



HAL
open science

Le temps et le mouvement en Physique Médicale

Luc Simon

► **To cite this version:**

Luc Simon. Le temps et le mouvement en Physique Médicale. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paul Sabatier (Toulouse 3), 2018. tel-01891257

HAL Id: tel-01891257

<https://theses.hal.science/tel-01891257v1>

Submitted on 9 Oct 2018

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 Toulouse



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole



École doctorale n° 323 : Génie Electrique, Electronique,
Télécommunications

Habilitation à Diriger des Recherches

MÉMOIRE

délivré par

Université Toulouse III - Paul Sabatier

présenté et soutenu publiquement par

Luc SIMON

le 27 septembre 2018

Le temps et le mouvement en Physique Médicale

Jury

Mme Isabelle BERRY,	Professeur	Président
M. Grégory DELPON,	Physicien Médical, HDR	Rapporteur
Mme Régine GSCHWIND,	Professeur	Rapporteur
M. Vincent METIVIER,	Professeur	Rapporteur
M. Xavier FRANCERIES,	MCU, HDR	Directeur de Recherche

CRCT - INSERM UMR 1037, 2 Avenue Hubert Curien, 31100 Toulouse, France

IUCT - 1 Av. Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France

H
D
R

Avant propos

Ma carrière a été mouvementée. Je n'ai pas suivi une trajectoire rectiligne et j'ai côtoyé, avant de m'établir dans mon métier, plusieurs univers scientifiques dans le domaine de la Physique Médicale mais pas uniquement. Si cela n'a pas été sans peine (et je remercie mes parents de m'avoir fait confiance durant mes longues études) cela m'a permis d'acquérir une culture particulière et singulière. Les hasards de la vie m'ont d'abord fait passer une Maîtrise de Chimie physique à l'Université Paul Sabatier. Ce domaine ne me passionnait pas. Mais j'y ai découvert un certain goût pour la programmation scientifique et j'ai gardé depuis cette Maîtrise des connaissances avancées sur la structure électronique de la matière et sur l'instrumentation permettant de la caractériser. Je dois être un des rares physiciens médicaux ayant pu « observer » des atomes par microscopie à effet tunnel.

Changement de cap l'année suivante je m'inscris à l'IUP de Technologies et Méthodologies Médicales. Pour la petite histoire j'avais complètement raté l'entretien d'entrée et je n'étais même pas sur liste d'attente. Je remercie encore l'étudiante qui à l'époque s'est finalement désistée... Moins académique mais plus ancrée dans les applications et l'ingénierie, le format de cette formation me convient mieux : petite promotion, bons intervenants extérieurs (avec par exemple des DRH, des syndicalistes, ...). Ces IUP se situaient entre la rigueur scientifique des universitaires et le dynamisme des écoles d'ingénieurs. N'étant ni l'un ni l'autre ils ont malheureusement disparu. Mais je garde parfaitement en mémoire plusieurs cours dont par exemple les bases de l'IRM par le Dr Vincensini ou le cours étonnant de M. Geoffroy sur les analogies entre asservissements électroniques et biologiques.

A la sortie de cet IUP, M. Morucci prenait quelques étudiants pour son DEA de Physique Médicale (le seul à l'époque, celui de Daniel Blanc). J'y suis allé. Celui-ci s'est soldé par un stage au laboratoire CPAT (aujourd'hui le 'Laplace') sous la direction de M. Segur sur le calcul analytique (en Fortran!) des Potentiels d'ionisation. Après le DEA, en 2001, je pars en Suisse pour entamer une Thèse à la prestigieuse

EPFL que je ne terminerai malheureusement pas. Après deux ans de complications administratives pour mon épouse et le départ de mon directeur de Thèse en 2003, je rentre à Paris. Si ces deux années sont perdues sur le papier (et difficile à justifier sur un CV...) elles m'ont professionnellement beaucoup formé. Le sujet sous la direction du Pr. Christian Morel tourne autour du développement d'un prototype de caméra PET petit animal : le ClearPET. Il y'a d'une part l'instrumentation, le développement de la machine physique au sein de la collaboration CCC (Crystal Clear Collaboration) mais surtout la naissance de la plateforme GATE qui à l'époque a été implémentée pour ce besoin par Daniel Strul et Giovanni Santin. L'intuition géniale de Christian Morel était de créer une plateforme sous licence libre (LGPL) à la manière des grands développements de Linux. A l'époque je participe modestement à l'implémentation des codes de GATE (3 ou 4 « classes ») et de façon plus marquée à son application pour le ClearPET et au développement du format List Mode (LMF) qui sera le même pour la machine réelle et pour la modélisation par GATE. Je vais également développer en langage C le « coïncidence sorter » basé sur ce format. C'est le meilleur exemple d'une application utile d'un code Monte-Carlo puisque les questions auxquelles nous répondions étaient très attendues par la collaboration : quelle est la dimension idéale des cristaux de détection? Quel temps mort est acceptable? La fenêtre de coïncidence est-elle suffisamment petite? GATE deviendra ensuite une plateforme utilisée dans le monde entier pour la modélisation Monte-Carlo en Médecine Nucléaire, puis en Radiothérapie. Il remportera de nombreux prix dont le plus prestigieux, en 2016, remis à l'article écrit par notre collaboration pour avoir été sélectionné comme un des 25 articles les plus importants depuis 60 ans dans le numéro anniversaire du journal *Physics in Medicine and Biology* (PMB).

Je rentre donc à Paris en 2003. J'hésite à recommencer une nouvelle Thèse... La parution d'un sujet dans le Département de Radiothérapie de l'Institut Curie va me décider. Codirigée par Jean-Claude Rosenwald et Philippe Giraud, il s'agit d'étudier et de mettre en œuvre deux stratégies de gestion des mouvements respiratoires en Radiothérapie intra-thoraciques. A l'époque le sujet est nouveau et pour une fois nous avons peu de retard sur les équipes américaines. Nous avons donc mis en route les deux méthodes (Blocage Volontaire de la Respiration et Radiothérapie Synchronisée à la Respiration) et étudié les performances de ces nouveaux systèmes et en particulier du scanner 4D dans un article qui sera primé comme Article de l'année en Radiothérapie dans le journal *JACMP*.

Cette Thèse à Paris n'a rien à voir avec mon expérience suisse. Je considère souvent que j'ai pu observer le milieu de la recherche avec les yeux du clinicien et le milieu clinique avec les yeux du chercheur. Deux univers éloignés avec une échelle

de temps très différente... Pour la recherche en clinique les impératifs sont clairs : des patients attendent leur traitement. Parfois avec des délais très courts. Dans un laboratoire de recherche, il y a plus de temps pour approfondir les sujets et pour trouver des solutions élégantes et bien finalisées. J'ai la chance aujourd'hui d'intervenir dans ces deux univers.

Après ma Thèse, je passe mon DQPRM (à l'Hôpital Tenon) pendant un an puis reviens à l'Institut Curie où j'occupe un poste de Physicien à cheval entre les départements de Radiothérapie et de Médecine Nucléaire (grâce à mes expériences passées) et Jean-Claude Rosenwald réussira à dégager 20% de mon temps pour la recherche. Je continue mon travail sur le mouvement en Radiothérapie mais également sur ses conséquences en Médecine Nucléaire. En 2009, j'ai deux enfants et le prix de l'immobilier parisien aura raison de mon amour pour la capitale. Nous revenons dans le Sud. Un poste s'ouvre à l'Institut Claudius Regaud et le centre va bientôt déménager à l'Oncopole pour devenir l'actuel IUCT-Oncopole. Surtout les possibilités de recherche vont s'avérer très intéressantes. Manuel Bardiès va réussir à monter une équipe INSERM de recherche en Physique Médicale (UMR 1037 équipe 15). De son côté Régis Ferrand, le chef de mon Département, va me faire confiance et dégager un tiers de mon temps pour « monter au CRCT ».

Ce sont alors les retrouvailles avec la plateforme GATE (qui s'est bien développée). Je convaincs Manuel Bardiès qu'il faut s'orienter vers une utilisation de GATE pour la Radiothérapie Externe. De véritables besoins existent pour les cliniciens. Les algorithmes cliniques de routine (les « TPS ») fonctionnent bien mais montrent toujours leur limites pour des cas complexes (stéréotaxie, fortes hétérogénéités). Je codirige la Thèse de Sara Beilla qui visera à implémenter et surtout valider un modèle d'accélérateur TrueBeam (Varian) dans la plateforme GATE. Cette dernière permet de modéliser le mouvement et le temps.

Ce manuscrit d'HDR reprend et synthétise l'ensemble de mes travaux pendant cette période. Il serait un peu artificiel de trouver un thème commun à tous ces travaux. J'ai en effet *publié* dans des domaines aussi différents que la modélisation Monte-Carlo de PET petit animal, l'Irradiation Corporelle Totale et surtout la gestion du mouvement respiratoire en Radiothérapie. Pourtant ce sont toutes ces expériences qui ont permis d'aboutir à mes recherches actuelles. C'est cette singularité, cette vision transversale qui m'a permis d'avoir à la fois une connaissance de la routine clinique assez approfondie (12 ans d'expérience) et également une intui-

tion de ce que la recherche pouvait y apporter.

Un thème, cependant, est commun à (presque) tous ces travaux. Il s'agit de la gestion du temps et du mouvement en Physique Médicale. En effet, au début de ma carrière les modèles de Physique Médicale étaient tous statiques. Le temps est apparu dans la modélisation Geant4 avec l'implémentation de GATE et mon premier article en premier auteur dans le NIM A était titré : "Simulation of time curves in small animal PET using GATE". Il s'agissait de modéliser classiquement un PET en utilisant GATE. Mais afin de dimensionner la fenêtre de coïncidence et le temps mort de l'appareil, les "single events" (et non directement les coïncidences) étaient tous stockés et les coïncidences étaient triées a posteriori grâce à l'introduction d'un Time Stamp dans la collection des données. GATE a rapidement pu ensuite générer des mouvements avec son fameux découpage en plusieurs "run". En radiothérapie, ce fut la même chose. La planification se faisait jusqu'à il y a peu, sur des images scanner statiques (3D). Les mouvements respiratoires et inter-fractions étaient négligés. Le travail que nous avons fourni avec MM. Rosenwald et Giraud a contribué à introduire en France, les techniques de blocage respiratoire, de radiothérapie synchronisée à la respiration et de scanner 4D. C'est tout naturellement qu'aujourd'hui j'essaie d'implémenter un modèle Monte-Carlo permettant de prendre en compte les mouvements de la machine (VMAT, STEC) et du patient pendant la délivrance du traitement.

Remerciements

Je tiens à remercier très chaleureusement Madame Isabelle Berry pour avoir accepté de présider le jury de cette Habilitation à Diriger les Recherches.

Je remercie également les membres du jury, M. Grégory Delpon, Mme Régine Gschwind et M. Vincent Métivier pour avoir pris le temps d'évaluer ce travail.

Je remercie Xavier Franceries pour avoir parrainé cette soutenance, pour son aide et pour sa bienveillance.

Je remercie Régis Ferrand pour la confiance qu'il m'a accordée en me dégageant du temps pour la recherche.

Je remercie Manuel Bardiès pour m'avoir accepté au sein de l'Equipe 15 du CRCT et pour la confiance qu'il m'a accordée.

Je remercie tout particulièrement les autres membres du CRCT qui m'ont aidé scientifiquement ou techniquement : Maxime Chauvin, Alice Petitguillaume, Marie-Claude Bordage, Richard Brown, Jonhatan Tranel, Erick Mora Ramirez, Navya Gorjavolu et plus particulièrement, Tony Younes, Sara Beilla et Jérémy Leste qui ont largement contribué à la partie sur la modélisation Monte-Carlo en RTE.

Merci à mes collègues du service de Physique de l'IUCT pour leur aide et leur bienveillance : François-Xavier Arnaud, Thomas Brun, Maxime Goubert, Eliane Graulières, Grégory Hangard, Armelle Arnoul-Jarriault, Soléakhéna Ken, Laure Parent, Aurélie Tournier, Laure Vieilleville.

Durant ma carrière de nombreuses personnes m'ont aidé et m'ont beaucoup appris. Je ne peux pas tous les remercier ici mais j'ai une pensée particulière pour Christian Morel, Daniel Strul, Hubert Degaudenzi, Magalie Robilliard, Jean-Claude Rosenwald et Philippe Giraud.

Je dédie ce rapport :

A mon frère,

A mon père,

A ma mère,

A Noam et Solal,

A Stella...

Table des matières

Avant propos	iii
Remerciements	vii
Table des matières	ix
1 Introduction	1
1.1 Introduction générale	2
1.2 La Radiothérapie	2
1.2.1 Vocabulaire	2
1.2.2 Historique	3
Les appareils kiloVoltage	5
Les bombes au Cobalt	5
Les accélérateurs linéaires (linacs)	5
Le Simulateur	6
Le TDM	7
Les TPS	7
1.2.3 Les étapes du traitement	9
Acquisition des données anatomiques	9
Définition des structures	12
La planification	14
1.3 Calcul de dose	15
1.3.1 Définition de la dose	15
1.3.2 Les algorithmes classiques	16
La méthode de Clarkson-Cunningham	16
Les méthodes de convolution superposition	17
La méthode de Pencil Beam	19
L'algorithme AAA	20
1.4 Références	23

2	Mouvements respiratoires en Radiothérapie	31
2.1	Mouvements respiratoires en Radiothérapie	32
2.1.1	Introduction	32
2.1.2	Amplitude des mouvements respiratoires	32
2.1.3	Les différentes technologies de gestion de la respiration	33
	Introduction	33
	Méthode ITV 3D	33
	Méthode ITV 4D	34
	Méthode de Gating	35
	Méthode de Tracking	36
	Méthode de Blocage de la respiration	37
	Méthode de Compression du patient	40
2.2	Etudes de la Radiothérapie Asservie à la Respiration (RAR)	40
2.2.1	Introduction	40
2.2.2	Comparaison croisée de deux systèmes de RAR	40
2.2.3	Evaluation initiale des performances du Tomodensitomètre à quatre dimensions (4D-CT)	49
2.2.4	Recommandations de bonnes pratiques en RAR	66
2.3	Références	78
3	Modélisation Monte-Carlo	85
3.1	Introduction	86
3.2	Les méthodes Monte-Carlo et la plateforme GATE	86
3.2.1	Principe de la méthode Monte-Carlo	86
3.2.2	Geant4 et GATE	88
3.3	Courbes temporelles pour un PET petit animal	90
3.4	Calcul de dose en Stereotactic Body Radio Therapy – ou <i>Stéréotaxie extra crânienne</i> – (SBRT) pulmonaire	96
3.5	Références	104
4	Irradiation Corporelle Totale	107
4.1	Introduction	108
4.2	Présentation de la TBI	108
4.3	La jonction à pénombre dégradée	111
4.3.1	Introduction	111
4.3.2	Matériel et méthodes	112
4.3.3	Résultats	113
4.3.4	Discussion	113
4.4	Recherche d'un bolus virtuel optimal (article)	115
4.5	Résultats cliniques (article)	129
4.6	Références	138

TABLE DES MATIÈRES

5 Projets et perspectives	139
5.1 Un bilan	140
5.2 Mouvements respiratoires en Radiothérapie	141
5.3 Monte-Carlo en Radiothérapie	142
5.4 Vers la TMLI	143
5.5 Références	144
A Informations complémentaires	I
A.1 Publications	I
A.2 Liste des cinq plus importantes	I
A.3 Liste complète de mes publications	II
A.4 Enseignement	IX
A.5 Encadrement	IX
A.5.1 Direction de Thèses	IX
A.5.2 Direction de stages de master M2 de Physique Médicale	IX
A.5.3 Direction de stages de DQPRM	X
A.6 Divers	X
A.6.1 Prix scientifiques	X
A.6.2 Associations scientifiques	XI
A.6.3 Organisation de congrès	XI
A.6.4 Modérations de sessions scientifiques	XI
A.6.5 Relecture d'articles scientifiques	XI
A.6.6 Expertises de projets	XII
A.6.7 Jury de Thèse	XII
A.6.8 Financements obtenus (grants)	XII
A.7 Curriculum Vitae synthétique	XII
B Liste des acronymes	XV
C Glossaire	XIX

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre 1

Introduction

*« Et les Muses de moi,
comme étranges,
s'enfuient. »*

Joachim Du Bellay, *Las, où est
maintenant ce mépris de Fortune?*

Sommaire

1.1 Introduction générale	2
1.2 La Radiothérapie	2
1.2.1 Vocabulaire	2
1.2.2 Historique	3
1.2.3 Les étapes du traitement	9
1.3 Calcul de dose	15
1.3.1 Définition de la dose	15
1.3.2 Les algorithmes classiques	16
1.4 Références	23

1.1 Introduction générale

Ce document se propose de présenter l'ensemble de mes travaux en les contextualisant.

Ce premier chapitre définira le cadre dans lequel ils s'inscrivent en introduisant les grands concepts du document. Nous présenterons largement la Radiothérapie : son histoire, ses principes, l'évolution des pratiques et la place de la Physique Médicale dans cette thérapie. Nous verrons ensuite les grands algorithmes cliniques de calcul de dose absorbée au sein du patient. La méthode Monte-Carlo sera traitée à part au chapitre 3 dans lequel nous introduirons également les codes de calcul GGeometry ANd Tracking version 4 (Geant4) et la plateforme Geant4 Applications for Tomographic Emission (GATE).

Le second chapitre rassemble et présente mes travaux portant sur les mouvements respiratoires en Radiothérapie et en imagerie. Nous évoquerons en effet les techniques de prises en compte du mouvement pour le traitement lui-même mais également pour les images nécessaires à la Radiothérapie (scanner notamment).

Le troisième chapitre évoque mes travaux initiaux réalisés avec GATE pour l'imagerie du petit animal. Il s'agissait en particulier, après avoir implémenté un trieur de coïncidences (*sorter*) commun à la simulation et à une machine réelle, de modéliser la réponse des cristaux scintillateurs et leur temps mort. Ceci permettait d'établir des *time curves*, c'est à dire d'établir les taux de coïncidences vraies, aléatoires ou diffusées en fonction de l'activité présente.

Le quatrième chapitre présente la façon dont nous avons à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Site Oncopole (IUCT-O) traité de façon innovante l'Irradiation Corporelle Totale – ou *Total Body Irradiation* – (TBI) des patients en attente de greffe. Nous avons en effet développé une méthode de traitement en Tomotherapy en utilisant des bolus virtuels et une jonction à pénombre dégradée.

La bibliographie de cette première partie se trouve à la fin du chapitre, page 23.

1.2 La Radiothérapie

1.2.1 Vocabulaire

La Radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants afin de traiter un organe, un tissu. Il s'agit d'un traitement essentiellement local qui peut être curatif ou palliatif dans le cadre du traitement du cancer (bien qu'il soit parfois utilisé pour des lésions bénignes). Dans ce document nous n'évoquerons que la Radio-

thérapie Externe (RTE), c'est à dire l'irradiation par des faisceaux dont la source est située à l'extérieur du patient (environ 1 m). Cependant il existe d'autres *radiothérapies*, moins utilisées, comme la Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) (ingestion ou injection de sources radioactives souvent associées à un vecteur) ou la Curie-thérapie (insertion de sources solides au contact de la maladie, dans le tissu ou les cavités du patient).

1.2.2 Historique

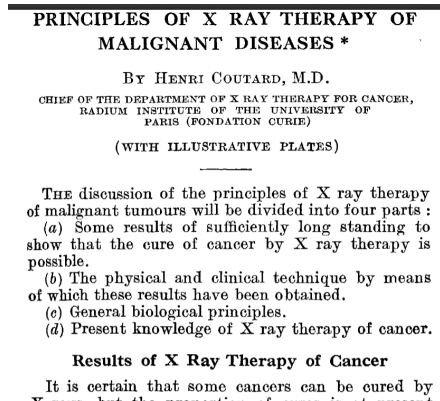
L'histoire de la Radiothérapie est souvent racontée à tort en débutant par Marie Curie et les expérimentateurs allemands Otto Walkhoff et Friedrich Giesel [1]. En réalité le premier scientifique à avoir essayé les rayons X pour traiter des lésions cutanées était Emil Grubbe à Chicago. Le vie de ce scientifique est tout à fait remarquable. Cet étudiant qui n'était alors même pas médecin testa l'utilisation des rayons X en 1896 [2] seulement quelques mois après leur découverte par Roentgen [3] (voir figure 1.1a). Il obtint des résultats tout à fait encourageants en particulier sur un cas de récurrence de cancer du sein. Mais il comprit également très vite le danger de ces nouveaux rayons. Emil Grubbe succombera à 85 ans, aux lésions liées à l'exposition non protégée aux rayonnements ionisants, après une centaine d'opérations (dont une amputation de la main) [4]. Un médecin lyonnais aurait rapporté le même année les bénéfices des rayons *Roentgen* sur un cancer de l'estomac [5].

Bien entendu, la découverte d'une radioactivité naturelle par Becquerel [6] et la production du Radium en 1898 par les époux Curie [7] furent utilisées plus amplement et en particulier pour les traitements cutanés (essentiellement à l'aide de radium). Il faut par exemple noter les travaux de Henri-Alexandre Danlos en 1901 à l'hôpital Saint Louis, qui observa des effets bénéfiques pour des cas de lupus. Vers 1903 l'américain Robert Abbe utilisa du radium provenant du laboratoire des Curie pour une application intra-utérine. La production du radium reste chère puisque un gramme nécessite le traitement de 4,5 tonnes de minerais.

Tous les principes des radiothérapies actuelles sont nés dans ces années là puisque en 1905 avaient déjà été réalisées des irradiations par inhalation (radon), par ingestion, par applicateurs cutanés (voir figure 1.2), par curiethérapie intra-cavitaire et interstitielle et par faisceaux externes [8].

Peu après, en 1906, l'équipe du Pr Jean-Alban Bergonié observa les principes d'un effet différentiel des radiations lorsqu'elles sont délivrées aux Organes à Risques (OARs) ou aux tumeurs [9]. Toujours en France, Claudius Regaud proposa assez vite une première appréciation des bénéfices du fractionnement [10] et le fractionnement classique actuel de 2 Gy par fraction, 5 jours par semaine fut publié dès 1934 [11] (voir figure 1.1b).

Depuis les technologies ont évolué. Parmi les avancées majeures nous pouvons



(a) Article initial de Roentgen sur la découverte de nouveaux rayons.

(b) Article de 1934 proposant un fractionnement à 200 Roentgen par jour

FIGURE 1.1 – Deux articles majeurs dans l’histoire de la RTE

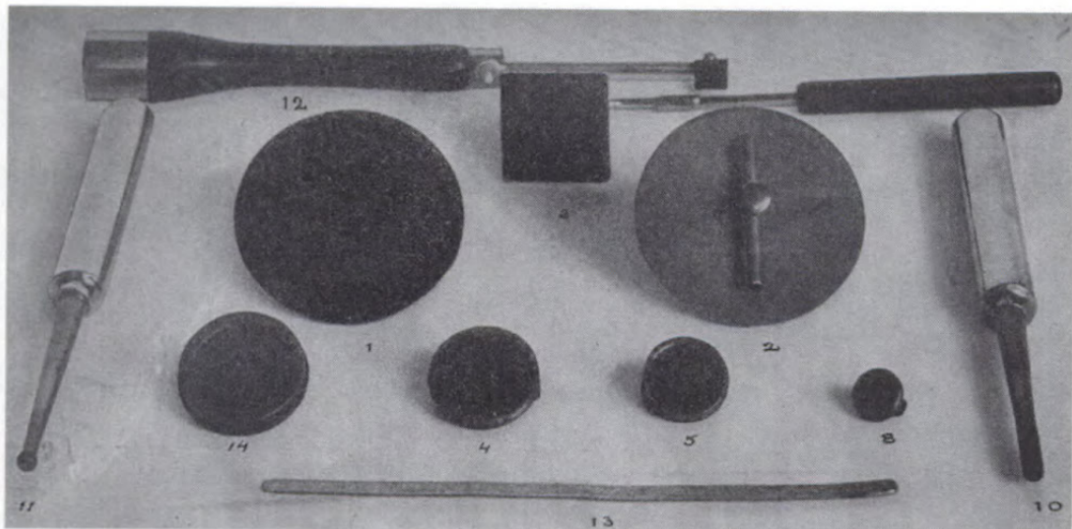


FIGURE 1.2 – Exemple d’applicateurs cutanés ou intra-cavitaires [8]

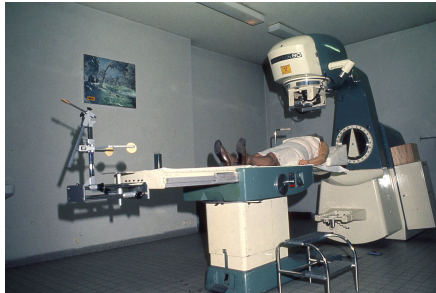
citer par ordre chronologique :

Les appareils kiloVoltage

Les premiers tubes cliniques de rayons X permettaient de produire des énergies entre 50 et 200 kV [12]. Ces énergies permettaient de ne traiter que des lésions superficielles et à très faible Distance Source Peau (DSP) ou même au contact du patient.

Les bombes au Cobalt

La demi-vie du Cobalt 60 ($^{60}_{27}\text{Co}$) est de 5,7 ans et son énergie moyenne (gamma) est de 1,25 MeV ($d_{max} = 0,5$ cm). La première bombe au Cobalt est installée au Canada mais environ un millier seront installées dans le monde [13]. Ainsi entre les années 1950 et 1980, la plupart des RTE furent réalisées avec ces machines, simples, robustes et assez peu chères (figure 1.3a). Il s'agissait d'encapsuler une source de $^{60}_{27}\text{Co}$ de forte activité dans un container radioprotégé. Pendant un temps pré-calculé la source était *sortie* de son container pour irradier le patient (avec un système de collimation à deux paires de mâchoires assez proche des accélérateurs actuels). Au cours des années 1990 et 2000, ces machines ont progressivement disparu des pays occidentaux, en particulier à cause des problèmes de radioprotection que posent les changements de source, au profit des linacs (linear accelerators).



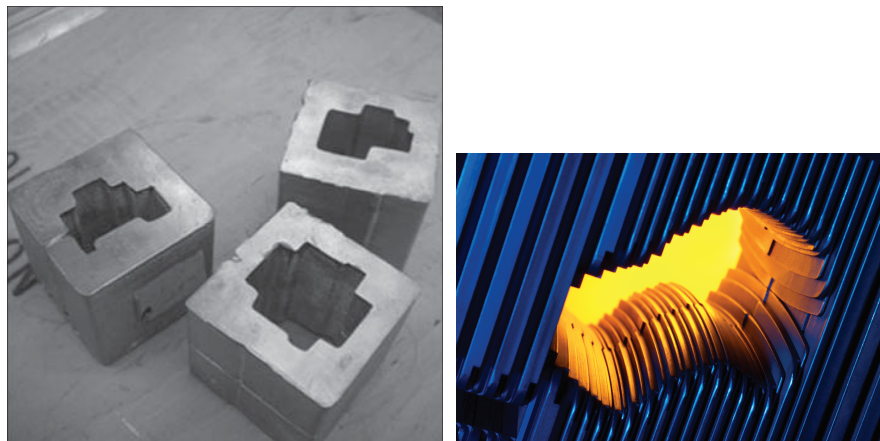
(a) Machine au Cobalt, le Theratron (centre Henri Becquerel, Rouen). (b) Un simulateur, le modèle Simulix (Elekta, Crawley, UK)

FIGURE 1.3 – Des systèmes de RTE désuets... Une bombe au Cobalt et un simulateur

Les accélérateurs linéaires (linacs)

Les magnétrons, puis les klystrons permettant de générer des micro-ondes capables d'accélérer des électrons dans des *cavités résonantes* apparaissent dans les années 1940. L'invention de ces derniers est d'ailleurs généralement attribuée aux

frères Varian en 1937 [14]. Le premier linac MegaVoltage clinique est installé en 1948 à Londres permettant de produire des faisceaux de photons de 4 MeV [15]. Assez vite ils produiront également des faisceaux d'électrons. Les linacs ont connu ces 15 dernières années une amélioration technologique considérable. Il faut d'abord noter l'apparition du Multileaf Collimator – ou *Collimateur Multilames* – (MLC) en remplacement des blocs de cerrobend (voir figure 1.4). Ce dernier permet de réaliser des champs statiques de formes quelconques. Il permet également lorsqu'il est utilisé de façon dynamique (mouvement pendant la délivrance de l'irradiation) de moduler la fluence délivrée. Par ailleurs ce siècle a vu l'avènement des imageries embarquées : d'abord l'imagerie MegaVoltage (MV) avec l'imageur portal puis l'imagerie kilovolt en ajoutant un tube et un détecteur kV (voir figure 1.5).



(a) Caches en Cerrobend

(b) MLC HD120 (Varian, Palo Alto, CA)

FIGURE 1.4 – Deux collimations personnalisées pour les photons. Un cache est coulé avec du cerrobend fondu à la forme souhaitée (gauche) ou des lames mobiles et asservies permettent de générer des faisceaux statiques ou modulés (droite).

Le Simulateur

Le simulateur a également disparu des services de RTE. Il s'agissait d'un appareil possédant la même géométrie qu'un accélérateur (voir figure 1.3b). Cet appareil permettait de prendre des clichés radiologiques, simulant le traitement à venir (deux paires de fils métalliques dans le champ de vue permettaient de choisir l'ouverture du champ). Il permettait également de vérifier le bon centrage du patient (alignement de la colonne par exemple). Certains modèles permettaient de réaliser une ou plusieurs coupe tomo-densitométriques (mais le temps d'acquisition était assez long).



(a) Varian TrueBeam



(b) Elekta Synergy

FIGURE 1.5 – Deux accélérateurs modernes permettant l'IGRT. Un système kV (tube et détecteur) permet de faire un cliché radiologique perpendiculairement à l'axe du faisceau de traitement.

Le TDM

Le Tomodensitomètre – ou *Computed Tomography* – (CT) parfois appelé *Scanner* est un système d'imagerie capable de réaliser des images en *coupes* d'un objet. Sir Godfrey Hounsfield (1919-2004) développa plusieurs prototypes au début des années 1970, et le premier CT corps entier fut implémenté en 1975 (prix Nobel de Médecine en 1979). Il s'agit d'une tube de rayons X délivrant un faisceau plat, tournant autour d'un patient. Un détecteur de rayons X est placé de façon diamétralement opposée. Le rayonnement détecté est atténué dans le corps en fonction des densités rencontrées. Les données récoltées à chaque angle de vue sont transmises à un *computer* permettant de reconstruire une image par rétro projection filtrée (voir figure 1.6). Chaque voxel contient un niveau de gris, exprimé en Unités Hounsfield (voir glossaire). Cette valeur, pour les besoins de la RTE, permet d'accéder à la densité à l'aide d'une courbe de calibration. Les applications diagnostiques sont nombreuses mais cet appareil va également révolutionner la RTE en permettant une meilleure *conformation* et une prise en compte des hétérogénéités dans le calcul de dose. Ce n'est que très récemment que certaines équipes ont réalisé des plans de traitement sans image CT. Ce n'est pas encore une pratique de routine mais il est possible d'utiliser des données provenant de l'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire – ou *Magnetic Resonance Imaging* – (IRM) qui sont généralement converties en *pseudo-CT* [16, 17].

Les TPS

Les Système de Planification de Traitement – ou *Treatment Planning System* – (TPS) sont les consoles qui permettent de planifier le traitement de RTE. Dans les

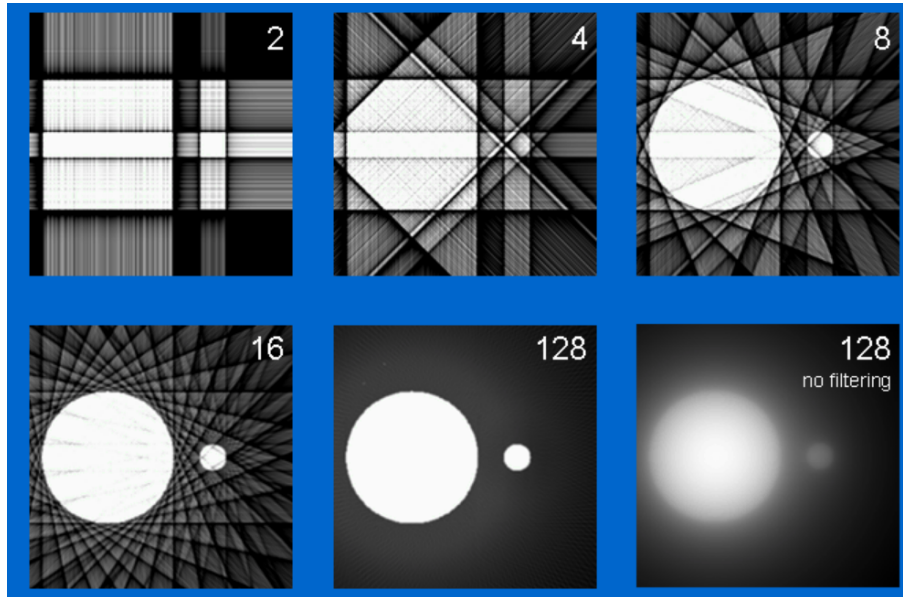


FIGURE 1.6 – Principe de la rétroprojection filtrée. Chaque projection de l’objet est projetée sur l’image finale dans la direction de son angle d’acquisition. En augmentant le nombre de projections il est possible d’obtenir une image assez précise de l’objet initial. Le filtre permet de supprimer les fréquences spatiales correspondant au bruit (source impactscan.org).

premiers temps les *temps de sortie de source* permettant l’irradiation des patients sont calculés sur des clichés deux dimensions (2D) ou même avec un conformateur à aiguille. Seule la profondeur dans le plan de l’axe du faisceau est prise en compte et le milieu est considéré comme homogène (équivalent eau). Les traitements sont réalisés en technique DSP. Les TPS ne sont apparus qu’avec l’avènement du CT dans les années 1970. Ils ont permis de calculer la distribution de dose d’abord en 2D (sur quelques coupes) puis en trois dimensions (3D). Au départ les hétérogénéités ne sont pas prises en compte puis elles le sont progressivement, d’abord par régions grossières (la densité des poumons est par exemple fixée à 0,33) puis en utilisant les Unités Hounsfield – ou *Hounsfield Units* – (UH). Ces Unités Hounsfields permettent d’obtenir la densité de chaque voxel. Les TPS modernes permettent à partir d’images CT du patient et d’une bibliothèque contenant les caractéristiques physiques du faisceau délivré par la machine, de calculer de façon relativement précise la distribution de dose 3D. C’est l’utilisation du CT qui permet de qualifier de *Radiothérapie Conformationnelle* la RTE [18].

Les algorithmes utilisés pour le calcul ont eux même évolué. Une partie de cet ouvrage leur est dédiée (section 1.3).

Initialement la planification est *directe*. Elle nécessite de l’opérateur de choisir tous les paramètres d’irradiation pour ensuite par essais successifs, les modifier

afin d'arriver à un résultat satisfaisant. Les TPS récents introduisent la *planification inverse* permettant une radiothérapie modulée. L'opérateur choisit certains paramètres seulement (l'énergie des faisceaux, les angles de bras,...) et des objectifs à atteindre (généralement des doses maximales ou minimales sur tout ou partie des structures cibles et des OAR) et le système, à l'aide d'un algorithme itératif, propose un plan plus ou moins optimal sous forme en particulier d'une séquence de lames du MLC.

1.2.3 Les étapes du traitement

Les avancées technologiques vues précédemment (voir section 1.2.2) ont été accompagnées de façon remarquable par des améliorations pour le traitement des patients. Juliette Thariat propose une excellente revue publiée dans Nature Review des avancées cliniques de la Radiothérapie [13]. Par exemple la dose délivrée pour le cancer de la prostate a été considérablement augmentée à mesure que la technologie s'améliorait (voir figure 1.7).

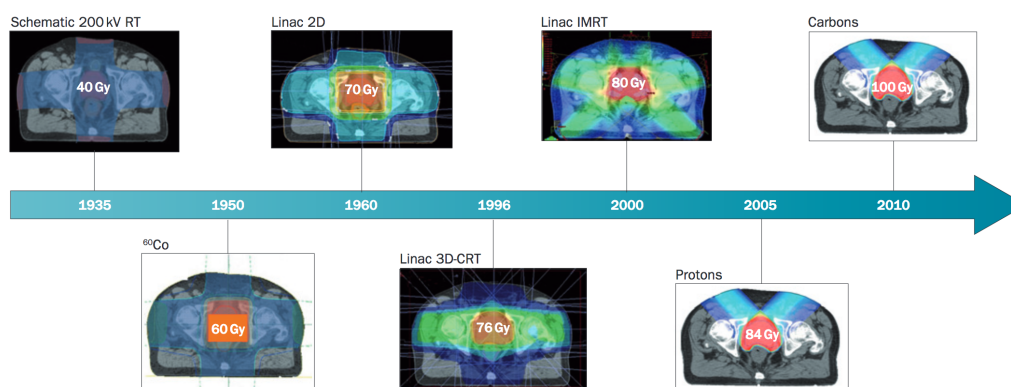


FIGURE 1.7 – Augmentation de la dose prescrite à la prostate avec les avancées technologiques. Source : Thariat *et al.* [13].

Nous proposons dans cette partie de décrire les différentes étapes d'un traitement de RTE moderne.

Acquisition des données anatomiques

Comme vu précédemment un traitement standard de RTE commence par un CT en Position de Traitement (PTT). Les moyens de contention peuvent avoir été un peu améliorés, le principe reste le même (voir figure 1.8). Il s'agit d'obtenir des images tomographiques de la région à traiter afin de cartographier les densités du patient. Bien entendu les CT modernes sont plus rapides (plus grand Field of View

– ou *Champ de Vue* – (FOV) et rotation plus rapide du gantry). Les diamètres des anneaux ont été agrandis (jusqu'à 90 cm par exemple pour les plus grands, voir figure 1.9). À part ces améliorations quantitatives, peu d'innovations ont été observées pour la RTE pour les CT mise à part l'apparition du CT quatre dimensions (4D) au début des années 2000. Il s'agit d'un système permettant de réaliser des acquisitions 3D à un (4D prospectif), ou plusieurs (4D rétrospectif) moments, du cycle respiratoire du patient [19]. Nous reviendrons en détail sur cette technologie.



FIGURE 1.8 – Exemple de contention en RTE. Ici un masque est formé sur la tête et le tronc pour traiter le corps entier. Voir la section 4.1.

La véritable innovation des vingt dernières années consiste en l'addition d'informations multimodales au CT. Il faut par exemple noter l'apport du Positron Emission Tomography – ou *Tomographie à Emission de Positons* – (PET) pour l'Oto-rhino-laryngologie (ORL) qui peut permettre une diminution des volumes cibles [20] ou encore des différentes modalités d'IRM pour le traitement intracranien [21].

Les différentes modalités sont généralement fusionnées (ou plus exactement recalées) sur l'imagerie CT de référence. Ce recalage se fait de façon rigide (seulement des translations ou des rotations) ou élastique (déformation des structures). La délimitation devient alors plus facile notamment pour les structures peu visibles au CT.



FIGURE 1.9 – Exemple de CT dédié à la Radiothérapie : l’Aquilion LB (Toshiba Medical Systems) et son anneau de 90 cm.

Définition des structures

Une fois les données anatomiques acquises les structures cibles et les OAR sont délinés (*contourés*, terme incorrect est parfois utilisé). Aujourd'hui encore cette étape se fait souvent manuellement, coupe par coupe, même si certaines structures sont obtenues de façon automatisée (poumons, structures intra-cranienne) par exemple à l'aide d'atlas. La société Google a par ailleurs récemment initié un projet avec les hôpitaux de Londres pour automatiser grâce aux réseaux de neurones artificiels Deepmind, la délinéation des structures de la sphère ORL [22]. Un grand nombre d'équipes travaillent actuellement sur le sujet.

Les rapports ICRU 50 [23], 62 [24], 83 [25] et 91 [26] ont défini un formalisme permettant d'homogénéiser le vocabulaire utilisé dans la littérature pour les volumes cibles. Dans mon mémoire de Thèse de Doctorat j'ai souligné les limites de ce formalisme (voir partie I.3.2.3 de ce mémoire [27]). En particulier les auteurs de ces rapports, en ne voulant pas trancher, se contentent bien souvent d'encourager les praticiens à bien décrire leur pratiques sans vraiment en recommander aucune. Ces rapports ont tout de même le mérite d'exister et d'avoir aidé les auteurs à homogénéiser leurs publications. Le lecteur trouvera une définition des différents volumes dans le glossaire : GTV, CTV, ITV et PTV.

Ces volumes cibles sont donc obtenus sur la base du CT et éventuellement d'autres modalités d'imagerie qui y sont recalées. Ils sont sauvegardés sous la forme de contours, définissant des régions 3D particulières de l'imagerie de référence (en général le CT). Une fois la distribution de dose calculée, l'évaluation de la dose reçue par chacune de ces structures se fera à l'aide d'un Histogramme Dose Volume (HDV) cumulatif : il s'agit de courbe représentant la dose minimale reçue pour chaque fraction de volume d'une structure (voir figure 1.10).

Il faut noter que les variabilités intra- et inter-opérateur de ces contours restent malheureusement importantes. Elle ont fait l'objet de plusieurs études. Par exemple, pour une cible pulmonaire Giraud *et al.* montre que les radiothérapeutes *voient* des volumes plus importants que les radiologues [28]. Une autre équipe montre des variations du simple au triple sur les volumes du GTV obtenus dans le hile pulmonaire [29]. Pour le volume de la glande mammaire ces écarts peuvent être encore plus importants [30, 31].

Enfin il faut noter que pour une planification moderne, aux contours d'organes réels sont ajoutés des volumes d'optimisation. Il s'agit de volumes permettant d'aider les algorithmes d'optimisation. Par exemple il peut s'agir de Planning organ at Risk Volume (PRV) (ajout d'une marge autour d'un OAR) ou d'un anneau (ring) autour d'un PTV permettant d'améliorer l'abaissement de dose hors du PTV.

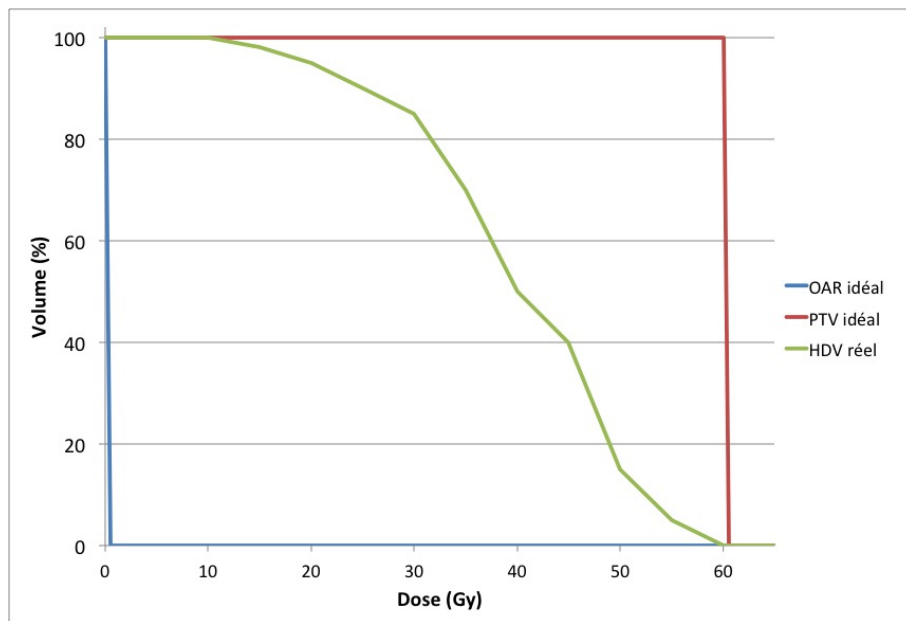


FIGURE 1.10 – Exemple de HDV. Pour chaque fraction de volume de chaque structure délimitée, le graphique cumulé donne la dose minimale reçue. Dans cet exemple 50% de l'organe *réel* reçoit 40 Gy ou davantage (vert). Le graphe montre aussi l'allure (rouge) d'un PTV idéal (traité de façon parfaitement homogène à 60 Gy) ou d'un OAR parfaitement épargné (bleu).

La planification

Une fois les contours dessinés, il faut planifier le traitement. Comme nous l'avons vu dans la section de l'historique des TPS (section 1.2.2) la planification peut être directe ou inverse pour les traitements modulés (voir figure 1.11). Il s'agit de choisir une partie ou tous les paramètres de traitement afin d'arriver après calcul de dose à un résultat acceptable pour les structures délinéées. Le calcul de dose est réalisé par des algorithmes rapides et adaptés à une utilisation en routine clinique. En général le temps de calcul est inférieur à quelques minutes.

Comme indiqué sur la figure 1.11, dans les deux modes de planifications, il y a généralement un processus d'essais et d'erreurs avant d'arriver à un résultat satisfaisant. Celui-ci est généralement évalué en inspectant les isodoses représentées en surimpression de l'imagerie CT ou par des indicateurs chiffrés issus des courbes HDV.

Des recommandations existent pour la couverture des volumes cibles et pour les doses maximales aux OAR. Pour les volumes cibles il est généralement admis que la dose délivrée doit être comprise entre 95% et 107% de la prescription [24]. Les réalités cliniques amènent les équipes à valider des traitements hors de ces recommandations générales. Il est par exemple courant d'accepter que seuls 95% du PTV reçoivent 95% de la dose prescrite. De même pour les OAR, plusieurs grandes publications ont établi des limites de dose. Deux grandes études sont particulièrement remarquables. Tout d'abord l'article de référence de Emami [32] présente des paramètres permettant d'évaluer les probabilités de complications aux tissus sains (Normal Tissue Complication Probability (NTCP)) pour une trentaine d'OAR. Il sera accompagné de deux autres papiers dans le même numéro du journal rouge [33, 34] expliquant le modèle de calcul et comment ces paramètres ont été obtenus. Ces données seront mises à jour vingt ans plus tard par les résultats du grand projet QUANTEC qui fera l'objet d'un numéro spécial du même journal [35]. Dans ce numéro chaque OAR fait l'objet d'un article à part présentant l'état des connaissances sur les doses limites de cet organe, comme par exemple pour le coeur [36], le larynx [37], etc...

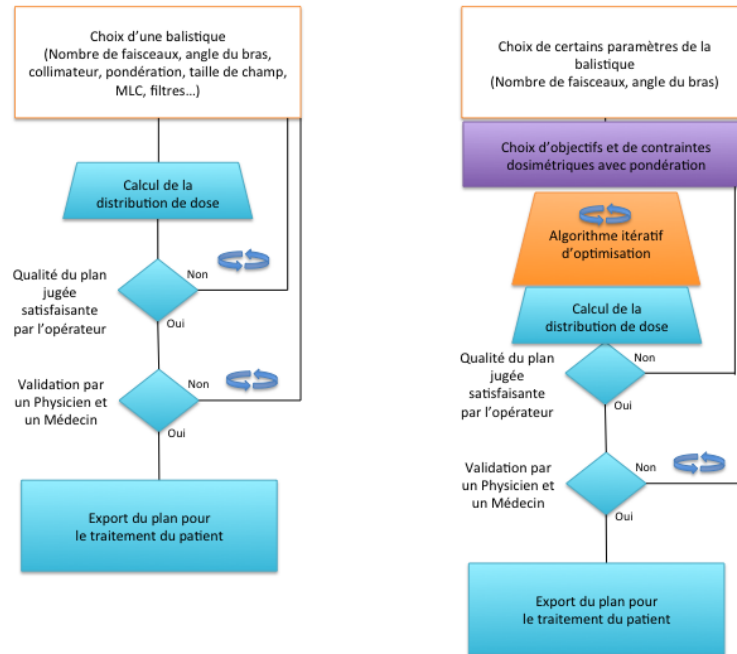


FIGURE 1.11 – Principe des planifications directe (gauche) et inverse (droite).

1.3 Calcul de dose

1.3.1 Définition de la dose

Dans le contexte de la RTE la dose absorbée ou dose physique s'exprime en Gray (Gy) et est généralement définie dans un élément de volume p . Dans cet élément de volume la dose D (Gy) est définie par :

$$D(p) = \frac{E(p)}{m(p)} \quad (1.1)$$

où $E(p)$ est l'énergie déposée (Joule) dans l'élément de volume et $m(p)$ la masse (kg) de cet élément. Par *énergie déposée*, il faut entendre l'énergie perdue par les électrons dans cet élément de volume au cours des différentes collisions élastiques et inélastiques. Les photons ne déposent pas de dose directement. Ils mettent en mouvement des électrons qui sont les seuls responsables de la dose absorbée. C'est cette dose qui reflète le nombre d'ionisations, responsable des effets radiobiologiques et donc cliniques de la RTE. Pour comprendre pourquoi l'énergie est rapportée à la masse il faut remarquer que si la même quantité d'énergie est déposée dans un matériau plus léger la fraction d'atomes concernés par ces ionisations (et donc l'effet relatif) sera plus importante que dans un matériau plus dense.

1.3.2 Les algorithmes classiques

Cette partie se propose de passer en revue quelques uns des algorithmes qui ont été les plus utilisés en radiothérapie clinique et qui apparaîtront à plusieurs occasions dans ce document. Nous nous sommes appuyés en particulier sur l'excellente revue que propose B. Blanpain dans sa Thèse de Doctorat [38] ainsi que sur le rapport AAPM 85 [39].

Le principe de base de ces algorithmes est généralement de séparer la contribution de la fluence primaire et de l'énergie déposée par les particules diffusées dans le milieu. Cette séparation est réalisée pour les premiers algorithmes en remarquant que ces deux composantes ne dépendent pas des mêmes paramètres. Par exemple la composante du "diffusé" dépend fortement de la taille du champ et donc du volume irradié alors que la composante primaire est indépendante de ce paramètre.

La méthode de Clarkson-Cunningham

La méthode de Clarkson-Cunningham est un peu l'ancêtre de toutes les autres méthodes analytiques. En se basant sur les travaux de Clarkson [40], le physicien canadien Cunningham [41] propose la méthode de calcul que nous allons synthétiser ci-dessous. Cunningham se base sur la définition existante des Tissue Air Ratio – ou *Rapport Tissu Air* – (TAR). Les TAR (T) sont définis, pour rappel, comme le rapport entre la dose en un point sous une profondeur d et la dose dans les mêmes conditions mesurée dans l'air :

$$T(d) = \frac{D(d)}{D_{air}} \quad (1.2)$$

Cette grandeur reflète à la fois l'atténuation et la diffusion et est indépendante de la distance à la source. Cunningham propose une grandeur théorique qui serait le TAR pour une section de faisceau nulle :

$$T(d, 0) \quad (1.3)$$

Cette grandeur est non mesurable mais peut être extrapolée en mesurant les TAR sur des petits faisceaux. Elle ne contient pas l'information de la composante de diffusion (puisque la section de faisceau est nulle) mais uniquement l'atténuation.

Il introduit alors les Scatter Air Ratio – ou *Rapport Diffusé Air* – (SAR) qui serait l'autre part des TAR c'est à dire la composante de diffusé seule :

$$S(d, r_d) = T(d, r_d) - T(d, 0) \quad (1.4)$$

où r_d est ici le rayon d'un faisceau de section circulaire. Comme les TAR sont indépendants de la distance à la source, les SAR le sont également. Ils peuvent être

tabulés en fonction de la taille du champ, de la profondeur et de la qualité du faisceau utilisé.

Nous détaillons ci-après la méthode utilisée pour calculer la dose pour des faisceaux uniformes (sans modulation) et en fantômes homogènes. Mais la méthode peut aussi être utilisée en présence de filtres, ou d'hétérogénéités. Le faisceau est divisé en secteurs circulaires partant du point de calcul (voir figure 1.12). Le rayon d'un secteur est noté $r(\theta_i)_d$, et représente la distance entre le point de calcul et le bord du faisceau, mesuré à la profondeur d , pour l'angle élémentaire θ_i .

La composante diffusée S de la dose absorbée au point de calcul devient alors la somme de tous les secteurs encerclant ce point :

$$S = \sum_{i=1}^n S(d, r(\theta_i)_d) \frac{\Delta\theta_i}{2\pi} \quad (1.5)$$

où $\frac{\Delta\theta_i}{2\pi}$ est la fraction angulaire du secteur.

Enfin la dose absorbée est donc l'addition de la composante primaire T et de cette composante diffusée :

$$D = D_A(d)[T(d, 0) + S] \quad (1.6)$$

où $D_A(d)$ représente la dose de référence le long de l'axe central.

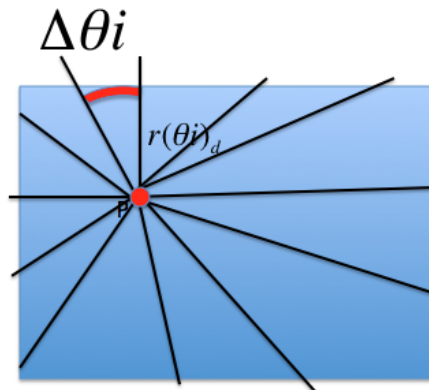


FIGURE 1.12 – Séparation de la composante diffusée en différents secteurs selon Cunningham.

Pour les cas plus complexes (points dans la pénombre, milieu hétérogène, ...) le lecteur se reportera à la publication de référence [41].

Les méthodes de convolution superposition

Les méthodes dites de convolution superposition regroupent les algorithmes utilisés dans la très grande majorité des TPS modernes. Il s'agit de modéliser le

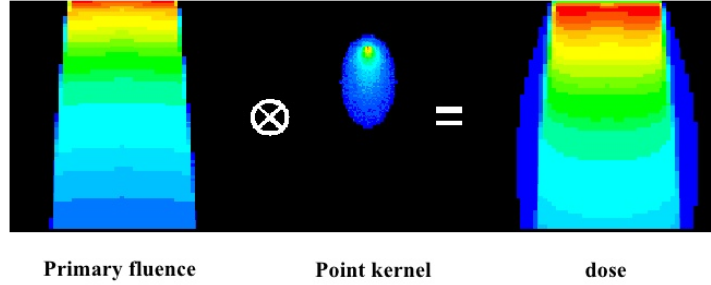


FIGURE 1.13 – Illustration des méthodes de convolution superposition. La fluence primaire relache de l'énergie dans le milieu (terma). Le dépôt de cette énergie est modélisée par un point kernel. La convolution de ces deux grandeurs permet d'obtenir la dose.

dépôt de dose en deux phases : le transport des photons primaires puis le dépôt d'énergie par les particules secondaires. La manière la plus directe de réaliser ces deux opérations est nommée la méthode du point kernel et elle se décompose ainsi. Tout d'abord l'agorithme évalue la distribution du Total Energy Released per unit MAss (TERMA) c'est à dire l'énergie libérée (*relachée*) par les photons primaires. Cette étape est relativement simple. Il s'agit, pour tout point P du milieu, d'en évaluer la profondeur et donc l'atténuation de la fluence primaire en suivant des trajectoires provenant de la source. A l'issue de cette étape, nous obtenons une carte d'énergie primaire déposée. Ensuite le dépôt de cette énergie relachée en ce point P (en fait un voxel) est modélisé par un *noyau* (kernel) autour de ce point (figure 1.13). Il s'agit d'une distribution 3D de la dose déposée généralement pré-calculée par méthode Monte-Carlo. Finalement la dose en un point Q est la somme (superposition) des contributions de *tous les points P* :

$$D(Q) = \sum_P T(P) * K(P - Q) \quad (1.7)$$

où $T(p)$ est le TERMA en P et $K(P-Q)$ est la part d'énergie libérée en P et déposée en Q selon le kernel K. Plus formellement les mathématiciens écriront :

$$D(\vec{r}) = \int \mu(\vec{r}') \Psi_P(\vec{r}') A(\vec{r} - \vec{r}') \quad (1.8)$$

où $\mu\Psi$ est l'expression de la fluence primaire atténuée pour le point r' et A, la contribution du kernel à partir du point r' vers le point r .

Comme le remarque Blanpain cette technique nécessite, pour être implémentée dans un algorithme, une double boucle sur tout l'espace de calcul. Pour chaque point il faut évaluer la contibution du kernel de dose provenant de chacun des points du volume.

Par ailleurs, plusieurs problèmes ne sont pas évoqués ici mais il faut remarquer que le kernel devra être modifié en fonction de sa position pour tenir compte du durcissement du faisceau ou de la présence d'hétérogénéités.

Pour ces dernières, il faudra modifier le calcul du TERMA mais également réaliser un scaling (déformation par aggrandissement ou réduction) du kernel en fonction de la densité rencontrée.

En pratique plusieurs simplifications ont été proposées comme par exemples le Collapsed Cone Convolution (CCC) [42] (non détaillé ici) ou la méthode du Pencil Beam.

La méthode de Pencil Beam

La méthode Pencil Beam consiste à utiliser plutôt qu'un kernel en chaque point (*point kernel*), un *kernel ligne*, i.e. une convolution des kernels situés sur un trajet de section fine du faisceau primaire (pinceau) [43]. La distribution de dose d'un faisceau de section quelconque s'obtient alors en superposant tous les *mini faisceaux* (beamlets) le composant. La limite de la méthode apparaît en milieu hétérogène. En effet la présence d'hétérogénéités est prise en compte par une déformation du noyau qui ne considère les différentes densités que sur le trajet du pencil beam. Aussi, le transport latéral des électrons est mal modélisé. Cet aspect a longtemps été un critère permettant de classifier les différents algorithmes comme l'ont fait Knoos *et al.* en 2006 [44]. La même équipe avait préalablement quantifié les erreurs induites par cet aspect des TPS [45].

La méthode est d'abord développée pour les électrons [46]. Il est établi que la dose délivrée par un beamlet à la distance r de l'axe du beamlet et à la profondeur z est décrite par une fonction gaussienne simple :

$$D(r, z) = I(z) \frac{e^{-r^2/\sigma^2(z)}}{\pi\sigma^2(z)} \quad (1.9)$$

Il faut remarquer que la contribution de tout le beamlet pour un point à une profondeur z est contenue dans cette formule. Le kernel calculé pour la profondeur z du point de calcul contient donc la contribution de toute la longueur du beamlet.

Pour les photons le formalisme sera le même mais un peu plus complexe. Tout d'abord la simple gaussienne sera remplacée par une fonction :

$$D(r, z) = \frac{e^{-r}}{r} \quad (1.10)$$

puis par une triple [47] puis une quadruple gaussienne comme nous allons le voir pour l'algorithme AAA.

L'algorithme AAA

Nous décrivons ici de façon relativement détaillée l'algorithme Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) qui est très utilisé dans les centres cliniques en RTE et que j'ai utilisé pour de nombreux travaux présentés dans cet ouvrage.

L'algorithme AAA est implémenté dans Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) (Eclipse) [48] et a été développé par Waldemar Ulmer du Max-Planck-Institut à Göttingen en partenariat avec Varian [47, 49–52]. Il nécessite une configuration par l'utilisateur et l'acquisition de données de base permettant d'ajuster l'algorithme aux spécificités du linac utilisé.

Il s'agit d'un algorithme de type convolution superposition à Pencil Beam (voir partie 1.3.2). Le faisceau est donc divisé en beamlets, notés β . La seule différence avec un simple pencil beam est la modélisation des kernels par des quadruples gaussiennes et la mise à l'échelle (rescaling) anisotrope en fonction des 4 directions (voir ci-après).

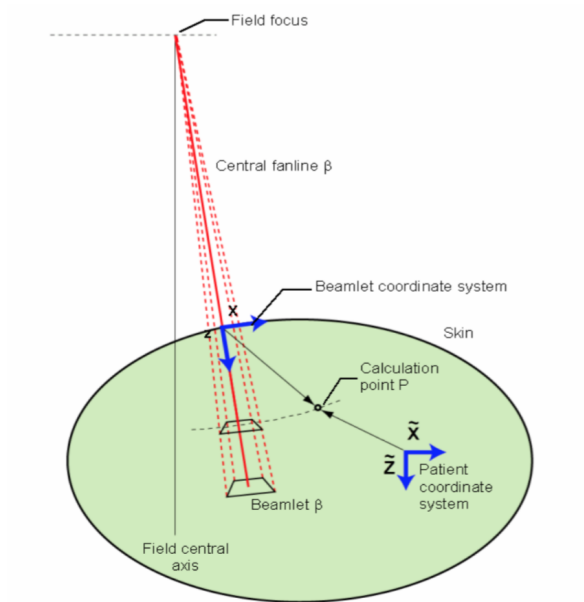
Il faut noter que les voxels du calcul ne sont pas cubiques mais divergents, résultants de la division du beamlet en éléments de différentes profondeurs (figure 1.14b). A chaque voxel est attribuée une densité électronique ρ provenant du CT. Par la suite, le point de calcul P a pour coordonnées (x, y, z) et $(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z})$ dans les systèmes de coordonnées du beamlet et du patient respectivement (figure 1.14a).

Pour calculer la dose $D(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z})$ en ce point P il faut réaliser la superposition de la contribution de chacun des beamlets β en évaluant séparément les trois composantes suivantes :

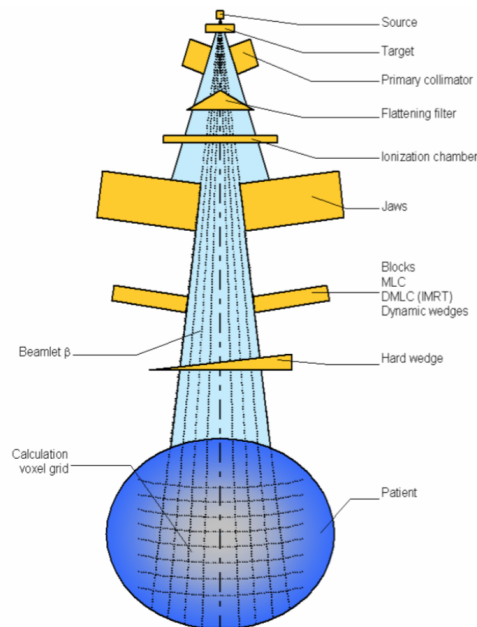
- photons primaires (ph1) : ils proviennent de la source. Pour chacun des beamlets en fonction de sa distance à l'axe du faisceau, un spectre énergétique est généré (il provient des simulations Monte-Carlo).
- photons extra focaux (ph2) : les photons provenant d'une diffusion dans la tête (filtre, machoires,...). Ces photons sont supposés uniformément répartis sur la surface du faisceau. Ils sont modélisés par une seconde source d'intensité configurable et située sous la source primaire et collimatée comme elle.
- contamination électronique (cont) : tous les électrons provenant des différents éléments de la tête.

La dose en un point P est donc :

$$D(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}) = \sum_{\beta} (D_{ph1,\beta}(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}) + D_{ph2,\beta}(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}) + D_{cont,\beta}(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z})) \quad (1.11)$$



(a) Deux systèmes de coordonnées sont utilisés pour l'algorithme AAA



(b) Représentation des voxels divergents de l'algorithme

FIGURE 1.14 – Figures issues d'un document officiel Varian sur l'algorithme AAA (source [48]).

Nous allons ci-après détailler ces trois composantes.

Les deux composantes photons (primaires ph1 et extra focaux ph2) sont calculées de la même façon, et diffèrent juste par la composition spectrale et par la position et la taille du foyer. La distribution de dose $D_{\beta,ph}(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z})$ résultant d'un beamlet β déposée par les photons dans une région homogène est calculée par la convolution :

$$D_{\beta,ph}(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}) = \Phi_{\beta} \times I_{\beta}(z, \rho) \times \iint_{(u,v) \in Area(\beta)} K_{\beta}(u-x, v-y, z; \rho).dudv \quad (1.12)$$

Φ_{β} : pour accomplir cette convolution, tout commence par des simulations Monte-Carlo qui ont été réalisé avec EGSnrc et Geant4 [52]. Ces simulations permettent d'obtenir le spectre énergétique initial à $z = 0$ en modélisant le Bremstrahlung dans la cible et les éléments de la tête. Ce spectre est modifié durant la phase de configuration. De plus une courbe liant l'énergie moyenne et la distance à l'axe du faisceau r est établie. AAA utilise cette courbe (énergie en fonction de la distance radiale) pour prendre en compte le durcissement du faisceau avec le filtre égalisateur. Enfin une autre courbe reliant les variations d'intensité (et non pas le spectre) à la distance r (lié à la présence du filtre égalisateur) est également établie. Lors de la division du faisceau clinique en beamlets β , une intensité sera attribuée à chacun de ces beamlets (notée Φ_{β}).

$I_{\beta}(z, \rho)$: l'élargissement et l'atténuation (profils et Profile Depth Dose – ou *Rendement en profondeur* – (PDD)) de pencil beam mono-énergétiques dans l'eau sont également calculés par Monte-Carlo. Une somme pondérée de ces kernels mono-énergétiques est réalisée pour obtenir l'atténuation totale. Cette fonction d'atténuation sera notée $I_{\beta}(z, \rho)$. Ces kernels seront *scalés* durant le calcul en fonction de la densité rencontrée en utilisant le concept de rescaling radiologique. Ceci est réalisé en posant $I(z, \rho) = I(z')$ où :

$$z' = \int_0^z \frac{\rho(t)}{\rho_{water}} dt \quad (1.13)$$

$K_{\beta}(x, y, z, \rho)$: la diffusion photon est modélisée pour chaque beamlet β par un kernel de diffusion $K_{\beta}(x, y, z, \rho)$. Celui-ci est composé de la somme pondérée de 4 fonctions gaussiennes :

$$K_{\beta}(x, y, z, \rho) = \sum_{k=0}^3 c_k(z) \frac{1}{\pi \sigma_k^2(z)} \exp \left[-\frac{x^2 + y^2}{\sigma_k^2(z)} \right] \quad (1.14)$$

Les kernels gaussiens sont caractérisés par l'écart type σ_k . Les facteurs c_k définissent le poids des 4 kernels gaussiens et assurent la normalisation à 1 du kernel total. Ces paramètres c_k du kernel K sont déterminés en utilisant les kernels de diffusions mono-énergétiques et le spectre. Le rescaling radiologique est réalisé en ajustant différemment σ_k le long des 4 directions latérales orthogonales au faisceau (x_+, x_-, y_+ et y_-) (d'où le nom de l'algorithme AAA, anisotropique). La dépendance à la profondeur des gaussiennes (σ_k) est déterminée durant la configuration, dans l'eau.

La contamination électronique se calcule d'une façon similaire. La dose résultante de la contamination pour un beamlet β est calculée par la convolution :

$$D_{cont,\beta}(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}) = \Phi_{cont,\beta} \times I_{cont,\beta}(z, \rho) \times \iint_{(u,v) \in Area(\beta)} K_{cont,\beta}(u-x, v-y, z; \rho). dudv \quad (1.15)$$

où $\Phi_{cont,\beta}$ et $I_{cont,\beta}$ sont respectivement la fluence électronique et la densité de dépôt d'énergie de contamination. Elles sont supposées uniformes sur la section du beamlet β . De même le kernel de diffusion électronique est :

$$K_{cont,\beta}(x, y, z, \rho) = \frac{1}{\pi\sigma_E^2} exp \left[-\frac{x^2 + y^2}{\sigma_E^2} \right] \quad (1.16)$$

où σ_E est une constante, obtenue par la mesure.

La relative rapidité du calcul provient du fait que la majorité des convolutions peuvent être réalisées analytiquement car les kernels de diffusions ont des formes gaussiennes et que les fluences photoniques et électroniques ainsi que la fonction de densité de dépôt d'énergie peuvent être considérées comme uniformes sur la section des beamlets.

1.4 Références

- [1] wikipedia org/wiki/Radiothérapie H. Page wikipedia sur la Radiothérapie; Available from : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Radioth{é}rapie>. 3
- [2] "http://www.chi-rad-soc.org/grubbe.htm". Chicago Radiological Society : Emil Grubbe; 2011. Available from : <http://www.chi-rad-soc.org/grubbe.htm>. 3
- [3] Roentgen WC. On a new kind of rays. Science. 1896 feb;3(59) :227-231. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17769966><http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.3.59.227>. 3

- [4] Editor. News of Science. *Science*. 1957;125(3236). Available from : <http://science.sciencemag.org/content/125/3236/18>. 3
- [5] Sgantzos M, Tsoucalas G, Laios K, Androustos G. The physician who first applied radiotherapy, Victor Despeignes, on 1896. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2014;17(1) :45–6. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563880>. 3
- [6] Becquerel J, Crowther JA. Discovery of radioactivity. *Nature*. 1948 apr;161(4094) :609. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18916835>. 3
- [7] Curie E. Marie and Pierre Curie and the Discovery of Radium. *The British Journal of Radiology*. 1950 jul;23(271) :409–412. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15426739>. 3
- [8] Hayter C. An element of hope : radium and the response to cancer in Canada, 1900-1940. McGill-Queen's University Press; 2005. Available from : <https://books.google.fr/books?id=NtKUDnjaCxMC{&}printsec=frontcover{&}hl=fr{#}v=onepage{&}q{&}f=false>. 3, 4
- [9] Vogin G, Foray N. The law of Bergonié and Tribondeau : A nice formula for a first approximation. *International Journal of Radiation Biology*. 2013 jan;89(1) :2–8. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22856587><http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09553002.2012.717732>. 3
- [10] Regaud C, Blanc J. Actions des rayons X sur les diverses générations de la lignée spermatique : extrême sensibilité des spermatogonies à ces rayons. *Compt Rend Soc de Biol*. 1906;61 :163–165. 3
- [11] Coutard H. PRINCIPLES OF X RAY THERAPY OF MALIGNANT DISEASES. *The Lancet*. 1934 jul;224(5784) :1–8. Available from : http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600900850?{}_rdoc=1{&}{}_fmt=high{&}{}_origin=gateway{&}{}_docanchor={&}md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb. 3
- [12] Chaoul H. [Short-distance roentgenotherapy (contact roentgenotherapy)]. *Journal de radiologie, d'électrologie & archives d'électricité médicale*. 1950;31(5-6) :290–8. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15437475>. 5
- [13] Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gérard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature Reviews Clinical*

- Oncology. 2012 nov;10(1) :52–60. Available from : <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrclinonc.2012.203>. 5, 9
- [14] Varian RH, Varian SF. A High Frequency Oscillator and Amplifier. *Journal of Applied Physics*. 1939 may;10(5) :321–327. Available from : <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.1707311>. 6
- [15] Fry DW, R S Harvie RB, Mullet LB, WALKINSHAW W. A Travelling-Wave Linear Accelerator for 4-MeV. Electrons. *Nature*. 1948 nov;162(4126) :859–861. Available from : <http://www.nature.com/doi/10.1038/162859a0>. 6
- [16] Kapanen M, Collan J, Beule A, Seppälä T, Saarilahti K, Tenhunen M. Commissioning of MRI-only based treatment planning procedure for external beam radiotherapy of prostate. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2013 jul;70(1) :127–135. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22886780><http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.24459>. 7
- [17] Andreasen D, Van Leemput K, Hansen RH, Andersen JAL, Edmund JM. Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI-only radiotherapy of the brain. *Medical Physics*. 2015 mar;42(4) :1596–1605. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25832050><http://doi.wiley.com/10.1118/1.4914158>. 7
- [18] Rosenwald JC, Gaboriaud G, Pontvert D. La radiothérapie conformationnelle : Principes et classification. *Cancer/Radiothérapie*. 1999;3 :367–377. 8
- [19] Simon L, Giraud P, Servois V, Rosenwald JC. Initial evaluation of a four-dimensional computed tomography system using a programmable motor. *Journal of applied clinical medical physics*. 2006 nov;7(4) :50–65. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533356>. 10
- [20] Troost EGC, Schinagl DaX, Bussink J, Boerman OC, van der Kogel AJ, Oyen WJG, et al. Innovations in radiotherapy planning of head and neck cancers : role of PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010;51(1) :66–76. 10
- [21] Schmidt MA, Payne GS. Radiotherapy planning using MRI. *Physics in Medicine and Biology*. 2015;60(22) :R323–R361. Available from : <http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=22/a=R323?key=crossref.73d6c6caed0c84bc13887e1da0f28de1>. 10
- [22] "<https://www.theguardian.com/technology/2016/aug/30/google-deepmind-ucl-ai-radiotherapy-treatment>". Google DeepMind and UCLH

collaborate on AI-based radiotherapy treatment | Technology | The Guardian;. Available from : <https://www.theguardian.com/technology/2016/aug/30/google-deepmind-ucl-ai-radiotherapy-treatment->. 12

- [23] ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (ICRU report 50). ICRU report. 1993;p. 357–360. 12
- [24] Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard JP, Hanks G, Horiot JC, et al. ICRU Report 62. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999 nov;os32(1) :NP–NP. Available from : <https://academic.oup.com/jicru/article/2924047/Report>. 12, 14
- [25] Hodapp N. The ICRU Report No. 83 : Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT); 2012. 12
- [26] Seuntjens J, Lartigau E, Cora S, Ding GX, Goetsch S, Nuyttens J, et al. ICRU Report 91, Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements. 2017 dec;14(2) :1–160. 12
- [27] Simon L. Etude comparative et mise en oeuvre clinique de deux systèmes de Radiothérapie Asservie à la Respiration. Paris-Sud; 2006. 12
- [28] Giraud P, Elles S, Helfre S, De Rycke Y, Servois V, Carette MF, et al. Conformal radiotherapy for lung cancer : Different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. Radiotherapy and Oncology. 2002;62(1) :27–36. 12
- [29] Van Sörnsen De Koste JR, Senan S, Underberg RWM, Oei SS, Elshove D, Slotman BJ, et al. Use of CD-ROM-based tool for analyzing contouring variations in involved-field radiotherapy for Stage III NSCLC. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2005;63(2) :334–339. 12
- [30] Hurkmans CW, Borger JH, Pieters BR, Russell NS, Jansen EPM, Mijnheer BJ. Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2001;50(5) :1366–1372. 12
- [31] Pitkänen Ma, Holli Ka, Ojala aT, Laippala P. Quality assurance in radiotherapy of breast cancer–variability in planning target volume delineation. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2001;40(1) :50–5. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11321661>. 12

- [32] Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1991;21(1):109–122. 14
- [33] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991 may;21(1):123–35. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2032883>. 14
- [34] Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991 may;21(1):137–46. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2032884>. 14
- [35] Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest Editor's Introduction to QUANTEC: A Users Guide. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;76(3 SUPPL.). 14
- [36] Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Heart. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010 mar;76(3):S77–S85. Available from : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609032908>. 14
- [37] Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Larynx and Pharynx. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010 mar;76(3):S64–S69. Available from : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609032921>. 14
- [38] Blanpain B. Vers un calcul en temps réel de la dose dans un fantôme segmenté en mailles homogènes. *Univeristé de Toulouse III - Paul Sabatier*; 2009. 16
- [39] Papanikolaou N, Battista JJ, Boyer AL, Kappas C, Klein E, Sharpe M. TISSUE INHOMOGENEITY CORRECTIONS FOR MEGAVOLTAGE PHOTON BEAMS. *AAPM*; 2004. Available from : https://www.aapm.org/pubs/reports/rpt_{_}85.pdf. 16
- [40] Clarkson JR. A Note on Depth Doses in Fields of Irregular Shape. *The British Journal of Radiology*. 1941 aug;14(164):265–268. Available from : <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/0007-1285-14-164-265>. 16

- [41] Cunningham JR. Scatter-air ratios. *Physics in Medicine and Biology*. 1972 jan;17(1) :005. Available from : <http://stacks.iop.org/0031-9155/17/i=1/a=005?key=crossref.126ab16b94be6b3b8712d6f141ec2cc4>. 16, 17
- [42] Ahnesjö A. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Medical Physics*. 1989;16(4) :577–592. Available from : <http://doi.wiley.com/10.1118/1.596360>. 19
- [43] Ahnesjö A, Saxner M, Trepp A. A pencil beam model for photon dose calculation. *Medical Physics*. 1992;19(2) :263–273. Available from : <http://doi.wiley.com/10.1118/1.596856>. 19
- [44] Knöös T, Wieslander E, Cozzi L, Brink C, Fogliata A, Albers D, et al. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Physics in Medicine and Biology*. 2006 nov;51(22) :5785–5807. Available from : <http://stacks.iop.org/0031-9155/51/i=22/a=005?key=crossref.54dba3102aeb0d139ba848870c86ca1b>. 19
- [45] Knoos T, Ahnesjö A, Nilsson P, Weber L. Limitations of a pencil beam approach to photon dose calculations in lung tissue. *Physics in Medicine and Biology*. 1995;40(9) :1411–1420. 19
- [46] Hogstrom KR, Mills MD, Almond PR. Electron beam dose calculations. *Physics in Medicine and Biology*. 1981;26(3) :445–459. 19
- [47] Ulmer W, Harder D. A Triple Gaussian Pencil beam Model for Photon beam Treatment Planning. *Z Med Phys*. 1995;5(1) :25–30. Available from : [http://dx.doi.org/10.1016/S0939-3889\(15\)70758-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0939-3889(15)70758-0). 19, 20
- [48] Sievinen J, Ulmer W, Kaissl W. AAA photon dose calculation model in Eclipse(TM);. Available from : <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.468.1557&rep=rep1&type=pdf>. 20, 21
- [49] Ulmer W, Harder D. Applications of a Triple Gaussian Pencil Beam Model for Photon Beam Treatment Planning. *Z Med Phys*. 1996;6(1) :68–74. Available from : [http://dx.doi.org/10.1016/S0939-3889\(15\)70758-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0939-3889(15)70758-0). 20
- [50] Ulmer W, Harder D. Corrected Tables of the Area Integral $I(z)$ for the Triple Gaussian Pencil Beam Model. *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 1997;7(5) :192–193. Available from : http://ac.els-cdn.com.proxy1.lib.uwo.ca/S0939388915702552/1-s2.0-S0939388915702552-main.pdf?_tid=621df38a-497a-11e7-88b1-00000aab0f26&acdnat=1496617744{ }61f8b2e4f85d42808a4375ead891c7f1.

- [51] Ulmer W, Kaissl W. The inverse problem of a Gaussian convolution and its application to the finite size of the measurement chambers/detectors in photon and proton dosimetry. *Physics in medicine and biology*. 2003 mar;48(6) :707–27. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699190>.
- [52] Ulmer W, Pyyry J, Kaissl W. A 3D photon superposition/convolution algorithm and its foundation on results of Monte Carlo calculations. *Physics in medicine and biology*. 2005 apr;50(8) :1767–90. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15815095>. 20, 22

Chapitre 2

Mouvements respiratoires en Radiothérapie

*« Quant au vu de ma chance elle
ne m'a plus quittée
Tous mes projets d'amour sont
allés faire un tour
Mais enfin pour une fois qu'un
d'entre eux se tenait
Voilà que je m'éteins et je ne respire
plus »*

Dominique A. *Je ne respire plus,*
Milos

Sommaire

2.1 Mouvements respiratoires en Radiothérapie	32
2.1.1 Introduction	32
2.1.2 Amplitude des mouvements respiratoires	32
2.1.3 Les différentes technologies de gestion de la respiration . . .	33
2.2 Etudes de la RAR	40
2.2.1 Introduction	40
2.2.2 Comparaison croisée de deux systèmes de RAR	40
2.2.3 Evaluation initiale des performances du 4D-CT	49
2.2.4 Recommandations de bonnes pratiques en RAR	66
2.3 Références	78

2.1 Mouvements respiratoires en Radiothérapie

2.1.1 Introduction

Nous verrons dans cette partie comment la technologie a essayé de limiter les conséquences de la respiration pour la RTE. En effet, les mouvements respiratoires sont parmi les plus grandes sources d'incertitudes géométriques du traitement. Nous aborderons dans cette première partie leur nature et l'amplitude des mouvements qu'ils induisent sur les différents organes du thorax. Nous décrirons ensuite les différentes technologies qui ont été mises en œuvre pour permettre soit de limiter ces mouvements (techniques de compression et de blocage notamment) soit de les prendre en compte dans le plan de traitement (gating, tracking, ITV method). Parmi mes travaux de recherche et mes travaux cliniques, une grande partie a été dédiée à cette problématique. Nous verrons dans une seconde partie un aperçu de ces travaux. La bibliographie de cette partie se trouve à la fin du chapitre, page 78.

2.1.2 Amplitude des mouvements respiratoires

La nature et l'amplitude des mouvements respiratoires ont fait l'objet d'un grand nombre de publications et de revues bibliographiques (*overviews*). Mon travail de Thèse à l'Institut Curie en 2006 se proposait déjà de passer en revue une importante bibliographie sur le sujet [1]. Depuis cette date, peu de nouveautés ont été publiées sur ce sujet précis (évaluation de l'amplitude respiratoire des organes). Il faut tout de même noter deux ouvrages majeurs qui sont parus : tout d'abord le rapport 91 du groupe de travail 76 de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) dédié au sujet [2] et le rapport 31 de l'International Atomic Energy Agency – ou AIEA, Agence Internationale pour l'Energie Atomique – (IAEA) sur les incertitudes en RTE [3].

Nous passerons donc rapidement en revue les amplitudes des mouvements d'organes pour se focaliser sur les conséquences et la gestion de ces mouvements. Le tableau 2.1 présente les moyennes des amplitudes respiratoires rencontrées dans la littérature. Deux autres revues bibliographiques sont remarquables : celle de Langen et Jones [28] et pour les structures digestives celle de Abbas *et al.* [29].

Quelques remarques peuvent être établies au regard de ce tableau. Curieusement pour les poumons et les tumeurs pulmonaires, le nombre de patients impliqués dans ces études d'amplitude respiratoire est plutôt faible. Par ailleurs, comme je l'ai souvent souligné dans différentes conférences, il n'y a quasiment aucune étude mesurant le mouvement du sein. Ceci s'explique par une raison simple : ce mouvement est quasiment nul (sauf pour de très rares patientes). Seule une équipe danoise [26] l'a mesuré, mais en fait il s'agit plutôt de l'amplitude de la cage thoracique (un marqueur était placé sur les limites des champs tangentiels).

Organe	Ampl. min / max (moy) (mm)	Références	Patients
Diaphragme	7 / 38 (14,0)	[4–10]	89
Lobe sup.	0 / 6 (2,2)	[11]	6
Lobe med.	2 / 15 (6,7)	[12]	4
Lobe inf.	0 / 22 (14,5)	[11, 13]	20
Tumeurs bronch.	0 / 32 (7,9)	[14–19]	108
Foie	5 / 40 (18,4)	[6–8, 20, 21]	134
Prostate	1 / 11 (3,3)	[22]	15
Pancréas	0 / 35 (19,0)	[21, 23]	86
Reins	2 / 40 (18,4)	[7, 21, 24, 25]	160
Sein	1 / 4 (2,5)	[26]	17
Oesophage	3 / 24 (13,3)	[27]	36

TABLEAU 2.1 – Mouvements de différents organes en **Respiration Libre – ou *Free Breathing*** – (RL) relevés dans la littérature. Pour chaque organe le minimum (min), le maximum (max) sont relevés et la moyenne (moy) est obtenue en pondérant les études par le nombre de patients. Lorsque la direction du mouvement était spécifiée, l’amplitude du mouvement crano-caudal a été choisie. La colonne "Patients" indique la somme totale des patients des études.

2.1.3 Les différentes technologies de gestion de la respiration

Introduction

Nous nous cantonnerons à décrire les méthodes de *traitement* puisque le CT est réalisée de façon classique sauf en cas de CT 4D (celui-ci est décrit en section 2.2.3) ou en CT avec blocage (décrit en section 2.2.4). De même, la planification est également réalisée dans la très grande majorité des cas comme un traitement classique sur des images statiques 3D (la planification 4D est encore un sujet de recherche).

Il n’est pas aisé de classer les méthodes de gestion de la respiration en Radiothérapie car elles ont tendance à se recouper et il est difficile de trouver un indicateur les distinguant. Nous avons choisi de les classer en fonction de la contrainte croissante au patient et de la complexité de la technologie.

Méthode ITV 3D

Nous noterons *Méthode ITV 3D* la plus simple de toutes les gestions du mouvement respiratoire en l’absence de technologie complexe.

Introduite dans le rapport 62 de l’ICRU [30] la notion d’ITV désigne un volume

clinique (CTV) auquel une marge est ajoutée pour prendre en compte les mouvements internes des cibles (respiration ou autre). A ce volume ITV s'ajoute traditionnellement la marge de *set-up* prenant en compte les erreurs de positionnement pour créer le PTV.

En l'absence d'une autre imagerie qu'un simple CT classique (3D) cette marge interne ne peut se faire que de façon isotrope ou éventuellement grossièrement anisotrope mais dans tous les cas non personnalisée.

Généralement la valeur de cette marge est basée sur la localisation de la cible (lobe supérieur, inférieur, ...) et sur des valeurs publiées. Par exemple Philippe Giraud [31, 32] propose des valeurs de 8 mm pour une cible localisée dans le lobe pulmonaire inférieur. Cependant il a été démontré que la seule localisation d'une tumeur ne permettait pas toujours de prévoir sa mobilité [19]. J'ai souvent rappelé que dans une étude la tumeur la plus mobile parmi 11 patients était, contre toute attente, située dans le lobe supérieur [33]. De même, l'idée reçue (et qui est souvent vérifiée) considérant que la direction privilégiée et prépondérante du mouvement des structures intra thoraciques est la direction Supéro-Inférieur – ou *Tête-pieds* – (SI) peut parfois être fautive : certaines tumeurs ont un mouvement Antéro-Postérieur (AP) prépondérant [32].

Finalement, cette méthode de création de volume à l'aveugle a été très utilisée et l'est encore pour les cancers bronchiques de stades avancés, mais est progressivement abandonnée pour les méthodes décrites ci-après.

Méthode ITV 4D

La méthode ITV 4D consiste à utiliser un 4D-CT afin d'évaluer la marge interne (décrite dans la section précédente). Nous verrons la description détaillée du 4D-CT dans la partie 2.2.3. Il faut pour l'instant simplement comprendre qu'un examen 4D-CT est un ensemble de plusieurs examens 3D-CT (généralement de 6 à 10) acquis à différentes phases de la respiration (la 4^{ème} dimension est ici le temps). Cet examen permet donc d'apprécier le mouvement des structures et de créer un ITV personnalisé pour chaque patient (contrairement à la méthode précédente de l'ITV 3D).

En l'absence de technologie particulière au poste de traitement, le patient restera traité classiquement (en RL) mais le volume planifié (PTV) sera généralement réduit (et le traitement potentiellement moins toxique).

Cette technologie (comme un grand nombre de technologies présentées ici) repose sur l'hypothèse que la patient respire toujours de la même façon (même amplitude, même fréquence et même allure du mouvement). En effet le 4D-CT ne représente la respiration que pour un seul cycle respiratoire. Il faut noter que c'est un pseudo-cycle ou un cycle un peu *moyen* puisque les données permettant de le construire sont acquises sur un grand nombre de cycles respiratoires. Lors du trai-

tement il n'est pas aisé de contrôler que la respiration du patient est conforme à ce pseudo-cycle. Le coaching du patient par des instructions visuelles ou surtout orales (voix automatisée rythmant la respiration du patient) permet d'améliorer pour la plupart des patients la régularité de la respiration [34].

Nous utiliserons la notion de phase dans le reste du rapport. La phase est définie dans la plupart des systèmes actuels comme une valeur cyclique (de 0 à 100%). La valeur 0% correspond au pic d'inspiration et la phase 100% au pic d'inspiration suivant (la valeur retombe alors à 0% et ainsi de suite). La durée entre deux pics d'inspiration est découpée en 100 et le pourcentage correspondant est attribué à chaque point de la courbe respiratoire. Il faut noter que, dans ce formalisme, si deux cycles respiratoires consécutifs n'ont pas la même durée, les pentes des courbes qui relient le temps et la phase seront différentes (voir figure 2.1).

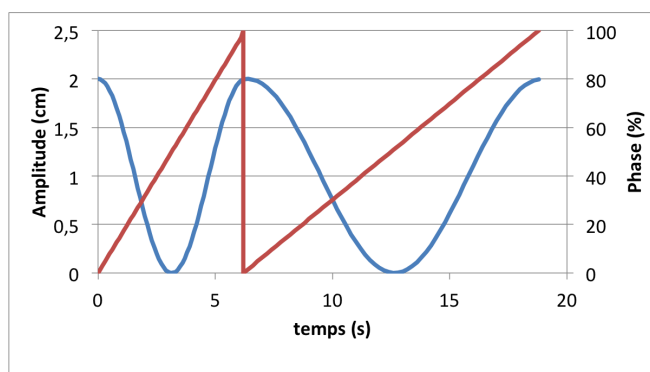


FIGURE 2.1 – Illustration du concept de phase respiratoire pour deux cycles respiratoires successifs de durées différentes. L'amplitude respiratoire est représentée en bleu. La phase (rouge) augmente linéairement de 0 à 100% durant le cycle. La pente de la droite sera différente si les durées des cycles sont différentes. Les phases 0% et 100% correspondent exactement au même moment : le pic de fin d'inspiration.

Méthode de Gating

Ce terme de *gating* comme de nombreux termes techniques en RTE a été utilisé dans la littérature pour désigner de nombreuses pratiques très différentes. Nous le réservons ici pour une pratique précise : le traitement de RTE pour un patient respirant librement (ou avec coaching audio) par un faisceau interrompu, asservi à la respiration.

Il faut au minimum disposer d'un examen 4D-CT pour planifier ce traitement et plutôt que de traiter la tumeur pendant tout le cycle respiratoire, celle-ci ne sera traitée que pendant une partie de celui-ci (par exemple durant la Fin d'Expiration – ou *End Exhalation* – (FE) ou la Fin d'Inspiration – ou *End Inspiration* – (FI)). L'ITV

créé en planification consiste en une partie de l'ITV total (3D) construit avec la méthode précédente.

Le système le plus utilisé est le Real-time Positioning Management (RPM) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) décrit par Vedam dès 2001 [35]. Il s'agit d'un petit marqueur (voir la photo en figure 2 de l'article reporté à la section 2.2.2) posé sur l'abdomen du patient (souvent utilisé pour réaliser un 4D-CT) dont les mouvements AP sont suivis par une caméra infra-rouge.

L'accélérateur sera capable de ne délivrer le faisceau d'irradiation que pendant les moments durant lesquels la position du marqueur se situe entre deux valeurs (gating en amplitude) ou lorsque la phase attribuée au marqueur se situe entre deux valeurs de phases (voir figure 2.2) (gating en phase).

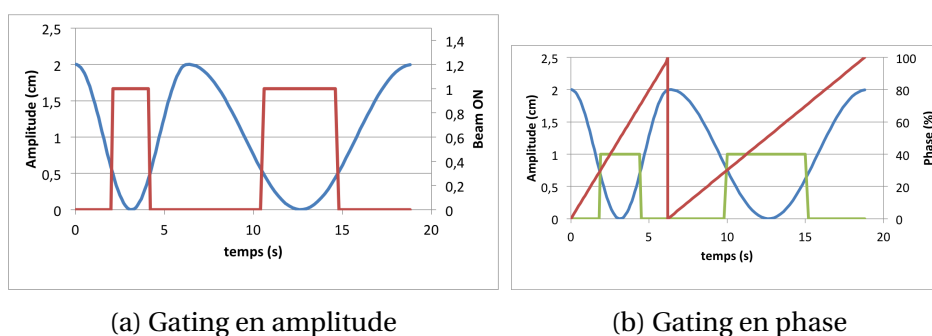


FIGURE 2.2 – Différence entre le gating en amplitude et le gating en phase. Pour le gating en amplitude, une fenêtre d'amplitude est choisie (ici entre 0 et 0,5 cm) durant laquelle le traitement (Beam ON) est délivré. Pour le traitement en phase, c'est une fenêtre en phase (ici entre 30 et 70%). Pour cette deuxième figure le beam ON est représenté en vert.

Ce système de traitement que nous avons utilisé à l'Institut Cuie (voir les publications dans la partie 2.2) est également utilisé à l'IUCT-Oncopole pour les traitements SBRT (tumeur du foie et du poumon). Un de ses avantages repose par rapport au blocage que nous verrons en partie 2.1.3 est qu'il est moins contraignant pour le patient en particulier quand la durée du faisceau dépasse les 60 secondes (comme c'est le cas en SBRT). Nous l'utilisons uniquement pour les tumeurs les plus mobiles lorsque la diminution induite du PTV est supérieure à 50%.

Méthode de Tracking

Les méthodes de Tracking sont également des méthodes de traitement en RL (avec éventuellement du coaching). Mais ici le faisceau est délivré de façon continue. C'est la source (et donc le gantry du linac) qui suit la cible. Le système le plus connu est le Cyberknife (Accuray, Madison, WI) que nous décrivons ici (figure 2.3). Pour suivre les mouvements de la tumeur un modèle est établi en se basant sur des

informations internes et externes. Des clichés radiologiques sont acquis régulièrement (par un système non embarqué installé dans la salle) pour suivre la position de marqueurs radio opaques implantés. Dans le même temps des marqueurs externes (posés sur thorax à la manière du système RPM vu précédemment) sont suivis de façon continue. En mélangeant les deux informations (clichés réguliers donnant la position des marqueurs internes et suivi continu des marqueurs externes) un modèle respiratoire est établi et le bras robotisé du Cyberknife délivre sans discontinuer le faisceau [36, 37].

Cette technologie est spectaculaire à observer. Cependant une des limites souvent relevée est le fait qu'il n'est pas possible d'avoir une planification prévisionnelle exacte du traitement puisque la faisceau tel qu'il sera délivré dépendra de la respiration du patient au moment de son traitement.



FIGURE 2.3 – Exemple d'un appareil de Tracking, le Cyberknife d'Accuray.

Il existe également des systèmes (encore non commercialisés) pour lesquels la séquence du MLC assure le suivi des mouvements de la cible [38].

Méthode de Blocage de la respiration

Dès le début des années 2000, les méthodes de blocage respiratoire sont apparues. Il s'agit de demander au patient de bloquer sa respiration pour délivrer le traitement pendant ce blocage, généralement en inspiration profonde. Cette technique désignée par l'acronyme anglais Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) est généralement désignée en français par Blocage de la Respiration en Inspiration Profonde (BRIP). Ces blocages peuvent être réalisés sans appareillage (voir par exemple Barnes *et al.* [39]) mais généralement un spiromètre est utilisé pour mesurer le niveau respiratoire. Les deux principaux systèmes de spiromètre commercialisés sont le SDX de Dyn'R [40] et l'ABC d'Elekta [41]. Ces deux systèmes sont assez voisins. Il s'agit de spiromètres assortis de système de coaching visuel permettant au patient de visualiser sa courbe respiratoire (des lunettes vidéos pour le SDX et des miroirs pour

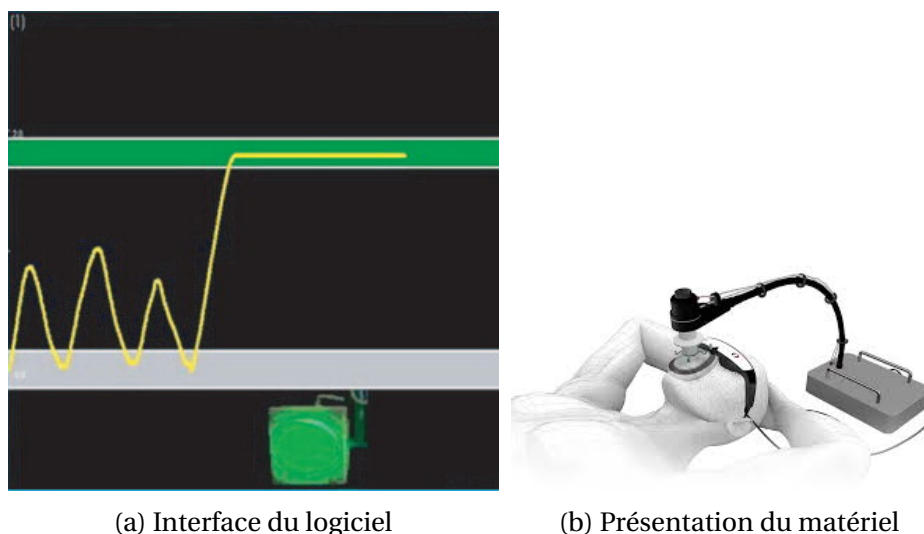


FIGURE 2.4 – Le système SDX de Dyn'R. Un pince-nez empêche les respirations nasales. Les lunettes vidéo renvoient au patient l'interface du logiciel.

l'ABC). Pour l'ABC le blocage est actif (forcé) : lorsque le patient atteint le niveau souhaité un ballonnet obstrue l'arrivée d'air; le patient ne peut plus respirer. Ce dernier dispose d'un interrupteur dans la main en cas de besoin. Pour le système SDX, le blocage est volontaire; c'est le patient qui maintient seul son BRIP.

Le niveau (hauteur) de blocage est choisi avec le patient au cours d'une séance d'apprentissage. Elle est exprimée en litres d'air inspiré par rapport à la ligne de base d'expiration. Celle-ci est considérée comme stable et reproductible après que trois cycles de RL, en accord avec les recommandations des sociétés de pneumologies [42].

Après la séance d'apprentissage un scanner est réalisé pendant un BRIP; l'acquisition du volume thoracique ne prend qu'une dizaine de secondes avec un scanner moderne. C'est sur cet aspect que repose la force de ce système : tout est ramené à un problème 3D. Parmi les avantages reportés du système il faut noter :

- Absence d'artefact de mouvements sur l'image CT comme cela est illustré de façon spectaculaire dans un article de l'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (voir figure 2.5)
- Immobilisation des structures thoraciques dans une position reproductible
- Eventuelle réduction des marges CTV-ITV
- Planification simplifiée sur un examen 3D comme cela a été évoqué
- Positionnement optimal de certaines structures. Par exemple le cœur peut être éloigné du sein dans le contexte d'un traitement par champs tangentiels du sein gauche (voir les études de Remouchamps ou Sixel [43, 44])

- Augmentation à sa valeur quasi maximale du volume pulmonaire induisant une baisse mécanique de la dose moyenne aux poumons comme cela est également illustré sur le figure 2.5 ou dans de nombreuses études [1, 45]
- Prix modéré du système

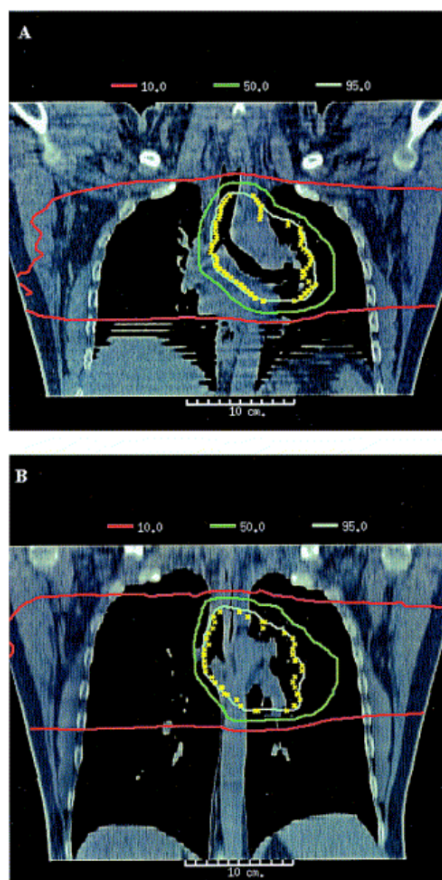


FIGURE 2.5 – Intérêt du BRIP. Dans cette publication le même patient est scanné en RL (haut) et en BRIP (bas). Sur l'image du bas, les artefacts ont disparu et il est beaucoup plus aisé de délinéer les contours des structures. Source : [45].

Dans le cadre de mes activités cliniques nous avons mis en œuvre l'utilisation de ce système pour certains traitements du sein gauche, de Maladie de Hodgkin (MDH) ou de cancers pulmonaires avancés. Une revue de la littérature assez récente [46] souligne avec moi que même si la méthode a pu sembler archaïque, elle est simple à mettre en œuvre et très efficace. Aux USA une enquête a montré qu'environ 15% des SBRT sont traités durant un BRIP [47].

Méthode de Compression du patient

Le blocage respiratoire vu précédemment est parfois impossible pour certains patients (fatigue, difficultés de compréhension, difficultés respiratoires, patients édentés). Une alternative repose sur la compression thoracique. Il s'agit à l'aide d'une contention particulière d'empêcher les mouvements thoraciques du patient en limitant la respiration (figure 2.6). Il a été démontré que cette technique diminuait de quelques millimètres (moyenne 3,5 mm) les mouvements des tumeurs sur les lobes inférieurs mais que l'effet était nul voir négatif pour les autres localisations pulmonaires [48].



FIGURE 2.6 – Système de compression diaphragmatique de ORFIT

2.2 Etudes de la RAR

2.2.1 Introduction

Trois de mes publications sont reportées ici. La première (voir partie 2.2.2) visait à réaliser une comparaison croisée de la mesure de la variation du volume pulmonaire avec un spiromètre et avec un 4D-CT afin de valider ces deux technologies. Le deuxième article (voir partie 2.2.3) comporte une des toutes premières évaluations des performances du 4D-CT et a reçu le prix d'article de l'année dans le *Journal of Applied Clinical Medical Physics* (catégorie "imagerie en RTE"). Le troisième article publié dans le journal bleu (voir partie 2.2.4) proposait des recommandations nationales de bonnes pratiques pour la mise en route de techniques de RAR.

2.2.2 Comparaison croisée de deux systèmes de RAR

Ce travail, reporté ci-après, a fait l'objet d'une publication au journal rouge en 2005 (IJROBP).

PHYSICS CONTRIBUTION

LUNG VOLUME ASSESSMENT FOR A CROSS-COMPARISON OF TWO BREATHING-ADAPTED TECHNIQUES IN RADIOTHERAPY

LUC SIMON, M.Sc.,* PHILIPPE GIRAUD, M.D., PH.D.,* VINCENT SERVOIS, M.D.,[†]
AND JEAN-CLAUDE ROSENWALD, PH.D.*

Departments of *Radiation Oncology and [†]Diagnostic Imaging, Institut Curie, Paris, France

Purpose: To assess the validity of gated radiotherapy of lung by using a cross-check methodology based on four-dimensional (4D)-computed tomography (CT) exams. Variations of volume of a breathing phantom was used as an indicator.

Methods and Materials: A balloon was periodically inflated and deflated by a medical ventilator. The volume variation (ΔV) of the balloon was measured simultaneously by a spirometer, taken as reference, and by contouring 4D-CT series (10 phases) acquired by the real-time position management system (RPM). Similar cross-comparison was performed for 2 lung patients, 1 with free breathing (FB), the other with deep-inspiration breath-hold (DIBH) technique.

Results: During FB, ΔV measured by the spirometer and from 4D-CT were in good agreement: the mean differences for all phases were 8.1 mL for the balloon and 10.5 mL for a patient-test. End-inspiration lung volume has been shown to be slightly underestimated by the 4D-CT. The discrepancy for ΔV between DIBH and end-expiration, measured from CT and from spirometer, respectively, was less than 3%.

Conclusions: Provided that each slice series is correctly associated with the proper breathing phase, 4D-CT allows an accurate assessment of lung volume during the whole breathing cycle (ΔV error <3% compared with the spirometer signal). Taking the lung volume variation into account is a central issue in the evaluation and control of the toxicity for lung radiation treatments. © 2005 Elsevier Inc.

Lung radiotherapy, 4D, Deep inspiration breath hold, Respiratory gating, Spirometer.

INTRODUCTION

Ling *et al.* have recently shown that, using new technologies, an increase in the precision of radiotherapy for non-small-cell lung cancer (NSCLC) can potentially lead to an important increase of tumor control (1). In particular, new technology could allow the dose escalation that is required for a better local control and overall survival in case of NSCLC (2). The main obstacle to administrate higher doses is the toxicity of radiation to critical organs (3), in particular to the lung itself.

To avoid radiation-induced side effects, a central issue is to reduce the margins around clinical target volumes used to take into account uncertainties of treatment delivery. Then, the volume of tissue that receives a significant dose would decrease.

The largest uncertainty that can be reduced in thoracic radiotherapy is the respiratory-induced target motion (4, 5). Various technical solutions have been proposed to reduce this effect (6, 7).

A first, simple approach is to ask the patient to hold his or her breath during the treatment. This breath-hold (BH) is generally performed voluntarily in deep inspiration (DIBH) with a spirometer and a visual feedback to the patient (8, 9) or without any monitoring device (10). Using the active breathing control system, BH can also be actively controlled by a valve in the spirometer (11).

Other techniques have been developed to treat during free breathing (FB). This second approach consists in synchronizing beam-on and beam-off periods with the motion of one or several markers placed on the patient's chest (12–14) or directly inside the tumor (15). These techniques are generally called *gating*.

For treatment planning purpose, a computed tomography (CT) scan, is generally performed according to the breathing adapted technique. For BH techniques, CT slices are acquired during one or several monitored BHs. For gating techniques, the same external marker as used for treatment is used to trigger or synchronize CT acquisitions: these

Reprint requests to: Luc Simon, M.Sc., Service de Physique Médicale, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France. Tel: (+33) 1-4432-4490; Fax: (+33) 1-4432-4509; E-mail: luc.simon@curie.net

Supported in part by Grant STIC 2003 from the French Minister of Health and from La Ligue contre le Cancer—Comity of Paris.

Acknowledgments—The authors would like to thank M. Saliou, J.Y. Kristner, J.P. Lacomme, C. Lehobey, and T. Lemoine for the technical support of the conception of our phantom.

Received Feb 18, 2005, and in revised form May 10, 2005. Accepted for publication May 10, 2005.

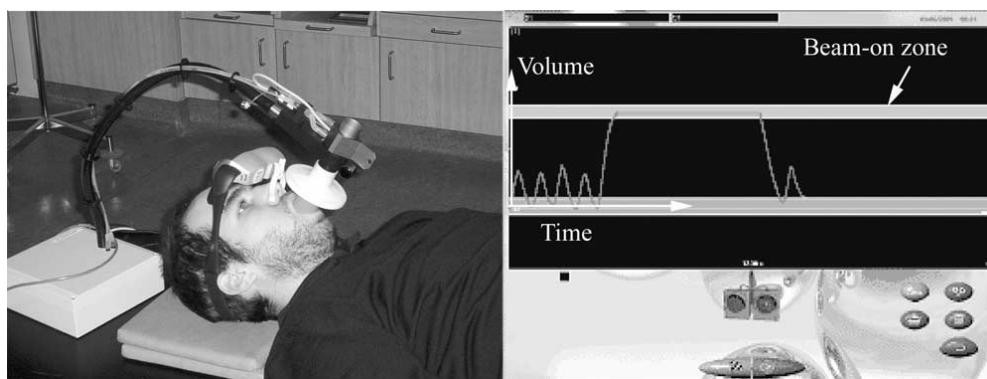


Fig. 1. Spirometer is used with mouth adapter, nose-clip, and videoglasses (left) for visual feedback. The volume variation is displayed as a function of time (right) and made visible to both the patient and the operator. For deep-inspiration breath-hold technique, the patient breathes freely at least three times and holds his or her breath in the beam-on zone defined during a training session. Tolerance on both baseline and beam-on zone is 0.2 L. In this study, a spirometer is used in free breathing to record volume variation.

exams are denoted respiration-triggered CT (16) (or prospective CT) and four-dimensional (4D)-CT (17) (or retrospective CT), respectively.

In all cases, the quality of the treatment is strongly dependent on the volume of healthy lung, which is included into the treatment volume, with respect to the total ipsilateral or bilateral lung volume (18). These volumes, which are involved in dose-volume histogram analysis, must be known accurately because they are frequently used as an index to evaluate the benefit of respiratory-gated techniques (19). For prospective and retrospective CT data acquisition, this evaluation is subject to several uncertainties. In addition to the uncertainties encountered in static mode (choice of proper threshold for contour delineation, limitations in the algorithm for volume reconstruction) the breathing motion introduces other sources of inaccuracy that are difficult to quantify for FB conventional CT. In prospective or retrospective CT acquisition, there is a better control of the respiratory phase, but there is still some movement during each slice acquisition or some uncertainty related the exact time when the image was acquired (associated to the sorting process for 4D-CT). In contrast, spirometric techniques provide a mean to measure the lung volume variation as a function of the respiratory phase.

In this work, we combined and compared the volume information obtained by these two systems, spirometer and 4D-CT, to check the accuracy of lung volume assessment. This study was performed using a balloon and a medical ventilator to serve as a breathing phantom. These results were compared with clinical cases.

METHODS AND MATERIALS

We used as a breathing phantom a balloon that is normally dedicated to manual ventilation of patients. The volume variation (ΔV) of the balloon was recorded simultaneously by a spirometer and by a 4D-CT scan. The results were then analyzed and compared. Simultaneous spirometric and CT data acquisition was also

performed for 2 patients. In all cases, ΔV was chosen as an indicator for our cross-comparison.

Spirometer

We used a Fleisch Pneumotachograph (spirometer) dedicated to DIBH radiotherapy (SpiroDyn[®]RX, Dyn[®]R, Muret, France). In a Fleisch pneumotachograph, the air circulates in a tube and its flow is obtained by measuring a pressure difference between two points of this tube (20). Integration of flow with time gives the air volume. The requirement of spirometers dedicated to radiotherapy is to have no drift when the air flow is equal to zero (i.e., during BH) (21) (Fig. 1). Spirometer calibration is checked daily with a 3000 mL syringe, and if an error larger than 3% is observed, a new calibration is performed with the same syringe. Software (SpiroDyn[®]RX, v1.12 u) allowed us to record the spirometer signal and to save the results as an ASCII file. The origin of the volume scale (0.0 mL) was automatically set at the end of the first expiration when the air flow direction changed (i.e., from expiration to inspiration). The sampling rate was approximately 100 s^{-1} . In clinical routine, CT scans are performed during only one DIBH.

4D-CT reconstruction

The real-time position management (RPM) system (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) has been fully described in other studies (12, 22). It consists of a plastic box with two reflectors, illuminated by an infrared light and followed by a CCD camera. The marker is generally placed on patient's abdomen, where the motion amplitude is highest (i.e., midway between umbilicus and xiphoid tip). During the acquisition, the CCD camera records the motion of RPM marker and the corresponding signal is stored in an ASCII file. This file mainly contains for each sample the following information: time stamp, motion amplitude, and breathing phase. Breathing phase was defined as follows. For a complete breathing cycle, phase ranges from 0% to 100%: phase 0% and 100% are, respectively, the beginning (end-inspiration or EI) and the end (next EI) of the cycle. Then, for a given breathing cycle, phase is proportional to time between two EI; end-expiration (EE) corresponds approximately to 60%. The RPM sampling rate is approximately 25 s^{-1} . This RPM system is used during 4D-CT scans and during treatment to synchronize the beam-on periods. A Light-Speed QX/i CT (General Electric Co., Waukesha, WI) was used to

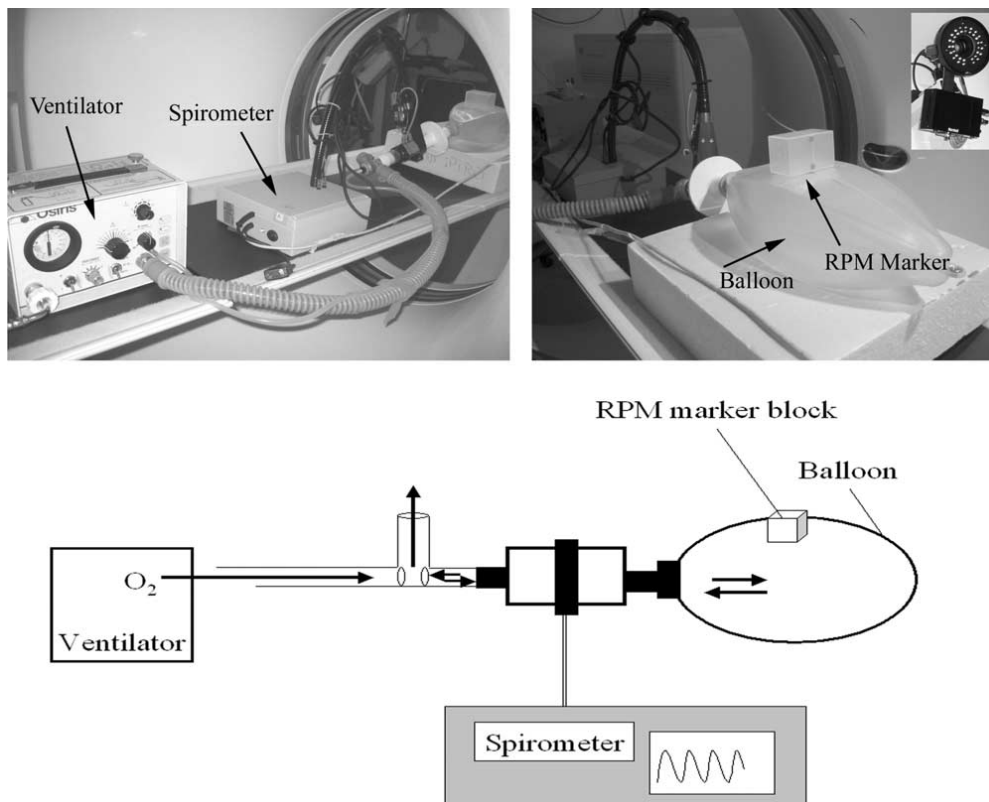


Fig. 2. On the four-dimensional-computed tomography couch, a medical ventilator (top left) blows oxygen in a balloon (top right) through a spirometer. The real-time position management system marker is fixed on the balloon with an adhesive tape and the infrared CCD camera records its motion (top right corner). A schematic representation (bottom) illustrates the complete oxygen cycle in the phantom. A valve allows to separate oxygen input and output. The output flow is controlled by obstructing the output tube (vertical arrow).

acquire full 4D-CT series. The acquisition principle was as follows: 10 slices were acquired for each table position. The delay between two table steps was chosen to be slightly longer (+1 s) than the breathing cycle duration to ensure a coverage of an entire cycle for each table position. Thus we obtained for each slice of the object a representation at 10 different phases of the breathing cycle. A typical 4D-CT could produce more than 1000 images per session. By combining the RPM file and these images according to a common time stamp, it was possible to retrospectively rearrange the full set of images with respect to their corresponding phases. This was performed using specific software (Advantage 4D, GE Medical Systems, Waukesha, WI) (17, 23–25). Thus 10 CT series were reconstructed at different phases, from 0% to 90%, in increments of 10%. These series were built using a tolerance phase interval (e.g., series at EI [0%] could be made with images that ranges from phase 95% to 6%). In this article, 3D-CT denotes the traditional CT acquisitions. 4D-CT denotes a CT with a retrospective rearrangement of images according to their breathing phases. Time is considered as the fourth dimension.

Phantom

On the CT couch, a medical ventilator periodically blew oxygen in the spirometer (Fig. 2). A deformable plastic balloon was connected to the spirometer output. The balloon was successively inflated by the ventilator (actively) and deflated (passively). Adhesive tape on the ventilator oxygen output allowed control of the deflation speed. Frequency and oxygen flow were chosen to be consistent with a human breathing: cycle duration was 5.5 s,

peak-to-peak amplitude was 0.95 L. The external marker (RPM) was placed on the top of the balloon and its motion was recorded by the CCD camera. A 4D-CT acquisition of the breathing balloon was performed (120 kV, 100 mA). Slice width was set to 2.5 mm. ΔV of the balloon was obtained directly by the spirometer and measured on 4D-CT images (Fig. 3).

Volume measured with CT

On CT slices, the inner surface of the balloon was automatically delineated using the segmentation tool of an Advantage Window console. Segmentation was performed by selecting a point in the balloon and an interval of Hounsfield units (HU): from -900 to 0 . After some minor manual corrections of contours, the balloon volume was automatically computed for each phase.

Volume measured with spirometer

During CT acquisitions, the spirometer signal was recorded (Fig. 1). Six nonsuccessive breathing cycles were isolated from the complete signal. For each cycle, the time scale was converted in a phase scale, using the RPM system formalism: the beginning and the end of the cycles were denoted phase 0% and 100%, respectively. Amplitudes of the six cycles were compared and a “mean” cycle was computed from these six randomized breathing cycles.

Cross-comparison of volume

First, the marker (RPM) and spirometer signals were compared to check the influence of the monodimensional nature of RPM



Fig. 3. Example of an axial computed tomography slice of the balloon at mid-inspiration.

(RPM camera sees only one-dimensional motion, whereas the spirometer measures a 3D volume). Variation of the volume of the balloon obtained from both 4D-CT and spirometer as a function of the respiratory phase were represented on the same figure and then compared. The “real” absolute volume was difficult to know, because the spirometer only gave variations of the volume, starting from EE (0.0 L). Thus two different methods of superimposition were investigated: (Method A): Assuming that the first point given by 4D-CT (phase 0%) was the same as the first point of the spirometer curve (EI). In other words, we superimposed the maximums of both curves. This method assumed that EI was the phase where 4D-CT gave the best estimation of the volume. (Method B): Fitting the 4D-CT data with an exponential curve on the first seven points of 4D-CT (deflation) and with a linear curve for the last three points (inflation). The intersection of these two curves gave a new point that was assumed to be identical to the minimum volume point of the spirometer curve. In other words, we superimposed the minimum point of spirometer signal and a minimum point of 4D-CT obtained by interpolation. This method assumed that EE was the phase in which 4D-CT gave the best estimation of volume.

Patients

The same cross-validation was performed in two clinical cases. Patients A and B were imaged and their data reviewed on an Institutional Review Board-approved protocol; after that, an informed consent was obtained. Two successive 4D-CT (4D-CT₁ and 4D-CT₂) of Patient A were acquired during FB. Lung volume for each phase of each CT was measured using the segmentation tool: HU interval for segmentation was set at $-995/-255$. Patient A also breathed into the spirometer during 4D-CT₁ acquisition. RPM and spirometer signals were superimposed to study general trends of their respective baselines. Volume measured by 4D-CT and by the spirometer were then compared with the same method as for the phantom.

For Patient B, 4D-CT and standard DIBH 3D-CT were acquired. For this patient, ΔV between EE and DIBH was evaluated using these two CT exams and compared with spirometer signal.

RESULTS

Phantom

Using the setup depicted in Fig. 2, we obtained a regular and stable human-like breathing cycle. An equilibrium was reached for the breathing with the balloon. Inflation and deflation were regular and no air leak was observed. This was confirmed by the flatness of the baseline of the RPM signal where the drift was negligible (Fig. 4a). The drift was more important for the spirometer signal (Fig. 4b). A linear fit was computed on the EI points of 10 complete cycles, yielding a drift of -1.3 mL/s that was subtracted to the spirometer signal to adjust it (Fig. 4c). This drift of the baseline was probably because the spirometer had not been designed for this use: input gas was supposed to be at body temperature pressure saturated conditions, and not at ambient temperature and pressure (26).

Information given by RPM marker (motion) and spirometer (volume) was one-dimensional (1D) and three-dimensional (3D), respectively. These signals are superimposed on Fig. 4c using a normalized amplitude. Time matching of the two curves was achieved by shifting the curves to

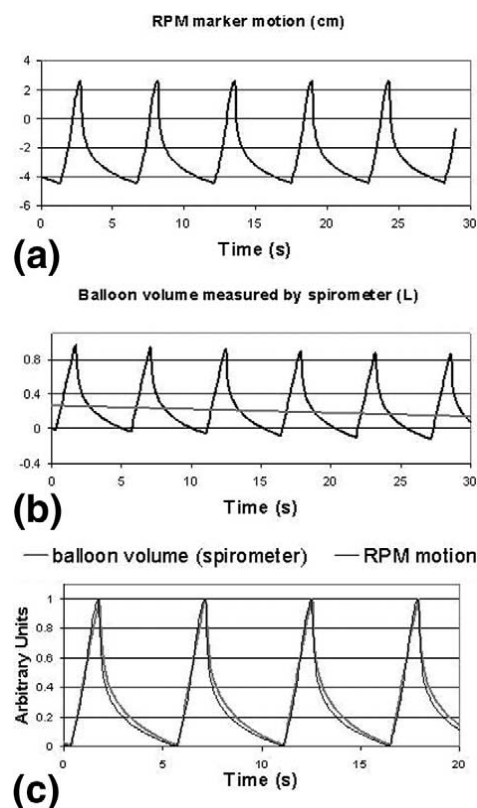


Fig. 4. (a) Real-time position management system marker motion measured on phantom. (b) Spirometer signal recorded simultaneously. Linear fit used to adjust baseline is also reported. (c) Superimposition of both curves after correction for baseline drift (for spirometer), time shift adjustment, and normalization.

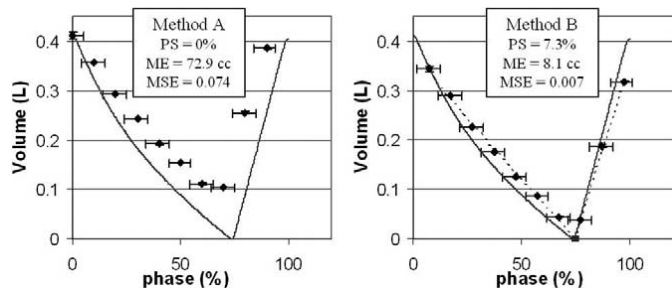


Fig. 5. Phantom volume during a breathing cycle, measured with four-dimensional (4D)-computed tomography (CT) (diamonds) and spirometer (solid line), respectively. Curves were superimposed using two methods (see text). Horizontal and vertical error bars on 4D-CT diamonds are the phase tolerance of slice sorting and the standard deviation (2 SD) obtained after two delineation respectively. PS = phase shift. ME = mean error. MSE = mean square error.

superimpose EI points. After adjustment of the spirometer baseline, no significant difference was observed between the shapes of curves.

Six non-successive breathing cycles from the spirometer signal were superimposed and were found to be very similar: maximum difference between two corresponding points of all curves was 18.0 mL. These six cycles were averaged to serve as a reference for the subsequent comparison with ΔV obtained from 4D-CT images. Time scale was converted in a phase scale.

This averaged cycle is shown on Fig. 5, in which the variation of the balloon volume during a complete breathing cycle is reported. In the same figure, the variation of the balloon volume obtained from segmentation on 4D-CT as a function of the respiratory phase is represented as 10 diamonds corresponding to the 10 phases. Horizontal error bars represent the phase intervals used by the software to reconstruct the series. Exponential and linear fits used for curve matching according to method B are reported as dashed lines. Mean error and mean square error obtained with both methods are also reported; error was defined as the absolute difference between the volume of a 4D-CT dot and the point at the same phase of the spirometer curve. Using method B, the error for the 10 different phases was 0–52 mL (mean = 8.1 mL), which was equivalent to the range of 0–13% (mean = 2%) of the tidal volume (411 mL). These values were significantly higher for method A (mean error = 73 mL). This point is discussed in the next section.

Patients

Figure 6 shows both the spirometer and RPM signals of Patient A plotted against the same time scale. This acquisition was performed during 4D-CT₁. The first EI peak was used to match the curves. General shapes of these curves are very similar. Irregularities are clearly visible for both techniques. Baseline trends are also similar. Using this RPM signal 4D-CT reconstruction was performed. Figure 7 represents the comparison (4D-CT vs. spirometer) of ΔV for the same patient. The mean volumetric difference for the 10

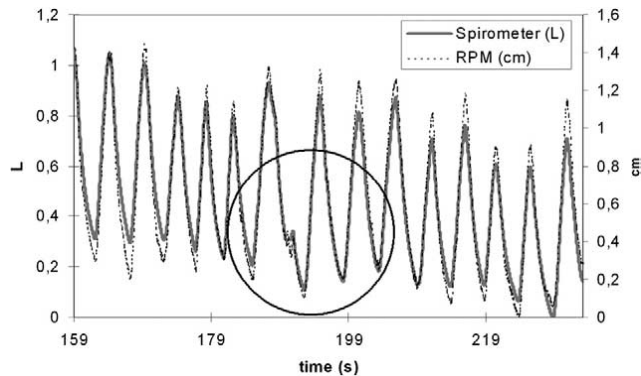


Fig. 6. Real-time position management system marker motion (cm) and spirometer signal (L) of Patient A during free breathing. Both curves were plotted with the same time scale and they were matched using the first end-inspiration peak. Breathing irregularities, seen by both methods, are highlighted inside the circle.

phases of 4D-CT₁ and 4D-CT₂ was 42.0 mL (maximum 151 mL). This represented 2.0% of lungs volume (EE) and 6.1% of the tidal volume. Maximum disagreement was for phase 70%.

A mean cycle of the spirometer signal is plotted on the same figure using superimposition method B. The mean difference between this signal and 4D-CT results was 14.6 mL and 6.4 mL for the 4D-CT₁ and 4D-CT₂ series, respectively (mean 10.5 mL). These values represented 2.1% and 0.9% of the tidal volume. Maximum disagreement between 4D-CT and spirometer (81 mL) was for phase 30% and represented 3.0% of lung volume (EE) and 12.0% of the tidal volume.

Figure 8 represents on the same graph the lung volume for Patient B for different situations:

- (1) during FB (10 phases obtained from 4D-CT);
- (2) during DIBH (obtained from an independent 3D-CT) and;
- (3) variation between EE and DIBH as a function of time, after three preliminary free breathing cycles (obtained from spirometry).

The lung volume variation between EE and DIBH, measured on 4D-CT and 3D-CT was 1370 mL. This value was

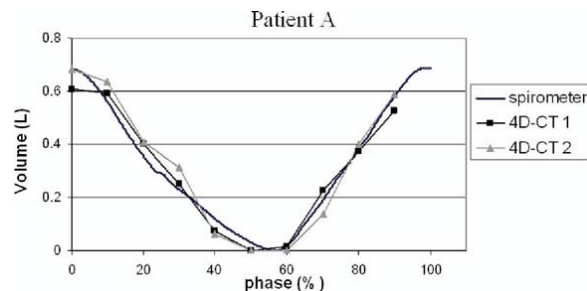


Fig. 7. Lung volume variation of Patient A during a breathing cycle. Results of two four-dimensional (4D)-computed tomography (CT) acquisitions and the spirometer mean cycle acquired during the first series (4D-CT₁) were plotted. The origin of the volume axis is set at end-expiration for comparison purposes.

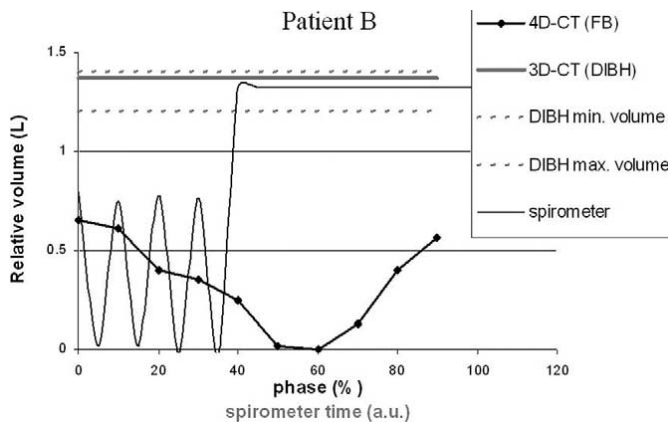


Fig. 8. Lung volume variation of Patient B from two types of computed tomography (CT) acquisition. A four-dimensional CT (solid curve through diamonds) and a standard three-dimensional CT (horizontal solid line) are acquired during free breathing (FB) and deep-inspiration breath-hold (DIBH), respectively. Lung volume is computed after delineation. The spirometer signal (solid curve) acquired during DIBH 3D-CT is also plotted with an arbitrary time scale. Beam-on zone of the spirometer is plotted using dashed horizontal lines (see Fig. 1). The origin of the volume axis is set for all curves at the minimum of the FB cycle (end-expiration).

consistent with the spirometer value (variation between EE and DIBH at 1320 mL) and was within the tolerance limits (beam-on zone) used to treat this patient (1200–1400 mL).

DISCUSSION

This work shows that 4D-CT is an effective tool to assess lung volume during the entire breathing cycle. Results were shown to be reproducible and in good agreement with a calibrated and an independent reference (spirometer). An original phantom was used to evaluate the feasibility of our cross-validation methodology, and this methodology was applied on two clinical cases. Using the phantom, we have shown that, although the RPM system is based on a 1D motion, its signal is well correlated to the volume variation (Fig. 4). This result is also found for a clinical case. In Fig. 6, it is interesting to note that the slight changes in the baseline of RPM signal, which are well known from RPM users, are not from patient movements—they really reflect irregularities of the breathing baseline. Indeed, they are always well correlated to the spirometer signal, even in case of large irregularities as highlighted with a circle on this figure.

Moreover, for the phantom and using this 1D signal, we have reconstructed 4D-CT series, each of them consisting of 10 3D-CT series at 10 different phases of the breathing cycle. Volume variation between these 10 series was closely correlated to our spirometric reference (Fig. 5). Using mathematical method, superimposition of curves was found to be better when it was based on EE series (method B) than on EI series (method A). Results with method B were very close to the best possible superimposition.

This point allows one to conclude that the series attributed to phase 0% obtained from 4D-CT slightly underestimates the maximum lung volume or, in other words, the phase 0% CT acquisition is representative of lung position at approximately phase 5%. These residual uncertainties are probably because the volume obtained from 4D-CT series is a mean value of the volume during a phase interval (i.e., 10%). EI peak (between phase 95% and 5%) is generally sharp. It corresponds to a significant and nonmonotone volume variation. Mean value of this volume during a 10% phase interval is significantly smaller than the maximum volume. Moreover, the EI peaks are known to be more variable than EE plateau (27, 28). This was demonstrated by Vedam *et al.*, who showed that the diaphragm movements for the same phase-based gating window are twice as large for a window centered at EI than at EE (28). From this point of view, it is recommended to choose a treatment at EE instead of EI.

Figure 7 demonstrates that 4D-CT can be reproducible. Differences of lung volume between corresponding phases measured on two successive 4D-CT were small (mean 42.0 mL), except during the transition phase (70%), in which it amounted to 151 mL. These differences are larger than the differences observed on the phantom. Therefore, they can be attributed either to lack of reproducibility in patient breathing or to lack of reproducibility of the contour delineation and volume extraction. However, they are comparable to published results for DIBH: differences of lung volume measured on two DIBH 3D-CTs acquired the same day ranged from 4 to 108 mL (10 patients) when using the active breathing control system (29) and ranged from 3 to 114 mL (8 patients) using the Dyn'R system (30). For Patient A, 4D-CT and spirometer results were in good agreement. After superimposition based on EE (method B), the maximum discrepancy between spirometer and 4D-CT was only 8 mL (phase 30%). Moreover, the agreement between spirometer and CT was still valid in the case of Patient B (Fig. 8), in whom there were large lung volume variations and, consecutively, rapid air flow through the spirometer. The volume variations between DIBH and EE measured by CT (4D and 3D) and spirometer, respectively, were found to be in very good agreement (disagreement <3% of lung volume). This agreement gives confidence in the spirometer response at high air flow rate, although it is designed for low air flow rate. In this study, the volume was used as an indicator for the following reasons. Lung volume variation is highly correlated with breathing and volume is easy to measure on CT images with automatic tools of segmentation. Assuming that the same HU intervals are set for volumetric reconstruction, there is very little intraobserver or interobserver variability, which is not the case with manual distance measurement of diaphragm, for example. Furthermore, volume measurement is not modified in case of setup errors or even if the patient moves between two CT acquisitions. Finally, variation in volume can be directly measured with a spirometer and compared with CT results.

The central issue of a NSCLC treatment plan is the

assessment of lung toxicity, which is the main limitation to dose escalation and to higher local control. From this perspective, it is common to use volume-dependent tools: mean dose, dose–volume histogram, equivalent uniform dose, or normal tissue complication probability (9, 10, 29, 31–38). Therefore, uncertainties on volume assessment should be minimized. During FB, the lung volume variation from EE to EI, can be larger than 25% (24.9% and 28.5% for Patient A on 4D-CT₁ and 4D-CT₂, respectively). Lung volume measured on a 3D-CT, acquired during FB, is assumed to be a mean value, generally closer to EE than to EI. This can lead to uncertainties in, for example, DVH computation. Such volume uncertainties of 3D-CT are well known. Chen *et al.* have shown, using a computer simulation, that significant changes in shape and volume of moving objects can happen when no motion management is used. The object length obtained with simulated 3D-CT was up to 2 cm shorter or twice the axial motion amplitude than the real length (39). Shen *et al.* (40) have found, using a rigid moving phantom, that for a gross tumor volume of a 2.8 cm³, the volume error, depending on respiratory period, can range from 16% to 110% for axial CT. It only ranged from 2% to 16% for an EE-gated CT using the RPM system.

However, smaller relative variations are expected for lung volumes that are much larger.

This study has shown that, assuming that HU intervals are correctly set, 4D-CT gives a good assessment of lung volume, with a maximum error of 3%. This could allow a better knowledge and control of the risk in lung radiotherapy. This can be added to other known benefits of breathing adapted radiotherapy in term of immobilization of target and dose optimization. In our institute, we use 4D-CT in clinical routine for treatment planning of patients treated with gated radiotherapy (RPM). Twelve patients have been treated with this technique (6 breast cancers, 6 lung cancers). Treatments were delivered at EI, which is preferred to EE for dosimetric reasons, with an amplitude-based gating window corresponding to a motion of the marker <5 mm. We estimate after this study that this treatment window corresponds to a lung volume variation representing about 3% of the total lung volume (EE). In a recent publication, lung volume monitored by a spirometer was shown to be a better surrogate than an external marker position to know the target position (41). This confirms our choice to use a spirometer as a reference. Further studies are under progress to evaluate the dosimetric benefits of 4D radiotherapy.

REFERENCES

- Ling CC, Yorke E, Amols H, *et al.* High-tech will improve radiotherapy of NSCLC: A hypothesis waiting to be validated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:3–7.
- Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E, *et al.* Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:741–747.
- Emami B, Lyman J, Brown A, *et al.* Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109–122.
- Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, *et al.* What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol* 1998;48:71–77.
- Armstrong JG. Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer. *Br J Radiol* 1998;71:587–594.
- Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:265–278.
- Giraud P, Reboul F, Clippe S, *et al.* [Respiration-gated radiotherapy: Current techniques and potential benefits]. *Cancer Radiother* 2003;7(Suppl. 1):15s–25s.
- Hanley J, Debois MM, Mah D, *et al.* Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: The potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:603–611.
- Garcia R, Oozer R, Le Thanh H, *et al.* [Radiotherapy of lung cancer: The inspiration breath hold with spirometric monitoring.] *Cancer/Radiother* 2002;6:30–38.
- Barnes EA, Murray BR, Robinson DM, *et al.* Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1091–1098.
- Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, *et al.* The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911–919.
- Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, *et al.* Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys* 2001;28:2139–2146.
- Hugo GD, Agazaryan N, Solberg TD. The effects of tumor motion on planning and delivery of respiratory-gated IMRT. *Med Phys* 2003;30:1052–1066.
- Minohara S, Kanai T, Endo M, *et al.* Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1097–1103.
- Shimizu S, Shirato H, Ogura S, *et al.* Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:304–310.
- Ford EC, Mageras GS, Yorke E, *et al.* Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:522–531.
- Ford EC, Mageras GS, Yorke E, *et al.* Respiration-correlated spiral CT: A method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys* 2003;30:88–97.
- Bradley J, Graham MV, Winter K, *et al.* Toxicity and outcome results of RTOG 9311: A phase I–II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:318–328.
- Starkschall G, Forster KM, Kitamura K, *et al.* Correlation of gross tumor volume excursion with potential benefits of respiratory gating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1291–1297.
- Turney SZ, Blumenfeld W. Heated Fleisch pneumotachometer: A calibration procedure. *J Appl Physiol* 1973;34:117–121.
- Zhang T, Keller H, O'Brien MJ *et al.* Application of the spirometer in respiratory gated radiotherapy. *Med Phys* 2003;30:3165–3171.
- Berson AM, Emery R, Rodriguez L, *et al.* Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: Comparison of free-

- breathing and breath-hold techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:419–426.
23. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, *et al.* Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Phys Med Biol* 2003;48:45–62.
 24. Keall P. 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:81–90.
 25. Underberg RW, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, *et al.* Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1283–1290.
 26. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, *et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5–40.
 27. Mageras GS, Yorke E, Rosenzweig K, *et al.* Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *J Appl Clin Med Phys* 2001;2:191–200.
 28. Vedam SS, Kini VR, Keall PJ, *et al.* Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker. *Med Phys* 2003;30:505–513.
 29. Wilson EM, Williams FJ, Lyn BE, *et al.* Validation of active breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:864–874.
 30. Simon L, Giraud P, Servois V, *et al.* Lung volume as an indicator for reproducibility of Deep Inspiration Breath Hold and Free Breathing radiotherapy [Poster]. ESTRO 23. Amsterdam, The Netherlands; 2004.
 31. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103–110.
 32. Mechalakos J, Yorke E, Mageras GS, *et al.* Dosimetric effect of respiratory motion in external beam radiotherapy of the lung. *Radiother Oncol* 2004;71:191–200.
 33. Wagman R, Yorke E, Ford E, *et al.* Respiratory gating for liver tumors: Use in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:659–668.
 34. Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, *et al.* The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:81–87.
 35. Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H, *et al.* Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: Reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72:53–60.
 36. Frazier RC, Vicini FA, Sharpe MB, *et al.* Impact of breathing motion on whole breast radiotherapy: A dosimetric analysis using active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1041–1047.
 37. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, *et al.* Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:392–406.
 38. Lu HM, Cash E, Chen MH, *et al.* Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: A CT study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:895–904.
 39. Chen GT, Kung JH, Beaudette KP. Artifacts in computed tomography scanning of moving objects. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:19–26.
 40. Shen S, Duan J, Fiveash JB, *et al.* Validation of target volume and position in respiratory gated CT planning and treatment. *Med Phys* 2003;30:3196–3205.
 41. Hoisak JD, Sixel KE, Tirona R, *et al.* Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1298–1306.

2.2.3 Evaluation initiale des performances du 4D-CT

Ce travail, reporté ci-après, a fait l'objet d'une publication au journal JACMP en 2006. Ce papier a remporté un prix (voir la section A.6.1 consacrée aux prix à la page X des annexes).

Initial evaluation of a four-dimensional computed tomography system, using a programmable motor

Luc Simon,^{1,a} Philippe Giraud,¹ Vincent Servois,² and Jean-Claude Rosenwald¹

Institut Curie,¹ Département de Radiothérapie, Paris, France; Institut Curie,² Département d'Imagerie Médicale, Paris, France

uhqd75@gmail.com, philippe.giraud@curie.net, vincent.servois@curie.net, jean-claude.rosenwald@curie.net

Received 11 May 2006; accepted 25 August 2006

A dynamic lung tumor phantom was used to investigate the geometric reconstruction accuracy of a commercial four-dimensional computed tomography (4D-CT) system. A ball filled with resin, embedded in a cork cube, was placed on a moving platform. Various realistic antero-posterior (AP) motions were programmed to reproduce the respiratory motion of a lung tumor. Several three-dimensional (3D) CT and 4D-CT images of this moving object were acquired and compared using different acquisition parameters. Apparent volume and diameter of the ball were measured and compared to the real values. The position of two points (the AP limits of the ball) during the motion in the coordinate system of the CT scanner were also compared with the expected values. Volume error was shown to increase with object speed. However, although the volume error was associated with intraslice artifacts, it did not reflect large interslice inconsistencies in object position and should not be used as an indicator of image accuracy. The 3D-CT gave a random position of the tumor along the phantom excursion; accuracy in the assessment of position by 4D-CT ranged from 0.4 mm to 2.6 mm during extreme phases of breathing. We used average projection (AVE) and maximum intensity projection (MIP) algorithms available on the commercial software to create internal target volumes (ITVs) by merging gross tumor volume (GTV) images at various respiratory phases. The ITVs were compared to a theoretical value computed from the programmed ball excursion. The ITVs created from the MIP algorithm were closer to the theoretical value (within 12%) than were those created from the AVE algorithm (within 40%).

PACS numbers: 87.53.Xd, 87.56.Mp, 87.57.Ce, 87.59.Fm

Key words: 4D-CT, programmable phantom, quality control, organ motion, tomography

I. INTRODUCTION

The importance of respiratory motion in radiotherapy of tumors located in the chest has been reported in numerous publications.⁽¹⁻⁴⁾ It is now commonly admitted that breathing-adapted radiotherapy should improve local control by increasing the accuracy of targeting—for example, for non-small-cell lung cancer.⁽⁵⁾ If no significant improvements in survival have yet been reported using these techniques, several studies have highlighted better dose conformity and a reduction in dose to organs at risk (OARs).⁽⁶⁻¹⁰⁾

Generally, these new techniques that manage the patient's respiratory motion during treatment are separated into two groups: breath-hold techniques^(6,11) and gating techniques.⁽¹²⁾ In the breath-hold technique, the patient is imaged and treated during a monitored breath-hold.

^aCorresponding author: Luc Simon, 6, rue Lucien Leuwen, Paris 75020 France; phone: +33-1-47-97-54-02; fax: +33-1-44-32-45-09; email: uhqd75@gmail.com

This approach prevents motion of the tumor and the OARs. Moreover, if breath-hold is achieved at deep inspiration, dosimetric benefits have also been observed for lung.⁽⁶⁾ In the gating technique, the patient is treated at a particular phase of free breathing, generally by placing an external marker on the patient's chest and synchronizing beam delivery with the motion of the marker.^(12–14) For this group of patients, the treatment plan should be based on a breathing-adapted imaging technique. Four-dimensional computed tomography (4D-CT) is such a technique^(15–19) and the focus of the present work.

With the use of breathing-adapted techniques, dose escalation is envisaged because of the reduction in target volume and, consequently, in toxicity to the OARs.^(5,20) However, to reach this goal safely, radiation oncologists must first be able to precisely control treatment accuracy with respect to tumor location. Indeed, in the case of therapy with a reduced target volume, small geometric uncertainties could lead to large dosimetric errors—underdosage of tumor and overdosage of OARs.

These concerns led us to implement specific quality control procedures. By performing a cross-comparison between spirometer and 4D-CT, we demonstrated how lung volume could be obtained accurately from either technique.⁽²¹⁾ On the other hand, Rietzel et al. used a dynamic phantom animated with a sinusoidal motion to study the influence of superior–inferior (SI) motion on 4D-CT images. For a regular motion along that direction, they found that, with 4D-CT, object position can be determined with an accuracy equal to about one slice thickness (2.5 mm).⁽²²⁾ Motions along the SI direction lead to spiral-shaped blurring.⁽²³⁾ Other studies on CT artifacts induced by SI motion exist, but practically no studies on AP motion artifacts can be found.

The aim of the present work was to study the consequences on CT images of AP motion. We considered a variation pattern that was not sinusoidal, but that was adjusted according to typical clinical data: inspiration is shorter than expiration.⁽²⁴⁾

Motions along the AP direction are generally considered to be smaller than those along the SI direction. However, Ross et al. measured AP tumor motion that could reach 22 mm.⁽²⁵⁾ Giraud et al. also observed, for one patient, an AP motion of 37 mm during deep breathing.⁽²⁶⁾ In practice, actual tumor motion is a combination of AP and SI motions. However, in the context of a phantom study, we think that AP and SI motions should be studied separately to permit a better understanding of the origin of each type of artifact.

A further reason for investigating AP movement comes from the fact that the marker used as a surrogate for breathing [Real-time Position Manager (RPM: Varian Medical Systems, Palo Alto, CA)] moves principally along the AP direction. The corresponding excursion therefore provides a value that can be considered the maximum excursion of an internal lung tumor attached to the chest wall.

The AP motion leads to artifacts that are different in nature from artifacts attributable to SI motion. As will be discussed later, AP motion does not induce spiral-shaped artifacts, but rather intraslice vertical blurring and interslice inconsistencies. Intraslice blurring is induced by the motion of the object during the acquisition of one slice (one tube rotation). Interslice inconsistencies reflect the fact that an object can have different positions during the acquisition of two consecutive slices. These differences are not clearly recognized in the literature. We therefore developed a dynamic lung tumor phantom with a simple and known geometry.

A ball filled with resin was embedded in a cork cube and placed on the platform of a programmable motor that can create complex AP motions. Realistic breathing motions were programmed. Several CT acquisitions of the phantom were obtained with and without motion. Artifacts were estimated by measuring both the volume and the position of the ball in the CT referential. These measurements allowed us to understand and to quantify the effects of AP motion on images. We assessed the benefits of 4D-CT as compared with standard 3D-CT. In addition, we used two different algorithms to merge images at varying phases of the breathing cycle. These studies allowed us to evaluate the ability of 4D-CT to create an individualized internal target volume (ITV) encompassing the moving tumor during gated or non-gated treatment.

II. MATERIALS AND METHODS

A. 4D-CT principle

Using 4D-CT, a full N_s series (e.g., 10) 3D-CT images can be built, each corresponding to a different phase of a patient's breathing cycle. Four-dimensional CT has been fully described in the literature.^(22,27) It is performed using a specific acquisition mode of CT (cine mode) available on the LightSpeed QX/i CT (GE Healthcare, Waukesha, WI) and a software program to sort images (Advantage4D, v1.4, GE Healthcare), according to the position of an external marker that follows the motion of the chest wall.

A.1 External marker

We currently use the RPM system for both imaging and gated treatment. The RPM system has been described in the literature.^(12,13) It is based on an external reflecting tape stuck on a small, lightweight cube and followed by an infrared camera. The cube is usually positioned on the patient's chest and is considered a surrogate of tumor motion. The RPM system acquires 1D motion ($25 \text{ samples} \cdot \text{s}^{-1}$) as a file that contains mainly a time stamp, marker amplitude, and corresponding phase. Linear accelerators can be synchronized to this system to deliver a gated treatment. The same system is used to sort 4D images.

A.2 Definition of phase and phase tolerance

"Phase" is defined as 0% at the beginning of a breathing cycle—that is, at end inspiration (EI)—and 100% at the next EI; it increases linearly with time during one cycle. Thus, end expiration (EE) is approximately at phase 50%–60% (see Fig. 1). In the present work, the Advantage4D software uses phase to group series images. A recent study reported some improvement if amplitude is used instead of phase.⁽²⁸⁾ We define "phase tolerance" (percent) as the width of the phase interval used to reconstruct a series at a given phase. For example, the "50%" series representing the thorax at EE could contain images from phase 47% to phase 52%. Phase tolerance would be 5% in that case.

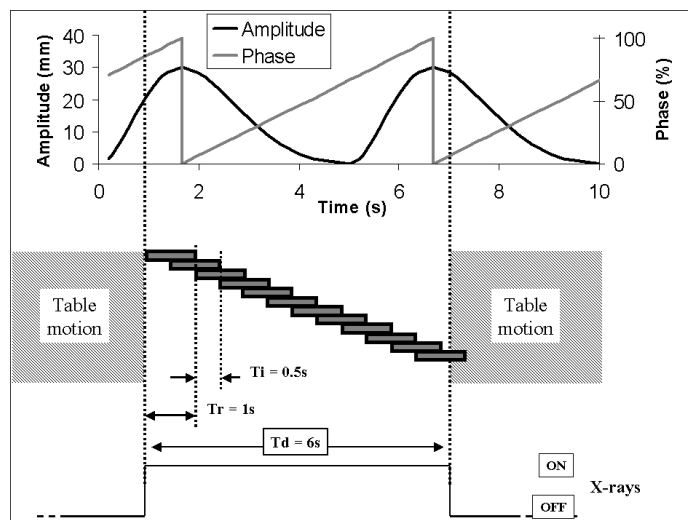


Fig. 1. Principle of acquisition of one slice using four-dimensional computed tomography (4D-CT); T_d , T_r , and T_i are set, for example, to 6 s, 1 s, and 0.5 s respectively. At the top of the figure, amplitude and phase of a typical breathing signal acquired by Real-time Position Manager (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) are plotted against time. At the bottom of the figure, each solid rectangle represents one image acquisition. In this configuration, 11 images can be fully reconstructed during a cine duration (T_d). After this sequence, the table moves to the next position. A rectangle can represent more than one image in the case of multislice CT. T_d is chosen to be greater than one breathing cycle

A.3 4D-CT acquisition

Fig. 1 illustrates the principle of 4D-CT acquisition. During a cine (4D-CT) sequence, each slice of the object is exposed to X-rays for a duration T_d (cine duration), generally chosen to be 1 s longer than the breathing cycle (c) of the patient. For comparison, during a standard 3D-CT acquisition, irradiation of a slice lasts only the time needed to collect the information enabling the reconstruction of a single image (i.e., T_r , the duration of a full rotation of the X-ray tube). Using the information collected for a slice, an image is reconstructed every T_i (cine interval). The number N_i of reconstructed images for each slice position is

$$N_i = \frac{T_d - T_r}{T_i} + 1 . \quad (1)$$

The images are then transferred to Advantage4D. The RPM respiratory signal file is combined with the image series: all images are sorted according to phase, and N_s 3D-CT series are generated, one for each reconstructed phase of the respiratory cycle. The system automatically uses proximity to the targeted phase (within a phase tolerance automatically selected and recorded) to choose the best images for reconstruction of the series.

Another important issue must be raised. The dose to the patient during a 4D-CT examination is linearly correlated with T_d . During a conventional axial 3D-CT examination, the delivered dose is proportional to the duration of irradiation per slice, which is usually equal to T_r . In case of 4D-CT, this duration becomes T_d . Thus, during a 4D-CT exam, the dose to the patient depends on the patient's breathing cycle; it is T_d/T_r times higher (generally 4 or 5 times higher) than a standard axial 3D-CT exam. We have confirmed this relationship by dose measurements not presented here. Moreover, at the end of an acquisition, the system displays a rough value of the CT dose index. By decreasing T_r it is possible to increase the number of images reconstructed for a same T_d and T_r (see Equation 1) and then to reduce the phase tolerance. This approach must be balanced against these considerations:

- In the clinical routine, it is sometimes difficult to store a huge number of images (disk space considerations).
- Expanding the number of reconstructed images from the same collection of data is not necessarily relevant. Indeed, two consecutive images of the same slice will partly reflect common information, because they are built from the same CT projections. This common part, expressed as a fraction of a full rotation, is obtained from the ratio

$$R = \frac{T_r - T_i}{T_r} . \quad (2)$$

As R approaches 1, the difference between consecutive images is smaller and may not be significant.

B. Dynamic lung tumor phantom

We developed a dynamic lung-tumor phantom to evaluate the performance of 4D-CT. It is based on the use of a programmable servo motor on which is located an object equivalent to a lung tumor.

B.1 Programmable servo motor

A servo motor (IAI, Torrance, CA) was oriented vertically to achieve AP motion. A plastic platform was attached to the motor. The platform can carry various objects (up to 1 kg) outside of the motor plane. Thus objects can be imaged on CT without artifacts attributable to metallic parts. A computer and a programming language (SEL) can be used to implement complex 1D motions. The motion instructions are transferred from a computer to the motor through a USB link and are stored in a local memory. Motions are described as a sequence of points (z_i, v_i) —that is, a position (mm) and a speed (mm/s) respectively. After reading a point

(z_i, v_i) , the motor goes to position z_i at a speed equal to v_i . The system then reads another point (z_{i+1}, v_{i+1}) , and so on. Sequences can be repeated as a loop to model a periodic motion. An analytic model or real patient breathing can be implemented.

B.2 Motion implementation

Each motion to be simulated was graphically represented by plotting position as a function of time. Then, an appropriate number of points (position z_i and speed v_i) was sampled from the theoretical curve. Because speed is constant between two points, the number of points must be large enough to describe the complexity of the shape of the curve. The number of points was increased in regions of rapid change, but also in regions with very slow motion, which are highly sensitive to speed uncertainties (see Fig. 2). In the literature, breathing motion is usually implemented using the sinusoidal model of Lujan:

$$y = a \times \sin^n\left(\frac{\pi}{c}t\right), \quad (3)$$

where n is a parameter equal to 1⁽²²⁾ or to an even number⁽²⁹⁾ adjusted to reflect the difference of time spent between EI and EE; a is the peak-to-peak motion amplitude (cm); the initial position at EE is 0 (except if $n = 1$; minimum is then $-a$); c is the duration of the breathing cycle or duty cycle (if $n = 1$, then the duration is $2c$); y is the position (cm); and t is the time. This family of models does not take into account that expiration speed is lower than inspiration speed—in other words, that breathing is asymmetric. Inspiration is known to be an active physiologic phenomenon; expiration is passive and slower.^(30,31) Thus, we prefer the equation

$$y = a \times \sin^n\left(e^{-\frac{\ln(\pi+1)}{c}t} - 1\right), \quad (4)$$

where n is not necessarily an integer.

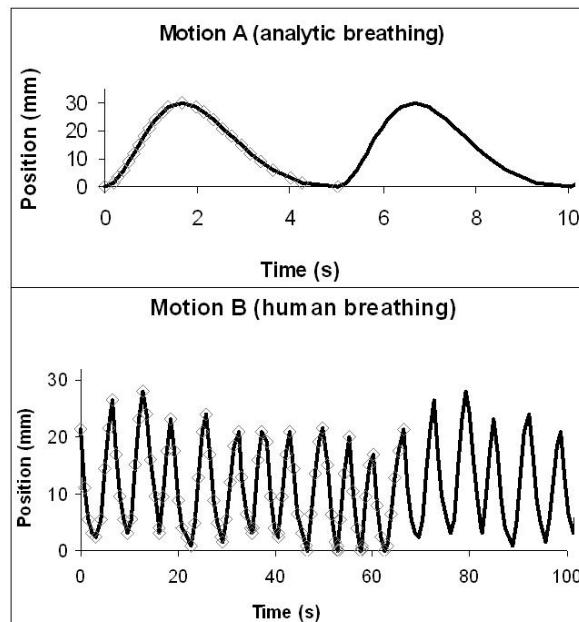


Fig. 2. Examples of implementation of different periodic motions. The number of points (diamonds) that need to be sampled depends on the complexity of the chosen curve (solid line). Twenty-three points can describe an analytic motion (motion A, top panel). Ninety-six points describe a multicycle sequence (motion B, bottom panel), reproducing the real respiratory pattern of a patient, with varying peak-to-peak amplitudes. Motions A and B are repeated (loop) to ensure a continuous motion

In the latter model, the ratio between expiration and inspiration time (E/I) is approximately equal to 2 (see Fig. 3). This is consistent with physiologic observations. Indeed, during free breathing, E/I has been measured at 1.8.⁽²⁴⁾ For a t varying between $-c$ and 0, this equation describes a realistic breathing cycle. Comparison between the motion obtained from this equation and clinical data will be part of another study.

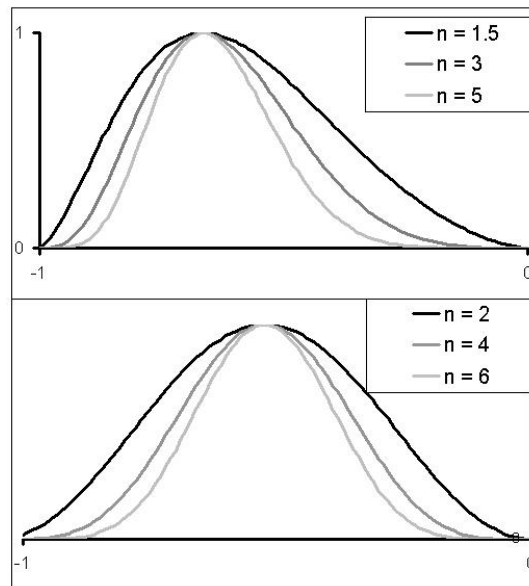


Fig. 3. Shapes of our model for the different values of parameter n (top panel). The Lujan model is plotted for comparison (bottom panel). Maximum amplitude is reached at approximately $x = -2/3$ for our model and $x = -0.5$ for the Lujan model. On both panels, $a = 1$ cm and $c = 1$ s

Equation 4 is not periodic, but it can be played as a loop using the servo motor. Parameters a , c , and n of Equation 4 were set to 3 cm, 5 s, and 2 respectively, which is consistent with a large clinical breathing cycle.^(25,26) One cycle of this analytic equation was sampled. Points of the curve (speed and position) were selected and implemented as a SEL sequence. Hereafter, this motion is called motion A.

Because motion A was regular and showed no variation of duty cycle or amplitude (EE or EI), we also implemented a signal from a real patient. We sampled 11 consecutive breathing cycles of a lung cancer patient, acquired with the RPM system. Hereafter, this motion is called motion B. The breathing cycle for motion B was not constant; it ranged from 5.0 s to 6.4 s. Fig. 2 illustrates the sequence of motions A and B.

Having implemented motions A and B, we placed an RPM marker on the phantom, and its motion was recorded using the RPM system. The signal was then compared with the theoretical curves (Equation 4 for motion A and the RPM signal from the patient for motion B) to check the quality of the sampling.

B.3 Lung tumor material

An equivalent to a lung tumor was placed on the motor platform (Fig. 4). It consisted of a ping-pong ball filled with resin (radius 20 mm, density $1.02 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$). The ball was placed at the centre of a cube of cork (volume 1000 cm^3 , density $0.24 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$) incorporating a spherical carving (Fig. 4). Cork and resin were considered to be equivalent to lung tissue and gross tumor volume (GTV) tissue, respectively. The Hounsfield units (HUs) of the cork cube and of

the ball were measured at -771 HUs and -27 HUs, with a standard deviation (SD) of 39 HUs and 28 HUs respectively. Similar phantoms had been used in previous studies.^(32,33)

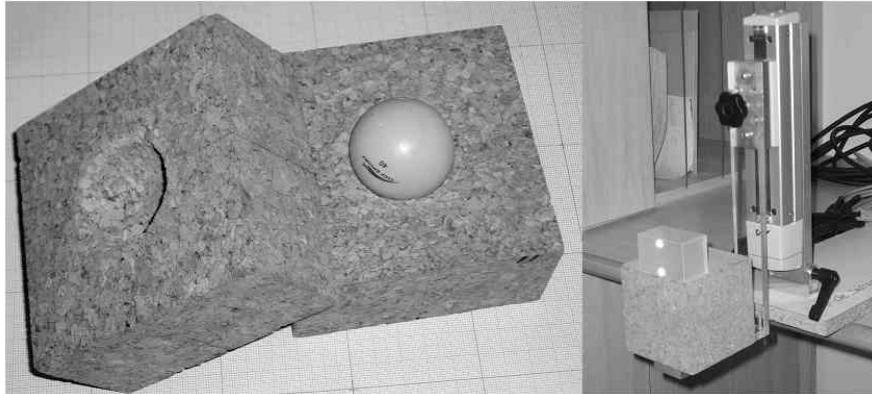


Fig. 4. The lung tumor phantom is a ping-pong ball (radius 20 mm) filled with resin, placed inside two half-cubes of cork with a spherical cutout (left panel). The phantom and Real-time Position Manager (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) marker are placed on the motor platform (right panel)

C. Measurements

In this study, 3D-CT is a standard 3D helical CT and 4D-CT is an exam leading to 10 series from breathing phase 0% to phase 90%. The center of the ball was located at the CT isocenter. This position was defined as the rest position (no motion) and the origin of the AP motion axis (EE). For all acquisitions, T_r was set to 1 s, and the slice width was set to 5 mm to be consistent with our clinical practice. The CT charge was set to 100 mA, and the voltage to 120 kV. Several 3D-CT and 4D-CT series were captured for various combinations of T_d and T_i values, without and with motion of the phantom (motion A or motion B). On all series, the volume and AP limits of the ball were studied. The study was restricted to AP motion.

C.1 Volume and AP limits

On each series (3D-CT and 4D-CT acquisitions), the ball was automatically segmented using the thresholding tool on an Advantage Windows workstation (GE Healthcare). To extract the ball from the cork, threshold values were set to arbitrary values (from -503 HU to $+779$ HU). Volume was then computed automatically and compared to the geometric volume of the ball (33.51 cm^3). This operation was first performed on 3D-CT with motion A, motion B, and without any motion (three series each). Mean values and SDs were computed. Then, the ball volume was also computed for the 10 phases of a 4D-CT series using motion A. Three values of T_d were used: 4, 6, and 10 s ($T_i = 0.5$ s and $T_r = 1$ s). Positions of the AP limits of the ball were also recorded. One 3D-CT and two 4D-CT series ($T_i = 0.2$ s, $T_r = 1$ s, $T_d = 6$ s and 3 s) were acquired during motion A. A series with a small value of T_d (3 s) was captured to see the behavior of 4D-CT when T_d is smaller than the breathing cycle.

Using a lung visualization window and level ($W/L = -600/1600$), the anterior and posterior limits of the ball were manually measured on the workstation. These AP limits, expressed in the coordinate system of the CT room, were compared to the theoretical position extracted from the programmed SEL sequence. The ball diameter was derived from the AP limits and also compared to the real value (40 mm). This measurement was used as an assessment of both accuracy and precision because the *real* position of the ball was known for all phases of all acquisitions.

C.2 Merged series

Finally, to evaluate the possibility of contouring a consistent ITV using 4D-CT for a gated or non-gated treatment, we studied volumes on series created by merging images belonging to different phases. On a 4D-CT ($T_d = 6$ s, $T_i = 0.5$ s, $T_r = 1$ s) merging was achieved by using two different tools of Advantage4D (v1.4): maximum intensity projection (MIP) and average projection (AVE). Series resulting from merging phases 40% + 50% + 60% and 30% + 40% + 50% + 60% + 70% were called small window at end expiration (SWEE) and large window at end expiration (LWEE) respectively. Other series were created at EI: small window at end inspiration (SWEI: 90% + 0% + 10%) and large window at end inspiration (LWEI: 80% + 90% + 0% + 10% + 20%). These series allowed a gated treatment with two widths of gating window (20% and 40%) centered at the extreme phases (EE and EI) of the breathing cycle to be modeled. A series created by merging all series (0% to 90%) was also constructed to model a non-gated treatment.

On the merged series, the resulting shape of the ball was automatically segmented. Then the volume of this “apparent ball” was computed using the Advantage Windows workstation and was compared to a theoretical ITV (ITV_{th}) computed using the equation

$$ITV_{th} = \frac{4}{3}\pi r^3 + L \times \pi r^2, \quad (5)$$

where r is the radius of the ball and L is the ball excursion within the corresponding gating window. This simple formula gave the volume of a shape composed of a sphere plus a cylinder with the same radius (see Fig. 5). We deduced L from the programmed sequence.

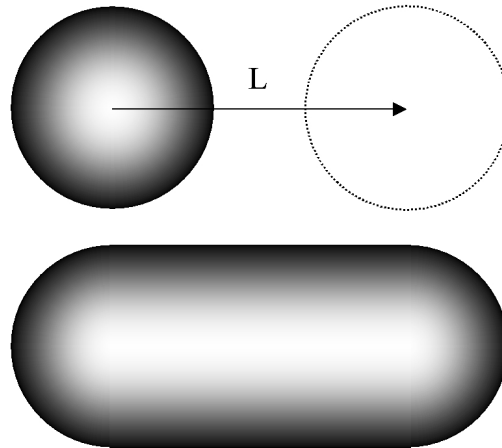


Fig. 5. Representation of the theoretical volume of a moving sphere. If the excursion of the sphere is L (top panel), then Equation 5 gives the volume of the resulting shape (bottom panel)

III. RESULTS

A. Quality of the sampled motion

Fig. 6 shows the motions (A and B) produced by the motor and acquired with the RPM system. Motion A and motion B were compared to the expected signals (i.e., analytic programmed curve and RPM signal of a real patient respectively). Time scales were matched using a particular point (i.e., the first EI).

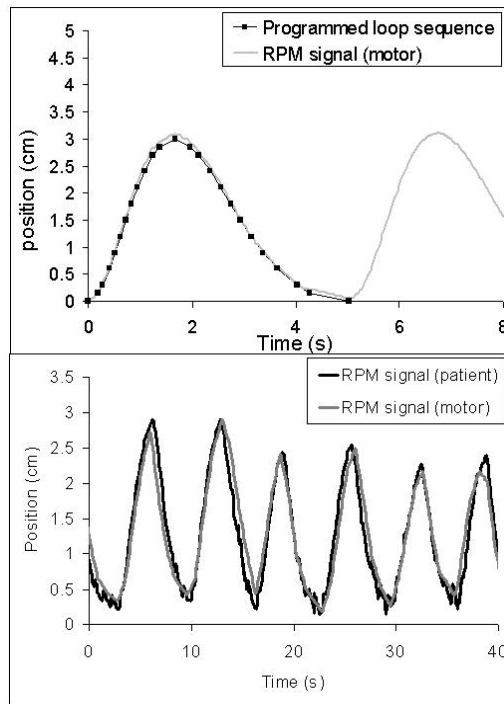


Fig. 6. Comparison of the programmed motion A (sequence of points) and the corresponding acquired Real-time Position Manager (RPM: Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) signal using the motor (top panel). For motion B, the RPM signal of the motor is compared to the RPM source acquired with a patient (bottom panel)

Motion A was well reproduced; the discrepancy between the RPM file and the programmed sequence was less than 1 mm. For motion B, the sampling rate used to program the sequence was not high enough to reproduce quick variations observed for the patient at EE. And some of the variation was attributable to couch movement causing vibration in the RPM camera, which was attached to the CT couch. Thus, we assumed that motion B modeled a realistic chest motion.

B. Volume

Table 1 reports the volume of the ball measured on three repeated standard 3D-CT series with and without motion. Mean values of the volume were slightly larger in presence of motion and the SDs were also larger. Mean values were $34.1 \pm 0.1 \text{ cm}^3$, $35.8 \pm 1.6 \text{ cm}^3$, and $34.9 \pm 0.7 \text{ cm}^3$ for the phantom at rest, animated with motion A, and animated with motion B respectively.

Table 1. Volume of the ball on three consecutive three-dimensional computed tomography acquisitions; error is defined as the relative difference in the acquisitions as compared with the geometric volume of the ball (33.5 cm^3)

	No motion	Motion A	Motion B
Ball volume (cm^3)			
Acquisition 1	34.2	34.0	34.1
Acquisition 2	34.1	36.2	35.3
Acquisition 3	34.0	37.2	35.3
Mean \pm SD	34.1 ± 0.1	35.7 ± 1.6	34.8 ± 0.7
Error on volume (%)	1.8	6.7	4.1

It should be noted that the volume error is not correlated with the reduction in image quality induced by AP motion. Fig. 7 shows sagittal reconstructions of helical 3D-CT of the phantom during motions A and B. Images were strongly degraded by the movement, but the error on volume measurement was only 10.9% and 4.1% for motion A and motion B respectively.

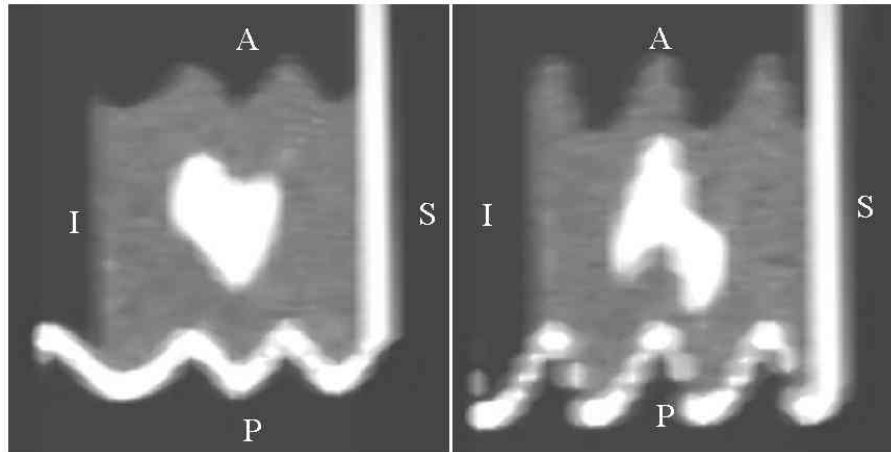


Fig. 7. Sagittal reconstruction of the phantom using helical three-dimensional computed tomography for motions A (left panel) and B (right panel). Image quality is poor and the shapes of the motion curves can clearly be seen on the shape of the horizontal platform

When using 4D-CT, the volume of the ball reconstruction depended strongly on the phase. Fig. 8 shows the error in the ball volume measured for various phases of several 4D-CT examinations. When T_d is large enough, a clear correlation appears between the absolute value of the speed of the object (plotted on the same figure) and the apparent volume. Speed was computed using the SEL sequence (average on the corresponding 10% phase interval). At mid-inspiration (phase 80%), speed and error on volume assessment were at maximum. For a small value of T_d (4 s), the error on the volume was smaller. However, the smaller error did not indicate better image quality. Actually, as Fig. 9 illustrates, large phase tolerance led to important inconsistency of reconstructed ball position from slice to slice.

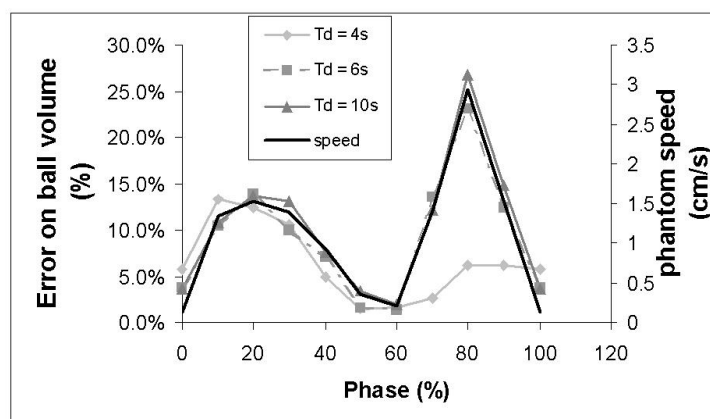


Fig. 8. Error on ball volume assessment using four-dimensional computed tomography during motion A (comparison is to the real volume). For all series, $T_r = 1$ s and $T_i = 0.5$ s. The corresponding speed of the phantom is also plotted

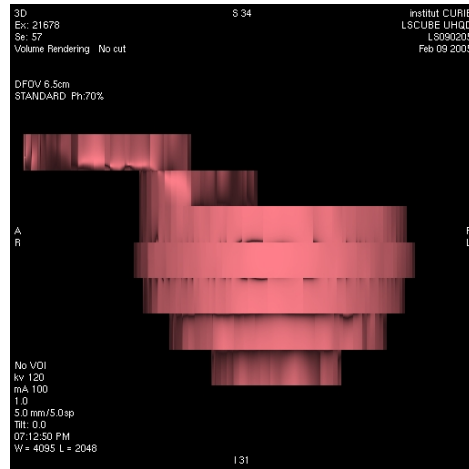


Fig. 9. Volume rendering of the ball on four-dimensional computed tomography at phase 70% (motion A). $T_r = 1$ s, $T_i = 0.5$ s, $T_d = 4$ s. The T_d value is too small (less than the breathing cycle duration, c), and large inconsistencies between the slices are observed

C. AP limits

Fig. 10 illustrates the anterior and posterior limits of the ball during motion A for various CT acquisitions (3D- and 4D-CT) in the CT coordinate system (origin was the isocenter). The theoretical motion—that is, the motion based on the programmed position of the ball during motion A—was also plotted. Errors on the position assessment of two equivalent points (anterior and posterior limits of the ball) were very different and thus were not consistent. Consequently, the diameter of the ball was strongly overestimated on 3D-CT (+41% as compared with the real diameter). This result depends on the time of the beginning of the CT acquisition; different results could be obtained for other successive acquisitions.

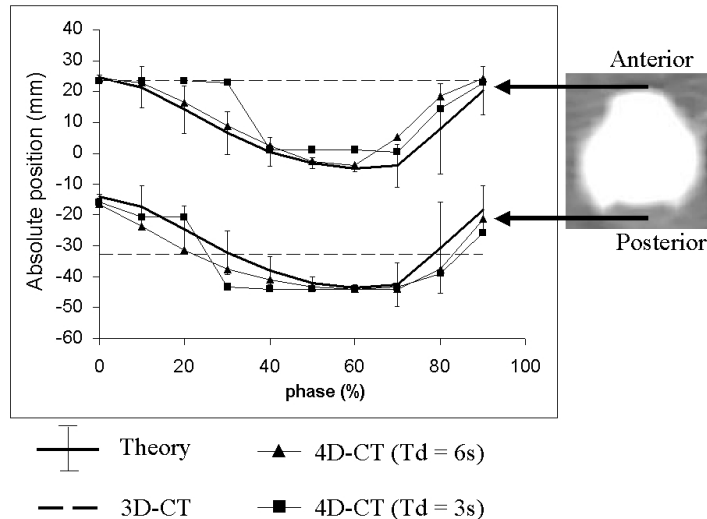


Fig. 10. Anterior (top) and posterior (bottom) limits of the ball during motion A. Thick solid lines represent the programmed sequence. The vertical error bars represent the distance covered by the ball during 1 s for each phase. The dashed lines represent the limits of the ball on standard helical three-dimensional computed tomography (3D-CT—non-variant with the phase). Two four-dimensional computed tomography (4D-CT) exams are plotted for $T_i = 0.2$ s and T_d equal to 3 s (squares) and 6 s (triangles)

Acquisitions by 4D-CT gave a more consistent position of the ball during its motion. For a chosen set of parameters ($T_d = 6$ s), the error in the position of the anterior and posterior limits ranged from 0.4 mm to 10.6 mm for all phases, but only from 0.4 mm to 2.6 mm for the extreme phases of the breathing cycle (phases 0% and 60%) generally chosen for treatment. The diameter of the ball was overestimated by 0%–41% during the breathing cycle, but this overestimation was smaller than 2% for the two extreme phases. On Fig. 10, the vertical error bars plotted on the theoretical curve represent the distance covered by the ball in 1 s (duration of one image acquisition). When T_d was 6 s, the apparent position of the ball on 4D-CT was within these limits in almost all cases. When T_d was too small (3 s, squares on the figure), the reconstructed position was no longer within the error bars.

D. Merging series

Several series from 4D-CT were merged to create new series. The AVE and MIP algorithms were used. Fig. 11 shows, as an example, the result of merging all phases (0% to 90%) of a 4D-CT of the moving phantom (motion A). Fig. 12 shows the apparent volume of the ball extracted from merged series of 4D-CT. The “all phases” series corresponds to the merging of all 10 phases illustrated on Fig. 11. Compared to the theoretical ITV_{th} for all the series, the error on volume assessment ranged from –40% to –9% for the AVE algorithm and from –3% to 12% for the MIP algorithm.

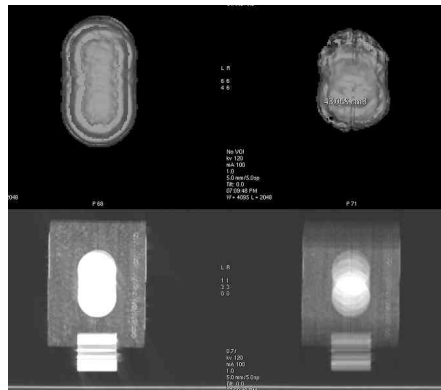


Fig. 11. Volume rendering of the ball (top panel) and central axial slice of the phantom (bottom panel) during motion A. Images are obtained by merging all the phases of a four-dimensional computed tomography (4D-CT) exam (10 phases) using two different algorithms: maximum intensity projection (MIP, left) and average projection (AVE, right). Acquisition parameters were $T_d = 6$ s, $T_r = 1$ s, and $T_i = 0.5$ s

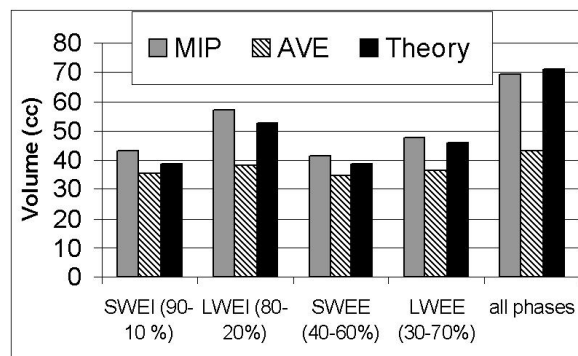


Fig. 12. Apparent volume of the ball computed from merged series of four-dimensional computed tomography. The merging is performed using various phase combinations and various algorithms. The “all phases” series corresponds to the merging of all 10 phases. The expected value from Equation 5 (“theory”) is also plotted for comparison. MIP is maximum intensity projection, AVE is average projection, SWEI is small window centered at end inspiration, LWEI is large window centered at end inspiration, SWEE is small window centered at end expiration, and LWEE is large window centered at end expiration

IV. DISCUSSION

We developed a tool that permits various tests for quality control in 4D radiotherapy. Several objects can be placed on the platform. Motion is linear and can be achieved in the AP or SI direction, or along an oblique direction. Although the possibility of simulating 3D trajectories could be considered more general and representative of the clinical reality, we decided to investigate only linear motion, to facilitate the quality assessment. A 3D motion of our phantom would have the consequence of mixing various types of artifacts, compromising the conclusions.

Rietzel et al. used a similar approach to extensively study the case of SI motion.⁽²²⁾ In the presence of SI motion, the main source of artifacts is movement of a point of an object from one slice to the next. If the SI motion is large, the typical artifact is the separation of small objects into independent structures or a spiral-shaped blurring on axial images.⁽²³⁾

The present work focused on artifacts observed on CT images in presence of AP motion. For a complex 3D motion, the resulting artifacts would be a combination of SI-specific and AP-specific artifacts. For motion along the AP direction, the CT image can be affected in two ways: blurring because of object motion during a tube rotation at a given table position (intraslice artifact), and AP position error from slice to slice (interslice artifact), illustrated in Fig. 9, for example. Notice that, for our four-slice CT scanner, four consecutive slices have the same phase, and no interslice artifacts appear for these four slices. Intraslice and interslice artifacts are discussed in the next two paragraphs. In the discussion, artifacts are to be understood as problems either in the accurate assessment of the absolute position of a point or in the quality of the shape rendering of an object.

Intraslice artifacts depend on the speed of the object during acquisition. These artifacts deteriorate the quality of the object's image by increasing its apparent size and decreasing the HUs of a portion of it. These artifacts are of the same nature as the partial volume effect, well known by radiologists. In that case, the volume obtained by automatic segmentation becomes highly sensitive to the chosen thresholds.⁽²³⁾ These artifacts can be reduced by increasing the speed of source rotation. From this point of view, T_r should be set at its minimum value. Compared to an axial 3D-CT, 4D-CT does not reduce intraslice artifacts, because the duration used to acquire one image (T_r) is the same for both sequences. However, 4D-CT allows for sorting and selection of images at the phases when the effect is minimized by relative immobility: EE or EI. Apparent volume of the object is a pertinent indicator of intraslice artifacts. Fig. 8 shows clearly that the volume error is strongly correlated with the speed of the object. This error is minimum for EI (phase 0%) and EE (phases 50% and 60%). The volume of the same ball measured from the 3D-CT series is not overestimated (Table 1) even if the image quality is poor (Fig. 7). Indeed, 3D-CT images are more degraded by interslice artifacts, and the benefits of 4D-CT are linked to this second source of image degradation.

Interslice artifacts occur because the various images of a CT series are not acquired at the same phase of the breathing cycle. For a 3D-CT, object reconstruction is performed from images acquired at randomly selected phases, as illustrated in Fig. 7. If a small phase tolerance is used, 4D-CT allows objects to be reconstructed for individual phases. Knowing the breathing cycle duration, c , T_r , T_d , and T_i have to be properly set to avoid a lack of data that leads to large object distortions (Fig. 9). Volume is not a good indicator for these interslice artifacts. Overestimation of ball volume was just 2.6% in Fig. 9 and 10.9% and 5.4% in the images of Fig. 7. In the present work, the absolute position of a moving object in a CT series was investigated. Fig. 10 shows that interslice artifacts can be reduced by using 4D-CT. The value of T_d should be large enough to ensure complete coverage of the entire breathing cycle. Generally T_d is chosen as $(c + T_r)$.

Interslice artifacts can also be observed in cases of irregular breathing—that is, when breathing cycles have different amplitudes (e.g., as in motion B). Two images could then have the same phase value even if the position of the object was different during the acquisition. This last

source of error can be controlled by plotting phase against amplitude of the respiratory signal as proposed by Rietzel et al.⁽²²⁾ Interslice artifacts can also be minimized if patient breathing is more reproducible. Reproducibility can be achieved by using audio and video instructions⁽³⁴⁾ or by training the patient in one or more sessions,⁽³⁵⁾ or both.

When the influence of SI motion is analyzed, slice thickness should be considered. In the present study, we used a 5-mm slice thickness. This thickness could be reduced to improve the SI resolution, but a reduction would have no effect on the artifacts induced by AP motion.

Merging several CT series at various phases seems a pertinent way to obtain the volume and the shape of the trajectory of an object in motion. This approach can be helpful in planning a treatment with or without gated irradiation. In absence of gated treatment, all phases can be merged to create an ITV from the combination of the 10 GTVs. Such a solution is being used in clinical cases.⁽³⁶⁾

More recently, Leter et al. showed that personalized ITVs permit more significant sparing of OARs, as compared with ITVs created using an empiric motion margin⁽³⁷⁾ (study based on 10 patients). For this purpose, the MIP algorithm gives a better evaluation of volume and shape than the AVE algorithm does (Figs. 11 and 12). Because MIP overestimates HU values of the media, the AVE algorithm could be used to create a series for dose computation. In the case of gated treatment, we currently use the MIP algorithm to create an ITV corresponding to the residual motion within the gating window. Generally, we merge series at phases 90%, 0%, and 10% (SWEI) to create a plan that will be used for a treatment with a gating window of about 20%–30% centered on the patient's EI. It must be noted that this definition of ITV is not consistent with the recommendations of the International Commission on Radiation Units and Measurements,^(38–40) because it does not take into account the microscopic extensions of the visible GTV. Whether the margin for microscopic extension should be added before or after taking into account the internal movement of the GTV is open to discussion.

V. CONCLUSION

Various 4D-CT acquisition parameters were discussed, and the following rules were validated:

- T_p , the duration of a tube rotation, should be set as small as possible, which may necessitate higher mA settings to keep a large signal-to-noise ratio.
- The cine duration (T_d) should be set at $c + T_p$.

Under these conditions, the AP accuracy of 4D-CT (assessment of the absolute position of a point) was found to range from 0.4 mm to 2.6 mm for extreme phases of the breathing cycle (phases 0% and 60%). Using these guidelines, geometric accuracy will be better for clinical situations in which the motion amplitude is smaller. Particular attention should be paid to the value of T_d , which determines the dose to the patient. The cine interval, T_p , can be chosen to be as small as possible. But a small interval increases the number of images to be stored. In the end, using 4D-CT, we propose a methodology that consists of merging GTV images to create an ITV for gated or non-gated treatment. For this purpose, the MIP algorithm should be preferred over the AVE algorithm, because MIP gave a more realistic evaluation of the merged volume in presence of motion.

ACKNOWLEDGMENTS

Our work was supported in part by grant STIC 2003 from the French Minister of Health and from La Ligue contre le Cancer–Comité de Paris. The authors thank J.P. Lacomme, J.Y. Kristner, A. Rousseau, and T. Lemoine for technical support and Eike Rietzel for his contribution to the design of Fig. 1.

REFERENCES

1. Goitein M. Organ and tumor motion: an overview. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):2–9.
2. Henkelman RM, Mah K. How important is breathing in radiation therapy of the thorax? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8(11):2005–2010.
3. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):265–278.
4. McKenzie AL, van Herk M, Mijnheer B. The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Phys Med Biol.* 2000;45(11):3331–3342.
5. Ling CC, Yorke E, Amols H, et al. High-tech will improve radiotherapy of NSCLC: a hypothesis waiting to be validated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):3–7.
6. Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, et al. The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(1):81–87.
7. Wilson EM, Williams FJ, Lyn BE, Wong JW, Aird EG. Validation of active breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(3):864–874.
8. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(4):911–919.
9. Hanley J, Debois MM, Mah D, et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(3):603–611.
10. Barnes EA, Murray BR, Robinson DM, Underwood LJ, Hanson J, Roa WH. Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(4):1091–1098.
11. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(2):392–406.
12. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys.* 2001;28(10):2139–2146.
13. Berson AM, Emery R, Rodriguez L, et al. Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: comparison of free-breathing and breath-hold techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(2):419–426.
14. Minohara S, Kanai T, Endo M, Noda K, Kanazawa M. Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):1097–1103.
15. Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Ling CC. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys.* 2003;30(1):88–97.
16. Pan T, Lee TY, Rietzel E, Chen GT. 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT. *Med Phys.* 2004;31(2):333–340.
17. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mostafavi H, Shukla HP, Mohan R. Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Phys Med Biol.* 2003;48(1):45–62.
18. Keall P. 4-Dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):81–90.
19. Keall PJ, Joshi S, Tracton G, Kini V, Vedam S, Mohan R. 4-Dimensional radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(2 suppl):S233.
20. Wagman R, Yorke E, Ford E, et al. Respiratory gating for liver tumors: use in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(3):659–668.
21. Simon L, Giraud P, Servois V, Rosenwald JC. Lung volume assessment for a cross-comparison of two breathing-adapted techniques in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):602–609.
22. Rietzel E, Pan T, Chen GT. Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys.* 2005;32(4):874–889.
23. Chen GT, Kung JH, Beaudette KP. Artifacts in computed tomography scanning of moving objects. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(1):19–26.
24. Strauss-Blasche G, Moser M, Voica M, McLeod DR, Klammer N, Markt W. Relative timing of inspiration and expiration affects respiratory sinus arrhythmia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000;27(8):601–606.
25. Ross CS, Hussey DH, Pennington EC, Stanford W, Doornbos JF. Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18(3):671–677.
26. Giraud P, De Rycke Y, Dubray B, et al. Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer: analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(4):1081–1092.
27. Rietzel E, Chen GT, Choi NC, Willet CG. Four-dimensional image-based treatment planning: target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1535–1550.
28. Wink N, Panknin C, Solberg TD. Phase versus amplitude sorting of 4D-CT data. *J Appl Clin Med Phys.* 2006;7(1):77–85.
29. Lujan AE, Larsen EW, Balter JM, Ten Haken RK. A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med Phys.* 1999;26(5):715–720.
30. Mead J, Loring SH. Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol.* 1982;53(3):750–755.
31. De Troyer A, Estenne M. Coordination between rib cage muscles and diaphragm during quiet breathing in humans. *J Appl Physiol.* 1984;57(3):899–906.

32. Giraud P. Three-dimensional conformal radiotherapy of lung cancer: from the gross tumor volume to the treated volume [thesis]. Toulouse, France: Université Paul Sabatier; 2000. p. 220 of 220 p.
33. Engelsman M, Damen EM, Koken PW, van 't Veld AA, van Ingen KM, Mijnheer BJ. Impact of simple tissue inhomogeneity correction algorithms on conformal radiotherapy of lung tumours. *Radiother Oncol*. 2001;60(3):299–309.
34. Mageras GS, Yorke E, Rosenzweig K, et al. Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *J Appl Clin Med Phys*. 2001;2(4):191–200.
35. Kini VR, Vedam SS, Keall PJ, Patil S, Chen C, Mohan R. Patient training in respiratory-gated radiotherapy. *Med Dosim*. 2003;28(1):7–11.
36. Underberg RW, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ, van Sornsen de Koste JR, Senan S. Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(4):1283–1290.
37. Leter EM, Cademartiri F, Levendag PC, Flohr T, Stam H, Nowak PJ. Four-dimensional multislice computed tomography for determination of respiratory lung tumor motion in conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):888–892.
38. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons. ICRU report 29. Washington (DC): ICRU; 1978. 21 p.
39. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU report 50. Bethesda: ICRU; 1993. 72 p.
40. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU report 62. Supplement to ICRU report 50. Bethesda: ICRU; 1999. 52 p.

2.2.4 Recommandations de bonnes pratiques en RAR

J'ai eu l'honneur de coordonner le travail suivant, reprenant les bonnes pratiques nationales sur le sujet de la gestion du mouvement respiratoire en RTE.



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Cancer/Radiothérapie 11 (2007) 214–224

CANCER
RADIOTHÉRAPIE

<http://france.elsevier.com/direct/CANRAD/>

Mise au point

Bonnes pratiques pour la radiothérapie asservie à la respiration [☆]

Practical recommendations for breathing-adapted radiotherapy

L. Simon^a, P. Giraud^{a,*}, J.-L. Dumas^b, D. Marre^c, S. Dupont^d, N. Varmenot^e, C. Ginestet^f,
J. Caron^g, V. Marchesi^h, I. Ferreiraⁱ, F. Lorchel^b, R. Garcia^j, J.-C. Rosenwald^a

^a Département d'oncologie-radiothérapie, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

^b Service radiothérapie, CHU de Besançon, hôpital Jean-Minjoz, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France

^c Département des radiations, institut Claudius-Regaud, 20–24, rue du Pont-Saint-Pierre, 31052 Toulouse cedex, France

^d Service d'oncoradiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^e Unité de physique médicale, centre Henri-Becquerel, rue d'Amiens, 76038 Rouen cedex, France

^f Département de radiothérapie, centre Léon-Bérard, 29, rue Laennec, 69008 Lyon, France

^g Département de radiothérapie, institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux cedex, France

^h Département de radiothérapie, centre Alexis-Vautrin, route de Neufchâteau, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

ⁱ Département d'oncologie radiothérapie, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif

^j Service de radiothérapie, institut Sainte-Catherine, 1750, chemin du Lavarin, 84000 Avignon, France

Reçu le 19 avril 2007 ; révisé le 25 mai 2007 ; accepté le 1^{er} juin 2007

Disponible sur internet le 02 juillet 2007

Résumé

Les techniques d'asservissement respiratoire représentent un progrès pour le traitement des tumeurs mobiles avec la respiration, comme les cancers pulmonaires, mammaires et hépatiques. Ces techniques permettent de mieux adapter les champs d'irradiation à la tumeur et ainsi de protéger certains organes critiques (le poumon, le cœur...). Deux principales approches peuvent être actuellement distinguées : soit la respiration du patient est bloquée pendant l'acquisition de l'imagerie préthérapeutique et l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement à un niveau respiratoire donné. Ces techniques commencent à être utilisées en routine dans plusieurs centres dans le monde. Cet article regroupe les expériences des centres du groupe « Assurance Qualité » du projet STIC RAR (Programme de soutien aux techniques innovantes coûteuses radiothérapie assistée à la respiration) de 2003. Il décrit les différentes techniques existantes, reprend les résultats de la littérature et propose une pratique basée sur l'expérience du groupe de travail.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Respiration-gated radiotherapy offers a significant potential for improvement in the irradiation of tumor sites affected by respiratory motion such as lung, breast and liver tumors. An increased conformality of irradiation fields leading to decreased complications rates of organs at risk (lung, heart...) is expected. Respiratory gating is in line with the need for improved precision required by radiotherapy techniques such as 3D conformal radiotherapy or intensity modulated radiotherapy. Reduction of respiratory motion can be achieved by using either breath-hold techniques or respiration synchronized gating techniques. Breath-hold techniques can be achieved with active techniques, in which airflow of the patient is temporarily blocked by a valve, or passive techniques, in which the patient voluntarily holds his/her breath. Synchronized gating techniques use external devices to predict the phase of the respiration cycle while the patient breaths freely. This work summarizes the different experiences of the centers of the STIC 2003 project. It describes the different techniques, gives an overview of the literature and proposes a practice based on our experience.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[☆] Ce travail a été financé par la Ligue contre le cancer (comité de Paris) et le projet STIC RAR 2003.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.giraud@curie.net (P. Giraud).

Mots clés : Mouvements respiratoires ; Asservissement respiratoire ; Radiothérapie

Keywords: Respiratory movement; Radiotherapy; Respiratory gating

1. Introduction

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle est maintenant largement pratiquée et elle a permis pour de nombreuses localisations, soit de diminuer le taux de complications, soit d'améliorer le contrôle local par augmentation de la dose au volume cible tout en conservant le même taux de complications. Dans le cas des organes intrathoraciques ou de l'abdomen supérieur, ces possibilités sont aujourd'hui limitées par les mouvements induits par la respiration du patient. Ces mouvements, qui pouvaient être négligés à l'époque où la technologie ne permettait qu'une balistique et des formes de champ simples, doivent maintenant être pris en compte pour bénéficier au mieux des possibilités offertes par les nouvelles techniques d'irradiation (radiothérapie avec modulation d'intensité, tomothérapie, Cyberknife™, etc.).

Plusieurs travaux récents ont porté sur l'amplitude des mouvements respiratoires pour différents organes [13,21,32] et sur la façon de les prendre en compte en l'absence de techniques de gestion de la respiration [1,6,14,15,26,35]. Traditionnellement, et selon les recommandations de l'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) [18] ces mouvements d'organes sont pris en compte en ajoutant une marge de sécurité spécifique (marge interne) autour du volume cible anatomoclinique, ou *clinical target volume* (CTV) selon la terminologie anglo-saxonne, afin de créer le volume cible interne, ou *internal target volume* (ITV). Les incertitudes de positionnement sont ensuite ajoutées pour créer le volume cible prévisionnel, ou *planning target volume* (PTV). Cependant, cette stratégie a ses limites. Pour les tumeurs qui se déplacent de manière importante avec la respiration, comme celles proches du diaphragme, l'addition géométrique des différentes marges amène à irradier un grand volume de tissu sain, augmentant le risque de complication, et limitant par conséquent les possibilités d'escalade de dose.

Grâce aux progrès technologiques, d'autres stratégies sont maintenant proposées pour diminuer les conséquences des mouvements respiratoires. Elles se divisent schématiquement en deux familles : celles basées sur le blocage de la respiration pendant l'irradiation et celles basées sur la synchronisation de l'irradiation avec la respiration [34]. Ces nouvelles stratégies, regroupées sous le terme général de techniques de radiothérapie asservie à la respiration (ou RAR), semblent prometteuses. Ainsi dans un article récent, Ling et al. ont montré comment l'évolution technologique en radiothérapie des cancers du poumon, notamment la radiothérapie asservie à la respiration, devrait permettre, à taux de complications égal, d'augmenter la dose totale et, par conséquent, devrait améliorer le taux de contrôle local tumoral voire celui de survie globale [23]. Quelle que soit la méthode utilisée, des bénéfices sont attendus aussi bien sur la précision géométrique de l'irradiation que sur l'amélioration dosimétrique des plans de traitement [35].

En réduisant le mouvement apparent des organes, les techniques d'asservissement respiratoire améliorent également la qualité des images scanographiques et donc la précision du contournage. Il est maintenant acquis que la position apparente des organes intrathoraciques obtenue par acquisition scanographique en respiration libre n'est pas représentative d'une position moyenne qui serait comprise entre l'inspiration et l'expiration [14]. L'acquisition avec asservissement à la respiration permet d'acquérir les données anatomiques et d'irradier le volume cible tumoral dans la même phase respiratoire, ce qui améliore, du moins en théorie, la précision et la reproductibilité des traitements. La réduction du mouvement des organes en expiration ou en inspiration bloquée a fait l'objet de plusieurs études [16,40]. Par exemple, Hanley et al. ont observé en fluoroscopie chez cinq patients une reproductibilité interblocage de la position du diaphragme de 2,5 mm avec un système de blocage volontaire en inspiration contre 26,4 mm en respiration libre [16]. Cependant, si la réduction de mouvement a été démontrée, elle n'est pas toujours accompagnée d'une réduction des marges de sécurité entre le volume tumoral macroscopique et le volume cible prévisionnel compte tenu du manque de confiance de certaines équipes dans ces systèmes [2,31].

À l'amélioration de la précision du repérage des structures et donc à la réduction potentielle des marges, s'ajoute un avantage dosimétrique potentiel. Dans les techniques de traitement synchronisé, la phase du cycle respiratoire, sur laquelle l'irradiation est réalisée, est choisie pour être la plus favorable en terme d'éloignement des structures critiques par rapport au volume cible. Dans les techniques avec blocage respiratoire, on privilégie généralement le blocage dit « en inspiration profonde » (« *deep inspiration breath-hold* ») qui est proche du maximum de la capacité respiratoire. Ainsi pour une même configuration de faisceaux, le volume pulmonaire irradié à dose élevée représente une plus petite fraction du volume pulmonaire total. Rosenzweig et al. ont montré dans une étude théorique que pour une même probabilité de complication des tissus sains (NTCP : *normal tissue complication probability*) de 25 %, on peut augmenter la dose totale de 69,4 Gy en respiration libre à 87,9 Gy en blocage inspiratoire profond (BIP) [31]. Dans le cas de l'irradiation du sein gauche par des faisceaux tangentiels, plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que la dose cardiaque peut être fortement diminuée grâce au blocage inspiratoire profond [24,29].

En France, après avoir été initiées par quelques centres pilotes [11,13], les techniques de radiothérapie asservie à la respiration ont commencé à se développer significativement à partir de 2004. Ce développement a été favorisé par le financement obtenu dans le cadre d'un Programme de soutien des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses (STIC), et par l'aide de fonds privés ou de structures d'utilité publique comme la Ligue contre le cancer [22]. Au 1^{er} juillet 2006, 676 patients traités par irradiation asservie à la respiration

avaient été inclus dans ce projet regroupant 20 centres dans toute la France. Pour accompagner l'introduction de cette nouvelle technique, un groupe « Assurance Qualité », comportant des physiciens et des oncologues radiothérapeutes des centres associés a été mis en place. Parmi les objectifs de ce groupe, figurait la rédaction de règles de bonnes pratiques dans la mise en œuvre de la radiothérapie asservie à la respiration qui font maintenant l'objet du présent article. Nous détaillerons tout d'abord les stratégies utilisées pour gérer ou diminuer l'influence du mouvement respiratoire en radiothérapie, puis nous proposerons des règles pratiques d'utilisation et de contrôle basées sur l'expérience de plusieurs centres ayant commencé l'utilisation clinique de ces techniques.

2. Techniques utilisées

2.1. Généralités

Comme indiqué précédemment, il y a essentiellement deux familles de méthodes utilisées pour la radiothérapie asservie à la respiration : soit la respiration du patient est bloquée à un niveau précis et reproductible pendant l'acquisition préthérapeutique des images et pendant l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement, de manière « synchronisée », à un niveau respiratoire donné. Cette deuxième méthode est quelquefois appelée *gating* en s'inspirant de la terminologie anglo-saxonne. Une troisième stratégie, encore en développement, le *tracking*, propose de suivre en temps réel les déplacements de la tumeur pendant l'irradiation [12,33]. Cette dernière méthode, qui reste encore du domaine de la recherche, ne sera pas exposée ici. Nous présentons ci-après le matériel généralement utilisé pour les deux premières stratégies : spiromètres pour le blocage respiratoire, et marqueurs externes pour la synchronisation respiratoire. Il faut cependant noter d'emblée que cette séparation est un peu artificielle et que rien n'empêche dans le principe d'utiliser un système quelconque de mesure du signal respiratoire pour réaliser, à un niveau donné, soit le blocage de la respiration, soit l'irradiation synchronisée. Ainsi, le spiromètre de la société Dyn'R (2.2.1) peut être utilisé comme indicateur de synchronisation en respiration libre. De même, la respiration bloquée peut être monitorée en utilisant le système RPM de la société Varian Medical Systems (2.3.1) en restant toutefois proche du niveau du cycle en respiration libre.

2.2. Spirométrie et blocage de la respiration

Pour cette première famille de méthodes, la respiration du patient est bloquée, le plus souvent en inspiration, soit de façon « forcée » à l'aide d'un ballonnet (« blocage actif »), soit par blocage volontaire de la respiration (BVR). Ces deux techniques, bien que très voisines, font appel à des appareillages spécifiques.

2.2.1. Blocage volontaire de la respiration

Le blocage volontaire de la respiration utilisant le système spiroDyn'RX (société Dyn'R, Muret, France), développé à l'initiative de l'équipe de la clinique Sainte-Catherine d'Avignon [11], est actuellement le système le plus utilisé en France. Il est basé sur l'utilisation d'un spiromètre et d'une paire de lunettes-vidéo — ou éventuellement un écran fixé au plafond de la salle — retransmettant en temps réel au patient son niveau respiratoire afin de le guider. L'ordinateur de commande est situé à l'extérieur de la salle. Il permet de paramétrer l'application et de lancer l'acquisition des données spirométriques. Le moniteur associé permet également la visualisation du signal respiratoire. Le débit d'air inspiré et expiré par le patient est mesuré par un capteur de pression (de type Fleisch). Un algorithme spécifique permet de corriger la dérive du signal respiratoire liée aux différences de température et de pression de l'air entrant et sortant et de calculer la variation du volume pulmonaire qui est utilisé en tant que signal respiratoire. Une vérification de la calibration des capteurs à l'aide d'une seringue de 3000 ml fournie avec l'appareil est réalisée quotidiennement. En cas de dérive, cette procédure permet à l'utilisateur d'étalonner le système.

En pratique, le patient respire d'abord librement par l'intermédiaire d'un embout buccal pour établir son « niveau de base » puis, après trois cycles consécutifs, il est invité à bloquer sa respiration à un niveau prédéfini et acceptable pour lui, matérialisé sur l'écran de contrôle par une zone verte (Fig. 1). Ce niveau, ainsi que la plage de tolérance acceptable, est réglable par logiciel. Le niveau est choisi en concertation avec le patient au cours d'une séance d'entraînement (voir 3.1).

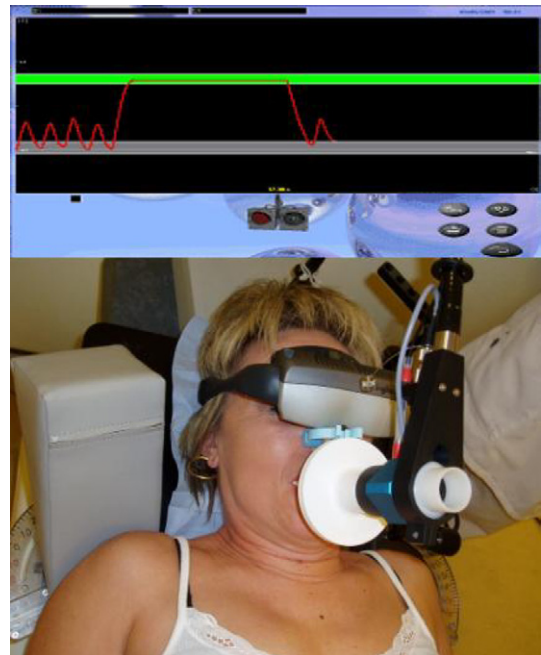


Fig. 1. Système de blocage volontaire de la respiration SpiroDyn'RX. Un pince-nez évite les fuites nasales. Le spiromètre permet de mesurer le volume pulmonaire. Le patient est guidé par des lunettes-vidéo qui lui retransmettent un écran de contrôle représentant sa courbe volume-temps (haut). Après quelques cycles de respiration libre, le patient est invité à prendre une apnée.

Pour le traitement, l'irradiation est déclenchée durant l'apnée volontaire. Si le signal n'est pas dans la plage de tolérance, un « feu rouge » apparaît sur l'écran et l'irradiation doit être interrompue. Cette interruption peut être soit manuelle, soit automatique si le système est connecté à l'accélérateur. Plusieurs apnées peuvent être nécessaires pour délivrer la totalité du traitement. Le même principe est utilisé lors de l'acquisition au scanographe et, le cas échéant, au simulateur.

2.2.2. Blocage actif de la respiration

La technique de blocage actif de la respiration (*active breathing control* ou ABC) est commercialisée par la société Elekta [42]. Le système ABC utilise également un spiromètre et un guidage visuel du patient mais, contrairement au système Dyn'R où le patient contrôle ses apnées mais peut à tout moment respirer librement (contrôle passif du blocage), il comporte un ballonnet qui bloque la respiration du patient à un niveau prédéfini (contrôle actif du blocage). Cette technique est habituellement bien acceptée par les patients qui peuvent arrêter l'apnée à tout moment à l'aide d'un interrupteur [7,36, 41]. Le système ABC est constitué d'un module de mesure du flux d'air basé sur la rotation d'une ailette et d'un module informatique qui permet de suivre la variation du volume d'air inspiré et expiré par le patient au cours du temps et de définir le seuil de blocage pour l'irradiation (Fig. 2). Le blocage peut être réalisé en inspiration ou en expiration. Pour pal-



Fig. 2. Utilisation du système ABC pour le traitement stéréotaxique du poumon au centre d'Orléans (haut). Le patient visualise l'écran de contrôle (bas) à l'aide d'un jeu de miroir. La couleur de la courbe change lorsque le système est prêt pour le blocage. Un compte à rebours indique au patient la durée (s) de blocage encore nécessaire.

lier les dérives du capteur, une méthode de correction a été établie en ajustant les points de fin d'expiration du signal respiratoire au zéro du volume courant ; les points d'expiration les plus bas étant considérés comme les plus stables. Cependant, une vitesse d'inspiration importante ou l'inertie de l'ailette peuvent induire un dépassement du seuil prédéterminé. Ainsi, il est demandé au patient de modérer son débit inspiratoire lors de l'apnée. L'ABC est étalonné environ une fois tous les six mois au moyen d'une seringue graduée de 2000 ou 3000 ml. Cette calibration est moins fréquente que pour le système Dyn'R, car ici le capteur de débit est mécanique et moins sensible aux dérives. Le guidage visuel se fait à l'aide d'un système de miroirs qui permet au patient de voir l'écran de contrôle situé dans la salle (Fig. 2).

2.3. Irradiation avec synchronisation (gating)

Cette méthode consiste à suivre en temps réel la respiration libre du patient et à déclencher l'accélérateur linéaire à un niveau, toujours identique, du cycle respiratoire. Le système de synchronisation de la respiration le plus utilisé en France est le système RPM de Varian.

2.3.1. Le système RPM de VARIAN

Le système *Real-Time Position Management* (RPM) de la société Varian permet de suivre le cycle respiratoire d'un patient par l'intermédiaire d'un petit bloc de plastique (Fig. 3B et C) posé sur son abdomen et sur lequel deux réflecteurs sont collés. Ces réflecteurs renvoient la lumière d'un illuminateur infrarouge à une caméra CCD (*Charge-Coupled Device*) qui occupe une position fixe par rapport au patient (Fig. 3A) et qui est reliée à un ordinateur, lui-même connecté à l'accélérateur. Le mouvement des réflecteurs lors de la respiration est analysé en temps réel par un logiciel qui commande le déclenchement de l'accélérateur en fonction d'une fenêtre (*gate*) prédéfinie (Fig. 3D). Il peut s'agir du choix d'une fenêtre en amplitude (fraction de la plage de variation de l'intensité du signal) ou en phase (fraction de la durée du cycle respiratoire). Le faisceau est alors interrompu à chaque cycle respiratoire et la dose totale est délivrée en petites fractions de quelques unités moniteurs. Le bloc doit être posé toujours au même endroit, habituellement entre l'appendice xiphoïde et l'ombilic, région du corps où l'on observe souvent les plus grands déplacements en fonction de la respiration. Le système RPM est également utilisé comme indicateur respiratoire lors de l'acquisition des images scanographiques, que ce soit pour déclencher l'acquisition des coupes dans la fenêtre prédéterminée (mode prospectif) ou pour trier a posteriori les coupes en fonction du temps respiratoire pendant lequel elles ont été acquises (mode rétrospectif). Cette dernière possibilité est détaillée plus loin dans le cas du scanographe Lightspeed et du logiciel associé (Advantage4D, General Electric, Waukesha, WI, États-Unis) [30]. On peut noter que le système RPM est fourni avec un dispositif permettant de simuler les mouvements périodiques du bloc (Fig. 4).

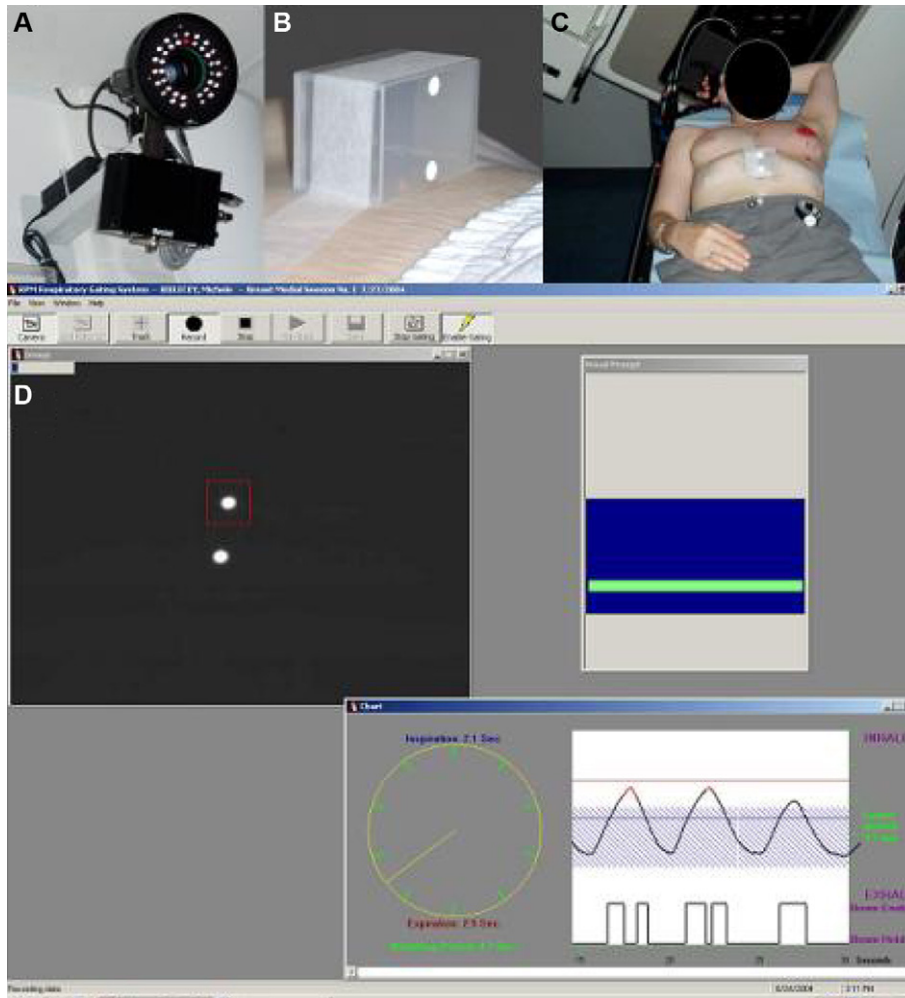


Fig. 3. Système RPM de VARIAN. Une caméra CCD infrarouge fixée au mur de la salle (A) suit les mouvements d'un marqueur (B) posé sur l'abdomen de la patiente (C). Un logiciel, permet de visualiser les mouvements du marqueur et de choisir une fenêtre de tir, par exemple en fin d'inspiration (D).

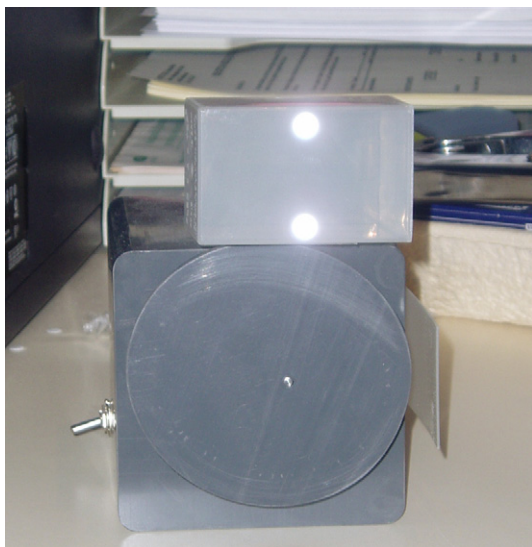


Fig. 4. Dispositif permettant le contrôle qualité du système RPM. Grâce à la came asymétrique, le marqueur est animé d'un mouvement mimant celui de la respiration.

2.3.2. Jauge de contrainte Siemens ANZAI

Le système de *gating* proposé par Siemens est basé sur l'acquisition du signal respiratoire par une ceinture (ANZAI AZ-733V) équipée d'une jauge de contrainte fixée directement sur le patient. Cette ceinture détecte donc les mouvements abdominaux par mesure de pression. Le signal analogique est numérisé, envoyé vers la station de contrôle (Cohérence Syngo) puis vers l'appareil d'imagerie (scanographe, remno-
 graphe, TEP) ou vers l'accélérateur. Le logiciel enregistre les données respiratoires du patient et contrôle le faisceau du scanographe ou le faisceau d'irradiation de l'accélérateur. Le système ANZAI peut être également utilisé en respiration bloquée avec ou sans connexion à un scanographe ou à un accélérateur. Cependant la connexion directe avec le scanographe et surtout avec l'accélérateur est préconisée. Lors de l'utilisation au scanographe, le logiciel enregistre le signal provenant de la ceinture durant l'acquisition des images. Le logiciel Coherence Syngo permet la synchronisation des images avec le cycle respiratoire et fournit une reconstruction rétrospective des images pour chaque amplitude du cycle respiratoire choisie pour la

radiothérapie. Avec le scanographe Siemens, il est également possible d'obtenir des images synchronisées en mode prospectif, c'est-à-dire en choisissant avant l'examen, la phase respiratoire du patient que l'on veut acquérir et donc pendant laquelle on veut traiter.

3. Préparation du traitement

3.1. Apprentissage et simulation

3.1.1. Blocage de la respiration

Comme en radiothérapie conventionnelle, la première étape consiste à définir la position de traitement optimale pour le patient et si nécessaire à confectionner une contention personnalisée. Habituellement, le même jour, une première phase d'apprentissage est réalisée avec le dispositif de spirométrie en place. Elle a pour but de familiariser le patient avec le matériel et de déterminer la zone de blocage la plus adaptée à ses capacités respiratoires.

Après une période de respiration normale, plusieurs essais de blocage en inspiration profonde sont réalisés. Dans le cas d'une irradiation du sein gauche, l'apnée est réalisée en inspiration profonde pour réduire la quantité de poumon sain irradié et éloigner le cœur des faisceaux tangentiels [29,36]. Généralement, le niveau de blocage correspond à environ 60–80 % de l'inspiration maximale du patient, niveau qui permet de maintenir l'apnée pendant environ 30 secondes sans trop d'effort. À la fin de cette phase d'apprentissage, le patient doit être capable de bloquer sa respiration au niveau voulu à plusieurs reprises (quatre ou cinq) sans effort.

Après cette étape, et si c'est jugé utile, le patient peut retourner au simulateur pour que soient réalisés deux clichés orthogonaux, face et profil, avec blocage respiratoire. Ces clichés seront utilisés pour contrôler le positionnement du patient lors des étapes suivantes. Quelle que soit la technique de blocage utilisée, volontaire ou actif, il faut s'assurer que les repères à la peau sont toujours valables en blocage en étant présents dans la salle au moment où le patient bloque sa respiration. Certains centres utilisent un double marquage avec deux couleurs pour distinguer le marquage en respiration libre, surtout utile pour installer et aligner le patient, et le marquage en respiration bloquée, correspondant à la réalité de l'irradiation. Il est également souhaitable de se référer au positionnement de la table et/ou du système de contention (système d'indexation) notamment en ce qui concerne le déplacement vertical.

3.1.2. Synchronisation respiratoire

Dans le cas de la radiothérapie asservie à la respiration avec synchronisation respiratoire (RPM, ANZAI,...), la préparation du traitement (contention, choix du référentiel...) est la même que pour une radiothérapie conformationnelle classique. Il est a priori inutile de prévoir une séance d'apprentissage préalable. La régularité de la respiration peut nécessiter un dispositif de *feedback* visuel ou un accompagnement sonore automatisé guidant le rythme respiratoire du patient (*audio-monitoring*) [20]. Le système étant basé sur la respiration libre du patient, aucune

précaution spécifique n'est nécessaire concernant les marques à la peau.

3.2. Acquisition des données anatomiques (scanographe)

Après la séance préparatoire, les acquisitions scanographiques sont effectuées, le jour même ou dans les jours qui suivent, pour l'obtention des données anatomiques.

3.2.1. Scanner en respiration bloquée

Le spiromètre (ABC, SpiroDyn'RX) est placé sur la table au-dessus de la tête du patient. L'encombrement du spiromètre peut poser problème pour passer dans l'anneau du scanographe. En particulier, si un plan incliné est utilisé, la valeur de l'inclinaison doit être limitée (généralement $<10^\circ$). Un test doit être effectué, une fois la patiente positionnée, pour vérifier que le déplacement de la table n'entraîne pas de collision, ce qui pourrait la blesser au niveau de l'embout buccal. Le boîtier du spiromètre est relié avec précaution par des câbles au système informatique qui est amené à proximité du poste de commande. L'acquisition hélicoïdale est réalisée habituellement à 140 kV, 200 mA environ, pitch de 1, et avec une injection de produit de contraste. Lors du choix de la zone à explorer, il faut sélectionner un volume suffisamment grand pour contenir l'ensemble des poumons en inspiration profonde, en particulier descendre en dessous des culs-de-sac diaphragmatiques, ce qui permettra ensuite le calcul des histogrammes dose-volume (HDV). L'acquisition doit être rapide ($<$ une seconde par rotation) pour pouvoir obtenir l'ensemble du thorax en une apnée unique.

3.2.2. Scanner avec synchronisation respiratoire

Contrairement au traitement en blocage respiratoire, le traitement en mode synchronisé nécessite une adaptation spécifique du scanographe pour que les images acquises soient elles aussi synchronisées avec la respiration. Il faut en particulier que le scanographe soit équipé d'une interface permettant de communiquer avec un système extérieur chargé de l'acquisition et du traitement du signal respiratoire du patient. De telles interfaces existent souvent pour la synchronisation avec les électrocardiographes mais elles ne sont pas nécessairement compatibles d'emblée avec les systèmes de contrôle de la respiration. Il existe deux solutions techniques :

- en mode prospectif, le seuil de déclenchement est prédéterminé et le système externe communique au scanographe une impulsion pour déclencher au moment voulu l'acquisition de chaque coupe [27] ;
- en mode rétrospectif, l'examen est réalisé en restant suffisamment longtemps sur chaque coupe pour acquérir plusieurs images (typiquement 10) couvrant la totalité du cycle respiratoire. Le système externe enregistre alors, non seulement le signal respiratoire, mais aussi par l'intermédiaire de l'interface, une information relative au moment précis où les images sont réalisées. Le fichier ainsi constitué (signal respiratoire, base de temps et présence ou non de

rayons X) est fusionné avec les séries d'images dans une station d'analyse d'images équipée d'un logiciel spécifique chargé du tri des images en fonction de la phase respiratoire. Au bout du compte, on dispose donc d'un jeu d'images par phase respiratoire, ce qui permet d'avoir une véritable reconstruction tridimensionnelle de l'anatomie en fonction du temps. Pour cette raison ce type d'examen est souvent appelé « scanographie 4D » [9,19,38].

Notre expérience étant basée sur l'utilisation de la solution RPM Varian couplée au scanographe General Electric Healthcare™ et au logiciel Advantage Windows™ (AW) 4D, c'est pour cette solution que nous donnons quelques indications et recommandations complémentaires.

La mise en place du dispositif RPM est similaire à ce qui est réalisé pour le traitement. En revanche, la caméra CCD ne peut pas être fixée au mur, car le lit se déplace longitudinalement en cours d'examen. Elle doit donc être fixée sur une colonne solidaire du lit fixée en bout de table (Fig. 5). Le dispositif doit être très rigide pour limiter les vibrations qui seraient interprétées par le système comme faisant partie du signal respiratoire. L'éclairage de la pièce, l'orientation et l'objectif de la caméra doivent être réglés de manière à faire apparaître nettement l'image des pastilles réfléchissantes du cube sur un écran de contrôle situé sous la caméra. L'acquisition se fait en « mode ciné » après avoir réglé les paramètres « durée ciné » et « délai ciné », correspondant respectivement à la durée d'irradiation à chaque position de table, et à l'intervalle de temps entre deux images consécutives à la même position de table. Pour dix images par position de table et pour un temps de rotation d'une seconde par tour, nous recommandons de les fixer respectivement à $c + 1$ et $c/10$ où « c » est la durée moyenne du cycle respiratoire du patient en secondes. Les coupes sont habituellement jointives et d'épaisseur adaptée à l'examen et aux limitations éventuelles du système de planification de traitement (TPS), en principe de 5 ou 10 mm d'épaisseur.



Fig. 5. Adaptation 4D du scanographe General Electric QX/i à quatre barrettes. La caméra RPM est fixée sur la table. Le marqueur RPM, visible sur l'abdomen du patient permet d'obtenir le signal. Ce signal permettra de trier a posteriori les images de la série 4D.

Après relecture du fichier RPM sur la station AW (logiciel Advantage 4D), les images sont automatiquement triées en affectant à chaque phase respiratoire un intervalle de tolérance de l'ordre de 10 % à l'intérieur duquel les coupes affectées au même temps respiratoire sont regroupées. Les coupes acquises lorsque la respiration est trop irrégulière sont automatiquement éliminées. Il est également possible de forcer manuellement certaines images à appartenir à une phase respiratoire donnée. Parmi les dix séries d'images obtenues, il reste ensuite à choisir celle qui sera prise comme référence pour réaliser le traitement et donc pour effectuer l'étude dosimétrique préalable. Les autres séries d'images peuvent être utilisées dans leur ensemble, en l'absence d'irradiation synchronisée à la respiration, pour choisir précisément les marges géométriques autour du volume cible [38,39] ou pour effectuer, si le système de planification le permet, une dosimétrie quadridimensionnelle.

4. Étude dosimétrique

Quelle que soit la technique de radiothérapie asservie à la respiration utilisée, la méthode de planification du traitement reste très proche de ce qu'elle est pour une radiothérapie conformationnelle classique. Certaines particularités méritent néanmoins d'être soulignées.

4.1. Segmentation et définition des structures d'intérêt

Il est souhaitable que le système de planification de traitement (TPS) puisse gérer au sein de la même étude plusieurs séries d'images [3,4]. En effet, il peut être utile, pour apprécier l'apport de la radiothérapie asservie à la respiration, de pouvoir importer et comparer les images correspondant à la respiration libre d'une part, et à la phase respiratoire utilisée pour le traitement d'autre part. Cette fonctionnalité peut également être mise à profit pour comparer les deux jeux d'images acquis dans les mêmes conditions afin de déterminer la marge résiduelle (ou marge intrafraction) à prendre en compte pour la détermination de la marge interne (ITV).

4.2. Ordre de grandeur des marges correspondant aux mouvements résiduels (internal margin)

Bien que la radiothérapie asservie à la respiration vise à s'affranchir des mouvements induits par la respiration, pour un même niveau de blocage respiratoire ou pour une même phase respiratoire, il peut persister des mouvements minimes résiduels entre deux périodes du cycle respiratoire (variabilité intrafraction). La notion de volume cible interne reste donc applicable à la radiothérapie asservie à la respiration. Plusieurs articles rapportent l'importance des mouvements résiduels selon la technique de radiothérapie asservie à la respiration utilisée [10,16,25,43]. Ces résultats sont résumés dans le Tableau 1.

Quantitativement, on peut estimer ces mouvements intrafraction de 1 à 10 mm pour les tumeurs thoraciques selon les dispositifs utilisés. La variabilité relativement grande des

Tableau 1
Variabilité intrafraction (en mm) avec asservissement respiratoire (AR) pour les tumeurs thoraciques

	Tumeur	Système d'AR	Variabilité intrafraction
Hanley et al. [16]	CBNPC	DIBH	1 (0,3–2,6)
Mah et al. [25]	CBNPC	DIBH	1,8 ± 1,04
Ford et al. [10]	CBNPC (+ foie)	RPM	2,6 ± 1,7
Yorke et al. [43]	CBNPC	RPM	5–10

DIBH : deep inspiration breath hold.

résultats trouvés rend délicate l'application d'une marge systématique à tous les patients et peut justifier la pratique systématique d'au moins deux scanographes avec asservissement respiratoire et la création d'un volume cible interne à partir de l'union des volumes cibles anatomocliniques déterminés sur chacune des séries d'images.

4.3. Calcul de la distribution de dose

Le calcul de la distribution de dose dans le patient traité par irradiation asservie à la respiration ne pose pas de problème spécifique. En effet, la seule différence de principe par rapport à l'approche classique est le fait que les images utilisées reflètent plus précisément la position occupée par les organes lors du traitement. Cette précision permet d'envisager alors la réduction de la marge interne.

On peut toutefois souligner que, dans le cas du blocage en inspiration profonde, la densité des poumons est diminuée, ce qui augmente encore le risque d'erreur de calcul à haute énergie pour les modèles de calcul. En effet, ces modèles, encore fréquemment utilisés, ne prennent pas en compte les modifications de parcours des électrons secondaires en fonction de la densité. Pour cette raison, il est recommandé de ne pas utiliser de faisceaux de trop haute énergie (par exemple supérieure à 10 MV) pour le traitement des cancers pulmonaires [44]. Ce phénomène n'est pris correctement en compte que par les algorithmes de calcul basés sur la convolution *point-kernel* ou sur les méthodes de Monte-Carlo [5,37]. Faute de disposer de tels algorithmes, on risque de surevaluer la dose par unité moniteur et donc de sous-doser la tumeur si elle est située au centre d'une hétérogénéité pulmonaire (Tableau 2). Les études réalisées dans le cadre de notre groupe « Assurance Qualité » ont montré que pour un petit champ de 5 cm × 5 cm, ce sous-dosage potentiel dû aux limitations du modèle de calcul est de l'ordre 5 à 9 % à 6 MV et atteint environ 15 % à 20 MV. En revanche, quelle que soit l'énergie, ce sous-dosage reste

Tableau 2

Ordre de grandeur de la surestimation de la dose par unité moniteur constatée au centre d'une hétérogénéité de 12 cm d'épaisseur et de densité 0,3 par rapport à l'eau, pour quatre systèmes de planification de traitement (TPS) différents ne prenant pas en compte la modification du transport des électrons secondaires en présence d'hétérogénéité

Indice de qualité du faisceau	Énergie correspondante (MV)	Surestimation de la marge	
		5 cm × 5 cm	> 10 cm × 10 cm
0,67	6	5 à 9 %	2 à 5 %
0,72	10	11 %	3 %
0,78	18 à 20	14 à 16 %	< 2 %

Tableau 3

Ordre de grandeur de la sous-estimation de la marge de sécurité à prendre en compte (distance entre la limite géométrique du faisceau et l'isodose 90 % de la dose sur l'axe) au centre d'une hétérogénéité de 10 cm d'épaisseur et de densité 0,3 par rapport à l'eau, pour un système de planification de traitement (TPS) qui ne prend pas en compte la modification du transport des électrons secondaires en présence d'hétérogénéité (recalculé d'après Tsiakalos et al. [37])

Indice de qualité du faisceau	Énergie correspondante (MV)	Sous estimation de la marge	
		5 cm × 5 cm	> 10 cm × 10 cm
0,67	6	2 mm	3 mm
0,78	18 à 20	5 mm	9 mm

inférieur à 5 % pour un champ de dimensions supérieures à 10 cm × 10 cm. À ce sous-dosage sur l'axe du faisceau, s'ajoute le risque de prendre des marges de sécurité insuffisantes. Ainsi, lorsqu'on utilise un modèle de calcul qui ne prend pas en compte l'élargissement de la pénombre dans le poumon, il faudrait, pour couvrir correctement le volume cible, déplacer la limite du champ vers l'extérieur de 2 à 3 mm à 6 MV et de 5 à 10 mm à 20 MV par rapport au plan de traitement « optimisé ». Malgré ces limitations inhérentes aux modèles de calcul, le calcul des histogrammes dose-volume est au final plus exact en radiothérapie asservie à la respiration qu'en radiothérapie classique en raison de la meilleure connaissance de la position du volume cible et des organes critiques. Les ordres de grandeur de la surestimation de la dose au centre d'un poumon de densité pulmonaire uniforme de 0,3 g/cm³ par les algorithmes classiques sont reportés dans le Tableau 2. Le Tableau 3 reprend les valeurs des marges de sécurité à utiliser pour prendre en compte l'élargissement de la pénombre.

5. Traitement

Pour la réalisation du traitement, il faut que les caractéristiques de l'accélérateur et du faisceau émis soient compatibles avec le système de contrôle respiratoire utilisé. Il faut en outre s'assurer de l'interfaçage correct (manuel ou automatique) entre le signal respiratoire et le déclenchement de l'irradiation. Il faut enfin pouvoir garantir le bon positionnement du patient par rapport aux faisceaux avant chaque séance.

5.1. Accélérateur, caractéristiques, spécifications

Pour le système de blocage volontaire de la respiration, l'irradiation n'est déclenchée que lorsque le patient a atteint le niveau respiratoire souhaité. Les contraintes de montée en débit de dose et de stabilisation du faisceau sont donc comparables à celles de la radiothérapie classique.

Les contraintes sont en revanche beaucoup plus importantes pour la radiothérapie synchronisée et à plus forte raison lorsqu'elle est couplée à l'utilisation de la modulation d'intensité [8,17]. En effet, les limites physiques (et peut-être radiobiologiques) de ce type d'irradiation hyperfractionnée en de multiples expositions courtes peuvent être problématiques [28]. Il faut s'assurer au préalable que l'accélérateur permet le déclenchement et l'arrêt du faisceau d'irradiation en un temps très bref tout en garantissant des faisceaux stables en débit, en

énergie, en position et en uniformité. Des comparaisons de mesures sur films ou par chambre d'ionisation, avec et sans synchronisation doivent donc être effectuées au préalable. Le plus important est le contrôle de la réponse du moniteur qui peut être réalisé simplement avec une chambre d'ionisation placée dans un fantôme et irradiée à nombre d'unités moniteur constant, d'abord sans interruption de faisceau, puis en fractionnant l'irradiation avec le fantôme motorisé RPM fourni par Varian. Il faut choisir une fenêtre de synchronisation étroite (par exemple 10 % de l'amplitude du signal) et s'assurer que l'écart de dose à l'axe entre le faisceau fractionné et le faisceau continu ne dépasse pas 1 %. Les profils de doses acquis sur films doivent également être vérifiés, en particulier en présence de filtre dynamique ou de modulation d'intensité. Ils ne doivent pas différer de plus de 3 % des profils acquis sans interruption. Hansen et al. rappellent que la qualité du faisceau fractionné doit être vérifiée pour toutes les machines, toutes les énergies, et tous les filtres dynamiques utilisés. Deux machines de même marque et de même type peuvent avoir des caractéristiques très différentes, ou encore deux énergies pour une même machine peuvent ne pas avoir les mêmes caractéristiques quand le faisceau est fractionné [17]. Les accélérateurs modernes disposent d'une technologie suffisante pour délivrer un faisceau avec des fractions de 1 à 2 UM sans altérer les caractéristiques du champ. Avec de très petites fractions, il faut néanmoins souligner que de fortes altérations des qualités du faisceau, notamment du profil de dose, ont été rapportées dans la littérature [8].

La durée de l'irradiation est un paramètre important pour les techniques de radiothérapie asservie à la respiration. Pour le système RPM, les interruptions de faisceau ne sont pas prises en compte dans le calcul du temps affiché sur l'accélérateur. En effet, celui-ci est obtenu en divisant simplement le nombre d'unités moniteur par le débit (en UM/min) et en ajoutant une marge de sécurité pour prendre en compte la montée en débit et les fluctuations éventuelles. Si on ne force pas la durée programmée à une valeur supérieure (qui peut être deux ou trois fois plus importante que sans synchronisation), on risque d'avoir une coupure prématurée de faisceau, particulièrement pénalisante si on utilise des filtres en coins dynamiques.

Pour le blocage volontaire de la respiration, il est préférable que chaque faisceau soit délivré au cours d'une apnée unique. Il est souhaitable d'utiliser le débit de dose maximum disponible sur l'accélérateur linéaire (si possible au moins 300 UM/min) à condition qu'il ait été validé par l'équipe de physique.

5.2. Interfaçage entre système de radiothérapie asservie à la respiration et accélérateur

Généralement, les systèmes de synchronisation comme le RPM sont connectés à l'accélérateur par l'intermédiaire d'une carte électronique. Une clé sur le pupitre permet d'activer l'asservissement. Lorsque la clé est en position *gating*, il est impossible d'irradier sans que l'ordre soit donné par l'intermédiaire du dispositif de synchronisation au moment où le signal du marqueur se trouve dans la fenêtre choisie de *gating*. Les systèmes de spirométrie peuvent être utilisés sans aucune

connexion. Le faisceau est lancé manuellement lorsque le signal entre dans la fenêtre de blocage respiratoire (ou dépasse un seuil), le manipulateur restant attentif pendant tout le blocage à ce que celui-ci n'en sorte pas. C'est également la méthode utilisée pour réaliser l'acquisition scanographique. Il est tout de même fortement recommandé de connecter le spiromètre à l'accélérateur afin d'assurer un arrêt immédiat de l'irradiation en cas de sortie prématurée de la zone de blocage respiratoire du patient. Le système ABC ne dispose pas de connexion avec l'accélérateur. Il faut vérifier le bon fonctionnement de l'interrupteur du patient.

Pendant la durée de l'irradiation le patient est bien entendu surveillé par le système vidéo. La présence simultanée de deux personnes, l'une chargée du contrôle de l'accélérateur, l'autre chargée du contrôle du système de radiothérapie asservie à la respiration et de la communication avec le patient, est indispensable. Si le système de radiothérapie asservie à la respiration n'est pas interfacé directement avec l'accélérateur, une bonne coordination entre ces deux personnes est essentielle.

Avant de connecter un système de radiothérapie asservie à la respiration à un accélérateur, il convient de s'assurer auprès des fournisseurs respectifs de chacun des systèmes de leur compatibilité et de demander les documents justificatifs (marquage CE). Même lorsque cette compatibilité est assurée, le contrôle de qualité des interfaces entre système de radiothérapie asservie à la respiration et accélérateur reste fondamental.

Pour le RPM, on peut utiliser le fantôme mobile fourni par Varian (ou un autre) pour réaliser notamment les tests suivants :

- fonctionnement continu de l'accélérateur indépendant du RPM lorsque la clé *gating* est *off* ;
- impossibilité de déclencher l'irradiation lorsque la clé *gating* est *on* et que le système RPM n'est pas actif ou lorsque le boîtier de la clé n'est pas connecté.
- déclenchement des interruptions–relances de faisceaux conformément aux réglages de la fenêtre de synchronisation.

Pour les systèmes spirométriques connectés, il est également souhaitable de disposer d'un système à clé et de réaliser les tests suivants :

- impossibilité d'irradier lorsque le spiromètre est connecté ;
- en condition de blocage de la respiration (spiromètre connecté, signal d'un patient factice dans la zone verte), démarrage normal du faisceau ;
- arrêt complet du faisceau lorsque le signal sort de la zone verte ou que l'acquisition spirométrique est stoppée ou encore que l'on déconnecte le spiromètre pendant l'irradiation.

5.3. Positionnement du patient et imagerie de contrôle

La réalisation du traitement doit se faire dans les mêmes conditions de contrôle respiratoire que sa préparation. Pour la

technique en blocage, il faut alors veiller à ce que la rotation du bras de l'accélérateur n'entraîne pas le spiromètre ou l'un de ses câbles. Compte tenu des risques de contaminations infectieuses, les embouts et les filtres doivent être changés quotidiennement.

Pour la technique de synchronisation, le positionnement du cube RPM sur la peau du patient à l'emplacement préalablement marqué lors de la préparation est plus simple, mais il faut s'assurer que les mouvements du cube ne sont pas occultés par des accessoires ou par les vêtements du patient. Une adaptation de l'éclairage de la pièce peut s'avérer nécessaire. Pour des raisons d'hygiène, les cubes sont affectés à chaque patient. Ils sont conservés pendant toute la durée du traitement mais doivent être nettoyés régulièrement.

Une imagerie portale doit être utilisée pour les contrôles de positionnement du patient pour la radiothérapie asservie à la respiration. Cependant, les systèmes d'imagerie de contrôle actuels ne permettent généralement pas de réaliser des images portales de qualité en utilisant la synchronisation respiratoire (RPM, ANZAI...). Ainsi, l'acquisition des images doit être déclenchée manuellement à la phase respiratoire voulue en désactivant le système de synchronisation.

6. Conclusions—perspectives

Le blocage, qu'il soit volontaire ou actif, est en général facile à mettre en œuvre, efficace et reproductible. Mais il peut être mal toléré pour des patients ayant des fonctions respiratoires altérées. Il nécessite une surveillance et une participation active du personnel. Par ailleurs, il pourrait être également plus difficile à associer avec une radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) compte tenu de la durée plus longue des faisceaux. À l'inverse, les systèmes de synchronisation respiratoire sont plus complexes et bénéficient moins des avantages volumétriques de l'inspiration synchronisant habituellement l'irradiation autour du volume courant. En revanche, bien tolérés quel que soit l'état clinique des patients, ils nécessitent peu d'intervention des manipulateurs. Enfin, ils peuvent être utilisés (avec précaution) lors d'une RCMI. Cependant, des évaluations complémentaires sont encore nécessaires pour comparer ces deux types d'approches. L'augmentation du temps total de traitement peut représenter un problème particulier. En effet, plus le temps de traitement augmente et plus les incertitudes de positionnement sont grandes, réduisant, voire annulant les bénéfices de la radiothérapie asservie à la respiration. D'autre part, il faut évaluer les bénéfices potentiels d'une nouvelle stratégie, le *tracking* respiratoire, qui arrive avec les nouveaux appareils de radiothérapie (Cyberknife™, tomothérapie, imagerie embarquée...) [12]. Des questions restent à résoudre également sur le plan physiologique. Par exemple, le choix de la phase respiratoire est important. Traiter en inspiration, et surtout en inspiration maximum, permet d'augmenter le volume de poumon, de diminuer la densité pulmonaire et, pour les traitements mammaires, d'éloigner le cœur des faisceaux d'irradiation. Cependant, l'inspiration est plus courte et moins reproductible que l'expiration, ce qui pourrait limiter la précision attendue, surtout pour

les systèmes avec synchronisation respiratoire. Compte tenu des caractéristiques de chaque phase respiratoire, la majorité des auteurs s'accordent actuellement pour proposer une radiothérapie asservie à la respiration en inspiration pour l'irradiation des tumeurs thoraciques (pulmonaires, œsophagiennes, mammaires...) bénéficiant ainsi de la protection du poumon, et proposer une radiothérapie asservie à la respiration en expiration pour les autres localisations tumorales (foie, reins...) pour bénéficier de la stabilité et de la plus longue durée de la phase respiratoire. Le choix du système d'asservissement respiratoire est également important : chaque type, blocage, synchronisation ou *tracking* respiratoire ayant des avantages et des inconvénients. Dans tous les cas, une redéfinition des protocoles et la mise en place d'un programme d'assurance qualité adapté doivent accompagner l'introduction de ces nouvelles techniques.

Remerciements

Les auteurs remercient D. Le Du et H. Bouscayrol pour leur participation.

Références

- [1] Antolak JA, Rosen II. Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1165–70.
- [2] Berson AM, Emery R, Rodriguez L, Richards GM, Ng T, Sanghavi S, et al. Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: Comparison of free-breathing and breath-hold techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:419–26.
- [3] Boisserie G. Apport du recalage et/ou de la fusion d'images à la radiothérapie. *Cancer Radiother* 2005;9:204–22.
- [4] Bonniaud G, Isambert A, Dhermain F, Beaudre A, Ferreira I, Ricard M, et al. Recalage d'images en radiothérapie : considérations pratiques et contrôle de qualité. *Cancer Radiother* 2006;10:222–30.
- [5] Carrasco P, Jorret N, Duch MA, Weber L, Ginjaume M, Eudaldo T, et al. Comparison of dose calculation algorithms in phantoms with lung equivalent heterogeneities under conditions of lateral electronic disequilibrium. *Med Phys* 2004;31:2899–911.
- [6] Chen QS, Weinhous MS, Deibel FC, Ciezki JP, Macklis RM. Fluoroscopic study of tumor motion due to breathing: facilitating precise radiation therapy for lung cancer patients. *Med Phys* 2001;28:1850–6.
- [7] Dawson LA, Brock KK, Kazanjian S, Fitch D, McGinn CJ, Lawrence TS, et al. The reproducibility of organ position using active breathing control (ABC) during liver radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1410–21.
- [8] Duan J, Shen S, Fiveash JB, Brezovich IA, Popple RA, Pareek PN. Dosimetric effect of respiration-gated beam on IMRT delivery. *Med Phys* 2003;30:2241–52.
- [9] Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Ling CC. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys* 2003;30:88–97.
- [10] Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Rosenzweig KE, Wagman R, Ling CC. Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:522–31.
- [11] Garcia R, Oozeer R, Le Thanh H, Chastel D, Doyen JC, Chauvet B, et al. Radiothérapie des cancers du poumon : le blocage en inspiration sous contrôle spirométrique. *Cancer Radiother* 2002;6:30–8.
- [12] Giraud P, Yorke E, Jiang S, Simon L, Rosenzweig K, Mageras G. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiother* 2006;10:269–82.

- [13] Giraud P, Rebol F, Clippe S, Garcia R, Carrie C, Campana F, et al. La radiothérapie asservie à la respiration : techniques actuelles et bénéfices attendus. *Cancer Radiother* 2003;7:15s–25s.
- [14] Giraud P, De Rycke Y, Dubray B, Helfre S, Voican D, Guo L, et al. Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer: analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1081–92.
- [15] Goitein M. Organ and tumor motion: an overview. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:2–9.
- [16] Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rosenzweig K, et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:603–11.
- [17] Hansen VN, Evans PM, Budgell GJ, Mott JH, Williams PC, Brugnans MJ, et al. Quality assurance of the dose delivered by small radiation segments. *Phys Med Biol* 1998;43:2665–75.
- [18] ICRU. ICRU Report 62: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements 1999.
- [19] Keall P. 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:81–90.
- [20] Kini VR, Vedam SS, Keall PJ, Patil S, Chen C, Mohan R. Patient training in respiratory-gated radiotherapy. *Med Dosim* 2003;28:7–11.
- [21] Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:265–78.
- [22] Lievens Y. Valorisation de la radiothérapie de haute technologie en Europe. *Cancer Radiother* 2006;10:361–9.
- [23] Ling CC, Yorke E, Amols H, Mechalakos J, Erdi Y, Leibel S, et al. High-tech will improve radiotherapy of NSCLC: a hypothesis waiting to be validated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:3–7.
- [24] Lu HM, Cash E, Chen MH, Chin L, Manning WJ, Harris J, et al. Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:895–904.
- [25] Mah D, Hanley J, Rosenzweig KE, Yorke E, Braban L, Ling CC, et al. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1175–85.
- [26] McKenzie AL. How should breathing motion be combined with other errors when drawing margins around clinical target volumes? *Br J Radiol* 2000;73:973–7.
- [27] Pedersen AN, Korreman S, Nystrom H, Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72:53–60.
- [28] Ramsey CR, Cordrey IL, Oliver AL. A comparison of beam characteristics for gated and nongated clinical x-ray beams. *Med Phys* 1999;26:2086–91.
- [29] Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath-hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:392–406.
- [30] Rietzel E, Pan T, Chen GT. Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med Phys* 2005;32:874–89.
- [31] Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, et al. The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:81–7.
- [32] Saliou MG, Giraud P, Simon L, Fournier-Bidoz N, Fourquet A, Dendale R, et al. Irradiation du cancer du sein : incertitudes liées aux mouvements respiratoires et au repositionnement. *Cancer Radiother* 2005;9:414–21.
- [33] Schweikard A, Shiomi H, Adler J. Respiration tracking in radiosurgery. *Med Phys* 2004;31:2738–41.
- [34] Simon L. Étude comparative et mise en œuvre clinique de deux systèmes de radiothérapie asservie à la respiration [Thèse de physique radiologique et médicale - Université de Paris XI]. Paris ; 2006.
- [35] Simon L, Giraud P, Servois V, Rosenwald JC. Étude comparative et mise en œuvre clinique de deux systèmes de radiothérapie asservie à la respiration : bénéfice dosimétrique pour le traitement du cancer du poumon. *Cancer Radiother* 2006;10:370–6.
- [36] Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath-hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:199–204.
- [37] Tsiakalos MF, Theodorou K, Kappas C, Zefkili S, Rosenwald JC. Analysis of the penumbra enlargement in lung versus the quality index of photon beams: a methodology to check the dose calculation algorithm. *Med Phys* 2004;31:943–9.
- [38] Underberg RW, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Cuijpers JP, Senan S. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:253–60.
- [39] Underberg RW, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ, van Sornsens de Koste JR, Senan S. Four-dimensional CT scans for treatment planning in stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1283–90.
- [40] Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys* 2001;28:2139–46.
- [41] Wilson EM, Williams FJ, Lyn BE, Wong JW, Aird EG. Validation of active breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:864–74.
- [42] Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911–9.
- [43] Yorke E, Rosenzweig KE, Wagman R, Mageras GS. Interfractional anatomic variation in patients treated with respiration-gated radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2005;6:19–32.
- [44] Yorke ED, Wang L, Rosenzweig KE, Mah D, Paoli JB, Chui CS. Evaluation of deep inspiration breath-hold lung treatment plans with Monte-Carlo dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1058–70.

2.3 Références

- [1] Simon L. Etude comparative et mise en oeuvre clinique de deux systèmes de Radiothérapie Asservie à la Respiration. Paris-Sud; 2006. 32, 39
- [2] Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Medical physics*. 2006;33(10) :3874–3900. 32
- [3] IAEA. Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy. IAEA, editor. IAEA; 2017. 32
- [4] Ford EC, Mageras GS, Yorke E, Rosenzweig KE, Wagman R, Ling CC. Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;52(2) :522–531. 33
- [5] Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rosenzweig K, et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors : The potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1999;45(3) :603–611.
- [6] Balter JM, Lam KL, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Improvement of CT-based treatment-planning models of abdominal targets using static exhale imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1998;41(4) :939–943. 33
- [7] Davies SC, Hill AL, Holmes RB, Halliwell M, Jackson PC. Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *British Journal of Radiology*. 1994;67(803) :1096–1102. 33
- [8] Korin HW, Ehman RL, Riederer SJ, Felmlee JP, Grimm RC. Respiratory kinematics of the upper abdominal organs : A quantitative study. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1992;23(1) :172–178. 33
- [9] Wade OL. Movements of the thoracic cage and diaphragm in respiration. *The Journal of Physiology*. 1954;124(2) :193–212.
- [10] Weiss PH, Baker JM, Potchen EJ. Assessment of hepatic respiratory excursion. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1972 oct;13(10) :758–9. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4560348>. 33

- [11] Ross CS, Hussey DH, Pennington EC, Stanford W, Fred Doornbos J. Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1990;18(3) :671–677. 33
- [12] Murphy MJ, Martin D, Whyte R, Hai J, Ozhasoglu C, Le QT. The effectiveness of breath-holding to stabilize lung and pancreas tumors during radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;53(2) :475–482. 33
- [13] Bjärngård BE, Tsai JS, Rice RK. Doses on the central axes of narrow 6-MV x-ray beams. *Medical physics*. 1990;17(5) :794–799. 33
- [14] Onimaru R, Shirato H, Fujino M, Suzuki K, Yamazaki K, Nishimura M, et al. The effect of tumor location and respiratory function on tumor movement estimated by real-time tracking radiotherapy (TRT) system. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005;63(1) :164–169. 33
- [15] Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, Van Herk M, Lebesque JV, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;53(4) :822–834.
- [16] Sixel KE, Ruschin M, Tirona R, Cheung PCF. Digital fluoroscopy to quantify lung tumor motion : Potential for patient-specific planning target volumes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;57(3) :717–723.
- [17] Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, Bjelkengren G, Landberg T. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1998;48(1) :71–7. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9756174>.
- [18] Ohara K, Okumura T, Akisada M, Inada T, Mori T, Yokota H, et al. Irradiation synchronized with respiration gate. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1989;17(4) :853–857.
- [19] Van Sörnsen De Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MRJ, Graveland WJ, Senan S. Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors : A 3D analysis of data generated from multiple CT scans. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;56(2) :348–354. 33, 34

- [20] Harauz G, Bronskill MJ. Comparison of the liver's respiratory motion in the supine and upright positions : concise communication. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1979;20(7) :733–735. 33
- [21] Suramo I, Päivänsalo M, Myllylä V. Cranio-caudal movements of the liver, pancreas and kidneys in respiration. *Acta radiologica : diagnosis*. 1984;25(2) :129–31. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6731017>. 33
- [22] Malone S, Crook JM, Kendal WS, Zanto JS. Respiratory-induced prostate motion : Quantification and characterization. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;48(1) :105–109. 33
- [23] Bryan PJ, Custar S, Haaga JR, Balsara V. Respiratory movement of the pancreas : An ultrasonic study. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1984;3(7) :317–320. 33
- [24] Schwartz LH, Richaud J, Buffat L, Touboul E, Schlienger M. Kidney mobility during respiration. *Radiotherapy and Oncology*. 1994;32(1) :84–86. 33
- [25] Moerland MA, van den Bergh ACM, Bhagwandien R, Janssen WM, Bakker CJG, Lagendijk JJW, et al. The influence of respiration induced motion of the kidneys on the accuracy of radiotherapy treatment planning, a magnetic resonance imaging study. *Radiotherapy and Oncology*. 1994;30(2) :150–154. 33
- [26] Korreman SS, Pedersen AN, Nøttrup TJ, Specht L, Nyström H. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer : Comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiotherapy and Oncology*. 2005 sep;76(3) :311–318. Available from : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814005003348>. 32, 33
- [27] Lever FM, Lips IM, Crijns SPM, Reerink O, Van Lier ALHMW, Moerland MA, et al. Quantification of esophageal tumor motion on cine-magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014;88(2) :419–424. 33
- [28] Langen KM, Jones DTL. Organ motion and its management. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001;50(1) :265–278. 32
- [29] Abbas H, Chang B, Chen ZJ. Motion management in gastrointestinal cancers. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2014;5(3) :223–35. Available from : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4074952&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. 32

- [30] Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard JP, Hanks G, Horiot JC, et al. ICRU Report 62. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999 nov;os32(1) :NP-NP. Available from : <https://academic.oup.com/jicru/article/2924047/Report>. 33
- [31] Giraud P. La radiothérapie conformationnelle (RT3D) du cancer du poumon : du volume tumoral macroscopique au volume traité. Toulouse 3; 2000. 34
- [32] Giraud P, De Rycke Y, Dubray B, Helfre S, Voican D, Guo L, et al. Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer : Analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2001 ;51(4) :1081–1092. 34
- [33] Hoisak JDP, Sixel KE, Tirona R, Cheung PCF, Pignol JP. Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2004 ;60(4) :1298–1306. 34
- [34] Nakamura M, Narita Y, Matsuo Y, Narabayashi M, Nakata M, Sawada A, et al. Effect of Audio Coaching on Correlation of Abdominal Displacement With Lung Tumor Motion. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2009 ;75(2) :558–563. 35
- [35] Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. Medical physics. 2001 ;28(10) :2139–2146. 36
- [36] Adler JR, Chang SD. CyberKnife image-guided radiosurgery. Neurosurgery. 2009 ;64(2 SUPPL.). 37
- [37] Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, Sayeh S, Maurer CR. The CyberKnife® robotic radiosurgery system in 2010; 2010. 37
- [38] Fast MF, Kamerling CP, Ziegenhein P, Menten MJ, Bedford JL, Nill S, et al. Assessment of MLC tracking performance during hypofractionated prostate radiotherapy using real-time dose reconstruction. Physics in Medicine and Biology. 2016 feb;61(4) :1546–1562. Available from : <http://stacks.iop.org/0031-9155/61/i=4/a=1546?key=crossref.e8b6524708a60ebc199c1426250a6e47>. 37
- [39] Barnes EA, Murray BR, Robinson DM, Underwood LJ, Hanson J, Roa WHY. Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2001 ;50(4) :1091–1098. 37

- [40] Simon L, Giraud P, Dumas JL, Marre D, Dupont S, Varmentot N, et al. Practical recommendations for breathing-adapted radiotherapy. *Cancer/Radiotherapie*. 2007;11(4). 37
- [41] Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1999;44(4) :911–919. 37
- [42] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *European Respiratory Journal*. 1993;6(Suppl 16) :5–40. Available from : <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09041950.005s1693>. 38
- [43] Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003;55(2) :392–406. 38
- [44] Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001;49(1) :199–204. 38
- [45] Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, et al. The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;48(1) :81–87. 39
- [46] Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. DIBH (Deep Inspiratory Breath Hold)-based radiotherapy – a clinical review. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2015;94(3) :478–492. Available from : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.049> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301615268502>. 39
- [47] Pan H, Simpson DR, Mell LK, Mundt AJ, Lawson JD. A survey of stereotactic body radiotherapy use in the United States; 2011. 39
- [48] Bouilhol G, Ayadi M, Rit S, Thengumpallil S, Schaerer J, Vandemeulebroucke J, et al. Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe-dependent study. *Physica Medica*. 2013

CHAPITRE 2. MOUVEMENTS RESPIRATOIRES EN RADIOTHÉRAPIE

jun;29(4) :333-340. Available from : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S112017971200035X>. 40

Chapitre 3

Modélisation Monte-Carlo

*« She's a model and she's looking
good (...)
I saw her on the cover of a
magazine
Now she's a big success
I want to meet her again »*

Kraftwerk, *The Model*

Sommaire

3.1 Introduction	86
3.2 Les méthodes Monte-Carlo et la plateforme GATE	86
3.2.1 Principe de la méthode Monte-Carlo	86
3.2.2 Geant4 et GATE	88
3.3 Courbes temporelles pour un PET petit animal	90
3.4 Calcul de dose en SBRT pulmonaire	96
3.5 Références	104

3.1 Introduction

Ce chapitre se propose de présenter le travail que j'ai effectué ou encadré en utilisant les méthodes Monte-Carlo. Nous introduirons tout d'abord le principe de la méthode et son histoire. Je présenterai ensuite succinctement les plateformes Geant4 et GATE. Enfin nous verrons deux exemples assez distincts d'applications médicales rendues possibles par cette méthode :

- Dans le contexte du développement d'un Tomographie par Emission de Positons (TEP) du petit animal (ClearPET), pendant mon assistantat à Lausanne, j'avais réalisé l'estimation de courbes temporelles de ce dispositif avant la finalisation de la machine réelle. Nous verrons ce travail en section 3.3.
- Bien plus tard, j'encadrerai la thèse de Sara Beilla avec qui nous proposerons un premier modèle de machine de RTE (le TrueBeam de Varian) implémenté sous GATE. Une première application de ce modèle sera l'estimation du calcul de dose dans le contexte de SBRT pulmonaire. Ce travail a fait l'objet d'une publication que nous verrons en section 3.4.

La bibliographie de cette partie se trouve à la fin du chapitre, page 104.

3.2 Les méthodes Monte-Carlo et la plateforme GATE

3.2.1 Principe de la méthode Monte-Carlo

La méthode Monte-Carlo est aujourd'hui considérée comme la référence du calcul en physique médicale et le nombre de publications dans le domaine a doublé tous les 5 ans entre 1967 et 2000 [1]. Elle est également utilisée pour un grand nombre d'autres domaines, dès qu'une intégrale n'est pas facilement accessible par un calcul analytique. La méthode est basée sur la génération de nombres pseudo-aléatoires pour obtenir un résultat approché d'un problème. Elle a été présentée dès 1949 par N. Metropolis [2] et son nom fait allusion aux jeux de hasards pratiqués dans la principauté de Monaco. Cependant la méthode est basée sur l'expérience beaucoup plus ancienne des aiguilles de Georges-Louis Leclerc de Buffon, mathématicien français qui la publia en 1733. En lançant un grand nombre d'aiguilles sur un parquet et en comptabilisant le nombre d'aiguilles à cheval sur deux lames de bois il est théoriquement possible d'approcher la valeur de π . L'autre exemple classiquement présenté pour expliquer la méthode Monte-Carlo est représenté sur la figure 3.1. La méthode fonctionne si le générateur de nombres aléatoires (un réel entre 0 et 1) est de bonne qualité, c'est à dire qu'il respecte au mieux certaines "règles" et que sa période est grande. Il faut par exemple citer le moteur Mersenne-Twister développé par Masumoto et Nishimura [3] utilisé par Geant4 (voir ci-après).

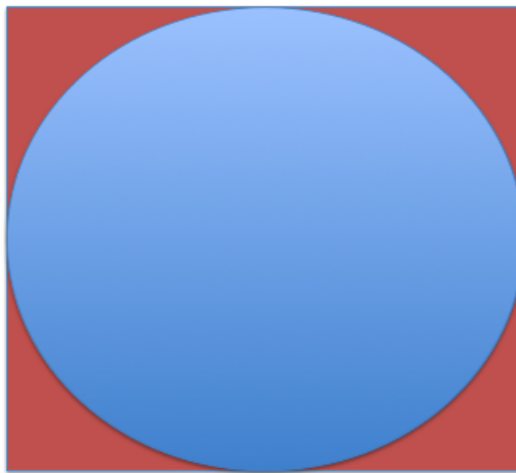


FIGURE 3.1 – Pour calculer π , un cercle de rayon $a/2$ est tracé à l'intérieur d'un carré de côté a . Des gouttes de pluie tombent alors sur la figure. Le nombre de gouttes de pluie tombées dans le cercle rapporté au nombre total de gouttes est égal au rapport des surfaces : $\frac{\pi \cdot (a/2)^2}{a^2}$ et donc à $\frac{\pi}{4}$. Avec un programme informatique très simple il est possible de réaliser cette expérience. Deux nombres aléatoires suffisent pour déterminer la position d'une goutte de pluie (un point) dans l'espace 2D. Avec 100 millions de points aléatoires générés avec le moteur Mersenne-Twister nous obtenons une valeur de π à moins de 0,001986% alors qu'avec le même nombre de points équi-répartis sur une grille (10000x10000 points) nous obtenons une approximation à 0,007367%. Plus l'aire est de forme complexe, plus le procédé sera bénéfique par rapport à l'équi-répartition.

Avec l'avènement de l'informatique, ces méthodes sont devenues très simples à implémenter pour calculer la valeur de certaines intégrales mathématiques complexes. En physique fondamentale, puis médicale, elles ont rapidement été associées aux sections efficaces des processus d'interactions pour modéliser le transport des particules. L'histoire individuelle de chaque particule est modélisée dans l'espace et le résultat (particules secondaires, énergie déposée,...) de chaque interaction est associé au tirage d'un ou plusieurs nombres aléatoires. En générant un grand nombre de particules il est possible d'atteindre une modélisation approximative de la *réalité* (souvent bruitée car le nombre de particules simulées est largement inférieur au *vrai* nombre de particules). La méthode est donc potentiellement très précise mais également très gourmande en ressources informatiques.

3.2.2 Geant4 et GATE

Plusieurs grandes plateformes ont été développées en Physique pour utiliser les méthodes Monte-Carlo. Il faut par exemple citer MCNP, Penelope [4, 5], EGSnrc [6] ou encore la plateforme développée au Centre Européen pour la Recherche Nucléaire (CERN) : Geant4 [7].

Geant4 est développée en C++ (qui a remplacé le Fortran de Geant3...), gratuit et *open-source*. Il a l'avantage d'être développé et maintenu par une solide collaboration internationale et contient les dernières connaissances de physique fondamentale (en particulier les sections efficaces). L'utilisation de Geant4 nécessite les étapes suivantes :

- Définition d'une géométrie dans un monde (*world*) avec différents matériaux (du point de vue de Geant4, un matériau est une composition stœchiométrique associée à une densité).
- Choix d'une source de particules : par exemple une distribution de radioéléments, un *gun particle source* (gps) ou encore un fichier d'espace de phases (PSF).
- une *physics list* : liste et paramétrage des différentes interactions physiques de la simulation associés à des seuils de coupure (*cuts*)
- Choix des données de sorties

Geant4, au départ prévu pour modéliser les grandes expériences du CERN (Atlas, CMS, LHCb, Alice...) a ensuite été adopté par la communauté de physique médicale. En particulier le projet GATE initialement imaginé à Lausanne par Christian Morel [8–10] est rapidement devenu une collaboration internationale qui a connu un grand succès avec en particulier l'obtention de nombreux prix pour l'article de Sébastien Jan en 2004 [11]. J'ai modestement contribué aux premières lignes de codes de la première version de GATE aux côtés de Giovanni Santin et Daniel Strul.

```
# -----  
#           VERBOSE and VISUALISATION  
# -----  
  
/control/execute mac/verbose.mac  
/control/execute mac/visu.mac  
  
# -----  
#   A specific material database is created  
# -----  
  
/gate/geometry/setMaterialDatabase data/TBMaterials.db  
  
# -----  
#           GEOMETRY  
# -----  
# -----  
#           WORLD  
#   TB Isocenter is the center of the world  
# -----  
  
/gate/world/setMaterial Air  
/gate/world/geometry/setXLength 5.0 m  
/gate/world/geometry/setYLength 5.0 m  
/gate/world/geometry/setZLength 5.0 m  
/gate/world/vis/setVisible 0
```

FIGURE 3.2 – Un exemple de liste de commandes (macro) dans GATE. Les lignes commençant par des # sont des commentaires. Ce début de script fixe les options de visualisation et de verbosité (appels des fichiers visu.mac et verbose.mac). Il indique à GATE où trouver la base de données de matériaux (TBMaterials.db) et créé un monde (world) de $5^3 m^3$, élément géométrique, père de tous les autres éléments qui seront introduits par la suite. La documentation complète se trouve sur le site <http://www.opengatecollaboration.org/>.

GATE est une *surcouche* de Geant4, également codée en C++ et également en open-source. Son utilisation repose sur les mêmes étapes que Geant4 mais l'utilisation de commandes scriptées (voir figure 3.2) a été améliorée (elle est centrale dans GATE alors qu'elle est un peu anecdotique pour Geant4). De plus des nombreuses possibilités nécessaires aux applications médicales ont été implémentées : en particulier la gestion de fichiers DICOM ou la gestion du temps (permettant des applications dynamiques).

3.3 Courbes temporelles pour un PET petit animal

Ce travail, reporté ci-après, a fait l'objet d'un article dans Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A [12].



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 527 (2004) 190–194

**NUCLEAR
INSTRUMENTS
& METHODS
IN PHYSICS
RESEARCH**
Section A

www.elsevier.com/locate/nima

Simulation of time curves in small animal PET using GATE

Luc Simon^{a,*}, Daniel Strul^a, Giovanni Santin^{a,1},
Magalie Krieguer^b, Christian Morel^a

^a*Institute for High Energy Physics, University of Lausanne, Lausanne CH-1015, Switzerland*

^b*Inter-University Institute for High Energies, Vrije Universiteit Brussel, Brussels B-1050, Belgium*

Members of the Crystal Clear Collaboration and of the OpenGATE Collaboration

Abstract

The ClearPET project of the Crystal Clear Collaboration (CCC) is building spin-off technology for high resolution small animal Positron Emission Tomography (PET). Monte Carlo simulation is essential for optimizing the specifications of these systems with regards to their most important characteristics, such as spatial resolution, sensitivity, or count rate performance. GATE, the Geant4 Application for Tomographic Emission simulates the passing of time during real acquisitions, allowing to handle dynamic systems such as decaying source distributions or moving detectors. GATE output is analyzed on an event-by-event basis. The time associated with each single event allows to sort coincidences and to model dead-time. This leads to the study of time curves for a prospective small animal PET scanner design. The count rates of true, and random coincidences are discussed together with the corresponding Noise Equivalent Count (NEC) rates as a function of some PET scanner specifications such as detector dead time, or coincidence time window.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

PACS: 87.58.Fg; 87.53.Wz; 87.57.Gg

Keywords: PET; Monte-Carlo simulation; GATE; NEC; Dead-time; Random subtraction

1. Introduction

GEometry ANd Tracking (GEANT) is a powerful Monte Carlo simulation toolkit that has been

*Corresponding author. Present address: Institut Curie, Service de Physique Médicale, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France. Tel.: +44-21-693-04-76; fax: +41-21-693-04-77.

E-mail address: luc.simon@curie.net (L. Simon).

¹Present address: ESTEC, ESA, NL-2200 Noordwijk, The Netherlands.

developed at CERN for the past thirty years. GEANT4 [1,2], its latest release, is written in C⁺⁺ and comes with a low-energy package [3] that allows to use GEANT for a large range of new applications aside High Energy Physics. This is particularly true for Positron Emission Tomography (PET), where Monte Carlo simulation is essential to optimize the specifications of PET scanners with regards to their most important characteristics, such as spatial resolution,

sensitivity, or count rate performance. GATE, the Geant4 Application for Tomographic Emission has been developed to simulate the passing of time during real acquisitions, allowing to handle dynamic systems such as decaying source distributions or moving detectors [4–6]. In GATE, output is analyzed on an event-by-event basis. The time associated with each single event (*single*) allows to sort coincidences and to model detector dead-time. In this paper, we study the impact of random coincidences (*randoms*) subtraction on the Noise Equivalent Count (NEC) rate, and on the image coefficient of variation for a small animal PET scanner design.

2. Material and methods

All simulations are performed with GATE. Events are stored on an event-by-event basis using a List Mode Format (LMF), which allows to store either singles or coincidence data, and to implement a detector dead-time model a posteriori. A coincidence sorter associates coincidences out of the set of singles that survived dead-time rejection. Finally, a sinogram builder based on the Software for Tomographic Image Reconstruction (STIR) library [7] allows to form projections, and eventually to reconstruct images from LMF data.

2.1. Detector dead-time model

A post-simulation dead-time rejection can be applied on an event-by-event basis. For a detector dead-time τ , the model reproduces either a paralyzable or a non-paralyzable response, corresponding to lifetimes of $\exp[-S\tau]$ or $(1 + S\tau)^{-1}$, respectively, where S is the singles count rate.

2.2. Coincidence sorting

The coincidence sorter associates every pair of singles which occurred within a coincidence time window w . A given single can be associated to several ones. Otherwise, the coincidence sorter can also reject multiple coincidences (*multiples*) corresponding to sequences of more than two singles in

which consecutive singles are all occurring within a period of time w .

2.3. Count rate of randoms

The event simulation history provided by GATE allows to distinguish between random, scattered, and true coincidences (*true*s). The count rate of randoms R determined this way is then compared with calculations using an analytical model or a delayed coincidence method.

2.3.1. Analytic model

Let us consider two identical detectors facing each other irradiated by a single gamma source located midway between the detectors. Then, the random count rate is given by $R = (2w)M^2$, where $M = S \exp[-S\tau]$ is the singles count rate measured for each detector with a paralyzable detector dead-time τ . If multiples are rejected, a supplementary paralyzable lifetime of $\exp[-M\tau]$ has to be accounted for, hence $R = (2w)M^2 \exp[-M\tau]$.

2.3.2. Delayed coincidence method

The count rate of randoms can be estimated by applying to each detector a different time delay so that the time delay differences between detector pairs are always larger than the coincidence time window. Then, the associated delayed coincidences, which are inevitably randoms, are used to estimate the count rate of randoms for each pair of detectors.

2.4. NEC curves

The NEC curves of a small animal PET scanner comprising one ring of 16 LSO/Lu_{0.7}Y_{0.3}AP phoswich arrangements of 8×8 crystals $2 \times 2 \times 8 \text{ mm}^3$ are determined for a uniform phantom with 25 mm diameter, and 30 mm length. The crystal pitch is 2.3 mm and the inner ring diameter is 50 mm. Pairs of 511 keV photons are emitted back-to-back. Neither positron range nor photon acollinearity, nor Compton scattering are simulated. Activity of the uniform phantom varies between 1 and 150 MBq. The NEC rate is computed as $T^2/(T + 2kR)$, where T and R are the trues and randoms count rates, and $k = 0.25$,

the ratio between the diameters of the phantom and of the detector ring.

2.5. Imaging performance

Images are reconstructed using the 3D reprojection method implemented in STIR. Mean values and standard-deviations are determined for a cylindrical Region-Of-Interest (ROI) of 10 mm diameter and 2 mm height centered in the FOV. They are compared for projections built with and without random subtraction using the delayed coincidence method, or built only with trues as defined by the event simulation history.

3. Results and discussion

3.1. Count rate of randoms

Fig. 1 shows the count rate of randoms for a pair of detectors determined as a function of source activity. A paralyzable dead-time of 10 ns, and a coincidence time window of 10 ns are used. Multiples are rejected. The estimation of the random count rate using the analytic model is in good agreement with the random count rate defined from the event simulation history. Fig. 2 plots the evolution of the count rate of randoms for a pair of detectors determined as a function of the phantom activity using the delayed coincidence method with and without rejection of multiples.

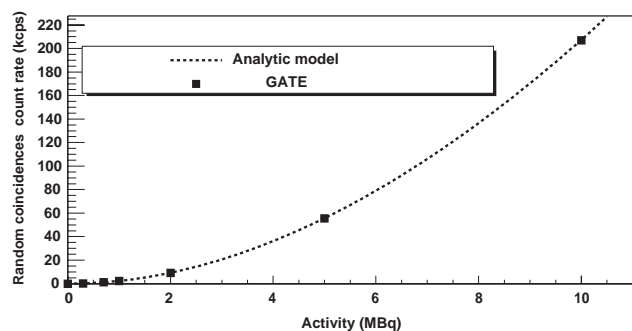


Fig. 1. Random count rate determined between two identical detectors as a function of source activity.

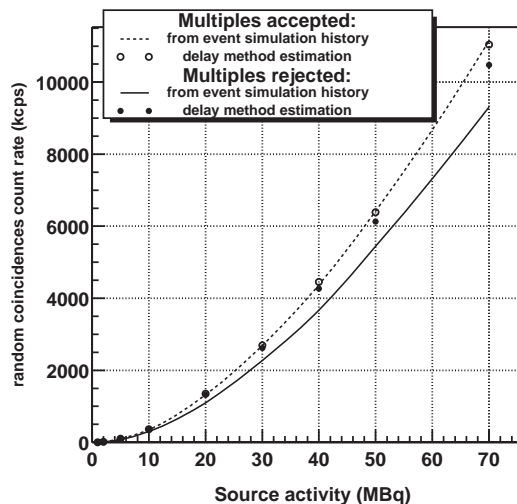


Fig. 2. Performance of the delayed coincidence method to estimate the randoms with and without rejection of multiples.

The detector dead-time is 700 ns and the coincidence time window 10 ns. The delayed coincidence method gives a precise estimate of the randoms when multiples are not rejected. When they are rejected, however, the delayed coincidence method overestimates the randoms, because the rate of multiples severely drops after the application of the delay.

3.2. NEC curves

In Fig. 3, NEC curves are calculated with and without rejection of multiples. Detector dead time is 700 ns and coincidence time window 10 ns. When multiples are not rejected, the NEC curve peaks are slightly higher than when multiples are rejected.

3.3. Imaging performance

Fig. 4 shows images of the cylindrical phantom obtained with a total activity of 100 MBq (45.8 $\mu\text{Ci/ml}$) and an acquisition time of 1 s. They are reconstructed from projections built with and without random subtraction using the delayed coincidence method, and from projections built with trues only. Multiples are not rejected. Table 1 gives the ROI means and standard-deviations

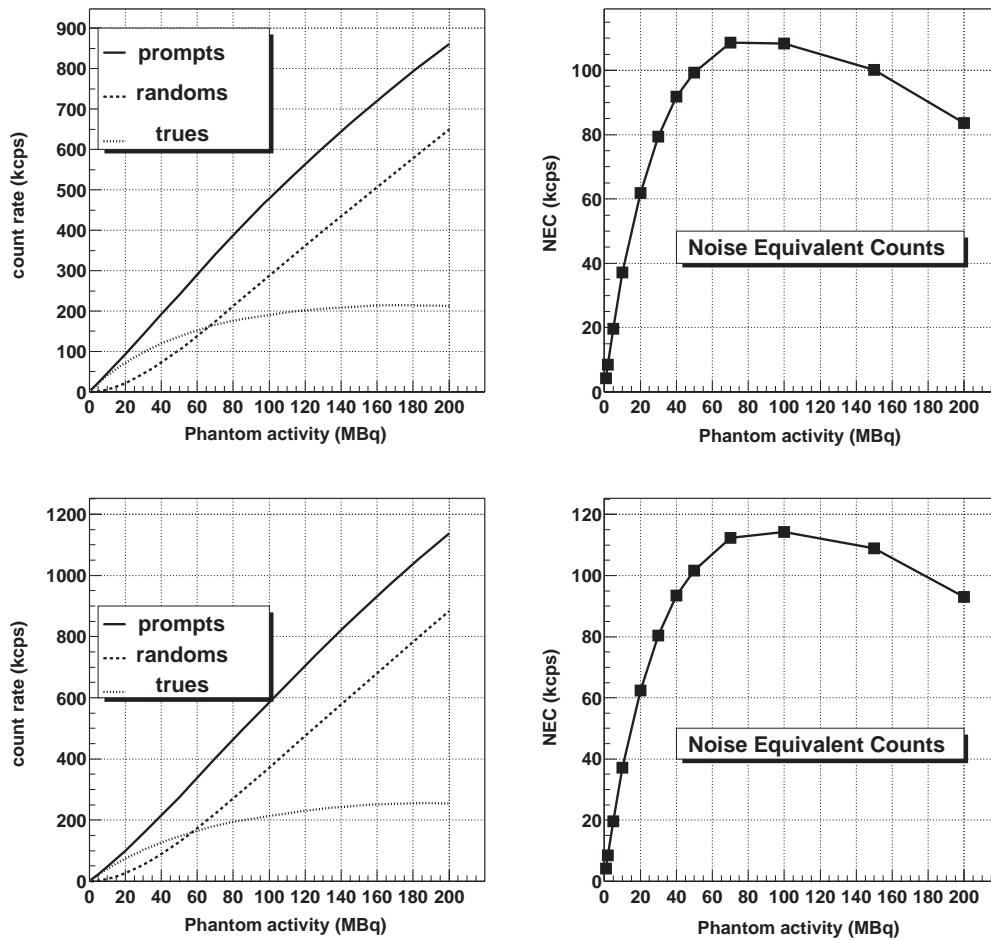


Fig. 3. Trues, randoms, and prompts (trues + randoms) count rates and NEC curves determined as a function of the uniform phantom activity with (*top*) and without (*bottom*) rejection of multiples.

calculated in each case. The mean calculated using random subtraction is in good agreement with the mean calculated using trues only. This demonstrates the effectiveness of the delayed coincidence method applied without rejection of multiples. The increase of standard-deviation between the two cases is due evidently to the fact that the random subtraction adds a variance coming from the random statistics estimated by the delayed coincidence method.

Table 2 presents a comparison of ROI signal-to-noise-ratios (SNR) with NEC rates determined for different coincidence time window durations. As expected, the SNR and the NEC rates are decreasing when the duration of the coincidence time window increases, reflecting the raise of

random count rate with the coincidence time window duration.

4. Conclusion

The impact of random subtraction on the NEC rate and imaging performance has been investigated by using GATE. This illustrates how GATE can provide a quite efficient tool to study the design of a PET scanner. Eventually, GATE will be thoroughly exploited to optimize the design of the ClearPET high resolution small animal PET scanner prototype developed within the Crystal Clear Collaboration.

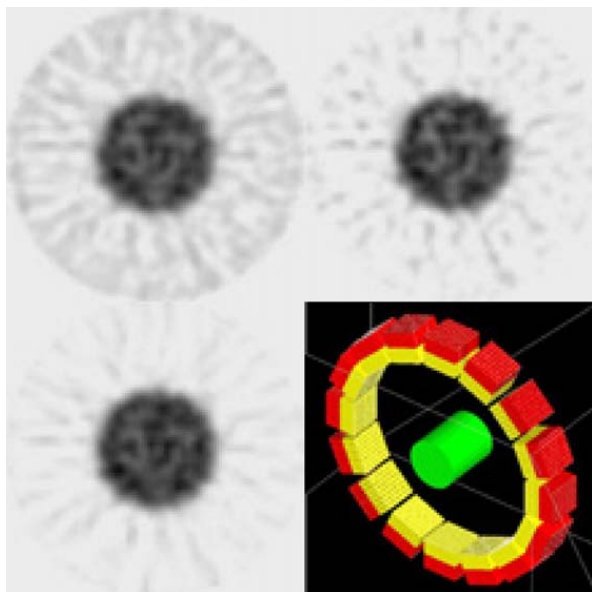


Fig. 4. Phantom image reconstructed from projections built without (top left) and with (top right) random subtraction using the delayed coincidence method; and using trues only (bottom left). Bottom right: Geometry modeled by GATE.

Table 1

ROI means and standard-deviations calculated with and without random subtraction, and for trues only

	Mean (a.u.)	Stdev. (a.u.)
No random subtraction	32.06	3.38
Randoms subtracted	29.65	3.43
Trues only	29.89	3.07

Acknowledgements

This work was supported by the Swiss National Science Foundation under Grants No. 2153-063870 and No. 205320-100472.

Table 2

ROI SNR compared with NEC rates for different coincidence time window durations and a phantom activity of $45.8 \mu\text{Ci/ml}$

Coincidence window (ns)	Mean/Stdev.	NEC (kcps)
2	9.14	181
5	8.82	148
10	8.63	113
15	7.98	92
20	7.71	78

References

- [1] S. Agostinelli, et al., Nucl. Instr. Meth. A 506 (2003) 250–303.
- [2] Geometry ANd Tracking (GEANT) transport code: <http://www.cern.ch/geant4>.
- [3] GEANT4 low energy development group: <http://www.ge.infn.it/geant4/lowE>.
- [4] G. Santin, D. Strul, D. Lazaro, L. Simon, M. Krieguer, M. Vieira Martins, V. Breton, C. Morel, IEEE Trans. Nucl. Sci. 50 (2003) 1516–1521.
- [5] D. Strul, G. Santin, D. Lazaro, V. Breton, C. Morel, Nucl. Phys. B (Proc. Suppl.) 125 (2003) 75–79.
- [6] OpenGATE Collaboration: <http://www-lphe.epfl.ch/GATE>.
- [7] Software for Tomographic Image Reconstruction (STIR): <http://stir.sourceforge.net>.

3.4 Calcul de dose en SBRT pulmonaire

Ce travail, reporté ci-après, que j'ai dirigé a fait l'objet d'une publication dans Physica Medica [13].



Contents lists available at ScienceDirect

Physica Medica

journal homepage: <http://www.physicamedica.com>

Original paper

Monte Carlo dose calculation in presence of low-density media: Application to lung SBRT treated during DIBH

S. Beilla^a, T. Younes^{a,b}, L. Vieilleveigne^{a,b}, M. Bardies^a, X. Franceries^a, L. Simon^{a,b,*}^a CRCT UMR 1037 INSERM/UPS, 2 avenue Hubert Curien, Toulouse 31037, France^b Department of Medical Physics, IUCT-Oncopole, 1 avenue Irène Joliot Curie, Toulouse 31059, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 December 2016

Received in Revised form 22 February 2017

Accepted 9 April 2017

Available online xxxxx

Keywords:

Monte-Carlo

Geant4

SBRT

DIBH

ABSTRACT

Purpose: Commercial algorithms used in Radiotherapy include approximations that are generally acceptable. However their limits can be seen when confronted with small fields and low-density media. These conditions exist during the treatment of lung cancers with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) achieved with the “Deep Inspiration Breath Hold” (DIBH) technique. A Monte Carlo (MC) model of a linear accelerator was used to assess the performance of two algorithms (Varian Acuros and AAA) in these conditions. This model is validated using phantoms with different densities. Lastly, results for SBRT cases are compared to both Acuros and AAA.

Methods: A Varian TrueBeam linac was modeled using GATE/Geant4 and validated by comparing dose distributions for simple fields to measurements in water and in heterogeneous phantoms composed of PMMA and two types of cork (corresponding to lung densities during free-breathing and DIBH). Experimental measurements are also compared to AAA and Acuros. Finally, results of Acuros/AAA are compared to MC for a clinical case (SBRT during DIBH).

Results: Based on 1D gamma index comparisons with measurements in water, the TrueBeam model was validated (>97% of points passed this test). In heterogeneous phantoms, and in particular for small field sizes, very low density (0.12 g.cm^{-3}) and at the edge of the field, MC model was still in good agreement with measurements whilst AAA and Acuros showed discrepancies. With the patient CT, similar differences between MC and AAA/Acuros were observed for static fields but disappeared using an SBRT arc field.

Conclusions: Our MC model is validated and limits of commercial algorithms are shown in very low densities.

© 2017 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Since the early 1990s several important technological improvements have been developed in the field of Radiation Therapy (RT). After the Tridimensional Conformal RT (3DCRT) in the early 90s [1], Intensity Modulated RT (IMRT) [2] was implemented and highly conformal plans were made possible with the apparition of inverse planning software [3,4]. Then, Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), including Tomotherapy [5], started to be used in cancer centers during the 2000s, improving again the plan conformity, based on the fact that by increasing the number of modulated beams, it is possible to approach the ideal dose distribution [6].

Stereotactic Body RT (SBRT) is the latest evolution of RT [7]. SBRT is not well defined in literature but can be seen as a method that consists of delivering a small number of high dose fractions with very small fields using an accurate patient set-up. Generally, dynamic arcs are used and the dose rate (Gy/min) is greater than in 3DCRT. SBRT is a generalization of the concept of brain stereotactic radiosurgery (SRS). Cost-effectiveness of SRS and SBRT is well established [8] and promising clinical outcomes for lung [9–11], pancreas [12] or liver [13–15] have also been published.

For lung cancer, parallel to these developments, several technologies have been developed to manage breathing motion during beam delivery [16]. Indeed, under free breathing (FB), intra thoracic tumors and organs-at-risk (OARs) of a patient can move up to several centimeters [17], compromising the treatment accuracy and efficiency [18]. Three of these technologies can be highlighted. First, the breathing synchronization using an external or internal marker (or both of them): alternatively the beam can be turned

* Corresponding author at: Department of Medical Physics, IUCT-Oncopole, 1 avenue Irène Joliot Curie, Toulouse 31059, France.

E-mail address: luc.simon@inserm.fr (L. Simon).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.04.009>

1120-1797/© 2017 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

on and off during the different breathing phases. This technique can, for example, be seen with the RPM Varian system (Varian, Palo Alto, CA) [19]. Another promising paradigm, called tracking, is to continuously irradiate the target during the motion. Using the internal and external markers the linear accelerator (linac) moves according to the observed tumor trajectory. This is the method implemented, for example by Accuray for the Cyberknife system (Accuray, Madison, WI) [20]. The simplest way to manage motion is simply to stop it. This is done by asking the patients to hold their breath during the beam delivery. This technique, known as Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) is generally monitored using a dedicated spirometer with visual feedback [21,22]. Although this twenty-year old method seems archaic compared to new technologies, it presents a lot of advantages. First of all, during a DIBH, pulmonary volume is close to its maximum value, which can strongly reduce the irradiated lung fraction, and decrease the treatment toxicity [23]. The heart can also be spared during tangential fields for left-sided breast cancer treatment [24,25]. More generally, all thoracic structures have a stable and reproducible position. This makes it an attractive solution for modern treatments with a need of high precision, such as proton therapy or SBRT as has recently been underlined in a review [26].

In this context, dose computation with commercial Treatment Planning System (TPSs) – something that is usually considered as a solved problem – can become challenging. Treating a patient using SBRT with DIBH combines three major problems for the algorithms. First, SBRT requires the use of small fields with high-energy photons. Moreover, these photon beams pass through the lungs that present significant heterogeneities. This configuration (small fields in the presence of lung tissue) is already known as one of the major limits of the most recent TPSs, such as Varian Eclipse AAA [27]. On top of these two conditions, the use of DIBH adds the fact that lung density decreases to an unusually low value (up to 0.10 g.cm^{-3}). In this particular context, no study has validated the classical dose computation.

Monte-Carlo (MC) methods can be a solution to assess dose computation in such complex conditions. Indeed, MC is based on the principle of simulating large numbers of particle histories, and the quality of its results does not depend on the density of the media. MC has been validated in various domains of high-energy physics and is considered as a reference for medical physics [28].

In the present study, it is proposed to use a MC model to assess the quality of dose computation in this context of SBRT during DIBH (not used yet in our center). A model of the head of a recent linac was implemented. This model was first validated in a simple homogeneous phantom (water) by comparison with ion chamber measurements. Following this, heterogeneous phantoms were implemented, containing different types of cork slab corresponding to the densities of the lung during FB or DIBH. Measurements using radiochromic films were compared to the results of dose computations of our MC model and with clinical algorithms. Finally, two realistic RT plans (a static field and a SBRT arc) were computed using CT images of a lung cancer patient acquired during a very DIBH. Results of MC and clinical algorithms were also compared and discussed.

2. Materials and methods

2.1. Monte Carlo modeling of the linear accelerator

MC methods allow probabilistic simulations of particle transport and interactions with matter. GATE is a MC simulation platform [29–31] based on Geant4 libraries [32]. Throughout this paper GATE v7.2 was used to model a TrueBeam head (Varian, Palo

Alto, CA). The geometric dimensions of the TrueBeam and the phase space input files (PSFs) were provided by Varian [33] in the .IAEAphsp format. These PSF (version 2) placed above the jaws X/Y contain the information (particle nature, energy, position and direction) of the particles passing through. The PSF contains about 2.3×10^9 particles. All the elements of the accelerator head are located below the PSF and modeled with GATE: X/Y jaws, mylar and baseplate (see Fig. 1). 6FF, 6FFF, 10FF and 10FFF energy modes are available (FF and FFF: with or without flattened filter respectively). GATE allows the creation of output files in the raw format containing “Dose To Medium”. Percentage Depth Dose and profiles are extracted using ImageJ [34]. In this study, a grid of voxels of $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ and the *emlivermore* Geant4 physics list were used throughout.

2.2. TPS computation

Our clinical Treatment Planning System (TPS) is Eclipse v11 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Two algorithms are implemented: analytic anisotropic algorithm (AAA) [35] and Acuros XB [36,37]. In clinical routine, the SDX (Aix-en-Provence, DynR, France) spirometer [38] is used during the treatment of patients with DIBH. Lung densities with FB and DIBH were assessed in a previous unpublished study (based on our clinical CT database) for five patients and were estimated at 0.24 and 0.12 g.cm^{-3} respectively.

2.3. Measurements

Experimental measurements are considered as the reference data that will be used for the comparison with MC. They were carried out using a Varian TrueBeam. Data for the validation in water was achieved using an Semiflex ionization chamber (PTW, Freiburg, Germany), in a water tank (PTW).

Two solid phantoms were constructed so as to imitate the lungs during FB and DIBH. Phantoms are made of water-equivalent PMMA slabs, and cork slabs (equivalent to lung). Two types of cork

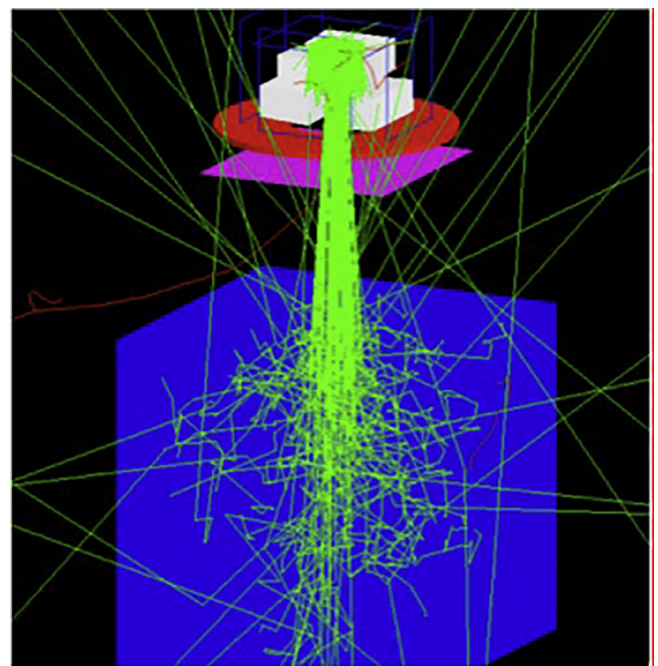


Fig. 1. MC model of the TrueBeam during a simulation with a water phantom (10FFF).



Fig. 2. Heterogeneous (PMMA/cork) phantoms to study dose distributions in DIBH (right) and FB (left) patients. Cork densities are 0.24 (left) and 0.12 g.cm⁻³ (right).

(expanded and non-expanded) with required densities (0.24 and 0.12 g.cm⁻³) were used. Each phantom is composed of the following pattern: PMMA (3 cm), cork (7 cm), PMMA (15 cm) (see Fig. 2).

Previously calibrated Gafchromic EBRT3 films (Ashland ISP, Wayne, NJ) were inserted between the phantoms slabs. After irradiation, these films were digitized using an Epson 10000XL flatbed scanner and analyzed using FilmQA Pro (Ashland). Films were placed during irradiation as shown on Fig. 3.

2.4. Validation of the model

2.4.1. Set of measurements for validation of the MC model in water

MC computation was compared to measurements in water for the following set-up: surface-source distance (SSD) was 100 cm and field sizes were 3 × 3, 5 × 5, 10 × 10 and 20 × 20 cm². Percentage depth dose (PDD), transverse profiles were assessed to validate the model. Transverse profiles were compared at two different depths 15 and 100 mm for 6FFF beam, 24 and 100 mm for 10FFF beam. The comparison was performed with gamma index analysis (1%/1 mm, 2%/2 mm and 3%/3 mm) [39].

2.4.2. Set of measurements for lung phantoms

To both validate the MC model in heterogeneous phantoms and assess the performances and the limits of our clinical algorithms (Eclipse AAA and Acuros XB), PDDs were computed (with both MC and Eclipse) and measured in the previously described DIBH and FB phantoms. PDDs were extracted along the central-beam axis as well as in the corner of the field (2 mm from the X1 and Y1 limits of the field). To achieve this, the center of the beam is determined and the dose at these points was automatically computed using a home-made software. These PDDs were extracted from Gafchromic films and compared to corresponding MC and Eclipse computations. Field sizes of 8 × 8 cm² and 3 × 3 cm² at SSD of 100 cm were used for 6FFF and 10FFF beams. CT scans (Lightspeed, General Electrics, Waukesha, WI) of the solid phantoms were achieved and used as an input for MC and Eclipse.

2.5. Clinical case

A CT scan acquired during DIBH of a Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patient eligible for a SBRT (but treated with Conformal RT)

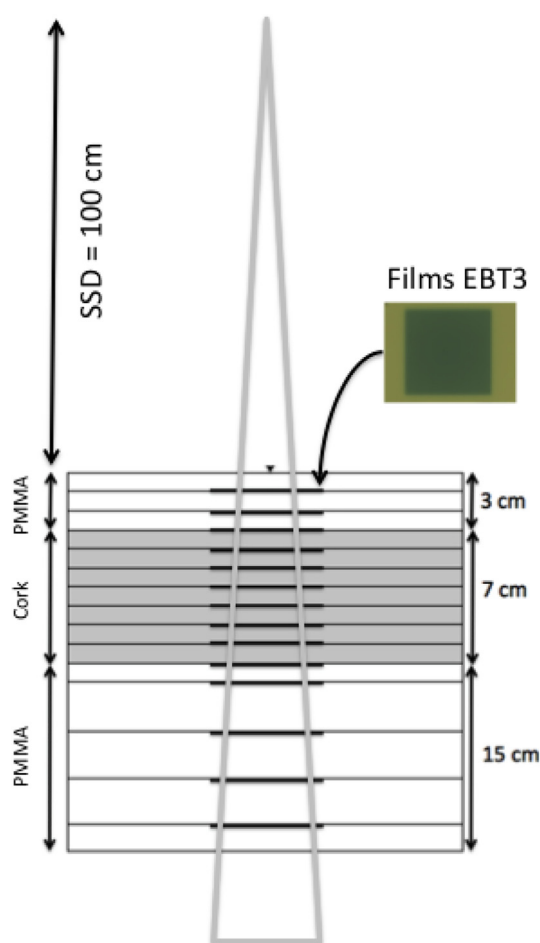


Fig. 3. Heterogeneous multilayer phantom, composed of PMMA (water-equivalent) and of cork (lung-equivalent). The black thick lines show the placement of EBT3 Gafchromic films.

was used to assess the dose computation accuracy of a clinical TPS. Lung density in the tumor region was approximately 0.12 g.cm⁻³ (measured using a Hounsfield Units calibration curve). Two simple plans were created to compare the MC computation to Eclipse: a static plan and a dynamic one, both with a small field (3 × 3 cm²), a Source Axis Distance (SAD) of 100 cm and with a

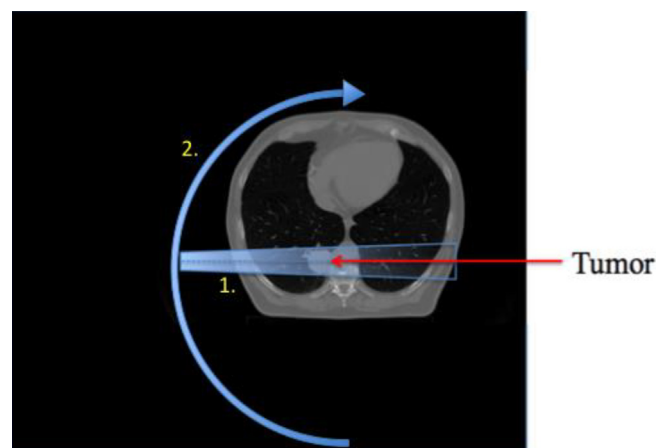


Fig. 4. Treatment plans for a clinical case: 1. Single lateral static field (3 × 3 cm²). 2. Same field but delivered by an arc on the right side. For both plans, field sizes were 3 × 3 cm², SAD 100 cm, centered on the tumor, and 10FFF energy mode was used.

10FFF photon beam. Correspondence between HU units and materials was achieved using the Gate Materials Table. The static plan was created with just one field centered on the tumor and with gantry angle at 270° . This plan is not clinically realistic but was simple enough to allow clear conclusions, regarding the dose distributions of MC and Eclipse. The second plan was more realistic: an arc field of 180° was created with gantry angle moving from 180° to 0° (see Fig. 4).

To speed up MC computations, a second PSF was created by recuperating the particles from the original PSF (provided by Var-

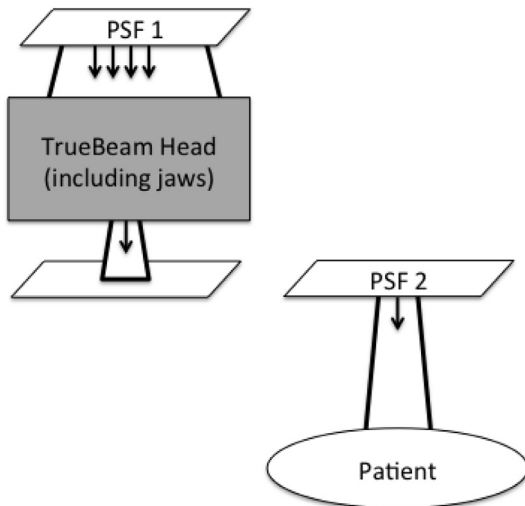


Fig. 5. Creation of reduced PSF files (PSF 2) to speed up MC computations. First (left), a simulation is performed using a fixed field size. Output particles are stored in an output file (same PSF format), and used for subsequent simulations (right) as an input file with a greatly reduced number of particles.

ian) that managed to pass through the TrueBeam head and jaws, as can be seen in Fig. 5. First, a complete MC simulation was performed with the complete PSF (PSF 1) and no patient for a $3 \times 3 \text{ cm}^2$ field. A new PSF file (PSF 2) was created as an output of GATE, which is of the same format as the input. By only using PSF 2, simulations can be greatly accelerated since only particles that reach the patient are tracked. PSF 1 and 2 PSF 2 are composed of 2.4 billion and 29 million particles respectively (corresponding to a reduction of around 98%).

3. Results

3.1. Validation in water

Measured absorbed dose distributions in a water tank were compared to those calculated with MC code. PDD comparisons are presented in Fig. 6 for 10FFF and 6FFF respectively. Dose profiles along the x-axis are shown in Fig. 7. In these figures, AAA curves are not displayed, but they were found to be very similar to measurements: this is to be expected since the AAA model is based on similar measurements in water. Gamma index analysis for a field size of $20 \times 20 \text{ cm}^2$ is shown in Fig. 8 as an example. For all data, the percentage of dots for which the gamma index ($2\% 2 \text{ mm}$) < 1 was found to be 99% and 97% for PDD and dose profiles respectively. Results of the comparison between AAA and measurements (not presented) were found to be similar.

3.2. Validation in heterogeneous media

It is impossible to display all data in this report, so only the most relevant findings have been reported. Fig. 9 shows PDDs in two heterogeneous lung-equivalent phantom (using two types of cork corresponding to DIBH and FB) for a $3 \times 3 \text{ cm}^2$ field obtained

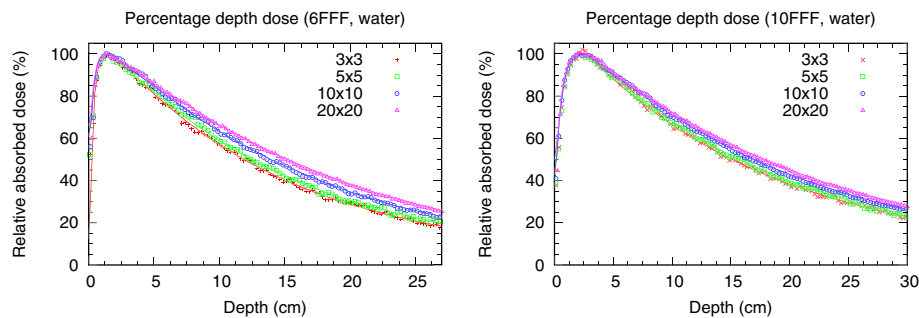


Fig. 6. PDD in a water tank obtained by measurements (lines) and MC (symbols), for field sizes between 3×3 to $20 \times 20 \text{ cm}^2$, energies of 6FFF (left) and 10FFF (right), SAD of 100 cm.

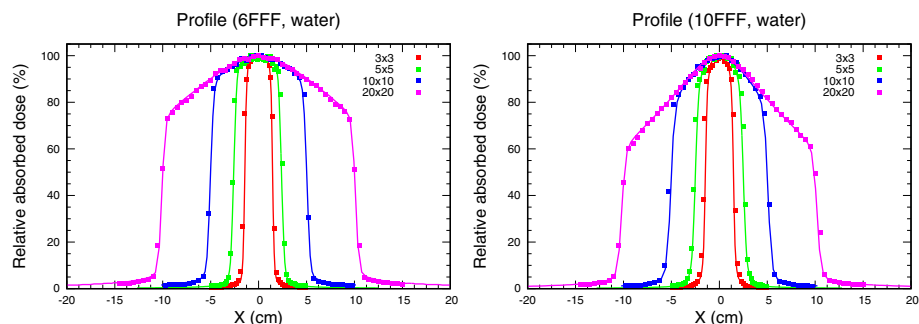


Fig. 7. Dose profiles in a water tank obtained by measurements (lines) and MC (symbols), for field sizes between 3×3 to $20 \times 20 \text{ cm}^2$, energies of 6FFF (left) and 10FFF (right), SAD of 100 cm.

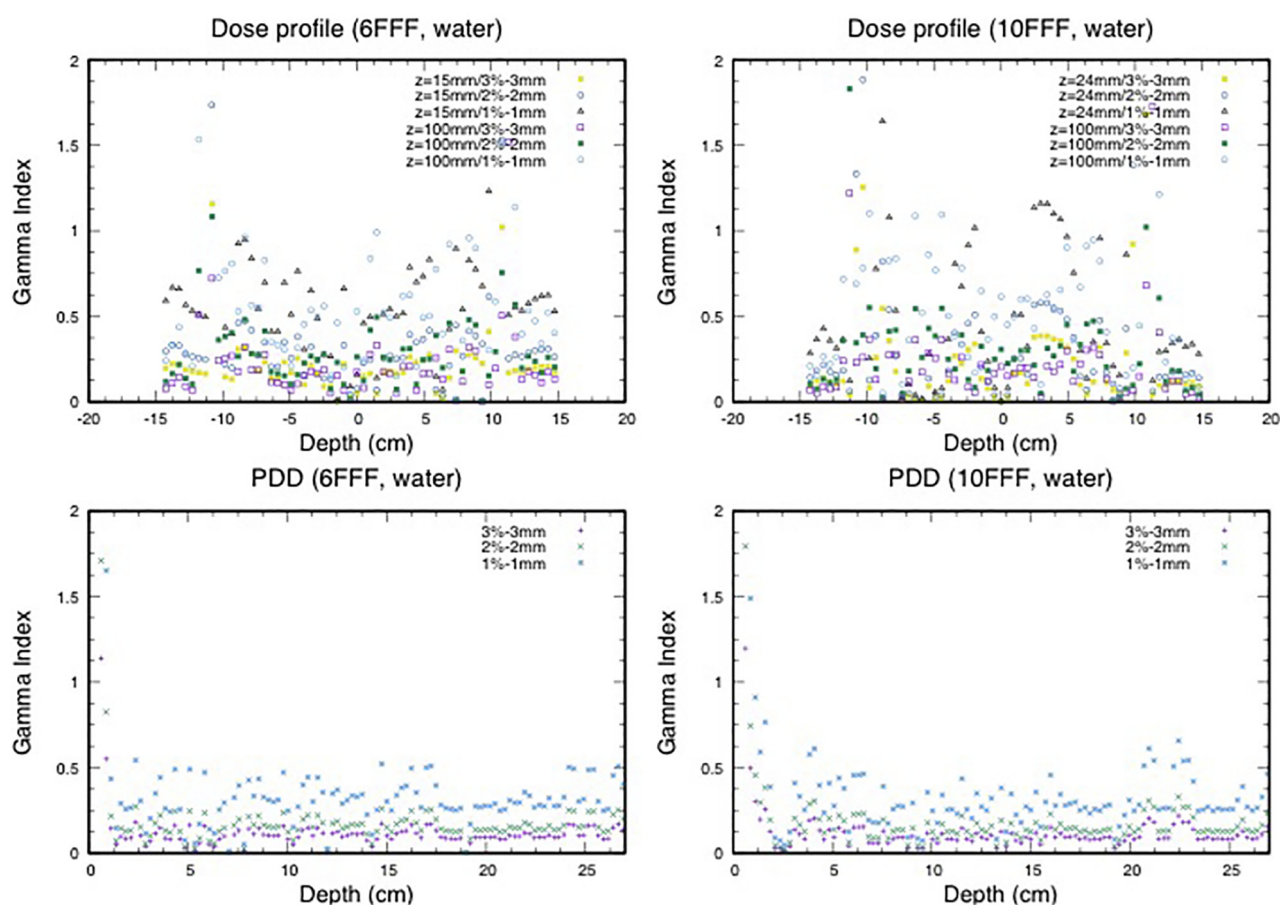


Fig. 8. Comparison between MC and measurements using gamma index analysis for a field size of $20 \times 20 \text{ cm}^2$. Left: 6FFF. Right: 10FFF. Bottom: PDD. Top: dose profiles.

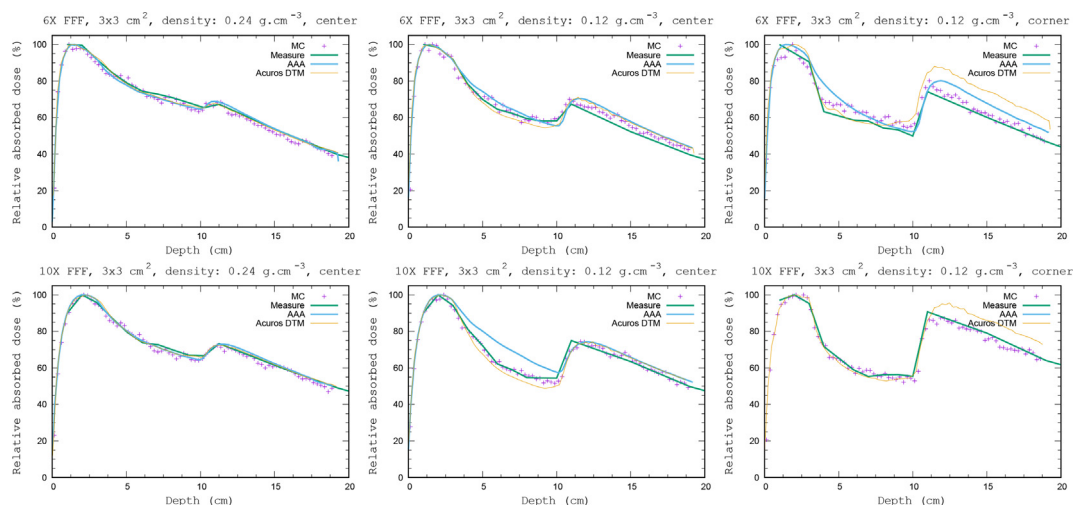


Fig. 9. PDD in a heterogeneous phantom for $3 \times 3 \text{ cm}^2$ field obtained by measurement, MC, Eclipse AAA and Acuros. Top: 6FFF, bottom: 10FFF. First column: FB lung (cork density of 0.24 g.cm^{-3}). Second and third columns: DIBH (cork density of 0.12 g.cm^{-3}). Last column shows PDD offset, plotted in the corner of the field (see text). Cork slabs were located at depths between 3 and 10 cm.

by MC, AAA, Acuros (dose-to-medium) and measurements (Gaf-chromic films).

3.3. Clinical case

The dose distribution was computed using the patient CT for a single lateral static field. MC absolute doses were obtained by

rescaling GATE output using a factor F . F is determined by computing a reference dose at a given point (depth of 5 cm in water along the central axis, SSD of 95 cm and field size of $10 \times 10 \text{ cm}^2$). Absolute PDDs plotted from the patient CT (along the central axis and at 1.3 cm from the field edge) are reported in Fig. 10. The same absolute dose profiles (in the x-direction) for the arc SBRT field are shown in Fig. 11.

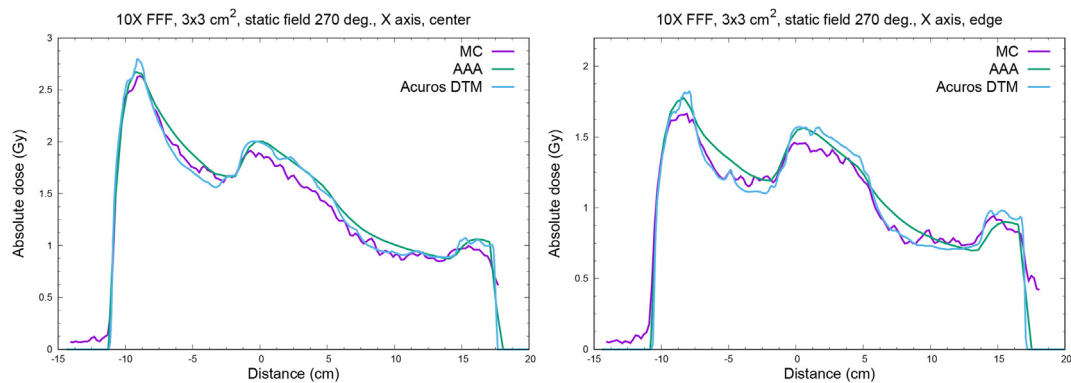


Fig. 10. Absolute PDD inside the patient using a static field at 270°, 10FFF, field size 3 × 3 cm², along the central beam axis (left) and at the edge of the field at 1.3 cm from the central axis (right).

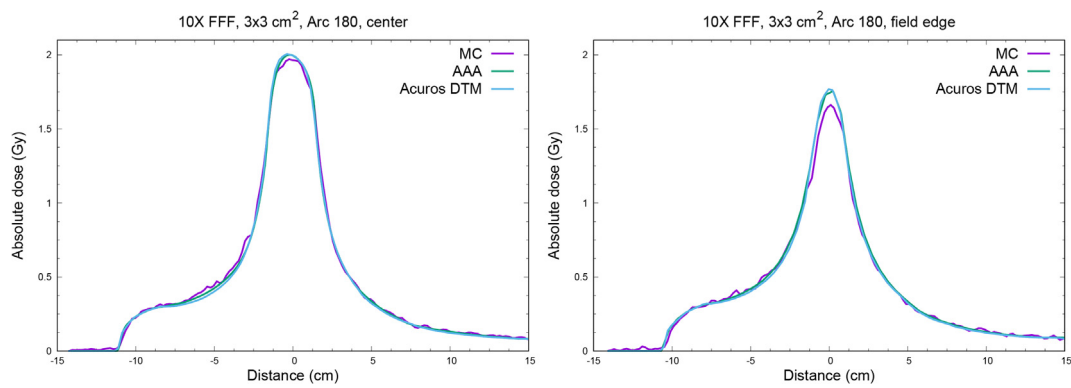


Fig. 11. Absolute dose profiles inside the patient for an SBRT arc field, 10FFF, field size 3 × 3 cm², along the x-axis. Profiles are plotted at the isocenter (left) and with a 1.3 cm offset (right).

4. Discussion

A model of Varian TrueBeam was implemented using the GATE/Geant4 MC platform. This model was built using a PSF published by Constantin et al. [33] as an input and TrueBeam geometry was created following the description available on the Varian web site [40]. This model was validated by comparing the computed dose distributions with measurements in water (reference media). Profiles and PDDs were in very good agreement with measured data (see Figs. 6–9). Large gamma index values were observed at the water surface (Fig. 8) due to the high dose gradient in this region and the MC voxel size. A few studies have been published using the same input data (version 1 or 2) with another MC code (EGSnrc) [41–43] and results were also in good agreement with measurements in water. The aim of this study was to assess dose distributions in the lung for SBRT, and in particular during a DIBH when the density is very low. Although Bergman et al. studied lung SBRT with a MC approach [43], we found no study about these very low density media (<0.15 g.cm⁻³). The next step was to validate this MC computation in heterogeneous media. Two phantoms were implemented, composed of PMMA and two types of cork (expanded or not), corresponding to lung densities during DIBH and FB respectively. PDDs for these phantoms were obtained using EBT3 Gafchromic films. Paudel et al. estimate the total uncertainty of this method to be 1.8% [44]. Again, good agreement was found with GATE/Geant4 for all field sizes in both cork densities. PDDs computed by MC were consistent with measurements and in particular in two difficult regions of the phantoms: inside the heterogeneity and just after it in the second build-up region (Fig. 9). For small fields (3 × 3 cm²), clinical algorithms showed their well-

established limits in these regions. AAA gave excellent results for moderately low densities. This algorithm, however, overestimated doses, in the middle of the very low-density cork insert (at a depth of 7 cm of the DIBH phantom) in particular with the 10FFF beam: +17% and +24% along the central axis and in the corner of the field respectively. Better results were obtained with Acuros in this region but an overestimation of the dose of up to 14% was found in the second build-up region (after the heterogeneity) for the 6FFF beam. This last result must be balanced with the fact that measurements and computations are always difficult at the edge of the field, close to the penumbra. These problems are well known and are encountered when measuring dose distribution for very small field sizes (<1.5 × 1.5 cm²).

For the clinical case, MC must be considered as the reference since no measurement is possible and MC computations are considered as validated in water and in lung phantoms.

For the patient that was scanned during a DIBH, the same findings were observed for a single lateral static field: AAA overestimates dose inside the lung and both algorithms overestimate dose after the second build-up region (Fig. 10). In the lung region better results were obtained with Acuros (closer to MC computation) but discrepancies were observed inside the target that could compromise the accuracy of a prescription at a point in this region. Moreover, when an arc field is used (Fig. 11) agreement between MC and clinical algorithms is greatly improved. Indeed, when multiplying the number of incidence angles of the gantry, the relative importance of computation in very low-density region decreases.

One can consider this model validated for clinical computation, including absolute dose computations of DIBH SBRT. The computation time has yet to be optimized: it takes several hours to obtain

results in the last study (arcfield with a CT scan). MC statistical uncertainties were provided by GATE as a second output matrix (with the same format as the dose matrix, each voxel has its own uncertainty). In this study, uncertainties were less than 1.5% in the region of the primary beam.

The Multi-Leaf Collimator (MLC) model is currently implemented and validated in our institute. Very small field ($<3 \times 3 \text{ cm}^2$) remain to be investigated, however that was not the objective of this study; the objective was only to assess dose computation for low densities media. Output factors are not reported in this current study but have been published by other teams using the same PSF [43].

References

- Armstrong JG, Burman C, Leibel S, Fontenla D, Kutcher G, Zelefsky M, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:685–9.
- Chui CS, LoSasso T, Spirou S. Dose calculation for photon beams with intensity modulation generated by dynamic jaw or multileaf collimations. *Med Phys* 1994;21:1237–44. <http://dx.doi.org/10.1118/1.597206>.
- Cormack AM, Cormack RA. A problem in rotation therapy with X-rays: dose distributions with an axis of symmetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1921–5.
- Brahme A, Roos JE, Lax I. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys Med Biol* 1982;27:1221–9.
- Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, et al. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 1993;20:1709–19. <http://dx.doi.org/10.1118/1.596958>.
- Bortfeld T, Webb S. Single-Arc IMRT? *Phys Med Biol* 2009;54:N9–N20. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/54/1/N02>.
- Martin A, Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: A Review. *Clin Oncol* 2010;22:157–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2009.12.003>.
- Bijlani A, Aguzzi G, Schaal DW, Romanelli P. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy cost-effectiveness results. *Front Oncol* 2013;3:77.
- Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:S94–S100. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318074de34>.
- Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study. *Cancer* 2004;101:1623–31. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20539>.
- Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Narihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol* 2005;63:1427–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.034>.
- Scorsetti M, Bignardi M, Alongi F, Fogliata A, Mancosu P, Navarria P, et al. Stereotactic body radiation therapy for abdominal targets using volumetric intensity modulated arc therapy with RapidArc: feasibility and clinical preliminary results. *Acta Oncol* 2011;50:528–38. <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2011.558522>.
- Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:2947–59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.011>.
- Sanabria J, Goyal K, Einstein D, Yao M, Kunos C, Barton F, et al. Cyberknife stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the liver: Preliminary Results. *HPB Surg* 2010;2010. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/309780>.
- Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Fritz P, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001;19:164–70.
- Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874–900. <http://dx.doi.org/10.1118/1.2349696>.
- Langen KM, Jones DTL. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:265–78. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01453-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01453-5).
- Ling CC, Yorke E, Amols H, Mechalakos J, Erdi Y, Leibel S, et al. High-tech will improve radiotherapy of NSCLC: a hypothesis waiting to be validated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:3–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.05.007>.
- Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys* 2001;28:2139–46. <http://dx.doi.org/10.1118/1.1406524>.
- Ozhasoglu C, Saw CB, Chen H, Burton S, Komanduri K, Yue NJ, et al. Synchrony – Cyberknife respiratory compensation technology. *Med Dosim* 2008;33:117–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meddos.2008.02.004>.
- Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rosenzweig K, et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:603–11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00154-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00154-6).
- Simon L, Giraud P, Servois V, Rosenwald JC. Lung volume assessment for a cross-comparison of two breathing-adapted techniques in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:602–9.
- Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, et al. The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:81–7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00583-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00583-6).
- Bruzzaniti V, Abate A, Pinnarò P, D'Andrea M, Infusino E, Landoni V, et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:88. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-9966-32-88>.
- Wiant D, Wentworth S, Liu H, Sintay B. How important is a reproducible breath hold for deep inspiration breath hold breast radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:901–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.06.010>.
- Boda-Heggemann J, Knopf A-C, Simeonova A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. DIBH (Deep Inspiratory Breath Hold)-based radiotherapy – a clinical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;94:478–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.049>.
- Tsuruta Y, Nakata M, Nakamura M, Matsuo Y, Higashimura K, Monzen H, et al. Dosimetric comparison of Acuros XB, AAA, and XVMC in stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Med Phys* 2014;41:081715. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4890592>.
- Rogers DWO. Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics. *Phys Med Biol* 2006;51:R287–301. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/R17>.
- Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assié K, Autret D, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol* 2004;49:4543–61. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/49/19/007>.
- Strul D, Santin G, Lazaro D, Breton V, Morel C. GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission): A PET/SPECT general-purpose simulation platform. *Nucl Phys B - Proc Suppl* 2003;125:75–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-5632\(03\)90969-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-5632(03)90969-8).
- Sarrut D, Bardiès M, Bousson N, Freud N, Jan S, Létang J-M, et al. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Med Phys* 2014;41:064301. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4871617>.
- Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, et al. Geant4—a simulation toolkit. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A Accel Spectrometers, Detect Assoc Equip* 2003;506:250–303. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-9002\(03\)01368-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-9002(03)01368-8).
- Constantin M, Perl J, LoSasso T, Salop A, Whittum D, Narula A, et al. Modeling the truebeam linac using a CAD to Geant4 geometry implementation: dose and IAEA-compliant phase space calculations. *Med Phys* 2011;38:4018–24.
- Abràmoff MD, Magalhães PJ, Ram SJ. Image processing with imageJ. *Biophotonics Int* 2004;11:36–41. <http://dx.doi.org/10.1117/1.3589100>.
- Sivinen J, Ulmer W, Kaissl W. AAA photon dose calculation model in Eclipse (TM) n.d. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.468.1557&rep=rep1&type=pdf>.
- Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Mancosu P, Cozzi L. Dosimetric validation of the Acuros XB Advanced Dose Calculation algorithm: fundamental characterization in water. *Phys Med Biol* 2011;56:1879–904. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/56/6/022>.
- Failla G, Wareing T, Archambault Y, Thompson S. Acuros® XB advanced dose calculation for the Eclipse™ treatment planning system. 2015.
- Almaghrabi M, Rio E, Bardet E, Mahe M-A. High dose hypofractionated radiotherapy under respiratory gating for lung and liver metastases. *Radiation Oncol* 2010;96:S555–6.
- Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25:656–61.
- MyVarian webpage n.d. <https://varian.force.com/> (accessed January 4, 2016).
- Gete E, Duzenli C, Milette M-P, Mestrovic A, Hyde D, Bergman AM, et al. A Monte Carlo approach to validation of FFF VMAT treatment plans for the TrueBeam linac. *Med Phys* 2013;40:021707. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4773883>.
- Cheng JY, Ning H, Arora BC, Zhuge Y, Miller RW. Output factor comparison of Monte Carlo and measurement for Varian TrueBeam 6 MV and 10 MV flattening filter-free stereotactic radiosurgery system. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17.
- Bergman AM, Gete E, Duzenli C, Teke T. Monte Carlo modeling of HD120 multileaf collimator on Varian TrueBeam linear accelerator for verification of 6X and 6X FFF VMAT SABR treatment plans. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15.
- Paudel MR, Kim A, Sarfehnia A, Ahmad SB, Beachey DJ, Sahgal A, et al. Experimental evaluation of a GPU-based Monte Carlo dose calculation algorithm in the Monaco treatment planning system. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:230–41. <http://dx.doi.org/10.1120/JACMP.V17I6.6455>.

3.5 Références

- [1] Rogers DWO. Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics. *Phys Med Biol.* 2006;51(13) :R287–301. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790908>. 86
- [2] Metropolis N, Ulam S. The Monte Carlo Method. *Journal of the American Statistical Association.* 1949;44(247) :335–341. 86
- [3] Matsumoto M, Nishimura T. Mersenne twister : a 623-dimensionally equi-distributed uniform pseudo-random number generator. *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation.* 1998;8(1) :3–30. Available from : <http://portal.acm.org/citation.cfm?doid=272991.272995>. 86
- [4] Baró J, Sempau J, Fernández-Varea JM, Salvat F. PENELOPE : An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter. *Nuclear Inst and Methods in Physics Research, B.* 1995;100(1) :31–46. 88
- [5] Salvat F, Fernández-Varea JM, Sempau J. PENELOPE, a code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. vol. 5; 2003. 88
- [6] Kawrakow I. Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Medical Physics.* 2000;27(3) :485–498. 88
- [7] Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, et al. Geant4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 2003;506(3) :250–303. 88
- [8] Santin G, Strul D, Lazaro D, Simon L, Krieguer M, Martins MV, et al. GATE, a Geant4-based simulation platform for PET integrating movement and time management. 2002 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. 2002;2. 88
- [9] Strul D, Santin G, Lazaro D, Breton V, Morel C. GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) : A PET/SPECT general-purpose simulation platform. *Nuclear Physics B - Proceedings Supplements.* 2003;125 :75–79.
- [10] Simon L, Strul D, Santin G, Krieguer M, Morel C. Simulation of time curves in small animal PET using GATE. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* vol. 527; 2004. p. 190–194. 88

- [11] Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assié K, Autret D, et al. GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. *Physics in medicine and biology*. 2004;49 :4543–4561. 88
- [12] Simon L, Strul D, Santin G, Krieguer M, Morel C. Simulation of time curves in small animal PET using GATE. In : *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. vol. 527; 2004. p. 190–194. 90
- [13] Beilla S, Younes T, Vieillevigne L, Bardies M, Franceries X, Simon L. Monte Carlo dose calculation in presence of low-density media : Application to lung SBRT treated during DIBH. *Physica Medica*. 2017;41 :46–52. 96

Chapitre 4

Irradiation Corporelle Totale

*« It's so easy to laugh
It's so easy to hate
It takes strength to be gentle and
kind
Over, over »*

The Smiths, I know it's over

Sommaire

4.1 Introduction	108
4.2 Présentation de la TBI	108
4.3 La jonction à pénombre dégradée	111
4.3.1 Introduction	111
4.3.2 Matériel et méthodes	112
4.3.3 Résultats	113
4.3.4 Discussion	113
4.4 Recherche d'un bolus virtuel optimal (article)	115
4.5 Résultats cliniques (article)	129
4.6 Références	138

4.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous verrons encore un exemple de gestion du mouvement de la cible en RTE dans le contexte des TBI (nous utiliserons l'acronyme anglais de Total Body Irradiation plutôt que le français "ICT").

Il s'agit cette fois encore de pallier aux mouvements d'une cible en Radiothérapie, mais contrairement aux mouvements des tumeurs pulmonaires, il s'agit ici de mouvements de positionnement du patient inter ou intra-fraction.

Nous présenterons tout d'abord ce qu'est la TBI en section 4.2. Nous verrons son utilité clinique et la technique traditionnellement utilisée en RTE conventionnelle.

Nous verrons ensuite comment nous avons démarré ces traitements en utilisant la Tomotherapy. En particulier deux défis ont été relevés : la gestion de la jonction des champs et la gestion d'une marge de positionnement dans l'air. Ces deux aspects seront traités aux sections 4.3 et 4.4 respectivement. Nous verrons ensuite les résultats cliniques de notre centre en utilisant cette technique en section 4.5.

La bibliographie de cette partie se trouve à la fin du chapitre, page 138.

4.2 Présentation de la TBI

La TBI est utilisée depuis 1959 pour préparer les greffes de moelle [1]. Elle permet l'immuno-suppression pour diminuer le risque de GVHD (graft-versus-host-disease) mais également de détruire les cellules malignes [2].

La TBI a traditionnellement été réalisée par deux champs antéro-postérieurs délivrés à grande DSP; le patient étant généralement positionné en décubitus latéral. La grande distance permet de traiter tout le patient dans le champ mais le débit est considérablement réduit. Si besoin, des blocs de Cerrobend sont positionnés à mi-distance pour protéger les poumons. Le positionnement de ces blocs est souvent laborieux et se fait à l'aide de clichés sur films (impossible de réaliser une image portale à cette distance).

Ce traitement a montré ses limites. La dose délivrée n'est pas réellement maîtrisée, ni même connue. Des diodes positionnées sur le corps du patient permettent de piloter l'irradiation et le faisceau est arrêté quand la dose prescrite est obtenue au niveau de l'abdomen. Ceci a pour conséquences une distribution très hétérogène de la dose - mais également une connaissance très limitée de celle-ci. Le traitement reste très toxique [3, 4].

Depuis quelques années certaines équipes ont choisi de traiter ces TBI en utilisant la Tomotherapy, en particulier à Paris [5], Berlin [6] et surtout Gliwice (Pologne). L'avantage de la Tomotherapy réside dans la possibilité de traiter les TBI comme n'importe quelle autre localisation : une planification inverse et personnalisée est réalisée. Les poumons par exemple, peuvent facilement être traités à une

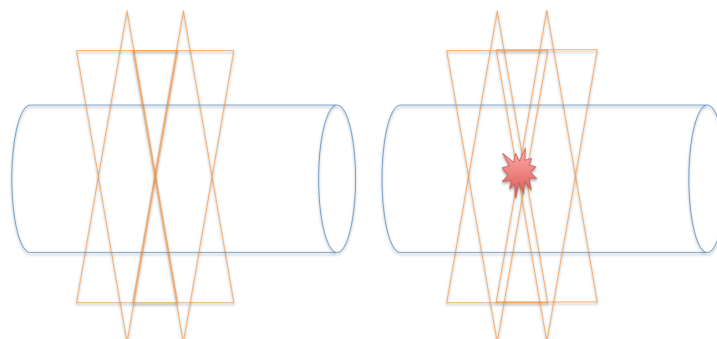


FIGURE 4.1 – Exemple de jonction en RTE. Les sommes des deux distributions de doses peut sembler correcte dans la configuration de faisceaux schématisée à gauche. Mais la moindre erreur de positionnement (droite) peut induire un fort surdosage (jusqu'à deux fois la prescription).

ID plan	N tranches	Epaisseur tranche (cm)	Total (cm)
GM	4	2	8
GM1	4	2,5	10
GM2	3	2,5	7,5
GM3	3	2	6
GM-2	4	2	8
GM1-2	4	2,5	10

TABLEAU 4.1 – Différentes configurations des volumes pour la Jonction à Pénombre Dégradée (JPD)

dose différente (en remplacement des blocs de Cerrobend dont le positionnement était délicat).

Notre centre toulousain a très tôt démarré ces traitements et une quarantaine de patients ont été traités entre 2014 et 2018. Deux difficultés techniques ont été rencontrées lors de la mise en œuvre.

Tout d'abord la Tomotherapy ne permet que de traiter des cibles de longueur d'environ 120 cm (dans le sens SI). Il faut donc réaliser une jonction entre un plan Head First – ou *Tête devant* – (HF) et un plan Feet First – ou *Pieds devant* – (FF). Ces problèmes de jonctions sont vieux comme la RTE et ne sont jamais faciles à régler. Nous avons donc utilisé une JPD dont nous verrons le principe en section 4.3.

Par ailleurs, comme dit précédemment, la cible étant le corps lui même, il n'est pas possible d'ajouter une marge de sécurité de type *set-up* au risque de se retrouver avec un PTV contenant de l'air. Ceci aurait pour effet de générer des zones de sur-fluence au moment de la planification inverse.

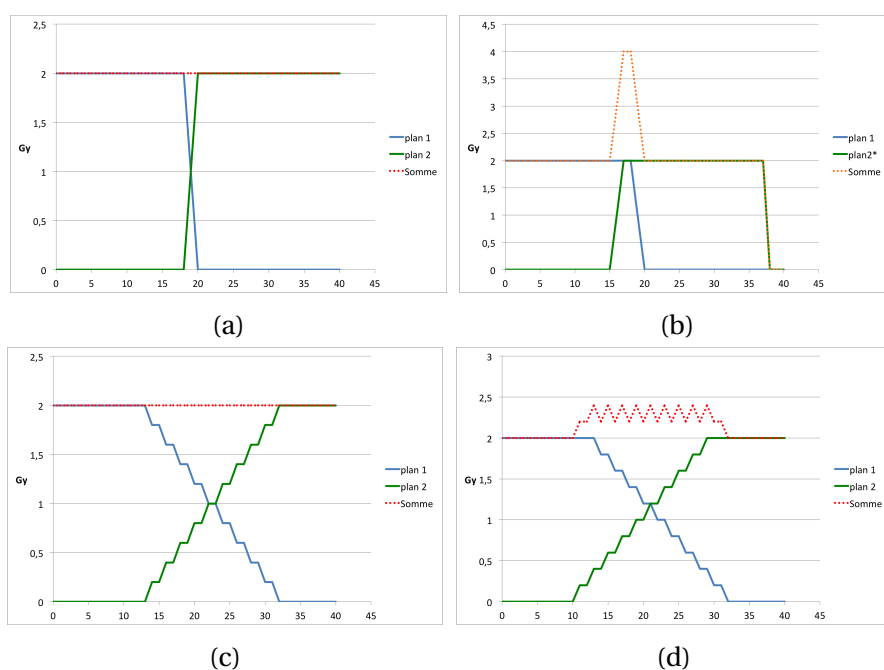


FIGURE 4.2 – Représentation schématique de l'intérêt de la JPD. (a) Profils de dose au niveau de la jonction de deux plans (bleu et vert). La somme (rouge), sur le papier, est homogène et vaut 2 Gy. (b) Si le plan 2 est délivré avec une erreur de positionnement la somme des deux plans peut contenir un point chaud de 200%. (c) La JPD est réalisée en dégradant volontairement la pénombre. La somme vaut également 2Gy. (d) Si la même erreur de positionnement qu'en (b) se produit, les conséquences sont beaucoup moins importantes (ici, un point chaud de 2,4 Gy).

Nous avons donc cherché à utiliser un bolus virtuel (ou *virtual bolus* ou encore *pretend bolus* selon les publications). Il s'agit d'un bolus déclaré à l'étape de planification mais qui n'existe pas, qui n'est pas utilisé pendant le traitement. Nous verrons en section 4.4 l'étude effectuée pour obtenir le bolus virtuel optimal permettant à la fois de pallier à des erreurs de positionnement mais sans introduire d'erreurs de calculs trop importantes.

4.3 La jonction à pénombre dégradée

4.3.1 Introduction

Ce travail faisait partie du rapport de Master M2 de Gilles Moliner que j'ai dirigé. Le problème est assez simple à exposer. Lorsque le volume à traiter est trop grand pour être traité en un seul plan il faut en faire plusieurs. Comment alors réaliser une jonction entre deux plans de traitement de RTE de façon à ce qu'il n'y ait ni *chauffe*, ni point froid? En effet, une solution peut sembler optimale sur le papier (ou sur écran) mais s'avérer catastrophique à l'épreuve du réel (voir figure 4.1). La solution traditionnelle qui était utilisée pour les traitements de médulloblastome est la méthode de la jonction flottante. Il s'agissait de déplacer la position de cette jonction à chaque séance de traitement, en général en alternant deux ou trois jeux de faisceaux, de façon à diluer les conséquences d'une erreur de positionnement.

ID plan	Dose vol. 1 (Gy)	Dose vol. 2 (Gy)	Dose vol. 3 (Gy)	Dose vol. 4 (Gy)
GM	9,6/2,4	7,2/4,8	4,8/7,2	2,4/9,6
GM1	9,6/2,4	7,2/4,8	4,8/7,2	2,4/9,6
GM2	9/3	6/6	3/9	x
GM3	9/3	6/6	3/9	x
GM-2	10,74/1,26	7,56/4,44	4,44/7,56	1,92/10,08
GM1-2	10,74/1.26	7,56/4.44	4.44/7.56	1.92/10,08

TABLEAU 4.2 – Doses prescrites aux volumes de la JPD pour les plans HF/FF. Par exemple 10,2/2,1 signifie que des doses de 10,2 et 2,1 Gy sont prescrites à ce volume pour les plans HF et HF resp.

Cette solution est complexe à mettre en œuvre en Tomotherapy. Une autre solution parfois nommée *volumetric gradient dose optimization* (GDO) est notamment utilisée pour la protonthérapie [7]. Nous préférons l'acronyme français de JPD. Il s'agit, en profitant des possibilités de la modulation de traitement, d'irradier un volume à une dose prescrite et, au niveau de la jonction, de créer une série de volumes dans lesquels la dose délivrée est progressivement diminuée. La pénombre

résultante dans le sens SI est dite dégradée car beaucoup plus grande que la pénombre naturelle du faisceau. La même méthode est utilisée pour le plan adjacent (mais en inversant le gradient).

Plus la pente de cette pénombre est douce, plus la méthode fonctionne. Ainsi la somme de ces deux plans est toujours égale à la prescription, mais cette somme est dite *robuste*, en ce sens qu'elle varie assez peu en cas d'erreur de positionnement (voir figure 4.2 page 110). Dans le cadre du démarrage de ces traitements nous avons essayé plusieurs possibilités pour réaliser la jonction entre les plans HF et FF au niveau de la cuisse. Le plan HF traite le haut du corps (tête, thorax, abdomen) et le haut des cuisses. Le plan FF traite les pieds, les jambes et le bas des cuisses. Entre les deux (à mi-cuisses) des PTV en tranches sont créés pour permettre une prescription dégressive.

Pour apprécier la robustesse de ces jonctions, des erreurs de positionnement dans le sens SI seront artificiellement introduites dans le calcul du cumul des deux plans.

4.3.2 Matériel et méthodes

L'étude a été réalisée pour un patient (Homme, 28 ans) dont les images CT étaient disponibles. L'examen contenait le corps quasiment entier (de la tête aux genoux). Des plans de traitement HF et FF sont créés en Tomotherapy en modifiant les volumes de jonction. Pour cela, les contours sont réalisés sous Eclipse. Le contour externe (Body) est tout d'abord créé, puis un volume (body-3) est généré en supprimant les trois premiers millimètres à la surface du patient (comme cela se fait classiquement en Intensity Modulated Radiotherapy – ou *Radiothérapie Conformationnelle avec modulation d'Intensité* – (IMRT)). Ce volume (body-3) est divisé en PTV grossiers au dessus et au dessous de la jonction. Au niveau de la jonction (mi-cuisse) ce volume est découpé en tranches jointives plus fines afin de permettre de prescrire des doses différentes et d'assurer la JPD. Plusieurs configurations de 3 ou 4 tranches d'épaisseur différentes sont testées (voir tableau 4.1 et 4.2).

Les plans sont réalisés sur la Planning Station de Tomotherapy. Les différents paramètres des plans sont reportés au tableau 4.2. Les paramètres *importance* et *pénalité* sont fixés à 10 pour tous les volumes. Les paramètres *DVH dose, minimum de dose et maximum de dose* sont identiques et égaux à la prescription de dose (Tableau 4.2). La collimation est fixée à 5,048 cm (dynamique) et le Facteur de Modulation à 2.

Une fois ces plans optimisés, une erreur de positionnement SI est introduite. Pour cela le module DQA de la Planning Station de Tomotherapy est utilisé. Les images du patient sont réintroduites dans le module mais déclarées comme un fantôme de Contrôle Qualité (CQ) avec un décalage de 0 à 1 cm. La dose délivrée par

le plan pour le patient *mal placé* est recalculée et le cumul des deux plans HF et FF est évalué. Au total 24 planifications sont réalisés (100 itérations chacun).

L'évaluation dosimétrique est réalisée en exportant les fichiers DICOM RT Dose sous Eclipse. Les différents plans sont alors comparés en se basant sur les HDV. Les indicateurs dosimétriques utilisés sont la V95, la Dmax et la D50.

4.3.3 Résultats

La figure 4.3 représente plusieurs indicateurs dosimétriques du cumul des deux plans de traitements (HF et FF) pour les PTV de la jonction, du haut et du bas du corps en présence d'erreurs de positionnement simulées. Ces indicateurs sont évalués pour les configurations de jonctions décrites dans les tableaux 4.2 et 4.1.

4.3.4 Discussion

La détermination de la jonction optimale consiste à choisir le nombre et l'épaisseur de sous parties de la jonction, ainsi que les objectifs de planification pour les plans HF et FF. Pour cela nous avons évalué l'impact de ces jonctions sur les volumes de la jonction elle-même, sur ceux du haut du corps ainsi que sur les jambes.

L'évaluation de la V95 sur la jonction (figure 4.3a) permet d'éliminer directement les plans à 3 sous-parties de jonction (GM2 et GM3) qui présentent une V95 inférieure à 92%. Sur le haut du corps, les plans à 4 sous parties de jonction (GM, GM1, GM-2 et GM1-2) donnent des résultats satisfaisants (figure 4.3c). La V95 y est supérieure à 96%.

Cette même évaluation sur les jambes permet de mettre en évidence le plan GM-2 comme jonction optimale quant à la couverture de dose (V95 à 96%) (figure 4.3f).

De plus, la Dmax ne dépassant pas 115% sur tout le corps pour seulement 100 itérations. Une optimisation plus poussée pourrait améliorer ces résultats. Il faut cependant noter l'influence de l'erreur de positionnement sur la couverture de dose au niveau des jambes. En effet, lors d'une simulation d'une erreur de positionnement sur les jambes, plus aucun plan n'assure la couverture de dose fixée (figure 4.3f). Ceci conforte l'idée d'utiliser un bolus virtuel sur les jambes et de manière plus générale sur un petit volume cible (voir section 4.4)

Au final, cette configuration (4 tranches de 2 cm) a été utilisée pour tous les patients que nous avons traités à l'IUCT (voir la section 4.5 page 129).

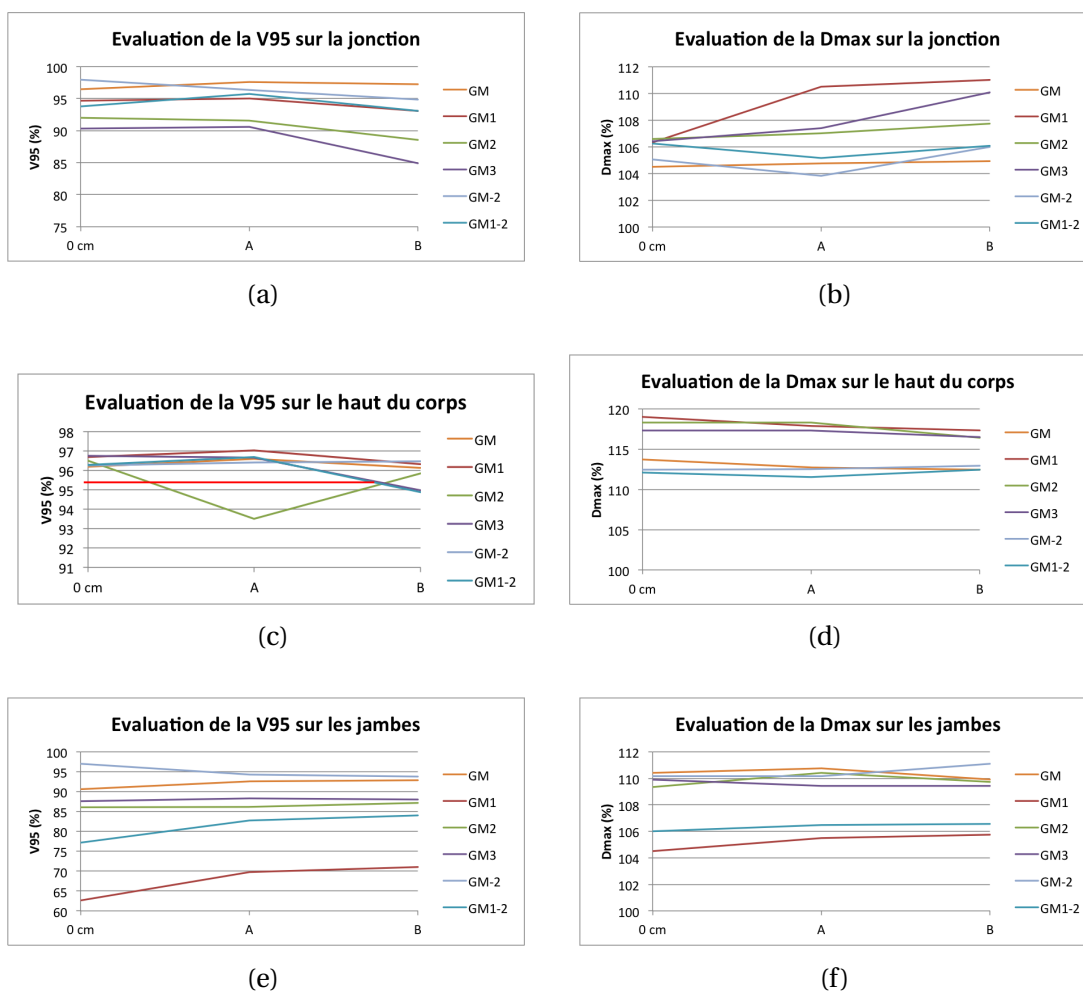


FIGURE 4.3 – Résultats dosimétriques du cumul des plans HF et FF en cas d’erreur de positionnement. Les erreurs A et B représentent un décalage du patient de 1 cm vers les pieds pour le plan FF seulement et pour les deux plans (respectivement). La dose maximum (Dmax) et la V95 sont représentés pour les PTV de la jonction (a et b), du haut du corps (c et d) et le bas du corps (e et f)

4.4 Recherche d'un bolus virtuel optimal (article)

Ce travail a fait l'objet d'un article dans le Journal of Applied Clinical Medical Physics en 2015 présenté ci-après [8]. Il a permis de choisir le design du bolus virtuel que nous utilisons en clinique (5+3 mm, densité 0,4).

Virtual bolus for total body irradiation treated with helical tomotherapy

Gilles Moliner,¹ Françoise Izar,² Régis Ferrand,¹ Manuel Bardies,³
Soléakhéna Ken,¹ Luc Simon^{1,3a}

*Département of Medical Physics,¹ Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Toulouse, France; Département of Radiation Oncology,² Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Toulouse, France; UMR 1037 Team 15,³ INSERM, Toulouse, France
uhqd75@gmail.com*

Received 27 January, 2015; accepted 17 June, 2015

Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for total body irradiation (TBI) is practiced in several centers using the TomoTherapy System. In this context the planning target volume (PTV) is the entire body including the skin. A safety margin in the air surrounding the body should be added to take into account setup errors. But using inverse planning, over-fluence peak could be generated in the skin region to insure dose homogeneity. This work proposes to study the performance of the use of a virtual bolus (VB). A VB is a material placed on the skin surface during planning, but absent for the real treatment. The optimal VB that compensates large setup errors without introducing a high-dose increase or hot spots for small setup errors was determined. For two cylindrical phantoms, 20 VBs with different densities, thicknesses or designs were tested. Dose coverage of the PTV (V95%) in the presence of simulated setup errors was computed to assess the VB performance. A measure of the dose increase in the phantom center due to the absence of the VB during treatment was also achieved. Finally, the fluence peak at the phantom edge was measured in complete buildup conditions using a large phantom and a detector matrix. Using these VBs, simulated setup errors were compensated to a minimum value of 2.6 and 2.1 cm for small and large phantom, respectively (and only 1.2 and 1.7 cm with no VB). An optimal double-layer VB was found with a density of $0.4 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ and a total thickness of 8 mm; an inner layer of 5 mm was declared as the target for the treatment planning system and an additional layer of 3 mm was added to avoid the over-fluence peak. Using this VB, setup errors were compensated up to 2.9 cm. The dose increase was measured to be only +1.5% at the phantom center and over-fluence peak was strongly decreased.

PACS numbers: 87.53 Bn, 87.55 D-, 87.55 de, 87.55 dk

Key words: radiotherapy, TBI, virtual bolus, tomotherapy, fluence peak

I. INTRODUCTION

Total body irradiation (TBI) has been conventionally used with chemotherapy as preparatory regime of bone marrow transplantation (BMT) since 1959.⁽¹⁾ It allows immunosuppression to decrease the risk of graft-versus-host disease (GVHD) and also kills malignant cells to help acceptance of donor transplant.⁽²⁾ Today, TBI is mainly achieved with conventional radiotherapy (RT) using anteroposterior fields and a long source–skin distance (SSD). Limits of this 50-year old technique have been previously described: dose heterogeneity, long treatment time, low

^a Corresponding author: Luc Simon, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole, Département d'Ingénierie et de Physique Médicale, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse Cedex 9, France; phone: (+33) 531 155 489; fax: (+33) 531 155 928; email: uhqd75@gmail.com

ability to protect organs at risk (OAR) and, thus, acute and late toxicity.⁽³⁻¹²⁾ Moreover, treatment planning systems (TPS) are not useable with this technique. No plan is computed before the treatment, so knowledge about the dose distribution is limited. This treatment is usually driven using *in vivo* detectors measurements (e.g., diodes, TLDs). This makes it possible to evaluate the dose only in a few points of the patient. Finally, the dose is prescribed at a point (i.e., abdomen) and assessed at some other points of the body (e.g., head, legs). Lungs are sometimes protected with shielding blocks.

Recently, some patients were treated using Helical Tomotherapy (HT) (Accuray, Sunnyvale, CA).⁽¹³⁻¹⁶⁾ Intensity-modulated RT (IMRT), like HT, is highly conformal and, using inverse planning methods, allows the treatment of a complexly shaped volume while sparing neighboring tissues. A setup margin is generally used to create the planning target volume (PTV).⁽¹⁷⁾ But when the PTV is close to, or even outside, the body surface (i.e., in TBI case), it is common to crop it 2 or 3 mm under the skin. Indeed, to insure the dose homogeneity in the PTV, inverse planning TPS strongly increases the photon fluence in these regions with low electronic buildup. This creates an over-fluence peak and could lead to hot spots in the case of small setup errors.

In the context of TBI, the target is the whole body. Large setup errors (> 1 cm) are likely, even with a patient immobilization system and pretreatment 3D imaging.⁽¹⁾ This could lead to underdose of some regions. It is not possible on the TomoTherapy planning station to modify manually the beam aperture for treatment of the flash region, as recommended in ICRU report 83.⁽¹⁸⁾ The use of “pretend” or “virtual” bolus (VB) in TomoTherapy planning has been proposed by several authors.^(13,16,19,20) VB consists of adding an artificial material (a bolus with chosen density and thickness) on the skin during planning, which is then removed for treatment. VB is declared as the “target” for the optimization algorithm. In this context of inverse planning, a “target” structure is one that the algorithm will try to cover with a minimum dose (whereas an OAR is a structure for which the algorithm tries to limit the dose). Thus it generates a multileaf collimator (MLC) sequence that takes into account the setup margin. But it also slightly increases the delivered dose, because patient thickness, from the TPS point of view, is larger than the real thickness. This study proposes to determine the optimal density and thickness of a VB to treat TBI using HT. Using two cylindrical phantoms (small and large), HT plans with several VB thicknesses and densities (including no VB) were achieved. In the first part, the ability of these VB to compensate simulated setup errors was assessed. Then, in the second part, the modification of the dose distribution induced by the use of VB was studied. The increase of the dose in the central region, as well as the distribution just under the skin surface, were both observed. According to these two studies, the optimal VB that allowed compensating setup errors while keeping acceptable the dose distribution was determined.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Images and contours

Two cylindrical phantoms were used for this study: the cheese phantom (Accuray Inc., Sunnyvale, CA), hereafter called thorax phantom, and a “CTDI” phantom usually dedicated to CT dose measurement, hereafter called leg phantom. Diameters of thorax and leg phantom were 30 and 16 cm, respectively, and they were considered as equivalent to water. CT scans were acquired for both phantoms (slice thickness equal to 2.5 mm). CT images were imported to Eclipse 11.0 (Varian Medical System, Palo Alto, CA) for contouring. For both phantoms, the following contours were created: body (external contour of the whole phantom), PTV (body – 3 mm limited in superior–inferior (SI) direction to a central region of 8 cm), and several other VB around the body, as follows. VB were drawn as external rings all around the body starting from the skin surface and with different thicknesses. VB were limited in SI direction to the PTV region because this study was limited to axial setup errors (in the gantry plane). Four different VB were tested: two single-layer VB of 5 and 10 mm thickness and two double-layer VB of

5+3 and 10+3 mm thickness. Single-layer VB is totally declared as target to the optimization algorithm. For double-layer VB, the inner layer is declared as target, but not the external additional 3 mm. Compared to a single-layer VB, the use of this double-layer VB design could avoid the over-fluence peak previously described. Single-layer VB is often reported in the literature as pretend bolus (density is generally equal to surrounding tissue). Single-layer VB in our study is slightly different from “skin flash method”, which involves enlarging the MLC aperture after the optimization process (in this case, density is zero).

Hereafter, these single- and double-layer designs will be denoted as $VB_{x,\rho=d}$ and $VB_{x+y,\rho=d}$, respectively, where d is the VB density ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$) and x and y are the layer thicknesses. Schematic VB design is presented in Fig. 1.

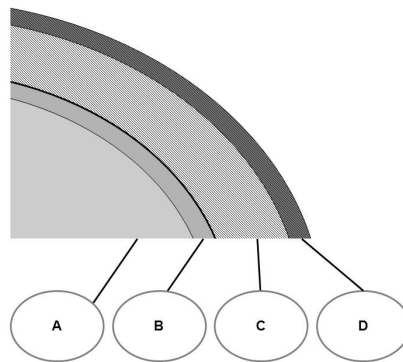


FIG. 1. Schematic view of the VB designs: A = inner part of the phantom; B = external layer of the phantom (3 mm); C = inner part of VB (5 or 10 mm); D = external part (3 mm) of the VB. A and C were declared as targets to the TPS. B and D were not declared as targets. D is only present for double-layer VB. Four designs were tested: two single-layer (VB_5 , VB_{10}) and two double-layer (VB_{5+3} , VB_{10+3}). The first number refers to the thickness of C and the second number refers to the thickness of D.

B. Initial plans

Images and contours were exported to TomoTherapy planning station (PS) v2.0.1 for planning using the Volo algorithm. All TomoTherapy plans were computed with the same parameters: pitch, dynamic collimation, and modulation factor were equal to 0.43, 5 cm, and 2.0, respectively. For reproducibility, only 100 iterations were performed without modifying the objectives. The PTV and one of the VB were declared as targets with respective optimization importance of 10 and 1. The prescription was 12 Gy (2 Gy/fraction) to the median volume of PTV. VB density was set successively to one of the five following values: 0, 0.1, 0.2, 0.4 or $1 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$. For each density value, thickness was set to the 5, 10, 5+3, and 10+3 mm (see previous section). In total, 21 initial plans were computed for both phantoms (i.e., 42 plans), including 20 plans with a VB and one plan with no VB (i.e., thickness = 0).

C. Simulated setup errors

VB should insure dosimetric coverage in case of setup errors. To simulate these errors and assess VB performances, the helical fluence of the initial plans was used and the dose was computed in the phantoms after the removal of the VB. A shift along the x-axis was introduced (Fig. 2). DQA station (Accuray Inc.) was used to compute, for each of the 42 initial plans, four quality assurance (QA) shifted plans using a x-shift of 0, 1, 2, and 3 cm (total 168 QA plans). These shifts (up to 3 cm) can be considered as very large, but in the context of TBI, some large and significant setup errors can be expected. QA plans with no shift (0 cm) made it possible to assess the underestimation of dose induced by the VB methodology (fluence was optimized with a VB, treatment was delivered without). This assessment was confirmed by measurement (see next section).

A MATLAB script (MathWorks, Natick, MA) was used to edit the DICOM header of CT images to allow the same CT series to be used both as a “patient” and as a “phantom” in TomoTherapy PS (something which is not normally possible). RT dose files of initial and QA plans were imported into Eclipse to assess the dosimetric figures of merit for PTV: V95% (volume percentage of the PTV receiving 11.4 Gy), and Dmax (maximum dose).

For each of the 42 initial plans, the lateral Maximum Acceptable Set-up Error (MASE) was determined — the setup error (cm) for which 95% of the PTV still received 95% of the dose. If the setup error was greater than the MASE, the target was not considered as correctly treated.

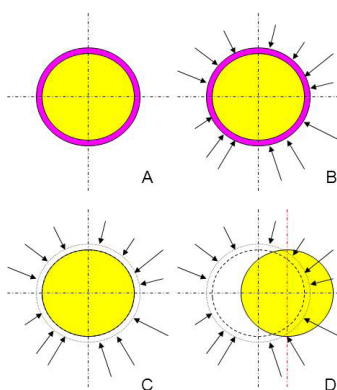


FIG. 2. Study of VB performances to compensate setup errors. The whole phantom (light grey area) and a VB (dark grey area) are defined as targets (a). A modulated plan is computed (b). Fluence of this plan is used to compute the dose distribution in the same phantom but without the VB (c). The same computation is performed after the introduction of different setup errors (d). Coverage of the phantom is assessed using the phantom DVH.

D. Underestimation of the dose (measurement and computation)

In presence of VB during planning, the total body thickness for computation is greater than the real body thickness. Thus, a global underestimation of the delivered dose to the body was foreseen. To study this effect, the following measurements were taken: all previously described plans were delivered to both phantoms (leg and thorax). An absolute measurement was achieved with an ionization chamber (A1SL, Standard Imaging, Middleton, WI) located at the center of the cylinders. The underestimation of the dose was assessed by observing the dose increase relative to the plan with no bolus: $(D_{VB} - D_{NB}) / D_{NB}$, where D_{VB} and D_{NB} are the doses with and without VB, respectively. For this estimation of the dose increase, two additional VB densities (0.6 and 0.8 kg.m^{-3}) were assessed.

This dose increase measurement was compared to the TPS results (previous section). D_{VB} and D_{NB} were obtained from the planning station when looking for the center dose on initial plans and nonshifted QA plans, respectively (which are copies of the initial plans without bolus).

E. Over-fluence peak

To deliver a homogeneous dose to regions with low buildup (i.e., low-density regions and the first few millimeters under the skin), optimization algorithms increase the photon fluence. For very low densities, an over-fluence peak can be observed. This over-fluence peak is not recommended, because it could lead to skin overdosage in the case of small setup errors. To study this effect for VB, the previously described initial plans were delivered to the OCTAVIUS phantom (PTW, Freiburg, Germany), including a detector matrix (Matrix 729, PTW). The OCTAVIUS phantom was located such that the over-fluence peak could be observed in conditions of complete electronic buildup (Fig. 3). A central profile (in the X direction) was extracted from the 2D acquisition. For all VB, these profiles were compared to the profile obtained for the plan without VB. This work was completed only for the leg phantom; the fluence peak was assumed to be independent of phantom diameter.

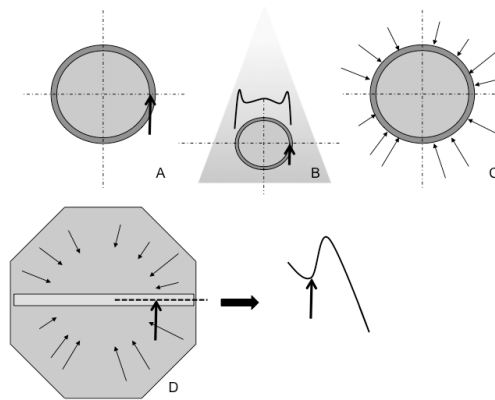


FIG. 3. Study of the over fluence peak. A plan is computed using a VB and modulated fluence ((a) and (c), see Fig. 2). An example of a possible fluence for one beam direction is shown on (b); high fluence is needed to give a homogeneous dose to the low buildup regions at the phantom edges. The plan is delivered to a larger phantom (OCTAVIUS phantom) including a detector matrix (d). This insures a complete electronic buildup. Dose profile (dashed line) is measured and the over-fluence peak (in the VB region) is estimated relative to the “no bolus” plan. The vertical arrow represents the edge of the initial phantom.

III. RESULTS

A. Simulated setup errors

V95% and Dmax are presented in Fig. 4 and Fig. 5, respectively, for both thorax and leg phantoms. These figures show the decrease of V95% and increase of Dmax when the lateral setup errors increase for different densities and thickness of VB. In Fig. 4, MASE is assessed as the maximum setup error that still insures a good PTV coverage ($V95 > 95\%$).

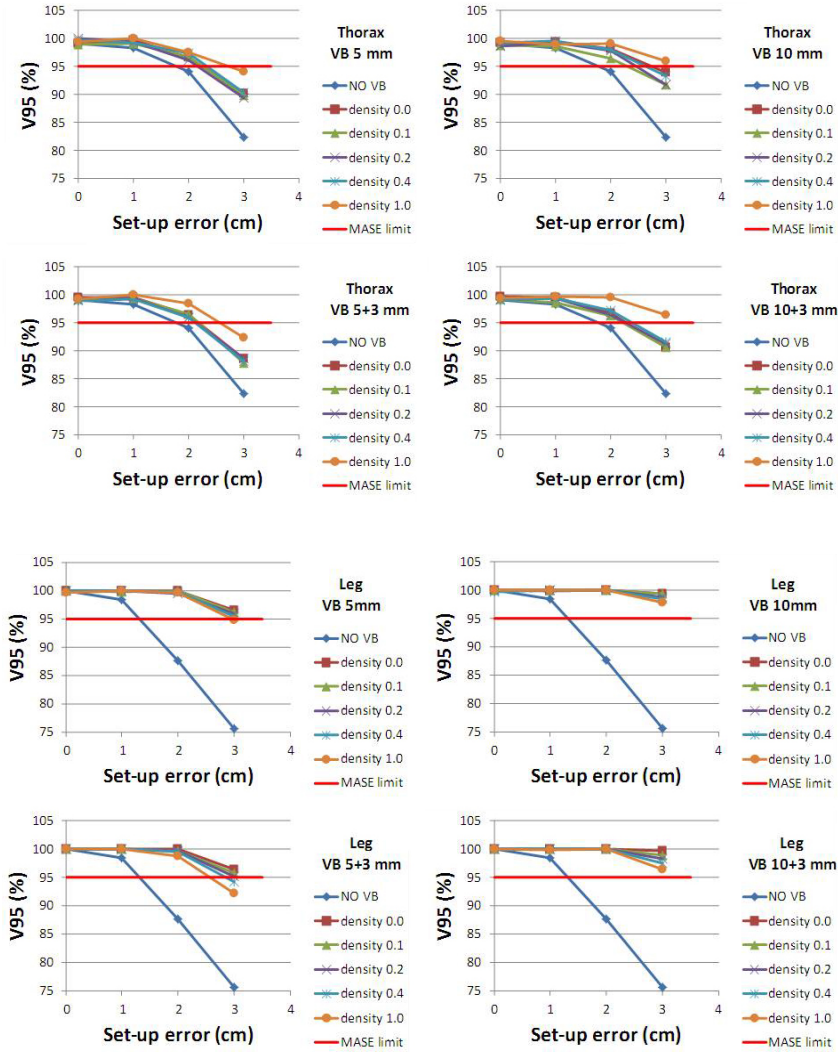


FIG. 4. V95% (relative PTV volume receiving 95% of the prescribed dose) in the presence of simulated setup errors. Results are shown for thorax (top four charts) and leg (bottom four charts) phantoms and for VB thickness equal to 5, 5 + 3, 10, and 10 + 3 mm. No VB = No Virtual Bolus. The red horizontal line represents the MASE limit. Under this line, V95% is lower than 95% and PTV coverage is not sufficient.

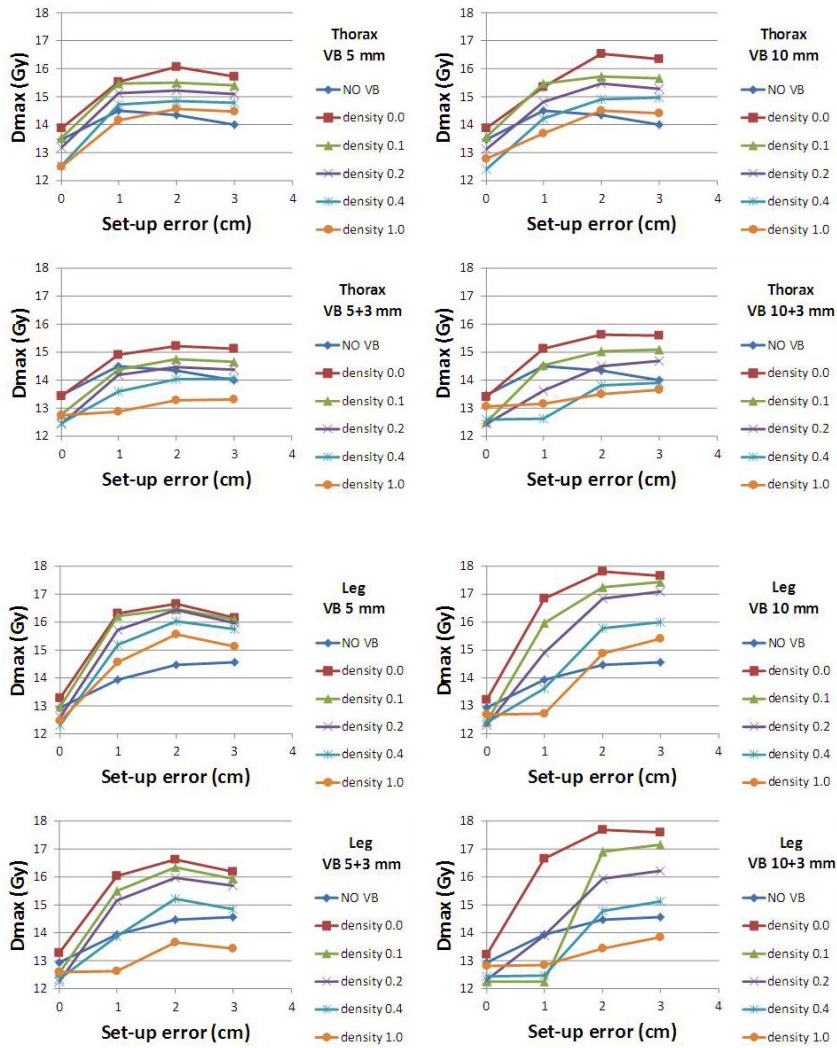


FIG. 5. Maximum dose (Gy) in the PTV for different densities ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$) of the Virtual Bolus and for simulated setup errors (cm). Results are shown for thorax (top four charts) and leg (bottom four charts) phantoms and for VB thickness equal to 5, 5 + 3, 10, and 10 + 3 mm. No VB = No virtual bolus.

B. Underestimation of the dose (measurement and computation)

Figure 6 shows the dose increase at the phantom center when using a VB, relative to a plan without a VB. This dose increase can be understood as the error made on dose computation when using the VB methodology (computation with, and treatment without the VB material). Figure 6 shows the measurements with the ion chamber of this dose increase, as well as the same ratio obtained from computation on the TPS (previous section).

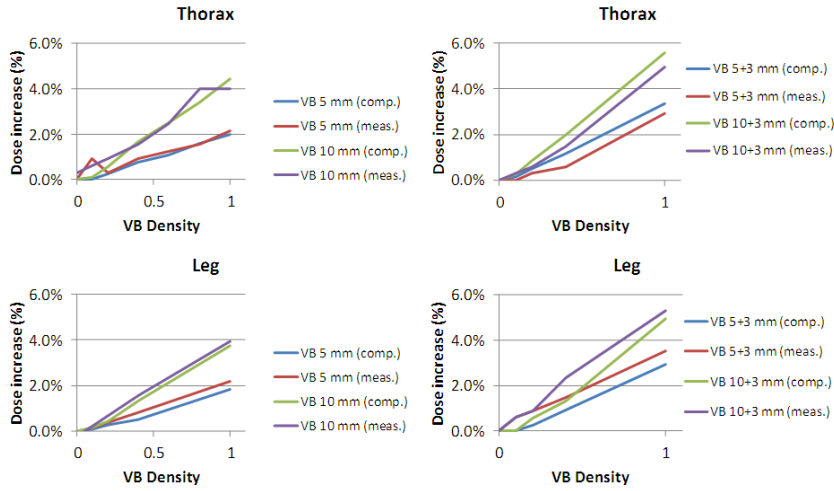


FIG. 6. Measure (meas.) and computation (comp.) of dose increase at the phantom center relatively to the plan with no bolus. Results are presented for thorax (top) and leg (bottom) phantoms, for different VB thickness and densities (kg.m⁻³).

C. Over-fluence peak

Figure 7 shows the x-axis profiles extracted from the 2D acquisitions to assess over-fluence peak for different VB thicknesses and densities. These measurements were obtained in complete buildup conditions. The profile for the plan without VB was also represented and used as a reference (PTV is drawn 3 mm under the phantom surface for this plan).

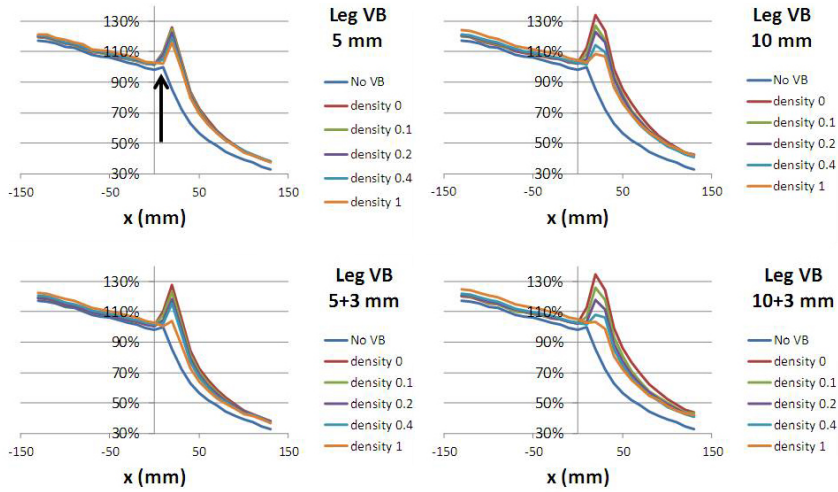


FIG. 7. Over-fluence peak observed at the edge of the phantom measured in buildup conditions (see Fig. 3). All graphs must be interpreted as relative measurement and compared to the plan with no virtual bolus (No VB). All figures are arbitrarily normalized to the phantom edge of the plan with no bolus (arrow). The left part of each curve corresponds to the inside of the actual phantom (under the VB). The x-axis is in mm and corresponds to the left–right direction of the gantry plane. The x-axis origin is arbitrary. For the plans “No VB” and double-layer VB, PTV is clipped 3 mm below the surface (see text).

IV. DISCUSSION

This work has been undertaken to find the optimal VB that insures a good coverage ($V_{95\%} > 95\%$) of the total body during TBI in presence of possible setup errors (more than 1 cm). The following discussion details the reasons why an optimal VB with a thickness of 5+3 mm and a density of 0.4 kg.m^{-3} was selected. To choose this optimal VB ($VB_{5+3, \rho=0.4}$) the following issues were considered.

Table 1 summarizes all the results for the leg phantom and should help the reader to follow the discussion.

TABLE 1. Results for leg phantom. MASE is interpolated or extrapolated using a linear fit from Fig. 4.

	Density	Bolus Thickness (mm)				
		No VB	5	5+3	10	10+3
MASE (mm)	0		31	34	> 35	> 35
	0.1		33	32	> 35	> 35
	0.2	13	32	30	> 35	> 35
	0.4		31	29	> 35	> 35
	1		33	26	> 35	> 35
Dmax (Gy) (setup error = 1 cm)	0		16,30	16,03	16,84	16,64
	0.1		16,21	15,51	15,96	12,24
	0.2	13,94	15,71	15,15	14,89	13,90
	0.4		15,19	13,87	13,63	12,46
	1		14,55	12,61	12,72	12,84
Dose increase (%) vs. no bolus (measurement)	0		-0,1%	0,0%	-0,2%	0,0%
	0.1		0,1%	0,6%	0,3%	0,6%
	0.2		0,3%	0,9%	0,7%	0,9%
	0.4	-	0,8%	1,5%	1,6%	2,4%
	0.6		1,3%	2,2%	2,4%	3,4%
	0.8		1,8%	2,9%	3,2%	4,4%
Over-fluence peak (100% = phantom edge with no bolus)	0		126%	127%	134%	134%
	0.1		124%	123%	127%	126%
	0.2	117%	122%	119%	123%	121%
	0.4		121%	120%	121%	122%
	1		121%	122%	124%	125%

A. Dose coverage in case of setup errors

Figure 4 shows that with no VB (curve None), the lateral MASE (maximum error for which 95% of PTV still receiving 95% of the dose) is 1.2 cm and 1.7 cm, for leg and thorax phantom, respectively. Regardless of the VB used, these values are at least equal to 2.6 cm and 2.1 cm.

Considering these results, the VB is assumed to be more necessary for smaller parts of the patient's body (smaller MASE without VB) and also more effective (greater MASE benefit when using VB). Moreover, for the leg phantom, if the error is greater than the MASE, the curve falls off quickly. This means that for large setup errors, the small parts of the patient (legs) are particularly underdosed. In our institute, setup errors for TBI are more important for legs than for the rest of the body (a thermoformable mask is achieved for head, thorax, and abdomen, but not for legs). According to these first results, it was decided to use VB only on patient legs (and not on head, thorax, and pelvis).

Obviously the VB thickness has an influence on the MASE increase for both phantoms. The thicker the VB is, the greater the MASE is. For a large 3 cm setup error, for thorax phantom with $VB_{5, \rho=1}$ and $VB_{10, \rho=1}$, $V_{95\%}$ was 94.0% and 95.9%, respectively, (and only 82.4% if no

VB is used). This effect is even bigger for leg phantom, for which these values are 94.9% and 97.9% (and 75.6% with no VB).

Density of the VB has a moderate influence on V95%. In Fig. 4, there is a large difference between the no-bolus curve and all other VB curves. However, all the VB curves are very similar. This can be explained because, if a VB is declared as a PTV to the optimization algorithm, it creates an MLC sequence, more widely opened than when no bolus is used, regardless of the density value. Thus, a larger volume is irradiated around the target and then, setup error is better compensated.

The chosen VB ($VB_{5+3, \rho=0.4}$) had a MASE of approximately 2.9 cm for leg phantom.

B. Maximum dose

On the other hand, VB density has a large influence on the maximum dose, in particular in the presence of setup errors (see Fig. 5). As an example, the following value can be highlighted. In leg phantom case, with no bolus and no setup error, Dmax was 107.7% (12.92 Gy). When a 1 cm setup error is simulated, this value becomes 116.2%. If a low-density VB is used (i.e., $VB_{10, \rho=0}$) with the same 1 cm setup error, Dmax becomes 140.3%. This value represents an important overdosage. When a higher density is used, Dmax becomes more reasonable: for $VB_{10, \rho=0.4}$ and $VB_{10, \rho=1}$, it was 113.6% and 106.0%, respectively. The chosen VB ($VB_{5+3, \rho=0.4}$) had an acceptable Dmax of 115.5%.

C. Underestimation of delivered dose in presence of VB

Obviously, the density of VB must not be too high. Indeed, when density (or thickness) increases, it also increases the computation error (difference between the plan and the real treatment). Figure 6 shows that the computation with a VB induced an underestimation of the delivered dose at the phantom center that ranges from 0.0% to 5.2% (maximum for $VB_{10, \rho=1}$). According to our physicians, a 3% error in this clinical context can reasonably be accepted, in particular compared to the classic TBI technique.⁽¹⁸⁾ The use of the chosen VB ($VB_{5+3, \rho=0.4}$) leads to an underestimation of 1.5%. In this figure, it is noticeable that the dose increase measurement is well described by the TPS (computed and measured curves are very similar).

Good results were obtained for the VB with density 1 kg.m^{-3} in all other tests presented in this work (e.g., setup errors, Dmax). But it was dismissed from the clinical use due to this excessive increase in dose. Indeed, all the dose distribution (including hot spots and not only central dose) could be increased with this value.

D. Over-fluence peak

Usually, when a VB is used, the whole thickness of the additional material is declared as a PTV. This is not consistent with report 83 of ICRU⁽¹⁹⁾ that recommends, for inverse planning, to let the first millimeters of skin remain outside the PTV. This is the reason why double-layer VB was assessed, with thickness of 8 mm (5 + 3) and 13 mm (10 + 3), including 3 mm of buildup not declared as PTV. In Fig. 7, the following points can be observed.

For these two double-layer VB with a density of 1 kg.m^{-3} , the dose profile shape with a complete buildup was the same than with no VB. This result was expected because, for no VB plans, the PTV was also drawn 3 mm under the skin (see Fig. 1).

On the contrary, when the density is too low (i.e., 0 kg.m^{-3}), there is a large over-fluence peak located in the VB region. Again, to deliver a dose to a low-density region, the optimization algorithm creates a very high photon fluence. This is the reason why a very high Dmax, in presence of small setup errors (Fig. 5), is observed.

Relative to the case with no VB, maximum value of the fluence peak was 115% for the chosen VB ($VB_{5+3, \rho=0.4}$). This value was 119% for the same VB without the additional 3 millimeters ($VB_{5, \rho=0.4}$).

$VB_{5+3, \rho=0.4}$ was preferred to $VB_{5, \rho=0.4}$ for this reason. Indeed, this 4% difference can be linked to the behavior of D_{max} in Fig. 5. In presence of 1 cm setup error, for $VB_{5+3, \rho=0.4}$ and $VB_{5, \rho=0.4}$, D_{max} was 115% and 127%, respectively.

E. General discussion

These previous results regarding setup error compensation and over-fluence peak limitation are acceptable in the clinical context of TBI. But this study could be useful for other treatments. Chest wall, breast, and head-and-neck patients are treated with Helical Tomotherapy in our department. For these patients, it is very common to observe PTV close to the skin. A VB could be useful to achieve dose coverage of the skin region, even in presence of setup errors, without introducing hot spots. This original methodology can be an alternative to the solution proposed in Report 83 of the ICRU: the flash region method that consists in manual beam apertures and manual intensity definitions.⁽¹⁹⁾

As a future improvement, it could be of interest to assess the performances of VB with different densities for the inner and the outer layer. A higher density for the inner layer would limit the over-fluence peak in the skin region, and a lower density for the outer layer would limit the dose computation error.

Since summer 2014, seven patients were treated using Helical Tomotherapy and a VB in our department. Six fractions of 2 Gy were delivered (2 fractions per day during three days) to the entire body (except the lungs, which received a mean dose of 8 Gy). During planning, the chosen VB ($VB_{5+3, \rho=0.4}$) was drawn all around the entire legs (from feet to approximately the mid-height of thighs). The plan was optimized with VB and presented to the physician. A nonshifted QA plan (dose delivered when the fluence of the VB plan is delivered to the patient without VB, as previously described) was also presented to the physician during validation process, to assess the dose actually delivered to the patient (excluding the dose underestimation).

Some teams reported the use of a real bolus for ribs or hands because bones are close to the skin surface in this region. This solution was not adopted in our department because of the lack of reproducibility of bolus position between CT and treatment.

V. CONCLUSIONS

For TBI treatment, several types of VB were tested to find the optimal model that gives the best compromise between dose coverage of the target in presence of setup errors and global dose increase. In the first part it was decided to use a VB only for patient legs. Indeed, VB is more necessary and also more effective for the legs (small phantom) than for thorax (big phantom). A VB with density 0.4 kg.m^{-3} and 8 mm thickness (5 mm plus 3 mm excluded of PTV) was finally chosen. This VB ($VB_{5+3, \rho=0.4}$) insures good dose coverage ($V95\% > 95\%$) for setup errors of up to 2.9 cm (MASE). With no VB, MASE was 1.2 cm. In the presence of this chosen VB, D_{max} for a 1 cm setup error is 115%. This value was kept reasonable because the 3 first mm are excluded of PTV. This methodology strongly decreases the over-fluence peak. The general dose increase (underestimation of dose due to the presence of VB during computation) was measured at the phantom center and was equal to 1.5%.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare no conflict of interest. We would like to thank David Schaal and Mikail Gezginci for proofreading the manuscript.

REFERENCES

1. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED. Long-term follow-up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. *Blood*. 1998;92(4):1455–56.
2. Cosset JM, Socie G, Girinsky T, Dubray B, Fourquet A, Gluckman E. Radiobiological and clinical bases for total body irradiation in the leukemias and lymphomas. *Semin Radiat Oncol*. 1995;5(4):301–15.
3. Vivanco M, Dalle JH, Alberti C, et al. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(2):225–33.
4. Pecego R, Hill R, Appelbaum FR, et al. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1986;42(5):515–17.
5. Ozsahin M, Pene F, Cosset JM, Laugier A. Morbidity after total body irradiation. *Semin Radiat Oncol*. 1994;4(2):95–102.
6. Deeg HJ. Delayed complications and long-term effects after bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin N Am*. 1990;4(3):641–57.
7. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Eng J Med*. 1997;336:897–904.
8. Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE. Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation. *Br Dent J*. 2009;207(9):E17.
9. Borgstrom B and Bolme P. Growth and growth hormone in children after bone marrow transplantation. *Horm Res Paediatr*. 1988;30(2-3):98–100.
10. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(3):661–70.
11. Belkacemi Y, Rio B, Touboul E. [Total body irradiation: techniques, dosimetry, and complications] [in French]. *Cancer Radiother*. 1999;3(2):162–73.
12. Belkacemi Y, Ozsahin M, Rio B, et al. Is veno-occlusive disease incidence influenced by the total-body irradiation technique? *Strahlenther Onkol*. 1995;171(2):694–97.
13. Zhuang AH, Liu A, Schultheiss TE, Wong JY. Dosimetric study and verification of total body irradiation using helical tomotherapy and its comparison to extended SSD technique. *Med Dosim*. 2010;35(4):243–49.
14. Penagaricano JA, Chao M, Van Rhee F, Moros EG, Corry PM, Ratanatharathorn V. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(7):929–35.
15. Hui SK, Kapatoes J, Fowler J, et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Med Phys*. 2005;32(10):3214–24.
16. Gruen A, Ebell W, Wlodarczyk W, et al. Total body irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiat Oncol*. 2013;8:92.
17. ICRU. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (ICRU Report 50). Washington (DC): ICRU; 1993.
18. Van Dyke JG, Galvin JM, Glasgow G, Podgorsak EB. The physical aspects of total and half body irradiation. AAPM report no 17. New York, NY: AAPM; 1986.
19. Hodapp N. [The ICRU report 83: Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)] [in German]. *Strahlenther Onkol*. 2012;188(1):97–99.

4.5 Résultats cliniques (article)

Ce travail a fait l'objet d'un article dans le Journal Bleu (Cancer et Radiothérapie) par Victor Sarradin. J'en ai dirigé tous les aspects "Physique" et ai supervisé la récolte et le traitement des données cliniques.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Original article

Total body irradiation using Helical Tomotherapy[®]: Treatment technique, dosimetric results and initial clinical experience



Utilisation de la Tomothérapie[®] hélicoïdale pour l'irradiation corporelle totale : technique de traitement, résultats dosimétriques, et expérience clinique initiale

V. Sarradin^a, L. Simon^{b,c}, A. Huynh^d, J. Gilhodes^e, T. Filleron^e, F. Izar^{a,*}

^a Department of radiotherapy, IUCT-Oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31000 Toulouse, France

^b Department of medical physics, IUCT-Oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31000 Toulouse, France

^c Inserm, UMR1037 CRCT, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31000 Toulouse, France

^d Department of haematology, IUCT-Oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31000 Toulouse, France

^e Department of biostatistics, IUCT-Oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31000 Toulouse, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 May 2017

Received in revised form 18 June 2017

Accepted 20 June 2017

Keywords:

TBI

Total body irradiation

Tomotherapy

Helical Tomotherapy

ABSTRACT

Purpose. – Helical Tomotherapy[®] allows precise and homogeneous tumour coverage and excellent sparing of organs at risk. We present here our treatment technique, dosimetric results, and our first clinical data for patients receiving total body irradiation as part of the conditioning regimen before hematopoietic stem cell transplantation.

Patients and methods. – The cohort consisted of 11 patients who were treated in our institution between August 2014 and January 2016. The total dose was 12 Gy in six fractions in three days. We collected the dose distribution information in the treatment volumes, organs at risk and area of junction. We report retrospectively the clinical events during the first 6 months after the procedure.

Results. – Median age was 31 years (range, 18–57 years). Median D98% was 11.5 Gy (range: 6.6–11.9 Gy). The median of the mean doses to the lungs was 8.7 Gy (range: 8.5–9.3 Gy). The mean dose for the junction area was 12 Gy (range: 11.9–12.1 Gy). All patients had the total procedure, and all underwent successful engraftment. During the first six months, nine patients had at least one grade 3 or 4 toxicity that was due essentially to graft versus host disease. No patient had radiation pneumonitis. The toxicities were both more frequent and of higher grade during the first three months.

Conclusion. – Total body irradiation using helical Tomotherapy[®] is feasible. It allows a very good homogeneity of dose and conformity with an acceptable tolerance. It could deliver higher doses to sites at high risk of recurrence (bone marrow, sanctuary sites), while sparing major normal organs like lungs, liver, and kidneys. This reduction of dose could lead to reduced severity and frequency of late complications.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

R É S U M É

Introduction. – La tomothérapie hélicoïdale permet une couverture de dose précise et homogène au niveau de la cible tout en évitant efficacement les organes à risques. Nous présentons dans cet article notre technique de traitement, nos résultats dosimétriques, et les données cliniques précoces chez des patients ayant reçu une irradiation corporelle totale dans leur conditionnement avant greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Patients et méthodes. – La cohorte a inclus 11 patients qui ont été pris en charge dans notre institution entre août 2014 et janvier 2016. La dose totale était de 12 Gy en six fractions sur trois jours. Nous avons collecté les données de distribution de dose dans les volumes cibles, les organes à risque et au niveau de la zone de jonction. Nous rapportons rétrospectivement la toxicité clinique survenue dans les six mois suivant la procédure.

Mots clés :

ICT

Irradiation corporelle totale

Tomothérapie

Tomothérapie hélicoïdale

* Corresponding author.

E-mail address: izar.francoise@iuct-oncopole.fr (F. Izar).

<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.06.014>

1278-3218/© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résultats. – L'âge médian était de 31 ans (18 à 57 ans). La médiane du D98 % était de 11,5 Gy (6,6–11,9 Gy). La médiane de la dose moyenne aux poumons était de 8,7 Gy (8,5–9,3 Gy). La dose moyenne au niveau de la zone de jonction était de 12 Gy (11,9–12,1 Gy). Tous les patients ont pu compléter l'ensemble de la procédure, et ont pu recevoir la greffe de cellules souches prévue. Dans les six premiers mois, neuf patients ont souffert d'au moins une toxicité de grade 3 ou 4, qui était due essentiellement à la réaction de greffon contre l'hôte (GVH). Aucun patient n'a été atteint de pneumopathie radique. La toxicité était à la fois plus fréquente et de grade plus élevé dans les trois premiers mois.

Conclusion. – L'utilisation de la tomothérapie hélicoïdale pour l'irradiation corporelle totale est réalisable. Cela permet une très bonne homogénéité de dose et une très bonne conformation à la cible, avec une tolérance acceptable. Cette technique pourrait permettre de délivrer des doses plus élevées aux sites à haut risque de rechute (moelle osseuse, sites sanctuaires), tout en évitant les organes à risque importants, comme les poumons, le foie et les reins. Cette réduction de dose pourrait permettre de réduire la sévérité et la fréquence des complications tardives.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Total body irradiation is a standard part of the conditioning regimen for stem cell transplantation. The purposes of total body irradiation are immunosuppression and contribution to malignant cell kill, especially in the sanctuary sites such as the testes and central nervous system. Current accepted techniques of total body irradiation use anterior and posterior fields, extended source-to-skin distance, beam spoiler, and lung blocks. In addition, dose prescription and dose verification are limited to a few point measurements using thermoluminescent dosimeters. The advent of dynamic conformal radiotherapy in the form of Helical Tomotherapy® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) allows convenient total body irradiation treatment planning, precise delivery of the dose, effective protection of the organs at risk, and a homogeneous dose distribution in the target [1–4].

With Helical Tomotherapy®, the current treatment couch has a maximum travel length of approximately 160 cm, which may not be enough to treat the entire body. One solution is to treat the low extremities on a conventional linear accelerator with anterior-posterior fields and another is to treat the patient in two segments: the upper body and lower body [2–8]. The patient is first positioned in the head-first orientation and then in the feet-first orientation. In this situation, the difficulty is to achieve homogeneity of dose in the area of the junction. In our institution, IUCT-Oncopole of Toulouse, we treated the first patient with total body irradiation using Helical Tomotherapy® in August 2014. We used the field junction technique described by Sun et al. and Chea et al. in two publications, in which they described a dose heterogeneity between 2.5 and 7.5% in the junction area [9,10].

This report details our technique, dosimetric results, and initial clinical experience during the first 6 months post-procedure.

2. Patients and methods

2.1. Patients

The patients received total body irradiation by Helical Tomotherapy® since August 2014. In order to study a homogeneous cohort, we decided to analyse only the patients who were received a total dose of 12 Gy. Patients who had 8 Gy or 2 Gy doses were therefore excluded, as were those who underwent total body irradiation less than 3 months prior to the collection of clinical data in March 2016.

2.2. Data collection

We retrospectively collected the dosimetric data, as well as the toxicities recorded after the transplant by analysing the patients files within the 6 months following the transplant. Toxicity grades were classified using the CTCAE v.4.0 classification, except for the acute graft-versus-host disease which was graded with a specific classification (Glucksberg grading score) [11,12].

2.3. Total body irradiation technique

2.3.1. Immobilization

The ORFIT thermoplastic immobilization device with an open-face mask for the thorax, head and shoulders was used. The patient was in supine position with the arms immobilized along the body (Fig. 1).

2.3.2. Scan acquisition

Two scans were recorded using a slice thickness of 5 mm:

- a head-first scan: from 3 cm above the top of the skull to as far down as possible toward the legs;
- a feet-first scan: from 3 cm before the end of the feet to as far up as possible toward the thorax.

The same immobilization mask was used for both scans. A radio-opaque marker was placed on the front face of each thigh (halfway down the thigh, more than 7 cm away from the hands), corresponding to the junction area. This marker was placed less than 106 cm away from the top of the skull because that was the maximum size of the irradiation field of Tomotherapy. Other radio-opaque markers were placed on the head (three markers), pelvis (three markers), thorax (nipple line), knees, ankles and feet. The distances between these markers in cranio-caudal direction were recorded in the patient's positioning sheet.

2.3.3. Registration

The head-first and feet-first scans were registered using the Eclipse software (Varian Medical System, Palo Alto, CA). The registration was done in the junction area. The radio-opaque markers halfway down the thighs were used to align the two imaging studies.



Fig. 1. Total body irradiation using Helical Tomotherapy® : immobilization technique.
Irradiation corporelle totale par Tomothérapie® hélicoïdale : technique d’immobilisation.

2.3.4. Contours

A radiotherapist contoured the organs at risk on the head-first scan using the Eclipse 11.0 software. The organs at risk were the lungs, chest wall, kidneys, heart, liver, brain, brainstem, bone marrow, thyroid, eyes, crystalline lenses and external genital organs.

2.3.5. Definition of the lung planning target volume

The lung planning target volume was defined by the lung volume cropped by 10 mm.

2.3.6. Target volumes

The total body volume was divided into ten planning target volumes. These volumes were contiguous but not overlapping (Fig. 2).

2.3.7. Virtual bolus

A virtual bolus (sometimes called “pretend bolus”) was positioned on the legs only, starting 1 cm under the planning target volume D5 and down to the foot, with a thickness of 8 mm and a density of 0.4 kg.m³ around the outer contour. A “bolus planning target volume” was then created by cropping the virtual bolus by 3 mm from the surface. This technique was detailed in a previous study [15].

2.3.8. Parameters

Field width was 5 cm, pitch was 0.43 (or 0.38 on the head-first plan for patients with wider bodies), and modulation factor was 2.0.

2.3.9. Prescription

The prescription dose was 12 Gy in six 2-Gy fractions; with two sessions a day for three days. The sessions were at least six to 8 hours apart.

2.4. Field junction: a “degraded penumbra” technique

To obtain a homogeneous distribution in junction field, the doses prescribed to planning target volume D2-D3-D4-D5 follow the values presented in Table 1.

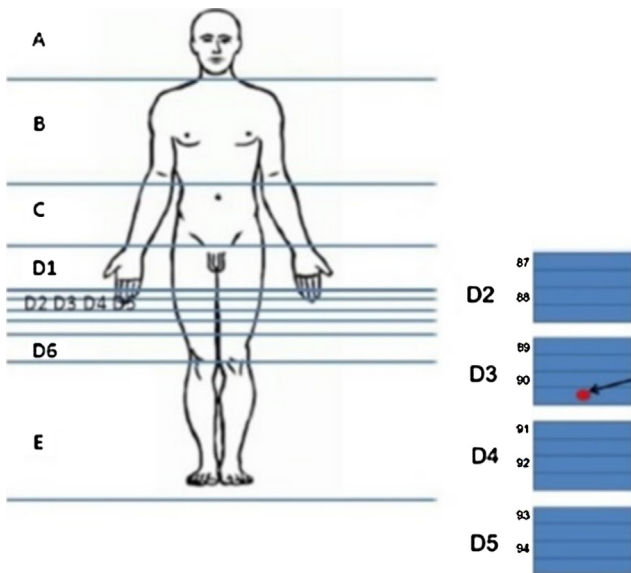


Fig. 2. Determination of the different planning target volumes for total body irradiation using Helical Tomotherapy® . Schematic description of the number of images used for volumes D2 to D5 : each includes four 5 mm sections. The junction radio-opaque marker must be located in volume D3 (halfway down the thigh) on the head-first and feet-first scans (dot and arrow).
Détermination des différents PTVs (planning target volumes) pour une irradiation corporelle totale par Tomothérapie® hélicoïdale. Description schématique du nombre d’images utilisées pour les volumes D2 à D5 : chacun inclus quatre sections de 5 mm. La bille de jonction doit appartenir au volume D3 : (à mi-distance au milieu de la cuisse) sur les scanners head-first et feet-first (point et flèche).

Table 1

Total body irradiation using Helical Tomotherapy® . Doses prescribed to the planning target volumes on head-first and feet-first scans, for a 12-Gy total body irradiation. Irradiation Corporelle Totale par Tomothérapie® hélicoïdale. Doses prescrites aux différents PTVs (planning target volumes) sur le scanner head-first (HF) et feet-first (FF), pour une irradiation corporelle totale de 12 Gy.

Planning target volume	Head-first scan (Gy)	Feet-first scan (Gy)
A	12	N/A
B	12	N/A
C	12	N/A
D1	12	Organs at risk ^a
D2	10.74	1.26
D3	7.56	4.44
D4	4.44	7.56
D5	1.92	10.08
D6	Organs at risk ^a	12
E	N/A	12
Planning target volume bolus	N/A	12

N/A: non applicable.

^a Volumes declared as organs at risk to the treatment planning system: no minimal dose irradiation prescription required, so the table movement can stop at this volume because there is no minimal irradiation needed.

2.4.1. Dosimetric validation

Ninety five percent of the planning target volumes were to receive 95% of the dose (11.4 Gy). For the lungs, the mean dose had to be between 8 and 9 Gy.

2.4.2. Treatment

The patient was first treated head-first and then feet-first with the same immobilization applied during the planning CT. Proper positioning of the patient was checked before each session using the onboard MVCT before each session. The average treatment time was 20 minutes for the head-first and 15 minutes for feet-first treatment. Early radiation-induced vomiting was prevented by premedication using methylprednisolone, chlorpromazine and ondansetron.

None of the 11 treatments had to be interrupted because of patient movement, discomfort, or nausea.

3. Results

3.1. Patients

Out of the 18 patients treated between August 2014 and January 2016, six were excluded because the total dose was 8 Gy (two patients), or 2 Gy (four patients) due to different protocols. One patient was excluded from the analysis because the follow-up was less than three months after total body irradiation for toxicity analysis. A total of 11 patients were included in our study (Table 2). The cohort was made up of five men and six women. The median age at the time of treatment was 31 years (range: 18 to 57 years). The patients were in a good general state of health; eight had an ECOG performance status of 0 and three had a performance status of 1.

Table 2

Total body irradiation using Helical Tomotherapy®: clinical characteristics, diagnosis, and description of the included patients' transplant protocol. Irradiation corporelle totale par Tomothérapie® hélicoïdale: caractéristiques cliniques, diagnostic, et description du protocole de greffe des patients inclus.

Patient number	Sex	Age at total body irradiation	Diagnostic	Response to induction	Transplant-conditioning protocol	Transplant type
1	Male	57	Acute lymphoblastic leukaemia pre B Phi +	CR1	High-dose cyclophosphamide + 12 Gy total body irradiation	Autologous
2	Female	22	Acute monocytic leukaemia (M5)	CR2	High-dose cyclophosphamide + fludarabine + 12 Gy total body irradiation	Allogeneic (with cord blood cells)
3	Female	18	Acute dendritic cell leukaemia	CR1	High-dose cyclophosphamide + 12 Gy total body irradiation	Allogeneic
4	Female	43	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	CR1	High-dose cyclophosphamide + 12 Gy total body irradiation	Allogeneic
5	Male	31	Acute lymphoblastic leukaemia pre B Phi +	CR1	High-dose cyclophosphamide + 12 Gy total body irradiation	Allogeneic
6	Female	19	Acute lymphoblastic leukaemia B Phi +	CR2	High-dose cyclophosphamide + fludarabine + 12 Gy total body irradiation	Allogeneic (with cord blood cells)
7	Male	34	Acute lymphoblastic leukaemia B Phi +	CR1	High-dose cyclophosphamide + 12 Gy total body irradiation	Autologous
8	Male	31	Acute lymphoblastic leukaemia pre B Phi +	CR1	High-dose cyclophosphamide + 12 Gy total body irradiation	Allogeneic
9	Female	43	Acute lymphoblastic leukaemia B Phi +	CR1	High-dose cyclophosphamide + 12 Gy total body irradiation	Autologous
10	Male	23	Lymphoblastic T-cell lymphoma	CR1	High-dose cyclophosphamide + 12 Gy total body irradiation	Allogeneic
11	Female	29	Acute lymphoblastic leukaemia T	CR1	High-dose cyclophosphamide + 12 Gy total body irradiation	Allogeneic

CR: complete response.

The majority of the patients received care for acute lymphoblastic leukaemia (seven patients). The other cases were, respectively, one acute monocytic leukaemia (M5), one acute dendritic cell leukaemia, one angio-immunoblastic T-cell lymphoma, and one lymphoblastic T-cell lymphoma. Nine patients had achieved complete response 1 after the induction chemotherapy and two patients had achieved complete response 2. Nine patients had been subjected to a transplant-conditioning protocol with high-dose cyclophosphamide and two patients had received fludarabine and high-dose cyclophosphamide. Eight patients had an allogeneic transplant, including two with cord blood cells, and three had autologous transplant.

3.2. Dosimetry of organs at risk

The median value of the average dose to the lungs was 8.7 Gy (range: 8.5–9.3 Gy), with a median V10 Gy at 19.6% (range: 12.3–30.1%) (Table 3).

3.3. Dosimetry of target volumes

The median mean dose (Dmean) was 12 Gy (range: 11.1–12.5 Gy). The median maximum dose (Dmax) was 13 Gy (range: 12.2–14.9 Gy). The median minimum dose (Dmin) was 10.6 Gy (range: 5.41–1.5 Gy). The median D95% was 11.6 Gy (range: 7.3–12 Gy). The median D98% was 11.5 Gy (range: 6.6–11.9). Finally, the median D5% was 12.3 Gy (range: 11.6–13.1 Gy). The dosimetric objectives were therefore reached, as 95% of the volume (and even 98% of the volume) did receive 95% of the dose (11.4 Gy). The planning target volume B included the lungs, resulting in the D95% and the D98% dropping below 8 Gy. Regarding the thoracic wall,

Table 3

Total body irradiation using Helical Tomotherapy®: dosimetry of organs at risk. Median value of the average dose received by the main organs at risk, and median value of the V10 Gy for the lungs.

Irradiation corporelle totale par Tomothérapie® hélicoïdale: dosimétrie des organes à risque. Valeur médiane de la dose moyenne reçue par les principaux organes à risque, et médiane de la valeur du V10 Gy aux poumons.

	Lung	Heart	Kidney	Liver
Median average dose (Gy) [range]	8.7 [8.5–9.3]	11.9 [11.7–11.9]	12 [12–12.1]	12 [12–12.1]
Median V10 Gy (%) [range]	19.6 [12.3–30.1]			

the mean dose was 11.7 Gy (range: 11.5–12 Gy), D95% was 10.7 Gy (range: 10.4–11.7 Gy), D98% was 10.4 Gy (range: 10.2–11.7 Gy), which were satisfactory as 95% of the costal-thoracic target volume did receive 95% of the prescribed dose (11.4 Gy), while protecting the lung volume. In the junction area (planning target volume D2 to D5), the mean dose was very homogeneous around 12 Gy, with median mean dose values ranging from 11.9 to 12.1 Gy (Table 4).

3.4. Toxicity

3.4.1. Early post-transplant phase (0 to 3 months)

All 11 patients had grade 3 or 4 febrile neutropenia, in the majority of cases, immediately after the transplant. Other than the febrile neutropenia, nine patients had at least a grade 3 or 4 toxicity, and ten patients had at least a grade 1 or 2 toxicity.

During the first 3 months after the transplant, four patients had an acute cutaneous graft versus host disease (including two of grade 3 or 4). Seven patients had digestive toxicity (two grade 1 or 2 and five grade 3 or 4): nausea, vomiting, and diarrhoea. Two patients had lung toxicity as grade 1/2 pleural effusions. Three patients had heart toxicity: one presenting as grade 2 atrial fibrillation, one as heart failure with grade 3 pericardial effusion, and one as grade 4 immunoallergic pericarditis. Four patients had grade 1 or 2 hepatic toxicity (hepatic cytolysis). Five patients had nephrotoxicity: four grade 1/2 multifactorial acute renal failure and one grade 3 acute renal failure 1 month after the transplant, attributed to the radiation treatment, from which he fully recovered in 3 weeks. One patient presented a neurologic toxicity as grade 1 tremors. Six patients had cutaneous toxicity. For five patients, this was a rash including one cutaneous erythema associated with Human herpes virus (HHV)-6 reactivation and one grade 3 dry skin. In addition, four patients presented with cytomegalovirus (CMV) reactivation, one with grade 3 sepsis, one grade 3 anaphylactic reaction, one grade 2 arthralgias, and one grade 2 myalgia (Table 5).

3.4.2. Later post-transplant phase (3 to 6 months)

In the second post-transplant phase, toxicity was less frequent, with four patients presenting at least grade 3 or 4 toxicity and six patients at least a grade 1 or 2 toxicity. Three patients no longer presented any toxicity in this second phase.

Over this period, one patient had a grade 4 acute cutaneous graft versus host disease relapse. Digestive toxicity was also less frequent, with one patient presenting with a grade 2 diarrhoea and one patient with grade 3 vomiting. With respect to the heart and lungs aspects, one patient had a grade 2 restrictive respiratory disorder of mixed origin and one patient grade 1 tachycardia. With respect to the hepatic and renal aspects, one patient presented a grade 2 portal hypertension and one a grade 1 hepatic cytolysis. One patient encountered grade 2 hepatic veno-occlusive disease (hepatic sinusoidal obstruction syndrome). One patient presented with a grade 2 acute renal failure. Only one neurological toxicity was reported over this period: grade 1 tremor. As far as cutaneous toxicity, two patients had a grade 1 or 2 dry skin. Other toxicity reported during this period was: a grade 4 peripheral thrombocytopenia, a grade 3 thrombotic microangiopathy, a grade 3 septicemia, a grade 2 muscular weakness, a grade 1 dry mouth, a grade 2 popliteal deep vein

thrombosis, and finally an Epstein-Barr virus (EBV) reactivation (Table 5).

3.4.3. The total 6-month monitoring period

Excluding the early febrile neutropenia, nine patients had at least a grade 3 or 4 toxicity, and ten patients had at least a grade 1 or 2 toxicity. Toxicity was both more frequent and of a higher grade during the first three months.

The maximum grade over the first three months was one grade 2 for two patients, one grade 3 for seven patients, and one grade 4 for two patients. The maximum grade over the next three months (from 3rd to 6th months), was one grade 3 for three patients and one grade 4 for one patient. Four patients had a maximum grade at 1 or 2 and three patients no longer had any toxicities. It should be noted that no interstitial pneumonitis was observed among our patients during the 6-month monitoring period. At the last follow up (March 2016), ten of the 11 patients had achieved complete response, and one patient had died following a septic shock seven months after the transplant (Tables 5 and 6).

4. Discussion

Total body irradiation is performed to achieve immunosuppression, to allow a bone marrow recipient to accept donor marrow cells, and to kill any residual leukaemia cells after chemotherapy [4].

Because the maximum travel length of the treatment couch that comes with the Helical Tomotherapy® System is 160 cm, we were forced to treat the patient in two segments creating the challenge of a homogeneous dose distribution in the junction area. If the lower portion of the body is treated with anteroposterior fields with a conventional linear accelerator, the dose junctioning can be accomplished by overlapping the 50% isodoses arising from the two treatments modalities [2,4,6–8].

Zevevino et al. have demonstrated that using Helical Tomotherapy® alone, it is possible to obtain better dose homogeneity [6]. Dose heterogeneity in the field junction was found to be 10% with full Helical Tomotherapy®, versus 24%, 31%, or 44% if a linear accelerator is used with no gap, a 5-mm gap or a 5-mm overlap, respectively. For Sun et al. and Chea et al., with the degraded penumbra technique, the heterogeneity of dose was 2.5% and 7.5% in their two publications, respectively [9,10]. With our degraded penumbra technique, we were able to deliver a homogeneous dose to the junction area with Helical Tomotherapy®. We obtained a highly conformal dose distribution to different planning target volumes, including the thoracic wall planning target volume.

Highly conformal lung sparing could also be achieved with a mean dose of 8.7 Gy (objective of mean dose to the lungs is between 8 and 9 Gy). Our results are similar to those reported by Gruen et al.: average D95 to the planning target volume was 11.7 Gy, corresponding to a mean coverage of the planning target volume of 97.5% [8]. The mean dose to the lungs was 9.14 Gy (target mean dose was less than or equal to 10 Gy). Zhuang et al. showed that Helical Tomotherapy® allowed better protection of the lungs with further reduction of median doses by 35 to 40% compared with conventional total body irradiation using lung blocks and electron beams

Table 5

Total body irradiation using Helical Tomotherapy®: toxicity at 3 months, 6 months, and over the whole 6 months in number of patients by toxicity and by grade. The total corresponds to the number of patients who experienced at least one toxicity (regardless of the subtypes) by grade and by period.

Irradiation corporelle totale par Tomothérapie® hélicoïdale : toxicités à 3 mois, à 6 mois, et sur l'ensemble des 6 mois, en nombre de patients par toxicité et par grade. Le total correspond au nombre de patients qui ont eu au moins une toxicité (quelque soit le type), par grade et par période.

	0 to 3 months		3 to 6 months		Entire 6-month period	
	Grade 1/2	Grade 3/4	Grade 1/2	Grade 3/4	Grade 1/2	Grade 3/4
Febrile neutropenia	0	11	0	0	0	11
Interstitial pneumonitis	0	0	0	0	0	0
Acute graft versus host reaction	2	2	0	1	2	2
Hepatic veno-occlusive disease	0	0	1	0	1	0
Mucitis	2	4	0	0	2	4
Digestive toxicity	2	5	1	1	3	5
Lung toxicity	2	0	1	0	3	0
Heart toxicity	1	2	1	0	2	2
Hepatic toxicity (without hepatic veno-occlusive disease)	4	0	2	0	5	0
Nephrotoxicity	4	1	1	0	5	1
Neurological toxicity	1	0	1	0	2	0
Cutaneous toxicity	3	3	2	0	4	3
Other toxicities	2	2	3	3	5	5
Total of the patients (all toxicities)	10	11	6	4	10	11

Table 6

Toxicity of total body irradiation using Helical Tomotherapy®: maximum grade recorded at 3 months, 3 months without febrile neutropenia and 6 months.

Toxicités de l'irradiation corporelle totale par Tomothérapie® hélicoïdale : grade maximal relevé à 3 mois, à 3 mois en excluant la neutropénie fébrile et à 6 mois.

Maximum grade	At 3 months	At 3 months (without febrile neutropenia)	At 6 months
Grade 0	0	0	3
Grade 1	0	0	1
Grade 2	0	2	3
Grade 3	9	7	3
Grade 4	2	2	1

for irradiation of the chest wall [2]. As largely used, we delivered a total dose of 12 Gy in six fractions in 3 days. The interval between fractions was at least 6 to 8 hours [1,6,8,13–15]. Efforts to further reduce disease relapse rate through dose escalation to 15 or 16 Gy have not improved overall survival: although higher doses have been shown to decrease relapse rates, this benefit appears to be offset by increased mortality unrelated to relapse [1,3,4]. Late toxicity associated with total body irradiation remains one of the most important factors in determining treatment regimens for individual patients. With regards to total body irradiation, every organ is considered an “organ at risk,” when irradiation of only bone marrow, lymphoid regions, and central nervous system may be adequate from a therapeutic standpoint. Helical intensity modulated radiotherapy now allows a more targeted form of total body irradiation. Dose escalation and sparing of some normal tissues are possible. Studies show that total marrow irradiation that is often combined with total lymphoid irradiation is clinically feasible [3,5,6,15,16]. Sanctuary sites for disease (brain and testes) can be included in the target volumes when clinically indicated. Schultheiss et al. showed that, in this case, the median doses to selected organs (heart, kidneys, eyes, oral cavity, liver) were reduced by an average of 65 to 70% compared to total body irradiation [5].

With total marrow irradiation or total marrow and lymphoid irradiation, Wong et al. demonstrated that median organ doses were 15 to 65% lower than that of the target volume dose [3]. Even with a total dose of 16 Gy to the bone marrow, organ D50 still remained less than that of standard total body irradiation of 12 Gy. The observed acute toxicities appeared to be consistent with the reduced organ doses predicted from treatment plans.

Clearly, toxicity associated with total body irradiation remains high. Interstitial pneumonitis, kidney dysfunction and veno-occlusive disease of the liver are correlated to the total dose [4].

We had one case of hepatic veno-occlusive disease and grade 3 kidney dysfunction which would have been avoided with more targeted irradiation.

In our study we had no interstitial pneumonitis with median average lung dose of 8.7 Gy. Corvò et al. delivered a boost of 2 Gy to bone marrow with Helical Tomotherapy® after 12 Gy of standard total body irradiation in a group of 15 patients with relapses of acute leukemia with poor prognoses [15]. With a mean lung dose of 11 Gy in seven fractions, no interstitial pneumonitis occurred with a mean follow-up of six months. With a follow up of 15 months, Gruen et al. in their cohort of ten patients treated with total body irradiation at 12 Gy observed no pulmonary complications either [8].

To take into consideration large set-up errors (larger than 1 cm) or large patient movements during treatment, we used a virtual bolus with a density of 0.4 kg/m³ and a thickness of 8 mm [17]. This virtual bolus was used only on the legs. It was used for planning purposes only and was absent during the real treatment. The first 3 mm were excluded. Using this virtual bolus, we obtained a good dose coverage (V95 > 95%) for set-up errors of up to 2.9 cm. Dmax for a 1-cm set-up error was 115%. The general dose increase (underestimation of dose due to the presence of virtual bolus during the computation) was equal to 1.5%.

Our study limits are the small number of patients, short follow-up, and retrospective analysis. With the aim of reducing toxicity, it would be interesting to deliver more conformal irradiation with different levels of dose depending of the risk of residual leukaemia. Helical Tomotherapy® permits significant reduction of the median dose to selected critical organs and escalation of the dose to the sites at high risk of residual disease.

5. Conclusion

Total body irradiation using Helical Tomotherapy[®] is a satisfactory technique from a dosimetric point of view, with no short-term increase in specific toxicities. We perfected the technique by using a field junction with a “degraded penumbra” and a virtual bolus on the lower limbs only, allowing for 98% coverage of the target volume by 95% of the dose, with good homogeneity of the dose at the field junction. As we did with the lungs, we could consider reducing the dose received by other organs at risk, such as the kidneys or the liver, in order to reduce the post-transplant toxicities, while increasing the dose to the target volumes considered at high risk of relapse, such as the bone marrow, brain, and testicles.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgments

We thank M. Chea, C. Jenny and all the team (groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, department of radiotherapy, 75651 Paris, France) for their contribution in the development of the technique in our hospital. We thank Mikail H. Gezginci (Accuray) for his contribution in the translation, and his advice in writing the article.

References

- [1] Hill-Kayser CE, Plastaras JP, Tochner Z, Glatstein E. TBI during BM and SCT: review of the past, discussion of the present and consideration of future directions. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:475–84.
- [2] Zhuang AH, Liu A, Schultheiss TE, Wong JYC. Dosimetric study and verification of total body irradiation using helical tomotherapy and its comparison to extended SSD technique. *Med Dosim* 2010;35:243–9.
- [3] Wong JYC, Rosenthal J, Liu A, Schultheiss T, Forman S, Somlo G. Image-guided total-marrow irradiation using helical tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:273–9.
- [4] Zilli T, Miralbell R, Ozsahin M. [Total body irradiation: present and future]. *Cancer Radiother* 2009;13:428–33.
- [5] Schultheiss TE, Wong J, Liu A, Olivera G, Somlo G. Image-guided total marrow and total lymphatic irradiation using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1259–67.
- [6] Zeverino M, Agostinelli S, Taccini G, Cavagnetto F, Garelli S, Gusinu M, et al. Advances in the implementation of helical tomotherapy-based total marrow irradiation with a novel field junction technique. *Med Dosim* 2012;37:314–20.
- [7] Salz H, Bohrisch B, Howitz S, Banz N, Weibert K, Wieszorek T, et al. Intensity-modulated Total Body Irradiation (TBI) with TomoDirectTM. *Radiat Oncol* 2015;10:58.
- [8] Gruen A, Ebell W, Włodarczyk W, Neumann O, Kuehl JS, Stromberger C, et al. Total body irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiat Oncol* 2013;8:92.
- [9] Sun R, Cuenca X, Itti R, Nguyen Quoc S, Vernant JP, Mazeran JJ, et al. First French experiences of total body irradiations using helical Tomotherapy[®]. *Cancer Radiother* 2017;21:365–72.
- [10] Chea M, Llagostera C, Meyer P, et al. Étude de faisabilité des irradiations ostéomédullaires totales en tomothérapie hélicoïdale. Nice: SFFPM; 2013.
- [11] Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295–304.
- [12] Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975;292:832–43.
- [13] Peñagaricano JA, Chao M, Van Rhee F, Moros EG, Corry PM, Ratanatharathorn V. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:929–35.
- [14] Chao M, Penagaricano J, Yan Y, Moros EG, Corry P, Ratanatharathorn V. Voxel-based dose reconstruction for total body irradiation with helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1575–83.
- [15] Corvò R, Zeverino M, Vagge S, Agostinelli S, Barra S, Taccini G, et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiother Oncol* 2011;98:382–6.
- [16] McCutchen KW, Watkins JM, Eberts P, Terwilliger LE, Ashenafi MS, Jenrette JM. Helical tomotherapy for total lymphoid irradiation. *Radiat Med* 2008;26:622–6.
- [17] Moliner G, Izar F, Ferrand R, Bardies M, Ken S, Simon L. Virtual bolus for total body irradiation treated with helical tomotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16:5580.

4.6 Références

- [1] Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bryant E, Bearman SI, Petersen FB, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase : a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1991;77 :1660–1665. 108
- [2] Cosset JM, Socie G, Girinsky T, Dubray B, Fourquet A, Gluckman E. Radiobiological and clinical bases for total body irradiation in the leukemias and lymphomas. *Seminars in Radiation Oncology*. 1995;5 :301–315. 108
- [3] Vivanco M, Dalle JH, Alberti C, Lescoeur B, Yakouben K, Carel JC, et al. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012;167 :225–33. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619350>. 108
- [4] Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE. Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation. *British dental journal*. 2009;207 :E17; discussion 428–429. 108
- [5] Sun R, Cuenca X, Itti R, Nguyen Quoc S, Vernant JP, Mazon JJ, et al. Premières expériences françaises d'irradiation corporelle totale par TomoTherapy®. *Cancer/Radiotherapie*. 2017;21(5) :365–372. 108
- [6] Gruen A, Ebell W, Wlodarczyk W, Neumann O, Kuehl JS, Stromberger C, et al. Total Body Irradiation (TBI) using helical tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiation oncology (London, England)*. 2013 apr;8(1) :92. Available from : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3653702&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. 108
- [7] Lin H, Ding X, Kirk M, Liu H, Zhai H, Hill-Kayser CE, et al. Supine Craniospinal Irradiation Using a Proton Pencil Beam Scanning Technique Without Match Line Changes for Field Junctions. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2014 sep;90(1) :71–78. Available from : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301614006786>. 111
- [8] Moliner G, Izar F, Ferrand R, Bardies M, Ken S, Simon L. Virtual bolus for total body irradiation treated with helical tomotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2015 nov;16(6). Available from : http://www.jacmp.org/index.php/jacmp/article/view/5580/html_{_}400. 115

Chapitre 5

Projets et perspectives

*« C'était comme ça.
Souviens-toi.
Le temps courait
Entre nos doigts.
Les filles des jardins,
Quand on suivait leur jeu,
Jusqu'au soir, sans savoir
Où se posaient leurs yeux »*

Gérard Manset, *Filles des jardins*

Sommaire

5.1 Un bilan	140
5.2 Mouvements respiratoires en Radiothérapie	141
5.3 Monte-Carlo en Radiothérapie	142
5.4 Vers la TMLI	143
5.5 Références	144

5.1 Un bilan

Dans ce dernier chapitre, je propose un bilan et une ouverture sur les perspectives des différents projets présentés ci-avant. Evidemment ce rapport présente uniquement mes travaux de recherche (au sens large, c'est à dire en incluant les aspects cliniques de la recherche). Mais ma carrière, comme celles de tous mes collègues cliniciens, est faite d'un grand nombre d'activités cliniques (parfois un peu routinières) de Physicien Médical que je n'ai pas évoquées ici. La recherche est souvent considérée comme un privilège et un aboutissement pour les Physiciens Médicaux français. Certains pays (notamment les Pays-Bas) font même la distinction entre un Physicien Médical clinicien et un Physicien Médical chercheur.

Pourtant ce sont ces 15 années d'expériences de terrain qui sont à la fois la source et le but de toutes mes recherches. J'ai toujours essayé de naviguer entre deux écueils.

Le premier écueil me paraît être de s'engager dans une recherche complètement déconnectée des réalités et des besoins des cliniciens. Cette dernière, nommons-la fondamentale, est certes nécessaire et dessine sans doute les contours des traitements de demain. J'ai par exemple en tête des articles publiés sur la possible utilisation des anti-protons en radiothérapie [1] ou encore sur la production de micro-faisceaux [2]. Mais cette recherche n'est pas la mienne et je me suis toujours attaché à garder un pied dans la clinique (et une partie de mon temps de travail y est dédié).

Le second écueil que j'ai essayé d'éviter est, à l'inverse, une activité clinique aveugle à l'évolution des technologies, y compris hors du domaine. Il est bien entendu essentiel pour les cliniciens de continuer à se former et à aller dans des congrès. Il est également primordial de continuer à parcourir les publications scientifiques de Physique Médicale mais également les publications des autres domaines de la Physique et de la Médecine.

Avec l'âge les professionnels deviennent souvent sceptiques face aux nouveautés proposées par les constructeurs. Si ce scepticisme est parfois nécessaire et reflète souvent le niveau d'expertise d'un professionnel il faut tout de même conserver une ouverture d'esprit suffisante face aux nouveautés qui peuvent améliorer sensiblement nos pratiques et éventuellement le sort des patients.

Dans ce chapitre je m'emploierai à souligner comment je m'inscris dans une recherche *entre deux eaux* : ni complètement fondamentale, ni aveuglement clinique. Aussi, tous mes travaux sont, encore une fois, inspirés par les besoins cliniques que je rencontre et orientés vers la résolution de ceux-ci.

En particulier – comme je l'ai déjà souligné – la majeure partie de mes travaux est dédié à une meilleure gestion et une meilleure appréciation des aspects dynamiques de la Physique Médicale, que ce soit les courbes temporelles en TEP simulées avec GATE (section 3.3), la gestion des erreurs géométriques de mouvement

des traitement en TBI (chapitre 4.1), la gestion de la respiration en imagerie 4D ou en RTE (chapitre 2) ou enfin l'estimation de la distribution de dose dans le poumon en inspiration profonde (section 3.4).

Nous verrons ici la suite que je souhaite donner à ces différentes activités. Tout d'abord nous évoquerons dans la section 5.2 le bilan et perspectives concernant les mouvements respiratoires en Radiothérapie. En section 5.3 nous évoquerons un possible déploiement de mes travaux de simulation Monte-Carlo en utilisant GATE dans le service de Radiothérapie. Enfin le futur de la TBI sera discuté à la section 5.4.

5.2 Mouvements respiratoires en Radiothérapie

Ce sujet des mouvements respiratoires m'a longtemps suivi car j'étais, avec Robin Garcia à Avignon, un des premiers physiciens à avoir mis en œuvre en France, à l'Institut Curie, ces nouvelles techniques de traitement. Arrivé à Toulouse j'ai contribué à les mettre en place en m'adaptant aux spécificités locales. Aujourd'hui la situation dans mon centre est la suivante :

- Tous les patients traités pour une maladie intra thoracique bénéficient d'un 4D-CT ou d'un scanner en BRIP.
- Toutes les patientes traités pour un cancer du sein gauche et pour lequel cela représente un bénéfice sont traités en BRIP.
- Même chose pour les MDH.
- Toutes les SBRT hépatiques sont traités en utilisant le gating (RPM) en phase expiratoire (1/3 du cycle). La moitié des SBRT pulmonaires également.

Aujourd'hui je participe au Groupe de Travail de la Société Française de Physique Médicale (SFPM) rédigeant un rapport consacré au sujet. Par ailleurs nous avons, avec Régis Ferrand, fait développer un porte-fantôme mobile (par la société ISP) capable de transporter des fantômes jusqu'à 30 kg (comme une matrice par exemple). Il est programmable et permet de réaliser des mouvements différents dans les trois directions. Par ailleurs un quatrième axe permet de programmer un mouvement différent pour transporter le marqueur RPM. Nous souhaitons l'utiliser pour étudier de façon approfondie l'effet interplay dans le contexte de la Radiothérapie thoracique modulée (l'effet interplay est l'effet qui peut arriver lorsque la séquence de lames du MLC est réalisée sur une cible mobile, voir figure 5.1).

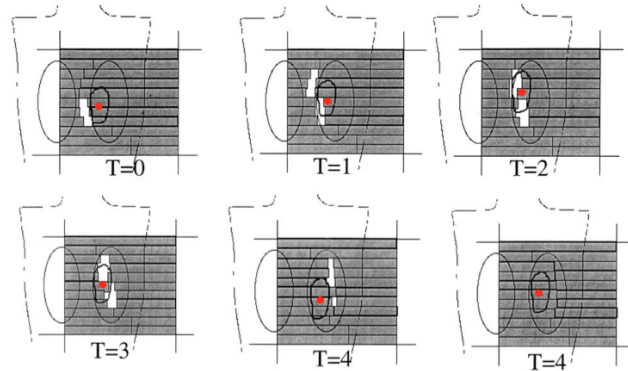


FIGURE 5.1 – L'effet Interplay d'après Kung *et al.* [3]. Un point de la cible mobile (rouge) se trouve par hasard à chaque instant derrière une lame et sera potentiellement sous dosé.

5.3 Monte-Carlo en Radiothérapie

Après avoir co-dirigé la Thèse de Sara Beilla, j'ai acquis la certitude que les simulations Monte-Carlo, et GATE en particulier, pouvait avoir un intérêt en RTE dans les situations où les TPS classiques montrent leurs limites. En effet nous avons démontré (voir section 3.4) que dans le cas d'une SBRT pulmonaire sur des poumons en inspiration profonde, GATE donnait des résultats plus proches de la mesure que l'algorithme AAA de Eclipse.

Par ailleurs Tony Younes, dont la Thèse est dirigée par ma collègue Laure Vieilleville, a utilisé notre modèle de TrueBeam. Il a obtenu des résultats très encourageants dans la détermination des Facteur d'Ouverture du Collimateur (FOC) de très petits champs. GATE permettait d'obtenir les FOC les plus proches des résultats de référence (films Gafchromic) comparés à tous les détecteurs testés. Son travail a été retenu pour une communication orale à l'AAPM en 2017 à Denver [4].

Je dirige actuellement les travaux de Doctorat d'un nouvel étudiant (Jérémy Leste). Il a repris le modèle de TrueBeam sous GATE que nous avons développé et il doit l'adapter au calcul de plans plus complexes (Rapid Arc, électrons). Nous développons également une chaîne de calcul plus automatisée qui devrait à terme être transparente pour un utilisateur souhaitant réaliser un double calcul 3D basé sur GATE à partir du CT du patient et du résultat d'un TPS classique (comme Eclipse) sous forme de fichiers DICOM RT Plan et RT Dose. Ceci permettra de vérifier pour les cas les plus complexes rencontrés en clinique, si le calcul d'Eclipse est correct.

Nick Reynaert, qui a travaillé en Belgique et à Lille, a développé un outil un peu similaire basé sur les machines Accuray (Tomotherapy et Cyberknife) et sur le code BEAMnrc/DOSXYZnrc [5]. Nick Reynaert a obtenu l'aide de 7 Thésards et un informaticien pour les bases de son code. Nous souhaiterions proposer ce double calcul

basé sur la précision de Geant4 à mon centre (IUCT-O) mais également à tous les centres qui en font la demande via une interface web publique. Les cas qui parfois nécessiterait un double calcul sont (liste non exhaustive) :

- Les faisceaux d'électrons en présence de complexités : petits champs, irrégularités de surfaces, hétérogénéités. Il est vrai que les cliniciens considèrent souvent que la RTE en mode *électrons* ne nécessite pas la même précision de calcul que celle en mode *photons*. Cependant il arrive fréquemment que le calcul des TPS soit tellement suspect que le patient est finalement traité avec un calcul effectué...dans l'eau. Voire sans calcul du tout. Un double calcul pourrait permettre de se rassurer.
- Les champs Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) (ou Rapid Arc) notamment en présence de complexités (petits champs, forte hétérogénéités).
- La SBRT en VMAT qui cumule toutes les complexités (très petits champs, modulation et hétérogénéité). Là encore, les Physiciens réalisent un CQ la plupart du temps en utilisant un fantôme homogène. Ceci permet de vérifier que la modulation est correctement réalisée par la machine mais en aucun cas que le calcul du TPS est correct (notamment en ce qui concerne la prise en compte des hétérogénéités).

Tous ces cas sont réalisables avec notre modèle. Il reste essentiellement à le valider sur certains aspects et à en automatiser l'utilisation.

5.4 Vers la TMLI

Depuis le déménagement de l'Institut Claudius Regaud (ICR) sur le site de Languade, nous n'avons plus réalisé aucune TBI de façon conventionnelle mais uniquement en Tomotherapy. De l'avis de tous les acteurs du traitement (radiothérapeutes, physiciens, manipulateurs) ce traitement est beaucoup plus simple, moderne. Les séances restent longues : entre 90 et 120 min. Pour ces machines déjà très chargées, il a fallu convaincre tout le service de l'intérêt de cette pratique.

Après avoir développé des solutions aux problèmes techniques (sections 4.3 et 4.4) et évalué les résultats cliniques notamment en terme de toxicité (section 4.5) le Dr Izar et moi même souhaitons convaincre les hématologues de la faisabilité d'un traitement plus léger que la TBI pour certains patients : l'Irradiation Médullaire et Lymphatique Totale – ou *Total Marrow and Lymphoid Irradiation* – (TMLI) que certaines équipes notamment américaines ont initié [6–10].

Un étude est en cours et fera l'objet de la Thèse de Médecine d'une interne du service. La planification est assez complexe. Il s'agit d'irradier toutes les structures osseuses probablement à 16 Gy (en utilisant une jonction à pénombre dégradée) et

les structures lymphatiques principales ainsi que quelques organes comme le cerveau et la rate à une dose 12 Gy. L'intérêt évident par rapport à la TBI pour laquelle tout le corps est irradié de façon homogène, est une forte diminution de la dose aux OAR et éventuellement de la toxicité.

Ce travail est un peu à part au sein des recherches présentées dans ce document. J'ai cependant tenu à l'y faire figurer. C'est en effet un bon exemple de recherche en Physique Médicale ayant des conséquences cliniques très directes. Comme ce traitement est peu fréquent (environ 12 patients par an au sein de la région Occitanie bénéficient d'une TBI), il faut malheureusement déplorer que les évolutions soient assez rares. Il est donc nécessaire de créer des collaborations sur ces sujets. Au démarrage nous avons été aidé par le service de La Pitié Salpêtrière à Paris qui avait initié les traitements à 2 Gy. Nous les avons aidé en retour pour le passage à 12 Gy (8 Gy sur les poumons).

Notre équipe a également disséminé son savoir-faire dans des centres souhaitant démarrer la TBI en Tomotherapy : Louisville (USA), Seoul (Corée du Sud), Grenoble... Les cadres de la société Accuray ont par ailleurs intelligemment organisé une réunion des utilisateurs la veille du congrès ESTRO de Vienne (2017) sur ce sujet de l'hématologie, à laquelle nous avons pu participer et rencontré les principales équipes. Les premiers traitements en TMLI devraient débiter cette année.

5.5 Références

- [1] Bassler N, Alsner J, Beyer G, DeMarco JJ, Doser M, Hajdukovic D, et al. Antiproton radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2008 jan;86(1) :14–19. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158194><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814007006342>. 140
- [2] Bräuer-Krisch E, Adam JE, Alagoz E, Bartzsch S, Crosbie J, DeWagter C, et al. Medical physics aspects of the synchrotron radiation therapies : Microbeam radiation therapy (MRT) and synchrotron stereotactic radiotherapy (SSRT). *Physica Medica*. 2015 sep;31(6) :568–583. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26043881><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179715001106>. 140
- [3] Kung JH, Zygmanski P, Choi N, Chen GTY. A method of calculating a lung clinical target volume DVH for IMRT with intrafractional motion. *Medical Physics*. 2003 may;30(6) :1103–1109. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12852534><http://doi.wiley.com/10.1118/1.1576233>. 142
- [4] Younes T, Simon L, Chauvin M, Fares G, Vieillevisne L. Determination of Small

- MLC-Fields Corrections Factors for Several Detectors Using Monte-Carlo Simulations and EBT3 Gafchromic Films. In : AAPM. Denver; 2017. . 142
- [5] Reynaert N, De Smedt B, Coghe M, Paelinck L, Van Duyse B, De Gersem W, et al. MCDE : A new Monte Carlo dose engine for IMRT. *Physics in Medicine and Biology*. 2004;49(14). 142
- [6] Schultheiss TE, Wong J, Liu A, Olivera G, Somlo G. Image-guided total marrow and total lymphatic irradiation using helical tomotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007;67 :1259–1267. 143
- [7] Zeverino M, Agostinelli S, Taccini G, Cavagnetto F, Garelli S, Gusinu M, et al. Total Marrow Irradiation with Helical Tomotherapy Along the Entire Patient's Axis : A Planning Technique to Merge Helical Dose Distributions Producing Uniform Dose in the Junction Region. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2010 nov;78(3) :S821–S822. Available from : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610028762>.
- [8] Takahashi Y, Verneris MR, Dusenbery KE, Wilke CT, Storme G, Weisdorf DJ, et al. Peripheral dose heterogeneity due to the thread effect in total marrow irradiation with helical tomotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013 nov;87(4) :832–9. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011657>.
- [9] Wong JYC, Liu A, Schultheiss T, Popplewell L, Stein A, Rosenthal J, et al. Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy : An alternative to standard total body irradiation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12 :306–315.
- [10] Wong JYC, Rosenthal J, Liu A, Schultheiss T, Forman S, Somlo G. Image-Guided Total-Marrow Irradiation Using Helical Tomotherapy in Patients With Multiple Myeloma and Acute Leukemia Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2009;73 :273–279. 143

Annexe A

Informations complémentaires

A.1 Publications

A.2 Liste des cinq plus importantes

- S. Beilla, T. Younes, L. Vieillevigne, M. Bardies, X. Franceries, **L. Simon** « Monte Carlo dose calculation in presence of low-density media : Application to lung SBRT treated during DIBH ». Physica Medica, Physica Medica (EJMP) vol 41 pp 46-52, 2017
- G. Molinier, F. Izar, R. Ferrand, M. Bardies, S. Ken, **L. Simon** « Virtual Bolus for Total Body Irradiation treated with Helical Tomotherapy ». J Appl Clin Med Phys vol. 16 (6), pp 164-176, 2015.
- **L. Simon**, P. Giraud, V. Servois, and J. C. Rosenwald, "Lung volume assessment for a crosscomparison of two breathing-adapted techniques in radiotherapy," Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 63, pp. 602-9, 2005.
- **L. Simon**, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Quality control of a four-dimensional Computer Tomography system using a programmable motor," J Appl Clin Med Phys, vol. 7 (4), pp 50-65, 2006.
- S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assie, D. Autret, S. Avner, R. Barbier, M. Bardies, P. M. Bloomfield, D. Brasse, V. Breton, P. Bruyndonckx, I. Buvat, A. F. Chatziioannou, Y. Choi, Y. H. Chung, C. Comtat, D. Donnarieix, L. Ferrer, S. J. Glick, C. J. Groiselle, D. Guez, P. F. Honore, S. Kerhoas-Cavata, A. S. Kirov, V. Kohli, M. Koole, M. Krieguer, D. J. van der Laan, F. Lamare, G. LARGERON, C. Lartizien, D. Lazaro, M. C. Maas, L. Maigne, F. Mayet, F. Melot, C. Merheb, E. Pennacchio, J. Perez, U. Pietrzyk, F. R. Rannou, M. Rey, D. R. Schaart, C. R. Schmidlein, **L. Simon**, T. Y. Song, J. M. Vieira, D. Visvikis, R. Van de Walle, E.

Wieers, and C. Morel, "GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT," Phys Med Biol, vol. 49, pp. 4543-61, 2004.

Ce dernier article a reçu plusieurs prix dont le prix de l'article le plus cité dans le journal PMB et l'article parmi les 25 les plus importants pour le numéro spécial des 60 ans de ce même journal

A.3 Liste complète de mes publications

Vous trouverez ci-dessous la liste **complète** de mes publications et communications *Au 30/6/2014 mon H index était : $H = 11$ (Web Of Knowledge).*

Publications dans revues à comité de lecture

Premier auteur

L. Simon, P. Giraud, JL. Dumas, D. Marre, S. Dupont, N. Varmenot, C. Ginestet, J. Caron, V. Marchesi, I. Ferreira, F. Lorchel, R. Garcia, J.-C. Rosenwald, "Bonnes pratiques pour la Radiothérapie Asservie à la Respiration" **Cancer & Oncologie**, 11(4) pp 214-224. 2007

L. Simon, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Quality control of a four-dimensional Computer Tomography system using a programmable motor," **J Appl Clin Med Phys**, vol. 7 (4), pp 50-65, 2006.

L. Simon, P. Giraud, V. Servois, and J. C. Rosenwald, "Lung volume assessment for a crosscomparison of two breathing-adapted techniques in radiotherapy," **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, vol. 63, pp. 602-9, 2005.

L. Simon, D. Strul, M. Krieguer, and C. Morel, "Simulation of time curves in small animal PET using GATE," **Nucl. Instr. Meth. A**, vol. 527, pp. 190-194, 2004.

Dernier auteur

G. Molinier, F. Izar, R. Ferrand, M. Bardiès, S. Ken, L. Simon. « Virtual Bolus for Total Body Irradiation treated with Helical Tomotherapy ». **J Appl Clin Med Phys** vol. 16 (6), pp 164-176, 2015.

S. Beilla, T. Younes, L. Vieillevigne, M. Bardiès, X. Franceries, L. Simon, « Monte Carlo dose calculation in presence of low-density media: Application to lung SBRT treated during DIBH ». *Physica Medica*, **Physica Medica (EJMP)** vol 41 pp 46-52, 2017

Autre rang

V. Sarradin, L. Simon, A. Huynh, J. Gilhodes, T. Filleron, F. Izar « Total body irradiation using Helical Tomotherapy: Treatment technique, dosimetric results and initial clinical experience ». **Cancer Radiother**, 2018 22(1):17-24

S. Ken, L. Vieillevigne, X. Franceries, L. Simon, C. Supper, JA. Lotterie, T. Filleron, V. Lubrano, I. Berry, E. Cassol, M. Delannes, P. Celsis P, EM. Cohen-Jonathan EM, A. Laprie. "Integration method of 3D MR spectroscopy into treatment planning system for glioblastoma IMRT dose painting with integrated simultaneous boost". **Radiat Oncol**. 2013 Jan 2;8:1

P. Giraud, E. Yorke, S. Jiang, **L. Simon**, K. Rosenzweig, and G. Mageras, "Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques," **Cancer Radiother**, 2006 Sep;10(5):269-82..

P. Giraud, **L. Simon**, M. Saliou, F. Reboul, R. Garcia, C. Carrie, U. Lerolle, J. C. Rosenwald, and J. M. Cosset, "[Respiratory gated radiotherapy: the 4D radiotherapy]," **Bull Cancer**, vol. 92, pp. 83-9, 2005.

M. Saliou, P. Giraud, **L. Simon**, N. Fournier-Bidoz, A. Fourquet, R. Dendale, J. Rosenwald, and J. Cosset, "[Radiotherapy for breast cancer: respiratory and set-up uncertainties.]," **Cancer Radiother**, 2005.

S. Weber, C. Morel, **L. Simon**, M. Krieguer, M. Rey, M. Gundlich, and M. Khodaverdi, "Image reconstruction for the ClearPET Neuro," **Nucl. Instr. Meth. A** vol 569 (2006) 381-385.

K. Ziemons, E. Auffray, R. Barbier, G. Brandenburg, P. Bruyndonckx, Y. Choi, D. Christ, N. Costes, Y. Declais, O. Devroede, A. Fedorov, U. Heinrichs, M. Korzhik, M. Krieguer, C. Kuntner, G. Langeron, C. Lartizien, H. Larue, P. Lecoq, S. Leonard, J. Marteau, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Parl, C. Pedrini, A. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Marinier, **L. Simon**, M. Streun, S. Tavernier, and V. J.-M., "The ClearPET Project: Development of a 2nd generation high performance small animal PET scanner," **Nucl. Instr. Meth. A**, vol 537, pp. 307-311, 2005.

K. Ziemons, E. Auffray, G. Brandenburg, P. Bruyndonckx, D. Christ, A. Fedorov, U. Heinrichs, A. Hollendung, M. Korzhik, M. Krieguer, C. Kuntner, C. Lartizien, H. Larue, P. Lecoq, S. Leonard, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Pedrini, A. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Marinier, **L. Simon**, M. Streun, D. Strul, and S. Tavernier, "The ClearPET LSO/LuYAP Phoswich Scanner: A high Performance Small Animal PET System," **IEEE Trans. Nucl. Sci.**, vol. 527, pp. 171-174, 2004.

G. Santin, D. Strul, D. Lazaro, **L. Simon**, M. Krieguer, M. Vieira Martins, V. Breton, and C. Morel, "GATE, a Geant4-based simulation platform for PET and SPECT integrating movement and time management," **IEEE Trans. Nucl. Sci.**, vol. 50, pp. 1516-1521, 2003.

C. Morel, **L. Simon**, M. Krieguer, D. Strul, and G. Santin, "Monte Carlo Simulation in PET and SPECT instrumentation using GATE," **Nucl. Instr. Meth. A**, vol. 527, pp. 180-189, 2004.

S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assie, D. Autret, S. Avner, R. Barbier, M. Bardies, P. M. Bloomfield, D. Brasse, V. Breton, P. Bruyndonckx, I. Buvat, A. F. Chatziioannou, Y. Choi, Y. H. Chung, C. Comtat, D. Donnarieix, L. Ferrer, S. J. Glick, C. J. Groiselle, D. Guez, P. F. Honore, S. Kerhoas-Cavata, A. S. Kirov, V. Kohli, M. Koole, M. Krieguer, D. J. van der Laan, F. Lamare, G. Langeron, C. Lartizien, D. Lazaro, M. C. Maas, L. Maigne, F. Mayet, F. Melot, C. Merheb, E. Pennacchio, J. Perez, U. Pietrzyk, F. R. Rannou, M. Rey, D. R. Schaart, C. R. Schmidlein, **L. Simon**, T. Y. Song, J. M. Vieira, D. Visvikis, R. Van de Walle, E. Wieers, and C. Morel, "GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT," **Phys Med Biol**, vol. 49, pp. 4543-61, 2004.

E. Auffray, P. Bruyndonckx, O. Devroede, A. Fedorov, U. Heinrichs, M. Korzhik, M. Krieguer, C. Kuntner, C. Lartizien, P. Lecoq, S. Leonard, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Pedrini, A. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Marinier, **L. Simon**, M. Streun, S. Tavernier, J.-M. Vieira, and K. Ziemons, "The ClearPET project," **Nucl. Instr. and Methods A**, vol. 527, pp. 171-174, 2004.

K. Assié, V. Breton, I. Buvat, C. Comtat, S. Jan, M. Krieguer, D. Lazaro, C. Morel, M. Rey, G. Santin, **L. Simon**, S. Staelens, D. Strul, J.-M. Vieira, and R. Van de Walle, "Monte Carlo simulation in PET and SPECT instrumentation using GATE," **Nucl. Instr. and Methods A**, vol. 527, pp. 180-189, 2004.

Communications avec actes

Premier auteur

L. Simon, G. Moliner, F. Izar, M. Chea, C. Jenny, M. Bardies, R. Ferrand "Bolus Virtuel pour les ICT en Tomotherapy" **Journées Scientifiques de la SFPM**, Deauville, 2013

L. Simon, G. Hangard, L. Vieilleigne, R. Ferrand, "The figures of merit of medical imaging QA can be used for the assessment of dose distribution in Tomotherapy" **Advancing Radiation Oncology**. 2012, Dallas, TX

L. Simon "Utilisation des indicateurs de CQ d'imagerie pour évaluer les performances de la Tomotherapy" [poster]. **Journées Scientifiques de la SFPM**, Strasbourg, 2012.

L. Simon, P. Giraud, A. Mazal, and J.-C. Rosenwald, "Quality Assurance of 4D-CT using a programmable motorized phantom," presented at Eighth Biennial **ESTRO Meeting** on Physics and Radiation Technology for Clinical Radiotherapy, Lisboa, 2005.

L. Simon, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Lung volume as an indicator for reproducibility of Deep Inspiration Breath Hold and Free Breathing radiotherapy [poster]," presented at **ESTRO Meeting**, Amsterdam - The Netherlands, 2004.

L. Simon, P. Giraud, J.-Y. Kristner, J.-P. Lacomme, V. Servois, A. Mazal, M. Saliou, and J.-C. Rosenwald, "Utilisation de fantômes dynamiques pour le contrôle qualité en radiothérapie asservie à la respiration," presented at **Journées Scientifiques de la SFPM**, Avignon, 2005.

L. Simon, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "La Radiothérapie asservie à la respiration," presented at **Congrès Jeunes Chercheurs**, Institut Curie, Paris, 2005.

L. Simon, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Quality Assurance of 4D-CT using a programmable phantom," presented at **General Electrics Healthcare UK Symposium**, London, 2005.

L. Simon, P. Giraud, M. Saliou, and J.-C. Rosenwald, "Assurance Qualité des techniques de Radiothérapie Asservie à la Respiration [Poster]," presented at **Eurocancer** - Forum de Cancérologie, Paris - Palais des Congres, 2005.

L. Simon, P. Giraud, J.-Y. Kristner, J.-P. Lacomme, V. Servois, A. Mazal, M. Saliou, and J.-C. Rosenwald, "Intérêt d'un fantôme dynamique mimant la respiration pour le contrôle qualité de la Radiothérapie 4D [poster]," presented at 16ème **congrès de la SFRO**, 2005.

L. Simon, P. Giraud, V. Servois, M. Saliou, and J.-C. Rosenwald, "Respiratory management in radiotherapy at Curie Institute," presented at **ABRO/BVRO Residential seminar 2004**: Immobilisation techniques and reproducibility, Oudenburg - Belgique, 2004.

L. Simon, P. Giraud, and J.-C. Rosenwald, "Blocage volontaire de la respiration pour l'irradiation des cancers du sein et du poumon," presented at 43èmes **Journées Scientifiques de la SFPM**, Montpellier - France, 2004.

L. Simon, P. Giraud, and J.-C. Rosenwald, "Respiratory management in radiotherapy at Curie Institute," presented at Proceedings 10th **Varian European Users Meeting**, May 2004, Malaga - Spain, 2004.

L. Simon, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "La gestion des mouvements respiratoires en radiothérapie," presented at **Journées Françaises de Radiologie**, Paris - France, 2004.

L. Simon, P. Giraud, F. Campana, C. Dauphinot, D. Peurien, and J.-C. Rosenwald, "Radiothérapie Asservie à la Respiration [poster]" presented at **Journées Jeunes Chercheurs**, Aussois - France, 2003.

L. Simon, "Design results from GATE," presented at Crystal Clear Collaboration: Software and simulation meeting, CERN - Switzerland, 2002.

L. Simon, D. Strul, M. Krieguer, and C. Morel, "First sensitivity results in PET," presented at OpenGATE Collaboration Meeting, Lyon - France, 2002.

L. Simon, D. Strul, M. Krieguer, and C. Morel, "Count rate results," presented at OpenGATE Collaboration Meeting, Paris - France, 2002.

L. Simon, D. Strul, M. Krieguer, and C. Morel, "Simulation of time curves in small animal PET using GATE," presented at OpenGATE Collaboration Meeting, Grenoble - France, 2003.

L. Simon, D. Strul, and C. Morel, "Simulation of time curves in small animal PET using GATE," presented at 2nd International Conference on Imaging Technologies in Biomedical Sciences, Milos - Greece, 2003.

Dernier auteur

S. Beilla, T. Younes, L. Vieillevigne, M. Bardies, X. Franceries and **L. Simon** "Monte-Carlo dose computation in Radiotherapy for lung at very low density". **European Congress For Medical Physics**, Athens, 2016

S. Beilla, T. Younes, L. Vieillevigne, M. Bardies, X. Franceries and **L. Simon** « Calcul de la dose pour les stéréotaxies pulmonaires en Inspiration Profonde : comparaison de AAA et Geant4 » **Journées Scientifiques de la SFPM**, Nancy, 2016

S. Beilla, X. Franceries, M. Bardiès, L. Simon "*Dose To Water vs Dose To Medium* in radiotherapy : a Monte Carlo study [poster]", **Workshop Radiotherapy Modelling**, Luz Saint Sauveur, 2016

S. Beilla, X. Franceries, T. Younes, L. Vieillevine, N. Chauveau, R. Ferrand, M. Bardiès, **L. Simon** "Monte Carlo modelling of medical linear accelerator head [poster]", **Toulouse Onco Week**, Toulouse, 2016

R. Agnieray, L. Parent, **L. Simon** "Evaluation de deux algorithmes de calcul de dose pour des faisceaux d'électrons : cas des fantômes à géométrie complexe" [poster]. **Journées Scientifiques de la SFPM**, Strasbourg, 2012

Autre rang

L. Vieillevine, A. Fernandez, E. Graulière, **L. Simon**, R. Ferrand "Evaluation du détecteur SRS1000 et de l'octavius 4D pour la vérification prétraitements de plans stéréotaxiques délivrés par des faisceaux avec et sans filtre égalisateur" **Journées Scientifiques de la SFPM**, Deauville, 2013

T. Brun, G. Hangard, **L. Simon**, L. Vieillevine "Etude VMAT/Tomothérapie dans le cas des parois thoracique avec aires ganglionnaires" **Journées Scientifiques de la SFPM**, Nice, 2013

R. Turcat, **L. Simon**, A. Deviers, S. Ken, J.-A. Lotterie, E. Moyal, R. Ferrand, A. Laprie "Apport de l'IRM de diffusion pour la radiothérapie des glioblastomes" [poster]. **Journées Scientifiques de la SFPM**, Strasbourg, 2012

R. Turcat, L. Simon, A. Deviers, S. Ken, J.-A. Lotterie, V. Lubrano, X. Franceries, I. Berry, P. Celsis, E. Moyal Cohen-Jonathan, R. Ferrand, A. Laprie "Contribution of Diffusion MRI for Glioblastoma Radiotherapy" **ESMRMB 29th Annual Scientific Meeting** 2012, Lisbon/PT

C. Supper, L. Vieillevine, X. Franceries, S. Ken, G. Hangard, **L. Simon**, E. Moyal, M. Rives, M. Delannes, A. Noël, A. Laprie "Optimisation de la balistique en modulation d'intensité pour le traitement des glioblastomes" [Poster]," presented at 20ème **congrès de la SFRO**, Paris, 2010.

P. Giraud, V. Servois, **L. Simon**, M. Saliou, J.-C. Rosenwald, and J.-M. Cosset, "Une nouvelle technique de Radiothérapie : la radiothérapie 4D," presented at 43ème **Journées Scientifiques de la SFPM**, Montpellier - France, 2004.

P. Giraud, V. Servois, **L. Simon**, M. Saliou, J.-C. Rosenwald, and J.-M. Cosset, "Développements en cours en radiothérapie thoracique : la 4ème Dimension," presented at **Journées Françaises de Radiologie**, Paris - France, 2004.

P. Giraud, **L. Simon**, V. Servois, M. Saliou, F. Campana, J.-C. Rosenwald, and J.-M. Cosset, "Une nouvelle technique de radiothérapie : la radiothérapie asservie à la respiration," presented at **Forum de Cancérologie**, Paris - France, 2004.

C. Loiseau, P. Giraud, **L. Simon**, M. Saliou, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Analyse de la

Reproduction comparative entre un système de Blocage Volontaire de la Respiration (BVR) et un système de synchronisation respiratoire [Poster]," presented at 16ème **congrès de la SFRO**, Paris, 2005.

J.-C. Rosenwald, **L. Simon**, J.-L. Dumas, S. Dupont, N. Varmenot, and P. Giraud, "Assurance qualité pour la Radiothérapie Asservie à la Respiration (RAR) : bilan du groupe mis en place dans le cadre du programme 2003 de Soutien des Innovations diagnostiques et Therapeutiques Couteuses (STIC)," presented at **Journées Scientifiques de la SFPM**, Avignon, 2005.

M. Khodaverdi, S. Weber, M. Streun, C. Parl, H. Larue, G. Brandenburg, A. Bauer, E. Dehnardt, E. Auffray, M. Boutemur, P. Bruyndonckx, Y. Choi, Y. D'Asseler, O. Devroede, C. Dujardin, A. Fedorov, U. Heinrichs, M. Janier, M. Korjik, M. Krieguer, G. LARGERON, C. Lartizien, P. Lecoq, C. Lemaître, S. Léonard, J.-F. Loude, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Pedrini, A. Petrosyan, M. Rey, D. Sappey-Marinié, P. Sempere Roldan, **L. Simon**, T. Y. Song, S. Staelens, S. Tavernier, J. Trummer, R. van Holen, V. J.-M., E. Wieers, M. Wisniewska, D. Wisniewski, Y. Wu, U. Pietrzyk, and K. Ziemons, "High resolution imaging with the ClearPET Neuro - First animal images," presented at Conf. Records **IEEE Medical Imag.**, San Juan, Puerto Rico, 2005.

M. Rey, **L. Simon**, D. Strul, J.-M. Vieira, and C. Morel, "Design study of the ClearPET LSO/LuYAP phoswich detector head using GATE," presented at Conf. Rec. Hires 2003, Madrid, 2003.

G. Santin, D. Strul, D. Lazaro, **L. Simon**, M. Krieguer, M. Vieira Martins, V. Breton, and C. Morel, "GATE, a Geant4-based simulation platform for PET integrating movement and time management," presented at Conf. Records IEEE Medical Imag. Conf, Norfolk, 2002.

S. Weber, C. Morel, **L. Simon**, M. Krieguer, M. Rey, B. Gundlich, and M. Khodaveri, "Image reconstruction for the ClearPET Neuro," presented at ITBS 2005, Milos Island, Greece, 2005.

K. Ziemons, E. Auffray, R. Barbier, G. Brandenburg, P. Bruyndonckx, Y. Choi, D. Christ, N. Costes, Y. Declais, O. Devroede, A. Fedorov, U. Heinrichs, M. Korjik, M. Krieguer, C. Kuntner, G. LARGERON, C. Lartizien, H. Larue, P. Lecoq, S. Leonard, J. Marteau, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Parl, C. Pedrini, A. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Marinié, **L. Simon**, M. Streun, S. Tavernier, and V. J.-M., "The ClearPET Project: Development of a 2nd generation high performance small animal PET scanner," presented at Conf. Records IEEE Nucl. Sci. Symp., Portland, Oregon, 2003.

K. Ziemons, E. Auffray, G. Brandenburg, P. Bruyndonckx, D. Christ, A. Fedorov, U. Heinrichs, A. Hollendung, M. Korzhik, M. Krieguer, C. Kuntner, C. Lartizien, H. Larue, P. Lecoq, S. Leonard, C. Morel, J.-B. Mosset, C. Pedrini, A. Petrosyan, U. Pietrzyk, M. Rey, S. Saladino, D. Sappey-Marinié, **L. Simon**, M. Streun, D. Strul, and S. Tavernier, "The ClearPET LSO/LuYAP Phoswich Scanner: A high Performance Small Animal PET System," presented at Proceedings of the IEEE 2003 NSS-MIC conference, Potland, Oregon, 2003.

A.4 Enseignement

- **Master RM-GBM (M2)** : « Faisceaux d'électrons Expression de la qualité et distribution de dose » (6 heures), Toulouse. 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 et 2018
- **Master RM-GBM (M1)** : « Travaux pratiques GATE » (8 heures), Toulouse. 2017 et 2018
- **ASN : formation des inspecteurs ASN** « Gestion de la respiration en Radiothérapie » (1h) 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015
- **DIU Techniques innovantes en Radiothérapie**, Paris « Gestion de la respiration en Radiothérapie » (1h) 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017
- **EPU Simulation Virtuelle**. Port Bourgenay (85 Vendée) « Principe du Scanner 4D » 2005, 2006
- **EPU : Aspects pratiques de la mise en traitement par modulation d'intensité** « Prise en compte des mouvements respiratoires en radiothérapie » (1h) Saint-Cloud - France, 2004.
- L. Simon and D. Peurien, "Module IV : Introduction à la RAR," **Cours à l'école de Manipulatrices de Lausanne** - ASTRM, 2004.
- L. Simon, "Introduction à la Médecine Nucléaire," **Cours à l'école de manipulateurs** de Corbeil-Essonne (9 heures), 2006.
- L. Simon, « Bases de la détection des photons, **Travaux Pratiques, Ingénieur 5e année** », EPFL, Lausanne, Suisse, 2001-2003

A.5 Encadrement

A.5.1 Direction de Thèses

- 2017-. : (en cours) **Jérémy LESTE**. *Simulation Monte-Carlo en Radiothérapie externe*.
- 2016 : **Sara BEILLA**, (co-direction avec Xavier FRANCERIES) soutenue le 27/09/2016 (Ecole Doctorale GEET). Thèse ayant reçue le **prix de l'Ecole Doctorale GEET 2017** : *Modélisation Monte-Carlo d'un accélérateur linéaire pour la prise en compte des densités pulmonaires dans le calcul de la dose absorbée en Radiothérapie Stéréotaxique*.

A.5.2 Direction de stages de master M2 de Physique Médicale

- 2017 : **Jeremy LESTE**, Modélisation d'un imageur Portal sous GATE/Geant4 pour le QA et la dosimétrie In vivo en radiothérapie stéréotaxique dans le

cadre du projet STEREPID (Université de Clermont Ferrand)

- 2016 : **Navya GORIJAVALU**, Optimisation de la modélisation MonteCarlo d'un accélérateur linéaire de Radiothérapie sous GATE/Geant4 (Université de Nantes)
- 2016 : **Imad HAMMAMI**, Evaluation initiale du 4D-CBCT (Université Toulouse III)
- 2015 : **Fouad YOUNAN**, Déformation élastique de plusieurs modalités d'imagerie en Radiothérapie (Université Toulouse III)
- 2014 : **Gilles MOLINER**, Traitement des ICT en Tomotherapy (Université Toulouse III)
- 2013a : **Raimata AGNIERAY**, Validation des algorithmes eMC (electron MonteCarlo) et GGPB (Generalized Gaussian Pencil Beam) dans le cas des surfaces complexes (Université Toulouse III)
- 2013b : **Romain TURCAT**, Apport de l'IRM de diffusion pour la radiothérapie des Glioblastomes (Université Toulouse III)
- 2008 : **Phuong DINH** : Utilisation des films gafchromics pour la dosimétrie in vivo des faisceaux d'électrons en radiothérapie - étude de faisabilité (Université Paris Sud 11)
- 2007 : **Cédric LOISEAU** Utilisation d'un fantôme mobile pour l'étude du mouvement respiratoire en Radiothérapie (Université Paris Sud 11)

A.5.3 Direction de stages de DQPRM

- Implication dans l'encadrement des stages de DQPRM depuis 2008 à l'Institut Curie (Paris) puis à l'ICR (Toulouse) plus particulièrement sur les travaux pratiques concernant la mesure de dose absolue et relative des électrons.

A.6 Divers

A.6.1 Prix scientifiques

- **LAP Award** of Excellence (500 US \$) for the Best Radiation Oncology Article in 2006, delivered at Baltimore by the American College of Medical Physics : L. Simon, P. Giraud, V. Servois, and J.-C. Rosenwald, "Quality control of a four-dimensional Computer Tomography system using a programmable motor", J Appl Clin Med Phys, vol. 7 (4), pp 50- 65, 2006.
- **Poster award** (600) at 16^{ème} Congrès de la Société Française de Radiothérapie Oncologie (SFRO) in Paris (2005) : L. Simon, P. Giraud, J.-Y. Kristner, J.-P. Lacomme, V. Servois, A. Mazal, M. Saliou, and J.-C. Rosenwald, "Intérêt d'un

fantôme dynamique mimant la respiration pour le contrôle qualité de la Radiothérapie 4D [poster]"

- La collaboration OpenGATE a été primée par le Physics in Medicine & Biology (PMB) **Citations Prize for the research paper** en 2009 pour l'article : "GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT", published in Physics in Medicine and Biology in 2004. Ce prix est délivré aux auteurs d'un article de recherche recevant le plus de citations dans les 5 dernières années (selon ISI).
- Ce même travail a également été retenu comme **un des 25 articles les plus importants** depuis 1956 dans le numéro du 60ème anniversaire du journal.

A.6.2 Associations scientifiques

- **Coordinateur du Conseil Scientifique** de la SFPM (octobre 2016-.)
- **Membre** de la SFPM depuis 2001
- **Président** de l'association Physicien des Hôpitaux d'Occitanie (PHOC) depuis 2009 (Association régionale de Physique Médicale).
- **Membre** du Groupe de Travail de la SFPM sur le Mouvement en Radiothérapie (2015-.)

A.6.3 Organisation de congrès

- **Coordinateur du Comité Scientifique** des 57èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale (JS SFPM 2018) : <https://sfpm-js2018.sciencesconf.org/>

A.6.4 Modérations de sessions scientifiques

- **SFPM 2017** (Lyon) : Modérateur de trois sessions dont « Cibles mobiles »
- **SFPM 2007** (Saint Malo) : Modérateur de la session plénière « Incertitudes en Radiothérapie ».
- **GOCO 2014** (Barcelone) : Modérateur de la session plénière « Radiothérapie pulmonaire »

A.6.5 Relecture d'articles scientifiques

- **Cancer Investigation** (2013) : Intensity Modulated Arc Therapy in bilaterally irradiated Head and Neck Cancer : A comparative and prospective multicenter planning study

- **Medical Physics** (2014) : Dosimetric characteristics of the novel two-dimensional ionization chamber array OCTAVIUS Detector 1500
- **Tumori** (2013) : Reproducible deep inspiration breath hold irradiation with forward IMRT for left sided breast cancer significantly reduces cardiac radiation exposure in comparison to inverse IMRT

A.6.6 Expertises de projets

- **ANR** : Expertise de projet : "AID-IGRT" (2015)
- **Expertise de candidat à une bourse** : Evaluation d'un candidat dans le cadre du Programme de bourses Scientifiques de l'Ambassade de France au Caire et du STDF (2014)

A.6.7 Jury de Thèse

- **Membre du jury de thèse de Doctorat de Médecine** : Dr Sara Zahi « Radiothérapie stéréotaxique des cancers bronchiques non à petites cellules de stade localisé : aspect radiophysique et radiobiologique ». 17 octobre 2014. Toulouse, Faculté de Médecine.

A.6.8 Financements obtenus (grants)

- **GRICR 2015** : obtention d'une bourse de 30 000 euros pour la déformation élastique d'image TEP
- **Physicancer 2016** : rédaction du projet STEREPID (pilote par Xavier Frances).

A.7 Curriculum Vitae synthétique

Dr Luc SIMON, Physicien Médical (PSRPM)

Département d'Ingénierie et de Physique Médicale
Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole,
1 Av. Irène Joliot-Curie, 31100 Toulouse
simon.luc@iuct-oncopole.fr - Tél. : 05 31 15 54 89

IUCT/Institut Claudius Regaud (depuis 2009) :

- ✓ Tomotherapy (Dosimétrie, CQ, Recherche)
- ✓ Mise en œuvre de eMC (Eclipse MonteCarlo)
- ✓ Mise en œuvre du 4DCT
- ✓ Responsable des électrons, des TBI, de la RAR
- ✓ Routine (7 machines)
- ✓ Temps protégé de 33% recherche au CRCT

Institut Curie (2008-09)

- ✓ Temps protégé Recherche 20%
- ✓ Médecine Nucléaire 20%
- ✓ Radiothérapie (routine)

EPFL (Lausanne 2001-03)

- ✓ Développement d'un TEP petit animal (ClearPET), logiciel d'acquisition et de traitement des données, pilotage du Gantry
- ✓ Développement d'une plate-forme de simulation MonteCarlo basée sur Geant4 (GATE)

Enseignement :

Master RM de Toulouse : cours sur les électrons depuis 7 ans
Ecole de manipulateurs de Corbeil-Essonne et de Lausanne
EPFL (Suisse) Ingénieurs 3^{ème} année : *TP Physique Nucléaire*
Interventions en EPU, DIU, et formation des inspecteurs ASN

Encadrement :

Co-direction de deux Thèses et de nombreux stages (voir Titres et Travaux)



43 ans, marié, deux garçons de 10 et 12 ans. Aveyronnais exilé, j'ai vécu en Afrique, en Suisse, à Paris et à Toulouse. Je parle anglais. De nature sociable et ouverte, j'aime le travail en équipe, les échanges. Je suis membre actif de la SFPM depuis 14 ans, coordinateur de son Conseil Scientifique, **Président** de l'association des Physiciens d'Occitanie (PHOC) depuis 8 ans.

- **DQPRM** : stage à l'hôpital Tenon (Paris, 2007)
- **Thèse de doctorat** à l'Institut Curie (Paris, 2003-06) :
Evaluation comparative et mise en œuvre clinique de deux systèmes de radiothérapie asservie à la respiration.
Mention Très Honorable. Plusieurs prix et publications dans des journaux internationaux (voir bibliographie)
- **DEA** Rayonnements Imagerie Médicale (Toulouse, 2001), Mention Bien (3/30)
- **IUP** Technologies et Méthodologies Médicales (Toulouse, 2000), Mention Bien (3/25)
- **Maîtrise de Chimie Physique** (Toulouse, 1998), Mention Assez Bien

ANNEXE A. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Annexe B

Liste des acronymes

- 2D** deux dimensions. 8, 87
- 3D** trois dimensions. 8, 10, 12, 33, 34, 38
- 4D** quatre dimensions. 10, 33, 141
- 4D-CT** Tomodensitomètre à quatre dimensions. x, 31, 34–36, 40, 49, 141
- AAA** Analytical Anisotropic Algorithm. 20
- AAPM** American Association of Physicists in Medicine. 32
- AP** Antéro-Postérieur. 34, 36
- BRIP** Blocage de la Respiration en Inspiration Profonde. 37–39, 141
- CCC** Collapsed Cone Convolution. 19
- CERN** Centre Européen pour la Recherche Nucléaire. 88
- CQ** Contrôle Qualité. 112, 143
- CT** Tomodensitomètre – ou *Computed Tomography* –. 7–12, 14, 20, 33, 34, 38, 112, 142, XX
- DIBH** Deep Inspiration Breath Hold. 37
- DSP** Distance Source Peau. 5, 8, 108
- Eclipse** Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). 20, 112, 113, 142
- FE** Fin d’Expiration – ou *End Exhalation* –. 35
- FF** Feet First – ou *Pieds devant* –. 109, 112–114
- FI** Fin d’Inspiration – ou *End Inspiration* –. 35
- FOC** Facteur d’Ouverture du Collimateur. 142

- FOV** Field of View – ou *Champ de Vue* –. 9
- GATE** Geant4 Applications for Tomographic Emission. 2, 88, 90
- Geant4** GEometry ANd Tracking version 4. 2, 88, 90
- HDV** Histogramme Dose Volume. 12–14, 113
- HF** Head First – ou *Tête devant* –. 109, 111–114
- IAEA** International Atomic Energy Agency – ou *AIEA, Agence Internationale pour l’Energie Atomique* –. 32
- ICR** Institut Claudius Regaud. 143
- IMRT** Intensity Modulated Radiotherapy – ou *Radiothérapie Conformationnelle avec modulation d’Intensité* –. 112
- IRM** Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire – ou *Magnetic Resonance Imaging* –. 7, 10
- IUCT-O** Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Site Oncopole. 2
- JPD** Jonction à Pénombre Dégradée. 109–112
- linac** Accélérateur linéaire. 5, 6, 20
- MDH** Maladie de Hodgkin. 39, 141
- MLC** Multileaf Collimator – ou *Collimateur Multilames* –. 6, 9, 37, 141, XIX
- NTCP** Normal Tissue Complication Probability. 14
- OAR** Organe à Risques. 3, 9, 12–14, 144
- ORL** Oto-rhino-laryngologie. 10, 12
- PDD** Profile Depth Dose – ou *Rendement en profondeur* –. 22
- PET** Positron Emission Tomography – ou *Tomographie à Emission de Positons* –. 10
- PMB** Physics in Medecine and Biology. iv
- PRV** Planning organ at Risk Volume. 12
- PTT** Position de Traitement. 9
- RAR** Radiothérapie Asservie à la Respiration. x, 31, 40, 66
- RIV** Radiothérapie Interne Vectorisée. 3
- RL** Respiration Libre – ou *Free Breathing* –. 33, 34, 36, 38, 39

Liste des acronymes

- RPM** Real-time Positionning Management. 36, 37, 141
- RTE** Radiothérapie Externe. 2, 4–10, 15, 20, 32, 35, 40, 66, 86, 108, 109, 111, 141–143
- SAR** Scatter Air Ratio – ou *Rapport Diffusé Air* –. 16
- SBRT** Stereotactic Body Radio Therapy – ou *Stéréotaxie extra crânienne* –. x, 36, 39, 85, 86, 96, 141–143
- SFPM** Société Française de Physique Médicale. 141
- SI** Supéro-Inférieur – ou *Tête-pieds* –. 34, 109, 112
- TAR** Tissue Air Ratio – ou *Rapport Tissu Air* –. 16
- TBI** Irradiation Corporelle Totale – ou *Total Body Irradiation* –. 2, 108, 141, 143, 144
- TEP** Tomographie par Emission de Positons. 86, 140
- TERMA** Total Energy Released per unit MAAss. 18, 19
- TMLI** Irradiation Médullaire et Lymphatique Totale – ou *Total Marrow and Lymphoid Irradiation* –. 143, 144
- TPS** Système de Planification de Traitement – ou *Treatment Planning System* –. 7–9, 14, 17, 19, 142, 143
- UH** Unités Hounsfield – ou *Hounsfield Units* –. 8
- VMAT** Volumetric Modulated Arc Therapy. 143

Annexe C

Glossaire

CTV CLinical Tumor Volume – ou *Volume Tumoral Clinique* . Volume cible macroscopique augmenté d'une marge prenant en compte la maladie infra-clinique, invisible à l'imagerie. Cette marge dépend des résultats anatomo-pathologiques.. 12, 34

Facteur de Modulation Dans le contexte de la planification inverse en Tomotherapy, il s'agit d'un paramètre limitant la modulation de la séquence de lames générée en fonction des contraintes fixées par l'utilisateur. Plus ce facteur est grand et plus une modulation complexe est autorisée. Ceci a généralement deux conséquences. La distribution de dose devient plus complexe et peut donc être potentiellement plus proche des objectifs cliniques. En revanche un plan trop complexe ne sera pas délivré convenablement par la machine et ne passera pas les contrôles de qualité. D'après Accuray, ce facteur est calculé de la façon suivante. Les temps d'ouverture de chaque lame du MLC au cours de la séquence complète sont relevés. Le Facteur de Modulation est égal au rapport entre le temps d'ouverture le plus grand et le temps d'ouverture moyen de toutes les lames. 112

GTV Gross Tumor Volume – ou *Volume Tumoral Macroscopique* . Volume cible visible à l'imagerie. 12

ITV Internal Tumor Volume – ou *Volume Tumoral Interne* . Volume cible Clinique augmenté d'une marge prenant en compte les mouvements internes des structures (internal margin). Ceci inclut en particulier, la respiration et le remplissage de la vessie et du rectum. Cette notion a été introduite dans le rapport ICRU 62. 12, 33–36

PTV Internal Tumor Volume – ou *Volume Tumoral Interne* . Volume cible Interne augmenté d'une marge prenant en compte les erreurs de positionnement

(set-up margin).. 12–14, 34, 36, 109, 112, 113

Radiothérapie Conformationnelle Se dit d'une Radiothérapie qui se conforme aux formes du volume cible. Le terme ayant été utilisé pour un grand nombre de pratiques, il est à présent réservé pour une Radiothérapie utilisant un scanner et avec une définition 3D des sections de faisceaux. 8

Unités Hounsfield Grandeur sans unités permettant de quantifier les niveaux de gris d'un CT. Elle est définie par la formule :

$$UH = 1000 \times \frac{(\mu_x - \mu_{eau})}{\mu_{eau}} \quad (C.1)$$

où μ_x et μ_{eau} sont respectivement les coefficients d'absorption du voxel d'intérêt et de l'eau pour le spectre énergétique du CT étudié. Les UH valent donc -1000 pour l'air, 0 pour l'eau pour tous les CT et environ 500-800 pour l'os (variable en fonction du CT). Leur nom provient du prix Nobel (1979) Godfrey Newbold Hounsfield, inventeur du CT. 7, 8