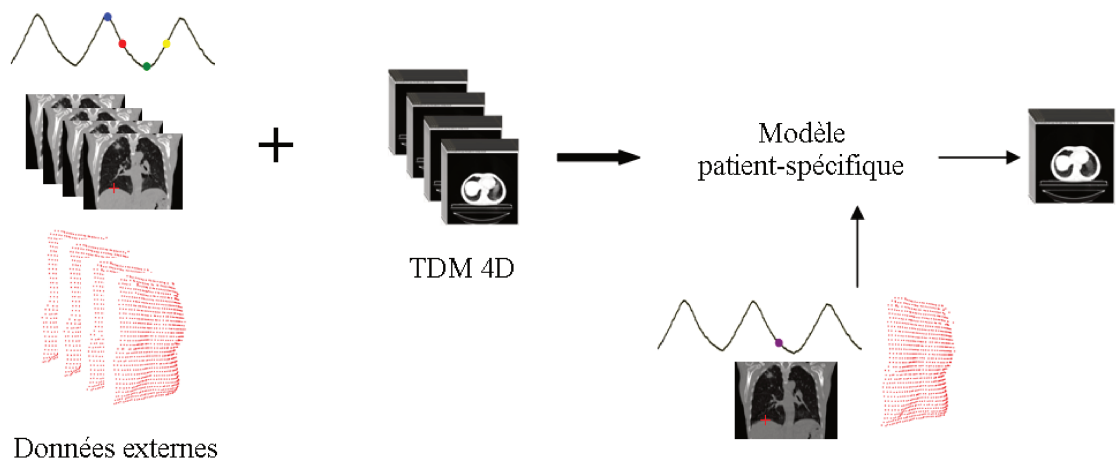


FIGURE 2.9 – Modèle construit à partir d'une TDM 4D d'un patient et de données subsidiaires (signal respiratoire, point le plus haut du diaphragme, surfaces ...) et appliqué à ce même patient sur une donnée subsidiaire à un temps t .

modèles afin de reconstruire les images scanner correspondant aux différentes phases respiratoires à partir de 5 paramètres (les déformations 3D et les deux caractéristiques respiratoires utilisées par Low *et al.* [97]). Ces deux modèles leur permettent de modéliser dans un premier temps la déformation des organes, puis dans un second temps les variations de densité des tissus. L'inconvénient de cette méthode reste le temps de calcul. D'autres modèles ont été développés avec des données externes rattachées à l'anatomie du patient qui ne peuvent donc être suivies en temps réel sans irradiation continue du patient (forme du poumon pour Liu *et al.* [105] ou point le plus haut du diaphragme pour Zhang *et al.* [106]). Le modèle de McClelland *et al.* [107] lie le champ de déformation de la zone d'intérêt (tumeur et tissus voisins) à la phase du cycle respiratoire de façon continue dans le temps et dans l'espace. Son modèle patient-spécifique utilise comme donnée subsidiaire, le

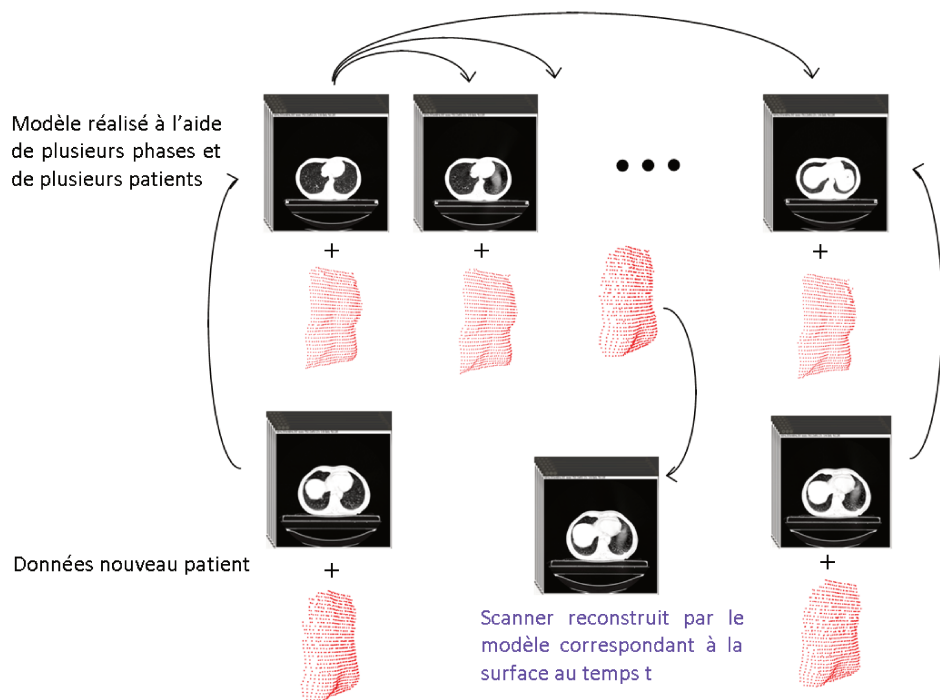


FIGURE 2.10 – Schéma général du modèle global : le modèle est d’abord construit avec les données TDM 4D de plusieurs patients puis appliqué à l’aide des deux phases TDM extrêmes d’un nouveau patient et des données externes. Ici, seule la partie expiration du cycle respiratoire est représentée.

signal respiratoire 1D du patient. Dans la continuité des modèles patient-spécifiques, Fayad *et al.* [108, 109] ont développé leur modèle à partir des vecteurs de déformation issus d’un recalage élastique basé B-Splines entre les volumes TDM et la surface du patient extraite, dans un premier temps, de ces volumes TDM. Leur modèle a pour vocation d’utiliser des surfaces acquises avec des systèmes non irradiants tels que le AlignRT ou des caméras ToF. L’inconvénient reste toujours la nécessité d’acquérir une TDM 4D assez irradiante pour créer le modèle. C’est pourquoi ils se sont penchés sur la possibilité de créer un modèle global pour lequel l’acquisition de seulement deux volumes TDM (un en inspiration complète et un en expiration complète) serait nécessaire [110]. Une fois le modèle global créé à partir des TDM 4D de plusieurs patients, les deux volumes TDM des nouveaux patients sont recalés élastiquement sur les volumes extrêmes du modèle ce qui permet d’en déduire les autres volumes (voir Figure 2.10).

D’autres modèles intègrent maintenant des modèles biomécaniques comme celui de Fuerst *et al.* [111, 112] qui utilisent deux TDM aux phases respiratoires extrêmes ainsi que la pression dans la cage thoracique. Ces modèles biomécaniques sont également utilisés pour recalibrer élastiquement des images TDM [113, 114]. Les modèles de respiration s’étendent également aux images IRM dont l’avantage majeur par rapport aux images

TDM est de ne pas être irradiantes. Marx *et al.* [115] ont donc utilisé les images IRM afin de concevoir un modèle de respiration et recréer les images TDM 4D associées. Fayad *et al.* [116] ont appliqué leur principe de modèle global aux images IRM en prenant cette fois une coupe de l'image IRM comme donnée subsidiaire.

2.2.3 La problématique temporelle

Le temps d'une séance de traitement est très dépendant du temps de mise en place du patient sous la machine, de vérification de son positionnement et d'éventuels repositionnements successifs. Il dépendra donc de la précision recherchée dans le placement du patient (qui dépend elle-même du traitement choisi) et de la performance des outils de positionnement utilisés. De plus, le temps d'une séance varie en fonction de la technique d'irradiation utilisée. Un traitement en arthrothérapie sera par exemple plus rapide qu'un traitement en RCMI car l'irradiation se fait en continu pendant que le faisceau tourne autour du patient, alors qu'en RCMI, l'irradiation est interrompue lorsque que la tête d'irradiation tourne pour venir se positionner dans l'axe du faisceau suivant. Dans le cas d'une stéréotaxie, le temps de positionnement sera long car la précision requise est très importante mais le traitement sera lui, très rapide. Ces temps pourront également varier en fonction de la présence ou non d'un suivi temps réel de la tumeur.

2.3 Conclusion

Nous avons vu que les outils actuellement commercialisés peuvent être contraignants pour le patient, coûteux en temps, ou même invasifs. Nous proposons dans cette thèse d'étudier le système stéréo de caméras ToF décrit en 2.2.1 permettant à la fois un repositionnement précis des patients sans ajout de radiations et un suivi en temps réel de leurs mouvements pour, à terme, adapter le traitement à chacun d'eux. Ces travaux s'articulent autour de deux axes : le repositionnement d'une part (*Chapitre 3*), l'impact et la prise en compte des mouvements respiratoires d'autre part (*Chapitre 4*). Le modèle patient-spécifique développé précédemment dans notre laboratoire par H. Fayad [109] pourrait être utilisé dans ces deux parties afin d'augmenter les performances des développements proposés, c'est pourquoi nous terminerons par l'évaluation de ce modèle avec nos données cliniques (*Chapitre 5*).

Chapitre 3

Repositionnement

Sommaire

3.1	Description du système	58
3.2	Evaluation de la précision du système - table de traitement 3 DDL	60
3.2.1	Données cliniques	60
3.2.2	Traitement des données	61
3.2.3	Recalage des nuages de points	61
3.2.4	Comparaisons	62
3.2.5	Résultats	64
3.2.6	Discussion	67
3.3	Evaluation de la précision du système - table de traitement 6 DDL	71
3.3.1	Données	71
3.3.2	Ajustements liés à l'augmentation des DDL	71
3.3.3	Comparaisons	73
3.3.4	Résultats	80
3.3.5	Discussion	85
3.4	Conclusion et perspectives	89

Le repositionnement quotidien du patient est une étape primordiale dans le déroulement d'un traitement afin que la dose délivrée soit bien la dose planifiée. L'étape de repositionnement est donc un gage de qualité du traitement. Nous avons détaillé dans le chapitre 2 les différents outils permettant de repositionner correctement le patient. Dans celui-ci, nous nous intéressons au système de caméra ToF afin de valider sa précision en vue d'une utilisation en clinique. Cette validation est faite dans un premier temps avec une table de traitement possédant 4 degrés de liberté (DDL) mais dont seules les 3 translations sont utilisées, la rotation étant utilisée

pour les traitements non coplanaires ce qui n'est jamais le cas ici ; nous parlerons donc de repositionnement ou de table à 3 DDL. L'arrivée d'une table à 6 DDL nous a permis, dans un second temps, d'étudier la précision de notre système dans la détection de transformations composées de 3 translations et de 3 rotations.

3.1 Description du système

Comme nous l'avons présenté dans la partie 2.2.1, notre système de positionnement est constitué de deux caméras ToF. Il s'agit de deux SR4000 orientées vers l'isocentre de la machine de traitement et filmant jusqu'à 5 m avec un champ de vue de $43,6^\circ \times 34,6^\circ$. Leur distance à l'isocentre est de 1,3 m. Afin d'éviter les interférences, les fréquences de modulation doivent être légèrement différentes : elles ont été fixées à 29 et 31 MHz et l'illumination de la scène se fait alternativement. Le temps d'intégration est quant à lui adapté automatiquement pour éviter une saturation des pixels.

Le calibrage des deux caméras est fait grâce à un cube. Les différentes étapes sont décrites dans la figure 3.1. Le cube, placé à l'isocentre de traitement, est filmé par les caméras. Chacune voit distinctement trois faces du cube. Les vecteurs normaux à ces faces définissent un repère orthogonal (aussi repéré par les arêtes de ce cube). L'intersection des arêtes du cube vues par la caméra donne l'origine de ce repère. L'association de ces deux repères ainsi obtenus, suivie d'une translation égale à l'arête commune permet de créer un repère commun à ces deux caméras (Figure 3.1 : première étape). L'expression de la rotation R entre les deux systèmes de coordonnées est donnée par :

$$R = C_1 C_2^{-1}$$

où C_1 et C_2 sont les coordonnées des normales aux 3 plans visibles du cube dans le repère de la caméra associée. C_1 et C_2 sont des matrices orthogonales, donc nous pouvons également écrire :

$$R = C_1 C_2^T$$

L'objectif est alors de calculer le quaternion représentant cette rotation. Celui-ci est donné par le vecteur propre associé à la plus grande valeur propre de la matrice Q suivante [117] :

$$Q = \begin{pmatrix} R_{11} - R_{22} - R_{33} & R_{21} + R_{12} & R_{31} + R_{13} & R_{23} - R_{32} \\ R_{21} + R_{12} & R_{22} - R_{11} - R_{33} & R_{32} + R_{23} & R_{31} - R_{13} \\ R_{31} + R_{13} & R_{32} + R_{23} & R_{33} - R_{11} - R_{22} & R_{12} - R_{21} \\ R_{23} - R_{32} & R_{31} - R_{13} & R_{12} - R_{21} & R_{11} + R_{22} + R_{33} \end{pmatrix}$$

Cette étape permet de retrouver la rotation entre les deux systèmes de coordonnées dans le cas où R n'est pas exactement l'expression d'une rotation, suite à des arrondis par exemple. La matrice de rotation finale

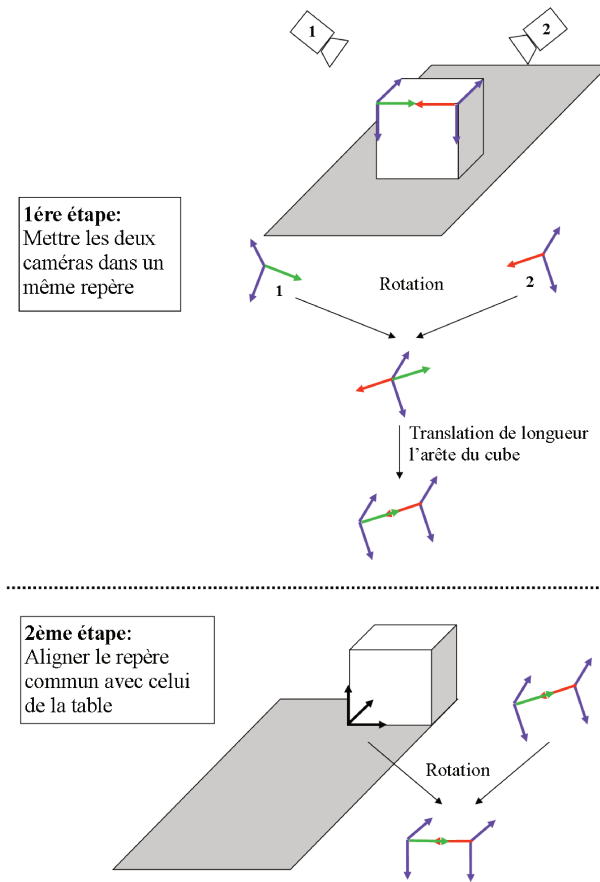


FIGURE 3.1 – Etapes de calibrage du système stéréo de caméras ToF.

R_f est ensuite obtenue à partir de la valeur du quaternion décrit par q_1 , q_2 , q_3 et q_4 :

$$R_f = \begin{pmatrix} q_1^2 + q_2^2 - q_3^2 - q_4^2 & 2q_2q_3 - 2q_1q_4 & 2q_1q_3 + 2q_2q_4 \\ 2q_1q_4 - 2q_2q_3 & q_1^2 - q_2^2 + q_3^2 - q_4^2 & 2q_3q_4 - 2q_1q_2 \\ 2q_2q_4 - 2q_1q_3 & 2q_1q_2 + 2q_3q_4 & q_1^2 - q_2^2 - q_3^2 + q_4^2 \end{pmatrix}$$

Etant donné que les origines des repères sont en réalité séparées d'une largeur de cube, une translation est appliquée le long de l'axe représenté par la normale aux faces non communes vues par les caméras. Une seconde étape est nécessaire pour aligner ce repère commun à celui de la table dans sa position initiale, c'est-à-dire au repère fixe de la salle défini par les lasers. Nous utilisons le même principe : le cube est placé précisément sur la table de manière à ce que ses arêtes soient parallèles aux bords de la table. Une simple rotation du repère commun précédemment trouvé permet de l'aligner avec le repère de la table (Figure 3.1 : deuxième étape).

Le calibrage du système est régulièrement vérifié (une fois par mois) mais les matrices ne sont que très rarement modifiées du fait que nos caméras restent bien fixes dans la salle de traitement.

3.2 Evaluation de la précision du système - table de traitement 3 DDL

L'objectif de cette étude est d'évaluer la précision de notre système stéréo pour le repositionnement quotidien des patients en radiothérapie. Pour cela, nous avons comparé les déplacements appliqués à la table de traitement pendant la séance avec ceux mesurés via notre système. La détection des déplacements de table au cours d'une séance permet d'évaluer les capacités du système à repositionner un patient (détection du décalage par rapport à une image de référence) en s'affranchissant dans un premier temps des changements morphologiques du patient. Une deuxième étape consiste à prédire le déplacement nécessaire pour repositionner le patient dans sa position de référence en comparant les images de début de séance à celles validées en fin de première séance après un repositionnement très précis. Dans ce cas, il est possible que la morphologie du patient soit légèrement différente entre les séances.

3.2.1 Données cliniques

Des patients traités en radiothérapie au CHRU Morvan de Brest (France) ont été recrutés dans cette étude. Ces patients étaient filmés par notre système de caméras infrarouges pendant plusieurs séances de traitement. Ce système est inoffensif pour les patients et n'ajoute pas de radiations supplémentaires. Aucun changement dans la procédure habituelle n'a été nécessaire pour cette étude. Celle-ci consistait dans un premier temps à positionner le patient à l'aide des lasers de la salle, puis à acquérir deux images kV orthogonales afin d'affiner le positionnement par recalage de ces images avec les DRR. Le recalage a été effectué sur les structures osseuses et les translations obtenues ont été appliquées à la table de traitement 3 DDL. Les patients ont été divisés en 3 groupes en fonction de l'emplacement de leur tumeur (poumon, pelvis/prostate, ORL). Les patients ORL étaient immobilisés par un masque thermoformé alors que les autres patients n'avaient pas de dispositif d'immobilisation particulier hormis les supports classiques (support thorax ou support pelvis). Nous avons analysé rétrospectivement les images des caméras ToF et étudié 150 déplacements de table (50 pour chaque groupe). Le nombre de fractions étudiées varie en fonction des patients et des groupes (voir tableau 3.1).

Localisation	Nombre de fractions	Nombre de patients	Nombre de fractions par patient
poumon	50	10	$5,0 \pm 3,9$
pelvis/prostate	50	5	$10,0 \pm 5,9$
ORL	50	20	$2,5 \pm 1,8$

TABLEAU 3.1 – Répartition des fractions par patient et par localisation.

3.2.2 Traitement des données

Les films provenant des deux caméras ont d’abord été fusionnés grâce à la matrice de transformation calculée pendant l’étape de calibrage (Figure 3.2 (a) : Fusion des films). Après la fusion, deux films ont été obtenus : un avant et un après les déplacements de table. Nous avons alors extrait les signaux respiratoires des patients de ces deux films (déplacement de leur abdomen dans la direction perpendiculaire à la table) dans le but d’isoler deux images à une même phase et une amplitude la plus proche possible (Figure 3.2 (b) et (c) : Extraction des signaux respiratoires et sélection des images). Ceci permettait d’éviter des erreurs de détection des déplacements qui auraient été dues aux mouvements respiratoires. Ces deux images ont finalement été recalées à l’aide de l’algorithme *Iterative Closest Point* (ICP) [118], décrit dans le paragraphe suivant, afin d’estimer le déplacement appliqué à la table. Aucune autre étape de prétraitement des données n’a été effectuée jusqu’ici, si ce n’est la sélection manuelle des régions d’intérêt dans les images.

3.2.3 Recalage des nuages de points

Pour mesurer les déplacements de table, nous avons recalé nos images avec l’algorithme ICP décrit par Besl [118]. L’objectif est de faire correspondre deux nuages de points n’ayant pas de forme géométrique simple. L’idée est de déplacer le nuage A pour le superposer au nuage B . Pour chaque point de A , son correspondant le plus proche dans B est trouvé et copié dans un nouveau nuage de points C .

$$d(\vec{a}, \vec{c}) = \min_{b \in B} \|\vec{b} - \vec{a}\|$$

La meilleure matrice de transformation entre le nuage C et le nuage de référence A est calculée à l’aide d’un recalage aux moindres carrés. Dans cette étape, un quaternion unitaire $\vec{q}_R = [q_1, q_2, q_3, q_4]^T$ est utilisé pour décrire la matrice de rotation et $\vec{q}_T = [q_4, q_5, q_6]^T$ représente le vecteur translation. La meilleure matrice de transformation est alors obtenue en minimisant la fonction objectif suivante [118] :

$$f(\vec{q}) = \frac{1}{N_C} \sum_{i=1}^{N_C} \|\vec{a}_i - R(\vec{q}_R)\vec{c}_i - \vec{q}_T\|^2$$

avec N_C le nombre de points dans le nuage C , a_i et c_i les coordonnées des points dans A et C respectivement et R la matrice de rotation. Cette matrice est appliquée à A et la procédure est itérée jusqu'à ce que l'erreur moyenne au carré soit inférieure au seuil fixé, qui est de 0,1 mm dans notre étude. Le nombre maximum d'itérations a ici été fixé à 200. Ces valeurs donnent un bon compromis entre précision (aussi définie par celle de la table de traitement) et temps de calcul.

Ces travaux ont été initiés par Wentz *et al.* [58] qui ont obtenu des erreurs de 1,0 mm, 0,9 mm et 3,4 mm dans les directions latérale, verticale et longitudinale respectivement lorsqu'ils recalait de petites zones sur les images thoraciques d'un volontaire. Afin d'améliorer ces résultats et d'obtenir une convergence vers la meilleure solution, notamment selon l'axe longitudinal, nous avons appliqué itérativement deux ICP (Figure 3.2 (d) : Deux recalages successifs) : une région d'intérêt étendue incluant le menton (cancers du poumon ou ORL) ou les genoux (cancers pelvis/prostate) a été choisie pour le premier ICP dans le but d'obtenir de meilleurs résultats dans la direction longitudinale (tête-pieds) grâce à un "relief" plus marqué. Une zone plus réduite, centrée sur la tumeur, a été sélectionnée pour le second ICP afin d'affiner le premier recalage. L'étape préliminaire à l'ICP, étape consistant à superposer les centres de masse des nuages de points pour aider celui-ci à converger en cas de grands déplacements, effectuée dans l'étude de Wentz *et al.* a également été supprimée. En effet, le recalage devenait trop dépendant des zones sélectionnées pouvant conduire à d'importantes erreurs. De plus, les déplacements appliqués en radiothérapie n'étant jamais très grands (ordre de grandeur du centimètre), cette étape ne se révélait pas indispensable. Après chaque ICP que nous avons appliqué, une vérification visuelle était tout de même effectuée afin d'éliminer d'éventuels recalages aberrants et, dans ce cas, de les refaire avec une nouvelle zone d'intérêt. Cela était principalement le cas lorsque le premier ICP détectait d'importantes rotations ($> 1^\circ$), inexistantes dans une situation où la table utilisée ne permettait que des translations. Bien que le résultat final aurait pu s'approcher des valeurs recherchées puisqu'une combinaison de rotations et de translations peut donner une transformation similaire à celle réellement appliquée, nous avons refait les recalages lorsque l'ICP n'était visuellement pas très convaincant. En effet, il aurait probablement fallu davantage d'étapes de recalage pour converger vers une solution idéale.

3.2.4 Comparaisons

Les matrices de transformation 6D obtenues par le recalage présenté ci-dessus ont été appliquées au centre de gravité des nuages de points ayant servi aux recalages. Cela permettait de calculer les translations résultantes selon les trois axes de la table. Les deux recalages ayant été faits itérativement, il a donc fallu

3.2. EVALUATION DE LA PRÉCISION DU SYSTÈME - TABLE DE TRAITEMENT 3 DDL

sommer ces translations pour obtenir les déplacements finaux (Figure 3.2 : Deux recalages successifs).

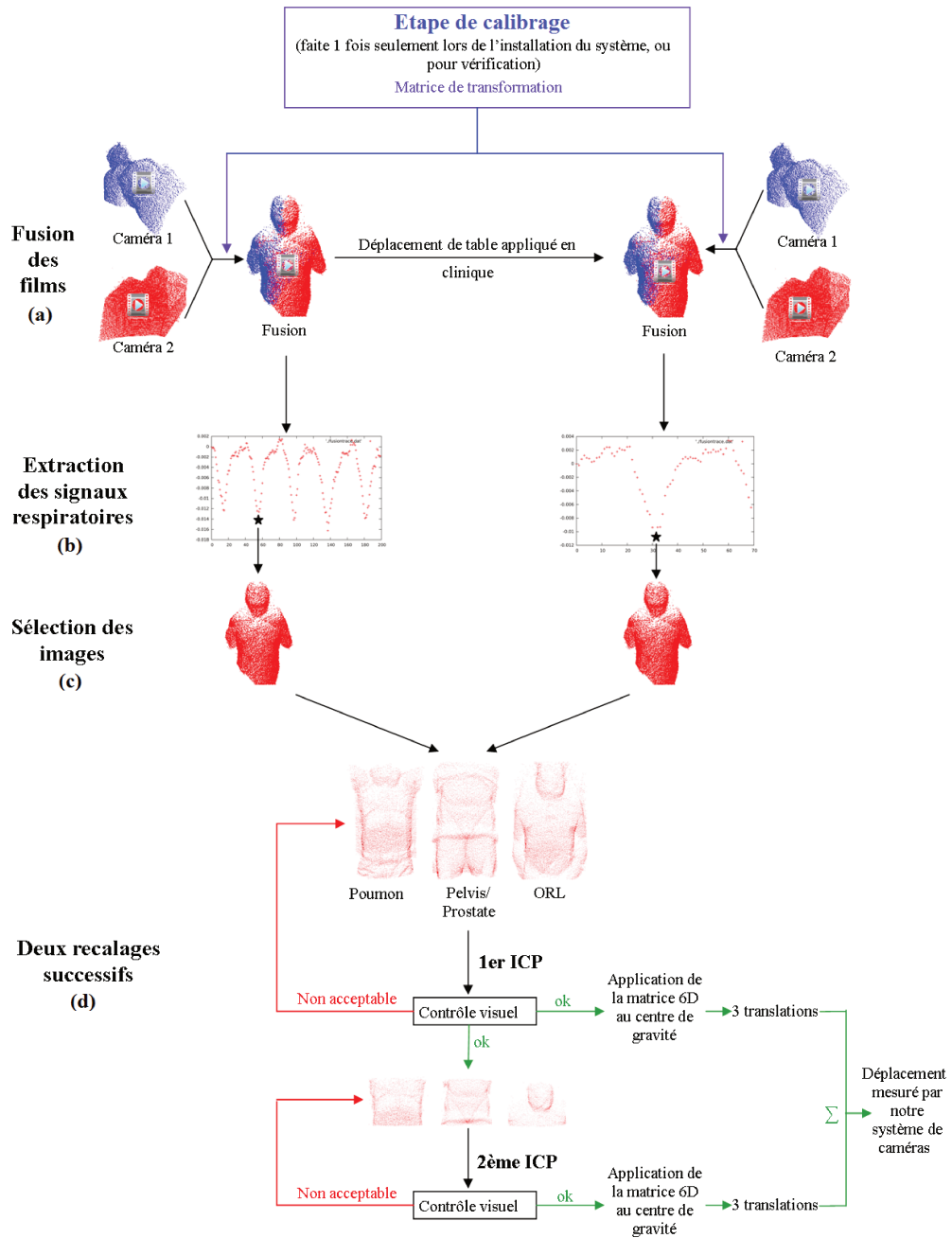


FIGURE 3.2 – Différentes étapes permettant de mesurer les décalages de table appliqués au cours d'une séance de radiothérapie.

Afin d'évaluer la précision de notre système stéréo, les translations mesurées le long des 3 axes ont été comparées aux déplacements de table appliqués et enregistrés pendant la séance de traitement. L'erreur sur la norme totale du déplacement a également été mesurée. Cette erreur a été calculée de deux façons : la première, celle la plus souvent utilisée, est la norme des erreurs sur chaque axe :

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2 + (\Delta z)^2}$$

La seconde calculée est la différence entre la norme du déplacement total mesuré et celle du déplacement total appliqué :

$$ErreurNorme = \sqrt{(x_a)^2 + (y_a)^2 + (z_a)^2} - \sqrt{(x_m)^2 + (y_m)^2 + (z_m)^2}$$

avec x_a , y_a et z_a les déplacements appliqués sur les 3 axes et x_m , y_m et z_m , les déplacements mesurés avec notre système stéréo. Cette erreur, indépendante des axes x, y et z, a pour objectif de s'affranchir d'éventuelles erreurs de calibrage où le repère final des caméras ne serait pas exactement colinéaire à celui de la table, ce qui induirait automatiquement des erreurs par rapport aux valeurs appliquées, données dans le référentiel de la table.

La deuxième étape de validation consistait à prévoir les déplacements devant être appliqués à la table de traitement pour replacer le patient au début de chaque séance dans la position qu'il avait à la fin du J0, position validée par le radiothérapeute. Les deux nuages de points recalés étaient donc celui correspondant à la position de référence et celui pris en tout début de séance, après le premier positionnement à l'aide des lasers. Les mêmes mesures que précédemment ont été appliquées. Dans un premier temps, le recalage effectué manuellement par les manipulatrices se faisait sur des images kV. L'évolution des traitements nous a permis, dans un second temps, de repositionner les patients en se basant sur des images CBCT.

3.2.5 Résultats

Détection des déplacements

Cent cinquante déplacements de table ont été analysés. Nous avons tout d'abord cherché à évaluer la précision de notre système stéréo de caméras ToF dans la détection d'un déplacement, ce qui revient à détecter le décalage qu'il faudrait appliquer pour replacer correctement le patient. Les différences absolues entre les translations mesurées et celles enregistrées lors des séances le long des trois axes de la table sont reportées dans le tableau 3.2.

3.2. EVALUATION DE LA PRÉCISION DU SYSTÈME - TABLE DE
TRAITEMENT 3 DDL

		Latéral (mm)	Longitudinal (mm)	Vertical (mm)
Poumons	Sous-estimation	0,9 (0,7)	1,0 (0,9)	1,1 (1,1)
	Surestimation	0,8 (0,7)	0,9 (0,9)	1,1 (0,8)
	Total	0,8 (0,7)	0,9 (0,9)	1,1 (0,9)
Pelvis/prostates	Sous-estimation	0,5 (0,4)	0,6 (0,5)	0,7 (0,6)
	Surestimation	0,7 (0,4)	0,8 (0,7)	0,6 (0,6)
	Total	0,6 (0,4)	0,7 (0,6)	0,7 (0,6)
ORL	Sous-estimation	0,5 (0,7)	0,8 (0,6)	0,6 (0,5)
	Surestimation	0,6 (0,5)	0,7 (0,5)	0,7 (0,5)
	Total	0,6 (0,6)	0,7 (0,5)	0,7 (0,5)
Toutes localisations	Sous-estimation	0,7 (0,6)	0,7 (0,7)	0,8 (0,8)
	Surestimation	0,7 (0,5)	0,8 (0,7)	0,8 (0,6)
	Total	0,7 (0,6)	0,8 (0,7)	0,8 (0,7)

TABLEAU 3.2 – Erreurs des mesures de déplacement (écart-type) mesurées avec notre système stéréo sur les 3 axes.

Globalement, nous observons une surestimation du déplacement le long des trois axes : 80 cas sur 150 pour les axes vertical et latéral, et 90 cas sur 150 le long de l'axe longitudinal. Les valeurs absolues des erreurs pour les déplacements surestimés étaient similaires à celles des déplacements sous-estimés. Une seule erreur supérieure à 3 mm (5,2 mm) a été obtenue le long de l'axe vertical : elle est due à la respiration très irrégulière du patient qui n'a pas permis d'isoler deux images avec des amplitudes respiratoires proches. Dans cette même direction et pour les localisations où la surface du patient est nettement influencée par ses mouvements respiratoires (poumons et pelvis/prostate), nous avons mesuré quelques déplacements dans le sens opposé à celui appliqué. Les erreurs trouvées le long des 3 axes étaient comparables. Les moyennes des différences (en valeurs absolues) étaient de $0,8 \pm 0,7$ mm sur les axes vertical et longitudinal et de $0,7 \pm 0,6$ mm sur l'axe latéral ($1,1 \pm 0,9$ mm, $0,9 \pm 0,9$ mm et $0,8 \pm 0,7$ mm pour les poumons, $0,7 \pm 0,6$ mm, $0,7 \pm 0,6$ mm et $0,6 \pm 0,4$ mm pour les pelvis/prostates et $0,7 \pm 0,5$ mm, $0,7 \pm 0,5$ mm et $0,6 \pm 0,6$ mm pour les ORL).

La moyenne des erreurs *ErreurNorme* pour toutes les localisations confondues est de $0,8 \pm 0,7$ mm ($1,0 \pm 0,8$ mm, $0,7 \pm 0,5$ mm et $0,7 \pm 0,6$ mm pour les cancers du poumon, pelvis/prostate et ORL respectivement). La moyenne des ΔE est quant à elle légèrement supérieure avec des valeurs de $1,5 \pm 0,8$ mm ($2,0 \pm 1,0$ mm, $1,3 \pm 0,6$ mm et $1,3 \pm 0,6$ mm).

La Figure 3.3 montre les déplacements mesurés sur les 3 axes par rapport aux valeurs de déplacements réellement appliquées pendant la séance de radiothérapie. Aucune corrélation n'a été trouvée entre les erreurs et les amplitudes de déplacements, quel que soit l'axe considéré.

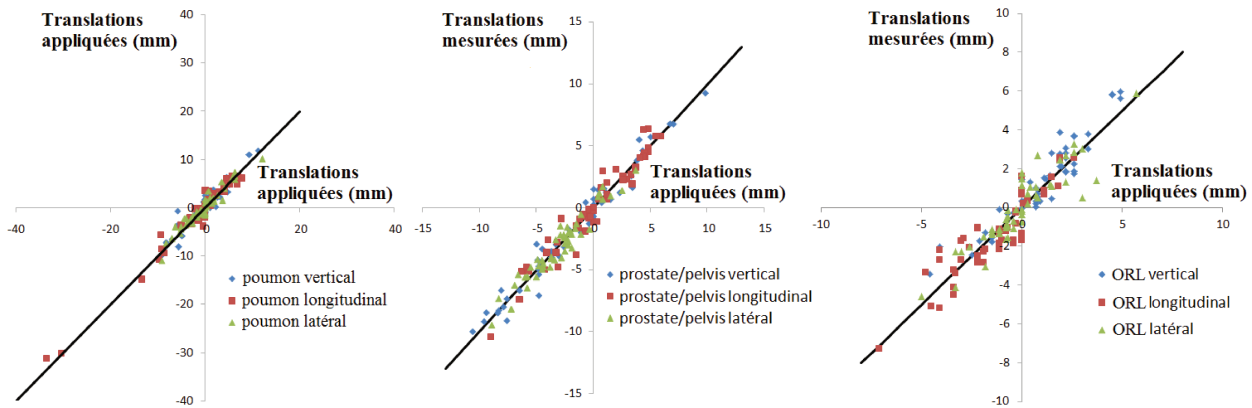


FIGURE 3.3 – Translations mesurées le long des 3 axes vs. amplitudes des translations appliquées.

Prédiction sur kV

Nous avons essayé de prédire le déplacement à appliquer au patient en début de séance pour le repositionner dans sa position de référence (celle du premier jour). Six séances ont ainsi été analysées. Nous avons obtenu de grandes différences entre ce qui a été prédit avec le système stéréo et ce qui a réellement été appliqué à partir d'un recalage manuel d'images kV sur structures osseuses. Les différences maximales sur chaque axe sont supérieures à 6 mm : 9,1 mm sur l'axe vertical, 7,2 mm sur l'axe longitudinal et 6,2 mm sur l'axe vertical. Les moyennes de ces différences (en valeurs absolues) et leur écart-type sont élevés : $3,6 \pm 3,3$ mm, $3,3 \pm 2,7$ mm et $3,0 \pm 2,3$ mm pour les axes vertical, longitudinal et latéral respectivement (Table 3.3). La différence de norme totale (*ErreurNorme*) n'est pas calculée ici car les différences sont trop élevées et les signes parfois contraires à ce qui était attendu. Dans ce cas, le fait que deux valeurs de normes soient proches ne signifierait absolument pas que les déplacements sont corrects, d'autant plus que l'erreur sur le calibrage ne peut être très élevée compte tenu des bons résultats obtenus en détection. L'erreur ΔE vaut, quant à elle, $6,9 \pm 2,5$ mm.

Les données pour les ORL et pelvis/prostates n'étaient pas disponibles : ne possédant pas les films des séances J0, nous n'avons pas les images de référence. Compte tenu des résultats obtenus avec les thorax, nous pouvions difficilement faire l'hypothèse que la position du patient à la fin de n'importe quelle séance était identique à celle de référence et pouvait donc servir de référence. Nous avons donc préféré ne pas utiliser ces

3.2. EVALUATION DE LA PRÉCISION DU SYSTÈME - TABLE DE TRAITEMENT 3 DDL

	Latéral (mm)	Longitudinal (mm)	Vertical (mm)
Poumons	3,0 (2,3)	3,3 (2,7)	3,6 (3,3)
Erreur maximale	9,1	7,2	6,2

TABLEAU 3.3 – Différence entre les valeurs de déplacement prédites avec notre système stéréo et celles appliquées en clinique sur les 3 axes. Vérité terrain : recalage sur kV.

images pour l'étude.

Prédiction sur CBCT

Etant donné les résultats médiocres obtenus avec, comme vérité terrain, des recalages sur images kV, nous avons recommencé cette étape avec, cette fois, un repositionnement fait par les manipulatrices à partir d'images CBCT. Les données n'étaient disponibles que pour des patients ORL traités en stéréotaxie et immobilisés avec un masque thermoformé. Les résultats obtenus pour 9 fractions (réparties sur 8 patients, 1 patient ayant deux localisations à traiter) sont répertoriés dans le tableau 3.4.

	Latéral (mm)	Longitudinal (mm)	Vertical (mm)
ORL	0,7 (0,8)	0,5 (0,4)	1,4 (1,6)
Erreur maximale	2,7	1,1	4,8

TABLEAU 3.4 – Différence entre les valeurs de déplacement prédites avec notre système stéréo et celles appliquées en clinique sur les 3 axes. Vérité terrain : recalage sur CBCT.

L'erreur sur la norme ΔE est cette fois de $1,9 \pm 1,4$ mm.

3.2.6 Discussion

Plusieurs méthodes permettent de repositionner les patients à chaque séance de leur traitement (voir paragraphe 2.2.1). Ces techniques peuvent être utilisées seules ou combinées. Nous avons vu que l'utilisation des lasers se croisant sur les points de tatouage est très répandue en clinique mais que cette technique souffre d'un manque de précision. L'acquisition d'images permet d'améliorer la précision de positionnement

au prix d'une dose supplémentaire, non restreinte à la tumeur. Imager la surface des patients semble donc être une alternative qui allie précision et non-irradiation. Deux systèmes d'imagerie de surface sont actuellement commercialisés pour repositionner les patients (le Sentinel et le AlignRT décrits dans le paragraphe 2.2.1). Ces deux systèmes sont suffisamment précis pour le repositionnement en radiothérapie mais ils ne sont pas compatibles avec une imagerie corps-entier en temps réel contrairement aux caméras ToF. Cette technologie offrirait donc une alternative permettant d'imager la surface complète d'un patient à une fréquence pouvant aller jusqu'à 50Hz ce qui permettrait, en plus de repositionner le patient, de suivre ses mouvements au cours du traitement. Cette technologie n'avait cependant pas encore été testée sur patients en conditions cliniques.

Détection

Dans ce travail, nous avons mesuré les déplacements vus au travers de notre système stéréo de caméras ToF et nous les avons comparés aux déplacements de table appliqués pendant le J0 et les séances suivantes. Nous n'avons pas observé de relation entre les erreurs obtenues et les amplitudes de déplacement. Moins de 6% des erreurs absolues de déplacement étaient supérieures à 2 mm (6% le long de l'axe vertical, 5% en longitudinal et 4% en latéral). Seulement 28,2% de ces erreurs étaient supérieures à 1 mm. L'étude de Pallotta *et al.* [56] a donné des erreurs moyennes absolues de $2,9 \pm 2,0$ mm, $3,4 \pm 2,4$ mm et $2,5 \pm 2,3$ mm en vertical, longitudinal et latéral respectivement, pour le Sentinel sur patients atteints de cancers pelviens. Notre système montre une amélioration sur les 3 axes avec des erreurs moyennes de $0,7 \pm 0,6$ mm, $0,7 \pm 0,6$ mm et $0,6 \pm 0,4$ mm respectivement. En ce qui concerne les patients traités pour un cancer du poumon, les erreurs obtenues avec le système de caméras ToF étaient également plus faibles que celles obtenues avec le Sentinel : $1,1 \pm 0,9$ mm vs. $1,3 \pm 1,2$ mm, $0,9 \pm 0,9$ mm vs. $2,7 \pm 1,8$ mm et $0,8 \pm 0,7$ mm vs. $1,4 \pm 1,2$ mm pour les axes vertical, longitudinal et latéral.

Les performances du système AlignRT ont été évaluées par Schöffel *et al.* [53] sur 4 volontaires. Ils ont obtenu une différence entre les déplacements appliqués à la table et ceux mesurés de $1,0 \pm 0,5$ mm et de $0,02 \pm 0,26^\circ$ avec un maximum de 2,9 mm et $0,8^\circ$. N'ayant pas accès aux rotations, nous n'avons pu calculer que les translations résultantes des transformations 6D obtenues via notre système et appliquées aux nuages de points. Nous avons obtenu une erreur (norme des erreurs sur chaque axe) similaire de $1,5 \pm 0,8$ mm avec un maximum de $2,0 \pm 1,0$ mm pour les patients traités du poumon. En revanche, l'erreur sur la norme totale du déplacement est plus faible : elle est de $0,8 \pm 0,7$ mm pour 150 fractions avec un maximum de $1,0 \pm 0,8$ mm obtenu pour les cancers du poumon. Cette différence relativement importante peut être expliquée par une légère erreur dans l'étape de calibrage où le repère commun aux deux caméras ne serait pas exactement colinéaire à celui de la table de traitement pouvant entraîner de petites erreurs sur chaque axe qui vont

s'additionner lors du calcul de la norme des erreurs. Il n'en reste pas moins que les performances de détection des déplacements du système stéréo étudié sont suffisantes pour qu'il soit utilisé en radiothérapie.

Prédiction

Nous avons également utilisé le système stéréo de caméras ToF afin de prévoir le déplacement à appliquer à la table de traitement pour, à chaque séance, placer le patient dans sa position de référence déterminée lors du J0. Les images utilisées étaient donc, dans ce cas, l'image de référence prise à la fin du J0 et une image acquise au début de la séance étudiée. Les résultats obtenus avec le système stéréo ont été comparés à ceux obtenus en superposant manuellement les structures osseuses vues dans les 2 images kV orthogonales. D'importantes différences ont été trouvées : $3,6 \pm 3,3$ mm, $3,3 \pm 2,7$ mm et $3,0 \pm 2,3$ mm dans les directions verticale, longitudinale et latérale respectivement. Quinze mesures sur 21 (7 fractions étudiées, 3 axes) ont montré une surestimation du déplacement.

Une explication possible est la faible précision d'un recalage manuel sur des images kV 2D de moindre qualité, où une petite rotation peut ne pas être détectable. Une autre raison peut être une mauvaise corrélation entre la surface des patients et leurs structures internes, bien que des études aient montré le contraire [119, 120, 121]. Cependant, cette corrélation peut être moins forte selon les patients, notamment ceux en surpoids. Enfin, étant donné que le repositionnement se fait sur les structures osseuses, celui-ci ne tient pas compte de la nature élastique des tissus mous ni des mouvements respiratoires. Ces aspects pourraient être mieux appréhendés par un système d'imagerie de surface couplé avec un modèle prédictif faisant le lien entre les déformations de surface et la position des organes [120].

Afin de déterminer si ces différences proviennent du recalage sur les images kV, nous avons refait ces mesures en effectuant un recalage sur CBCT (données non disponibles dans notre centre lors de la première partie de cette étude). L'étude ne s'effectuant qu'avec des patients ORL traités en stéréotaxie sur une toute petite zone, nous avons également un peu réduit la surface sur laquelle le premier ICP est effectué. Celle-ci s'étendait tout de même jusqu'au bas du thorax dans la plupart des cas. Nous n'avons malheureusement pas la possibilité de comparer les résultats de prédiction avec kV et CBCT pour une même localisation de tumeur. En effet, comme nous l'avons expliqué, l'absence de J0 pour les patients ORL repositionnés à l'aide des images kV ne permet pas de faire une prédiction correcte et les grosses différences obtenues sur les thorax rendent impossible de faire l'hypothèse que le patient est dans sa position de référence à la fin de chaque séance. De plus, le repositionnement sur CBCT étant très récent dans notre centre (arrivé en même temps que les premiers traitements en stéréotaxie), celui-ci ne se faisait que pour les patients ORL traités en stéréotaxie. Ce positionnement a ensuite été généralisé mais la table de traitement 3 DDL ayant été remplacée par une

table 6 DDL, les manipulatrices sont peu à peu passées à un repositionnement 6 DDL, limitant les données disponibles pour cette étude.

Nous pouvons supposer que, dans le cas des thorax, la difficulté majeure pour positionner les patients réside dans le mouvement respiratoire et se voit donc principalement sur l'axe vertical. Dans cette étude, nous avons observé une grande diminution des différences entre le recalage des manipulatrices et celui que nous mesurons avec notre système sur les 3 axes : $0,7 \pm 0,8$ mm en latéral, $0,5 \pm 0,4$ mm en longitudinal et $1,4 \pm 1,6$ mm en vertical. Même si les localisations étudiées ne sont pas les mêmes, les différences étant divisées par un ordre de grandeur d'environ 5, 7 et 2 en latéral, longitudinal et vertical respectivement et par 4 sur la norme ΔE , nous pouvons affirmer que le positionnement que nous faisons avec notre système est plus proche d'un positionnement fait à partir de CBCT que d'images kV. Ce résultat n'est pas étonnant car ces deux systèmes travaillent avec des données 3D offrant une meilleure perception du patient dans l'espace. Les différences obtenues englobent l'erreur de notre système et celle faite par les manipulatrices et médecins qui travaillent ensemble pour obtenir un positionnement idéal dans le cadre d'un traitement stéréotaxique. Nous pouvons donc considérer que cette dernière est minime par rapport à l'erreur faite avec notre système. Les erreurs que nous avons obtenues ici et qui sont plus grandes que celles obtenues en détection peuvent s'expliquer de deux façons. Tout d'abord, le médecin repositionne la tumeur du patient visible sur le CBCT et pas seulement ses structures osseuses. Même si dans le cadre de patient ORL, le résultat est en général quasiment identique, de petites variations dues à la nature élastique de la tumeur et de son environnement peuvent apparaître. La seconde raison, qui pourrait être à l'origine des plus grandes différences, réside dans le fait que nous filmons un patient immobilisé par un masque mais qui laisse cependant très souvent un petit jeu permettant au patient de légèrement bouger. Il n'est d'ailleurs pas rare que les manipulatrices soient obligées de replacer le patient dans son masque lorsque sa tête est orientée trop différemment par rapport à sa position initiale (courbure du rachis plus ou moins prononcée qui gêne un bon repositionnement par exemple). Avec les images CBCT, le positionnement se fait donc bien sur la position du patient alors que notre système ne nous permet pas d'obtenir la position de la tête, mais seulement celle de son masque. La majorité des erreurs est donc probablement due au système d'immobilisation qui ne nous donne pas la possibilité d'accéder à la position réelle du patient. Même si dans ce cas, le système de caméras ToF permettrait de se rapprocher de la position idéale, des images de contrôle resteraient nécessaires.

L'installation d'une table de traitement 6DDL (Varian) nous a offert la possibilité d'utiliser les 3 rotations en plus des 3 translations pour positionner plus précisément les patients. Nous avons donc pu tester la précision de notre système dans la détection de ces déplacements de table. La partie suivante décrit donc

les ajustements nécessaires et les difficultés rencontrées liées à l'ajout de degrés de liberté. Les résultats sur fantôme y sont présentés ainsi que les premiers tests sur des données patients.

3.3 Evaluation de la précision du système - table de traitement 6 DDL

Les résultats très encourageants de la partie précédente nous ont amené à tester de nouveau la précision de notre système avec l'ajout de 3 DDL. Celle-ci pourrait s'avérer moins bonne de par l'augmentation de la complexité de la transformation, ou meilleure car l'ICP nous retourne une transformation 6 DDL dont seule la translation résultante est exploitée dans la première partie. Nous avons ainsi mené une première série de tests sur fantôme avant d'étudier la précision du système en conditions cliniques.

3.3.1 Données

Avant de travailler sur des données cliniques, une première série de tests a été effectuée sur le cube servant au calibrage. Cela nous a permis de voir comment se comportait notre système vis à vis de recalages 6D et de déterminer si les deux étapes de recalage ICP étaient toujours justifiées. Ces premiers tests ont été complétés par des acquisitions sur fantôme. Nous avons ensuite utilisé des données acquises en conditions cliniques pour évaluer la précision de notre système stéréo. Les patients filmés pour cette partie de l'étude ont été traités en stéréotaxie au CHRU Morvan (Brest, France) en 2015-2016. Les caméras n'apportent toujours pas de modifications dans la procédure de traitement. Cette fois, le recalage avec lasers est suivi d'un recalage manuel sur kV qui, lui même, est suivi d'un recalage sur CBCT. Ce dernier est fait, soit manuellement, soit automatiquement avec ajustements manuels si besoin. Le recalage n'est plus fait uniquement sur les structures osseuses, mais aussi sur la tumeur. La différence est minime pour les traitements intracrâniens mais peut être plus importante pour les traitements extracrâniens, notamment lorsque la tumeur est mobile.

3.3.2 Ajustements liés à l'augmentation des DDL

Calibrage

Le premier ajustement a dû être fait dès l'étape de calibrage. En effet, lorsqu'on ne travaillait qu'avec des translations (distances relatives entre deux points), peu importait de connaître la position de l'origine de notre repère. Il n'en est pas de même lorsqu'on ajoute les rotations car celles-ci se font autour d'un point

bien défini. Notre machine suit les conventions de la norme IEC 61217 qui impose qu'en position "zéro", le centre de rotation de la table soit superposé à l'isocentre de la machine et les axes de rotations suivent ceux représentés par les lasers fixes dans la salle. L'origine de notre repère commun a donc été défini comme étant cet isocentre et ses axes ont été alignés sur ceux formés par les lasers. Pour cela, nous avons placé notre cube, qui nous servait déjà de repère pour calibrer en 3D, de façon à ce que l'isocentre soit situé sur le coin en haut à droite et que les lignes laser suivent parfaitement les arêtes du cube (voir Figure 3.4). Nous avons ensuite appliqué les mêmes étapes que pour le calibrage précédent.

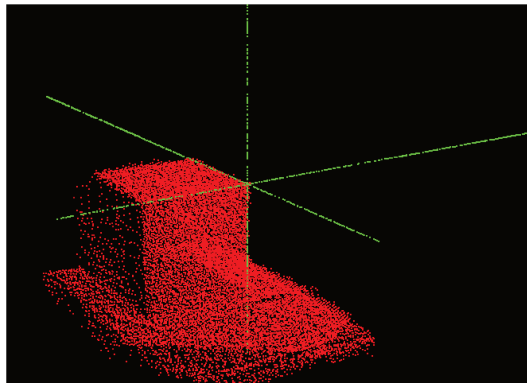


FIGURE 3.4 – Cube placé sur la table de traitement après calibrage du système en 6D : l'isocentre est situé sur le coin supérieur droit et les axes de rotation suivent les arêtes du cube.

Traitement des données

Le traitement des données s'effectue de la même façon que précédemment avec la fusion des nuages de points provenant des deux caméras et l'extraction de deux images, une avant et une après le déplacement. Le cube et le fantôme étant des objets rigides auxquels aucun mouvement n'a été appliqué, l'étape d'extraction du "signal respiratoire" (ou déplacement selon l'axe Z) n'est pas réalisée. Il est à noter que pour une des séries de mesures effectuées, l'image correspondant à celle après déplacement de la table est reconstruite à partir de l'image enregistrée avant le déplacement et n'est pas issue du film comme c'est le cas pour les autres séries de mesures (voir paragraphe 3.3.3).

Une des principales modifications par rapport au travail réalisé avec les translations uniquement réside dans la façon de calculer les déplacements à partir de la matrice de transformation donnée par l'ICP. En effet, précédemment nous appliquions cette matrice au barycentre du nuage de points afin de mesurer les translations résultantes. Cette étape ne peut plus être appliquée étant donné que nous avons maintenant

besoin de récupérer les angles de rotation. De plus, deux combinaisons angles-translations différentes peuvent conduire à un résultat similaire, pas forcément faux dans le cadre du repositionnement du patient. L'idée est donc ici d'appliquer la matrice de transformation donnée par l'ICP ($ICP = ICP2 * ICP1$ dans le cas où deux recalages sont effectués successivement) au nuage de points de l'image initiale (avant déplacement de la table) et de comparer l'image résultante avec celle filmée par notre système après le déplacement de la table.

3.3.3 Comparaisons

Le calcul de la norme entre les points de deux images nous donne une indication de l'erreur commise. Cependant, les nuages de points issus de notre système n'étant pas ordonnés, il est impossible d'appareiller les points des 2 nuages (image "initiale" modifiée par l'ICP et image "finale" filmée) pour en calculer la distance. Deux solutions sont envisageables : la première est d'appliquer la matrice de transformation correspondant au déplacement fait par la machine au nuage de points initial pour travailler sur un même nuage de points dont les transformations ne modifient pas leur ordre d'enregistrement (remplacement de l'image finale filmée par l'image l'image finale créée), la seconde consiste à modéliser les surfaces finales étudiées (celle filmée et celle obtenue en appliquant l'ICP) par des B-Splines dont les points de contrôle (voir paragraphe "Création des B-Splines") peuvent être appareillés. Ces deux méthodes ont été testées sur nos données ; le calcul de la matrice de transformation correspondant au déplacement de la table effectué par la machine ainsi que la création de surface B-Splines sont détaillés dans les paragraphes suivants. Dans tous les cas, les comparaisons ont été effectuées en calculant la norme moyenne entre les points des deux images.

Calcul de la matrice de transformation appliquée par le TrueBeam

Afin de comparer les transformations appliquées par la machine et celles données par l'ICP, il faut s'assurer que celles-ci soient exprimées dans la même base. Nous avons choisi de tout exprimer dans le repère lié à la salle. C'est déjà le cas de la transformation donnée par l'ICP, il reste donc à exprimer le déplacement de la table dans ce repère. Celle-ci est composée de deux parties (voir Figure 3.5). La première est une partie basse permettant la rotation autour de l'axe vertical Z fixe dans la salle ainsi que les 3 translations. Elle correspond à la table utilisée précédemment lorsque seules les translations étaient appliquées. La deuxième est un plateau monté au-dessus de la première pour obtenir les 6 degrés de liberté. Le tangage et le roulis sont donc assurés par ce plateau et se font, selon la norme IEC 61217 [122], autour du point "zéro" de la table qui se déplace avec celui-ci. Ce point "zéro" coïncide avec l'isocentre de traitement lorsque la table est dans sa position initiale de coordonnées (0,0,0). La table va se placer dans la position demandée en effectuant les déplacements suivants : elle commence par la rotation autour de l'axe Z fixe dans la salle puis fait les translations voulues.

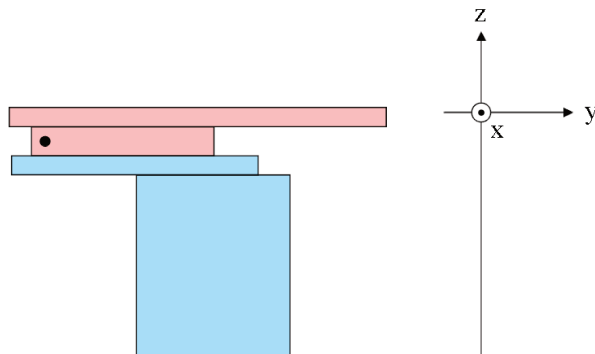


FIGURE 3.5 – Représentation de la table de traitement 6D. En bleu, le socle tournant autour de l’axe z et le plateau assurant les translations ; en rouge, le plateau et son support assurant le tangage et le roulis. Le centre de rotation du plateau supérieur est dans un premier temps confondu avec le point de coordonnées $(0,0,0)$.

Ensuite, c’est le tangage qui est appliqué pour finir par le roulis. Si plusieurs transformations consécutives sont demandées (un premier repositionnement sur kV puis un second sur CBCT par exemple), il suffit d’additionner les translations et les angles deux à deux. En effet, la rotation s’effectue autour d’un axe fixe qui ne change pas quels que soient les autres déplacements effectués, on peut donc sommer les angles de rotation autour de Z . Il en est de même pour les différentes translations qui sont indépendantes du tangage et du roulis puisqu’elles se font avec un plateau séparé. Les contraintes mécaniques de la machine imposent que l’axe de tangage reste fixe et ne subit pas le roulis, ce qui permet encore une fois d’additionner les angles correspondant au tangage et par conséquent, les angles décrivant le roulis. Il faut cependant garder à l’esprit qu’un tangage ou un roulis doit faire tourner le patient mais que le point de la tumeur, initialement situé à l’isocentre de traitement, ne doit pas bouger. Or, étant donné que ces deux rotations se font autour du point “zéro” de la table, la tumeur initialement centrée sur l’isocentre va se retrouver déplacée et sortir de la zone d’irradiation. La table compense alors ce mouvement par des translations afin que la tumeur revienne se centrer sur l’isocentre de traitement (voir Figure 3.6). Il faut donc inclure ces compensations lorsque l’on calcule la matrice de transformation correspondant au déplacement de la table. Le “zéro” de la table bouge, quant à lui, avec les translations appliquées à celle-ci, il faut donc prendre en compte que, lorsque le patient est placé sur la table, une première translation T_{init} et d’éventuelles rotations $R_{x,init}$, $R_{y,init}$ et $R_{z,init}$ ont eu lieu. Celles-ci ne sont incluses ni dans la transformation donnée par l’ICP qui prend pour point de départ la position du patient une fois installé sur la table, ni dans les valeurs de déplacement de table données par le repositionnement sur kV ou CBCT, mais elles doivent être prises en compte lorsque le tangage et le roulis sont appliqués.

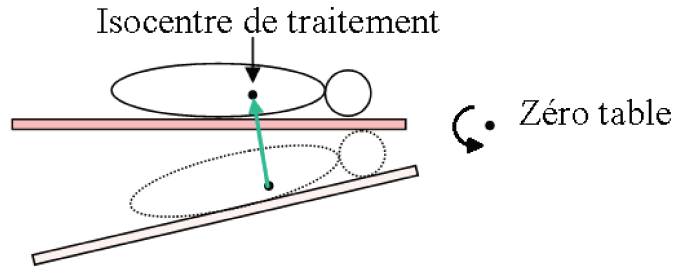


FIGURE 3.6 – Tangage autour du zéro de la table : la zone à traiter, initialement centrée sur l’isocentre de traitement, se retrouve déplacée. La flèche verte représente la compensation à appliquer pour que cette zone revienne sur l’isocentre.

Maintenant que nous connaissons le fonctionnement de la table de traitement, nous souhaitons calculer la matrice de transformation qui lui est réellement appliquée pendant le traitement, dans la base e_0 correspondant au repère fixe de la salle, celui défini par les lasers. Les matrices de passage nous permettront de faire les changements de base nécessaires. En effet, celles-ci permettent d’exprimer une même transformation dans une base différente. Supposons par exemple que la transformation entre la base 1 (e_i) et la base 2 (e'_i) soit une rotation R_x autour de l’axe x . Dans ce cas, la rotation exprimée par R_y dans la base 1, devient R'_y dans la base 2. D’après le schéma suivant, nous obtenons l’expression de R'_y :

$$\begin{array}{ccc}
 E(e_i) & \xrightarrow{R_Y} & E(e_i) \\
 R_X^{-1} \uparrow & & \downarrow R_X \\
 E(e'_i) & \xrightarrow{R'_Y} & E(e'_i)
 \end{array}
 \quad R'_Y = R_X R_Y R_X^{-1}$$

où E est l’espace vectoriel dans lequel nous travaillons, e_i représente l’ancienne base, c’est-à-dire celle associée au repère fixe de la salle et e'_i la nouvelle base.

Les translations sur les différents axes se faisant les unes à la suite des autres, nous les avons regroupées sous une même matrice appelée T . Le tangage est noté R_x , le roulis R_y et la rotation autour de l’axe Z, R_z . Ces matrices sont indexées “init” lorsqu’elles se rapportent aux déplacements de table effectués pour placer le patient sous la machine. Ces déplacements de table initiaux traduisent le “zéro” de la table et donc le centre de rotation du tangage et du roulis mais ne sont pas inclus dans le recalage que nous étudions où la position initiale est celle du patient déjà sur la table. La plupart du temps, $R_{x,init}$, $R_{y,init}$ et $R_{z,init}$ sont nulles mais elles pourraient ne pas l’être si, par exemple, les manipulatrices constataient des rotations récurrentes au fur

et à mesure des séances et qu'elles choisissent de les appliquer dès le début en plaçant le patient sur la table. Nous intégrons donc cette possibilité dans le calcul de la matrice de transformation liée au déplacement de la table.

Dans un premier temps, nous allons calculer les compensations liées au tangage et au roulis pour maintenir la tumeur sur l'isocentre de traitement. Afin de ne plus dépendre des transformations initiales, c'est-à-dire de ne plus être obligés d'appliquer ces déplacements avant de faire un tangage ou un roulis, nous allons, dans un second temps, exprimer chaque translation et chaque rotation dans e_0 . Ceci est indispensable car nous souhaitons comparer les déplacements appliqués après le recalage sur les images seulement. Pour finir, nous regrouperons ces déplacements pour calculer la matrice finale.

– *Compensation du tangage initial*

Le point X_{init} situé à l'isocentre de traitement se déplace pour arriver à une position $X1_{init}$ lorsqu'un tangage est appliqué à la table avec pour centre de rotation le "zéro-table". La compensation permettant de remettre ce point au niveau de l'isocentre sera alors

$X_{init} - X1_{init}$, où X_{init} vaut :

$$\begin{pmatrix} X_{x,init} \\ X_{y,init} \\ X_{z,init} \\ X_{t,init} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

et $X1_{init}$, le point X_{init} auquel la rotation $R_{x,init}$ est appliquée. Celle-ci est exprimée dans le repère préalablement déplacé par $R_{z,init}$ et T_{init} , d'où l'utilisation des matrices de passage :

$$\begin{pmatrix} X1_{x,init} \\ X1_{y,init} \\ X1_{z,init} \\ X1_{t,init} \end{pmatrix} = (T_{init} * R_{z,init})^{-1} * R_x * (T_{init} * R_{z,init}) * \begin{pmatrix} X_{x,init} \\ X_{y,init} \\ X_{z,init} \\ X_{t,init} \end{pmatrix}$$

Les translations à appliquer pour compenser le déplacement de la tumeur, exprimées dans le repère initial, s'écrivent donc :

$$\begin{pmatrix} \Delta X_{x,init} \\ \Delta X_{y,init} \\ \Delta X_{z,init} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} X_{x,init} \\ X_{y,init} \\ X_{z,init} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} X1_{x,init} \\ X1_{y,init} \\ X1_{z,init} \end{pmatrix}$$

Ainsi, la matrice de compensation que nous appelons $comp1_{init}$ s'écrit :

$$comp1_{init} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \Delta X_{x,init} \\ 0 & 1 & 0 & \Delta Y_{y,init} \\ 0 & 0 & 1 & \Delta Z_{z,init} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

– *Compensation du roulis initial*

Nous procédons de la même façon pour compenser le roulis :

$$\begin{pmatrix} Y_{x,init} \\ Y_{y,init} \\ Y_{z,init} \\ Y_{t,init} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} Y1_{x,init} \\ Y1_{y,init} \\ Y1_{z,init} \\ Y1_{t,init} \end{pmatrix} = (P0^{-1} * R_y * P0) * \begin{pmatrix} Y_{x,init} \\ Y_{y,init} \\ Y_{z,init} \\ Y_{t,init} \end{pmatrix}$$

avec

$$P0 = R_{x,init} * (comp1_{init} * T_{init}) * R_{z,init}$$

D'où la matrice de translation suivante :

$$comp2_{init} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & Y_{x,init} - Y1_{x,init} \\ 0 & 1 & 0 & Y_{y,init} - Y1_{y,init} \\ 0 & 0 & 1 & Y_{z,init} - Y1_{z,init} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Ces compensations sont exprimées dans le même repère, le repère initial e_0 . Les translations données par la machine sont, elles, exprimées dans le repère ayant tourné autour de l'axe Z , mais l'axe de rotation Z étant fixe, ces matrices sont commutatives ce qui permet d'additionner les translations et ainsi de multiplier leur matrice correspondante. La matrice de translation "totale" appliquée dès cette étape et permettant de positionner le patient sous la machine est alors :

$$T_{debut} = comp2_{init} * comp1_{init} * T_{init}$$

Nous pouvons donc dès à présent calculer les compensations qui vont résulter du (des) tangage(s) et du (des) roulis appliqués après recalage des images kV et/ou CBCT. Nous utilisons le même principe que

précédemment.

– *Compensation du tangage*

$$X = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}^T$$

$$X1 = (P1^{-1} * R_x * P1) * X$$

avec

$$P1 = R_{y,init} * R_{x,init} * (T * T_{debut}) * R_z(Z + Z_{init})$$

où $R_z(Z + Z_{init})$ représente la rotation autour de l'axe Z d'un angle égal à $Z + Z_{init}$.

La compensation de ce nouveau tangage est donc la suivante :

$$comp1 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & X_x - X1_x \\ 0 & 1 & 0 & X_y - X1_y \\ 0 & 0 & 1 & X_z - X1_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

– *Compensation du roulis*

Nous procédons de même pour la compensation de la rotation autour de Y avec l'expression du point situé à l'isocentre avant (Y) et après ($Y1$) le roulis :

$$Y = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}^T$$

$$Y1 = (P2)^{-1} * R_y * (P2) * Y$$

avec

$$P2 = R_{y,init} * R_x(X + X_{init}) * (comp1 * T * T_{debut}) * R_z(Z + Z_{init})$$

et $R_x(X + X_{init})$ le tangage d'angle $X + X_{init}$.

Nous obtenons ainsi la compensation $comp2$:

$$comp2 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & Y_x - Y1_x \\ 0 & 1 & 0 & Y_y - Y1_y \\ 0 & 0 & 1 & Y_z - Y1_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Nous avons maintenant toutes les informations pour exprimer dans e_0 les rotations et translations appliquées suite au recalage des images kV et/ou CBCT. Leur expression, indexée e_0 , est la suivante :

- $R_{z,e0} = R_z$
- $T_{e0} = [R_z(Z + Z_{init})]^{-1} * (comp2 * comp1 * T) * [R_z(Z + Z_{init})]$
- $R_{x,e0} = [R_{x,init} * (comp2 * comp1 * T * T_{debut}) * (R_z(Z + Z_{init}))]^{-1} * R_x * [R_{x,init} * (comp2 * comp1 * T * T_{debut}) * (R_z(Z + Z_{init}))]$
- $R_{y,e0} = [R_{y,init} * R_x(X + X_{init}) * (comp2 * comp1 * T * T_{debut}) * (R_z(Z + Z_{init}))]^{-1} * R_y * [R_{y,init} * R_x(X + X_{init}) * (comp2 * comp1 * T * T_{debut}) * (R_z(Z + Z_{init}))]$

Il reste maintenant à calculer la matrice permettant de passer de la position du patient au début de la séance à sa position de traitement. A chaque fois qu'une rotation ou translation est appliquée, le repère dans lequel nous nous trouvons est modifié. Il faut donc encore une fois utiliser les matrices de passage, mais cette fois dans l'autre sens, car toutes nos transformations sont exprimées dans $e0$. Nous obtenons la matrice de transformation $matTB$ alors appliquée par le *TrueBeam* :

$$matTB = (C * R_{y,e0} * C^{-1}) * (B * R_{x,e0} * B^{-1}) * (A * T_{e0} * A^{-1}) * R_{z,e0}$$

avec $A = R_{z,e0}$, $B = (A * T_{e0} * A^{-1}) * R_{z,e0}$, et $C = (B * R_{x,e0} * B^{-1}) * (A * T_{e0} * A^{-1}) * R_{z,e0}$, ce qui donne, après simplification :

$$matTB = R_{z,e0} * T_{e0} * R_{x,e0} * R_{y,e0}$$

Cela revient à multiplier dans l'ordre inverse les matrices initiales exprimées dans $e0$.

Création des B-Splines

Une spline est une fonction qui approxime un ensemble de données en faisant correspondre un polynôme à chaque sous-ensemble qu'elle définit. La continuité entre ces polynômes est nécessaire à l'obtention de la fonction finale approxinant l'ensemble des données. Le but de cette démarche est d'obtenir un polynôme de degré pas trop élevé qui augmenterait les temps de calculs et d'éviter le phénomène d'oscillations entre les valeurs pour que la fonction passe par tous les points. Nous utiliserons des B-Splines qui sont une combinaison linéaire de splines. Lorsque tous les polynômes sont de même degré (spline uniforme), la fonction est décrite par un ensemble de nœuds équidistants. Ce sont ces nœuds qui nous permettront de comparer nos images.

Nous utiliserons l'algorithme *Multilevel B-Splines Approximation* de Lee *et al.* [123] pour générer nos B-Splines. Cet algorithme travaille de façon itérative afin d'obtenir une grille de nœuds espacés régulièrement et décrivant la fonction qui approxime notre ensemble de valeurs. Une première approximation est faite avec une grille peu résolue qui va donc lisser les données, puis l'erreur résultante va être modélisée avec une grille deux fois plus résolue et ainsi de suite jusqu'à ce que l'erreur tombe en dessous d'un certain seuil (ou que les points

de contrôle se resserrent trop). La précision de cette approximation est donc assurée par cette partie itérative. La fonction d'approximation résultante est alors la somme des approximations obtenues à chaque étape de l'itération, avec un ré-échantillonnage des grilles moins résolues. Chaque nœud de la grille est influencé par ses voisins (voisinage 4x4) ce qui implique que si les données présentent des ruptures de pentes trop abruptes, celles-ci seront fortement lissées et les erreurs seront d'autant plus élevées que le nombre d'itérations est faible. Nous n'avons donc pas appliqué les B-Splines sur le cube, mais seulement sur le fantôme et les données patients.

3.3.4 Résultats

Comparaison ICP et déplacements du TrueBeam

Dans un premier temps, nous avons réalisé l'ICP entre les deux images extraites du film, avant et après le déplacement de la table. Nous avons ensuite appliqué la matrice obtenue au nuage de points "initial". Nous avons également appliqué la matrice $matTB$ à ce nuage de points initial pour pouvoir comparer l'image recalée à celle obtenue avec le déplacement donné par l'accélérateur. Cette comparaison sera appelée "comparaison initiale" par la suite. Ceci a été réalisé sur les images du cube. Les déplacements de table sont répertoriés dans le tableau 3.5. Le tableau 3.6 montre les résultats obtenus lorsque l'ICP n'était appliqué qu'une seule fois ou lorsqu'il était appliqué deux fois successivement. Nous avons séparé les résultats obtenus pour des angles de rotation supérieurs à 2° et des angles inférieurs ou égaux à cette valeur, ce qui représentait 10 mesures dans chaque cas.

Les résultats obtenus sont meilleurs lorsque les angles sont inférieurs ou égaux à 2° avec des moyennes passant de $6,8 \pm 2,4$ mm et $4,5 \pm 0,9$ mm pour respectivement 1 et 2 ICP à $5,8 \pm 2,9$ mm et $3,4 \pm 1,4$ mm. Il est à noter que dans ce cas, l'ajout d'un deuxième ICP améliore les résultats. Les erreurs obtenues sont cependant bien plus élevées que celles mesurées avec la table 3 DDL ($ErreurNorme = 0,8 \pm 0,7$ sur l'ensemble des 150 patients). Une comparaison visuelle par superposition de l'image finale filmée et de celle recréée à l'aide de $matTB$ a montré qu'il existait déjà une légère erreur à cette étape pour certaines images, sans lien évident avec un angle, sa valeur, son signe ou une translation. Ainsi, afin de s'assurer que nous travaillions bien sur des images finales identiques, nous avons choisi d'utiliser, dans un premier temps, l'image finale filmée mais en modélisant les surfaces par des B-Splines pour rendre les comparaisons possibles, et dans un second temps, nous avons fait le recalage entre l'image initiale filmée et l'image finale reconstruite avec $matTB$.

Comparaison via les B-Splines

Les images utilisées ici ne sont pas celles du cube mais celles du mannequin car sa surface est plus régulière ce qui limite les erreurs liées à la modélisation par les B-Splines. La figure 3.7 montre l'image du mannequin

3.3. EVALUATION DE LA PRÉCISION DU SYSTÈME - TABLE DE
TRAITEMENT 6 DDL

n°	Tangage	Roulis	Rotation	Latéral (mm)	Longitudinal (mm)	Vertical (mm)
1	3	0	0	0	10	0
2	0	3	0	10	0	0
3	0	0	5	0	1	0
4	3	3	0	0	0	0
5	3	0	5	0	0	0
6	0	3	5	0	0	0
7	3	3	5	0	0	0
8	3	3	0	10	0	0
9	3	3	0	10	10	0
10	3	3	0	-10	-10	10
11	1,5	1	2	5	0	0
12	-1,5	1,5	1,5	-2	0	8
13	2	2	0	0	0	0
14	2	-2	0	0	0	0
15	1	-1	0	-10	-10	0
16	-1,5	0,5	3	0,5	10	10
17	0	1	1	8	0	0
18	0,5	-1,5	1	10	5	-5
19	-1	0,5	-0,5	0	0	0
20	1,5	0	-2	0	5	0

TABEAU 3.5 – Déplacements appliqués à la table.

	1 ICP	2ICP
$\geq 2^\circ$	$6,8 \pm 2,4$	$4,5 \pm 0,9$
$< 2^\circ$	$5,8 \pm 2,9$	$3,4 \pm 1,4$

TABEAU 3.6 – Norme moyenne \pm écart-type en mm entre les deux images “finales”.

et les points de contrôle de la modélisation. Les mêmes déplacements que précédemment ont été appliqués à la table. Les recalages ICP ont été mesurés sur les images filmées, mais la comparaison a, quant à elle, été

faite sur les B-Splines. Les mesures ont à nouveau été réalisées pour 1 ICP et 2 ICP consécutifs (voir tableau 3.7).

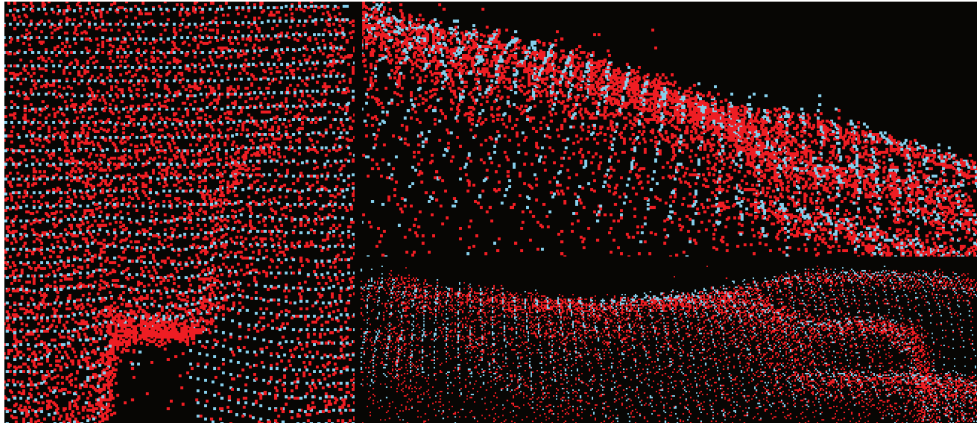


FIGURE 3.7 – Mannequin filmé par le système (rouge) et les points de contrôle des B-Splines (bleu).

	1 ICP	2ICP
$\geq 2^\circ$	$1,2 \pm 0,9$	$0,7 \pm 0,5$
$< 2^\circ$	$0,5 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,6$
total	$0,8 \pm 0,8$	$0,8 \pm 0,5$

TABLEAU 3.7 – Norme moyenne \pm écart-type en mm entre les points de contrôle des B-Splines.

La différenciation en fonction des angles apparaît cette fois moins justifiée. En effet, même si après 1 ICP les résultats sont meilleurs lorsque l'angle est inférieur ou égal à 2° ($0,5 \pm 0,4$ mm vs. $1,2 \pm 0,9$ mm) cela n'est plus le cas après un second ICP ($0,7 \pm 0,5$ mm vs. $0,9 \pm 0,6$ mm). Ceci peut s'expliquer par le fait que pour des transformations importantes, l'ICP a plus de mal à converger vers la solution mais qu'un deuxième ICP permet d'ajuster le premier résultat. Nous avons donc réuni les résultats des 20 mesures dans la ligne "total", nous donnant une erreur submillimétrique de $0,8 \pm 0,8$ mm lorsqu'un seul ICP est effectué et de $0,8 \pm 0,5$ mm avec 2 ICP.

Afin de s'assurer que ces très faibles erreurs ne provenaient pas d'un lissage exagéré des données par les B-splines, nous avons également testé le recalage ICP entre l'image initiale filmée et une image finale reconstruite.

Image finale construite et non issue du film

L'image finale a été créée à partir de l'image initiale du cube et de la matrice $matTB$. Afin d'être plus réaliste et de se rapprocher de l'apparence de l'image finale filmée, un bruit aléatoire a été ajouté sur les 3 axes de l'image finale créée. Sans l'ajout d'un bruit à l'image créée, le résultat du recalage est quasi-parfait avec une erreur de l'ordre de 10^{-6} mm. Les tests ont été réalisés pour un bruit de ± 2 mm et ± 5 mm. L'ICP est alors fait entre l'image initiale et l'image finale créée avec du bruit, mais la mesure de l'erreur se fait entre le résultat de l'ICP et l'image finale créée sans bruit afin de ne pas mesurer l'erreur due au bruit. Nous avons d'ailleurs pu vérifier que si un bruit compris entre 0 et +2 mm est ajouté, l'ICP donnera un résultat décalé d'environ 1 mm, d'où l'ajout d'un bruit réparti autour de zéro qui n'influence pas ou peu l'ICP. Finalement, dans le but de tenir compte de la distance à l'isocentre, nous avons appliqué $matTB$ et le résultat des deux ICP à des zones de plus en plus larges autour de l'isocentre (image du mannequin). Ces zones s'étendent sur une surface allant de 4 cm^2 (1 cm sur x et y de chaque côté de l'isocentre) pour la zone 1, à 900 cm^2 pour la zone 8 (15 cm de part et d'autre de l'isocentre) et l'erreur résultante est calculée pour chacune d'entre elles. Le tableau 3.8 récapitule les résultats obtenus. Ceux-ci étant identiques pour toutes les zones, seuls ceux des zones 1 et 8 sont reportés ici.

	bruit ± 2 mm		bruit ± 5 mm		bruit ± 5 mm	
	1 ICP	2ICP	1 ICP	2ICP	zone 1	zone 8
$\geq 2^\circ$	$0,2 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,4$
$< 2^\circ$	$0,2 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$
total	$0,2 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$

TABLEAU 3.8 – Norme moyenne \pm écart-type en mm pour l'ICP appliqué entre l'image initiale et l'image transformée par $matTB$.

Les résultats obtenus donnent des erreurs de l'ordre du millimètre lorsque le bruit est de ± 5 mm se rapprochant ainsi des valeurs obtenues avec les B-Splines. Une légère amélioration a été obtenue avec deux recalages ICP engendrant des erreurs et des écarts-types plus faibles ($1,2 \pm 0,5$ mm pour le cube avec 1 ICP et $0,8 \pm 0,2$ mm avec 2 ICP). L'erreur est un peu plus élevée lorsque les 2 ICP sont appliqués aux différentes zones avec une moyenne de $1,3 \pm 0,4$ mm.

En faisant l'hypothèse qu'une seule combinaison d'angles et de translations est possible, le calcul de ces valeurs associées à la transformation donnée par l'ICP nous permet d'évaluer l'erreur commise pour chaque rotation et translation. Les différences entre ces valeurs et celles réellement appliquées par $matTB$ sont

reportées dans le tableau 3.9. Elles correspondent au cas où deux ICP consécutifs ont été appliqués. La différence moyenne sur les rotations est de $0,1 \pm 0,1^\circ$ et celle sur les translations est de $1,0 \pm 1,2$ mm. La matrice correspondant à l'application de $matTB$ puis de l'inverse de l'ICP doit donner l'identité si aucune erreur n'est commise. La matrice obtenue donne l'erreur résultante liée à l'ICP d'où les valeurs d'angles et de translations peuvent à nouveau être calculées. Les résultats obtenus sont les mêmes que précédemment aux arrondis près.

	Latéral (mm)	Longitudinal (mm)	Vertical (mm)	Angle X	Angle Y	Angle Z
$\geq 2^\circ$	$1,9 \pm 1,7$	$0,6 \pm 0,5$	$1,4 \pm 2,0$	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$
$< 2^\circ$	$1,0 \pm 0,8$	$0,5 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,3$	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$
total	$1,5 \pm 1,3$	$0,5 \pm 0,4$	$1,0 \pm 1,5$	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$

TABLEAU 3.9 – Résultats obtenus sur les données patients avec les trois comparaisons testées sur fantôme.

Premiers résultats sur données patients

Nous avons finalement testé notre système sur des données patients. Cinq séances, correspondant à cinq patients traités pour des tumeurs ORL, ont été analysées afin d'évaluer la capacité du système à détecter un déplacement à 6 DDL. Les trois comparaisons effectuées préalablement sur fantôme ont été faites sur ces images. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 3.10.

comparaison initiale		B-Splines		reconstruction image finale	
1 ICP	2ICP	1 ICP	2ICP	1 ICP	2 ICP
$6,5 \pm 2,7$	$5,3 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,4$	$1,6 \pm 1,0$	$1,5 \pm 1,2$

TABLEAU 3.10 – Norme moyenne \pm écart-type en mm pour l'ICP appliqué entre l'image initiale et l'image transformée par $matTB$.

La comparaison initiale présente à nouveau de larges différences : $6,5 \pm 2,7$ mm et $5,3 \pm 0,5$ mm pour 1 ICP et 2 ICP respectivement. L'image 3.8 montre qu'il existe un décalage important entre l'image finale filmée et celle reconstruite, entraînant ces erreurs importantes. Il est à noter que pour ces recalages, le bras de l'accélérateur n'était jamais dans la même position ce qui conduisait à un bruit de mesure différent dans les deux images. Nous avons réalisé le recalage ICP entre deux images de fantôme statique mais avec un chan-

gement de position du bras de l'accélérateur et avons obtenu une moyenne sur 5 mesures de $4,4 \pm 1,5$ mm avec 1 ICP et $5,0 \pm 1,3$ mm avec 2 ICP. Comme pour les tests sur fantôme, les autres comparaisons sur les données patients donnent des différences beaucoup plus faibles avec $1,1 \pm 0,4$ mm pour la comparaison sur B-Splines et $1,5 \pm 1,2$ mm pour celle avec l'image finale reconstruite si on prend le cas de 2 ICP appliqués.

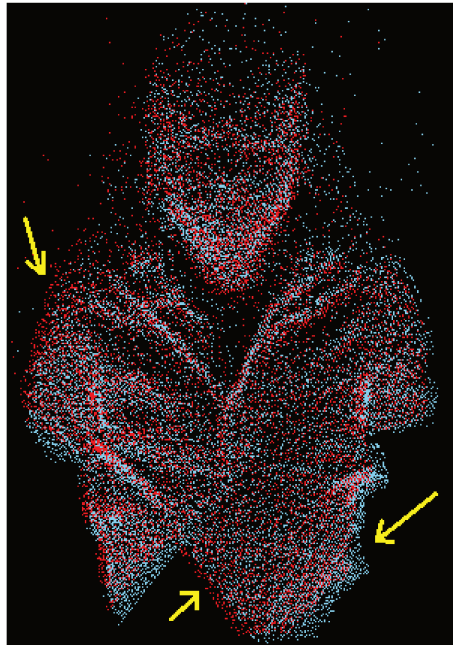


FIGURE 3.8 – Superposition des images finales, filmée et reconstruite, d'un patient. Les erreurs sont plus visibles sur les extrémités du nuage de points, comme aux endroits indiqués par les flèches jaunes.

3.3.5 Discussion

La première comparaison, qui correspond à la même étude que celle menée auparavant avec 3 DDL, présente des résultats nettement moins bons que cette précédente : l'erreur sur la norme obtenue après 2 ICP est de $3,9 \pm 1,2$ mm ($4,5 \pm 0,9$ mm pour des angles supérieurs ou égaux à 2° et $3,4 \pm 1,4$ mm pour des angles inférieurs à 2°) avec les 6 DDL contre seulement $0,8 \pm 0,7$ mm avec 3 DDL. Ceci peut être lié à plusieurs facteurs comme une légère imprécision de calibrage qui décalerait le centre et les axes de rotation, des arrondis dans le calcul de la matrice $matTB$, ou encore une erreur d'exécution du déplacement de la table de traitement. Nous nous sommes particulièrement interrogés sur cette dernière raison et avons constaté qu'au dessus de 2° , la machine perdait en précision notamment lors des compensations, d'où la restriction des angles à 2° dans notre service de radiothérapie. La séparation des mesures en fonction de l'amplitude de

l'angle confirme cette hypothèse bien que l'erreur faite par notre système et le recalage pourrait être tout naturellement augmentée avec l'amplitude du déplacement. Ainsi, nous avons testé la précision du recalage de deux façons : la première en utilisant les deux images (initiale et finale filmées) ayant réellement servi au recalage sans se soucier des valeurs de translations et de rotations que la table avait appliquées et la seconde en recréant l'image finale et en effectuant le recalage sur cette dernière.

La première méthode impliquait la modélisation de la surface du mannequin par des B-Splines. D'après Wentz et al. [124], cette modélisation permet une réduction du bruit des données conduisant alors à une grande précision dans l'analyse des données : leur étude avec une caméra a permis d'obtenir une différence moyenne de $0,22 \pm 0,14$ mm d'amplitude dans l'extraction du signal respiratoire comparé au signal issu des données 4D TDM de 3 patients, ainsi que d'augmenter la répétabilité des mesures d'un facteur 3. Les résultats obtenus dans notre étude en 6 DDL sont très encourageants avec des erreurs submillimétriques ($0,8 \pm 0,5$ mm) comparables à celles obtenues avec 3 DDL ($0,8 \pm 0,7$ mm). Nous ne trouvons plus de distinction notable entre les angles après 2 ICP, ce qui tend à confirmer que l'imprécision de la table faussait nos premiers résultats. L'ajout d'une étape d'ICP semble être bénéfique lorsque les angles ont des valeurs élevées, ce qui est moins évident pour des angles plus petits. Cela s'explique par la plus grande difficulté pour l'ICP à converger vers la solution attendue lorsque les déplacements sont importants. Les erreurs étant très faibles par rapport à celles obtenues précédemment, nous nous sommes demandés si les B-Splines pouvaient lisser suffisamment nos valeurs pour que de petites variations de positions deviennent insignifiantes. Ainsi nous avons voulu valider l'étape de recalage sans passer par la modélisation, en construisant l'image finale à partir de l'image initiale. Un bruit a été ajouté à l'image reconstruite pour reproduire les conditions réelles. Sans ce bruit, l'ICP associe directement chaque point à son transformé et le recalage présente une erreur quasi nulle. Bien que le bruit d'une caméra S4000 à 1 m d'une cible soit estimé par Wentz [58] à 2,4 mm, les images semblent plus réalistes avec un bruit de 5 mm, se rapprochant des résultats obtenus par Piatti et Rinaudo [125]. En effet, ils ont montré, sur un échantillon de 100 mesures, que la moyenne de l'écart-type est d'environ 3 mm à 1 m et de 4 mm à 1,3 m, la distance utilisée avec notre système. Les différences de mesures trouvées se rapprochent également plus de celles obtenues avec les B-Splines lorsque le bruit est de ± 5 mm, avec des valeurs de $0,8 \pm 0,2$ mm contre $0,8 \pm 0,5$ mm pour les B-Splines en appliquant 2 ICP. L'important en clinique est que la tumeur et son environnement qui seront traversés par l'irradiation soient correctement positionnés. Ainsi, une petite erreur sur un angle pourra n'avoir qu'une faible importance dans le voisinage de la tumeur mais être notable dans une zone qui en est éloignée et qui ne recevra aucune radiation. C'est pourquoi, afin de tenir compte de la distance par rapport à l'isocentre de traitement, nous avons calculé les erreurs sur des zones carrées de côté croissant par pas de 2 cm, prises sur le torse du fantôme. La plus petite zone de 4 cm^2 correspond à la taille que pourrait avoir une tumeur et la plus grande comprend toute la largeur du fantôme

(30 cm). Toutes les erreurs se sont révélées identiques (aux arrondis près) ce qui indique qu'elles ne sont pas nécessairement dues à une erreur de rotation qui aurait contribué à des erreurs croissantes avec la taille des zones. Les différences obtenues sur les angles sont effectivement faibles avec une moyenne de $0,1 \pm 0,1$ mm, et la combinaison angles/translations pourrait encore diminuer l'erreur. Ces deux observations semblent donc conduire à la conclusion que l'erreur majeure est due aux translations.

Les résultats de la comparaison initiale sur patients sont très mauvais, avec très peu d'amélioration après l'ajout d'un deuxième ICP, mais s'expliquent par la différence entre l'image finale filmée servant au recalage et celle créée servant à comparer les images. Cette différence peut avoir plusieurs origines. Elle pourrait venir du fait que les valeurs de déplacement enregistrées ne correspondent pas exactement à la transformation filmée bien qu'il soit peu probable que c'en soit la cause pour tous les patients. Le fait que le patient puisse se crispier et bouger un peu au moment d'appliquer la transformation à la table pourrait aussi être une explication. Une autre source d'erreurs, qui pourrait expliquer la majeure partie des différences, est la non-existence, dans le cadre de ces traitements, d'images avec le bras de l'accélérateur dans la même position avant et après le déplacement de la table. En effet des réflexions d'infrarouges peuvent se produire sur celui-ci provoquant un grand bruit de mesure et pouvant alors faire apparaître différemment deux surfaces identiques en fonction de la position de la tête de l'accélérateur. Pour pallier à ce problème, un travail de filtrage des données devra être mis en place. Pour illustrer cela, la figure 3.9 montre l'image du fantôme avec deux positions du bras de l'accélérateur différentes. Le recalage ICP entre deux images de fantôme statique mais avec un changement de position de l'accélérateur donne une erreur moyenne sur 5 mesures de $4,4 \pm 1,5$ mm avec 1 ICP et de $5,0 \pm 1,3$ mm avec 2 ICP ce qui permet de relativiser les grands écarts obtenus avec les images des patients ($6,5 \pm 2,7$ mm et $5,3 \pm 0,5$ mm pour 1 et 2 ICP respectivement). Enfin, d'après l'étude de Piatti et Rinaudo [125], un temps de chauffe des caméras de 40 minutes est requis pour stabiliser les mesures, sous peine d'avoir des variations de 2,4 mm avec un écart-type d'environ 1 mm. Ce temps de chauffe qui n'a pas été respecté dans notre étude peut conduire à des erreurs et être responsable de la différence pointée précédemment, surtout en conditions cliniques où le temps d'acquisition est long (plus de 30 min) laissant le temps aux caméras de chauffer au cours de l'acquisition.

Les comparaisons avec les B-Splines ou les images finales reconstruites donnent de bien meilleurs résultats, les B-Splines permettant une réduction du bruit et la création de l'image finale permettant de s'affranchir du déplacement du bras de l'accélérateur. L'ajout d'un ICP permet ici de diminuer les erreurs, surtout dans le cas des B-Splines, en passant d'une différence de $1,6 \pm 0,5$ mm à $1,1 \pm 0,4$ mm. Bien que plus élevées que sur fantôme ($0,8 \pm 0,5$ mm) ou que dans le cas d'une table à 3 DDL ($0,8 \pm 0,7$ mm), ces erreurs restent acceptables dans un contexte de traitement en radiothérapie. Si une précision plus importante est requise,

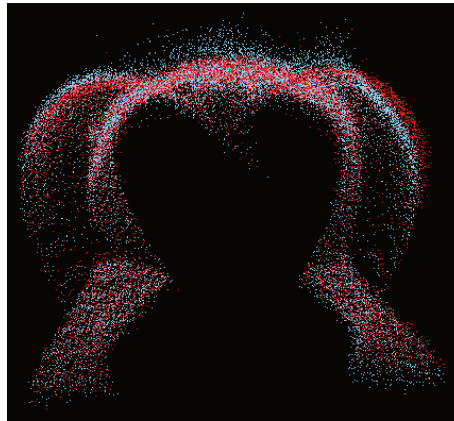


FIGURE 3.9 – Vue transversale du fantôme sur la table de traitement pour deux angulations du bras de l’accélérateur.

un CBCT complémentaire pourrait être acquis pour affiner le positionnement. Le système de caméras ToF permettrait cependant un premier positionnement non irradiant, plus précis que les lasers.

Les tests sur fantômes (cube et mannequin) nous ont tout d’abord permis d’identifier un manque de précision de la table de traitement 6 DDL, ce qui ne nous avait pas été indiqué. Cela signifie que notre système serait capable de détecter les erreurs liées à la table et, s’il était connecté au TrueBeam, pourrait envoyer une alerte en cas d’erreur non négligeable et/ou commander la table pour optimiser sa position. Les résultats obtenus via la modélisation B-Splines et l’ICP réalisé entre l’image initiale filmée et l’image finale créée nous font penser que les performances du système restent très bonnes avec une table 6 DDL. Ceux-ci doivent cependant être vérifiés sur une cohorte de patients plus large et pour différentes localisations de tumeurs. L’ajout d’un second ICP ne semble pas nécessairement indispensable au regard des résultats obtenus avec les B-splines, surtout si le premier donne une transformation relativement petite et que le résultat est visuellement correct. Dans le cas de plus grandes transformations, cet ajout est fortement recommandé car il apporte une diminution systématique de l’erreur. La validation de ce système pourrait être complétée par l’acquisition simultanée de déplacements avec notre système et un autre (caméras RGB par exemple) filmant des marqueurs placés sur l’objet et permettant de mesurer avec précision le déplacement 6 DDL. Cela permettrait de s’affranchir des erreurs commises par la table en mesurant la transformation qu’elle a réellement effectuée, afin de l’utiliser comme vérité terrain.

3.4 Conclusion et perspectives

Notre système stéréo composé de deux caméras ToF assure une précision suffisante pour être utilisé pour le repositionnement des patients en radiothérapie. Ceci est clairement le cas avec une table de traitement à 3 DDL et demande à être confirmé avec une cohorte de patients plus grande et des conditions d'acquisition plus strictes (temps de chauffe des caméras, retour systématique à une même position du bras de l'accélérateur...) avec 6 DDL. Ce système pourrait dans un premier temps servir d'aide visuelle aux manipulateurs pour repositionner le patient, limitant ainsi le nombre d'images à acquérir et le temps nécessaire au bon positionnement. Son avantage par rapport aux deux systèmes actuellement commercialisés est sa capacité à suivre les mouvements du patient en temps réel. En effet, l'acquisition de la surface complète du patient avec une fréquence d'au moins 10 Hz permet une surveillance de celui-ci en plus d'assurer son repositionnement. La nouvelle Kinect (v2) possède un champ de vue plus large et un nombre de points beaucoup plus important, produisant une qualité d'image nettement supérieure. Le bruit dans ses données semble réduit et les premiers tests que nous avons réalisés montrent un impact moins important (d'un facteur 10) de la position de la tête de l'accélérateur sur les images de surfaces. De plus, les résultats de l'étape de recalage semblent nettement plus reproductibles entre utilisateurs et pour un même utilisateur, même si cela n'a pas été quantifié. Les futurs travaux consisteront donc à évaluer la précision d'un système similaire mais composé de Kinect v2 ainsi qu'à filtrer les données, bruitées par le mouvement de l'accélérateur. Dans l'optique de traitements complètement personnalisés où la table bougerait pendant l'irradiation pour contourner des OARs ou compenser en temps réel des mouvements tels que la respiration, les Kinect pourraient également être utilisées comme moyen de prévision de collisions entre la tête de l'accélérateur et la table ou le patient. Le suivi temps réel de la position des différents OARs et de la tumeur grâce à un modèle tel que celui de Fayad *et al.* [108, 109, 90] pourrait permettre l'amélioration du repositionnement du patient et autoriserait une compensation des mouvements avec la table, le bras, ou les lames du MLC de l'accélérateur. Un tel dispositif serait également susceptible de limiter l'utilisation de masques thermoformés qui restent inconfortables pour les patients voire très problématiques si l'un d'entre eux est claustrophobe.

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la problématique du repositionnement quotidien du patient sur la table de traitement. Nous avons installé un système stéréo de caméras ToF dans une salle de traitement du CHRU Morvan de Brest et avons validé sa précision sur des données cliniques pour des déplacements à 3 DDL. La précision de ce système sur des données à 6 DDL semble également acquise mais demande cependant à être confirmée. Nous allons, dans le chapitre suivant, poursuivre avec la deuxième problématique qui concerne le suivi des mouvements anatomiques au cours de l'irradiation et proposer une

méthode de traitement innovante permettant de prendre en compte l'ensemble de ces déplacements sans augmenter les marges autour de la tumeur.

Chapitre 4

Dosimétrie et prise en compte des mouvements respiratoires

Sommaire

4.1	Etat de l'art	92
4.2	Les TPS (<i>Treatment Planning System</i>)	94
4.3	Le mouvement des organes à risques	94
4.3.1	Base de données	94
4.3.2	Plans de traitement	95
4.3.3	Evaluation dosimétrique	96
4.3.4	Résultats	98
4.3.5	Discussion	102
4.4	RCMI en <i>gating</i> multiphases	103
4.4.1	Données	104
4.4.2	Plans de traitement et obtention des cartes de dose	105
4.4.3	Comparaisons	107
4.4.4	Résultats	108
4.4.5	Discussion	110
4.5	Conclusion et perspectives	112

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2.1, le besoin de précision dans la localisation de la tumeur et des OARs croît avec l'arrivée de nouvelles méthodes de traitement comme la stéréotaxie qui délivre une dose plus importante à chaque séance. L'idée est maintenant de réduire les marges autour de la tumeur pour diminuer au maximum l'irradiation des tissus sains tout en donnant la dose optimale à la tumeur. Cela passe, non seulement par un meilleur repositionnement, mais aussi par l'intégration des mouvements des organes dès la phase de planification du traitement. Dans ce chapitre, nous allons donc tout d'abord prouver la nécessité de prendre en compte le mouvement des OARs en plus de celui de la tumeur dans les plans de traitement, puis nous allons proposer une technique de traitement permettant d'intégrer ces mouvements dans la planification.

4.1 Etat de l'art

Nous avons mis en évidence le développement de nouvelles techniques qui consistent à suivre la tumeur pendant l'irradiation (paragraphe 2.2.2). Ce suivi permet potentiellement de réduire les marges autour du volume tumoral de par sa meilleure localisation et donc de réduire la dose délivrée aux tissus sains. Cependant, le suivi du mouvement de la tumeur par un déplacement du faisceau au cours du temps augmente le volume de tissus sains irradiés. De plus, les OARs vont eux aussi changer de volume voire de densité pendant le cycle respiratoire. Il semble alors tout naturel de recalculer la dose reçue par les OARs au cours du temps alors que peu d'études mesurent l'impact de ce suivi tumoral sur les OARs.

Bien qu'il soit maintenant admis que le mouvement des OARs ne doit pas être négligé en radiothérapie, peu d'études ont réellement étudié l'impact de ce mouvement sur la dose reçue par les différentes structures. Les études existantes se concentrent généralement sur la dose reçue par la cible [126, 127, 128] ou, plus récemment, comparent les plans 3D et 4D en respiration libre, sans nécessairement y intégrer de suivi tumoral, et concluent la plupart du temps à l'inutilité des plans de traitement 4D. Les études de Wang *et al.* [129] et surtout de Tezclani *et al.* [130] mettent tout de même en garde contre un surdosage du cœur dans le cas de l'irradiation d'une tumeur dans le sein gauche. A l'inverse, Bedi *et al.* [131] ne trouvent pas de différence dosimétrique en prenant en compte les mouvements respiratoires sans réduction de la marge postérieure du PTV d'une tumeur du sein. Casamassima *et al.* [132] ont étudié les variations de doses délivrées aux OARs quand leur distance au PTV variait au cours du cycle respiratoire pour des traitements stéréotaxiques extracrâniens. Ils ont détecté des variations significatives (bien que faibles) des doses reçues par les OARs lorsque la tumeur s'en rapprochait (3 patients sur 6). Ils préconisèrent donc de planifier le traitement sur la TDM correspondant à la phase respiratoire où la tumeur est la plus proche des OARs ce qui représente la pire situation. Zou *et al.* [133] ont étudié l'effet d'un déplacement supérieur à 1cm d'une tumeur pulmonaire sur les doses reçues

par les différentes structures lors d'un traitement en arcthérapie. Leurs résultats sur 15 patients montrent des variations de doses importantes sur un OAR, uniquement lorsque la tumeur est proche de celui-ci. L'étude de Colgan *et al.* sur 4 patients [134] les a conduits à privilégier les plans 3D aux plans 4D pour des tumeurs peu mobiles. Pour des tumeurs plus mobiles, ils ont trouvé qu'un traitement optimisé sur une phase respiratoire intermédiaire (30% du cycle respiratoire) avec des marges standards pourrait apporter une légère amélioration. Lu *et al.* [135] vont dans le même sens, en affirmant qu'il est plus facile et efficace d'adapter les marges autour de la tumeur que d'utiliser des plans 4D qui ne sont pas forcément justifiés par la dosimétrie. Chan *et al.* [136] ont, eux, comparé un plan 3D réalisé sur une phase respiratoire à un plan 4D où toutes les autres phases sont recalées sur la première, dans le cas de traitements stéréo de cancers du poumon. Ils ont trouvé plus de différences dans les doses obtenues en utilisant deux algorithmes de calcul différents qu'entre les plans 3D et 4D. Ils ont poursuivi leur étude [137] en démontrant les limites des plans 4D dues aux variations intrafractions du mouvement de la tumeur. Afin d'éviter un éventuel surdosage des OARs, ils insistent sur la nécessité de simuler les variations de positions de la tumeur inter- et intrafractions à partir de données statistiques préalablement obtenues pour des traitements stéréotaxiques. Pour Huang *et al.* [138], les plans de traitement 4D ne sont intéressants que lorsque les tumeurs sont petites et très mobiles. L'utilisation des deux phases respiratoires extrêmes leur semble être une bonne approximation de la dose permettant de réduire les calculs nécessaires aux plans 4D définis sur toutes les phases. Toutes ces études convergent donc sur le faible bénéfice des plans de traitement 4D. Cependant Watkins *et al.* [139] et Li *et al.* [140] sont d'accord sur le fait que l'utilisation de plusieurs phases est préférable à l'utilisation de l'ITV pour un plan 3D. Watkins *et al.* se servent des cartes de dose calculées pour chaque phase respiratoire afin d'optimiser une seule carte de fluence qui sera délivrée en respiration libre. Cette technique leur a permis d'obtenir de meilleurs plans, tant au niveau de la dose reçue par la tumeur que de la dose délivrée aux OARs. Pour leur part, Li *et al.* prescrivent des doses non uniformes au PTV de chaque phase de façon à ce que le PTV final reçoive, lui, une dose uniforme. Ils affirment qu'un tel plan 4D en RCMI préserve mieux les tissus sains que lorsque l'ITV est utilisé.

Face à ces contradictions, nous proposons, dans un premier temps, d'étudier la nécessité ou non de prendre en compte l'intégralité des mouvements anatomiques dus à la respiration et donc de mesurer l'impact d'un suivi tumoral sur les OARs. Dans un second temps, nous proposerons une solution permettant de réaliser un traitement 4D à partir des plans 3D obtenus sur chaque phase respiratoire et nous comparerons les résultats dosimétriques à ceux de deux plans "classiques" (un plan en gating et un autre utilisant l'ITV). L'irradiation sera réalisée en respiration libre, mais contrairement aux plans présentés par Watkins *et al.* et Li *et al.*, la zone irradiée sera réduite car la tumeur sera suivie dans le temps grâce au gating. Pour étudier ces deux points, nous avons utilisé des TPS afin de planifier les traitements et de calculer les doses reçues par les tissus.

Commençons donc par un rapide aperçu de ces TPS dans le paragraphe suivant.

4.2 Les TPS (*Treatment Planning System*)

Afin de créer des plans de traitement et de calculer les doses reçues par les différents tissus, nous utilisons des logiciels de radiothérapie appelés TPS (*Treatment Planning System*). Ils permettent de réaliser toutes les étapes de segmentation, de balistique, de calcul et d'optimisation de la dose décrites dans le paragraphe 1.2.2. Ils permettent également d'évaluer la dose en tout point du patient, dans les volumes tumoraux ainsi que dans les OARs, pour valider ou choisir le plan de traitement le plus adapté.

Au cours de ce travail, nous avons eu accès à deux TPS dédiés à la recherche (Pinnacle, Philips Healthcare, version 8.7y ; puis Eclipse, Varian Medical Systems, version 11.0), c'est-à-dire qui possèdent des options non disponibles en clinique à l'heure actuelle. Les plans de traitement réalisés ne peuvent donc en aucun cas être cliniquement testés. Seul le mode recherche du TrueBeam sur lequel nous travaillons nous permet de lire et d'exécuter nos plans de traitement, particulièrement ceux réalisés avec Eclipse qui est directement compatible avec cet accélérateur. Il faut tout de même préciser que les options additionnelles liées au mode recherche n'ont pas été utilisées dans le cadre de ces études qui peuvent donc être répétées sur tous les TPS.

4.3 Le mouvement des organes à risques

L'objectif est ici d'évaluer l'importance de prendre en compte le mouvement des OARs au cours de l'irradiation, en plus de celui de la tumeur. Cette étude a été réalisée sur des cancers pulmonaires, pour lesquels les mouvements respiratoires présentent un impact majeur.

4.3.1 Base de données

Nous avons analysé rétrospectivement les données de 18 patients souffrant de cancer du poumon et traités au CHRU Morvan de Brest (France) entre 2011 et 2013. Tous les patients ont donné leur accord et signé un consentement préalablement approuvé par le comité éthique local. Les patients douloureux qui avaient des difficultés à rester immobiles n'ont pas été inclus dans l'étude pour éviter tout mouvement supplémentaire (voir paragraphe 2.1.3). Les patients ont systématiquement passé un scanner 4D pré-traitement. Le signal respiratoire a été acquis grâce à une ceinture de pression (Anzai belt, Anzai Medical, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan). Un total de 22 scanners (correspondant à 22 phases respiratoires : 11 en inspiration et 11 en expiration)

ont été reconstruits. Dans le cadre de cette étude, seuls ceux reconstruits en inspiration et expiration complètes ont été utilisés.

4.3.2 Plans de traitement

Afin d'évaluer l'importance de suivre l'intégralité des mouvements anatomiques liés à la respiration et pas seulement ceux de la tumeur, nous avons comparé les plans de traitement définis sur le scanner correspondant à la phase d'expiration totale en considérant d'une part, que seule la tumeur avait bougé et d'autre part, que toutes les structures anatomiques avaient suivi le mouvement respiratoire. Le plan de traitement initial a été créé sur le scanner correspondant à la phase d'inspiration totale (plan 1, Figure 4.1(a)) avant d'être reporté sur les autres images TDM. Le scanner en phase d'expiration totale nous a permis de prendre en compte l'ensemble des déformations anatomiques liées à la respiration (plan 2, Figure 4.1(b)). Afin d'évaluer le plan ne tenant compte que du déplacement de la tumeur, le volume tumoral segmenté en expiration complète a été inséré dans le scanner TDM en inspiration complète après en avoir retiré la tumeur initiale (plan 3, Figure 4.1(c)).

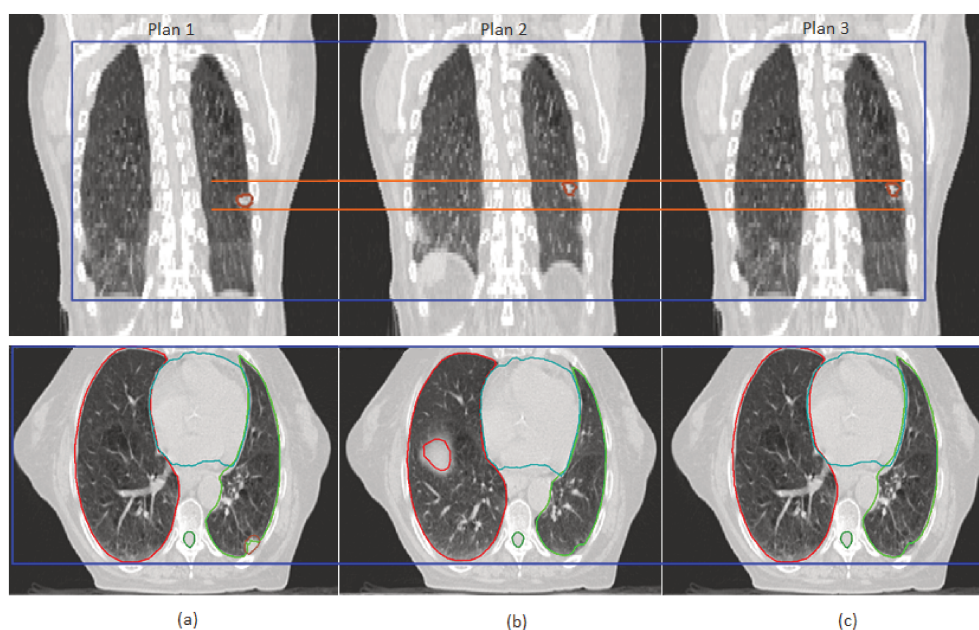


FIGURE 4.1 – Vues coronale (haut) et transverse (bas) des scanners TDM utilisés pour les comparaisons. (a) inspiration complète acquise, (b) expiration complète acquise, (c) image modifiée.

Les traitements ont été planifiés sous Pinnacle. Six faisceaux délivrant 6 ou 18 MV ont été positionnés autour du patient. L'isocentre a été défini comme le centre du volume résultant de l'union des CTV aux

phases d'inspiration et d'expiration complètes. Les CTV ont été définis en ajoutant une marge au GTV de taille dépendant de l'histologie de la tumeur [28]. Les lames du MLC ont été placées autour du CTV avec l'ajout d'une marge pour compenser le phénomène de pénombre et donc assurer une couverture optimale de la tumeur. Aucune marge supplémentaire n'a été ajoutée au CTV pour définir le PTV car l'objectif était de diminuer au maximum les marges et d'avoir un suivi optimal de la tumeur. L'optimisation du plan initial a été réalisée en modifiant la marge ajoutée par le MLC, l'énergie des faisceaux ainsi que leur orientation et leur pondération, et en ajoutant des filtres en coin lorsque cela était nécessaire. Pour tous les patients, nous avons prescrit 66 Gy répartis uniformément sur 33 séances. Le plan était accepté lorsque 100% du CTV recevait 95% de la dose prescrite ou que l'étendue de l'isodose 95% était proche de celle obtenue par les dosimétristes, et lorsque que le DVH respectait les recommandations en vigueur [28].

Une fois le plan accepté, ses paramètres ont été transférés sur les plans 2 et 3. Le MLC était réajusté à la nouvelle forme et au nouvel emplacement de la tumeur mais les marges lui étant appliquées n'ont pas été modifiées. Les doses ont ensuite été calculées pour ces deux plans.

4.3.3 Evaluation dosimétrique

Les plans de traitement sont généralement comparés à l'aide des DVH, ce qui est acceptable lorsque les volumes délimités restent fixes. Dans notre cas, cette comparaison n'était pas possible sans déformation des cartes de dose car les volumes des deux plans comparés étaient différents. C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser des indices de conformation ainsi que la dose équivalente uniforme généralisée pour comparer ces plans. Nous avons comparé la qualité de nos plans de traitement à l'aide des indices de conformation suivants [36] :

- *Le Facteur Volumique de Couverture Lésionnelle (FCL)* [39, 41]. Pour rappel, cet indice défini par l'équation (4.1) quantifie la couverture de la tumeur par l'isodose de référence. Si on obtient $FCL < 1$, cela signifie que la tumeur n'est pas totalement couverte par l'isodose de référence.

$$FCL = \frac{VT_{IR}}{VT} \quad (4.1)$$

où VT_{IR} est le volume tumoral couvert par l'isodose de référence (95% dans notre cas) et VT le volume tumoral.

- *Le Facteur Volumique de Surdosage des Tissus Sains (FSTS)* [39] (équation (4.2)) qui quantifie la couverture du tissu sain (ou organe à risque) par l’isodose de référence. $FSTS > 0$ correspond à une situation où une dose inappropriée est reçue par la structure étudiée.

$$FSTS = \frac{VTS_{IR}}{VT} \quad (4.2)$$

avec VTS_{IR} le volume de tissu sain couvert par l’isodose de référence. Nous avons calculé cet indice pour le poumon excluant le CTV et pour le cœur. Etant donné que cet indice doit tendre vers 0, lorsqu’on compare le plan a au plan b (a/b), une différence d’erreurs relatives négative indique que le plan b est “moins bon” que le plan a . Il indique que l’OAR étudié reçoit plus de forte dose dans le plan b que dans le plan a .

- *Le Facteur de Conformation des Tissus Sains (FCTS)*. Cet indice défini dans l’équation (4.3) quantifie l’étendue de l’isodose de référence au-delà du volume tumoral. Si $FCTS < 1$, l’isodose de référence dépasse les limites du volume tumoral.

$$FCTS = \frac{VT_{IR}}{V_{IR}} \quad (4.3)$$

avec V_{IR} le volume de l’isodose de référence. Cet indice est compris entre 0 et 1 et doit tendre vers 1. Ainsi, lorsqu’on compare le plan a au plan b , une différence d’erreur relative négative indique que le plan a est “moins bon” que le plan b .

Les deux indices FSTS et FCTS étant des rapports volumiques, ils pourraient avoir la valeur idéale (0 pour FSTS et 1 pour FCTS) même si l’isodose de référence ne couvre pas entièrement celui de la tumeur (un exemple pour chaque indice est donné dans la figure 4.2). C’est pourquoi une inspection visuelle a été faite systématiquement pour vérifier la bonne couverture de la tumeur. A partir du moment où l’isodose de référence couvre parfaitement le volume tumoral, nous faisons l’hypothèse que ces rapports volumiques représentent bien la couverture spatiale d’une structure par une dose de référence. De plus, plusieurs indices de conformité sont utilisés dans le but de diminuer cette incertitude spatiale.

Nous avons complété cette étude en calculant pour chaque structure, la dose uniforme (gEUD) conduisant aux mêmes effets biologiques que la distribution d’une dose non uniforme qu’elle reçoit réellement. La définition de cette dose est rappelée dans l’équation (4.4) :

$$gEUD = \left(\sum_i v_i D_i^a \right)^{\frac{1}{a}} \quad (4.4)$$

avec v_i le volume recevant la dose D_i et a un paramètre spécifique du tissu (a positif pour les tissus sains et négatif pour la tumeur). Nous avons choisi de fixer $a = 1$, ce qui revient à calculer la dose moyenne reçue

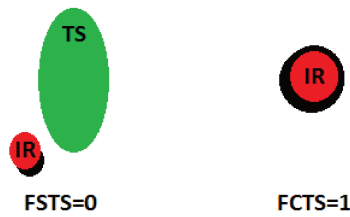


FIGURE 4.2 – Exemple de situation où la valeur des indices FCTS et FSTS est optimale sans avoir de couverture lésionnelle optimale. Vert : tissu sain, Noir : volume tumoral, Rouge : isodose de référence.

par la structure étudiée.

Dans cette étude, tous ces indices sont utilisés pour comparer le plan tenant compte de toutes les déformations anatomiques (plan 2) au plan ne prenant en compte que le déplacement de la tumeur (plan 3). A partir de maintenant, nous noterons cette comparaison “2/3”.

4.3.4 Résultats

Nous avons cherché des corrélations entre le volume, le mouvement tumoral et diaphragmatique, ainsi que les variations de doses lorsqu'on tient compte des mouvements des OARs. Les caractéristiques tumorales et les déplacements du diaphragme sont reportés dans le tableau 4.1. Aucune corrélation forte n'a été mise en évidence sur notre base de données. Cependant, ces caractéristiques permettent de comparer notre petite cohorte de patients avec des cohortes plus larges utilisées dans d'autres études. La moyenne des volumes du GTV est de $34,2 \pm 36,9$ cc ($101,6 \pm 88,1$ cc pour le CTV) avec un minimum de 7,13 cc et un maximum de 162,85 cc. Leur déplacement moyen est de $4,6 \pm 3,8$ mm dont $1,4 \pm 0,2$ mm, $6,7 \pm 3,3$ mm et 11,0 mm pour les tumeurs situées respectivement en haut du lobe supérieur du poumon, au milieu du poumon et en bas du lobe inférieur. Concernant les déplacements de la tumeur, ceux-ci sont plus grands dans 61% des cas dans le sens tête-pied, dans 28% des cas dans le sens droite-gauche et les 11% restants présentent un mouvement nul. Le déplacement du diaphragme était du même ordre de grandeur quel que soit le côté considéré : $16,6 \pm 8,2$ mm à gauche et $18,6 \pm 9,8$ mm à droite. Dans le tableau 4.1, les valeurs de déplacement du diaphragme notées en gras sont celles correspondant au côté où la tumeur est située. Deux patients présentent des caractéristiques particulières : le patient 6 possède deux poumons allant en directions opposées lorsqu'il respire et le patient 14 a un pneumothorax. Les résultats dosimétriques pour ces deux patients étant cohérents avec ceux obtenus pour le reste de la cohorte, nous avons décidé de les inclure dans notre étude.

Patient	Localisation de la tumeur		Volume du GTV* (cc)		Déplacement du GTV* (mm)				Déplacement du diaphragme (mm)	
	côté	hauteur	Plan 1	Plans 2 et 3	LR	AP	CC	tot	droite	gauche
1	droite	centre	52,60	65,40	2,3	-1,6	-10,5	10,9	20,5	8,8
2	droite	centre	37,72	41,05	0,5	-5,2	10,5	11,7	11,3	12,3
3	droite	centre	21,70	23,51	0,5	2,9	-4,5	5,4	24,6	15,1
4	droite	haut	11,34	12,21	1,1	0,5	0,0	2,0	44,4	19,8
5	droite	haut	15,52	13,66	-1,9	0,5	0,0	2,0	17,0	12,3
6	gauche	centre	7,18	7,13	-2,1	-1,3	1,5	2,9	2,8	-1,9
7	droite	bas	29,15	38,57	0,5	-3,3	-10,5	11,0	19,8	19,8
8	droite	centre	12,29	12,59	-2,4	-4,3	4,5	6,7	8,5	23,6
9	droite	haut	82,30	83,95	0,0	0,0	0,0	0,0	25,5	35,0
10	gauche	centre	17,61	19,67	-2,0	0,7	0,0	2,1	12,3	9,5
11	gauche	centre	23,12	19,37	0,9	1,0	-4,5	4,7	13,7	10,7
12	droite	centre	26,97	31,35	0,9	0,0	-3,0	3,1	25,5	17,0
13	gauche	centre	21,55	31,55	0,0	0,0	0,0	0,0	13,6	12,7
14	gauche	centre	37,29	41,99	-3,3	1,4	-3,0	4,7	3,8	29,3
15	gauche	centre	1,51	1,61	-5,3	-1,5	-7,5	9,3	21,7	18,9
16	gauche	centre	11,53	13,13	-1,1	0,5	-1,5	1,9	29,3	19,5
17	droite	haut	18,54	23,88	-1,0	-1,1	-1,5	2,1	21,0	21,0
18	droite	haut	160,00	162,85	-1,4	0,4	0,0	1,5	18,6	15,6

TABLEAU 4.1 – Caractéristiques des tumeurs.

Les erreurs relatives des indices FCTS et FSTS entre les plans d'expiration totale et celui modifié (2/3) sont représentées en Figure 4.3. Les résultats obtenus montrent que pour les deux indices, le plan prenant en compte l'intégralité des mouvements respiratoires (plan 2) est moins bon que le plan ne tenant compte que du déplacement de la tumeur (plan 3). En effet, nous obtenons une erreur relative moyenne négative de -6.5 ± 5.9 pour l'indice FCTS et positive de 29.1 ± 30.7 et de 29.6 ± 50.4 pour les indices FSTS relatifs au poumon excluant le CTV et au cœur. Le tableau 4.2 montre que dans 83% des cas, l'indice FCTS est moins bon pour le plan 2 que pour le plan 3, ce qui indique que le plan 3 sous-estime la dose reçue par les tissus sains. Ceci est également confirmé par l'indice FSTS des deux structures considérées avec toujours 83% de

CHAPITRE 4. DOSIMÉTRIE ET PRISE EN COMPTE DES MOUVEMENTS RESPIRATOIRES

plan 2 où l'indice est moins bon que pour le plan 3 si l'on regarde la dose reçue par le poumon auquel est retiré le CTV. Le cas du cœur dépend principalement de la position de la tumeur : nous observons une différence dans 50% des cas avec 44% de plans 2 ayant un indice FSTS moins bon contre seulement 11% de plans 3.

a/b	FCTS	FSTS poumon - CTV	FSTS cœur
	2/3	2/3	2/3
a moins bon que b	83%	83%	44%
a meilleur que b	6%	17%	11%
a équivalent à b	11%	0%	50%

TABLEAU 4.2 – Comparaison des indices FCTS et FSTS des plans 2 et 3.

La Figure 4.4 montre la dose moyenne (ou dose uniforme) reçue par les différentes structures lorsque l'on compare le plan 2 au plan 3 (2/3). Il apparaît alors que tous les OARs étudiés ici reçoivent une dose moyenne supérieure avec le plan 2 qu'avec le plan 3. La prise en compte du mouvement des OARs (plan 2) peut conduire à une augmentation de dose allant jusqu'à 4.8 Gy dans le poumon où la tumeur est située et 3.8 Gy dans le cœur.

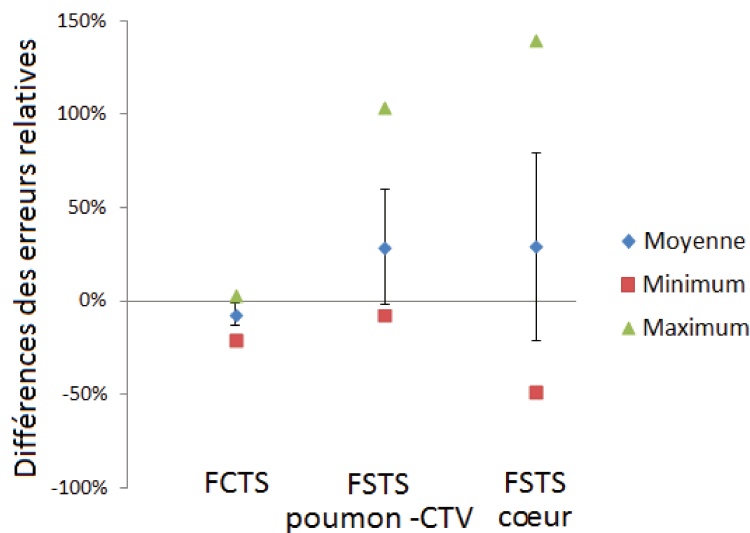


FIGURE 4.3 – Indices de conformation pour le plan de traitement tenant compte de tous les mouvements anatomiques comparés à celui où l'on fait l'hypothèse que seule la tumeur se déplace.

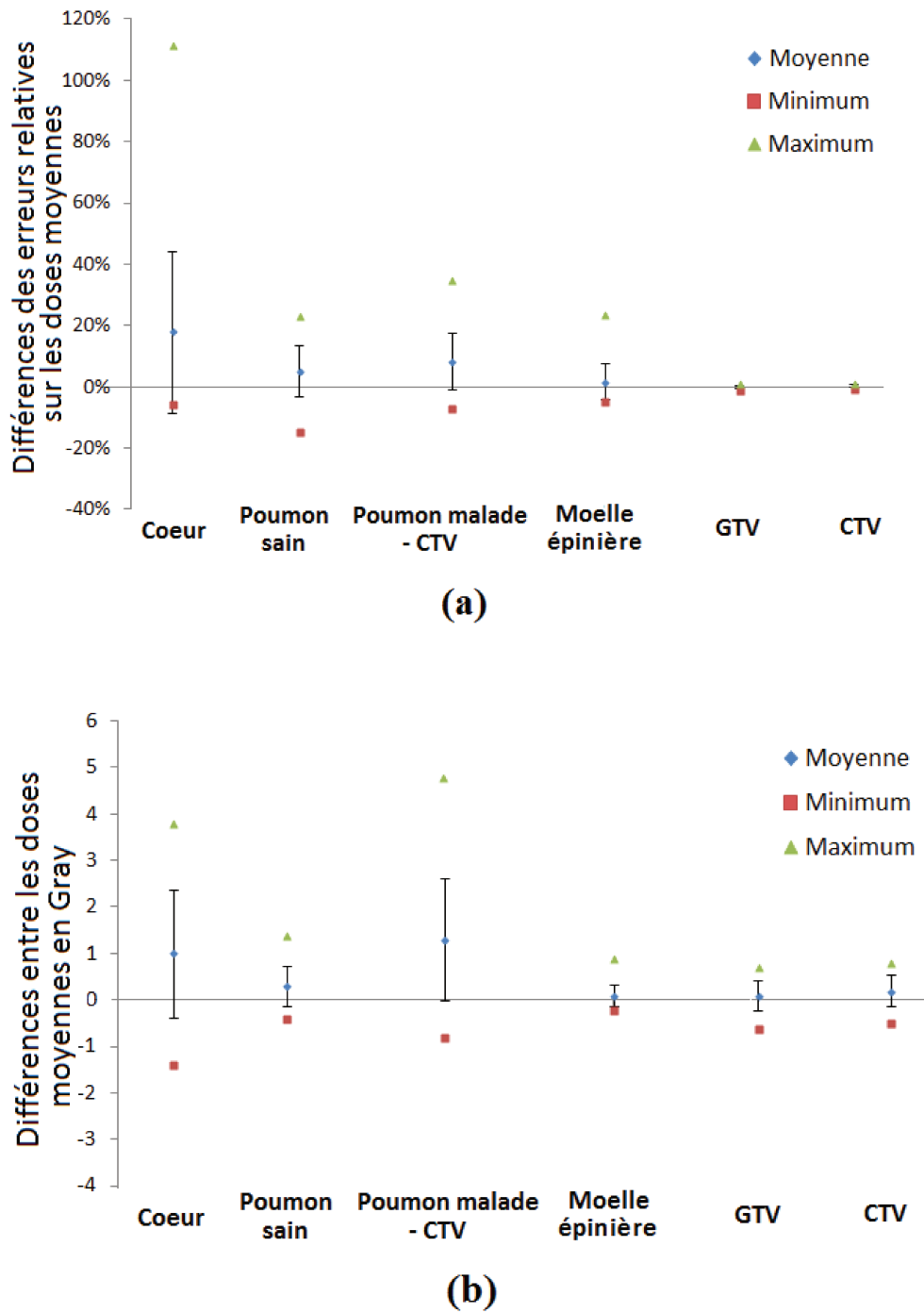


FIGURE 4.4 – Erreurs relatives (a) et différences en Gray (b) entre le plan de traitement tenant compte de tous les mouvements anatomiques comparé à celui où l'on fait l'hypothèse que seule la tumeur se déplace.

4.3.5 Discussion

Comme il l'a été montré dans plusieurs études [126, 141, 142], nos résultats mettent à nouveau en évidence que le mouvement des tumeurs pulmonaires est très différent en fonction du patient et dépend de la position de la tumeur dans le poumon. Les tumeurs situées en haut du lobe supérieur du poumon sont très peu mobiles ($1,9 \pm 0,2$ mm), celle située en bas du lobe inférieur est, quant à elle, très mobile (11,0 mm), et celles situées au milieu du poumon présentent une grande échelle d'amplitudes de mouvement associée à un grand écart-type ($6,3 \pm 3,3$ mm). Bien que le nombre de patients de notre cohorte soit limité (seulement 18 patients), ces observations coïncident avec de précédents résultats obtenus sur 29 patients [142] où un déplacement plus important a été obtenu près du diaphragme alors qu'un faible déplacement a été mesuré pour les tumeurs du lobe supérieur, même si aucune corrélation forte n'a été trouvée. Nous avons obtenu 61% des déplacements les plus grands dans le sens tête-pieds et 28% en latéral. Les 11% restants correspondent à des tumeurs fixes. Ces résultats sont en accord avec ceux de Suh et al. [141] qui ont mesuré les déplacements de tumeurs dans les trois directions au cours de 143 séances de traitement réparties sur 42 patients. Ils ont obtenu 60% des déplacements les plus importants dans le sens tête-pieds, 22% en latéral et 18% dans le sens antéro-postérieur. Ils n'ont cependant trouvé aucune corrélation forte entre les variations dosimétriques et le déplacement de la tumeur ou son volume. Ceci est également en accord avec les résultats obtenus par Stevens et al. [143]. Nous en concluons donc que, même si nous avons peu de patients dans notre étude, ce qui est un facteur limitant, notre cohorte est bien représentative de la population puisque ses caractéristiques sont similaires à celles de cohortes plus grandes.

L'objectif de notre étude était de déterminer la nécessité de prendre en compte le mouvement et la déformation des OARs lorsqu'on planifie un traitement en radiothérapie. Deux plans de traitement ont été comparés : le plan défini sur la TDM où seule la tumeur s'est déplacée, et le plan en expiration complète qui prend en compte toutes les déformations anatomiques au cours du cycle respiratoire. L'indice FVCL est resté stable entre les plans car les lames du collimateur ont suivi la tumeur entre le plan 1 et les plans 2 et 3. Les erreurs relatives des indices FCTS et FSTS relatant la qualité des plans de traitement se sont révélées significatives. Nous avons noté une amélioration de ces indices dans une majorité des cas entre le plan 2 et le plan 3, ce qui révèle une sous-estimation de la dose reçue par les tissus sains et donc des risques d'effets secondaires. Ceci montre l'importance de prendre en compte le mouvement des OARs en plus de celui de la tumeur lors de la planification des traitements. Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude sur le cancer du pancréas [130] qui utilise ces mêmes indices entre les plans de traitement obtenus sur les phases d'inspiration et d'expiration complètes.

Pour aller plus loin, nous avons étudié les différences de doses moyennes reçues par les organes. Nous avons trouvé que les OARs reçoivent plus de dose lorsque l'on considère l'intégralité des mouvements anatomiques que lorsque l'on suit la tumeur seule, tout comme par rapport au plan initial que nous avons fait sur la phase d'inspiration totale. Le plan 3 qui ne prend en compte que le déplacement de la tumeur sous-estime largement la dose reçue par les OARs ($1,0 \pm 1,4$ Gy pour le cœur avec un maximum de 3,8 Gy ; $1,3 \pm 1,3$ Gy pour le poumon du côté où la tumeur est située, avec un maximum de 4,8 Gy). Ces résultats sont d'autant plus critiques que les valeurs initiales sont déjà proches des limites maximales autorisées.

Les variations de doses moyennes reçues par les OARs confirment la nécessité de prendre en compte l'intégralité des déformations anatomiques au cours du cycle respiratoire et pas seulement le déplacement de la tumeur lors de la planification et de la délivrance du traitement. Même si les doses reçues par les OARs restent en dessous des doses tolérées, une réduction maximale de ces doses pourrait permettre d'augmenter la dose reçue par la tumeur. Prendre en compte les mouvements de la tumeur et des différents organes pourrait directement permettre une prescription de dose plus élevée sur la tumeur.

En conclusion, nous avons montré au travers de l'étude des différents indices de conformation et des doses moyennes que prendre en compte l'ensemble des mouvements anatomiques dus à la respiration peut permettre une réduction de dose aux OARs et/ou une escalade de dose à la tumeur. De plus, l'absence de corrélation et la grande variabilité observée entre les patients ne permettent pas de développer de lignes directrices génériques à tous les patients. Cela appuie la nécessité de caractériser tous les mouvements anatomiques liés à la respiration pour chaque patient indépendamment lors de la planification et de la délivrance d'une radiothérapie. Dans la partie suivante, nous proposons donc une solution qui, si elle est validée, permettrait de prendre en compte les mouvements de la tumeur et des autres structures, à la fois dans la phase de planification et dans la phase de délivrance du traitement : il s'agit d'un traitement en RCMI délivré sur plusieurs phases respiratoires.

4.4 RCMI en *gating* multiphases

Les résultats précédents nous ont conduits à rechercher une solution permettant d'intégrer l'ensemble des mouvements et déformations anatomiques liés à la respiration dans les traitements de radiothérapie. Nous nous sommes donc orientés vers un traitement en RCMI qui est plus respectueux des OARs avec une dose mieux conformée à la tumeur que dans un traitement conformationnel. Afin de prendre en compte les variations anatomiques au cours du cycle respiratoire, tout en laissant au patient le confort de respirer librement, nous nous sommes orientés vers un traitement en *gating*. Cependant, comme nous l'avons vu dans la partie 2.2.2, la délivrance d'un traitement sur une seule phase respiratoire est peu utilisée car elle augmente considérablement

le temps des séances de traitement. C'est pourquoi nous nous sommes dirigés vers un traitement où l'irradiation serait activée sur plusieurs phases respiratoires dans le but de diminuer la durée des traitements. Dans cette partie, nous testons la faisabilité dosimétrique d'un traitement en RCMI, *gating* délivré sur plusieurs phases respiratoires.

4.4.1 Données

La même base de données que pour l'étude précédente a été utilisée. Un patient a cependant été retiré de cette base car la taille de sa tumeur ne permettait pas d'établir de plan de traitement satisfaisant en RCMI. Les plans "gating" ont été réalisés à partir des scanners aux phases d'inspiration et d'expiration totales ainsi qu'à la phase correspondant à 50% de l'inspiration. Nos comparaisons ont également été effectuées avec un scanner moyennant toutes les phases : les 22 phases reconstruites à partir des données brutes de la TDM 4D ont été utilisées pour créer ce "scanner moyen" qu'on appellera maintenant *mean-CT*. Le scanner utilisé pour l'acquisition des TDM 4D n'étant pas un scanner dédié à la recherche, les données brutes n'étaient pas accessibles, d'où l'utilisation des phases déjà reconstruites.

Dans cette étude, nous comparons les doses délivrées aux tissus lorsque le plan de traitement est composé d'une, de deux, ou de trois phases respiratoires pendant lesquelles l'irradiation est activée (Figure 4.5), ainsi que la dose délivrée par un traitement en continu planifié sur le *mean-CT* qui englobe toutes les phases.

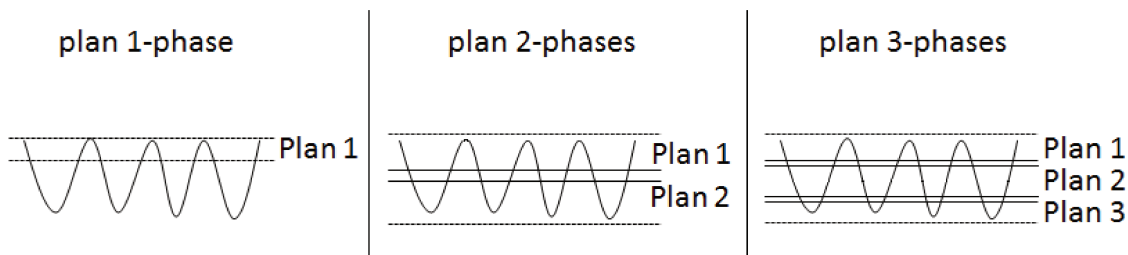


FIGURE 4.5 – Différents plans de traitement comparés : (a) 1-phase (b) 2-phases (c) 3-phases.

4.4.2 Plans de traitement et obtention des cartes de dose

Génération des plans de traitement

Les plans de traitement en RCMI ont été générés sur le TPS Eclipse. Pour chaque plan, 6 faisceaux de 6MV ont été utilisés. Le CTV a été défini comme précédemment, en ajoutant une marge au GTV de taille dépendante de l’histologie de la tumeur. Aucune autre marge n’a été ajoutée pour compenser le mouvement des organes car nous aspirions à un suivi optimal des tissus. La dose prescrite était de 66 Gy répartie sur 33 fractions. L’optimisation des plans a été poussée jusqu’à ce que celle-ci devienne stable après calcul de dose et que les contraintes de dose soient scrupuleusement respectées. En pratique, l’optimisation est stoppée avant, mais cela nous permettait de comparer les plans sans ajouter d’incertitudes liées à cette phase d’optimisation. Cela ne paraît pas aberrant dans le sens où cette optimisation pourrait être faite en clinique si cela se révélait nécessaire. Pour un même patient, l’orientation des faisceaux et les contraintes de doses étaient strictement identiques sur chaque plan. Les contraintes définies pour l’optimisation sont reportées dans le tableau 4.3. Seuls les poids appliqués à ces contraintes pouvaient varier d’un patient à l’autre. Aucune contrainte n’était donnée à la moelle épinière et à l’œsophage, mais le respect des doses limites sur ces OARs était contrôlé à chaque étape.

Organe	Type de contrainte	Volume (%)	Dose (Gy)
CTV (=PTV)	maximum	0	67
	maximum	50	66
	minimum	50	66
	minimum	100	65,5
cœur	maximum	100	40
	maximum	2	62
poumon - CTV	maximum	20	30
	maximum	30	20
autre poumon	maximum	20	30
	maximum	30	20

TABLEAU 4.3 – Contraintes de doses imposées au TPS pour l’optimisation des plans de traitement.

Afin d’obtenir un plan de traitement en *gating* comprenant plusieurs phases, nous avons créé un plan par phase avec la dose totale prescrite pour le traitement. La dose délivrée par l’accélérateur dépend du

nombre d'unités moniteur (UM), paramètre qu'il est possible de modifier à la création du plan de traitement. Si le nombre d'UM délivrées à chaque point de contrôle est divisé par le nombre de plans, la dose le sera également. Nous avons donc divisé, après optimisation des plans, la dose reçue dans chaque voxel des cartes de dose par le nombre de phases que contiendra notre plan final. Afin de calculer la carte de dose qui correspond à l'association des différentes phases, nous avons appliqué un recalage élastique basé B-Splines sur les TDM correspondant aux différentes phases pour les recaler sur la TDM en inspiration complète, choisie comme image de référence. Des vecteurs de déformation 3D ont alors été obtenus pour chaque voxel. Ils ont ensuite été appliqués aux cartes de dose qui peuvent alors être additionner pour retrouver la dose prescrite initialement. Ces différentes étapes sont résumées dans la figure 4.6. Tous les plans de traitement ont été recalés sur la phase d'inspiration totale ce qui permet d'avoir le volume des organes identique pour chaque plan testé et donc de pouvoir comparer les DVH.

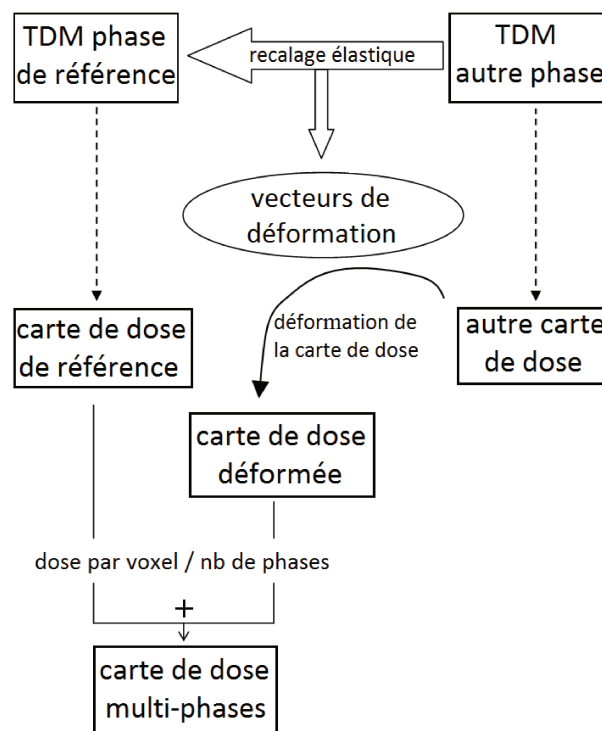


FIGURE 4.6 – Différentes étapes pour reconstruire les cartes de dose finales correspondant au plan de traitement multiphasés.

Création des plans de traitement sur *mean-CT*

Un plan de traitement sur *mean-CT* est généré pour évaluer le bénéfice des plans multiphases en RCMI. L'image *mean-CT* a été obtenue en calculant la valeur moyenne des voxels présents à un même indice dans chaque volume TDM ($voxel_j(mean-CT) = moy(voxel_j(TDM_i))$, avec j le j -ième voxel de la TDM correspondant à la phase i). Le volume *mean-CT* contient donc une partie de chaque phase. Le volume des poumons étant maximal en inspiration complète, les OARs sont délimités par les OARs de la phase d'inspiration complète. Les volumes tumoraux ont, quant à eux, été obtenus à partir de l'image reconstruite par projection d'intensité maximale (MIP). Cette image n'est autre que la résultante des valeurs maximales des voxels présents à chaque indice des volumes TDM ($voxel_j(MIP) = max(voxel_j(TDM_i))$). Le GTV auquel une marge a été ajoutée pour créer le CTV correspond donc ici à l'ITV [27]. Le plan RCMI a ensuite été généré de la même façon que décrit précédemment.

4.4.3 Comparaisons

Le plan de référence est le plan *gating* réalisé sur une phase respiratoire (inspiration complète). Nous l'appellerons "plan 1-phase". Les plans *gating* comportant respectivement deux et trois phases seront appelés "plan 2-phases" et "plan 3-phases". Le plan 2-phases est obtenu avec les phases respiratoires extrêmes (inspiration et expiration totales); une phase intermédiaire (50% inspiration) est ajoutée pour créer le plan 3-phases. Le plan RCMI généré sur le *mean-CT* est noté "plan mean-CT" par la suite.

La première comparaison entre ces 4 plans se fait entre les doses moyennes reçues par les différentes structures. La dose moyenne étant indépendante du volume des structures, la comparaison est directe. Par la suite, nous utilisons la déformation des cartes de dose qui recale les différentes phases sur celle d'inspiration totale afin de comparer les plans de traitement via les DVH. En effet, ce recalage nous permet de travailler avec des structures dont le volume ne change pas entre les plans et donc de les comparer à l'aide des DVH. Le plan mean-CT n'est lui pas recalé sur l'inspiration totale car, comme nous l'avons vu précédemment, ses structures sont les mêmes que celles délimitées en inspiration totale. Seuls les volumes tumoraux sont différents, ils ne sont donc pas inclus dans cette comparaison. Pour comparer les DVH, nous avons choisi de comparer les valeurs de dose ou de volume aux points critiques définis par les tables de tolérances. Les valeurs choisies ici sont les volumes de chaque poumon recevant respectivement 30 Gy et 20 Gy (V_{30} et V_{20}), les doses reçues par 2% et 100% du cœur (D_2 et D_{100}), les doses maximales (D_{max}) reçues par l'œsophage et la moelle épinière, la dose moyenne (D_{moy}) reçue par l'œsophage, ainsi que les volumes du cœur et de l'œsophage recevant

40 Gy (V_{40}).

4.4.4 Résultats

Doses moyennes

La figure 4.7 montre les différences de doses moyennes des plans 2-phases, 3-phases et *mean-CT* par rapport au plan de référence. Nous constatons sur cette figure que les différences de doses moyennes entre le plan

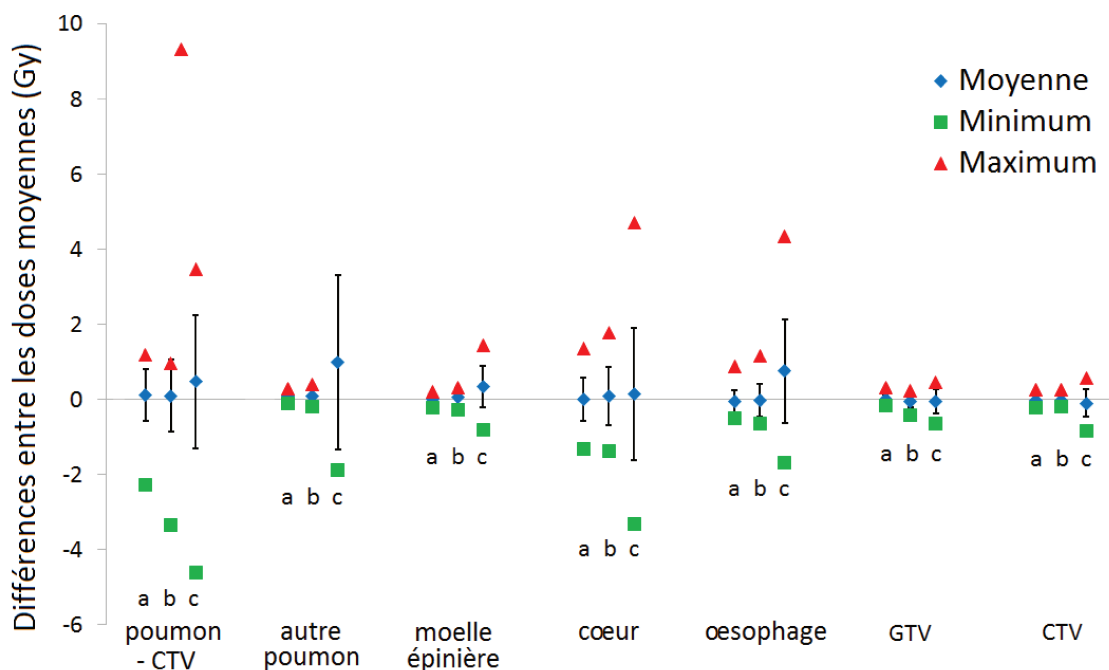


FIGURE 4.7 – Comparaison des doses moyennes obtenues avec les différents plans. a) 2-phases par rapport à 1-phase, b) 3-phases par rapport à 1-phase, et c) *mean-CT* par rapport à 1-phase.

classique contenant une phase respiratoire et ceux avec plusieurs phases ne dépassent jamais 0,1 Gy. Le plan *mean-CT* présente lui, une augmentation de la dose moyenne reçue par les OARs (+0,3 Gy en moyenne pour le cœur et +0,8 Gy pour l'oesophage) et une légère diminution d'en moyenne 0,1 Gy de la dose reçue par la cible.

Sans surprise, ces premiers résultats tendent à privilégier les plans en *gating* plutôt que celui réalisé sur le *mean-CT* qui englobe toutes les positions de la tumeur et irradie donc une zone plus large. Ces résultats

montrent également que le nombre de phases semble ne pas avoir de conséquences notables sur la dose reçue. Nous allons donc vérifier ces premières tendances avec l'analyse des DVH.

Comparaison des DVH

Deux comparaisons de DVH sont représentées dans la figure 4.8 : la première montre le cas où la tumeur reste inchangée tout au long du cycle respiratoire (même volume et même position) et la seconde présente le cas où le volume et l'emplacement de la tumeur varient entre les phases.

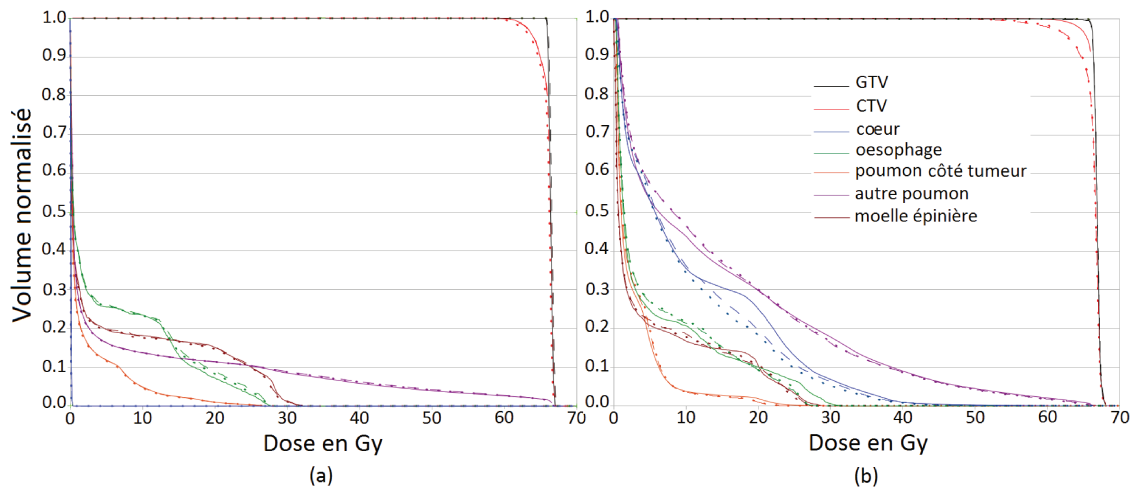


FIGURE 4.8 – Comparaison des DVH obtenus avec les différents plans. (a) tumeur fixe dans le temps, (b) tumeur mobile avec changement de volume au cours du cycle respiratoire.

Nous n'observons que de minimes différences entre les plans pour les doses reçues par les OARs et le GTV. Des différences plus importantes apparaissent cependant pour le CTV lorsque la tumeur est mobile. La chute de la courbe CTV est due à l'étape de recalage (voir la partie discussion), c'est pourquoi nous ne considérons pas cette courbe comme un élément limitant pour valider les plans de traitement composés de plusieurs phases. La comparaison directe des DVH n'étant pas évidente, notamment pour le plan *mean-CT* (voir Figure 4.8 (b)), nous avons choisi de comparer les doses reçues par les OARs aux points de tolérance. Les mêmes comparaisons que dans la figure 4.7 (tous les plans comparés au plan de référence) sont effectuées pour ces doses et sont reportées dans la figure 4.9.

Une différence quasi nulle a été obtenue pour les points V_{30} du poumon opposé à celui contenant la tumeur, D_2 et D_{100} du cœur et V_{40} de la moelle épinière et de l'oesophage, avec pour rappel, V_X le volume recevant

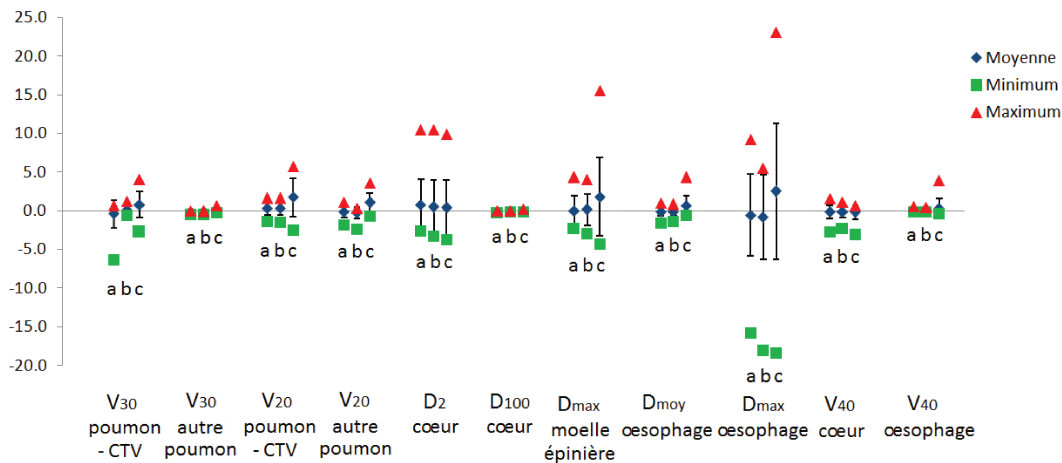


FIGURE 4.9 – Comparaisons des doses aux points de tolérance. a) 2-phases par rapport à 1-phase, b) 3-phases par rapport à 1-phase, et c) *mean-CT* par rapport à 1-phase.

X Gy et D_Y la dose reçue par $Y\%$ du volume. Les autres points de tolérance ne montrent pas de différences significatives entre les plans 1-phase, 2-phases et 3-phases mais une légère augmentation de la dose aux OARs sur le plan *mean-CT*. La dose qui augmente le plus est la dose maximale reçue par l'oesophage pour le plan *mean-CT* avec une augmentation moyenne de $2,6 \pm 8,8$ Gy et des valeurs extrêmes allant de $-18,3$ Gy à $+23,2$ Gy. A l'inverse, cette valeur est plus faible dans les plans 2-phases et 3-phases que dans le plan de référence. La dose maximale reçue par la moelle épinière est également plus élevée dans le plan *mean-CT* ($1,9 \pm 5,1$ Gy) ainsi que V_{20} dans le poumon ne contenant pas la tumeur ($1,8 \pm 2,5$ Gy).

4.4.5 Discussion

Les doses moyennes délivrées aux volumes tumoraux et aux tissus sains ne présentent que de petites différences entre les trois plans "gating" considérés. L'ajout de phases dans un traitement *gating* semble ne pas avoir d'impact sur les doses moyennes reçues par les différentes structures. La comparaison du plan *mean-CT* et du plan 1-phase montre qu'il n'y a pas d'intérêt à utiliser le *mean-CT* car les doses reçues par les OARs sont plus élevées tandis que celles délivrées aux volumes tumoraux ne sont pas supérieures.

Les courbes DVH des traitements *gating* sur plusieurs phases sont toutes, à l'exception de celle du CTV, similaires aux courbes du plan de référence. La décroissance anormale des courbes du CTV qui apparaît pour les tumeurs mobiles avec un éventuel changement de volume, est due à l'étape de recalage élastique. En effet, comme nous délimitons manuellement les contours des structures sur chaque TDM associée aux différentes

phases, nous obtenons de petites variations entre nos contours manuels sur la phase de référence et la forme de la tumeur une fois les TDM recalées sur cette phase. De plus, le traitement étant fait en RCMI et l'optimisation étant forte, un grand gradient de dose se forme autour du volume cible (le CTV). Il en résulte donc, si les contours du CTV ne se superposent pas parfaitement après le recalage élastique, que certains voxels appartenant au CTV "de référence" vont recevoir beaucoup moins de dose qu'ils ne le devraient après addition des cartes de dose (voir Figure 4.10). Cet effet est plus marqué lorsque la déformation de la tumeur est importante au cours du cycle respiratoire. De Xivry *et al.* [144] ont aussi noté cette difficulté à déformer les contours, davantage marquée pour les très petites tumeurs et celles proches du médiastin c'est-à-dire plus mobiles (respectivement 2 patients et 1 dans leur cas). Ils ont étudié les différences que cela implique aux doses en calculant les gEUD et les doses moyennes : la différence de dose sur quelques voxels n'influence donc pas le résultat final et n'est pas visible dans leur cas. Notre problème est bien un problème de recalage et non de "qualité" du plan de traitement, ce qui est confirmé au vu des doses moyennes qui, elles, ne chutent pas drastiquement avec l'ajout de phases au traitement. Cet effet peut être corrigé par l'ajout de marges autour du CTV et en prescrivant la dose à ce nouveau volume. Dans ce cas, un volume plus important de tissus sains serait irradié mais le décrochement dans la courbe du CTV n'apparaîtrait plus. Ce problème serait décalé sur le PTV, à l'intérieur des nouvelles marges. Toutefois, pour éviter des erreurs dues à un recalage erroné, nous avons comparé les doses moyennes obtenues comme moyennes des doses moyennes de chaque phase à celles calculées après déformation et addition des cartes de dose pour les patients présentant des décrochés dans les courbes CTV. Les patients pour lesquels ces doses différaient de plus de 10% avec une différence supérieure à 0,3 Gy ont été retirés de la partie de l'étude portant sur la comparaison des DVH : ceci concernait 3 d'entre eux.

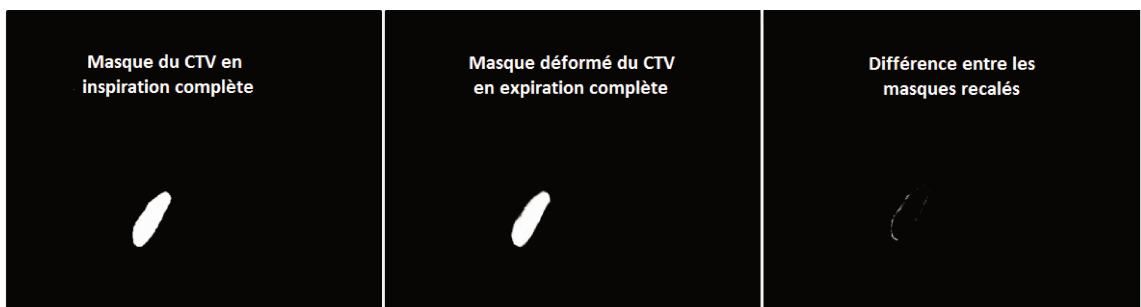


FIGURE 4.10 – (a) masque du CTV créé à partir des contours tracés manuellement, (b) masque du CTV créé à partir des phases déformées par recalage élastique, et (c) leur différence.

La comparaison des doses aux points de tolérance a confirmé les premiers résultats, à savoir qu'il n'y a pas de différence significative entre les plans de traitement 1-phase, 2-phases et 3-phases. En ce qui concerne le plan réalisé sur le *mean-CT*, des différences de doses plus importantes sont apparues pour certains indices :

$2,6 \pm 8,8$ Gy pour la dose maximale reçue par l'œsophage, $1,9 \pm 5,1$ Gy pour la dose maximale reçue par la moelle épinière et $1,8 \pm 2,5$ % pour le volume du poumon dans lequel se situe la tumeur recevant 20 Gy. Même si les courbes des plans *mean-CT* sont parfois très différentes de celles des autres plans ce qui ne permet pas de choisir entre deux traitements, la combinaison des résultats avec les doses moyennes et les valeurs aux points critiques montre un avantage à utiliser un traitement en RCMI, *gating* multiphases. Ceci rejoint les observations faites par Watkins *et al.* [139] et Li *et al.* [140] qui privilégient un plan 4D à l'utilisation de l'ITV.

Nous avons travaillé ici avec la même cohorte de patients que précédemment qui, malgré sa taille, a montré des caractéristiques similaires à des bases de données plus larges. Une des limitations du type de traitement proposé (traitement sur plusieurs phases respiratoires avec un plan RCMI par phase) est le temps nécessaire pour générer le plan de traitement. Cependant, les TPS actuels offrent la possibilité d'adapter automatiquement le contour des organes entre les différents volumes TDM grâce à un recalage élastique entre les phases, ce qui réduit grandement le temps de préparation du plan. De plus, le temps de traitement sera lui diminué comparé à un traitement *gating* classique.

En conclusion, nous avons trouvé que les plans de traitement multiphases ne présentent que de très faibles différences avec un plan classique traité sur une seule phase respiratoire. Cette étude montre donc la faisabilité dosimétrique d'un tel traitement en RCMI. Un traitement en RCMI délivré en *gating* sur plusieurs phases présente un double avantage : les déformations de la tumeur et des OARs dues aux mouvements respiratoires sont prises en compte et le traitement en *gating* est accéléré par rapport à un traitement en *gating* classique sur une seule phase. Ce traitement pourrait permettre d'augmenter la prescription de dose à la tumeur car la répartition de la dose est plus respectueuse des OARs tout au long du cycle respiratoire. La tumeur n'est alors plus considérée comme une structure rigide mais comme ayant des propriétés élastiques. Cette étude doit maintenant être complétée par un test sur la faisabilité physique de délivrance de ce genre de traitement, à savoir si les contraintes physiques du collimateur et de ses lames n'empêcheront pas l'irradiation sur plusieurs phases. Ce nouveau test devra permettre de déterminer le nombre maximal de phases qui peuvent être ajoutées dans le plan sans dépasser les limites physiques de l'accélérateur. Une étape de test dosimétrique devra ensuite être réalisée pour s'assurer que le *gating* sur plusieurs phases ne réduit pas la précision dans la délivrance de dose. En effet, Ahunbay et Li [145] ont montré qu'une interruption trop fréquente du faisceau ainsi qu'un nombre d'UM trop faible doivent être évités.

4.5 Conclusion et perspectives

Nous avons démontré dans ce chapitre l'importance de prendre en compte l'ensemble des mouvements liés à la respiration lors d'un traitement en radiothérapie. Ceci peut se faire dès l'étape de planification ou seulement lors de la délivrance du traitement. Nous avons proposé une solution pour, non seulement suivre la tumeur dans son déplacement, mais aussi les mouvements et déformations des tissus. Cette solution s'est montrée pertinente du point de vue dosimétrique et permettrait de mieux cibler la tumeur tout en accélérant un traitement jusqu'ici très long à délivrer. Il est maintenant nécessaire d'intégrer les contraintes physiques du MLC dans l'étape de planification pour s'assurer que les plans élaborés seraient bien délivrables par la machine. Si un tel traitement devait voir le jour, les TPS devraient être adaptés afin de permettre aux physiciens ou dosimétristes de créer les plans plus rapidement et de réduire la charge de travail des médecins lors de l'étape de segmentation des organes. Les contours réalisés sur une TDM correspondant à une phase respiratoire devront être étendus et adaptés aux autres TDM, ce qui est déjà le cas sur certains TPS qui le font plus ou moins précisément en fonction de l'ampleur de la déformation à y apporter. La copie des paramètres d'un plan sur une autre TDM ainsi que le calcul sur cette nouvelle TDM devront être facilités. Enfin une étape de recalage élastique et de sommation des plans sera ajoutée pour obtenir le plan final.

Dans ce travail, nous n'utilisons que le MLC pour compenser les mouvements dus à la respiration. Il serait aussi envisageable d'utiliser tous les degrés de liberté de l'accélérateur (rotation du bras, du MLC et mouvement des lames pour les accélérateurs tels que le TrueBeam Novalis) et de la table de traitement (6 DDL) pour maintenir la tumeur dans sa position initiale, voire même éviter d'irradier des OARs qui rentreraient dans le champ de traitement au cours de leur déplacement. Un meilleur ciblage de la tumeur permet non seulement de réduire les marges de sécurité prises autour de celle-ci et donc de diminuer le volume de tissus sains irradiés, mais également d'augmenter les doses prescrites pour, soit espérer une plus grande efficacité des traitements, soit réduire le nombre de séances pour chaque patient. L'idéal serait de pouvoir mesurer en temps réel la dose déposée en chaque point (dépendante de la position et de la densité des tissus au temps t) et de s'assurer que celle-ci ne dépasse jamais ce qui a été planifié. Un modèle de prédiction des mouvements respiratoires pourrait y être ajouté avec une mise à jour de ce modèle en temps réel afin d'adapter le traitement à chaque instant comme le proposent Guo *et al.* [146] qui modifient continuellement la forme du faisceau de radiations.

Après nous être intéressés au repositionnement et au suivi de la tumeur qui sont deux facteurs conditionnant la qualité des traitements, nous pouvons nous poser la question de l'intégration d'un modèle faisant le lien entre données surfaciques et données anatomiques. En effet, ce type de modèle permettrait dans le

premier cas, d'ajouter les informations anatomiques manquantes lors d'un repositionnement par imagerie de surface et dans le second cas, de permettre un suivi continu, non irradiant, de la tumeur et des tissus sains. Deux modèles ont été développés dans notre laboratoire [90, 120, 109, 110], un patient-spécifique nécessitant l'acquisition d'une TDM 4D par patient et un modèle plus global ne nécessitant plus que l'acquisition de deux TDM 3D. Nous nous sommes donc tout d'abord intéressés au modèle patient-spécifique, l'acquisition d'une TDM 4D étant requise par le traitement proposé dans ce chapitre. La précision de ce modèle ne devant pas impacter significativement la précision des développements précédents, nous allons tester dans le chapitre 5 sa précision sur nos données cliniques (TDM et CBCT) avec l'acquisition des surfaces par nos caméras SR4000.

Chapitre 5

Modèle patient-spécifique

Sommaire

5.1	Description du modèle	116
5.1.1	Création du modèle	116
5.1.2	Application du modèle	119
5.2	Validation avec les données de la SR4000	119
5.2.1	Données anatomiques	119
5.2.2	Obtention des données externes	120
5.2.3	Analyse des données	121
5.2.4	Résultats	122
5.2.5	Discussion	126
5.3	Modèle sur des données CBCT	127
5.3.1	Données	128
5.3.2	Méthodes	128
5.3.3	Comparaisons	131
5.3.4	Résultats	131
5.3.5	Discussion	138
5.4	Conclusion et perspectives	140
5.4.1	Synthèse des travaux	143
5.4.2	Perspectives	145

Nous nous sommes intéressés, dans les deux chapitres précédents, aux deux facteurs principaux limitant la précision des traitements en radiothérapie, à savoir le repositionnement quotidien des patients et la prise en compte de leurs mouvements anatomiques. Les méthodes proposées pourraient être complétées et leurs

performances améliorées en les couplant avec un modèle de prédiction tel que nous l'avons décrit dans la partie 2.2.2. En effet, ce modèle permettrait d'ajouter, d'une part, des informations anatomiques dans le positionnement du patient tout en limitant l'acquisition d'images irradiantes et d'assurer, d'autre part, un suivi ou une surveillance des organes pendant le traitement afin de réduire l'irradiation des tissus sains. Nous nous sommes alors dirigés vers le modèle patient-spécifique développé par Fayad *et al.* [120] et validé à partir de surfaces extraites de TDM 4D par segmentation de la peau. L'objectif était alors de valider cliniquement ce modèle grâce à l'acquisition simultanée d'une TDM 4D et de la surface du patient par une caméra ToF, ainsi qu'avec des données CBCT pour créer et/ou appliquer le modèle. Ce chapitre sera donc divisé en deux parties : la première consistera à valider ce modèle avec des surfaces provenant de caméras ToF et la seconde tentera de le reproduire (création et/ou application) à partir d'images CBCT afin de l'utiliser en condition de traitement et éventuellement de le remettre à jour au cours de l'avancée de celui-ci.

5.1 Description du modèle

Le modèle patient-spécifique de Fayad *et al.* [120, 90] a pour but de créer un lien entre les données de surface du patient et la position de ses structures internes. L'objectif est, qu'à partir du modèle et d'une surface de ce patient acquise à n'importe quel temps t , l'utilisateur puisse être en mesure, soit de reconstruire l'image scanner associée avec la position et le volume des organes correspondants à ce temps t , soit de calculer les vecteurs de déformation des structures entre leur position de référence et leur position actuelle. Ceci permettrait d'obtenir l'image du patient ou de suivre le déplacement et la déformation de ses structures à n'importe quel instant sans les radiations supplémentaires habituellement nécessaires à l'acquisition d'images.

5.1.1 Création du modèle

Le modèle patient-spécifique est créé à partir d'une TDM 4D (une par patient). Toutes les images correspondant aux différentes phases respiratoires sont recalées sur la phase d'expiration complète que nous avons choisie comme référence car c'est elle qui possède le plus d'informations puisque les poumons sont vides et laissent de la place aux autres structures. Le recalage appliqué est un recalage élastique basé B-Splines. Un recalage qui utilise un modèle de transformation en B-Splines cubiques exprime celle-ci via une grille de points de contrôle répartis régulièrement. L'approximation B-Splines est alors utilisée pour calculer le champ de déformation de chaque point (ou voxel) de coordonnées (x, y, z) à partir des 4 points de contrôle qui l'entourent dans chaque direction. Dans le cas d'une transformation en B-Splines cubiques 3D définie par une grille de points $\Phi_{i,j,k}$ de dimension $n_x \times n_y \times n_z$ et dont les points sont espacés uniformément de $\delta_x, \delta_y, \delta_z$,

le champ de déformation du point considéré est donné par :

$$T_{Bsplines}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u)B_m(v)B_n(w)\Phi(i+l, j+m, k+n)$$

où $i = \lfloor x/\delta_x \rfloor - 1$, $j = \lfloor y/\delta_y \rfloor - 1$, $k = \lfloor z/\delta_z \rfloor - 1$, $u = x/\delta_x - \lfloor x/\delta_x \rfloor$, $v = y/\delta_y - \lfloor y/\delta_y \rfloor$, $w = z/\delta_z - \lfloor z/\delta_z \rfloor$ ($\lfloor \rfloor$ représentant la partie entière) et B_l la l^{eme} fonction de base de la B-spline définie par :

$$\begin{aligned}\beta_0(u) &= \frac{1-u^3}{6} \\ \beta_1(u) &= \frac{3u^3 - 6u^2 + 4}{6} \\ \beta_2(u) &= \frac{-3u^3 + 3u^2 + 3u + 1}{6} \\ \beta_3(u) &= \frac{u^3}{6}\end{aligned}$$

La déformation B-Splines $D_t(x)$ entre l'image CT $f(x, t)$ au temps t et celle de référence $f(x, 0)$ est une combinaison linéaire de fonctions basées B-Splines situées sur la grille de points de contrôle rectangulaire [147] :

$$D_t(x) = x + \sum_{j \in N} c_j T_{Bsplines}(x, y, z)$$

avec N le nombre de voxels de l'image. Le recalage est ensuite défini comme un processus d'optimisation visant à minimiser la somme des carrés des erreurs, qui est dans notre cas, la différence d'intensité entre l'image de référence et celle recalée.

Le recalage élastique retourne une matrice de vecteurs de déformation dont la relation avec les données de surface du patient va être faite. Dans l'étude de Fayad *et al.* [120], ces données proviennent soit de l'enregistrement RPM (amplitude et/ou phase respiratoire), soit des TDM elles-mêmes par extraction de zones surfaciques. La création du modèle est basée sur l'analyse en composantes principales (*PCA* en anglais), Analyse en composantes principales en français pour réduire la dimensionnalité des données, sans perdre l'information importante contenue dans celles-ci. Nous allons maintenant détailler les étapes de la création de ce modèle, ces informations peuvent être retrouvées dans [90, 120].

La déformation entre les images TDM déterminée par le recalage ainsi que les différences entre les données externes de chaque phase sont tout d'abord groupées dans un même vecteur d :

$$d = (u_{1,1} \quad u_{1,2} \quad u_{1,3} \quad \dots \quad u_{M,3} \quad s_1 \quad \dots \quad s_N)^T$$

avec d le vecteur associé à la déformation d'une seule phase vers celle de référence, M le nombre de voxels de l'image TDM et N le nombre de points de contrôle de la surface. Les indices (1, 2, 3) correspondent aux 3 axes

x, y, z . Ensuite, la PCA est appliquée à ce vecteur. Pour cela, la première étape consiste à retirer la moyenne d_{moy} des vecteurs d à chacun d'eux afin que l'ensemble des données sur lesquelles nous travaillons ait une moyenne nulle. La matrice D qui regroupe les déformations associées à chaque phase est alors construite :

$$D = (d_1 - d_{moy} \quad \dots \quad d_J - d_{moy})$$

où J est le nombre de phases et $d_{moy} = \frac{1}{J} \sum_{j=1}^J d_j$.

L'étape suivante de la PCA consiste à calculer les valeurs et vecteurs propres de la matrice de covariance DD^T . Etant donné la taille de la matrice D ($(3M + N) * J$, avec $3M + N$ qui peut valoir plusieurs millions), ce calcul sur la matrice DD^T de dimension $(3M + N) * (3M + N)$ est lourd ; c'est pourquoi nous cherchons à le simplifier. Si X est un vecteur propre de DD^T et λ la valeur propre associée ($D^T D = \lambda X$), alors :

$$DD^T(DX) = D(D^T DX) = \lambda DX$$

ce qui signifie que DX est un vecteur propre de la matrice de covariance DD^T et λ la valeur propre associée, λ étant commune à DD^T et $D^T D$. Toutes les autres valeurs propres de $D^T D$ seront nulles donc le calcul des valeurs et vecteurs propres peut être fait à partir de la matrice $D^T D$ qui est, elle, de dimension réduite à $J * J$. Comme la moyenne des vecteurs colonnes de D (moyenne des $d_j - d_{moy}$) est nulle, alors seulement $J - 1$ mesures sont indépendantes, donnant $J - 1$ vecteurs propres associés à des valeurs propres non nulles. Une bonne approximation de l'expression des mouvements à n'importe quel temps t est alors obtenue par :

$$d(t) \approx d_{moy} + \sum \lambda_k(t) e_k$$

avec λ_k la k -ième valeur propre associée au vecteur propre e_k . Si l'on considère les vecteurs dont la moyenne a été retirée, comme précédemment, nous pouvons écrire :

$$d \approx EW$$

avec E regroupant tous les vecteurs propres et W l'ensemble des valeurs propres pouvant être considéré comme le poids associé à chacun d'eux. La matrice d peut être séparée en 2 parties ($d = [u, s]^T$) : celle liée aux déformations internes ($u = E_u W$) et celle liée aux mouvements de surface ($s = E_s W$). En supposant E_s inversible, il est possible d'en déduire la valeur de u en fonction de la déformation de surface :

$$u = E_u E_s^{-1} * s$$

où $E_u E_s^{-1}$ représente les caractéristiques du mouvement du patient.

5.1.2 Application du modèle

L'application du modèle permet de recréer la TDM correspondant au temps t à partir des données de surface connues pour ce temps t . La création du modèle nous donne la valeur $E_u E_s^{-1}$ et s peut être calculé avec ces nouvelles données de surface et celles de la surface de référence. Les données de déformation u peuvent alors être calculées puis appliquées à la TDM de référence pour obtenir celle recherchée.

Fayad *et al.* [120] ont testé leur modèle sur 10 patients. Ils ont successivement utilisé comme données externes celles du RPM (phase, puis amplitude, puis phase et amplitude) et celles de surface (carte de profondeur) extraites des TDM. Ils ont créé le modèle à partir de toutes les phases TDM sauf une qui permettait de comparer le résultat obtenu après recréation de celle-ci via le modèle. Pour 2 patients, ils ont eu accès à une deuxième TDM 4D acquise dans les deux semaines suivant la première. La qualité des différents modèles a été comparée à l'aide de profils tracés sur les images au niveau du diaphragme, du coefficient de corrélation basé sur l'intensité des images et grâce à la position de points de référence placés sur les images par des experts. Dans tous les cas, les résultats obtenus se sont avérés meilleurs avec l'utilisation des données de surface issues des TDM : le coefficient de corrélation était, dans ce cas, de $0,998 \pm 0,0006$ et l'erreur moyenne sur les marqueurs de $1,35 \pm 0,31$ mm.

Nous avons donc souhaité tester ce modèle avec les données de surface plus bruitées, filmées par une caméra SR4000, dans le but de coupler les informations apportées par ce modèle aux applications de notre système présentées dans les chapitres 3 et 4. Nous nous sommes également interrogés sur la capacité de ce modèle à créer une image CBCT qui pourrait être utilisée pendant le traitement. Nous analyserons donc ces deux aspects dans la suite de ce chapitre.

5.2 Validation avec les données de la SR4000

Le modèle présenté ci-dessus a été adapté pour prendre en entrée les données de surface, non plus extraites des images TDM, mais issues des acquisitions de la SR4000. Le traitement des nuages de points bruts est alors préalablement nécessaire pour mesurer la déformation de la surface du patient entre les phases respiratoires.

5.2.1 Données anatomiques

Les mêmes TDM 4D (ou acquises dans les mêmes conditions) que pour l'étude sur le mouvement des OARs ont été utilisées pour créer le modèle. Les patients étaient systématiquement filmés pendant leur TDM

par une caméra SR4000 (voir image 5.1). Une phase sur deux a servi à la création du modèle tandis que les autres ont permis de comparer les images obtenues et donc de valider le modèle. Ce travail a été réalisé pour 28 patients traités pour des tumeurs thoraciques (3 TDM servant à la validation pour chacun d'eux). Deux patients susceptibles d'avoir un traitement stéréo ont eu plusieurs TDM 4D pré-traitement réparties sur 2 semaines dans le but d'analyser l'amplitude du mouvement tumoral et sa répétabilité afin de réduire au maximum la zone traitée par de très fortes doses (jusqu'à 15 Gy par séance). Pour ces patients, le modèle est créé avec la première TDM 4D et appliqué sur les autres.

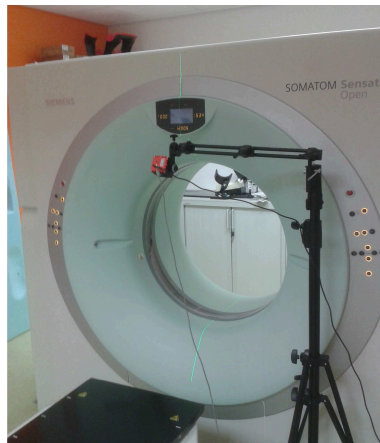


FIGURE 5.1 – Caméra temps de vol installée devant le scanner pour filmer le patient passant dans l'anneau où l'imagerie TDM est réalisée.

5.2.2 Obtention des données externes

Les données externes seront, dans notre cas, les déformations de la surface du patient filmée par une caméra SR4000. Nous n'utiliserons pas le nuage de points brut car, n'étant pas ordonné, le déplacement de chaque point dans le temps n'est pas mesurable. Nous modéliserons donc les surfaces étudiées par des B-Splines comme cela a été fait dans le chapitre 3. Ces surfaces appartiennent toutes à un même cycle respiratoire, le plus représentatif possible de la respiration du patient. Une première étape consiste donc à extraire le signal respiratoire du film de la SR4000. Un cycle respiratoire est alors repéré et 11 surfaces réparties régulièrement sur l'inspiration (idem sur l'expiration) sont isolées et modélisées par des B-Splines. L'inspiration est séparée de l'expiration afin de créer des modèles tenant compte de l'hystérésis du signal respiratoire. La différence entre les grilles B-Splines donnant la déformation de surface sera une des entrées du modèle.

5.2.3 Analyse des données

Trois images TDM ont été comparées pour valider le modèle : celle acquise qui sert de vérité terrain, celle reconstruite par le modèle et une troisième obtenue par interpolation linéaire entre les vecteurs de déformation des phases d'inspiration et d'expiration totales. L'image obtenue par interpolation sert à statuer sur l'utilité d'un modèle complexe tel que le modèle patient-spécifique.

La première comparaison consistait à tracer les profils au niveau du diaphragme, zone la plus mobile avec la respiration. Le passage du poumon plein d'air au diaphragme fait apparaître un net changement de niveau de gris repéré par une pente brutale dans les tracés des profils. Cette étude locale a ensuite été complétée par une étude globale en calculant le coefficient de corrélation (CC) entre l'image acquise et celle reconstruite. Ce coefficient mesure la relation affine linéaire entre les intensités des deux images. Il est défini par :

$$CC(A, B) = \sum_i \sum_j \frac{(i - m_A)(j - m_B)}{\sigma_A \sigma_B} * p_{i,j}$$

avec A et B les deux images comparées, i et j les intensités présentes dans A et B , m_A et m_B les moyennes des intensités des deux images, σ_A et σ_B leur écart-type et $p_{i,j}$ la probabilité jointe. Finalement, des points de repère ont été placés sur des zones facilement identifiables dans chaque image tels que les points supérieurs du diaphragme (droit et gauche), les points supérieurs des poumons, les extrémités (haut, bas, droite, gauche) de la tumeur et la carène trachéale. Une mesure de la distance entre ces repères a été effectuée afin de quantifier l'erreur commise par le modèle. Son expression est donnée par :

$$dist = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \sqrt{(r_x^k - c_x^k)^2 + (r_y^k - c_y^k)^2 + (r_z^k - c_z^k)^2}$$

où n est le nombre de points de repère, r est le point sur l'image de référence de coordonnées (r_x, r_y, r_z) et c le point de l'image que l'on souhaite comparer. Les résultats obtenus avec la TDM recréée par le modèle et celle interpolée ont été comparés statistiquement en utilisant le "paired t-test". Nous considérons que des valeurs de p inférieures à 0,05 sont statistiquement significatives.

Enfin, nous avons mesuré dosimétriquement l'erreur commise pour un plan de traitement créé sur une image reconstruite par le modèle. Nous avons ainsi généré un plan sous le TPS Eclipse en utilisant l'image réellement acquise (phase d'inspiration intermédiaire) et nous l'avons transféré sur l'image reconstruite pour laquelle la dose a été recalculée. Les structures ont été copiées d'une TDM à l'autre mais toutes ont été ajustées manuellement pour se conformer à la nouvelle image. La comparaison a été réalisée sur trois plans de traitement : un plan en radiothérapie conformationnelle, un en RCMI et un en VMAT. La différence de dose

a été évaluée tout d'abord visuellement via les DVH puis numériquement via la mesure des doses ou volumes aux points de tolérance.

5.2.4 Résultats

Deux méthodes permettant de reconstruire la TDM, correspondant à une phase respiratoire donnée, à partir de la surface du patient ont été comparées. La première utilise le modèle patient-spécifique préalablement développé par Fayad et al. [120] et la seconde est une simple interpolation des vecteurs de déformation mesurés entre les phases d'inspiration et d'expiration complètes. Les phases reconstruites à partir du modèle sont séparées en deux sous-groupes : un premier contenant la reconstruction des phases extrêmes et permettant d'évaluer la capacité du modèle à fonctionner dans le cas d'irrégularités respiratoires importantes et un deuxième regroupant toutes les autres.

Comparaison des images

La première comparaison était une comparaison locale ciblant une zone particulièrement impactée par les mouvements respiratoires, le diaphragme. Les profils, tracés sur une même zone dans les trois images, montrent une plus forte correspondance entre l'image de référence et celle obtenue via le modèle qu'avec celle obtenue par interpolation (voir Figure 5.2).

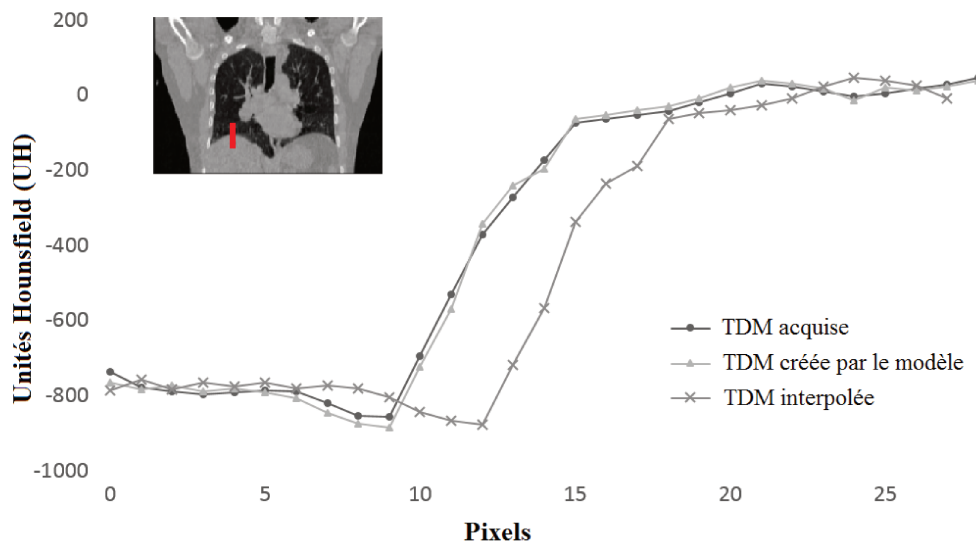


FIGURE 5.2 – Profils tracés au niveau du diaphragme sur l'image acquise, sur celle reconstruite via le modèle et sur la TDM interpolée.

Cette observation est réitérée lors de la comparaison globale par calcul des coefficients de corrélation entre les images créées et celle de référence. En effet, la figure 5.3 montre que ces coefficients sont plus élevés entre la TDM créée par le modèle et celle de référence avec une moyenne de $0,88 \pm 0,05$ comparée aux $0,65 \pm 0,08$ obtenus avec la TDM interpolée. La génération des phases extrêmes par le modèle donne également une bonne corrélation avec une valeur de $0,85 \pm 0,04$. La différence des coefficients de corrélation entre les deux méthodes de reconstruction est significative avec une valeur de p inférieure à 0,0001.

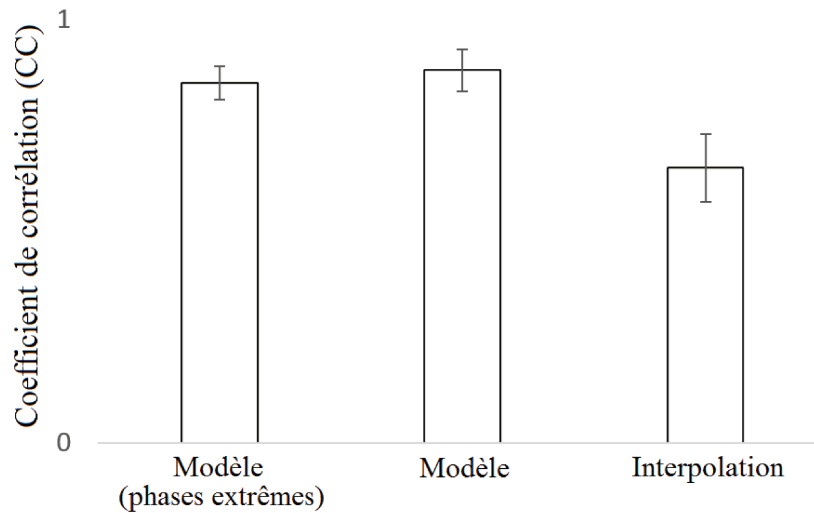


FIGURE 5.3 – Coefficients de corrélation mesurés entre les images créées et la TDM acquise.

Les résultats obtenus pour les distances entre les points de repère sont reportés dans la figure 5.4. Ceux-ci donnent cette fois un avantage encore plus net aux TDM reconstruites avec le modèle par rapport à celles reconstruites par interpolation. En effet, l'erreur moyenne supérieure à 5 mm ($5,26 \pm 1,77$ mm) dans le cas de la TDM interpolée devient inférieure à 1,5 mm avec l'utilisation du modèle ($1,33 \pm 0,23$ mm pour les phases comprises entre les TDM extrêmes et $1,46 \pm 0,25$ mm pour la reconstruction des phases extrêmes). Comme précédemment, la différence obtenue entre les deux méthodes est significative ($p < 0,0001$).

Les résultats obtenus pour les patients ayant eu plusieurs TDM 4D pré-traitement montrent à nouveau l'avantage du modèle sur la simple interpolation avec des coefficients de corrélation de $0,84 \pm 0,04$ vs. $0,62 \pm 0,07$ et une distance entre points de repère de $1,65 \pm 0,19$ mm vs. $7,88 \text{ mm} \pm 1,25$ mm. Le modèle étant créé à l'aide de phases issues de la première TDM acquise, nous avons comparé la précision de reconstruction d'une phase TDM appartenant à cette première série mais n'ayant pas servi à l'obtention du modèle, et d'une phase appartenant à une TDM 4D acquise ultérieurement. Pour cela, nous avons mesuré le pourcentage

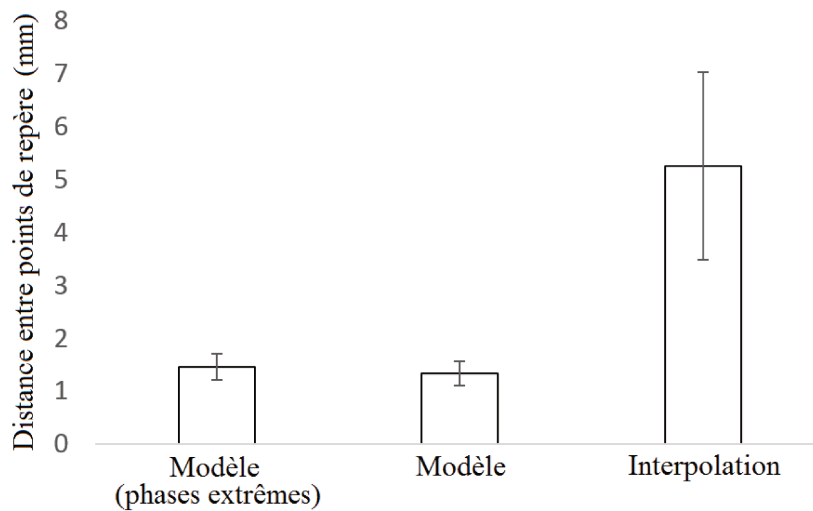


FIGURE 5.4 – Distances mesurées entre les points de repère anatomiques de l'image de référence et celles recrées.

d'augmentation de $dist$, c'est à dire de l'éloignement des points de repère par rapport à la vérité terrain. Le modèle donne encore une fois de meilleurs résultats, prouvant ainsi sa meilleure robustesse avec une valeur de 14,7 % comparée aux 24,5 % obtenus avec la méthode d'interpolation.

Comparaison dosimétrique

La comparaison dosimétrique a été effectuée pour un seul patient. La forme des structures comparées ayant été adaptée entre les deux images, la comparaison directe des doses peut être légèrement biaisée. Cependant, l'erreur relative entre les volumes ne dépassant pas 3%, nous pouvons supposer que les résultats ne changeront pas. Seul l'œsophage présente une erreur relative plus élevée (11%), les résultats sur cette structure seront donc à relativiser. La superposition des courbes DVH pour les 3 plans est présentée dans la figure 5.5. Nous constatons que la plupart de ces courbes sont très similaires, avec cependant, un écart plus important au niveau du cœur sur le plan en RCMI. De petites différences sont également observées pour l'œsophage, mais celles-ci restant faibles, nous ne nous attarderons pas dessus du fait de l'incertitude liée à la différence de volume entre les TDM.

Le tableau 5.1 donne les mesures de volumes ou de doses obtenus aux points de tolérances. Le pourcentage d'erreur par rapport au volume de la structure étudiée (pour les V_x) ou à la dose prescrite qui est de 66 Gy (pour les D_y) est également noté. Ces résultats confirment les faibles différences que nous avons remarquées en superposant les DVH. Bien qu'ayant des pourcentages peu élevés, les différences observées au niveau du cœur peuvent s'expliquer par la difficulté de segmenter cet OAR à cause de son faible contraste par rapport

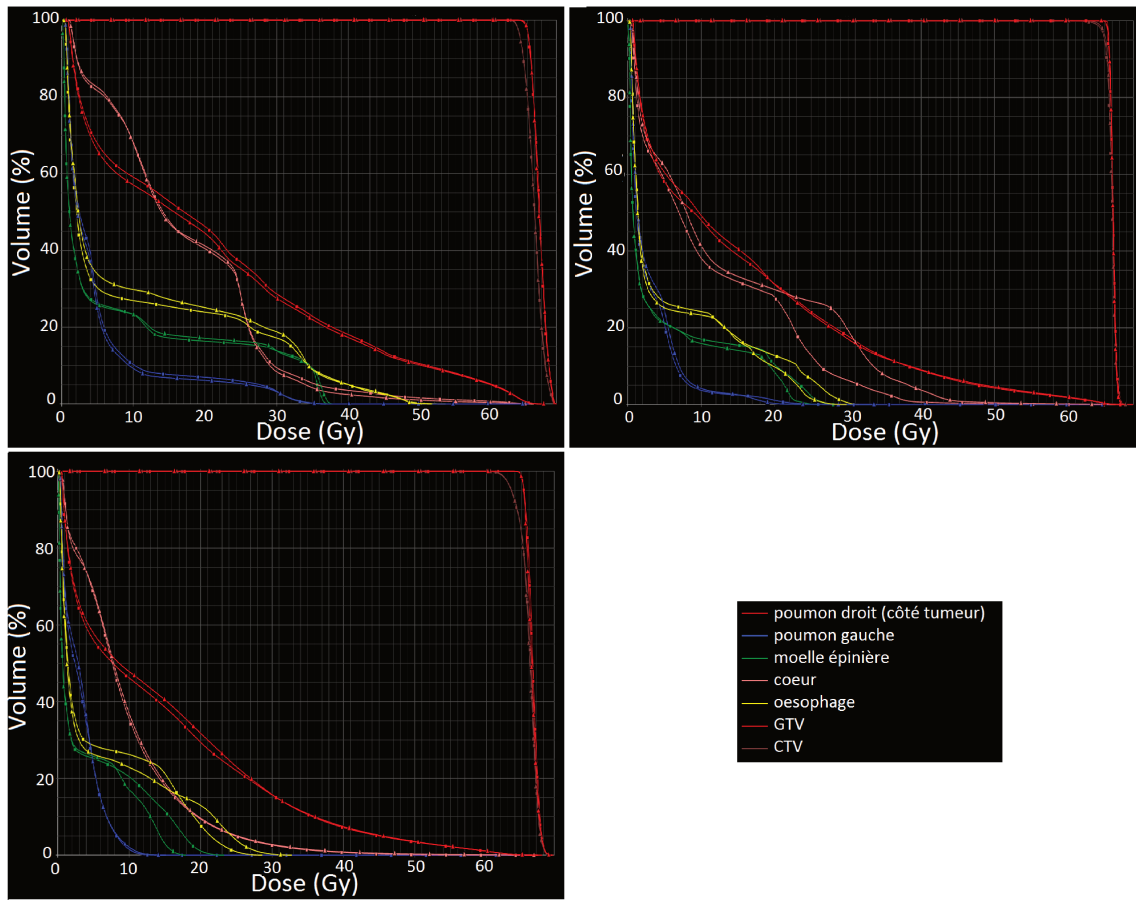


FIGURE 5.5 – Comparaison des DVH obtenus sur la TDM initiale et celle reconstruite pour (a) un plan de radiothérapie conformationnel, (b) un plan en RCM et (c) un plan VMAT.

aux tissus l'entourant. Les erreurs les plus élevées sont obtenues pour la moelle épinière et l'œsophage et notamment pour les traitements à modulation d'intensité, qui ciblent plus la tumeur. Nous pouvons aussi constater que la dose décroît sur les structures avec la progression des traitements, c'est à dire allant d'une simple radiothérapie conformationnelle à une modulation d'intensité délivrée continuellement par la tête de l'accélérateur tournant autour du patient. Il est à noter que si une dose plus élevée est mesurée dans les structures sur la TDM reconstruite, l'utilisation de ces images ne pourra pas nuire car l'optimisation des plans sera plus stricte et protégera donc davantage les OARs. Ceci est majoritairement le cas dans nos plans en conformationnel et en VMAT.

	Conformationnel			RCMI			VMAT		
	initiale	modèle	erreur	initiale	modèle	erreur	initiale	modèle	erreur
V_{30} poumon-CTV	27,5	28,7	0,1	17,9	17,0	0,0	15,7	15,8	0,0
V_{30} autre poumon	3,1	3,3	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0
V_{20} poumon-CTV	44,4	46,2	0,1	31,3	31,3	0,0	29,4	31,7	0,1
V_{20} autre poumon	6,1	6,9	0,0	1,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
D_2 cœur	42,5	46,9	0,7	36,4	42,4	1,0	32,2	32,7	0,1
D_{100} cœur	0,5	0,5	0,0	0,2	0,2	0,0	0,3	0,3	0,0
D_{max} moelle	37,9	37,2	1,1	28,1	26,1	3,0	23,2	18,0	8,0
D_{moy} œsophage	10,7	10,0	1,1	6,8	5,4	0,9	5,8	5,7	0,2
D_{max} œsophage	51,8	53,6	2,7	31,6	29,9	2,6	28,7	32,9	6,4
V_{40} cœur	2,4	3,5	0,2	0,6	3,8	0,5	0,7	0,8	0,0
V_{40} œsophage	5,0	5,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

TABLEAU 5.1 – Valeurs obtenues (en Gy ou en cm^3) aux points de tolérance pour des plans de traitement réalisés sur la TDM initiale et celle reconstruite. Le pourcentage d’erreur par rapport au volume de la structure ou à la dose prescrite est donné sous le nom “erreur”.

5.2.5 Discussion

Le but du modèle patient-spécifique est d’obtenir des informations anatomiques à tout moment du traitement sans ajout de radiations et/ou de marqueurs invasifs. Il est maintenant acquis qu’un lien peut être effectué entre une information donnée par la surface du patient et la position de ses organes. Des moyens 1D comme la ceinture de pression proposent une relation linéaire entre le mouvement respiratoire et celui de la tumeur mais il a été montré que la corrélation de ces mouvements était variable [148, 149, 150] et qu’il est préférable d’utiliser toute l’information de surface pour faire le lien entre déformations externes et internes [119, 120, 121]. Le modèle patient-spécifique utilisé ici [120] avait été validé à partir de données surfaciques issues des TDM elles-mêmes et non acquises indépendamment. Dans cette étude, nous avons utilisé les nuages de points obtenus par une caméra ToF SR4000 filmant les patients en conditions cliniques pendant leur TDM pré-traitement. Les résultats obtenus ($CC = 0,88 \pm 0,05$ et $dist = 1,33 \pm 0,23$ mm) démontrent la capacité du modèle à recréer des TDM à partir des informations de surface provenant d’une SR4000. Il a été montré qu’en cas d’irrégularité respiratoire extrême, avec une amplitude respiratoire dépassant les bornes ayant servi à la création du modèle, celui-ci reste capable de créer une image TDM avec un coefficient de corrélation de $0,85 \pm 0,04$ et une erreur moyenne sur les points de repère de $1,46 \pm 0,25$ mm. Bien que le coefficient de

corrélation soit plus faible que dans l'étude de Fayad *et al.*, l'erreur moyenne entre les différents points de repère reste similaire. En effet, en validant le modèle à partir des surfaces directement extraites des images TDM, ils avaient obtenu un coefficient de corrélation de $0,998 \pm 0,0006$ pour les phases non extrêmes et une erreur de $1,35 \pm 0,21$ mm au niveau des points de repère. Cette erreur passait à 1,92 mm et à 2,21 mm pour les phases d'inspiration et d'expiration totales respectivement. Cette étude montre très clairement que l'utilisation d'un tel modèle permet d'obtenir des images plus réalistes que l'utilisation d'une simple interpolation de vecteurs de déformation. Ceci est nettement confirmé avec les patients ayant eu plusieurs TDM 4D où la distance moyenne entre points de repère passe de $1,65\text{mm} \pm 0,19$ à $7,88\text{mm} \pm 1,25$ avec l'interpolation. Nous avons également montré que la robustesse du modèle est également meilleure que celle de la méthode par interpolation. L'étude dosimétrique comparant des plans de traitement réalisés sur la TDM acquise et celle reconstruite par le modèle donne de faibles écarts dans l'ensemble. Il est cependant nécessaire de poursuivre cette étude sur l'ensemble des phases, ce qui amènerait peut être à un moyennage de la dose et une réduction des écarts sur l'ensemble du cycle, ainsi que sur un nombre plus important de patients afin de pouvoir en tirer des conclusions plus générales.

Ces résultats pourraient être améliorés par le moyennage des surfaces B-Splines sur plusieurs cycles respiratoires lors de la création du modèle car celui-ci utilise la reconstruction des TDM acquises, elles, sur plusieurs phases respiratoires. Une prochaine étape serait d'accélérer la création du modèle mais surtout la génération de l'image TDM (environ 1 seconde) pour que cela puisse se faire en temps réel dans le but d'une surveillance continue de la tumeur et des OARs pendant le traitement.

Nous avons montré que les données surfaciques enregistrées par la SR4000 peuvent être utilisées pour générer un modèle de respiration patient-spécifique et pour créer l'image TDM associée à chaque instant du cycle respiratoire. Nous allons maintenant tester la faisabilité d'un tel modèle avec des données CBCT, ainsi que la possibilité de le créer avec des images TDM et de l'utiliser avec des images de surface acquises par notre système stéréo en conditions cliniques.

5.3 Modèle sur des données CBCT

Le but de créer le modèle avec des données CBCT est d'avoir la possibilité de le remettre à jour au cours du traitement pour prendre en compte les changements morphologiques du patient, sans lui programmer une nouvelle séance TDM. De plus, l'idée de coupler le modèle sur TDM et le modèle sur CBCT pourrait permettre de remplacer les images CBCT de moindre qualité par des images TDM. Il faut pour cela s'assurer

que le modèle créé lors de la TDM avec les images d'une seule caméra SR4000 puisse s'appliquer dans les conditions de traitement où le système stéréo est installé. La comparaison d'une image TDM reconstruite et du CBCT permettrait alors de le confirmer. Plusieurs points seront donc abordés dans cette partie : nous essaierons tout d'abord de valider le modèle sur CBCT puis nous tenterons de trouver un lien entre le modèle réalisé sur CBCT et celui fait sur TDM.

5.3.1 Données

Deux patients traités pour un cancer de l'œsophage ont été filmés comme précédemment pendant leur TDM pré-traitement ainsi que pendant leur traitement par le système stéréo de caméras ToF pour nous permettre de recueillir les informations de surface. Des CBCT 4D ont été acquis pendant les séances de traitement et reconstruits a posteriori avec le signal respiratoire enregistré par le RPM. Dix phases ont été reconstruites (le maximum autorisé par la machine) avec des coupes de 2 mm. Les surfaces B-Splines ont été créées comme précédemment à partir du nuage de points, fusionné dans le cas des films acquis pendant les séances d'irradiation. Une interface nous a permis d'enregistrer (pendant le traitement) les temps t pour lesquels l'acquisition d'images kV est déclenchée ainsi que les temps de début et de fin d'acquisition du CBCT 4D. Ceci était nécessaire car notre système n'était pas synchronisé avec le TrueBeam.

5.3.2 Méthodes

Modèle CBCT seul

Nous avons, dans un premier temps, créé le modèle à partir des différentes phases du CBCT (toutes recalées sur celle de référence) et des surfaces B-Splines associées. Nous l'avons ensuite appliqué sur les mêmes surfaces que celles utilisées pour la création du modèle afin de s'assurer qu'aucune erreur n'apparaissait à cette étape. Etant donné le peu de phases que nous avons en inspiration et en expiration, nous ne pouvions pas créer le modèle sur la moitié des phases et le valider sur l'autre moitié comme cela était fait pour les TDM. Nous avons donc, dans un deuxième temps, créé le modèle sur toutes les phases (d'inspiration ou d'expiration) moins une que nous avons utilisée pour la validation. Chaque phase a été exclue une à une. Il est apparu au cours de ces deux premières étapes que le recalage élastique préliminaire transformait les artéfacts "en ligne" des CBCT en artéfacts "en rond". Afin de vérifier si une phase de référence avec des artéfacts "en rond" ne permettrait pas d'améliorer la précision du modèle, nous avons recommencé ces étapes avec, pour phase de référence, une image recalée élastiquement sur l'image initiale. Finalement, nous avons tenté de valider le modèle créé à partir de toutes les phases (inspiration ou expiration) CBCT à l'aide de données externes telles que les images

kV acquises en cours de traitement. En effet, pendant l'acquisition, nous avons noté le temps auquel l'image kV avait été acquise ce qui nous a permis d'extraire la surface ToF correspondante au kV. Nous avons alors appliqué le modèle à cette surface afin de recréer le CBCT correspondant. Ce CBCT a ensuite été chargé dans le TPS Eclipse dans le but de générer la DRR associée à l'angle du faisceau ayant acquis l'image kV. La comparaison de la DRR et du kV permet alors d'évaluer le modèle. Les surfaces issues des caméras ToF étant bruitées différemment en fonction de l'angle du bras de l'accélérateur, nous avons dû créer un modèle par angle de bras étudié. La Figure 5.6 montre les signaux respiratoires extraits des surfaces du patient en fonction de l'angle du bras de l'accélérateur : ceci illustre la difficulté liée aux variations de bruit dans les nuages de points qui nous a conduits à créer un modèle par angulation de bras.

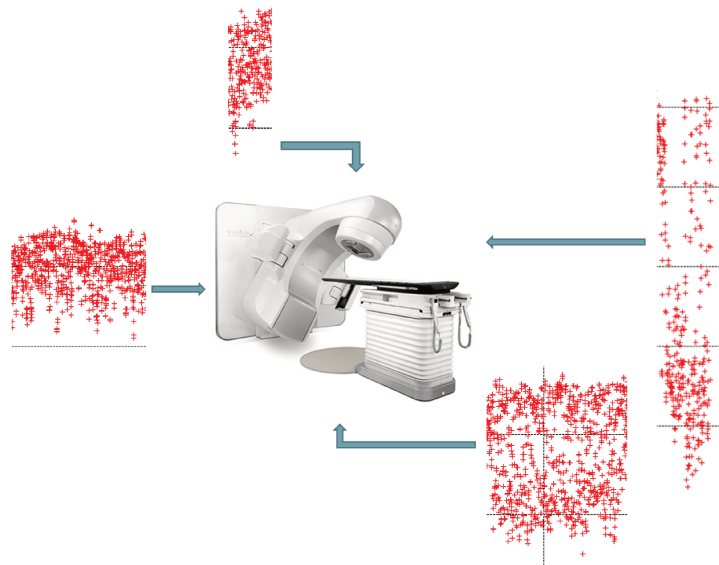


FIGURE 5.6 – Signal respiratoire obtenu à partir des surfaces ToF pour différentes positions du bras de l'accélérateur.

Croisement du modèle TDM et du modèle CBCT

Plusieurs difficultés sont apparues lorsque nous avons voulu croiser les modèles. Nous avons dû commencer par rééchantillonner les images TDM pour avoir la même résolution que les CBCT. La difficulté majeure résidait dans le bruit des nuages de points dû à l'environnement du patient. En effet, le modèle étant basé sur la déformation des surfaces par rapport à celle de référence, si le bruit est très différent d'une image à l'autre, celui-ci sera perçu par le modèle comme une déformation de la surface même si celle-ci est identique. Nous avons donc utilisé les mêmes images ToF pour créer et appliquer les modèles sur TDM et CBCT pour ne pas avoir de biais dû au bruit. Les images de deux patients ont été analysées.

Deux modèles ont été créés à partir des mêmes surfaces, un avec les images TDM et un avec les images CBCT. Une image de chaque modalité a ensuite été reconstruite à partir d'une nouvelle surface grâce au modèle associé à cette modalité. Les amplitudes de respiration étaient différentes sur les deux modalités mais les surfaces utilisées étaient identiques lors de la création des modèles, ce qui signifie que les images qui seront reconstruites à partir d'une même surface seront différentes (déformations proportionnelles à l'amplitude du mouvement dans chaque modalité). Nous n'avons donc pas comparé directement les images reconstruites mais les vecteurs de déformation associés ayant permis de les obtenir. Nous avons, dans un premier temps, normalisé les vecteurs de déformation dans chaque image, puis nous avons associé à chaque vecteur une valeur comprise entre 0 et 255 pour en faciliter sa visualisation. Ceci avait pour but l'identification et la comparaison des zones les plus déformées dans l'image. Dans un second temps, la normalisation n'était plus faite directement à partir de l'image concernée mais par rapport aux vecteurs de déplacement obtenus entre les images d'inspiration et d'expiration totales. Cela permettait d'obtenir le pourcentage de déformation de l'image de la phase considérée et donc de comparer les déformations obtenues pour chaque modalité même si l'amplitude totale de déformation initiale était différente. Cette représentation sous forme de carte de couleurs a été faite pour chaque axe séparé (déformations selon l'axe x , y et z) ainsi que pour la norme totale du déplacement.

La deuxième idée était de créer un modèle sur la TDM et un modèle sur le CBCT, puis de recalculer les phases de référence et d'appliquer ce recalage (éventuellement modulé par un coefficient d'interpolation pour prendre en compte la différence d'amplitude du mouvement entre TDM et CBCT) sur une des images reconstruites afin de voir si nous obtenions une image comparable à celle reconstruite via le modèle de l'autre modalité (voir Figure 5.7). Les recalages de TDM sur CBCT et de CBCT sur TDM ont été tous les deux testés. L'erreur relative entre les vecteurs de déformation des deux recalages $R1$ et $R2$ a également été mesurée.

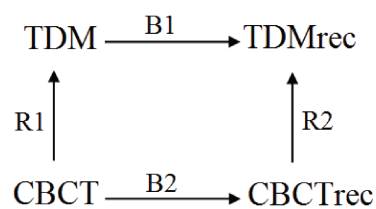


FIGURE 5.7 – Application des modèles $B1$ et $B2$ de chaque modalité. $R1$ et $R2$ sont les recalages des CBCT sur les TDM.

Pour finir, nous avons appliqué le modèle TDM ($B1$) à la surface et à l'image de référence du CBCT et inversement ($B2$ appliqué sur la TDM). Un coefficient correcteur a été introduit lors de l'application des modèles pour pallier aux différences d'amplitudes respiratoires entre TDM et CBCT. L'objectif était d'évaluer si un modèle fait sur une modalité (principalement TDM) et conduisant à des vecteurs de déformation non

bruités par les artefacts pouvait être appliqué aux images et surfaces de l'autre modalité. Par extension, ceci pourrait permettre la mise à jour du modèle TDM via des images CBCT.

L'idéal aurait été de créer le modèle sur TDM et de l'appliquer aux surfaces enregistrées pendant le CBCT, mais le bruit dans les données lié au déplacement du bras de l'accélérateur pendant le CBCT empêche une telle étude.

5.3.3 Comparaisons

Plusieurs méthodes ont été employées pour comparer les images créées par les modèles. La comparaison locale via le tracé des profils au niveau du diaphragme a de nouveau été employée. De plus, la soustraction des intensités de deux images permet de voir en 3D leurs différences, généralisant l'étude des profils. La comparaison entre les kV et les DRR a tout d'abord été faite visuellement en superposant ces deux images, un recalage rigide ayant été préalablement nécessaire. La comparaison des profils a ensuite été réalisée sur ces images. La qualité des TDM reconstruites rendant difficile leur comparaison, nous avons également essayé de comparer les vecteurs de déformation à appliquer pour obtenir la nouvelle image. Nous avons représenté ces déformations sous forme de cartes de couleurs pour une comparaison visuelle plus aisée. Cette dernière comparaison a uniquement été faite dans le cadre de la comparaison des modèles sur CT et CBCT. Le coefficient de corrélation tel que décrit précédemment a été calculé sur une zone centrée sur le bas des poumons lors de la comparaison kV-DRR et lors de l'utilisation du modèle CBCT sur TDM.

5.3.4 Résultats

Modèle CBCT seul

La création du modèle fait apparaître, par le biais du recalage élastique, des artefacts en forme de "ronds" dans les images CBCT reconstruites. Néanmoins, l'application du modèle sur les mêmes surfaces que celles ayant servi à sa création donne des résultats satisfaisants. En effet, la comparaison du CBCT reconstruit avec le CBCT initial donne des profils similaires où les différences semblent plutôt dues au bruit qu'à une erreur du modèle (voir Figure 5.8). La figure 5.9 montre une petite différence en bas des poumons, repérée par la flèche rouge. Il est ici visible que l'erreur est due aux artefacts qui déforment, entre autres, les contours des organes.

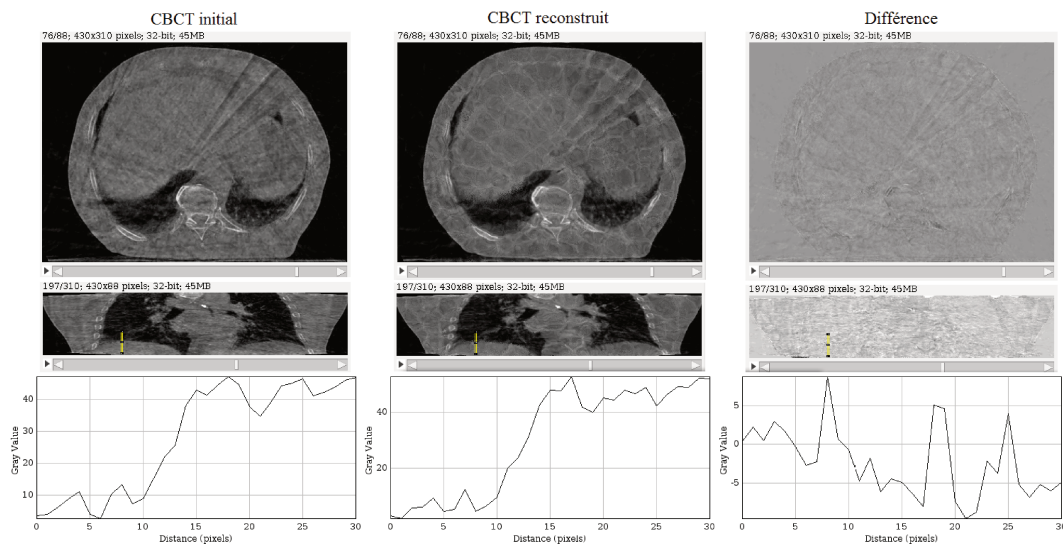


FIGURE 5.8 – Application du modèle sur une surface ayant servi à sa création ; comparaison entre le CBCT original et celui reconstruit.

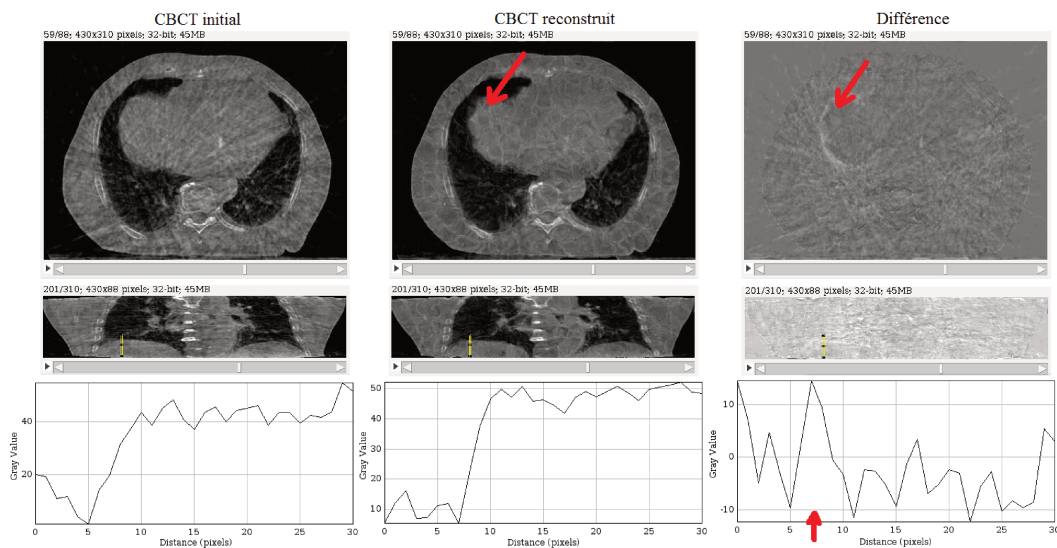


FIGURE 5.9 – Application du modèle sur une surface ayant servi à sa création ; une erreur liée aux artéfacts est repérée par la flèche rouge.

La création du modèle sur toutes les phases moins celle servant à le valider donne des résultats plutôt satisfaisants. Les profils pour une même phase peuvent cependant différer en fonction de celles utilisées pour créer le modèle. En effet, les profils des figures 5.10 et 5.11 sont obtenus pour un même patient mais donnent un résultat différent pour la phase 4 qui a servi à la création du modèle dans les deux cas. Dans le premier

cas, le modèle était créé sur les phases 1, 3 et 4; dans le deuxième, sur les phases 1, 2 et 4. Ces variations semblent liées à la présence de bruit au niveau du diaphragme comme le montre la Figure 5.11 (b).

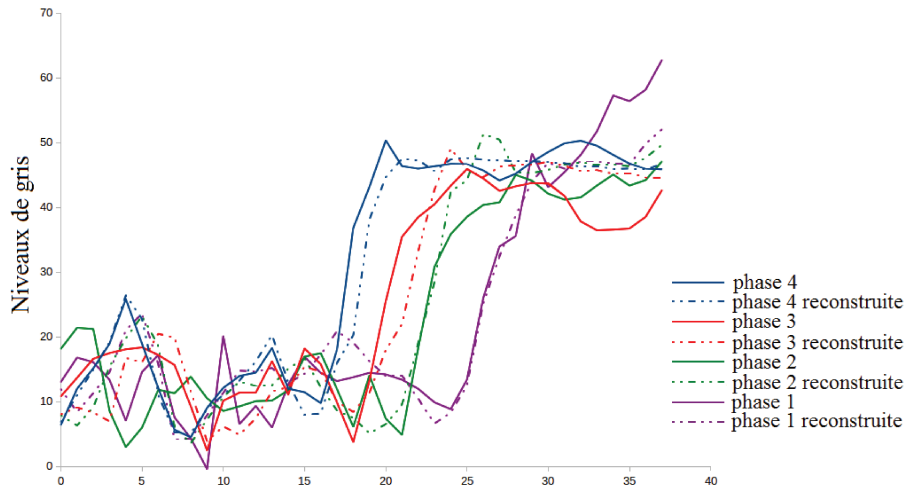


FIGURE 5.10 – Comparaison des profils tracés au niveau du diaphragme pour chaque phase et pour l'image reconstruite via le modèle. Les phases 1, 3, et 4 ont été utilisées pour la création du modèle contrairement à la phase 2.

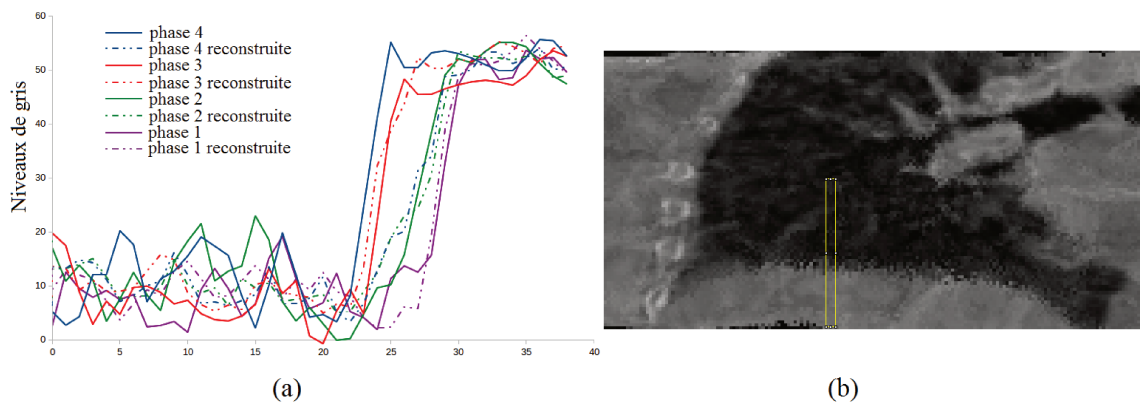


FIGURE 5.11 – (a) Comparaison des profils tracés au niveau du diaphragme pour chaque phase et pour l'image reconstruite via le modèle. Les phases 1, 2, et 4 ont été utilisées pour la création du modèle (b) phase 4 reconstruite, le bruit visualisé au niveau du diaphragme explique les erreurs observées sur les profils.

Etant donné que l'image de référence présentait des artéfacts de forme différente des autres images, nous avons essayé de refaire les étapes précédentes en utilisant une image recalée et donc avec des artéfacts “en rond” comme référence pour étudier une éventuelle amélioration dans le résultat du modèle. L'étape qui consiste à appliquer le modèle sur les surfaces qui ont servi à sa création reste acceptable mais la création

d'une image à partir d'une nouvelle surface devient difficile avec des images résultantes de très mauvaise qualité (voir Figure 5.12).

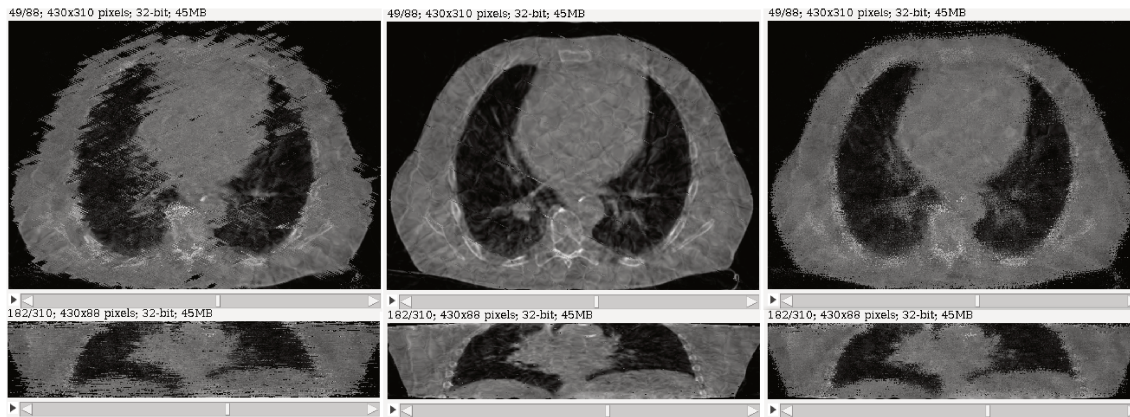


FIGURE 5.12 – Création du modèle avec une image de référence recalée puis application de celui-ci sur une surface n'ayant pas servi à sa création. Trois cas de figure obtenus sont présentés ici.

Pour finir, nous avons essayé de valider ce modèle sur CBCT en utilisant une nouvelle donnée : les images kV acquises pendant le traitement. La création d'un CBCT via le modèle de respiration a permis l'obtention de l'image DRR correspondant au kV acquis. Cependant, la comparaison de ces deux images restait difficile compte tenu de leur qualité et de leur contraste. Les images n'étant initialement pas de la même taille et ayant une origine différente, des étapes de redimensionnement et de rééchantillonnage ont d'abord eu lieu. Ceci impliquait ensuite une étape de recalage rigide pour superposer les structures osseuses. Une fois les deux images superposées, nous avons joué sur le contraste pour faire apparaître les tissus mous et tenter de valider le modèle à partir de structures telles que le diaphragme. La figure 5.13 donne un aperçu de ce que nous obtenons en faisant varier la transparence de l'image kV superposée à la DRR. Bien que ces deux images semblaient correspondre au niveau du diaphragme, la difficulté était bien réelle pour affirmer avec certitude que les différentes structures étaient bien superposées. Nous avons donc regardé et comparé les profils obtenus sur les DRR reconstruites pour les différentes phases ainsi que sur l'image kV. Le contraste de cette dernière empêche une bonne séparation du foie et du diaphragme ce qui ne permet pas de distinguer l'interface poumon/diaphragme avec le tracé de profil comme c'est le cas sur les DRR. Nous avons donc repéré manuellement cette interface en forçant la valeur des pixels se trouvant sur cette limite à 0. Nous avons donc obtenu un décroché dans les courbes au niveau de l'entrée dans le diaphragme comme le montre la figure 5.14. Le profil mesuré pour l'image kV n'est donc pas incohérent par rapport à ceux des DRR. Une différence de 1 voxel a été obtenue entre la DRR reconstruite et l'image kV. Les coefficients de corrélation calculés entre le kV et

les différentes images DRR ont montré que la DRR issue du CBCT reconstruit est celle qui correspond le mieux au kV acquis, avec une valeur de 0,937 contre 0,737, 0,742, 0,751 et 0,778 pour les DRR des phases 2, 3, 4 et 5 respectivement. Nous pouvons également noter que la DRR reconstruite corrèle mieux avec celle de la phase 5 ($CC = 0,856$) qu'avec celle de la phase 2 ($CC = 833$), ce qui est cohérent avec le tracé des profils.

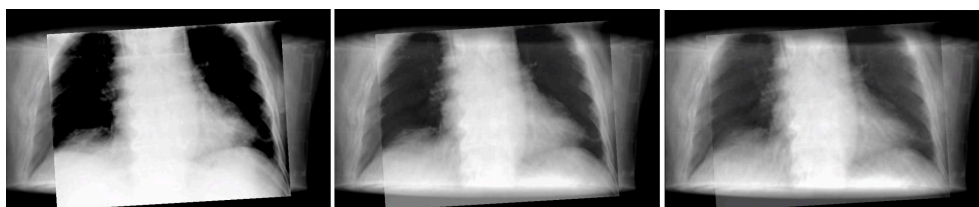


FIGURE 5.13 – Superposition des images kV et DRR en augmentant progressivement la transparence de l'image kV.

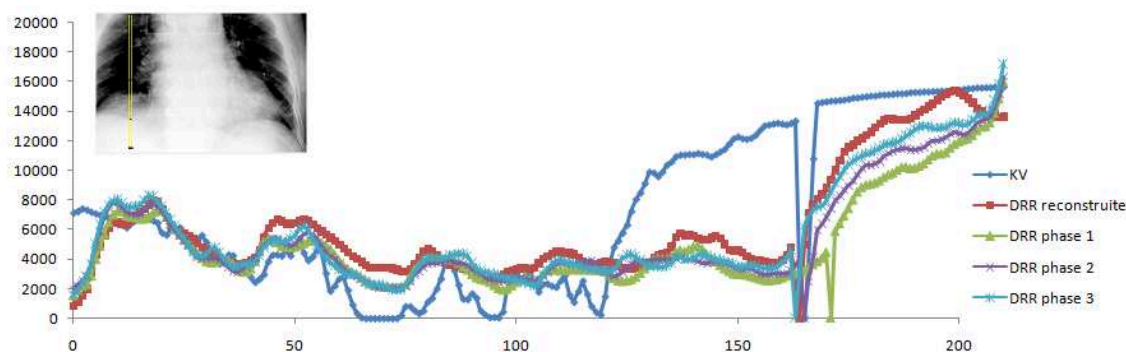


FIGURE 5.14 – Profils tracés au niveau du diaphragme sur l'image kV, sur la DRR reconstruite via le modèle et sur les DRR correspondant à différentes phases respiratoires (phase 1 : inspiration totale, phase 3 : expiration totale).

Au vu de la difficulté rencontrée pour valider le modèle sur CBCT, nous avons essayé de comparer les modèles faits sur CT et CBCT en comparant, les images résultantes, les vecteurs de déformation appliqués pour les obtenir, ou les recalages entre les images de ces deux modalités.

Croisement des modèles

Nous avons tout d'abord créé un modèle pour chaque modalité (TDM et CBCT) en utilisant les mêmes images de surface pour ne pas avoir de biais lié au bruit. Nous avons ensuite appliqué chaque modèle à une nouvelle surface et comparé les vecteurs de déformation appliqués à l'image de référence pour créer la nouvelle image. Les cartes de déformation étaient dans un premier temps normalisées indépendamment avant d'être multipliées par 255 pour en faciliter l'affichage. Dans un second temps, ce sont les déformations entre les

phases extrêmes qui servaient de référence pour la normalisation, et chaque carte créée correspondait alors au pourcentage de déformation par rapport à l’amplitude maximale intégrée dans le modèle de la modalité concernée. Les résultats obtenus sont présentés dans les figures 5.15 et 5.16. Les cartes qui montrent le pourcentage de déformation étant similaires aux précédentes, nous ne montrons que les résultats pour la norme totale sur une coupe frontale dans la figure 5.16. Nous constatons que les déformations données par les deux modèles ne semblent comparables ni dans leur localisation (Figure 5.15), ni dans leur amplitude (Figure 5.16). Celles du modèle CBCT semblent faire davantage ressortir les déformations liées aux artéfacts que celles dues aux mouvements respiratoires bien que leurs valeurs aient été remises à 0 lorsqu’elles dépassaient un certain seuil, masquant alors toute autre information.

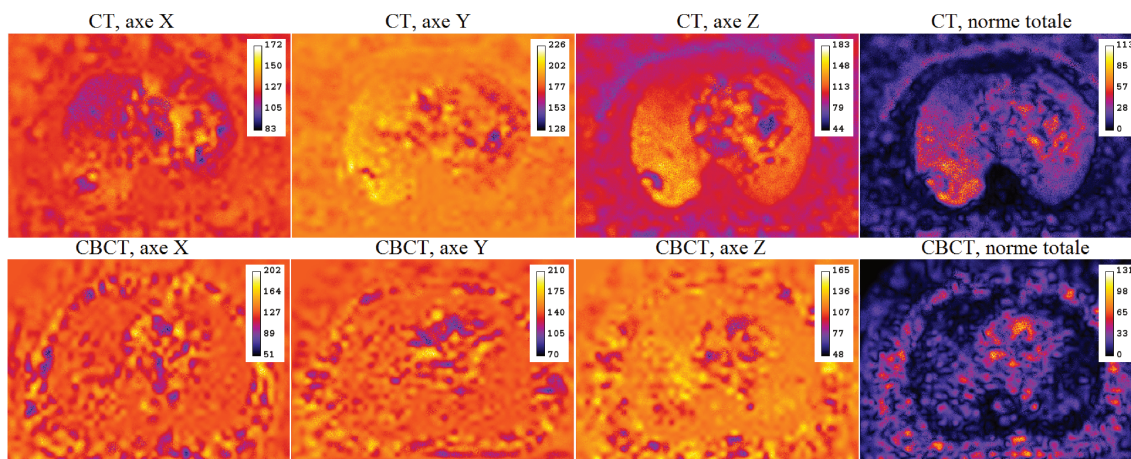


FIGURE 5.15 – Cartes représentant les déformations appliquées à l’image de référence pour créer la nouvelle image. Les déformations sont représentées pour les modèles CT et CBCT selon les axes x , y , z , et pour la norme totale.

Nous avons ensuite essayé de reconstruire les images d’une modalité via le modèle de l’autre modalité suivi d’un recalage élastique. Par exemple, nous avons voulu créer l’image TDM associée à la nouvelle phase en appliquant tout d’abord le modèle sur le CBCT puis en appliquant les vecteurs de déformation issus du recalage entre le CBCT de référence et la TDM de référence. L’idée était alors de comparer cette nouvelle image à celle obtenue en appliquant le modèle sur la TDM. Nous n’avons d’abord pas introduit de coefficient correcteur pour tenir compte des différences d’amplitudes respiratoires entre les modalités. Les images reconstruites sont présentées dans la figure 5.17. Etant donné la très mauvaise qualité d’image, nous n’avons pas poursuivi cette étude en y ajoutant de coefficient correcteur car celui-ci n’aurait pas amélioré l’aspect général de l’image finale. L’erreur relative mesurée entre $R1$ et $R2$ obtenus en recalant les images initiales et celles créées par les modèles $B1$ et $B2$ est affichée dans la figure 5.18. Nous constatons sans surprise que la

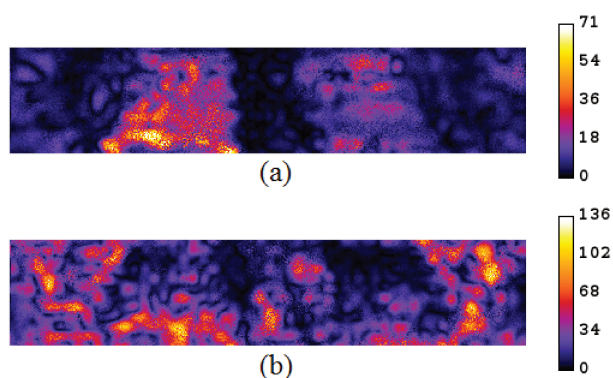


FIGURE 5.16 – Vue frontale représentant les déformations appliquées à l'image de référence pour créer la nouvelle image. La norme totale des déformations est représentée pour les modèles CT et CBCT.

différence entre $R1$ et $R2$ est un peu moins marquée par les artéfacts lorsque l'image de référence est déjà une image recalée.

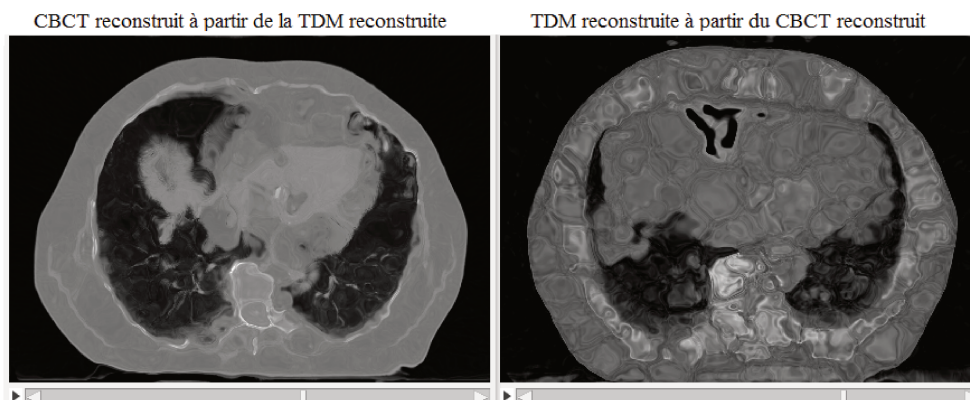


FIGURE 5.17 – Images reconstruites via le modèle appliqué à une modalité suivi d'un recalage élastique pour revenir à l'autre modalité.

Pour terminer, nous avons appliqué $B1$ aux images CBCT et $B2$ aux TDM pour voir si un modèle était applicable à l'autre modalité. La figure 5.19 montre les images reconstruites en corrigeant ou non l'amplitude des vecteurs de déformation en fonction de la modalité utilisée. Les profils mesurés au niveau du diaphragme sont reportés dans la figure 5.20. Nous constatons que l'utilisation d'un coefficient correcteur des différences d'amplitudes du diaphragme améliore les résultats et devra probablement être intégré aux modèles dans le cas où ceux-ci seraient combinés. Les résultats obtenus avec les coefficients de corrélation vont également dans ce sens : $CC = 0,924$ entre l'image créée avec l'application de $B1$ sur la TDM et celle créée avec $B2$ et l'ajout

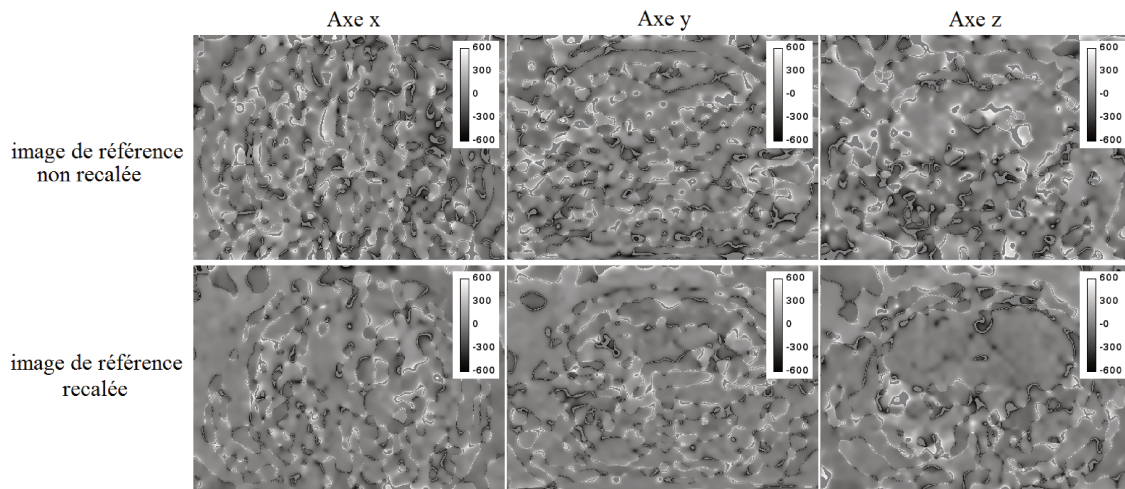


FIGURE 5.18 – Erreur relative mesurée entre les vecteurs de déformation obtenus en recalant les images CBCT et CT, initiales et reconstruites dans le cas où l’image CBCT initiale présente des artéfacts “en ligne” ou “en rond”.

d’un coefficient correcteur contre $CC = 0,899$ sans coefficient. L’application du modèle CBCT sur les TDM semble donner de meilleurs résultats, mais ceci est dû au coefficient correcteur qui déforme moins les images lorsqu’il est inférieur à 1. Dans notre cas, celui-ci valait 2,045 lorsque $B1$ était appliqué au CBCT ce qui a eu pour effet une perte d’informations dans certaines zones.

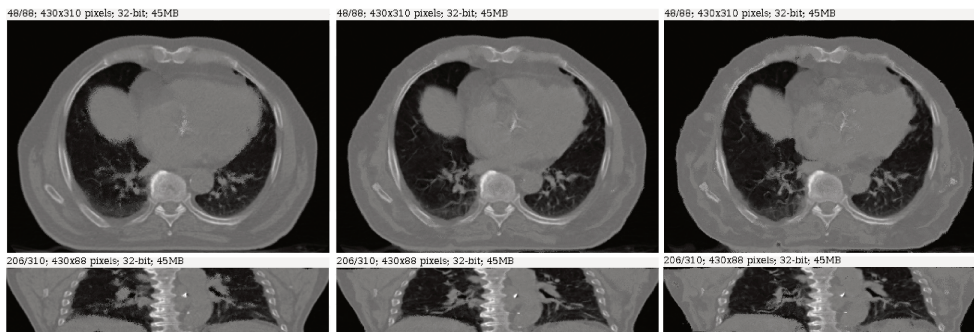


FIGURE 5.19 – Images reconstruites via le modèle sur une modalité suivi d’un recalage élastique pour revenir à l’autre modalité.

5.3.5 Discussion

La première étape consistait à créer le modèle à partir d’images CBCT. Le tracé des profils sur les images reconstruites tend à valider l’utilisation de ce modèle sur des images CBCT. Cependant, la mauvaise qualité des images obtenues rend difficile leur exploitation. Nous avons vu qu’il est tout de même possible de

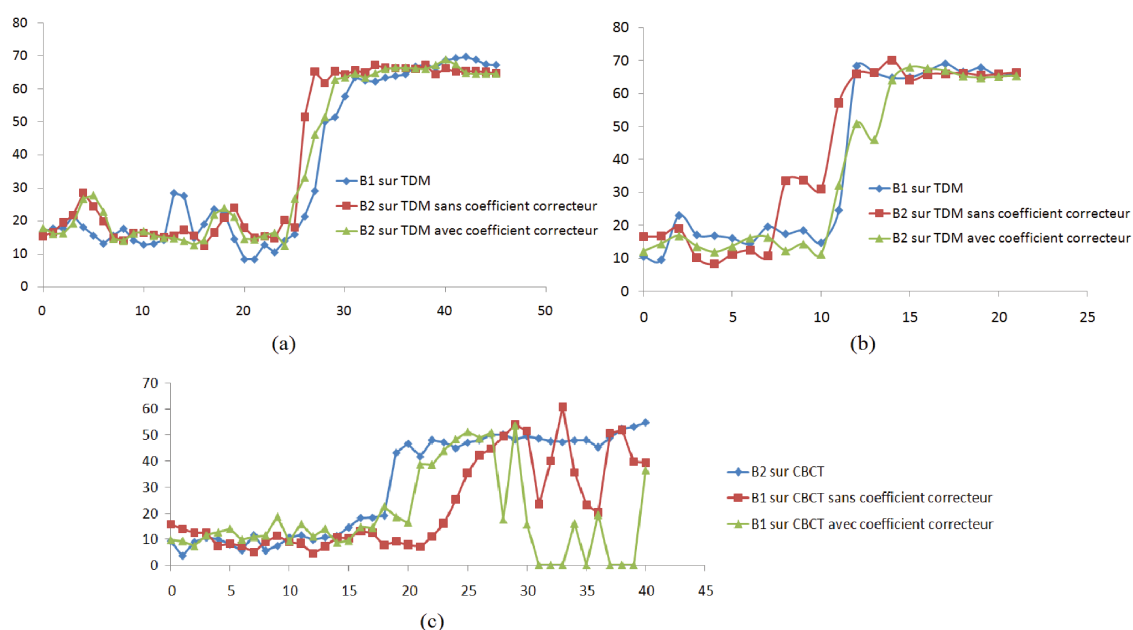


FIGURE 5.20 – Profils mesurés au niveau du diaphragme. Les profils (a) et (b) sont ceux correspondant aux modèles appliqués sur la TDM pour deux localisations différentes, les profils de la sous-image (c) sont ceux correspondant aux modèles appliqués sur le CBCT.

reconstruire des DRR à partir de ces images. Le tracé des profils donne une erreur de 1 voxel entre la DRR obtenue à partir du CBCT reconstruit par le modèle et la vérité terrain donnée par le kV. Cette précision est d'autant plus remarquable que le moment respiratoire associé au kV a été repéré manuellement. Ces premiers résultats demandent donc à être validés sur une cohorte de patients plus grande. Le calcul des coefficients de corrélation semble également mettre en évidence la validité de ce modèle avec la meilleure corrélation trouvée entre le kV et la DRR issus du CBCT reconstruit.

L'objectif de la deuxième étape était de comparer les modèles créés sur TDM et sur CBCT dans l'idée de remplacer les images CBCT acquises pendant le traitement par des images TDM reconstruites mais de meilleure qualité et avec un champ de vue plus large. Le bruit présent dans les données surfaciques étant très différent dans la salle de traitement par rapport à la salle de scanner, nous avons dû utiliser les surfaces provenant de notre système stéréo pour créer les deux modèles. Cela induit automatiquement une erreur dans le modèle TDM car les amplitudes de déformation entre les phases respiratoires extrêmes sont différentes pour les deux modalités. Un filtrage de ce bruit sera donc nécessaire pour un approfondissement de cette étude. De plus, la présence d'artéfacts dans les images CBCT qui se retrouvent dans les vecteurs de déformation rend difficile la comparaison des deux modèles : une amélioration préalable des CBCT sera sûrement nécessaire pour

valider le modèle sur CBCT. Les tous premiers résultats obtenus en appliquant un modèle sur l'autre modalité sont cependant encourageants, notamment lors de l'introduction d'un coefficient correcteur des amplitudes de respiration. S'il est montré que le modèle TDM peut être appliqué dans les conditions de traitement, les CBCT ne seront alors plus nécessaires en clinique. De même, si les surfaces peuvent être considérées comme identiques, c'est-à-dire ayant le même bruit dans les deux salles, les CBCT pourraient seulement servir d'images de validation (ou de correction du modèle) en les comparant avec les TDM reconstruites. Une étape de calibrage serait alors nécessaire pour travailler dans un même repère que ce soit avec les images acquises au scanner ou avec celles du TrueBeam.

La différence d'amplitude entre les modèles TDM et CBCT pourrait être gérée de la même façon que le font Fayad *et al.* [110] avec leur modèle global où les phases respiratoires extrêmes sont tout d'abord recalées entre elles. Cela pourrait permettre de n'acquérir que deux CBCT (inspiration et expiration totales) au lieu d'un CBCT 4D pour mettre à jour le modèle en cours de traitement.

5.4 Conclusion et perspectives

Le modèle patient-spécifique développé par Fayad *et al.* [120, 109, 90] a prouvé sa capacité à fonctionner avec des informations de surface acquises par des caméras SR4000 et par conséquent avec d'autres systèmes d'imagerie de surface tels que les Kinect, le Sentinel ou le AlignRT. D'après les premiers résultats obtenus sur CBCT, il semblerait que ce modèle puisse être appliqué à d'autres modalités. Cependant, l'étape de recalage élastique peut faire apparaître ou déformer des artéfacts présents dans l'image, limitant alors l'utilité du modèle par la mauvaise qualité des images créées. On peut donc supposer que si l'image recalée et celle de référence sont similaires, le modèle pourra être utilisé et donnera des images réalistes.

La première étape des futurs développements devra à nouveau être le filtrage des données, bruitées par le mouvement de rotation du bras de l'accélérateur. L'obtention de CBCT de meilleure qualité devrait également permettre de valider le modèle et de faire le lien avec celui créé sur TDM. Enfin, l'augmentation du nombre de patients sera nécessaire pour tirer des conclusions quant à la réalisation du modèle sur CBCT et/ou la possibilité de mettre facilement à jour le modèle sur TDM pendant le traitement sans demander au patient de repasser une TDM 4D.

Finalement, les différentes étapes de ce modèle et principalement la création de l'image associée à la surface devront être accélérées pour permettre un suivi temps réel des structures anatomiques du patient

pendant son traitement. Si cela est mis en œuvre, il pourrait être envisagé d’y superposer une carte de dose se mettant à jour en temps réel. La dose pourrait être recalculée continuellement ou mesurée via l’imageur portal “EPID” (*Electronic Portal Imaging Device*) capable de récupérer une projection de la dose délivrée par le faisceau et atténuée par le patient. Ceci se situerait dans le prolongement de travaux qui proposent déjà une reconstruction de la dose finale reçue (3D) à partir de l’EPID comme ceux de Yeo *et al.* [151] ou ceux de Autret *et al.* [152].

Conclusion générale

La radiothérapie externe est très utilisée aujourd’hui pour traiter les cancers et son efficacité repose principalement sur la planification du traitement, le repositionnement quotidien du patient et la bonne localisation de la tumeur. Lorsqu’un patient est éligible pour une radiothérapie, il passe une TDM qui sera utilisée pour planifier son traitement (définition des volumes cibles et OARs, positionnement des faisceaux, calcul de la dose délivrée à la tumeur et aux OARs, puis optimisation du traitement). Lors de la délivrance du traitement, le patient doit donc être positionné de la même façon qu’il l’était pendant l’acquisition de la TDM, tout écart par rapport à cette position pouvant entraîner une différence entre la dose planifiée et celle réellement reçue. Connaître la position de la tumeur et des OARs pendant l’irradiation est également nécessaire et peut s’avérer complexe lorsque ceux-ci sont mobiles. Il faut en effet s’assurer que la tumeur ne sorte pas de la zone d’irradiation et que les OARs ne reçoivent pas plus de dose que ce qui est planifié. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à ces deux facteurs clés de l’efficacité d’une radiothérapie. Nous avons installé un système stéréo de caméras ToF qui, grâce à sa fréquence d’acquisition élevée, permet à la fois de repositionner le patient de façon non irradiante et de suivre ses mouvements au cours du traitement.

5.4.1 Synthèse des travaux

Une première étape consistait à évaluer la précision du système stéréo dans le cadre du repositionnement quotidien du patient. Ce travail a été réalisé avec deux tables de traitement : la première ayant 3 DDL et la seconde en possédant 6 (3 translations plus 3 rotations). La détection des déplacements 3 DDL par le système sur une cohorte de 150 patients pour 3 localisations de tumeurs a montré une précision submillimétrique avec une erreur de norme de déplacement de $0,8 \pm 0,7$ mm. L’évaluation du système avec la table 6 DDL a principalement été faite sur fantôme. Après modélisation des surfaces par des B-Splines, l’application des translations et rotations données par le système a conduit à une erreur moyenne sur la norme du déplacement de $0,8 \pm 0,5$ mm. Ces bons résultats confirment que ce système d’imagerie surfacique pourrait être utilisé en clinique pour le repositionnement du patient, ce qui conduirait à une réduction du nombre d’images irradiantes

actuellement nécessaires. L’affichage des nuages de points peut aussi préalablement aider à placer le patient sur la table grâce à la visualisation d’éventuelles torsions ou rotations de celui-ci, invisibles avec le premier repositionnement par lasers et difficilement détectables sur les images kV en 2D.

Nous avons, dans un deuxième temps, évalué la nécessité de prendre en compte le mouvement des OARs pendant le traitement, en plus de celui de la tumeur. Nous avons alors montré que le suivi de la tumeur seule induit une sous-estimation de la dose reçue par les OARs. Même si cette dose reste dans les limites tolérées, le suivi de l’intégralité des mouvements anatomiques pourrait permettre une escalade de dose à la tumeur et/ou une meilleure protection des tissus sains. Suite à ces résultats, nous avons proposé un traitement qui pourrait intégrer tous ces mouvements sans rallonger exagérément le temps des séances : il s’agit d’un traitement à modulation d’intensité délivré sur plusieurs phases respiratoires avec un plan optimisé sur chacune d’elles. La faisabilité dosimétrique d’un tel traitement a été montrée par l’obtention de doses aux OARs similaires à un traitement effectué en *gating* sur une seule phase (actuellement fait en clinique) et plus faibles qu’avec un traitement délivré en continu et planifié sur un scanner moyennant les phases respiratoires. La dose reçue par la tumeur est également légèrement supérieure par rapport à ce dernier plan.

Pour finir, l’utilisation d’un modèle de respiration patient-spécifique pourrait permettre d’accroître la précision du repositionnement surfacique en y ajoutant des données anatomiques, et de suivre de façon non invasive le mouvement des différents tissus pendant le traitement. Nous avons donc repris le modèle proposé par Fayad *et al.* [120] afin de le valider avec des données surfaciques provenant de caméras ToF, dans l’optique d’une utilisation couplée avec notre système. Les résultats obtenus, tant au niveau de la comparaison des images que dosimétriquement, montrent le potentiel de ce modèle à créer une TDM associée à n’importe quelle phase respiratoire avec, pour données externes, des nuages de points acquis par une caméra temps de vol. Nous avons également testé ce modèle avec des données, non plus TDM mais CBCT, qui permettraient la mise à jour du modèle au cours du traitement pour prendre en compte les changements morphologiques du patient. De plus, l’idée de coupler le modèle créé sur TDM et le modèle créé sur CBCT pourrait permettre de remplacer les images CBCT de moindre qualité par la création d’images TDM. La mauvaise qualité des images CBCT ne nous a, pour le moment, pas permis de valider le modèle sur ce type de données. L’obtention d’images CBCT de meilleure qualité semble indispensable à cette validation et pourrait également permettre un lien avec le modèle TDM qui limiterait par la suite l’utilisation de CBCT.

5.4.2 Perspectives

Le but ultime de ce travail est de délivrer des traitements personnalisés s'adaptant à la respiration et aux conditions physiques de chacun. Pour cela, tous les degrés de liberté des accélérateurs (le TrueBeam dans notre cas) et de la table pourraient être utilisés afin de compenser les mouvements respiratoires du patient et/ou de protéger au maximum les OARs. Cela nécessiterait une surveillance accrue des collisions entre la tête de l'accélérateur, la table et surtout le patient. Ainsi, une des perspectives à plus court terme serait d'utiliser nos caméras de fréquence d'acquisition élevée afin d'anticiper les collisions et de stopper les déplacements en cas de risque. L'arrivée sur le marché des Kinect v2 de Microsoft pourrait largement permettre ce suivi comme les premières études avec la Kinect v1 le laissent penser [153, 154, 155]. La précision de ces caméras dans nos conditions cliniques devra être démontrée mais il est possible qu'elles puissent très rapidement remplacer les caméras SR4000 que nous utilisons actuellement. Ainsi le système stéréo pourrait à la fois servir pour le repositionnement du patient, pour le suivi de ses mouvements en temps réel ainsi que pour la surveillance et la prédiction de collisions.

Un problème persiste ; il s'agit du bruit présent dans les données acquises par les caméras lorsque la tête de l'accélérateur tourne. Il faudra donc en priorité éliminer ce bruit, soit par filtrage des données, soit par ajout d'informations via la caméra rgb de la Kinect par exemple. Ce problème devra être résolu en priorité car il impacte le signal respiratoire extrait des données, l'utilisation d'un modèle respiratoire, et à plus faible échelle le repositionnement du patient.

Il serait également intéressant de mesurer l'apport du modèle patient-spécifique dans le repositionnement du patient. En effet, bien que la corrélation entre la surface du patient et l'emplacement de ses organes ait été démontrée [119, 121, 120], l'ajout d'informations anatomiques 3D de bonne qualité devrait encore permettre une amélioration dans la précision de placement du patient. La comparaison des signaux respiratoires obtenus via une ceinture de pression, le RPM, ou par le biais des caméras ToF, pourrait être faite ainsi qu'une évaluation des différences que cela engendre dans la reconstruction des scanners 4D et par conséquent, dans le modèle respiratoire. L'utilisation d'un modèle non plus patient-spécifique mais global [110] permettrait encore de réduire le nombre d'images acquises en passant d'une TDM 4D à 2 TDM 3D. La création de plusieurs modèles globaux en fonction de l'indice de masse corporelle ou des capacités respiratoires des patients pourra être envisagée. De plus, l'ajout d'un modèle de réponse thérapeutique de la tumeur [156] pourrait être ajouté afin d'y intégrer ses évolutions physiologiques au cours du traitement.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Pour terminer, la synchronisation du système stéréo avec le TrueBeam devra être faite afin d'envoyer directement à la machine les informations de déplacement de table pour le repositionnement, de gérer des alertes concernant l'emplacement de la tumeur ou une collision et de stopper l'irradiation voire la machine si besoin.

Communications

Articles soumis

- M Gilles, H Fayad , P Miliglierini, JF Clement, S Scheib, L Cozzi, J Bert, N Boussion, U Schick, O Pradier, D Visvikis, Patient positioning in radiotherapy based on surface imaging using Time of Flight cameras, en révision mineure à Medical Physics
- Marlene Gilles, Dimitris Visvikis, N Boussion, P Miglierini, O Pradier, H Fayad, Use of several respiratory phases in gated IMRT : feasibility study for lung cancer patients, soumis en 2016.

Résumés Acceptés

Conférences internationales

- M Gilles, D Visvikis, N Boussion, O Pradier, H Fayad, Should organs at risk respiratory induced motion be considered during tumor tracking in radiotherapy ?, ESTRO 2014, E33-0865.
- T Wentz, M Gilles, E Le Fur, O Pradier, D Visvikis, Stereo Time-Of-Flight System for Patient Positioning in Radiotherapy, AAPM, Medical Physics, vol. 14, number 6, p 199, SU-E-J-184, June 2014.
- M Gilles, H Fayad, N Boussion, O Pradier, D Visvikis, Is It Necessary to Account for Organs at Risk Respiratory Induced Motion Effects in Radiotherapy Planning with Tumor Tracking ?, AAPM, Medical Physics, vol. 14, number 6, p 219, SU-E-J-268, June 2014.
- M Gilles, H Fayad, N Boussion, O Pradier, D Visvikis, Accelerated Gated IMRT : A Feasibility Study for Lung Cancer Patients, AAPM, Medical Physics, vol. 14, number 6, p 326, SU-E-T-436, June 2014.
- M Gilles, H Fayad, P Miglierini, N Boussion, O Pradier, Stephan Scheib, Luca Cozzi, D Visvikis, Patient positioning in radiotherapy using Time-of-flight (ToF) cameras, IEEE 2014 NSS/MIC.
- M Gilles, H Fayad, P Miglierini, N Boussion, O Pradier, Stephan Scheib, Luca Cozzi, D Visvikis, Patient positioning using surface images from Time-of-Flight (ToF) cameras, ESTRO 2015, OF3-1444

Soumis

- M Gilles, H Fayad, S Nazir, N Bousson, O Pradier, P Miglierini, D Visvikis, Time-of-flight surface imaging for 6 DoF patient positioning in radiotherapy, IEEE 2016 NSS/MIC.
- M Gilles, H Fayad, S Nazir, N Bousson, O Pradier, P Miglierini, D Visvikis, The use of a contactless ToF camera for 4D CT binning, IEEE 2016 NSS/MIC.

Conférences locales

- M Gilles, D Visvikis, E Le Fur, C Cheze-Le Rest, H Fayad, Impact dosimétrique de la respiration en radiothérapie, Journée des doctorants et post-doctorants en biologie-santé en Bretagne 2013.
- M Gilles, D Visvikis, N Bousson, O Pradier, H Fayad, Le mouvement des organes à risque dû à la respiration doit-il être pris en compte en radiothérapie en plus du déplacement de la tumeur, Journée des Jeunes Chercheurs à l'UFR de Médecine de Brest 2013.

Autre

Participation à la nuit des chercheurs 2013.

Bibliographie

- [1] Multileaf collimators : MilleniumTM, mlc. <http://newsroom.varian.com/index.php?s=31899&mode=gallery&cat=2473>,. Accès : 06-08-2015.
- [2] Dupin M and Gonzalez J. Cyclotrons et synchrotrons : gestion et applications médicales. Projet d'Intégration and MASTER Management des Technologies en Santé (MTS) and UTC ; http://www.utc.fr/~farges/master_mts/2005_2006/projets/cyclotron/cyclo-ht2.html,, 2005-2006.
- [3] Spiro dynr'x : Contrôle de la respiration en radiothérapie. <http://www.sdx.fr/presentation-3-fr.html>,. Accès : 16-10-2015.
- [4] Stereotactic body radiation therapy (sbirt). <http://www.orfit.com/en/stereotactic-body-radiation-therapy-sbirt/>,. Accès : 18-09-2015.
- [5] Cyberknife image. http://images.google.fr/imgres?imgurl=http://www.illinoisck.com/userfiles/blog/CK3.jpg&imgrefurl=http://www.illinoisck.com/news/treatment-approach-cyberknife-and-chemotherapy/&h=1709&w=2400&tbid=xW8aADHG8JAfOM:&docid=f41SAPeC2QYCCM&ei=1DhbVr3NGoe1a9mmn4gN&tbm=isch&iact=rc&uact=3&page=1&start=0&ndsp=12&ved=0ahUKEwi9h57_lrbJAhWH2hoKHVnTB9EQrQMIKTAB. Accès : 10-09-2015.
- [6] « mhi vero 4drt » appareil de radiothérapie avec système de suivi dynamique. mise en service pour le traitement des cancers à l'ibri and établissement hospitalier au japon. <http://www.mhie.com/fr/press/~706769643d313136.aspx>,. Accès : 29-11-2015.
- [7] Exactrac image. http://images.google.fr/imgres?imgurl=https://i.ytimg.com/vi/T2iVXjEm4WY/maxresdefault.jpg&imgrefurl=https://www.youtube.com/watch%3Fv%3DT2iVXjEm4WY&h=1080&w=1920&tbid=dBY46_NDmdgnZM:&docid=VuIbpep-SNju4M&ei=4yNbVv-sJse7atjJjYgH&tbm=isch&iact=rc&uact=3&page=1&start=0&ndsp=17&ved=0ahUKEwi_qoCDg7bJAhXHnRoKHdhkA3EQrQMINTAI,. Accès : 29-11-2015.
- [8] Les chiffres des cancers dans le monde et en france. http://www. Roche.fr/home/nos_medicaments/oncologie/Chiffres_cles_du_cancer.html,. Accès : 14-06-2014.

- [9] Les traitements des cancers. Ligue contre le cancer, <https://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/traitements-cancers.pdf>, Mars 2009. Accès : 30-06-2014.
- [10] <http://holvoet.free.fr/Voyage/radioactivity/historique.htm>. Acces : 10-07-2015.
- [11] Mayles P, Nahum A, and Rosenwald JC, editors. *Handbook of the radiotherapy physics : Theory and Practice*. Taylor&Francis, 2007.
- [12] Michel-Langlet P, Raoul Y, and Martin D. *Oncologie radiothérapique*. Masson, 1998.
- [13] Mazon JJ, Locoche T, and Maugis A. *Techniques d'irradiation des cancers*. Vigot, 1992.
- [14] Mazon JJ, Maugis A, Barret C, and Mornex F. *Techniques d'irradiation des cancers : La radiothérapie conformationnelle*. Number 2. Maloine, 2008.
- [15] Situation de la radiothérapie en 2010. INCa, www.e-cancer.fr/content/download/99788/.../file/RAPSITRTH11.pdf, Mars 2011. Accès : 30-06-2014.
- [16] Grubbe E. Priority in the therapeutic use of x-rays. *Radiology*, 21(2) :156–162, 1933.
- [17] UC San Diego and School of Medecine. History of radiation therapy. <http://healthsciences.ucsd.edu/som/radiation-medicine/about/Pages/history-radiation-therapy.aspx>. Accès : 10-07-2015.
- [18] Markel H. How playing with dangerous x-rays led to the discovery of radiation treatment for cancer. <http://www.pbs.org/newshour/updates/emil-grubbe-first-use-radiation-treat-breast-cancer/>, 2015. Acces : 09-07-2015.
- [19] Lartigo E. *Radiothérapie oncologique : Concepts and techniques et applications cliniques*. John Libbey Eurotext, 2009.
- [20] Kilby W, Doonley JR, Kuduvalli G, Sayeh S, and Maurer CR. The cyberknife[®], robotic surgery system in 2010. *Technology in cancer research & treatment*, 9(5) :433–452, 2010.
- [21] Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique : place de l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques (radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique) dans le traitement de pathologies non cancéreuses. tome 1 : Les méningiomes. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/rapport__tome_i_radiotherapie_meningiomes.pdf, 2011. Acces : 08-08-2015.
- [22] Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, Paliwal B, and Kinsella T. Tomotherapy : a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med. Phys.*, 20(6) :1709–1719, 1993.
- [23] www.chups.jussieu.fr/poly/cancero/POLY.chap.5.html. Acces : 08-06-2015.

- [24] Cancer : de la rémission à la guérison. site internet de la Fondation contre le cancer : <http://www.cancer.be/cancer-de-la-r%C3%A9mission-%C3%A0-la-gu%C3%A9rison>,. Acces : 08-08-2015.
- [25] Olch AJ, Gerig L, Li H, Mihaylov I, and Morgan A. Dosimetric effects caused by couch tops and immobilization devices : Report of aapm task group 176. *Med. Phys.*, 41(6) :061501, 2014.
- [26] Report 50 : Prescribing and recording and reporting photon beam radiotherapy. Technical report, ICRU, 1993.
- [27] Report 62 : Prescribing and recording and reporting photon beam radiotherapy (supplement to icru report 50). Technical report, ICRU, 1999.
- [28] Argo et al. Cancer bronchique non à petite cellules. *Cancer Radiothérapie*, 14 :S61–S73, 2010.
- [29] Stroom JC and Storchi PRM. Automatic calculation of three-dimensional margins around treatment volumes in radiotherapy planning. *Med. Phys.*, 42(4) :745–755, 1997.
- [30] Dillenseger JP and Moerschel E. *Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie : quand la théorie éclaire la pratique*. Masson, 2009.
- [31] Rosenwald JC, Bovalet L, Mazurier J, and Métayer C. Rapport sfpm 27 : Recommandations pour la mise en service et l'utilisation d'un système de planification de traitement en radiothérapie (tps). http://www.sfpm.fr/download/fichiers/docs_sfpm/sfpm_2010-27_assurance-qualite-tps.pdf,, 2010. Acces : 29-07-2015.
- [32] Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W, and Urie M. Dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21(1) :71–78, 1991.
- [33] Chen GTY, Austin-Seymour M, Castro JR, Collier JM, Lyman JT, Pitluck S, Saunders WM, and Zink SR. Dose volume histograms in treatment planning evaluation of carcinoma of the pancreas. In *Eight International Conference on Uses of Computers in Radiation Therapy and IEEE*.
- [34] Niemierko A and Goitein M. Random sampling fo evaluating treatment plans. *Med. Phys.*, 17(5) :753–762, 1990.
- [35] Kooy HM, Nedzi LA, Alexander III, E, and Loeffler JS. Dose-volume histogram computations for small intracranial volumes. *Med. Phys.*, 20(3) :755–760, 1993.
- [36] Feuvret L, Noël G, Nauraye C, Garcia P, and Mazon JJ. Index de conformation et radiothérapie. *Cancer Radiothérapie*, 8 :108–119, 2004.
- [37] Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, and et al. Radiation therapy oncology group : radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 9 :27–1231, 1993.

- [38] Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, and et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumor and brain metastases : final report of rtog protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 8 :47–291, 2000.
- [39] Lefkopoulos D, Dejean C, El-Balma H, Platoni K, Grandjean P, Foulquier JN, and et al. Determination of dose-volumesparameters to characterisethe conformity of stereotactic treatment plans. In *Proc of the XIIIth Intern conf on "Computers in Radiation Therapy" and XIIIth ICCR*, volume 8, page 356, 2000.
- [40] Lefkopoulos D, Schlienger M, Touboul E, Hancilar T, Merienne L, Mitsoura H, and et al. Quantitative evaluation of treatment planning for linac multi-isocentric radiosurgery. In *Proc of the XIth Intern conf on "Computers in Radiation Therapy" and XIth ICCR*, volume 7, page 296, 1994.
- [41] Lomax NJ and Scheib SG. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 19 :55–1409, 2003.
- [42] Van'T Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH, and Van Der ZW. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation : application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 6 :37–731, 1997.
- [43] Baltas D, Kolotas C, Geramani K, Mould RF, Ioannidis G, Kekchidi M, and et al. A conformal index (coin) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 24 :40–515, 1998.
- [44] Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions : A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys*, 24(1) :103–110, 1997.
- [45] Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose (eud). *Med. Phys.*, 26(6) :1100, 1999.
- [46] Zhou SM, Das SK, Wang Z, Sun X, and Dewhirst M. Self-consistent tumor control probability and normal tissue complication probability models based on generalized eud. *Med. Phys.*, 34(7) :2807–2814, 2007.
- [47] Mauro F Arcangeli G, D'Angelo L, Marino C, and Benassi M. Mathematical models of cell survival after ionizing radiation : Application to radiotherapy planning. *Health Physics*, 57 :355–361, 1989.
- [48] Niemierko A and Goitein M. Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor. *Radiotherapy and Oncology*, 29(2) :140–147, 1993.
- [49] Breen SL, Craig T, Bayley A, O'Sullivan B, Kim J, and Jaffray D. Spinal cord planning risk volumes for intensity-modulated radiation therapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(1) :321–325, 2006.
- [50] Suzuki M, Nishimura Y, Nakamatsu K, Okumura M, Hashiba H, Koike R, Kanamori S, and Shibata T. Analysis of interfractional set-up errors and intrafractional organ motions during imrt for head and

- neck tumors to define an appropriate planning target volume (ptv)- and planning organs at risk volume (prv)-margins. *Radiotherapy and Oncology*, 78 :283–290, 2006.
- [51] McKenzie A, van Herk M, and Mijnheer B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 62 :299–307, 2002.
- [52] Stroom JC and Heijmen BJM. Limitation of the planning organ at risk volume (prv) concept. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66(1) :279–286, 2006.
- [53] Schöffel et al. Accuracy of a commercial optical 3d surface imaging system for realignment of patients for radiotherapy of the thorax. *Physics in Medicine and Biology*, 52 :3949–3963, 2007.
- [54] Bert C, Metheany KG, Doppke K, and Chen GTY. A phantom evaluation of a stereo-vision surface imaging system for radiotherapy patient setup. *Medl Phys*, 32(9) :2753–2762, 2005.
- [55] Willoughby T, Lehmann J, Bencomo JA, Jani SK, Santanam L, Sethi A, and et al. Quality assurance for nonradiographic radiotherapy localization and positioning systems : report of task group 147. *Med Phys.*, 39 :1728–1747, 2012.
- [56] Pallotta et al. A phantom evaluation of sentinelTM, and a commercial laser/camera surface imaging system for patient setup verification in radiotherapy. *Med Phys*, 39 :706–712, 2012.
- [57] Moser T, Habl G, Uhl M, Schubert K, Sroka-Perez G, Debus J, Herfarth K, and Karger CP. Clinical evaluation of a laser surface scanning system in 120 patients for improving daily setup accuracy in fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(3) :846–853, 2013.
- [58] Wentz T. *Utilisation d'une caméra Temps-de-Vol pour la gestion des mouvements en radiothérapie externe*. PhD thesis, Télécom Bretagne - Ecole doctorale SICMA, 2013.
- [59] Kinect hardware. <https://dev.windows.com/en-us/kinect/hardware>,. Accès : 05-10-2015.
- [60] Hanley et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors : the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45 :603–611, 1999.
- [61] Dawson LA, Brock KK, Kazankian S, Fitch D and McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK, and Balter J. The reproductibility of organ position using active breathing control (abc) during liver radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51(5) :1410–1421, 2001.
- [62] Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rozenzweig K, Mychalczak B, Schwartz LH, Gloggipler PJ, Lutz W, Ling CC, Leibel SA, Fuks Z, and Kutcher GJ. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors : the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45(3) :603–611, 1999.

- [63] Heinzerling JH, Anderson JF, Papiez L, Boike T, Chien S, Zhang G, Abdulrahman R, and Timmerman R. Four-dimensional computed tomography scan analysis of tumor and organ motion at varying levels of abdominal compression during stereotactic treatment of lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(5) :1571–1578, 2008.
- [64] Case R, Sonke J-J, Moseley DJ, Kim J, Brock KK, and Dawson LA. Inter- and intrafraction variability in liver position in non-breath-hold stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75(1) :302–308, 2009.
- [65] Eccles CL, Patel R, Simeonov AK, Lockwood G, Math M, Haider M, and Dawson LA. Comparison of liver tumor motion with and without abdominal compression using cine-magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79(2) :602–608, 2011.
- [66] Eccles CL, Dawson LA, Moseley JL, and Brock KK. Interfraction liver shape variability and impact on gtv position during liver stereotactic radiotherapy using abdominal compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80(3) :938–946, 2011.
- [67] Korreman SS, Pedersen AN, Nottrup TJ, Specht L, and m H Nystr^o. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer : Comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiotherapy and Oncology*, 76 :311–318, 2005.
- [68] Korreman SS, Nottrup TJ, and Boyer AL. Respiratory gated beam delivery cannot facilitate margin reduction and unless combined with respiratory correlated image guidance. *Radiotherapy and Oncology*, 86 :61–68, 2008.
- [69] Willoughby TR, Kupelian PA, Pouliot J, Shinohara K, Aubin M, Roach M, Skrumeda LL, Balter JM, Litzenberg DW, Hadley SW, Wei JT, and Sandler HM. 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) :528–534, 2006.
- [70] Kupelian PA, Willoughby TR, Mahadevan A, Djemil T, Weinstein G, Jani S, Enke C, Solberg T, Flores N, Liu D, Beyer D, and Levine L. Multi-institutional clinical experience with the calypso system in localization and continuous and real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(4) :1088–1098, 2007.
- [71] ASTRO. *Etat de l'art en radiothérapie*, 2009.
- [72] D'Souza WD, Naqvi SA, and Yu CX. Real-time intra-fraction-motion tracking using the treatment couch : a feasibility study. *Physics in Medicine and Biology*, 50(17) :4021–4033, 2005.
- [73] Keall JP, Kini VR, Vedam SS, and Mohan R. Motion adaptive x-ray therapy : a feasibility study. *Physics in Medecine and Biology*, 46(1) :1–10, 2001.

- [74] Papiez L, Rangaraj D, and Keall JP. Real-time dmlc imrt delivery for mobile and deforming targets. *Med. Phys.*, 32(9) :3037–3048, 2005.
- [75] Zhang T, Jeraj R, and Keller H. Treatment plan optimization incorporating respiratory motion. *Med. Phys.*, 31(6) :1576–1586, 2004.
- [76] Zhang T, Lu W, Olivera GH, Keller H, Jeraj R, Manon R, Mehta M and Mackie TR, and Paliwal B. Breathing-synchronized delivery : A potential four-dimensional tomotherapy treatment technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(5) :1572–1578, 2007.
- [77] Tewatia D, Zhanga T, Tome W, Paliwal B, and Metha M. Breathing-synchronized delivery : A potential four-dimensional tomotherapy treatment technique. *Med Phys*, 33(11) :4330–4336, 2006.
- [78] Alasti H, Cho YB, Vandermeer A D, Abbas A, Norrlinger B, Shubbar S, and Bezjak A. A novel four-dimensional radiotherapy method for lung cancer : imaging and treatment planning and delivery. *Physics in Medecine and Biology*, 51 :3251–3267, 2006.
- [79] Webb S. The effect on imrt conformality of elastic tissue movement and a practical suggestion for movement compensation via the modified dynamic multileaf collimator (dmlc) technique. *Physics in Medecine and Biology*, 50(6) :1163–1190, 2005.
- [80] Webb S and Binnie DM. A strategy to minimize errors from differential intrafraction organ motion using a single configuration for a ‘breathing’ multileaf collimator. *Physics in Medecine and Biology*, 51(18) :4517–4531, 2006.
- [81] McQuaid D and Webb S. Imrt delivery to a moving target by dynamic mlc tracking : delivery for targets moving in two dimensions in the beam’s eye view. *Physics in Medecine and Biology*, 51(19) :4819–4839, 2006.
- [82] McClelland JR, Webb S, McQuaid D, Binnie DM, and Hawkes DJ. Tracking ‘differential organ motion’ with a ‘breathing’ multileaf collimator : magnitude of problem assessed using 4d ct data and a motion-compensation strategy. *Physics in Medecine and Biology*, 52(16) :4805–4826, 2007.
- [83] Schlaefel A, Fisseler J, Dieterich S, Shiomi H, Cleary K, and Schweikard A. Feasibility of four-dimensional conformal planning for robotic radiosurgery. *Med Phys*, 32(12) :3786–3792, 2005.
- [84] Suh Y. *Development and investigation of intensity-modulated radiation therapy treatment planning for four-dimensional anatomy*. PhD thesis, Humanities and Sciences and Virginia Commonwealth University, 2009.
- [85] Suh Y, Weiss E, Zhong H, Fatyga M, Siebers JV, and Keall JP. A deliverable four-dimensional radiation therapy-planning method for dynamic multileaf collimator tumor tracking delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71(5) :1526–1536, 2008.

- [86] Suh Y, Sawant A, Venkat R, and Keall JP. 4d imrt treatment planning using a dmlc motion-tracking algorithm. *Physics in Medicine and Biology*, 54(12) :3821–3835, 2009.
- [87] Tracke M, Nill S, and Oelfke U. Real-time tracking of tumor motions and deformations along the leaf travel direction with the aid of a synchronized dynamic mlc leaf sequencer. *Physics in Medicine and Biology*, 52(22) :N505–N512, 2007.
- [88] Tracke M, Nill S, Krauss A, and Oelfke U. Real-time tumor tracking : Automatic compensation of target motion using the siemens 160 mlc. *Medical Physics*, 37(2) :753–761, 2010.
- [89] Keall JP, Colvill E, O’Brien R, Ng JA, Poulsen PR, Eade T, Kneebone A, and Booth JT. The first clinical implementation of electromagnetic transponder-guided mlc tracking. *Med Phys*, 41, 2014.
- [90] Fayad H. *Modélisation du mouvement respiratoire pour l’utilisation dans le diagnostic et la radiothérapie*. PhD thesis, Université de Bretagne Occidentale - Ecole doctorale SICMA, 2011.
- [91] McClelland JR, Hawkes DJ, Schaeffter T, and King AP. Respiratory motion models : A review. *Medical Image Analysis*, 17 :19–42, 2013.
- [92] Chetty IJ, Rosu M, McShan DL, Fraass BA, Balter JM, and Ten Haken RK. Accounting for center-of-mass target motion using convolution methods in monte carlo-based dose calculations of the lung. *Med Phys*, 31(4) :925–932, 2004.
- [93] Wu H, Sharp GC, Salzberg B, Kaeli D, Shirato H, and Jiang SB. A finite state model for respiratory motion analysis in image guided radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 49(23) :5357–5372, 2004.
- [94] Brewer J, Betke M, Gierga D, and Chen G. Realtime 4d tumor tracking and modeling from internal and external fiducials in fluoroscopy. *Lecture Note in Computer Science*, 3217(89) :594–601, 2004.
- [95] Sahih A, Haas O, Burnham K, and Mills J. Organ motion modelling and prediction for adaptive radiotherapy. *In Proceeding IAR-ACD*, 2(89) :211–216, 2005.
- [96] Seppenwoolde Y, Berbeco R, Nishioka S, Shirato H, and Heijmen B. Accuracy of tumour motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system : A simulation study. *Med. Phys.*, 16(89) :2774–2784, 2007.
- [97] Low D, Parikh P, Lu W, Dempsey J, Wahab S, Hubenschmidt J, Nystrom M, Handoko M, and Bradley J. Novel breathing motion model for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63 :921–929, 2005.
- [98] Khamene A, Warzelhan J, Vogt S, Elgort D, Chefd’Hotel C, Duerk J, Lewin J, Wacker F, and Sauer F. Characterization of internal organ motion using skin marker positions. *MICCAI*, 90 :526–533, 2004.
- [99] Sarut D, Boldea V, Miguet S, and Ginestet C. Simulation of four-dimensional ct images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold ct scans. *Medical Physics*, 33(3) :605–617, 2006.

-
- [100] Schreiber E, Chen G, and Xing L. Image interpolation in 4d ct using a bspline deformable registration model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(5) :1537–1550, 2006.
- [101] von M Sö, Birkner M, Yan D, and Alber M. Modelling individual geometric variation based on dominant eigenmodes of organ deformation : implementation and evaluation. *Physics in Medicine and Biology*, 50(4) :5893–5908, 2005.
- [102] Zeng R, Fessler J, and Balter J. Respiratory motion estimation from slowly rotating x-ray projections : theory and simulation. *Med. Phys.*, 32(4) :984–991, 2005.
- [103] Zeng R, Fessler J, and Balter J. Estimating 3-d respiratory motion from orbiting views by tomographic image registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(2) :153–163, 2007.
- [104] Yang D, Lu W, Low D, Deasy J, Hope A, and El Naqa I. 4d-ct motion estimation using deformable image registration and 5d respiratory motion modeling. *Med. Phys.*, 35(10) :4577–4590, 2008.
- [105] Liu X, Saboo RR, Pizer SM, and Mageras GS. A shape-navigated image deformation model for 4d lung respiratory motion estimation. *Proc. IEEE Int. Symp. Biomed. Imag.*, 28 :875–878, 2009.
- [106] Zhang Q, Pevsner A, Hertanto A, HU YC, Rosenzweig KE, Ling CC, and Mageras GS. A patient-specific respiratory model of anatomical motion for radiation treatment planning. *Medical Physics*, 34(12) :4772–4781, 2007.
- [107] McClelland JR, Blackall JM, Tarte S, Chandler AC, Hughes S, Ahmad S, Landau DB, and Hawkes DJ. A continuous 4d motion model from multiple respiratory cycles for use in lung radiotherapy. *Medical Physics*, 33(9) :3348–3358, 2006.
- [108] Fayad H, Pan T, Roux C, Cheze-Le-Rest C, Pradier O, and Visvikis D. 2d-spline patient specific model for use in radiation therapy. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro*, pages 590–593, 2009.
- [109] Fayad H, Pan T, Pradier O, and Visvikis D. Patient specific respiratory motion modeling using a 3d patient’s external surface. *Medical Physics*, 36(6) :3386–3395, 2012.
- [110] Fayad H, Pan T, Roux C, and Visvikis D. A generic respiratory motion model for motion correction in pet/ct. *In Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC) and IEEE*, page 2455–2458, 2010.
- [111] Fuerst B, Mansi T, Zhang J, Khurd P, Declerck J, Boettger T, Navab N, Bayouth J, Comaniciu D, and Kamen A. A personalized biomechanical model for respiratory motion prediction. *In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI*, pages 566–573, 2012.
- [112] Fuerst B, Mansi T, Carnis F, Salzle M, Zhang J, Declerck J, Boettger T, Bayouth J, Navab N, and Kamen A. Patient-specific biomechanical model for the prediction of lung motion from 4-d ct images. *IEEE transactions on Medical Imaging*, 34(2) :599–607, 2015.

- [113] Zhong H, Kim J, Li H, Nurushev T, Movsas B, and Chetty IJ. A finite element method to correct deformable image registration errors in low-contrast regions. *Physics in Medicine and Biology*, 57(11) :3499–3515, 2012.
- [114] Samavati N, Velec M, and Brock K. A hybrid biomechanical intensity based deformable image registration of lung 4dct. *Physics in Medicine and Biology*, 60(8) :3359–3373, 2015.
- [115] Marx M, Ehrhardt J, Werner R, Schlemmer H-P, and Handels H. Simulation of spatiotemporal ct data sets using a 4d mri-based lung motion model. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 9(3) :401–409, 2014.
- [116] Fayad H, Buerger C, Tsoumpas C, Cheze-Le-Rest C, and Visvikis D. A generic respiratory motion model based on 4d mri imaging and 2d image navigators. *In Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSSIMIC) and IEEE*, pages 4058–4061, 2012.
- [117] Bar-Itzhack IY. New method for extracting the quaternion from a rotation matrix. *Journal of guidance and control and dynamics*, 23 :1085–1087, 2000.
- [118] Besl PJ and McKay ND. Method for registration of 3-d shapes. *IEEE transactions of pattern analysis and machine intelligence*, 14 :239–256, 1992.
- [119] Fayad H, Pan T, Clement J-F, and Visvikis D. Technical note : Correlation of respiratory motion between external patient surface and internal anatomical landmarks. *Med. Phys.*, 38 :3157–3164, 2011.
- [120] Fayad H, Pan T, Pradier O, and Visvikis D. Patient specific respiratory motion modeling using a 3d patient’s external surface. *Med Phys*, 6 :3386–3395, June 2012.
- [121] Fassi A, Schaerer J, Fernandes M, Riboldi M, Sarrut D, and Baroni G. Tumor tracking method based on a deformable 4d ct breathing motion model driven by an external surface surrogate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 88(1) :182–188, 2014.
- [122] Varian Medical Systems. *Manuel de référence technique TrueBeam - Volume 2 : Imagerie*, 2014.
- [123] Lee S, Wolberg G, and Shin SY. Scattered data interpolation with multilevel b-splines. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 3 :228–244, 1997.
- [124] Wentz T, Fayad H, Bert J, Pradier O, Clement J-F, Vourch S, Boussion N, and Visvikis D. Accuracy of dynamic patient surface monitoring using a time-of-flight camera and b-spline modeling for respiratory motion characterization. *Phys. Med. Biol.*, 57 :4175–4193, 2012.
- [125] Piatti D and Rinaudo F. Sr-4000 and camcube3.0 time of flight (tof) cameras : Tests and comparison. *Remote Sensing*, 4(4) :1069–1089, 2012.

- [126] Admiraal MA, Schuring D, and Hurkmans CW. Dose calculations accounting for breathing motion in stereotactic lung radiotherapy based on 4d-ct and the internal target volume. *Radiotherapy and Oncology*, 86(1) :55–60, 2008.
- [127] Seco J, Sharp GC, Wu Z, Gierga D, Buettner F, and Paganetti H. Dosimetric impact of motion in free-breathing and gated lung radiotherapy : A 4d monte carlo study of intrafraction and interfraction effects. *Med. Phys.*, 35(1) :356–366, 2008.
- [128] Mechalakos J, Yorke E, Mageras GS, Hertanto A, Jackson A, Obcemea C, Rosenzweig K, and Ling CC. Dosimetric effect of respiratory motion in external beam radiotherapy of the lung. *Radiation Oncology*, 71 :191–200, 2004.
- [129] Wang W, Li JB, Hu HG, Li FX, Xu M, Sun T, and Lu J. Correlation between target motion and the dosimetric variance of breast and organ at risk during whole breast radiotherapy using 4dct. *Radiation Oncology*, 8 :111, 2013.
- [130] Tezcanli EK, Goksel EO, Yildiz E, Garipagaoglu M, Senkesen O, Kucucuk H, Sengoz KM, and Aslay I. Does radiotherapy planning without breath control compensate intra-fraction heart and its compartments' movement ? *Breast Cancer Res Treat*, 126(1) :85–92, 2011.
- [131] Bedi C, Kron T, Willis D, Hubbard P, Milner A, and Chua B. Comparison of radiotherapy treatment plans for left-sided breast cancer patients based on three- and four-dimensional computed tomography imaging. *Clinical Oncology*, 23 :601–607, 2011.
- [132] Casamassima F, Cavedon C, Francescon P, Stancanello J, Avanzo M, Cora S, and Scalchi P. Use of motion tracking in stereotactic body radiotherapy : Evaluation of uncertainty in off-target dose distribution and optimization strategies. *Acta Oncologica*, 45 :943–947, 2006.
- [133] Zou W, Yin L, Corradetti MN, Kirl M, Munbodh R, Fang P, Jabbour SK, Simone II CB, Yue NJ, Rengan R, and Teo B-KK. Dynamic simulation of motion effects in imat lung sbrrt. *Radiation Oncology*, 9 :225, 2014.
- [134] Colgan R, McClelland J, McQuaid D, Evans PM, Hawkes D, Brock J, Landau D, and Webb S. Planning lung radiotherapy using 4d ct data and a motion model. *Physics in Medecine and Biology*, 53 :5815–5830, 2008.
- [135] Lu X-Q, Shanmugham LN, Mahadevan A, Nedeia E, Stevenson MA, Kaplan I, Wong ET, La Rosa S, Wang F, and Berman SM. Organ deformation and dose coverage in robotic respiratory-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71(1) :281–289, 2008.
- [136] Chan MKH, Kwong DLW, Ng SCY, Tam EKW, and Tong ASM. Investigation of four-dimensional (4d) monte carlo dose calculation in real-time tracking stereotactic body radiotherapy for lung cancers. *Med Phys*, 39(9) :5479–5487, 2012.

- [137] Chan MKH, Kwong DLW, Tam EKW, Tong ASM, and Ng SCY. Quantifying variability of intrafractional target motion in stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 14(5) :140–151, 2013.
- [138] Huang T-C, Liang J-A, Dilling T, Wu T-H, and Zhang G. Four-dimensional dosimetry validation and study in lung radiotherapy using deformable image registration and monte carlo techniques. *Radiation Oncology*, 5 :45, 2010.
- [139] Watkins WT, Moore JA, Gordon J, Hugo GD, and Siebers JV. Multiple anatomy optimization of accumulated dose. *Med Phys*, 41(11) :111705, 2014.
- [140] Li X, Wang X, and Li Y and Zhang X. A 4d imrt planning method using deformable image registration to improve normal tissue sparing with contemporary delivery techniques. *Radiation Oncology*, 6 :83, 2011.
- [141] Suh Y, Dieterich S, Cho B, and Keal PJ. An analysis of thoracic and abdominal tumour motion for stereotactic body radiotherapy patients. *Physics in Medicine and Biology*, 53(13) :3623–3640, 2008.
- [142] Van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MR, Graveland WJ, and Senan S. Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors : a 3d analysis of data generated from multiple ct scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(2) :348–354, 2003.
- [143] Stevens CW, Munden RF, Forster KM, Kelly JF, Liao Z, Starkschall G, Tucker S, and Komaki R. Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size and tumor location and pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51(1) :62–68, 2001.
- [144] De Xivry JO, Janssens G, Bosmans G, De Craene M, Dekker A, Buijsen J, Van Baardwijk A, De Ruyscher D, Macq B, and Lambin P. Tumour delineation and cumulative dose computation in radiotherapy based on deformable registration of respiratory correlated ct images of lung cancer patients. *Clinical Oncology*, 85(2) :232–238, 2007.
- [145] Ahunbay E and Li AX. Investigation of the reliability and accuracy and efficiency of gated imrt delivery with a commercial linear accelerator. *Med. Phys.*, 34(7) :2928–2938, 2007.
- [146] Guo B, Xu XG, and Shi C. Real time 4d imrt treatment planning based on a dynamic virtual patient model : Proof of concept. *Med. Phys.*, 38(5) :2639–2650, 2011.
- [147] Kybic J and Unser M. Fast parametric elastic image registration. *IEEE Transaction on Image processing*, 12(11) :1427–1442, 2003.
- [148] Vedam SS, Kini VR, Keall PJ, Ramakrishnan V, Mostafavi H, and Mohan R. Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker. *Med. Phys.*, 30(4) :505–513, 2003.

- [149] Kanoulas E, Aslam JA, Sharp GC, Berbeco RI, Shirato H, and Jiang SB. Derivation of the tumor position from external respiratory surrogates with periodical updating of the internal/external correlation. *Phys. Med. Biol.*, 52(17) :5443–5456, 2007.
- [150] Beddar AS, Kainz K, Briere TM, Tsunashima Y, Pan T, Prado K, Mohan R, Gillin M, and Krishnan S. Correlation between internal fiducial tumor motion and external marker motion for liver tumors imaged with 4d-ct. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 67(2) :630–638, 2007.
- [151] Yeo IJ, Jung JW, Chew M, Kim JO, Wang B, DiBiase S, Zhu Y, and Lee D. Dose reconstruction for intensity-modulated radiation therapy using a non-iterative method and portal dose image. *Physics in Medical and Biology*, 54(17) :5223, 2009.
- [152] Autret L, Bert J, Lemaréchal Y, Desbat L, and Visvikis D. 3d dose reconstruction in external beam radiotherapy using portal imaging., 2015.
- [153] Wai P, Zhao Y, Zheng N, and Zhu S-C. Modeling 4d human-object interactions for event and object recognition. *IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)*, pages 3272–3279, 2013.
- [154] Padilla L, Pearson EA, and Pelizzari CA. Collision prediction software for radiotherapy treatments. *Medical Physics*, 42(11) :6448–6456, 2015.
- [155] Loy Rodas N and Padoy N. Seeing is believing : increasing intraoperative awareness to scattered radiation in interventional procedures by combining augmented reality and monte carlo simulations and wireless dosimeters. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 10(8) :1181–1191, 2015.
- [156] Apeke S. Multi-scale modeling and oxygen impact simulation on temporal evolution of rectum cancer treatment by radiotherapy. Dynamics and Control of Tumor Growth Workshop, November 2015.

Radiothérapie 4D et optimisation des traitements : Prise en compte des mouvements inter- et intrafractions

La radiothérapie, qui représente un des traitements principaux des cancers, consiste à détruire les cellules tumorales par des radiations. Elle est délivrée sur plusieurs séances et nécessite une précision de plus en plus importante dans la localisation de la tumeur pour ne pas endommager les tissus sains avoisinants par des doses toujours plus élevées. Deux enjeux sont alors cruciaux : le positionnement quotidien du patient et le suivi de sa tumeur si celle-ci est mobile. Dans ce travail, nous abordons ces deux points en proposant tout d'abord un système de repositionnement précis et non irradiant. Ce système est composé de deux caméras temps de vol qui permettent une acquisition surfacique du patient à une fréquence pouvant atteindre les 50 Hz. Nous proposons ensuite une nouvelle approche de traitement prenant en compte les mouvements de la tumeur et des tissus sains tout en gardant à l'esprit que le temps de délivrance de traitement ne doit pas être trop augmenté. Nous combinons alors une irradiation par modulation d'intensité qui protège les tissus non tumoraux avec une irradiation délivrée sur une seule phase respiratoire. La nouveauté consiste ici à reproduire ce schéma sur plusieurs phases afin de stopper l'irradiation un minimum de temps par cycle respiratoire et donc d'achever la délivrance du traitement plus rapidement. Nous terminons par l'évaluation d'un modèle respiratoire créé et appliqué à nos données cliniques qui pourrait, couplé au système et au traitement proposés dans cette thèse, augmenter leurs performances en fournissant des informations anatomiques en temps réel.

Mots clés : Radiothérapie, mouvements du patient, mouvements respiratoires, repositionnement, temps de vol, recalages, ICP, modèle respiratoire, plans de traitement, dosimétrie, traitement de l'image

4D radiotherapy and treatment optimization: accounting for inter and intra fraction motions

Radiation therapy is one of the principal cancer treatments which uses radiations to kill cancerous cells. It is delivered over several days and requires an increasing tumor location accuracy in order irradiate well the tumor while protecting the surrounding healthy tissues. Therefore, we have to deal with two major issues: daily patient positioning and tumor motion management. As a first step, we propose an accurate non irradiant system for patient positioning. This system is composed of two time of flight cameras which acquire the patient surface at a frequency of 50 Hz. Then, we suggest a new treatment method that accounts for tumor and healthy tissue motion without increasing treatment duration. For this purpose, we combine an intensity modulated radiation therapy to the gating technique that delivers radiations on a unique respiratory phase. Our contribution consists on reproducing this scheme on several phases while increasing irradiation time efficiency. Finally, we evaluate a breathing model created and validated on our clinical datasets. This model, if coupled with our previous developments, could improve their accuracy by offering a real-time anatomical motion tracking.

Keywords: Radiotherapy, patient motion, breathing motion, patient positioning, time of flight, registrations, ICP, breathing model, treatment plans, dosimetry, image processing