



**HAL**  
open science

# Risques de complications associés à la radiothérapie externe : étude comparative des doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie

Julie Colnot

► **To cite this version:**

Julie Colnot. Risques de complications associés à la radiothérapie externe : étude comparative des doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS299 . tel-02420611

**HAL Id: tel-02420611**

**<https://theses.hal.science/tel-02420611>**

Submitted on 20 Dec 2019

**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.

# Risques de complications associés à la radiothérapie externe : étude comparative des doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'**Université Paris-Sud**  
**Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire**

École doctorale n°576 :  
**PHENICS : Particules Hadrons Energie et Noyau : Instrumentation,  
Imagerie, Cosmos et Simulation**  
Spécialité de doctorat : Radio et hadron-thérapies

Thèse présentée et soutenue à Fontenay-aux-Roses, le 11/10/2019, par

**Julie COLNOT**

Composition du Jury :

**Elias KHAN**

Professeur des Universités, Institut de Physique Nucléaire, Orsay, Président

**Xavier FRANCERIES**

Maître de Conférences, HDR, Université P. Sabatier, Toulouse, Rapporteur

**Loïc LENOIR de CARLAN**

Docteur en Physique, HDR, CEA SERMA, Saclay, Rapporteur

**Jocelyne MAZURIER**

Physicienne médicale, Clinique Pasteur, Toulouse, Examineur

**Christelle HUET**

Docteur en Physique, HDR, IRSN, Fontenay-aux-Roses, Directrice de thèse

**Régine GSCHWIND**

Professeur des Universités, Université de Franche-Comté, Montbéliard, Co-Directrice de thèse

**Cédric LOISEAU**

Physicien médical, Centre François Baclesse, Caen, Invité



**« Cela semble toujours impossible, jusqu'à ce qu'on le fasse. »**

**-Nelson Mandela-**



# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	I
SIGLES ET ACRONYMES .....	V
INTRODUCTION .....	1
<b>CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART .....</b>	<b>3</b>
<b>1. LA RADIOTHERAPIE EXTERNE .....</b>	<b>5</b>
1.1. Principe.....	5
a. Cancers et statistiques.....	5
b. Efficacité des traitements et survie [Rapport INCa, 2018].....	5
c. Principe de la radiothérapie externe .....	6
d. Le déroulé d'un traitement de radiothérapie.....	7
1.2. Les grandeurs et concepts utilisés en radiothérapie .....	8
a. Principes physiques.....	8
b. Grandeurs caractérisant les dépôts d'énergie .....	9
c. Volumes d'intérêt en radiothérapie .....	10
d. Dépôt de la dose en radiothérapie .....	12
1.3. Techniques conventionnelles et modernes de radiothérapie.....	13
a. La radiothérapie conformationnelle 3D .....	13
b. Les techniques de radiothérapie avancée.....	14
<b>2. EFFETS DES RAYONNEMENTS SUR LES TISSUS ET MODELES DE RISQUE .....</b>	<b>19</b>
2.1. Effets secondaires liés à l'irradiation des tissus .....	19
a. Généralités.....	19
b. Effets secondaires associés à la radiothérapie externe avancée .....	19
2.2. Effets secondaires radio-induits : étude de deux cas .....	20
a. Le cas de l'irradiation pulmonaire .....	20
b. Le cas de l'irradiation dans l'enfance.....	24
2.3. Modèles de risque .....	27
<b>3. DETERMINATION DES DOSES HORS CHAMP ET DES DOSES DELIVREES AUX TISSUS SAINS.....</b>	<b>29</b>
3.1. Évaluation des doses par les TPS.....	29
a. Les algorithmes de calculs de dose des TPS .....	29
b. Calcul des doses aux tissus sains par les TPS.....	33
3.2. Étude des doses délivrées aux tissus sains .....	34
a. Détermination des doses par la mesure .....	35
b. Détermination des doses par le calcul.....	37
c. Bilan.....	39
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>39</b>

<b>CHAPITRE 2 : DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN OUTIL NUMERIQUE DE RECONSTRUCTION 3D DE LA DOSE A PARTIR DE MESURES 2D REALISEES PAR FILMS RADIOCHROMIQUES .....</b>	<b>41</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>43</b>
<b>2. DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN PROTOCOLE DE DOSIMETRIE 3D PAR GEL.....</b>	<b>43</b>
2.1. Matériel et méthodes.....	43
a. Développement d'un protocole de dosimétrie par gel radiochromique et lecture optique .....	43
b. Validation du protocole de dosimétrie par gel en une dimension.....	49
c. Validation du protocole de dosimétrie par gel en 3 dimensions.....	50
2.2. Résultats.....	55
a. Validation du protocole de dosimétrie par gel en 1 dimension .....	55
b. Validation du protocole de dosimétrie par gel en 3 dimensions.....	56
<b>3. DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN OUTIL NUMERIQUE DE RECONSTRUCTION EN 3 DIMENSIONS DE LA DOSE A PARTIR DE MESURES REALISEES AVEC DES FILMS RADIOCHROMIQUES.....</b>	<b>60</b>
3.1. Matériel et Méthodes.....	60
a. Principe et démarche.....	60
b. La dosimétrie par film radiochromique .....	60
c. Développement de l'outil de reconstruction de dose 3D et validation en 2 dimensions.....	62
d. Validation en 3 dimensions de l'outil de reconstruction.....	67
e. Application de l'outil de reconstruction dans le cas d'un fantôme hétérogène .....	69
3.2. Résultats et Discussions .....	71
a. Validation en 2 dimensions de l'outil de reconstruction 3D.....	71
b. Validation en 3D de l'outil de reconstruction de la dose.....	75
c. Application de l'outil dans le cas d'un fantôme hétérogène .....	81
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>86</b>
ANNEXE 1.....	87
ANNEXE 2.....	91
<b>CHAPITRE 3 : DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN MODELE MONTE-CARLO DE L'ACCELERATEUR CYBERKNIFE POUR LA DETERMINATION PRECISE DES DOSES HORS-CHAMP .....</b>	<b>99</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>101</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>101</b>
2.1. Présentation générale de la simulation .....	101
a. Principe et fonctionnement du code Monte-Carlo PENELOPE .....	101
b. Modélisation Monte-Carlo du Cyberknife 1000 UM/min de Caen pour la détermination de la dose hors-champ .....	106
2.2. Ajustement et validation du modèle Monte-Carlo pour la détermination des doses hors champ	111
a. Paramètres de la simulation Monte-Carlo PENELOPE.....	111
b. Pseudo-parallélisation du code .....	112
c. Mesures des doses hors champ .....	113
2.3. Détermination des doses hors champ avec le TPS Multiplan.....	115
a. Les algorithmes du TPS Multiplan .....	115
b. Évaluation des doses hors champ avec le TPS Multiplan .....	115
<b>3. RESULTATS ET DISCUSSIONS.....</b>	<b>116</b>
3.1. Validation du modèle du Cyberknife pour l'estimation de la dose hors champ.....	116
a. Approche préliminaire.....	116
b. Étude des contributions à la dose hors champ .....	119
c. Ajustement et validation de la simulation Monte-Carlo.....	121
d. Spectres en énergie de la dose périphérique.....	128
e. Évaluation de la diode E 60017 pour la détermination de la dose hors champ .....	129
3.2. Évaluation du TPS Multiplan pour l'évaluation des doses hors champ.....	131
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>135</b>

<b>CHAPITRE 4 : EXTENSION DE LA VALIDATION DU MODELE MONTE-CARLO DU CYBERKNIFE ET MISE EN APPLICATION POUR LA DETERMINATION DES DOSES DELIVREES AUX TISSUS SAINS .....</b>	<b>137</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>139</b>
<b>2. EXTENSION DE LA VALIDATION DU MODELE MONTE-CARLO DU CYBERKNIFE POUR LA DETERMINATION DES DOSES HORS CHAMP ET EVALUATION DU TPS MULTIPLAN .....</b>	<b>139</b>
2.1. Matériel et méthodes .....	139
a. Démarche générale .....	139
b. Fantôme EasyCube et mesures par films EBT3.....	140
c. Simulation des plans de traitement avec le modèle Monte-Carlo PENELOPE.....	144
d. Analyse des données sur MatLab .....	154
2.2. Résultats et Discussion .....	157
a. Incertitudes statistiques des calculs de dose Monte-Carlo PENELOPE .....	157
b. Extension de la validation du modèle Monte-Carlo PENELOPE du Cyberknife .....	157
c. Evaluation des performances du TPS Multiplan.....	161
<b>3. MISE EN APPLICATION DU MODELE MONTE-CARLO PENELOPE DU CYBERKNIFE DANS UN CAS REALISTE D'UN TRAITEMENT STEREOTAXIQUE DE LA REGION PULMONAIRE .....</b>	<b>171</b>
3.1. Matériel et Méthodes.....	171
a. Le traitement pulmonaire au Cyberknife au CFB.....	171
b. Déroulé expérimental de l'étude .....	172
c. Modélisation du plan de traitement avec le code Monte-Carlo PENELOPE.....	177
d. Traitement et analyse des données .....	178
3.2. Résultats et Discussion .....	180
a. Incertitudes statistiques de la simulation Monte-Carlo PENELOPE .....	180
b. Détermination des doses en 1D .....	181
c. Détermination des doses en 2D .....	182
d. Évaluation des doses aux organes.....	184
e. Conclusion .....	187
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>187</b>
ANNEXE 1 .....	189

<b>CHAPITRE 5 : ETUDE COMPARATIVE DES DOSES DELIVREES AUX TISSUS SAINS PAR LES TECHNIQUES AVANCEES DE RADIOTHERAPIE : CAS DU TRAITEMENT RENAL PEDIATRIQUE .....</b>	<b>191</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>193</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>193</b>
2.1. Contexte.....	193
a. Choix de la localisation tumorale .....	193
b. Pratiques cliniques .....	194
2.2. Planification des traitements .....	194
a. Images CT des fantômes et délimitation des structures.....	194
b. Planification des traitements .....	197
2.3. Mesures des doses délivrées aux tissus sains .....	200
a. Préparation des films EBT3 et étalonnage .....	200
b. Irradiation des fantômes.....	201
2.4. Traitement des données.....	202
<b>3. RESULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>203</b>
3.1. Étude comparative des doses délivrées aux tissus sains .....	203
a. Fantôme de 5 ans.....	203
b. Fantôme de 10 ans.....	208
c. Discussion.....	214
3.2. Étude des performances des algorithmes du TPS.....	216

a. TPS Eclipse™ .....	216
b. TPS Tomotherapy.....	224
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>229</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>231</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>235</b>
<b>VALORISATION DE LA THESE .....</b>	<b>257</b>
<b>FORMATIONS ET SEMINAIRES SUIVIS .....</b>	<b>259</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>262</b>

# REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier Isabelle Clairand et Guillaume Manificat, responsables tour à tour du Service de Recherche en Dosimétrie pour m'avoir permis de réaliser mon projet de thèse au sein de l'IRSN, institut reconnu pour l'excellence de ses recherches et de son expertise.

Ensuite, je souhaite remercier chaleureusement Carmen Villagrasa, responsable du Laboratoire de Dosimétrie des Rayonnements Ionisants (LDRI). Merci pour ton suivi ces deux dernières années, pour avoir relu mes travaux et pour m'avoir donné les moyens de mener à bien mon projet de thèse. J'ai apprécié ton investissement et la dynamique de travail que tu as encouragé au laboratoire.

Je tiens à adresser mes remerciements aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail. Merci à M. Elias Khan d'avoir présidé le jury, à Messieurs Xavier Franceries et Loïc de Carlan les rapporteurs pour leurs conseils avisés et le regard qu'ils ont portés sur ce manuscrit. Enfin merci à Mme Jocelyne Mazurier pour avoir apporté son expertise précieuse.

Christelle, je suis émue à l'idée de mettre par écrit tout ce pour quoi je te suis infiniment reconnaissante. Pour commencer, merci de m'avoir choisie pour travailler sur ce sujet de thèse qui m'a passionné et qui est devenu une véritable vocation. Merci de m'avoir fait confiance toutes ces années, tu as grandement contribué à mon épanouissement et à me donner confiance en moi. Je suis sincèrement admirative de tes compétences variées, de ton souci du travail bien fait et de ton investissement auprès de tes étudiants. J'ai pris un grand plaisir à travailler à tes côtés et ton exemple m'a permis d'évoluer tant scientifiquement que personnellement. Je n'aurais pu espérer meilleur encadrement : merci pour nos riches discussions et pour tes précieux conseils qui ont su m'inspirer, me rassurer et m'inciter à donner le meilleur de moi-même. Je n'oublierai jamais à quel point tu as toujours su être présente et à l'écoute autant dans les moments de réussite que dans la difficulté. Merci pour tout ce que tu m'as transmis, pour m'avoir accompagnée pendant les mesures, pour m'avoir lue (et relue...) et corrigée, pour m'avoir encouragée à publier et à communiquer, pour m'avoir inconditionnellement soutenue... Merci pour avoir fait de ces trois ans une expérience riche et inoubliable !

Régine, je souhaite t'adresser un merci tout particulier pour avoir accepté de diriger ces travaux et pour tout ce que tu as apporté à ce travail. Je te remercie pour ta présence bienveillante et ton suivi toutes ces années, pour tes relectures toujours efficaces et pour tous les conseils que tu m'as donnés. J'ai beaucoup appris de nos échanges toujours constructifs et stimulants qui m'ont permis de prendre du recul sur mon travail. Merci de ta confiance et de tes encouragements.

Ce travail à l'interface entre les domaines de la physique et de la médecine n'aurait pas été possible sans la contribution de nos collaborateurs des centres hospitaliers.

Ainsi, je souhaite tout d'abord remercier M. Alain Batalla, chef du service de Physique Médicale du Centre François Baclesse (Caen) de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec son unité dynamique responsable du Cyberknife.

Mes plus sincères et chaleureux remerciements sont pour vous, Cédric et Victor. MERCI pour votre dynamisme, votre curiosité et votre investissement ! Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour m'avoir accueilli dans une ambiance si chaleureuse et agréable. Je vous suis reconnaissante du temps que vous m'avez consacré et d'avoir toujours veillé à effectuer les mesures avec rigueur. Je suis bien consciente de la chance que j'ai eue d'avoir pu bénéficier de vos précieuses compétences scientifiques et cliniques. Encore merci pour tout, j'espère que nos chemins se croiseront et que nous aurons l'occasion de travailler ensemble de nouveau !

Ensuite, je tiens à te remercier Philippe pour ton aide précieuse lors des mesures, parfois jusqu'à très tard le soir ou très tôt le matin ! Tu as toujours été dynamique, motivé et de bonne humeur : travailler avec toi a été un réel plaisir. Merci pour tous nos échanges qui m'ont beaucoup apportés.

Finalement, je souhaite adresser un grand merci à toute l'équipe du Cyberknife de Caen à la fois pour leur accueil et pour leur aide. Merci aux dosimétristes pour leur aide et en particulier merci à Jérémie et Jérôme pour tout ce que vous m'avez appris sur la planification CK. Merci aux manipulateurs radio d'avoir pris le temps de répondre à mes questions.

Je tiens également à remercier, Mme Noëlle Pierrat et M. Alejandro Mazal, responsables du service de Physique Médicale de l'Institut Curie (Paris), pour m'avoir permis de travailler avec leur équipe. Merci Sofia et Jean-Luc pour votre présence lors des mesures tous ces samedis et pour le temps que vous m'avez consacré. Merci à la radiothérapeute Sylvie Helfre pour ses conseils et son aide. Quentin, je souhaite te remercier tout particulièrement pour tous les coups de mains que tu m'as donnés. Merci également à toutes les personnes qui m'ont aidé lors des mesures : merci aux manipulateurs radio et aux ingénieurs biomédicaux pour m'avoir souvent dépannée. Un grand merci aux étudiants DQPRM pour la bonne ambiance et pour les moments partagés : Brian, Madison, Matthieu et Robin.

Pour finir, je souhaite également remercier M. Grégory Delpon, responsable du service de Physique Médicale de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (Nantes) pour avoir été à l'origine d'une collaboration passionnante. Cette opportunité a été particulièrement enrichissante et m'a permis de prendre du recul sur l'utilisation des gels dosimétriques. Merci pour votre accueil, pour votre investissement lors des mesures et pour votre confiance. J'espère vivement que cette collaboration et ce projet seront poursuivis dans le futur. J'adresse également mes remerciements à Sophie Chiavassa et Fanny Leborgne pour leur aide et pour ce qu'elles m'ont appris sur le monde fascinant de l'impression 3D.

J'ai eu la chance d'effectuer mes travaux de thèse au sein de l'IRSN et plus précisément au sein du LDRI dans une ambiance bienveillante et studieuse mais pas seulement... Ces trois années ont été ponctuées de multiples rencontres mémorables qui ont toutes participées à mon épanouissement. Je voudrais remercier chacun pour avoir joué un rôle de près ou de loin dans mon bien-être et dans l'aboutissement de mes travaux.

Quand je pense à mes rencontres mémorables, je pense immédiatement à toi, Thomas. Trois ans à partager le même bureau, ça rapproche inévitablement. Ta présence et ton humour sans cesse renouvelé (ou pas !) ont grandement contribué à me faire garder le sourire même dans les moments les plus difficiles. Je ne te remercierai jamais assez pour m'avoir fait autant rire, pour tous tes bons conseils, pour toutes tes anecdotes culturelles et pour ta grande générosité. Ton soutien inconditionnel m'a été très précieux. La page de la thèse étant sur le point d'être tournée, j'espère du fond du cœur que celle de notre amitié ne fait que de commencer.

Nicolas (Tang), je souhaite te dire un grand merci pour avoir été là à la fois pendant le stage puis pendant le grand voyage qu'est la thèse. Vivre ces expériences simultanément nous a permis de nous soutenir, de nous rassurer et de partager nos ressentis... Et nos galères évidemment ! J'ai été très heureuse et chanceuse de pouvoir toujours compter sur toi pendant tout ce temps. Encore merci !

Yassine, tu es également une de mes plus belles rencontres de thèse. Je tiens à te remercier pour toutes nos discussions, pour tes conseils et ton écoute. Merci d'avoir été là pendant toutes ces longues soirées de travail au bureau. Merci de m'avoir fait rire et pour tous les bons moments passés ! En espérant te revoir très vite !

Guillaume, je tiens à te remercier pour le travail que tu as effectué à mes côtés pendant ton stage. Merci de m'avoir fait confiance pour t'encadrer, de ne jamais avoir baissé les bras pendant les mesures et d'avoir contribué à l'avancement de mon projet. Merci pour ta motivation !

Je souhaite remercier toutes les personnes rencontrées au laboratoire avec qui j'ai eu le plaisir de passer du temps : Céline, Yann, Marie-Anne, Jacques, Laurent, Marion, Véronique, Sozic, Fabrice, Huang, Marta, Sylvain V, Sylvain M, Antoine, Miray, Fabian, Paul, Nicolas Tk, Guillaume B. Un merci particulier à Nadège qui m'a grandement aidé dans toutes mes démarches administratives, merci pour ta générosité ! Un grand merci également à Yoann : que de temps passé à l'accélérateur, que de galères mais que de rire

et de bons moments également ! Enfin, je tiens à adresser de chaleureux remerciements à toutes les personnes qui m'ont soutenu et avec qui j'ai partagé des moments privilégiés : merci à Océane et Madison d'avoir été si pétillantes, merci à Anthony de m'avoir toujours fait rire, merci à Alexandre pour tout le « feel-good » que tu as apporté à ma fin de thèse ! Merci à toi Wendy pour ces six derniers mois où tu m'as soutenue et pour tout ce que l'on a partagé : tu resteras l'une de mes plus belles rencontres !

Finalement, je souhaite remercier Mmes Cécile Etard et Sylvie Derreumaux pour le regard critique qu'elles ont porté sur mon travail et pour leurs précieux conseils. Merci également à Morgane Dos Santos et Véronique Ménard pour les irradiations. Je voudrais remercier le LRSI pour le prêt occasionnel de matériel de chimie, Julie Sage pour le prêt des fantômes, David Broggio pour son aide sur les DICOM et Myriam Dulor pour les veilles scientifiques.

Comme les rencontres de ma thèse n'ont pas eu lieu que dans les bureaux, j'ai une pensée spéciale pour Pascal avec qui j'ai partagé mes sorties running du midi pendant plus de deux ans et pour tous ceux qui se sont joints à nous : François, Yannick, Willy... Merci pour ces bons moments !

La thèse a été pour moi source de multiples apprentissages. Ainsi, je souhaite remercier particulièrement Mme Charlotte Robert qui a rendu possible mes débuts dans l'enseignement au sein du M2 de Physique Médicale. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir donné cette opportunité enrichissante qui aura été déterminante dans la définition de mon projet professionnel.

Pour finir, un dernier petit mot pour remercier tous ceux qui m'ont soutenue.

Tout d'abord, je souhaite remercier mes parents sans qui je ne serais pas qui je suis aujourd'hui. Un incommensurable merci pour votre confiance, pour m'avoir permis de réaliser les études que j'ai choisi dans d'excellentes conditions et pour le climat bienveillant de la maison qui a été propice à la réussite et à l'ouverture d'esprit. Merci de m'avoir encouragée toutes ces années et de m'avoir donné les clés pour mener à bien mes projets ! Merci pour tout, je vous aime.

Nathan (Mousse), tu as sans nul doute été celui qui y a le plus cru, celui pour qui tout cela n'était rien d'autre qu'une évidence. Merci pour cette confiance aveugle ! Je t'admire tellement, tant pour tes qualités personnelles que professionnelles, merci d'avoir été un frère parfait, mon modèle à suivre à tous niveaux ! Merci infiniment d'être ma bouffée d'air (et de rire) continue ! Je nous souhaite de garder à jamais notre complicité unique sur laquelle je me suis toujours reposée et d'être toujours là l'un pour l'autre comme tu l'as été pour moi durant toutes ces années. <3

Je souhaite également remercier ma famille et en particulier Bertrand, Chantal, Sissi, Denis et Dorian pour leurs encouragements et leur présence à mes côtés : vous avez été là dans les moments où j'en avais le plus besoin, MERCI ! Un immense merci à tous ceux qui ont fait le déplacement pour venir me voir présenter !

Tous mes plus chaleureux remerciements vont à ma douce Mamie Annette, tu es un exemple de force et de courage au quotidien. Ta fierté m'a porté à chaque instant et je t'en remercie énormément. Je te dédis tout naturellement ce travail.

Une douce pensée à mes amis qui m'ont soutenu de près ou de loin dans mes études. Un merci tout particulier Rémi pour ton amitié et pour avoir fait le déplacement le jour J. Merci à Julien pour nos discussions et interrogations scientifiques.

Et pour finir, le meilleur pour la fin ! Mon Clément, tu es définitivement ce que la thèse m'a apporté de meilleur. Les mots ne seront jamais suffisants pour te dire à quel point je te suis reconnaissante. Merci de m'avoir tenu la main pendant cette année difficile, d'avoir été mon infatigable pilier et mon soutien de tous les instants. Merci de m'avoir écoutée même lorsque ma thèse virait à l'obsession et de m'avoir accompagnée jusqu'à la dernière ligne de ce manuscrit ! Ton amour et ton affection ont nourri mon cœur un peu plus chaque jour et ont su m'apporter réconfort et douceur.

Aujourd'hui la conclusion de ce manuscrit est l'ouverture d'un nouveau chapitre pour nous et je n'ai qu'une hâte, écrire à deux la suite de notre histoire.

## SIGLES ET ACRONYMES

<b>1D</b>	une dimension	<b>MLC</b>	Multi-Leaf Collimator (collimateur multi-lames)
<b>2D</b>	deux dimensions	<b>MTB</b>	MethylThymolBlue
<b>3D</b>	trois dimensions	<b>NSCLC</b>	Non-Small-Cell Lung Cancer (cancer pulmonaire non à petites cellules)
<b>AAA</b>	Analytical Anisotropic Algorithm	<b>NTCP</b>	Normal Tissue Complication Probability
<b>AAPM</b>	American Association of Physicists in Medicine	<b>OAR</b>	Organe à Risque
<b>ADN</b>	acide désoxyribonucléique	<b>OD</b>	Optical Density (densité optique)
<b>BDF</b>	Bruit de Fond	<b>PENELOPE</b>	PENetration and Energy LOss of Position and Electrons
<b>BED</b>	Biologically Effective Dose	<b>PSF</b>	Espace des phases
<b>CBCT</b>	Cone-Beam Computerized Tomography	<b>PTV</b>	Planning Target Volume (volume cible du traitement)
<b>CCC</b>	Collapsed Cone Convolution	<b>RC3D</b>	Radiothérapie Conformationnelle 3D
<b>CFB</b>	Centre François Baclesse (Caen)	<b>RCMI</b>	Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité
<b>CT</b>	Computerized Tomography	<b>RD - RS</b>	Fichiers DICOM de doses et de structures
<b>CTV</b>	Clinical Target Volume	<b>ROI</b>	Region Of Interest (région d'intérêt)
<b>DICOM</b>	Digital Imaging and Communications in Medicine	<b>RVR</b>	Remaining Volume at Risk
<b>DRR</b>	Digital Radiographic Reconstruction	<b>SBRT</b>	Stereotactic Body Radiation Therapy (stéréotaxie extra-crânienne)
<b>DSA</b>	Distance Source-Axe	<b>SFPM</b>	Société Française de Physique Médicale
<b>DSP</b>	Distance Source-Peau	<b>SFRO</b>	Société Française de Radiothérapie Oncologie
<b>GTV</b>	Gross Tumour Volume	<b>TEP</b>	Tomographie par Emission de Positons
<b>HDV</b>	Histogramme Dose-Volume	<b>TLD</b>	ThermoLuminescent Dosimeter
<b>IAEA</b>	International Atomic Energy Agency	<b>TPS</b>	Treatment Planning System (système de planification de traitement)
<b>ICO</b>	Institut de Cancérologie de l'Ouest	<b>UH</b>	Unité Hounsfield
<b>ICRU</b>	International Commission on Radiation Units and Measurements	<b>UM</b>	Unité Moniteur
<b>INCa</b>	Institut National du Cancer	<b>UV</b>	Rayonnement ultra-violet
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique	<b>VMAT</b>	VoluMetric ArcTherapy (arcthérapie volumétrique)
<b>IRSN</b>	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire		
<b>ITV</b>	Internal Target Volume		
<b>LECT</b>	Lecture des films après irradiation		
<b>LED</b>	Light-Emitting Diode (diode électroluminescente)		
<b>LINAC</b>	LINear particle ACcelerator		
<b>MC</b>	Monte-Carlo		



# INTRODUCTION

La radiothérapie externe est une technique du traitement du cancer qui occupe aujourd'hui une place importante dans la prise en charge des patients. Plus de 50% des patients sont en effet traités en partie par radiothérapie. Cette technique consiste à irradier le volume tumoral du patient à l'aide de faisceaux de particules convergents générés par un accélérateur linéaire médical. Ces rayonnements ionisants lèsent les cellules tumorales permettant leur élimination. Récemment, l'amélioration du diagnostic précoce, des techniques de traitement et des stratégies thérapeutiques a permis une augmentation du succès des traitements et un meilleur pronostic pour les patients atteints de cancer.

Depuis une trentaine d'années, les progrès techniques de l'imagerie volumique (scanner CT, IRM) ont rendu possible la visualisation en 3D des organes et de la tumeur ce qui est particulièrement important en radiothérapie. Les avancées informatiques et techniques ont également permis le perfectionnement des systèmes de planification de traitement (TPS) et des accélérateurs. L'évolution de la radiothérapie réalisée avec des faisceaux de photons se traduit alors par des traitements hautement conformationnels délivrant des niveaux de dose très importants à la tumeur tout en minimisant les doses délivrées aux organes sains adjacents. Ce gain en précision est réalisé par la multiplication des incidences des faisceaux, une modulation en intensité de ces faisceaux et par le repositionnement précis du patient en salle de traitement grâce à l'imagerie embarquée. Cependant, ces techniques modernes exposent inévitablement un volume de tissus plus important aux faibles doses (généralement inférieures à 5% de la dose prescrite) du fait du balayage des faisceaux et de la durée plus longue des irradiations engendrant une fuite de particules plus importante à partir de l'accélérateur. A ces doses thérapeutiques, viennent également s'ajouter, sur un large volume, les doses délivrées à chaque fraction par l'imagerie embarquée.

L'exposition des tissus sains peut entraîner des effets secondaires à court, moyen et long terme après les traitements de radiothérapie. Tandis que les effets déterministes surviennent uniquement à des doses élevées, les effets stochastiques tels que les seconds cancers ou les maladies cardiovasculaires peuvent apparaître dès les faibles doses. Devant l'amélioration de la survie des patients et la généralisation des traitements de radiothérapie avancée, les effets à moyen et long terme constituent une préoccupation d'autant plus importante pour la prise en charge des patients. La réduction des effets secondaires après les traitements de radiothérapie fait notamment partie des objectifs du plan cancer 2014-2019.

Les risques engendrés par les techniques modernes de radiothérapie restent encore méconnus en raison des incertitudes sur les relations dose-réponse des organes et sur les doses délivrées en dehors du volume cible ainsi qu'en raison du manque de recul dans le suivi des patients. Afin d'établir une corrélation entre les effets observés après la radiothérapie et la distribution des doses dans le patient, les études épidémiologiques nécessitent des données aussi précises que possibles sur les doses délivrées à la fois dans les faisceaux et en dehors. Les algorithmes modernes de calcul de dose des TPS utilisés en clinique permettent une détermination précise des doses uniquement dans les zones de fortes doses mais ne peuvent être utilisés pour déterminer les doses en dehors des faisceaux. Des déterminations alternatives sont donc nécessaires afin de fournir les données dosimétriques requises à l'établissement de modèles de risque adaptés aux nouvelles techniques de radiothérapie. A l'échelle internationale, l'importance de la détermination des doses délivrées en dehors du volume tumoral a été soulignée par le rapport du groupe de travail 158 de l'AAPM [Kry *et al.*, 2017]. Une connaissance aussi précise que possible des doses délivrées aux organes sains par les techniques modernes est devenue aujourd'hui une nécessité incontournable pour pouvoir évaluer les risques associés à l'exposition des patients mais également pour pouvoir les réduire.

Ainsi, dans ce contexte, cette thèse a pour objectif d'améliorer la détermination des doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie externe. Le travail de thèse s'est concentré sur l'évaluation des doses thérapeutiques et s'est articulé autour de deux axes de recherche. Le premier porte sur le développement d'outils numériques et expérimentaux pour la détermination précise des doses aux tissus sains. Le second axe est l'application de ces outils pour la détermination des doses délivrées aux tissus sains. La finalité de ce travail est, d'une part, une étude comparative des doses délivrées par différentes techniques avancées de radiothérapie externe et, d'autre part, une évaluation des performances des TPS mis en jeu pour la détermination des doses aux tissus sains.

Le premier chapitre de cette thèse présente le contexte de l'étude et la problématique. Une première partie porte sur le traitement du cancer par radiothérapie et sur les caractéristiques spécifiques des techniques avancées de radiothérapie externe, notamment concernant l'exposition du patient. Une seconde partie rapporte les effets secondaires observés après irradiation des tissus à des fins thérapeutiques ou diagnostiques et les facteurs de risque identifiés. Pour finir, les enjeux et le défi associés à la détermination des doses aux tissus sains sont présentés.

Le second chapitre est dédié au développement de deux techniques de mesure 3D :

- La première a consisté à mettre en place et à valider expérimentalement un protocole de dosimétrie 3D avec les gels dosimétriques associés à la lecture optique.
- La seconde repose sur un outil expérimental basé sur des mesures par films radiochromiques dédié à la détermination des doses délivrées à proximité et à distance du volume cible. Cet outil a été validé en 2D et en 3D.

Le troisième chapitre est consacré au développement et à la validation d'un modèle Monte-Carlo PENELOPE du Cyberknife du centre François Baclesse (Caen), étendu à la détermination des doses hors champ. Un premier point se concentre sur sa validation en 1D en comparaison à des mesures. Puis, les doses hors champ évaluées à l'aide de ce modèle sont confrontées à celles calculées à l'aide du TPS Multiplan pour évaluer la précision des algorithmes de ce TPS.

Le quatrième chapitre se concentre sur la mise en application du modèle Monte-Carlo du Cyberknife développé dans le chapitre 3. La première partie est consacrée à l'extension de la validation du modèle. Pour cela, les distributions de dose calculées dans un fantôme simple présentant des hétérogénéités sont confrontées à des mesures réalisées avec des films radiochromiques EBT3 dans ce fantôme. Ensuite, les performances des algorithmes du TPS pour déterminer les doses délivrées aux tissus sains sont évaluées pour deux configurations mettant en œuvre différentes tailles de collimateurs. Enfin, l'outil numérique est utilisé pour déterminer les doses aux tissus sains dans un traitement réaliste de la région pulmonaire avec un fantôme anthropomorphe.

Le cinquième chapitre présente une étude comparative des doses délivrées aux tissus sains, évaluées à l'aide de l'outil expérimental présenté dans le chapitre 2, par deux techniques avancées de radiothérapie (VMAT et tomothérapie) et la radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D) dans le cas du traitement rénal pédiatrique. Ce chapitre est scindé en deux parties : la première porte sur la comparaison des doses délivrées en tomothérapie, VMAT et RC3D pour deux fantômes pédiatriques tandis que la seconde est dédiée à l'analyse des performances des algorithmes de calcul des TPS utilisés pour planifier les trois traitements.

# Chapitre 1

## ETAT DE L'ART

### SOMMAIRE

<b>1. LA RADIOTHERAPIE EXTERNE .....</b>	<b>5</b>
1.1. Principe.....	5
a. Cancers et statistiques.....	5
b. Efficacité des traitements et survie [Rapport INCa, 2018].....	5
c. Principe de la radiothérapie externe .....	6
d. Le déroulé d'un traitement de radiothérapie.....	7
1.2. Les grandeurs et concepts utilisés en radiothérapie .....	8
a. Principes physiques.....	8
b. Grandeurs caractérisant les dépôts d'énergie .....	9
c. Volumes d'intérêt en radiothérapie .....	10
d. Dépôt de la dose en radiothérapie.....	12
1.3. Techniques conventionnelles et modernes de radiothérapie.....	13
a. La radiothérapie conformationnelle 3D .....	13
b. Les techniques de radiothérapie avancée.....	14
<b>2. EFFETS DES RAYONNEMENTS SUR LES TISSUS ET MODELES DE RISQUE .....</b>	<b>19</b>
2.1. Effets secondaires liés à l'irradiation des tissus .....	19
a. Généralités.....	19
b. Effets secondaires associés à la radiothérapie externe avancée .....	19
2.2. Effets secondaires radio-induits : étude de deux cas .....	20
a. Le cas de l'irradiation pulmonaire .....	20
b. Le cas de l'irradiation dans l'enfance.....	24
2.3. Modèles de risque .....	27
<b>3. DETERMINATION DES DOSES HORS CHAMP ET DES DOSES DELIVREES AUX TISSUS SAINS.....</b>	<b>29</b>
3.1. Évaluation des doses par les TPS.....	29
a. Les algorithmes de calculs de dose des TPS .....	29
b. Calcul des doses aux tissus sains par les TPS.....	33
3.2. Étude des doses délivrées aux tissus sains .....	34
a. Détermination des doses par la mesure .....	35
b. Détermination des doses par le calcul.....	37
c. Bilan.....	39
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>39</b>



## 1. La radiothérapie externe

### 1.1. Principe

#### a. **Cancers et statistiques**

Le cancer se caractérise par une prolifération cellulaire incontrôlée et incessante envahissant et détruisant l'organe touché. Cet amas cellulaire échappe aux mécanismes de réparation de l'ADN et aux réactions immunitaires ; générant ainsi sa progression et sa dissémination dans l'organisme. En effet, les cellules migrant de la localisation première de la tumeur peuvent se répandre dans l'organisme par l'intermédiaire du sang et de la lymphe formant alors des métastases. L'apparition de cancers peut parfois être attribuée à des facteurs de risque qui sont principalement le tabac, l'alcool, certaines infections, l'alimentation, le mode de vie, les rayons UV et des facteurs héréditaires.

Le nombre de personnes atteintes de cancer est en constante augmentation : 1,7 millions et 400 000 cas de nouveaux cancers environ sont diagnostiqués par an aux Etats-Unis [Siegel *et al.*, 2016] et en France respectivement [Rapport INCa, 2018]. Les cancers les plus représentés chez l'homme sont le cancer de la prostate et du poumon ; pour la femme il s'agit des cancers du sein et colorectal [Rapport INCa 2018]. Le cancer est devenu depuis 2002 la première cause de décès en France devant les maladies cardiovasculaires [INSEE [Internet]]. Les personnes âgées sont les plus touchées par le cancer ; en effet, l'âge moyen de survenue d'un cancer est de 67 ans pour les hommes et de 64 ans pour les femmes. De plus, un tiers des diagnostics concernent des individus de plus de 75 ans.

Bien que rare, le cancer touche également les enfants et représente la deuxième cause de mortalité entre 1 et 14 ans [Siegel *et al.*, 2016 ; Rapport INCa, 2018]. Les enfants de moins de 15 ans représentent 1% des nouveaux cas diagnostiqués aux Etats-Unis et au Royaume Uni (Cancer Research UK website) et 1780 nouveaux diagnostics par an en France sur la période 2010-2014. L'incidence des cancers pédiatriques, rapportée en augmentation au Royaume-Uni avec 29% d'augmentation depuis 1970, est stable en France depuis 2000 [Rapport INCa, 2018]. Les cancers des enfants sont considérés comme des maladies rares. En effet, les cancers pédiatriques les plus fréquents sont les leucémies (30%), les cancers du cerveau et du système nerveux central (26%) et les lymphomes (10%) [Siegel *et al.*, 2012 ; Siegel *et al.*, 2016 ; Rapport INCa, 2018] qui sont très différents des cancers de l'adulte. Le développement de ces cancers est souvent très rapide en raison de la forte division des cellules chez l'enfant [Institut Curie [Internet]].

#### b. **Efficacité des traitements et survie [Rapport INCa, 2018]**

Différentes stratégies de traitement des cancers sont mises en place combinant principalement : chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Le choix des modalités de traitement varie selon la condition du patient, le type et la localisation de la tumeur ainsi que le stade de la maladie. L'évolution des techniques de traitement et des protocoles utilisés ainsi qu'un diagnostic précoce ont permis une diminution de la mortalité due au cancer [Fitzmaurice, 2017 ; Jemal *et al.*, 2017]. Cette diminution dépend des localisations et atteint 4% par an en France pour la prostate. En France, une amélioration de la survie à 5 ans standardisée sur l'âge, c'est-à-dire en utilisant la population mondiale standard pour chaque groupe d'âge, est observée pour la plupart des cancers diagnostiqués entre 1989 et 2010, à l'exception des cancers du col de l'utérus et de la vessie. Le [Rapport INCa, 2018] fait état d'un taux de survie à 5 ans standardisé sur l'âge variant entre 9 % (pancréas) et 93 % (prostate) chez l'homme et de 10 % (pancréas) à 97 % (thyroïde) chez la femme entre 2005 et 2010. Pour l'ensemble des cancers, la survie nette, c'est-à-dire la survie que l'on observerait si la seule cause de mortalité était le cancer, diminue avec l'âge et pour la plupart des cancers, la survie est meilleure chez la femme que chez l'homme. Ces tendances sont

également observées à l'échelle mondiale. Le nombre de survivants du cancer notamment à long terme est ainsi en augmentation [De Moor *et al.*, 2013] (Figure 1.1).

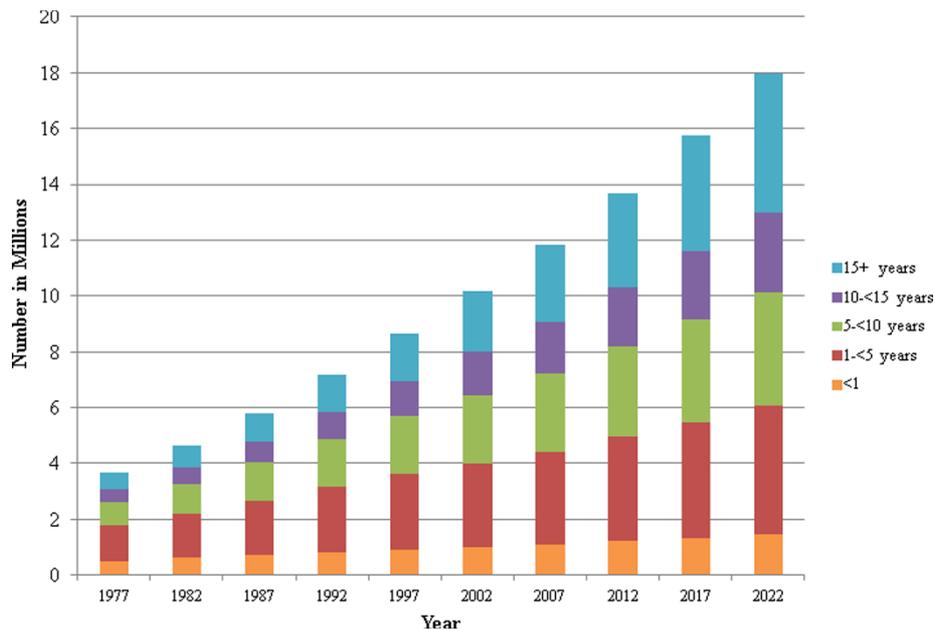


Figure 1.1. Survie au cancer aux Etats-Unis estimée et extrapolée entre 1977–2022 par années après diagnostic [De Moor *et al.*, 2013]

Concernant le cancer pédiatrique, le taux de survie globale à 5 ans des enfants est estimé à 82 % sur la période 2000-2014. La survie semble être en amélioration car ce taux passe de 81 % pour la période 2000-2006 à un taux de 83 % pour la période 2007-2014. Le taux de survie est de 76% à 10 ans après diagnostic. [Wolden *et al.*, 1998] rapportent qu'approximativement 0,1% de la population entre 16 et 44 ans est survivant d'un cancer pendant l'enfance. L'espérance de vie des survivants est comprise entre 70 et 80 ans [Rapport GR21, 2013].

### c. Principe de la radiothérapie externe

La radiothérapie externe est une technique de traitement du cancer utilisant les propriétés ionisantes des rayonnements de photons ou d'électrons afin de tuer les cellules cancéreuses. Une autre technique similaire appelée hadronthérapie utilise des faisceaux de particules lourdes telles que des protons ou des ions de carbone. Cet état de l'art se concentre sur la radiothérapie utilisant des photons.

Les rayonnements de photons utilisés en radiothérapie externe sont majoritairement émis par un accélérateur linéaire (LINAC) dédié à une application médicale. Ces rayonnements dirigés en direction de la tumeur à traiter sont suffisamment énergétiques pour ioniser la matière, c'est-à-dire pour arracher un électron du cortège électronique des atomes. Lors de leur traversée des tissus humains, ces rayonnements ionisants induisent des dommages appelés « directs » à l'ADN lorsqu'ils affectent directement les constituants de l'ADN. Ces rayonnements vont également réagir avec le milieu environnant de l'ADN et notamment déclencher la radiolyse de l'eau engendrant de nombreux radicaux libres en cascade. L'action de ces radicaux libres très réactifs sur les molécules d'ADN représente les dommages « indirects » associés aux rayonnements ionisants. Dans le cas de la radiothérapie externe communément utilisée, les dommages sont créés en majeure partie par l'action indirecte des rayonnements ionisants [Johns and Cunningham, 1983 ; Khan, 1994 ; Hall, 2000]. La somme des dommages directs et indirects sur la molécule d'ADN traduit l'effet biologique des rayonnements et s'exprime au niveau de l'ADN par différentes lésions (cassures simples et doubles brin, altération des bases). Lorsque la concentration de lésions à l'ADN est trop importante ou que les mécanismes de réparation de l'ADN sont défaillants, l'action des rayonnements

conduit à la mort cellulaire. C'est le but recherché en radiothérapie où un volume important de tissus contenant les cellules tumorales est irradié.

Les cellules tumorales diffèrent des cellules saines en partie par leur capacité limitée à réparer les lésions non-létales à l'ADN. Ainsi, le traitement de radiothérapie est généralement délivré en plusieurs séances appelées fractions créant alors un différentiel entre tissu cancéreux et tissu sain privilégiant ainsi la réparation des tissus sains. Il est cependant possible que les tissus sains développent des lésions radio-induites à la suite du traitement.

La radiothérapie externe comme seul moyen de traitement ou couplée à d'autres techniques est de plus en plus utilisée. En effet, en France, le nombre de patients traités par radiothérapie a augmenté de 8,8% en 2018 [Rapport INCa, 2018]. Cette technique est aujourd'hui impliquée dans le traitement de plus de 50% des cancers [Travis *et al.*, 2012 ; Miller *et al.*, 2016]. Cela représente en France 180 000 personnes traitées en 2013 au moins en partie par radiothérapie [Rapport GR21, 2013] et plus de 700 enfants par an [Rapport SFRO, 2007].

#### **d. Le déroulé d'un traitement de radiothérapie**

En pratique clinique, la mise en place d'un traitement de radiothérapie est le fruit d'un travail d'équipe au sein de plusieurs spécialités à l'interface entre médecine et physique.

Les différentes étapes du traitement de radiothérapie externe sont résumées sur le schéma de la [Figure 1.2](#). Ces étapes se déroulent comme suit :

- 1) Diagnostic clinique et décision thérapeutique par une équipe pluridisciplinaire
- 2) Acquisition des images 3D de planification du patient : IRM, scanner CT, TEP...
- 3) Planification du traitement à l'aide d'un système de planification de traitement (TPS)
- 4) Contrôles prétraitements vérifiant que la dose peut être délivrée en accord avec le plan de traitement
- 5) Traitement du patient en accord avec le plan vérifié
- 6) Évaluation de l'évolution tumorale pendant le traitement
- 7) Évaluation finale après le traitement
- 8) Suivi du patient

Avant de planifier le traitement, des images sont réalisées sur le patient en position allongée et immobilisé. Les images CT scanner rendant compte de l'anatomie du patient dans la zone anatomique où se situe la tumeur et des propriétés d'atténuation de ses tissus sont systématiquement réalisées. D'autres jeux d'images peuvent être acquis en fonction de la localisation tumorale et de son histologie. En effet, lorsque la tumeur est située dans le tissu mou où le contraste des images CT est insuffisant pour la visualisation des structures d'intérêt, notamment pour les tissus cérébraux, des images IRM peuvent être réalisées. Des images fonctionnelles par tomographie d'émission de positons (TEP) sont parfois nécessaires pour renseigner sur l'étendue tumorale et son activité. La planification du traitement se fait sur les images du patient réalisées au scanner CT qui peuvent avoir été fusionnées avec les autres modalités selon les cas.

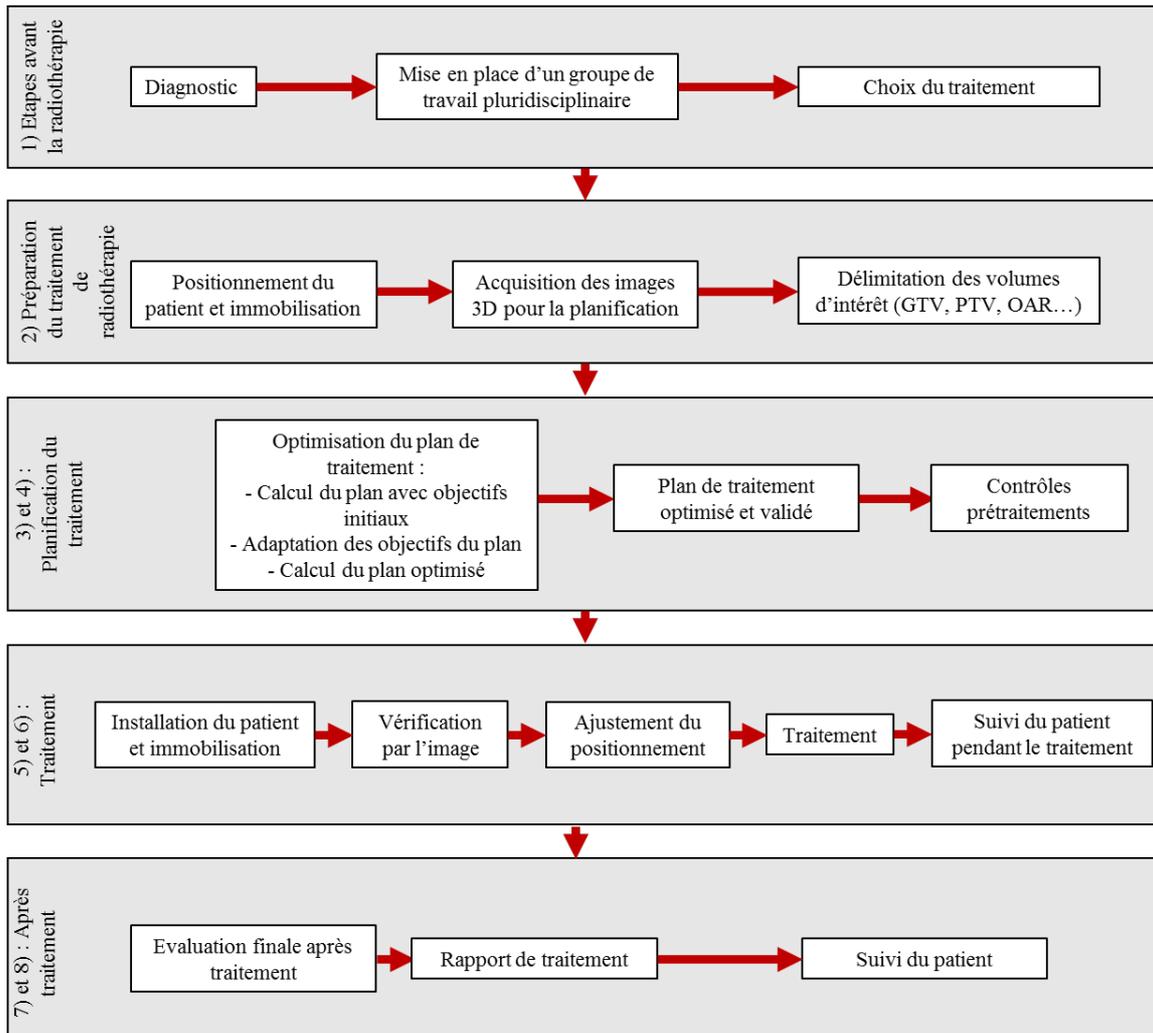


Figure 1.2. Représentation schématique des étapes de prise en charge du patient lors d'un traitement de radiothérapie

Ensuite, le volume cible (cellules tumorales) et les organes à risque sont segmentés sur ces images. Les doses sont finalement calculées et optimisées avec le TPS afin de satisfaire les objectifs cliniques de couverture du volume cible et de sauvegarde des organes sains. Après validation du plan de traitement, des images du patient appelées DRR basées sur les images CT et simulant les acquisitions d'imagerie en salle de traitement sont reconstruites. Elles permettent *a posteriori* le recalage du patient sur la table de traitement dans sa position lors de l'acquisition des images CT. Enfin, les données sont transférées sur la console de l'accélérateur médical utilisé pour le traitement. Avant le début des soins, des contrôles prétraitements sont effectués visant à valider les performances de l'accélérateur pour délivrer les doses selon le plan défini. Après validation, le traitement peut commencer : le patient est traité avec les séances programmées *a priori* et son évolution est suivie au fur et à mesure.

## 1.2. Les grandeurs et concepts utilisés en radiothérapie

### a. Principes physiques

Les principes physiques d'intérêt en radiothérapie externe utilisant des faisceaux de photons sont les interactions des photons provenant de l'accélérateur médical dans les tissus du patient et dans les éléments composant la tête de l'accélérateur. Ces interactions sont à l'origine des dommages « directs » à

l'ADN et de la radiolyse de l'eau responsables des effets sur les tissus biologiques. La probabilité de survenue de ces interactions dépend à la fois de l'énergie du photon incident et de la nature de la matière cible qui est caractérisée par son numéro atomique  $Z$ .

L'effet photoélectrique concerne les photons de faible énergie (énergie inférieure à 100 keV). Cette interaction correspond à une absorption complète du photon incident qui transmet la totalité de son énergie à un électron du cortège qui est alors éjecté.

L'effet Compton est l'interaction photon-matière prédominante pour les énergies des photons utilisés pour les faisceaux de radiothérapie. Dans ce cas, le photon incident interagit avec un électron du milieu lui cédant une partie de son énergie. L'électron est alors éjecté et le photon est diffusé avec une énergie inférieure c'est-à-dire que sa trajectoire est déviée.

Finalement, la création de paires est une interaction engendrant la création d'un couple électron-positron à partir d'un unique photon énergétique. Cette réaction se produit pour des photons d'une énergie minimale de 1,022 MeV, soit le double de l'énergie de masse au repos d'un électron (511 keV).

Les électrons générés par les interactions des photons dans la matière vont ensuite transférer leur énergie par collisions avec les électrons du milieu générant l'excitation et l'ionisation de la matière.

## **b. Grandeurs caractérisant les dépôts d'énergie**

Les grandeurs utilisées pour la dosimétrie des rayonnements ionisants ont été définies dans le rapport 85 de l'ICRU [ICRU, 2011].

### **i. Fluence**

La fluence  $\Phi$  est une grandeur caractérisant les faisceaux de particules. La fluence en un point est le quotient du nombre total de particules  $dN$  traversant la sphère élémentaire centrée sur ce point, par la surface  $dS$  de la section diamétrale. Elle s'exprime en  $m^{-2}$  et est calculée selon l'équation (1.1).

$$\Phi = \frac{dN}{dS} \quad (1.1)$$

### **ii. Kerma**

Le Kerma (Kinetic Energy released per Unit MAAss) est une grandeur macroscopique caractéristique des interactions des particules indirectement ionisantes c'est-à-dire des particules non chargées. Elle représente l'énergie transférée aux électrons secondaires par les particules indirectement ionisantes par unité de masse (équation (1.2)). Cette grandeur s'exprime en  $J.kg^{-1}$  ou gray (Gy).

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (1.2)$$

### **iii. Dose absorbée**

Dans la matière, les électrons générés lors des interactions des photons sont à l'origine de dépôts d'énergie élémentaires. Ces dépôts d'énergie proviennent d'événements divers tels que des excitations ou ionisations. La dose absorbée représente la moyenne macroscopique des énergies déposées par les électrons dans une sphère élémentaire par unité de masse. Elle est exprimée en  $J.kg^{-1}$  ou gray (Gy) selon l'équation (1.3). Cette grandeur est une grandeur définie à la fois pour les faisceaux de photons et de particules chargées. La dose absorbée est une grandeur physique qui ne prend pas en compte les effets des rayonnements ionisants sur les tissus ni le fractionnement de l'irradiation. Les prescriptions médicales pour les traitements de radiothérapie sont exprimées en dose absorbée par fraction.

$$D = \frac{dE_a}{dm} \quad (1.3)$$

#### iv. « Biologically Effective Dose » (BED)

La dose efficace biologique ou BED [Jones *et al.*, 2000] est une grandeur basée sur la dose absorbée qui permet de prendre en compte en radiothérapie le régime de fractionnement utilisé pendant le traitement de radiothérapie et la radiosensibilité des tissus biologiques. Ce concept s'appuie sur le modèle de survie cellulaire linéaire quadratique [Rossi and Kellerer, 1972]. Ce modèle décrit la survie cellulaire selon l'équation (1.4) :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (1.4)$$

Où  $S$  est la probabilité de survie cellulaire,  $\alpha$  représente la probabilité d'un événement léthal pour la cellule,  $\beta$  la probabilité de survenue d'un événement subléthal et  $D$  la dose absorbée par les cellules. Le rapport  $\alpha/\beta$  correspond à la dose pour laquelle la mort cellulaire est due en proportion égale aux dommages létaux et à l'accumulation de dégâts sublétaux. Ce rapport est spécifique de chaque tissu et dépend de ses propriétés biologiques de réparation.

La BED, exprimée en gray (Gy), est alors calculée comme suit (équation (1.5)) :

$$BED = nD \left(1 + \frac{D}{\frac{\alpha}{\beta}}\right) \quad (1.5)$$

Où  $n$  est le nombre de fractions du traitement et  $D$  la dose délivrée pour une fraction du traitement. Cette grandeur est utilisée en clinique pour optimiser la dose par fraction et le nombre de fractions par rapport aux effets sur les tissus biologiques.

#### v. Dose équivalente et dose efficace

Dans le domaine de la radioprotection, les doses absorbées exprimées en gray (Gy) sont converties en dose équivalente conventionnellement notée  $H$  et en dose efficace  $E$ . Ces deux grandeurs sont exprimées en sievert (Sv). La dose équivalente permet de prendre en compte l'effet radiologique des particules par un facteur caractéristique des rayonnements mis en jeu noté  $w_R$ . La dose efficace est basée sur la dose équivalente mais considère en plus la radiosensibilité spécifique à chaque organe en appliquant un facteur de pondération tissulaire noté  $w_T$  [CIPR 60, 1991 ; CIPR 92, 2003 ; CIPR 103, 2007].

#### c. Volumes d'intérêt en radiothérapie

A l'ère de la planification de radiothérapie en 3D, la prescription de la dose est effectuée sur un ou plusieurs volumes. Il est alors nécessaire de définir précisément les volumes d'intérêt sur les images des patients avant le début du traitement. En amont du traitement, les distributions de dose volumiques sur ces structures et les plans de traitement sont évalués à l'aide du TPS en réalisant une analyse quantitative des histogrammes dose-volume (HDV).

En clinique, le radiothérapeute ou l'oncologue a la responsabilité du contournage des volumes cibles alors que les organes à risque peuvent être délimités par le médecin mais également par le physicien médical ou le dosimétriste. Comme ces volumes sont contournés manuellement sur les images du patient, il existe une importante variation inter-opérateur. Les différents volumes d'intérêt clinique ont été définis par l'ICRU [ICRU, 1993 ; ICRU, 1999 ; ICRU, 2010]. Ces volumes sont présentés sur la [Figure 1.3](#).

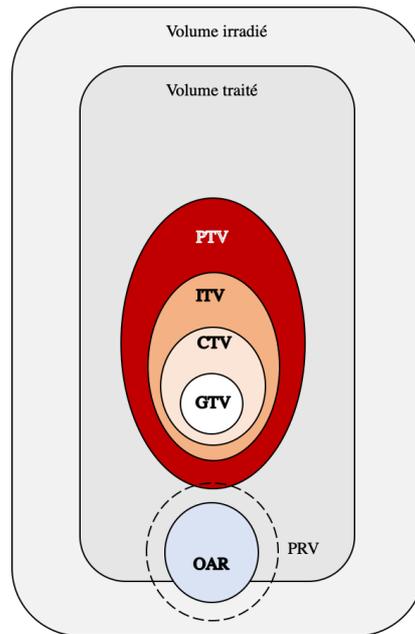


Figure 1.3. Représentation des volumes d'intérêt en radiothérapie

Le GTV (Gross Tumour Volume) représente la localisation de la masse tumorale visible sur les images du patient. La délimitation de ce volume peut nécessiter l'utilisation de différentes modalités d'imagerie en fonction de sa densité, de sa localisation et de son extension.

Le CTV (Clinical Target Volume) est le volume de tissus comprenant la masse du GTV visible auquel une marge clinique a été ajoutée afin de prendre en compte d'éventuelles invasions de cellules malignes non visibles sur les images. C'est ce volume qui doit être traité de manière adéquate afin de soigner le patient. Ces deux premiers volumes sont basés sur des considérations médicales.

L'ITV (Internal Target Volume) est un volume basé sur l'ajout d'une marge autour du CTV permettant de compenser les mouvements physiologiques prédéterminés du CTV ainsi que des variations de taille, de forme et de position de ce volume pendant le traitement. Un exemple notable de l'utilisation de cette marge est lors de traitements pulmonaires durant lesquels la tumeur va se déplacer en fonction du cycle respiratoire. Cette délimitation n'est pas systématiquement utilisée.

Le PTV (Planning Target Volume) est basé sur un concept géométrique qui a été introduit afin de mener à bien le traitement : il est créé afin de mettre en forme les distributions de dose de sorte que la dose prescrite soit correctement délivrée au CTV. La marge permettant de passer du CTV au PTV est basée sur des considérations d'erreurs systématiques et aléatoires et prend en compte la pénombre des faisceaux. Lors de la planification de traitement, la dose est prescrite au PTV et l'évaluation du plan est basée sur la couverture de ce volume. En fractionnement classique, la dose prescrite est conventionnellement de 2 Gy par fraction délivrée en environ 35 fractions.

Le volume traité est le volume de tissus inclus dans une isodose sélectionnée par le radiothérapeute, cette isodose est définie comme le niveau de dose permettant d'atteindre l'objectif du traitement soit l'élimination de la tumeur. Le volume irradié est le volume de tissus qui reçoit une dose considérée significative par rapport aux tolérances des tissus sains [Purdy, 2008].

Les OAR (Organs at Risk) sont des organes dont la proximité à la tumeur et la sensibilité radiologique sont telles que des limites de dose doivent être respectées en lien avec leur tolérance. Ces organes sont susceptibles de recevoir des niveaux de dose intermédiaires pendant le traitement : entre 5 et 50 Gy environ. Ces volumes peuvent considérablement influencer la planification du traitement et même la dose planifiée.

Le PRV (Planning Organ at Risk Volume) est un contour géométrique délimité autour d'un OAR permettant d'épargner au mieux cet organe. Les contraintes dose-volume de l'organe sont appliquées de la même manière au PRV.

Le RVR (Remaining Volume at Risk) est défini par la différence entre le volume contenu dans le contour externe du patient et les volumes du ou des CTV et des OARs contourés sur les coupes qui ont été acquises. Ce volume présente un intérêt clinique pour l'optimisation d'autant plus important lorsque des faisceaux non coplanaires ou non isocentriques sont utilisés. En effet, s'il n'est pas pris en compte, il pourrait exister des régions irradiées à de hauts niveaux de doses dans le patient qui pourraient ne pas être détectées. Ce volume peut également être utilisé pour évaluer des effets à long terme dus au traitement de radiothérapie.

## d. Dépôt de la dose en radiothérapie

### i. Dose délivrée au sein des faisceaux de traitement

Les dépôts de dose ayant lieu dans le patient irradié par un faisceau de radiothérapie externe sont représentés sur la [Figure 1.4](#). En un point situé dans le champ, la dose est la somme des contributions suivantes [Mayles *et al.*, 2007] :

- Énergie déposée à la suite de la première interaction des photons du faisceau avec le patient : c'est la dose primaire qui peut représenter plus de 70% de la dose.
- Énergie déposée par les électrons générés par des photons ayant déjà interagi au moins une fois au sein du patient par diffusion Compton : il s'agit de la dose déposée par le diffusé dans le patient. Cette énergie peut être déposée en dehors des limites géométriques du champ d'irradiation. Cette contribution est proportionnelle à la taille de champ et peut atteindre 30% de la dose déposée.
- Énergie déposée par les électrons mis en mouvement dans le patient par des photons ayant interagi dans les composants de la tête de l'accélérateur au préalable : il s'agit du rayonnement diffusé de la tête qui peut dans certains cas représenter 5 à 10% de la dose dans le champ.
- Énergie déposée par des électrons générés dans la tête et atteignant le patient appelés électrons de contamination. Il s'agit d'un dépôt de dose superficiel jusqu'à la profondeur de mise en équilibre électronique correspondant au parcours maximal des électrons dans le milieu.

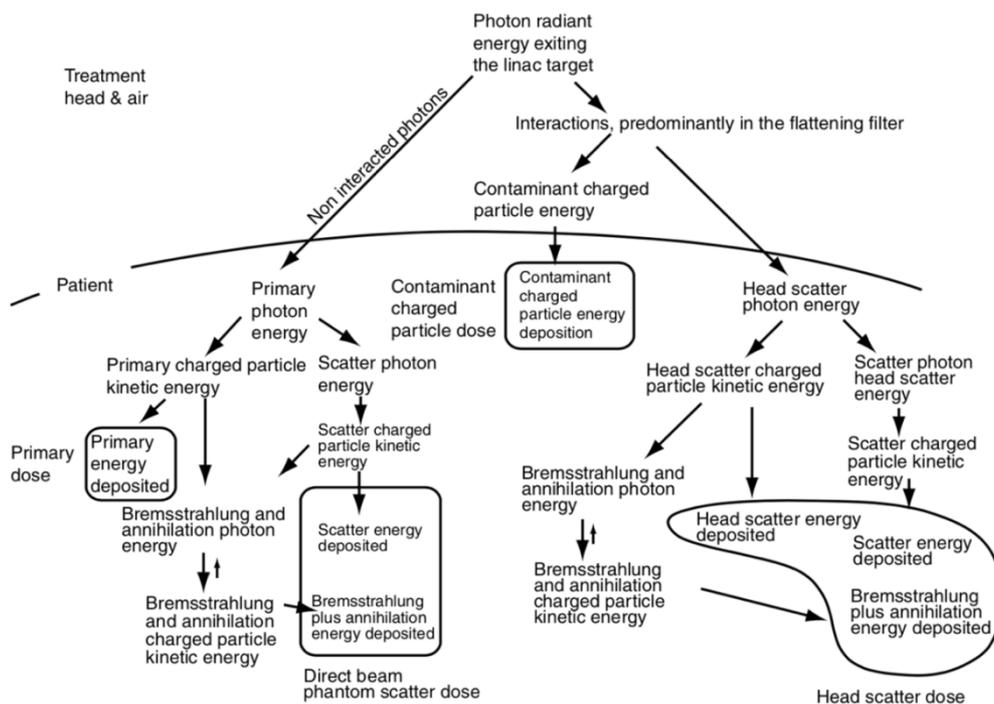


Figure 1.4. Schéma représentant les interactions ayant lieu dans le patient menant au dépôt de la dose [Ahnesjö and Aspradakis, 1999]

## ii. Doses secondaires délivrées aux tissus sains

L'irradiation des tissus sains en radiothérapie est inévitable [Kry *et al.*, 2005b ; Joosten *et al.*, 2011]. En effet, à la dose provenant des faisceaux primaires traversant le patient, s'ajoutent les sources secondaires de rayonnement suivantes (Figure 1.5) :

- Rayonnement diffusé dans le patient à partir du faisceau primaire qui prédomine dans les zones situées à proximité du champ et diminuant lorsque la taille de champ diminue [Sharma *et al.*, 2006 ; Xu *et al.*, 2008] ;
- Rayonnement diffusé dans les éléments de la tête de l'accélérateur, notamment dans les collimateurs et le cône égalisateur, qui sort de la tête par l'ouverture du champ mais atteint le patient en dehors du faisceau. Ce rayonnement est indépendant de la taille de champ et est caractéristique des composants de la tête ;
- Rayonnement de fuite traversant les éléments de la tête sans interagir ;
- Production de photo-neutrons par interactions photonucléaires dans les matériaux de numéro atomique Z élevé dans la tête de l'accélérateur pour des énergies supérieures à 8 MeV. Ce rayonnement neutronique doit être comptabilisé avec les facteurs de pondérations  $w_R$  adaptés lors du calcul de doses équivalentes dépendant de son énergie. Devant l'utilisation généralisée aujourd'hui des faisceaux de 6 MV, cette composante ne sera pas développée dans cet état de l'art.

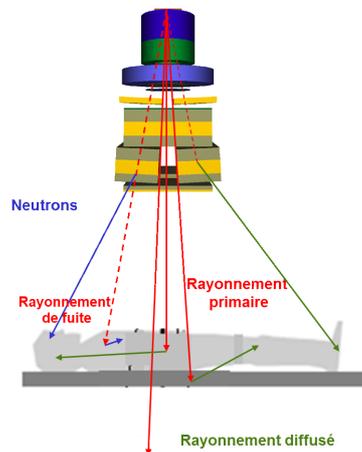


Figure 1.5. Représentation des différentes contributions à la dose secondaire en radiothérapie [Bessières, 2013]

En plus de ces doses, s'ajoutent les doses d'éventuelles précédentes irradiations thérapeutiques et les doses des examens radiologiques de diagnostic, de planification, de repositionnement lors du traitement et de suivi du patient pendant et après la radiothérapie.

## 1.3. Techniques conventionnelles et modernes de radiothérapie

### a. La radiothérapie conformationnelle 3D

La radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D) est une technique de radiothérapie dite conventionnelle qui constitue aujourd'hui la base des pratiques en radiothérapie en France. Cette technique a été introduite en France au début des années 1990 grâce à la généralisation de l'imagerie 3D anatomique telle que le scanner CT et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ainsi que celle de l'imagerie fonctionnelle de tomographie par émission de positon (TEP). Ces avancées dans le domaine de l'imagerie médicale ont permis une meilleure visualisation des volumes à traiter. Les progrès informatiques ont généré la mise en

place de la simulation virtuelle du patient et des dépôts de dose en 3 dimensions en un temps adapté aux exigences de la clinique. Les traitements de radiothérapie conformationnelle sont réalisés avec plusieurs faisceaux fixes et la forme des champs est personnalisée au volume cible à l'aide d'un système de collimation multi-lames (MLC) (Figure 1.6). Les lames mobiles du collimateur ont une position fixe pour chacun des faisceaux et permettent de protéger au mieux les tissus sains adjacents par réduction des faisceaux en comparaison aux champs carrés utilisés en radiothérapie standard.



Figure 1.6. Représentation en « beam eye view » de la forme du champ personnalisée au volume cible par un MLC

L'optimisation de la dose au volume cible et aux organes à risque réalisée avec le TPS se fait par planification directe avec cette technique. Cela consiste à choisir en premier lieu les faisceaux utilisés en termes d'orientation, d'ouverture des lames, de pondération et d'accessoires placés sur le faisceau (filtre en coin par exemple). Ensuite, la distribution de dose résultante est calculée. Pour satisfaire les objectifs de dose prescrits sur le volume cible ou les contraintes sur les organes à risque, le paramétrage des faisceaux effectué en amont est modifié et une nouvelle distribution de dose est calculée jusqu'à obtenir un plan optimal.

## **b. Les techniques de radiothérapie avancée**

### **i. Présentation des techniques**

Les techniques avancées de radiothérapie permettent un gain en précision important sur la distribution de la dose et une meilleure conformation de la dose à la tumeur (Figure 1.7) en comparaison avec les techniques conventionnelles. Cette personnalisation de la forme des isodoses au volume cible permet le traitement de volumes tumoraux complexes de formes irrégulières ou concaves. En conséquence, ces techniques nouvelles permettent de délivrer des doses plus importantes au PTV tout en épargnant de manière plus optimale les tissus sains situés à proximité de la tumeur. Les progrès technologiques associés à ces techniques sont la modulation d'intensité des faisceaux de traitement c'est-à-dire une modulation de la fluence des photons au sein du faisceau (Figure 1.8) et l'utilisation de la planification virtuelle inverse. Cette dernière consiste à sélectionner les paramètres de la distribution de dose souhaitée en termes de dose prescrite et de couverture de la cible et également en termes de contraintes de dose sur les organes à risque. Le TPS calcule ensuite les faisceaux de traitement nécessaires pour satisfaire au mieux ces critères. Si l'utilisateur juge le plan non acceptable, il peut modifier les contraintes fixées ou modifier la balistique c'est-à-dire le nombre et l'orientation des faisceaux. Cette optimisation est réalisée de manière itérative. La modification de la modulation des faisceaux pour satisfaire les contraintes est réalisée de manière automatique par le logiciel. Finalement, les traitements sont suivis par

l'imagerie embarquée permettant le repositionnement précis du patient par rapport à la planification avant et pendant le traitement.

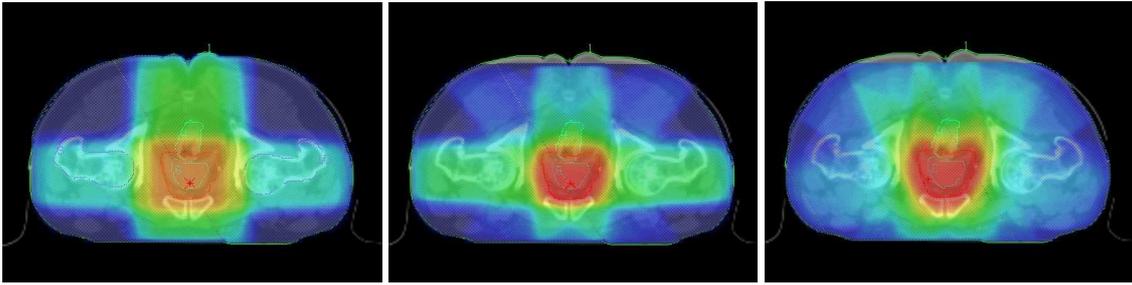


Figure 1.7. Distributions de dose obtenues en radiothérapie standard (gauche), en radiothérapie conformationnelle 3D (milieu) et en radiothérapie avec modulation d'intensité (droite) pour un traitement de la prostate

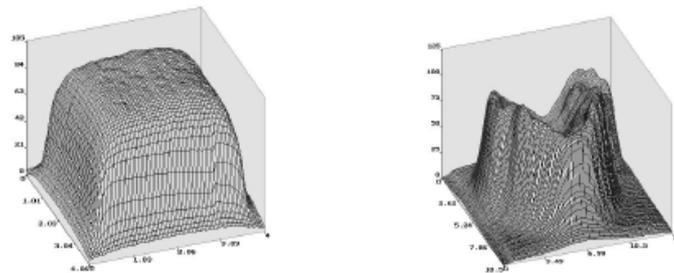


Figure 1.8. Profil de fluence d'un faisceau conventionnel (gauche) et d'un faisceau modulé en intensité (droite)

La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité ou RCMI est la technique avancée présentant le moins de complexité. Elle est utilisée massivement en France depuis les années 2000 et elle s'est largement généralisée : en 2014, 88% des centres français réalisent des traitements de RCMI [Rapport INCa, 2014]. La modulation de la fluence de chaque faisceau est réalisée par le déplacement des lames du MLC contrôlé par ordinateur selon la planification réalisée *a priori* (Figure 1.9). Lors du traitement, le bras de l'accélérateur ou « gantry » prend différentes positions autour du patient, délivrant alors plusieurs faisceaux présentant des incidences différentes. Deux modes de traitement existent : « sliding window » avec le mouvement des lames pendant l'irradiation ou « step and shoot » avec l'arrêt de l'irradiation pendant le mouvement des lames.

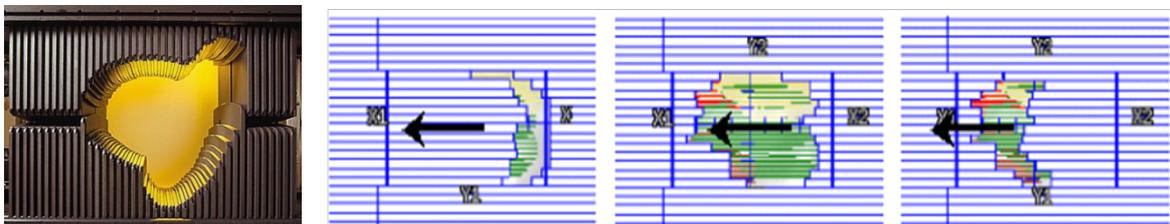


Figure 1.9. Collimateur multi-lames (gauche) et déplacement des lames du MLC pendant le traitement (droite)

L'arthérapie volumétrique par modulation d'intensité (ou VMAT en anglais) permet de délivrer des traitements complexes sur un ou plusieurs arcs (ou demi-arcs) durant lequel le bras effectue une rotation continue autour du patient (Figure 1.10). Cette technique est réalisée avec les accélérateurs conventionnels. Le débit de dose, la vitesse de rotation du bras, la rotation du collimateur et la vitesse de déplacement des lames sont ajustés préalablement par ordinateur afin d'optimiser le dépôt de dose. En France, fin 2013, 41% des centres de radiothérapie possèdent cette technique [Rapport INCa, 2014].

La tomothérapie hélicoïdale permet de délivrer le traitement coupe par coupe avec une rotation de la tête de l'accélérateur simultanée à la translation de la table sur laquelle est positionné le patient. Ces mouvements sont effectués en continu pendant toute l'irradiation. Le traitement est délivré à l'aide d'un faisceau fin en éventail modulé en intensité qui est suivi par l'imagerie réalisée par le scanner mégavolt (MV CT) présent sur l'appareil dédié (Figure 1.10).

Pour toutes ces techniques à modulation d'intensité, les traitements sont conventionnellement réalisés avec des faisceaux de photons de tension accélératrice 6 MV [Cosset *et al.*, 2019].



Figure 1.10. Principe de la radiothérapie VMAT (gauche) et de la tomothérapie hélicoïdale (droite)

Enfin, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques est apparue dans les années 1950 pour le traitement de cibles intracrâniennes. Dans ce cas, le traitement est délivré de manière hypofractionnée (généralement 5 fractions ou moins) avec d'importantes doses par fractions contrairement aux traitements normo-fractionnés. Ces dernières années, la technique a profité de l'évolution des techniques de traitements guidés par l'imagerie simultanée et de l'amélioration de la balistique jusqu'à des précisions submillimétriques pour s'étendre aux traitements de petites cibles extra-crâniennes inopérables et notamment pulmonaires sous l'acronyme SBRT : « stereotactic body radiation therapy » [Xu *et al.*, 2008]. Les traitements sont délivrés par une multitude de mini faisceaux souvent non coplanaires. Cette technique permet notamment un excellent contrôle du volume irradié avec des gradients de dose importants, une très haute conformité de la dose au volume cible et un suivi en temps réel des tumeurs mobiles. Initialement mise en place pour le traitement des tumeurs de stade précoce, elle est aujourd'hui de plus en plus utilisée dans le cas de ré-irradiation à la suite d'une rechute tumorale ou de l'apparition d'une métastase (pulmonaire notamment) en raison de la réduction de la superposition des volumes irradiés qu'elle permet en comparaison à une radiothérapie conventionnelle [Peulen *et al.*, 2011]. Les machines utilisées aujourd'hui pour réaliser ces traitements sont le Cyberknife (Accuray), le Gamma-knife (Elekta) ou un accélérateur linéaire conventionnel avec des collimateurs spécifiques (collimateurs coniques ou mini-MLC) (Figure 1.11).



Figure 1.11. Appareils dédiés à la radiothérapie stéréotaxique : le Cyberknife (gauche) et le Gamma-knife (droite)

## ii. Problématique liée aux techniques avancées

En comparaison avec les techniques conventionnelles de radiothérapie, la modulation d'intensité des faisceaux nécessite une augmentation du temps d'irradiation de chaque faisceau afin de délivrer une même dose au volume cible. Cliniquement, cela se traduit par une augmentation du nombre d'unité moniteur (UM) total des traitements. L'unité moniteur est une unité machine qui paramètre la durée de l'irradiation et donc la dose délivrée. La tête des accélérateurs linéaires contient deux chambres d'ionisation mesurant le débit de dose du faisceau généré. La sensibilité électronique de ces chambres est ajustée pour que 1 UM corresponde à une dose de 1 cGy délivrée dans les conditions de référence c'est-à-dire dans l'eau sur l'axe pour une taille de champ de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  à une distance source-point de mesure de 100 cm. La RCMI engendre une augmentation du nombre d'UM de 2 à 10 fois par rapport à la radiothérapie conformationnelle 3D [Followill *et al.*, 1997 ; Reft *et al.*, 2006]. Les deux modes de RCMI génèrent également des nombres d'UM très différents : [Sharma *et al.*, 2006] rapportent qu'en « sliding window » 14 fois plus d'UM est nécessaire qu'en « step and shoot » pour délivrer la même dose. De même, la tomothérapie nécessite environ 15 fois plus de temps de faisceau que la radiothérapie conventionnelle pour délivrer une même dose [Meeks *et al.*, 2002 ; Ramsey *et al.*, 2006 ; Balog *et al.*, 2005]. Cette augmentation du nombre d'UM nécessaire pour délivrer le traitement entraîne une augmentation de la quantité de rayonnement diffusé provenant de la tête et la fuite photonique. [Howell *et al.*, 2006] et [Kry *et al.*, 2005a] rapportent notamment que cette irradiation augmente linéairement avec le nombre d'UM du traitement. Cela augmente alors la dose périphérique délivrée à distance du volume cible pendant le traitement et donc le volume de tissus recevant de faibles doses [Purdy, 2008]. Dans le reste du manuscrit, le terme « faible dose » fait référence aux doses inférieures à 5% de la dose prescrite.

De plus, l'augmentation de la conformation est réalisée grâce à la multiplication des incidences des faisceaux convergeant vers le volume cible à la fois dans le cas de faisceaux fixes pour la RCMI, de la stéréotaxie au Cyberknife et au Gammaknife ou lors d'un traitement en arc continu en VMAT. Les nombreux faisceaux contribuent donc à augmenter, en comparaison avec les techniques conventionnelles, le volume de tissus sains irradiés [Petti *et al.*, 2006] notamment pour des distances inférieures à 40 cm du PTV [Zorlu *et al.*, 2013] (Figure 1.12). Bien que la dose périphérique soit définie comme la dose délivrée en dehors des faisceaux de traitement [Purdy, 2008], [Petti *et al.*, 2006] montrent qu'il est également pertinent de considérer les doses délivrées par les faisceaux lors de l'étude des doses délivrées par les techniques modernes de radiothérapie ; particulièrement au Cyberknife qui délivre de nombreux faisceaux obliques entrant et sortant du patient. Ces auteurs montrent que le volume recevant des faibles doses est alors environ 4 fois plus important que celui d'un traitement de RCMI.

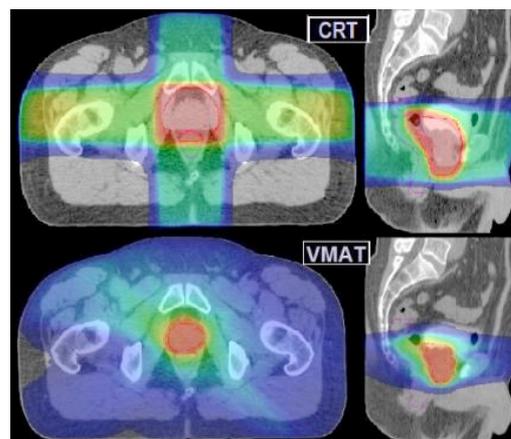


Figure 1.12. Distributions de dose pour un traitement de la prostate en radiothérapie conventionnelle (haut) et en VMAT (bas) [Stokkevag *et al.*, 2015]

### iii. Imagerie simultanée en salle de traitement

La radiothérapie réalisée sur des accélérateurs linéaires modernes est basée sur une utilisation de l'imagerie médicale embarquée c'est-à-dire disponible en salle de traitement et réalisable avec le patient placé sur la table de l'accélérateur. L'imagerie permet d'améliorer la précision du dépôt de dose au volume cible en minimisant les erreurs de positionnement du patient. Cela se traduit alors cliniquement par une réduction des marges autour du volume cible. Les techniques d'imagerie embarquée utilisées aujourd'hui sont :

- Scanner MV sur l'appareil de tomothérapie,
- Imagerie kV en 2D pour le Cyberknife avec des directions orthogonales ou avec des incidences variées avec les accélérateurs conventionnels Clinac et TrueBeam (Varian),
- Imagerie kV avec acquisition de type scanner (CBCT) permettant la reconstruction 3D sur les accélérateurs conventionnels.

Ces systèmes d'imagerie vont inévitablement exposer les patients à une dose supplémentaire sur un volume important de tissus [Nobah *et al.*, 2014 ; Murphy *et al.*, 2007]. En effet, bien que les faisceaux d'imagerie soient centrés sur le volume cible d'intérêt pour sa localisation, ils sont suffisamment larges pour permettre la visualisation anatomique des tissus et structures situés à proximité. Le dépôt de doses alors effectué est uniforme et couvre un volume de tissus important (Figure 1.13) [Waddington and McKenzie, 2004 ; Murphy *et al.*, 2007]. Ces doses cumulées ne sont pas comptabilisées dans le plan de traitement et ne sont donc pas rapportées par les TPS. Cependant, ces doses, bien que négligeables dans les zones de traitement car représentant seulement 1% de la contribution en dose, ne le sont plus dans les régions de faibles doses où elles peuvent contribuer à hauteur de 10 à 40% à la dose délivrée [Siiskonen, 2016]. Le rapport du TG 75 de l'AAPM [Murphy *et al.*, 2007] montre qu'une acquisition de CBCT représente entre 30 et 50 mGy délivrés par fraction. Il précise également que les clichés réalisés en kV déposent beaucoup de dose à la peau qui vont s'ajouter aux doses thérapeutiques. [Tien *et al.*, 2014] montrent que le nombre d'images réalisées lors d'un traitement au Cyberknife dépend grandement de la localisation tumorale et du nombre de fractions planifiées et que la dose peut atteindre 3 Gy à la peau dans certains cas. Pour finir, [Murphy *et al.*, 2007] conseillent d'optimiser les doses liées à l'imagerie en fonction des cas avec des précautions particulières pour les patients jeunes plus radiosensibles et pour les jeunes filles en raison du manque du recul concernant l'impact d'une telle irradiation sur les tissus.

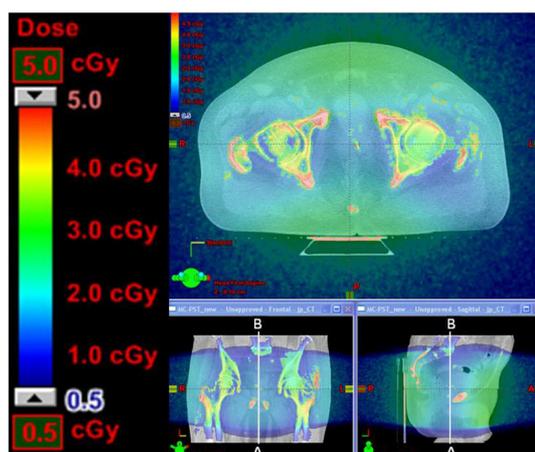


Figure 1.13. Distribution de dose délivrée par l'imagerie embarquée de type kV-CBCT [Ding *et al.*, 2018]

## **2. Effets des rayonnements sur les tissus et modèles de risque**

### **2.1. Effets secondaires liés à l'irradiation des tissus**

#### **a. Généralités**

L'irradiation des tissus lors d'un traitement de radiothérapie peut mener à divers effets sur le patient après le traitement. Les effets secondaires survenant après irradiation peuvent apparaître de manière précoce, c'est-à-dire dans les six premiers mois suivant le traitement ou tardivement. Ils sont classés en deux catégories : les effets déterministes et les effets stochastiques. Les effets déterministes sont caractérisés par le fait qu'ils surviennent de manière certaine lorsque le tissu reçoit une dose supérieure à une certaine valeur seuil connue. C'est sur ce principe qu'est basé la prescription de dose en radiothérapie afin de détruire les tissus tumoraux tout en délivrant des doses aux organes sains inférieures à leur seuil de radiosensibilité. Au contraire, les effets stochastiques surviennent de manière aléatoire sans seuil de dose. La détermination des facteurs augmentant le risque de développer un effet stochastique se base sur des études épidémiologiques regroupant les données des patients pour d'importantes cohortes. Ces études permettent d'établir la corrélation statistiquement significative entre l'observation d'effets après irradiation et des facteurs liés aux patients eux-mêmes tels que l'âge, le sexe ou d'éventuelles prédispositions génétiques ou environnementales ou liés au traitement tels que les niveaux de dose reçus, la distribution de la dose dans les organes ou la chimiothérapie concomitante.

Les études portant sur les effets secondaires à moyen et long terme des traitements de radiothérapie se concentrent principalement sur la survenue de seconds cancers [Berrington de Gonzalez *et al.*, 2013]. Un second cancer est un cancer apparaissant plusieurs années après le traitement du premier cancer et présentant une histologie différente [Cahan *et al.*, 1948]. En effet, il a été montré qu'il existe un excès de seconds cancers chez les patients longtemps après un traitement de radiothérapie [Brenner *et al.*, 2000 ; Tubiana, 2009 ; Travis *et al.*, 2012]. Ce risque est supérieur d'un facteur 1,1 à 3 par rapport à la population générale [Curtis *et al.*, 2006]. Il est beaucoup plus important chez l'enfant : il est dans ce cas 5 à 10 fois supérieur à celui de la population générale [de Vathaire *et al.*, 1999 ; Chargari *et al.*, 2013 ; Cosset *et al.*, 2016]. Bien que les seconds cancers surviennent majoritairement dans les zones irradiées à des doses intermédiaires (supérieures à 5 Gy) [Diallo *et al.*, 2009 ; Chargari *et al.*, 2013], l'irradiation des tissus à des faibles doses de l'ordre de 50-100 mSv a également été corrélée à une augmentation du risque de développer des seconds cancers de la prostate [Brenner *et al.*, 2003] ou pulmonaire [Travis *et al.*, 2002]. De plus, de nombreux autres effets à moyen et long terme ont été démontrés et soulèvent de plus en plus de préoccupations tels que des lésions cardiaques [Tukenova *et al.*, 2010, Bouillon *et al.*, 2011, Castellino *et al.*, 2011], des cataractes [Hall *et al.*, 1999] ou du diabète [de Vathaire *et al.*, 2012]. Devant l'augmentation de l'espérance de vie des patients après le traitement, il devient particulièrement pertinent d'estimer les risques encourus à moyen et long termes.

#### **b. Effets secondaires associés à la radiothérapie externe avancée**

Comme détaillé en section 1.3.b., les techniques modernes de radiothérapie modifient considérablement la distribution de la dose dans le patient. Cette modification génère notamment d'importants gradients de dose sur les organes proches du PTV et une augmentation significative du volume de tissus irradié à faibles doses c'est-à-dire inférieures à 5 Gy. Le recul clinique sur l'effet de l'irradiation d'un large volume à faible dose reste aujourd'hui encore limité compte tenu de la généralisation récente des techniques modernes et de l'apparition tardive des seconds cancers (approximativement 10 ans après le premier diagnostic) [Journy *et al.*, 2019]. Ainsi, des relations dose-réponse établies à partir d'anciennes techniques de radiothérapie et de modèles cellulaires sont utilisées pour prédire les risques associés aux techniques avancées. De nombreuses études prédisent une augmentation du risque de complications radio-induites

[Brenner *et al.*, 2000 ; Pearce *et al.*, 2012 ; Chargari *et al.*, 2013] notamment du risque de seconds cancers [Purdy, 2008 ; Stathakis *et al.*, 2007] avec les techniques avancées en comparaison avec la radiothérapie conventionnelle. [Hall and Wu, 2003] rapportent que le passage des techniques conventionnelles à la RCMI pourrait potentiellement doubler l'incidence de seconds cancers pour les patients survivant 10 ans après le traitement et de manière encore plus importante pour une plus longue survie ou pour les plus jeunes patients. De même, [Schneider *et al.*, 2006] ont montré, en utilisant un modèle de risque linéaire-exponentiel avec un plateau dose/réponse, qu'un traitement de la prostate effectué par RCMI à 6 MV augmente de 15% le risque de seconds cancers en comparaison à un traitement conventionnel. Ils ont également montré que les risques augmentent jusqu'à 20% et 60% pour des traitements de RCMI effectués à 15 MV ou 18 MV. Finalement, [Followill *et al.*, 1997] ont estimé que la probabilité de survenue de seconds cancers associée à un traitement de tomothérapie est multipliée par deux par rapport à un traitement de RCMI.

## **2.2. Effets secondaires radio-induits : étude de deux cas**

### **a. Le cas de l'irradiation pulmonaire**

En France en 2012, le cancer du poumon représente chez l'homme 14% des nouveaux cas diagnostiqués et 25% des décès par cancer devenant ainsi le cancer ayant le plus haut pourcentage de mortalité et chez la femme 7% des nouveaux cas diagnostiqués et 13% des décès par cancer [INSERM ; Rapport INCa, 2018]. Il existe deux grandes familles de cancers pulmonaires : 80 à 85% des cancers du poumon sont des cancers dit « non à petites cellules » (non-small cell lung cancer NSCLC en anglais) ; le deuxième type de cancer du poumon appelé cancer « à petites cellules » est plus rare (10 à 15%).

Aujourd'hui le traitement des tumeurs pulmonaires par radiothérapie stéréotaxique est considéré dans le traitement des tumeurs NSCLC de stade précoce inopérables en raison de leur localisation ou de la mauvaise condition de santé du patient [Timmerman *et al.*, 2006 ; Kang *et al.*, 2015]. Avant l'apparition de cette option de traitement, les tumeurs pulmonaires étaient difficilement traitables par radiothérapie car elle entraînait alors de grandes complications notamment en raison d'un mauvais contrôle tumoral local résultant en une survie à 5 ans de seulement 20 à 30% [Kang *et al.*, 2015], en de nombreuses rechutes et en un nombre important de seconds cancers [Kelly *et al.*, 2010]. Il est important de noter que la radiothérapie externe thoracique était utilisée pour soigner 70% des patients atteints de cancer pulmonaire [Kelly *et al.*, 2010]. Aujourd'hui, la stéréotaxie est également de plus en plus utilisée pour irradier des petites tumeurs après rechute [Peulen *et al.*, 2011 ; Wu *et al.*, 2003] et pour traiter des métastases pulmonaires [Jo *et al.*, 2014 ; Yamashita *et al.*, 2007] mais aussi pour traiter des patients opérables [Nakamura *et al.*, 2016]. En effet, l'hypofractionnement utilisé en stéréotaxie permet de délivrer une dose très efficace biologiquement [Zimmermann *et al.*, 2006].

#### **i. Les complications**

L'irradiation pulmonaire est la cause de multiples complications précoces ou tardives chez le patient. Ces complications ont été également observées après les traitements mettant en œuvre les techniques modernes, notamment en conditions stéréotaxiques, bien qu'elles présentent un excellent contrôle tumoral local et une bonne conformation à la tumeur [Okubo *et al.*, 2017]. Quelques complications observées et rapportées dans la littérature, suite aux traitements de radiothérapie des tumeurs pulmonaires à l'aide de techniques avancées, sont résumées dans le [Tableau 1.1](#).

**Tableau 1.1.** Différentes complications associées à la radiothérapie pulmonaire avec des techniques avancées

Complications observées	Études
Pneumonie	Peulen <i>et al.</i> , 2011 ; Zimmermann <i>et al.</i> , 2006, Guckenberger <i>et al.</i> , 2010 ; Yamashita <i>et al.</i> , 2007 ; Stauder <i>et al.</i> , 2011 ; Aibe <i>et al.</i> , 2013 ; Kang <i>et al.</i> , 2015 ; Lagerwaard <i>et al.</i> , 2008 ; Oshiro <i>et al.</i> , 2010 ; Xia <i>et al.</i> , 2006 ; Wu <i>et al.</i> , 2003 ; Timmerman <i>et al.</i> , 2006 ; Cannon <i>et al.</i> , 2013 ; Arcangeli <i>et al.</i> , 2015 ; Kim <i>et al.</i> , 2013 ; Song <i>et al.</i> , 2010 ; Kelly <i>et al.</i> , 2010 ; Donato <i>et al.</i> , 2013 ; Hernando <i>et al.</i> , 2001 ; Palma <i>et al.</i> , 2010 ; Jo <i>et al.</i> , 2014 ; Nakamura <i>et al.</i> , 2016 ; Graham <i>et al.</i> , 1999 ; Rancati <i>et al.</i> , 2003
Sténose de l'œsophage, perforation de l'œsophage, fistule trachée/œsophage, lésion œsophage	Wu <i>et al.</i> , 2003, 2014 ; Kang <i>et al.</i> , 2015 ; Xia <i>et al.</i> , 2006 ; Cannon <i>et al.</i> , 2013 ; Kelly <i>et al.</i> , 2010 ; Chi <i>et al.</i> , 2013 ; Donato <i>et al.</i> , 2013
Fibrose	Peulen <i>et al.</i> , 2011 ; Kang <i>et al.</i> , 2015 ; Oshiro <i>et al.</i> , 2010 ; Zimmermann <i>et al.</i> , 2006 ; Arcangeli <i>et al.</i> , 2015 ; Wu <i>et al.</i> , 2003
Sténose des bronches	Peulen <i>et al.</i> , 2011 ; Song <i>et al.</i> , 2010 ; Lee <i>et al.</i> , 2009 ; Kang <i>et al.</i> , 2015 ; Oshiro <i>et al.</i> , 2010 ; Stauder <i>et al.</i> , 2011
Fracture de côte	Lagerwaard <i>et al.</i> , 2008 ; Aibe <i>et al.</i> , 2013 ; Kang <i>et al.</i> , 2015 ; Zimmermann <i>et al.</i> , 2006 ; Wu <i>et al.</i> , 2003
Dermatite	Peulen <i>et al.</i> , 2011 ; Kang <i>et al.</i> , 2015 ; Zimmermann <i>et al.</i> , 2006 ; Timmerman <i>et al.</i> , 2006
Impact vasculaire à l'aorte, sténose de la veine cave supérieure	Evans <i>et al.</i> , 2013 ; Peulen <i>et al.</i> , 2011 ; Kang <i>et al.</i> , 2015
Lésion pleurale et du parenchyme, épanchement pleural et péricardique	Peulen <i>et al.</i> , 2011, Aibe <i>et al.</i> , 2013 ; Ohnishi <i>et al.</i> , 2009 ; Zimmermann <i>et al.</i> , 2006 ; Timmerman <i>et al.</i> , 2006
Abcès du poumon	Cannon <i>et al.</i> , 2013
Pneumothorax	Ohnishi <i>et al.</i> , 2009
Paralysie des cordes vocales	Shultz <i>et al.</i> , 2014
Myélopathie	Jackson and Ball, 1987
Lésion du plexus brachial	Forquer <i>et al.</i> , 2009, Cannon <i>et al.</i> , 2013
Ulcère de la paroi thoracique	Kelly <i>et al.</i> , 2010
Hémorragie due à nécrose des voies aériennes	Rowe <i>et al.</i> , 2012

Certains des effets secondaires résumés dans le [Tableau 1.1](#) surviennent de manière très fréquente à la suite des traitements de tumeurs pulmonaires, notamment les pneumonies radio-induites apparaissant de manière précoce et les fibroses tardives. En effet, [Okubo *et al.*, 2017] et [Guberina *et al.*, 2017] rapportent que la pneumonie est la toxicité la plus fréquente après les traitements stéréotaxiques pulmonaires. De plus, [Wu *et al.*, 2003] ont observé parmi une cohorte de 23 patients, 22% de pneumonie précoce et 26% de fibrose pulmonaire. L'étude de [Zimmermann *et al.*, 2006] montre 50% de pneumonies précoces dans une cohorte de 68 patients. Enfin, celle de [Donato *et al.*, 2013], regroupant 61 patients, souligne jusqu'à 10% de pneumonies précoces de grade 3. De manière générale, jusqu'à 60% des patients sont sujets à développer une pneumonie seulement apparente par imagerie et moins de 10% présente des pneumonies nécessitant une prise en charge clinique [Palma *et al.*, 2010].

Les effets liés aux traitements pulmonaires rapportés dans le [Tableau 1.1](#) sont majoritairement des effets à court et moyen termes car ces études portent principalement sur des techniques modernes récentes dont les effets à long terme n'ont pas encore été observés avec suffisamment de recul. Cependant, il est reconnu que le risque de survenue de seconds cancers pulmonaires est augmenté à la suite de l'irradiation du poumon à des doses supérieures à 5 Gy [Travis *et al.*, 2002].

## ii. Les facteurs de risque

De nombreuses études épidémiologiques rapportent la corrélation entre certains facteurs cliniques et dosimétriques et l'apparition de pneumonie radio-induite ou d'autres complications. Ces travaux, basés sur les données cliniques, étudient également l'influence de ces paramètres sur la sévérité de la toxicité rencontrée. La sévérité de la toxicité est communément classée selon l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) correspondant pour :

- le grade 1 à pas ou peu de symptômes et surveillance uniquement,
- le grade 2 à une intervention clinique légère nécessaire,
- le grade 3 à des symptômes significatifs nécessitant l'hospitalisation,
- le grade 4 à des complications mettant en danger la vie du patient,
- le grade 5 à des complications entraînant la mort du patient.

De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs prédictifs des pneumonies radio-induites survenant après l'irradiation thérapeutique réalisée avec des techniques récentes ([Tableau 1.2](#)).

La majeure partie des facteurs associés aux pneumonies radio-induites sont des facteurs dosimétriques plutôt que cliniques. En effet, [De Rose *et al.*, 2017] montrent que le meilleur facteur prédictif pour cette complication est la dose moyenne délivrée au poumon atteint par la tumeur. De même, [Palma *et al.*, 2010] notent que la sévérité de la toxicité n'augmente pas avec l'âge et le genre du patient, le même constat est fait par [Jo *et al.*, 2014]. Les différentes études montrent également que les paramètres associés aux complications ne sont pas dépendants de la technique utilisée pour délivrer le traitement. De plus, les plans de traitement et les complications observées ont été comparés dans plusieurs études pour différentes techniques. [Palma *et al.*, 2010] comparent les techniques du VMAT et de la RC3D en termes de pneumonies radio-induites : dans les deux cas l'incidence de ces toxicités au grade 2-3 reste rare, une plus forte incidence de pneumonies modérées à sévères seulement détectées par l'imagerie est observée en RC3D (36% contre 24% en VMAT). Cependant les pneumonies sévères détectées par l'imagerie sont principalement observées chez les patients ayant eu un traitement VMAT (12% contre 2% en RC3D). Cette étude rapporte une inquiétude médicale à propos de l'exposition d'un plus important volume de tissus aux faibles doses en termes d'augmentation du risque de second cancer mais également en termes d'impact sur la tolérance des zones de hautes doses. [Arcangeli *et al.*, 2015] montrent que la tomothérapie, bien qu'exposant un plus large volume de tissus aux faibles doses, n'est pas associée à des complications pulmonaires spécifiques. Cependant, [Zhang *et al.*, 2015] observent plus d'incidence de pneumonie de grade 2 ou supérieur en utilisant la tomothérapie en mode hélicoïdal par rapport au mode statique. Enfin, [Aibe *et al.*, 2013] rapportent que la tomothérapie conduit à des valeurs standards de survie et de contrôle local mais induit nettement plus de pneumonies de grade 5.

Pour d'autres types de complications radio-induites rapportées dans la littérature après radiothérapie pulmonaire, les facteurs dosimétriques occupent également une place majoritaire. En effet, [Wang *et al.*, 2017] rapportent que la dose délivrée au cœur en termes de dose moyenne, V5 et V30 est corrélée significativement à des événements cardiaques symptomatiques post-traitement tels que des maladies coronariennes et de l'hypertension. De même, l'étude de [Guberina *et al.*, 2017] corrèle les doses au cœur à la survenue d'ischémie cardiaque.

**Tableau 1.2.** Facteurs associés aux complications radio-induites observées après radiothérapie pulmonaire

Études	Technique	Complications	Facteurs prédictifs
Kim <i>et al.</i> , 2013	Tomothérapie	Pneumonie (grade $\geq 2$ )	IL : V5, <b>V10</b> , V15 ; CL : V5
Song <i>et al.</i> , 2010	Tomothérapie	Pneumonie (grade $\geq 3$ ) En gras : grade 5	CL : <b>V5</b> ; TL/IL/CL : <b>V5, V10</b> , V13, dose moyenne ; IL : V15, V20 Localisation tumorale, lobe médian ou inférieur
Shi <i>et al.</i> , 2010	RCMI	Pneumonie sévère et précoce	TL : dose moyenne, V5, <b>V10</b> , V15, V20, <b>NTCP</b>
Cannon <i>et al.</i> , 2013	RCMI	Complication tardive (grade 4-5)	Dose totale délivrée, dose arbre bronchique (structures centrales et périhilaires)
Guckenberger <i>et al.</i> , 2010	SBRT	Pneumonie	Dose moyenne totale, V2,5-50 Volumes du CTV et PTV
Kelly <i>et al.</i> , 2010	SBRT (LINAC)	Pneumonie de grade 3	Rechute non placée dans le champ de la première irradiation
Hernando <i>et al.</i> , 2001	RC3D	Pneumonie	TL : Dose moyenne, <b>V30</b> , NTCP Tabagisme, perte de poids avant traitement
Graham <i>et al.</i> , 1999	RC3D	En gras : pneumonie (grade $\geq 2$ )	TL : <b>V20</b> , dose moyenne Localisation inférieure
Rancati <i>et al.</i> , 2003	RC3D	Pneumonie (grade $\geq 2$ )	Dose prescrite, <b>V20</b> , V30, V40, <b>V45, dose moyenne</b> , NTCP Utilisation de mitomycine, maladie chronique d'obstruction pulmonaire
Palma <i>et al.</i> , 2010	VMAT - RC3D	Pneumonie	Nombre de fractions Taille PTV
Aibe <i>et al.</i> , 2013	Tomothérapie	Pneumonie (grade 5)	V5 Volumes du PTV et <b>GTV</b>
Jo <i>et al.</i> , 2014	Tomothérapie	Pneumonie (grade 2-3)	TL : dose moyenne, <b>V5</b> , V10, V15, V20, V25
Nakamura <i>et al.</i> , 2016	Cyberknife	Pneumonie (grade $\geq 2$ )	TL : dose moyenne, <b>V25</b> <b>Capacité vitale (%)</b> Diamètre tumoral, volumes du GTV et PTV, localisation inférieure
Timmerman <i>et al.</i> , 2006	SBRT	Complications sévères	Tumeur centrale
Peulen <i>et al.</i> , 2011	SBRT	Complications (grade 4-5)	Volume CTV, tumeur centrale

**Abréviations:** Vn : pourcentage du volume de l'organe recevant n Gy ou plus, CL : poumon controlatéral, IL : poumon ipsilatéral, TL : poumon total, NTCP : (Normal Tissue Complication Probability) probabilité de complications associée à un tissu sain, PTV : Planning Target Volume, GTV : Gross Tumor Volume, CTV : Clinical Target Volume. La capacité vitale (exprimée en %) correspond à la quantité maximale d'air expirée par une personne après une inhalation maximale.

## b. Le cas de l'irradiation dans l'enfance

Les effets de l'irradiation dans l'enfance demeurent une préoccupation importante qui a pour origine les études épidémiologiques réalisées sur la cohorte des survivants des bombes de Nagasaki et Hiroshima. En effet, ces études ont montré une sensibilité accrue des tissus des jeunes survivants aux rayonnements. Le [Rapport UNSCEAR, 2006] démontre que les enfants sont plus sensibles aux effets des rayonnements pour une dose donnée pour la plupart des localisations. En effet, un excès de risque de leucémie et de syndromes myéloдисplasiques 3 à 5 fois supérieur à la population adulte a été mis en évidence après exposition dans l'enfance en particulier 10 à 20 ans après. [Preston *et al.*, 2007] rapportent également un excès de risque de survenue de tumeurs du système nerveux central, de la thyroïde et du sein ainsi que des mélanomes. Cependant, il a été observé que pour certaines localisations (notamment pulmonaire) et certaines complications, les enfants seraient moins sensibles que les adultes. Il apparaît ainsi que les complications des enfants après irradiation sont spécifiques et que les conclusions obtenues sur la population adulte ne sont pas systématiquement applicables aux plus jeunes [Journy, 2013].

Devant cet enjeu sociétal, de nombreuses études épidémiologiques se sont concentrées sur l'évaluation du risque encouru par les patients irradiés dans l'enfance à des fins diagnostiques ou thérapeutiques notamment. Les études sur ces cohortes de patients ont confirmé les conclusions sur la radiosensibilité des enfants [Andrea *et al.*, 2010] : [De Vathaire *et al.*, 2012] rapportent notamment un excès de diabète plus important pour les plus jeunes patients et [Chargari *et al.*, 2013] montrent que les plus jeunes représentent une population particulièrement à risque de seconds cancers radio-induits. Le [Tableau 1.3](#) fait un état de l'art non-exhaustif des études rapportant des complications et les facteurs de risque associés après irradiation médicale dans l'enfance.

**Tableau 1.3.** Études rapportant les complications et les facteurs de risque associés à l'irradiation médicale dans l'enfance

	Complications	Type/localisation de l'irradiation	Localisation des complications	Facteurs de risque
Rapport SFRO, 2007	Leucoencéphalopathie syndrome Moya Moya, radionécrose, troubles neurocognitifs, audition, respiration, endocrinien, gonades : fertilité..., cancer, leucémie	--	--	Dose, dose par fraction, âge au traitement, volume irradié, zone irradiée, chimiothérapie, hypofractionnement, sexe (femme), tumeur initiale
Hawkins <i>et al.</i> , 1987	Cancer	--	Dans le champ ou au bord (60% à 100% des seconds cancers)	Dose, localisation du traitement
Tucker <i>et al.</i> , 1987	Cancer	--	Os	Dose
Le Vu <i>et al.</i> , 1998	Lésion à la peau	Traitement rétinoblastome bilatéral, sarcome Ewing, tissu mou	Os, peau	Dose (risque augmente linéairement de 1 à 10 Gy, diminue >70 Gy), Orthovoltage (peau)

*Suite du tableau sur la page suivante*

	Complications	Type/localisation de l'irradiation	Localisation des complications	Facteurs de risque
Doody <i>et al.</i> , 2000	Cancer	Radiographie de scoliose	Sein	Dose cumulée au sein, nombre d'examens
Ron <i>et al.</i> , 1989	Cancer	Scalpe teigne	pour Thyroïde	Dose (linéaire), âge (<5 ans)
Pottern <i>et al.</i> , 1990	Cancer	Lymphome	Thyroïde	Dose, âge à l'irradiation, indifférence du sexe
Hawkins <i>et al.</i> , 1996	Cancer	--	Os	Dose à l'os (diminue à haute dose), dose chimiothérapie, hérédité de rétinoblastome, Ewing, tumeur os
Zabel-du Bois <i>et al.</i> , 2009	Troubles endocriniens, neurocognitifs, problèmes vasculaires, cancer, syndrome Moya Moya	Nerf optique, système nerveux	--	Volume irradié
Newton <i>et al.</i> , 1991	Cancer	--	Os dans zone irradiée	Radiothérapie
Tucker <i>et al.</i> , 1991	Cancer	--	Thyroïde : (68% d'incidence champ irradiation, 27% à 5-10 cm du champ, 5% >10 cm du champ)	Dose (stable pour >2 Gy, pas de diminution >60 Gy)
Shore <i>et al.</i> , 1985	Cancer Adénome bénin	Thymus	Thyroïde	Dose (linéairement, adénome surtout à faibles doses), dose thyroïde (0,03 à 10 Gy), sexe (femme)
Shore <i>et al.</i> , 2003	Cancer	Teigne	Cerveau Leucémie Thyroïde	Dose au cerveau
Kuttesch <i>et al.</i> , 1996	Cancer Leucémie	Sarcome de l'os, Ewing	--	Dose ( $\geq 60$ Gy)
Mathews <i>et al.</i> , 2013	Cancer Leucémie	CT	Principalement dans la zone irradiée	Nombre de scans, temps après irradiation, âge à l'irradiation
Pearce <i>et al.</i> , 2012	Cancer Leucémie	CT	Cerveau	Dose moelle osseuse (risque multiplié par 3 à 50 mGy), dose cerveau (risque multiplié par 3 à 60 mGy)

*Suite du tableau sur la page suivante*

	Complications	Type/localisation de l'irradiation	Localisation des complications	Facteurs de risque
Huang <i>et al.</i> , 2014	Tumeur bénigne Cancer Leucémie	CT de la tête	Cerveau	Nombre de scans
Chargari <i>et al.</i> , 2013	Cancer	--	Dans région de 5 à 50 Gy surtout	Dose (linéaire à partir de 0,1 Gy), temps après irradiation
Allodji <i>et al.</i> , 2016	Cataracte	Non rétinoblastome	Yeux	Radiothérapie, dose (> 10 Gy)
Tukenova <i>et al.</i> , 2010	Mortalité par maladie cardiovasculaire	--	Cœur	Dose cœur (linéaire, très important >5 Gy)
Adams <i>et al.</i> , 2010	Cancer	Thymus	Thyroïde	Dose, temps après irradiation
Bhatti <i>et al.</i> , 2010	Cancer	--	Thyroïde	Dose (jusqu'à 20 Gy, diminution après), sexe, âge à l'irradiation, temps après irradiation

Un grand nombre d'études se concentre sur la survenue de cancers secondaires radio-induits bien que des effets secondaires variés soient rapportés après irradiation dans l'enfance dont des maladies cardiovasculaires [Mulrooney *et al.*, 2009] ou des cataractes [Allodji *et al.*, 2016]. L'incidence des seconds cancers a lieu en moyenne 13 ans après le diagnostic du premier cancer chez l'enfant et une augmentation significative de leur apparition est observée après 5 ans [Neglia *et al.*, 2011]. La plupart des données médicales concernent des radiothérapies de maladies bénignes telles que la teigne du cuir chevelu ou une hypertrophie du thymus qui étaient communes dans les années 1930 à 1960 [Ron, 2003]. Dans ces études, un excès de cancer de la peau, de leucémies et de tumeurs cérébrales a été démontré en s'affranchissant de toute prédisposition des patients au cancer [Karlsson *et al.*, 1998].

Cette synthèse d'études (Tableau 1.3) permet d'identifier les principaux facteurs de risque. La dose délivrée est un facteur de risque prépondérant et commun à toutes les études épidémiologiques. Dès les faibles doses, des effets secondaires ont notamment été observés lors de scanners ou radiographies répétés chez l'enfant ; [Mathews *et al.*, 2013] et [Pearce *et al.*, 2012] démontrent une augmentation des risques de tumeur cérébrale pour une dose moyenne de 60 mGy au cerveau ou de leucémie dès 50 mGy délivrés à la moelle par des examens scanner. Cependant, les réponses en dose restent incertaines dans les zones de hautes et faibles doses. En effet, [Tubiana, 2009] rapporte qu'une réponse linéaire à la dose ne peut être considérée pour des doses inférieures à 0,5 Gy et que le risque de second cancer associé à une irradiation à faible dose est méconnu. De plus, concernant les hautes doses, [Tucker *et al.*, 1991] montrent une augmentation du risque de complications à la thyroïde jusque 60 Gy contrairement à [Bhatti *et al.*, 2010] qui observent une diminution de ce risque au-dessus de 20 Gy. Les complications radio-induites sont plus fréquentes dans le champ de traitement ou à proximité : de 60% à 100% des seconds cancers selon la localisation [Tucker *et al.*, 1991 ; Hawkins *et al.*, 1987 ; Diallo *et al.*, 2009]. Un autre facteur de risques est le volume de tissus exposé [Rapport SFRO, 2007 ; Zabel-du Bois *et al.*, 2009]. Finalement, des paramètres cliniques sont également rapportés tels que l'âge du patient à l'irradiation, le sexe du patient et enfin le type de premier cancer. Enfin, le risque dépend également du temps écoulé depuis l'exposition aux rayonnements ionisants [Journey, 2013 ; Wakeford, 2013].

### 2.3. Modèles de risque

L'estimation des risques à partir des facteurs prédictifs associés (âge, environnement, traitement, doses...) se fait par l'intermédiaire de modèles. Des modèles empiriques se basent sur des observations réalisées sur des irradiations survenues par le passé telles que le suivi des survivants des explosions atomiques de Hiroshima et Nagasaki ou de patients traités avec d'anciennes techniques de radiothérapie. Certains modèles sont semi-empiriques et combinent ces observations à des modèles de mécanismes biologiques connus de dommages à l'ADN et de réparation cellulaire.

Les études réalisées à partir des données des survivants des bombes A ont permis d'établir l'importance de l'âge à l'irradiation, la différence de radiosensibilité des différents organes ainsi que l'importante latence dans la survenue des symptômes. Ces études ont démontré l'existence d'une relation linéaire sans seuil entre l'induction de second cancer et la dose efficace entre approximativement 100 mSv et 2 Sv, qui sert aujourd'hui de référence (Figure 1.14) [Seong *et al.*, 2016 ; Yang, 2016 ; Kry *et al.*, 2017]. Cependant, ce modèle linéaire n'est pas utilisable pour de plus hauts niveaux de dose car il surestime de manière importante les risques et ne prend pas en compte le devenir cellulaire [Dasu *et al.*, 2005]. En outre, certaines incertitudes subsistent encore aujourd'hui sur les effets des irradiations aux faibles doses (inférieures à environ 50 mSv). De plus, ces études sont basées sur la dose efficace qui présente d'importantes limites. En effet, les facteurs tissulaires que cette grandeur met en jeu sont des facteurs moyennés pour les deux genres et pour tous les âges qui ne permettent pas de rendre compte de la sensibilité spécifique de chaque individu. En outre, la dose efficace est une dose corps entier. Enfin, il est également reconnu que les conclusions obtenues avec les survivants des bombes A ne sont pas directement applicables aux patients de radiothérapie car :

- Les victimes irradiées étaient des personnes saines,
- Des faibles doses ont été délivrées à très haut débit de dose en une unique exposition alors que la radiothérapie est délivrée de manière fractionnée avec de plus forts niveaux de dose,
- L'irradiation uniforme était alors une combinaison de rayonnement photonique homogène et de rayonnement neutronique de haute énergie alors qu'en radiothérapie, la dose est déposée aux organes par des faisceaux de photons de manière très hétérogène.

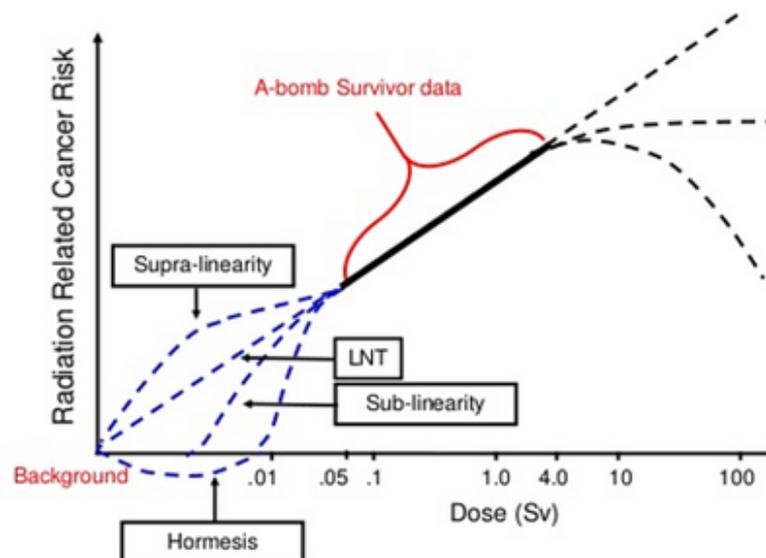


Figure 1.14. Relations entre la dose efficace et le risque de développer un second cancer radio-induit [Newhauser and Durante, 2011]

Les modèles de risque les plus simples ont ainsi été obtenus à partir des doses moyennes aux organes irradiés de manière homogène pour les études sur les survivants des bombes ou à partir de doses

estimées lors des radiothérapies à l'emplacement d'apparition des seconds cancers. Néanmoins, de nombreux modèles dose-réponse plus détaillés ont été proposés prenant en compte l'hétérogénéité du dépôt de dose au sein des organes et le type de tissu irradié. Les données d'entrée de ces modèles sont alors les doses délivrées au volume des organes et les facteurs biologiques de réponse à la dose des tissus. Ces modèles se basent sur une augmentation linéaire du risque à faibles doses présentant une décroissance exponentielle au-delà ou parfois une saturation du risque [Dasu *et al.*, 2005 ; Schneider *et al.*, 2005 ; Rapport UNSCEAR, 1993 ; Schneider, 2009] (Figure 1.14).

#### ❖ **Modèle de [Dasu *et al.*, 2005]**

Le modèle linéaire-quadratique établi par [Dasu *et al.*, 2005] repose sur l'équation (1.6).

$$Risquer_{organe}(\%) = \frac{1}{\sum_i V_i} \sum_i \left\{ V_i \times \left( \alpha_1 D_i + \frac{\beta_1 D_i^2}{n} \right) \times \exp \left[ - \left( \alpha_2 D_i + \frac{\beta_2 D_i^2}{n} \right) \right] \right\} \quad (1.6)$$

Où  $V_i$  est le volume de tissus (en  $\text{cm}^3$ ) recevant la dose  $D_i$  (Gy) et  $n$  est le nombre de fractions du traitement.  $(\alpha_1, \beta_1)$  décrivent l'induction de mutations cancérogènes et  $(\alpha_2, \beta_2)$  la survie cellulaire pour chaque organe [Schneider *et al.*, 2005 ; Rapport ICRP 103, 2007 ; Mondlane *et al.*, 2017].

#### ❖ **Modèle de [Schneider *et al.*, 2005]**

Ce modèle est basé sur le concept de dose équivalente à l'organe (OED en anglais) décrit par l'équation (1.7) :

$$OED = \frac{1}{\sum_i V_i} \sum_i V_i \times RED(D_i) \quad (1.7)$$

Où  $V_i$  et  $D_i$  ont la même définition que précédemment et où RED est la relation dose-réponse sélectionnée. L'équation (1.8) est proposée par [Schneider, 2009] prenant en compte l'induction de mutation et la mort cellulaire ainsi que la repopulation et les réparations :

$$RED(D_i) = \frac{e^{-\alpha' D_i}}{\alpha' R} \left( 1 - 2R + R^2 e^{\alpha' D_i} - (1 - R)^2 e^{\frac{\alpha' R}{1-R} D_i} \right) \quad (1.8)$$

Où  $R$  décrit le phénomène de repopulation/réparation entre deux fractions : la variation de ce paramètre permet de considérer différentes corrélations dose-effet [Mondlane *et al.*, 2017],  $\alpha'$  est défini par le modèle linéaire-quadratique ( $\alpha' = \alpha + \beta \frac{D_i}{n}$ ) dépendant de chaque organe.

Ces modèles de risque corrént directement la distribution inhomogène de la dose dans les organes au risque de développer des cancers radio-induits plutôt que de considérer uniquement la dose moyenne. Cependant, ces modèles simulent les risques de seconds cancers comme la somme de risques locaux dans chaque organe sans prendre en compte un éventuel effet de volume lors de l'irradiation des tissus ni de potentiels effets biologiques liés à l'irradiation inhomogène des organes. Les effets que peuvent avoir une irradiation globale de l'organe ne sont pas considérés. Aujourd'hui, il n'existe pas d'informations cliniques ou épidémiologiques sur l'impact des forts gradients de dose sur les organes ou de l'augmentation du volume de tissus exposé aux faibles doses par rapport à la survenue de seconds cancers [Journey *et al.*, 2019]. Pour affiner les modèles de risque existants, les études épidémiologiques ont besoin d'intégrer des données dosimétriques précises pour les organes.

L'utilisation des modèles existants pour la prédiction précise des risques encourus par les patients après radiothérapie nécessite alors une connaissance aussi précise que possible de la dose délivrée au volume des organes sains et donc la détermination d'histogramme dose-volume (HDV) représentant la répartition de la dose dans le volume de ces organes.

### **3. Détermination des doses hors champ et des doses délivrées aux tissus sains**

#### **3.1. Évaluation des doses par les TPS**

Les TPS sont utilisés en clinique pour calculer les doses prévisionnelles au patient qui sont le fruit d'une optimisation par rapport aux objectifs cliniques. Le logiciel génère également la définition des faisceaux pour délivrer ces doses (UM, orientation...). Pour effectuer le calcul de dose en 3 dimensions, des modèles de calcul de dose sont intégrés dans les TPS avec un compromis entre exactitude et rapidité de calcul.

##### **a. Les algorithmes de calculs de dose des TPS**

###### **i. Généralités**

Les données d'entrée des algorithmes de calcul de dose des TPS sont, d'une part, des données de base relatives à l'accélérateur qui peuvent être des mesures et/ou une modélisation de faisceaux et, d'autre part, des données relatives au patient telles que des données anatomiques ou fonctionnelles. Ce sont les images CT qui sont utilisées comme géométrie pour le calcul final de la dose. En effet, elles permettent de considérer les hétérogénéités voxel par voxel car elles renseignent sur l'atténuation des tissus à travers une cartographie des unités Hounsfield (UH) selon l'équation (1.9) :

$$UH = \frac{\mu(\text{tissu}) - \mu(\text{eau})}{\mu(\text{eau})} \times 1000 \quad (1.9)$$

où  $\mu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) est le coefficient d'atténuation linéique spécifique à chaque tissu.

Ces algorithmes sont conçus et validés pour la détermination de la dose dans les faisceaux et à proximité immédiate. L'exactitude du calcul tolérée en fonction des régions décrites sur la [Figure 1.15](#) est résumée dans le [Tableau 1.4](#) [Venselaar *et al.*, 2001]. Les critères de tolérance (en %) dans les faisceaux et dans la pénombre sont déterminés par comparaison entre la mesure et le calcul par l'équation (1.10) :

$$\delta_{\{1,2,3\}} = 100 \times \frac{D_{\text{calc}} - D_{\text{mes}}}{D_{\text{mes}}} \quad (1.10)$$

En revanche, le critère de tolérance pour le calcul de la dose hors champ n'est pas aussi restrictif car l'écart des doses est normalisé par rapport à la dose sur l'axe à la même profondeur selon l'équation (1.11) :

$$\delta_4 = 100 \times \frac{D_{\text{calc}} - D_{\text{mes}}}{D_{\text{mes,axe}}} \quad (1.11)$$

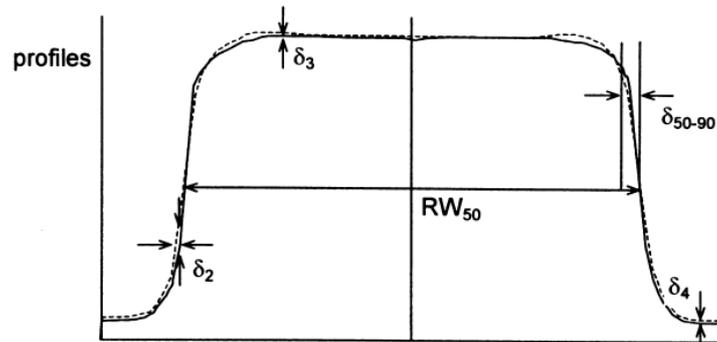


Figure 1.15. Régions caractéristiques du faisceau et de sa périphérie [Venselaar *et al.*, 2001]

Tableau 1.4. Critères de tolérance de la précision du calcul de dose en fonction de la région du faisceau et du degré de complexité de la géométrie [Venselaar *et al.*, 2001 ; Rapport SFPM 27, 2010]

	Région	Cas homogène, géométrie simple	Cas de géométrie complexe (filtres en coin, hétérogénéités, asymétries, caches/MLC)	Cas de géométrie plus complexe ****
$\delta_1$	Axe central du faisceau - Forte dose et faible gradient -	2%	3%	4%
$\delta_2$ *	Région d'équilibre électronique sur l'axe du faisceau, pénombre sur les profils de dose - forte dose et fort gradient	2 mm ou 10%	3 mm ou 15%	3 mm ou 15%
$\delta_3$	En dehors de l'axe central - forte dose et faible gradient	3 %	3 %	4 %
$\delta_4$ **	En dehors des bords du faisceau - faible dose et faible gradient	3%	4 %	5 %
$RW_{50}$ ***	Largeur isodose 50% - forte dose et fort gradient	2mm ou 1% de la taille du champ	2mm ou 1% de la taille du champ	2mm ou 1% de la taille du champ
$\delta_{50-90}$	Marge du faisceau (distance 50-90%) forte dose et fort gradient	2 mm	3 mm	3 mm

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

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

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

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

Le défi essentiel du calcul de dose est la modélisation correcte du transport des électrons secondaires. La prise en compte du rayonnement diffusé joue un rôle particulièrement important lorsque la densité des tissus est très différente de celle de l'eau (par exemple dans les poumons et l'os). Il existe aujourd'hui différents types d'algorithmes classifiés en fonction de leur degré de prise en compte du rayonnement diffusé [Ahnesjö and Aspradakis, 1999 ; AAPM TG-65, 2004 ; Rosenwald *et al.*, 2007] :

- Les méthodes dites « globales » basées sur la correction de données de base,
- Les méthodes de superposition basées sur un découpage du volume diffusant plus ou moins fin afin de modéliser les contributions des rayonnements primaires et diffusés séparément,
- Les méthodes basées sur les principes physiques permettant une modélisation détaillée des phénomènes menant au dépôt de la dose.

Le Tableau 1.5 résume les différents types d'algorithmes existants en fonction de leur exactitude et de la rapidité de calcul.

**Tableau 1.5.** Algorithmes de calcul de dose des TPS et leur degré de prise en compte du rayonnement diffusé

Algorithme de calcul de dose	Degré de prise en compte du rayonnement diffusé	Exactitude / rapidité
Méthodes globales	Multiplan (Accuray) - RayTracing [Documentation Accuray]	0D ---/+++
	Méthode de Clarkson [Clarkson, 1941 ; Cunningham, 1972]	1D ---/++
Méthodes de superposition	Méthode « Pencil Beam » : Eclipse™ (Varian)- AAA (Anisotropic Analytical Algorithm) [Sterpin <i>et al.</i> , 2007] PBC [Ahnesjö <i>et al.</i> , 1992]	2D +/-
	Méthode « Point Kernel » : Pinnacle (Phillips) - CCC [Mackie <i>et al.</i> , 1990]	3D ++/--
Méthodes de modélisation des phénomènes physiques	Méthode Monte-Carlo : Multiplan [Ma <i>et al.</i> , 2008 ; Kilby <i>et al.</i> , 2010] iPlan (BrainLab) [Song <i>et al.</i> , 2013]	3D +++/--
	Méthode déterministe basé sur l'équation de Boltzmann : Eclipse™ - Acuros XB [Vassiliev <i>et al.</i> , 2010]	

## ii. Méthodes globales

Ces méthodes ne font pas de distinction entre les différentes contributions à la dose en un point et s'appuient directement sur des données expérimentales caractéristiques des faisceaux. Ces données sont des mesures réalisées dans une cuve à eau avec des détecteurs actifs (chambres d'ionisation, diodes, ...) telles que des rendements en profondeur et des profils de dose. Des facteurs correctifs sont utilisés pour compenser les différences de conditions entre la mesure et la réalité telles que l'anatomie du patient, la forme des champs et la présence de modificateurs de faisceaux. Deux techniques existent pour représenter les données de base [Rapport SFPM 27, 2010] :

- Données stockées dans des tables et interpolées par le TPS,
- Données exprimées sous forme analytique.

Cependant, leur utilisation reste très limitée en dehors des cas simples et devient incorrecte pour les faisceaux tangentiels ou dans les hétérogénéités. L'étendue des mesures réalisées par rapport à l'axe pour paramétrer le TPS conditionne directement sa précision pour déterminer les doses en dehors des faisceaux.

## iii. Méthodes de superposition

Ces méthodes utilisent une séparation de la prise en compte du rayonnement primaire et du rayonnement diffusé. Elles sont basées sur un découpage du volume irradié par le faisceau en volumes élémentaires pour prendre en compte le rayonnement diffusé et sur une sommation des contributions de chacun de ces

volumes à la dose en un point. La dose en un point P est ainsi la somme des contributions en énergie provenant des interactions ayant eu lieu dans des volumes élémentaires  $dV$  situés à distance de P (Figure 1.16). Cette intégration des contributions peut être réalisée en une, deux ou trois dimensions selon l'exactitude ou la vitesse de calcul recherchée (Figure 1.16, droite).

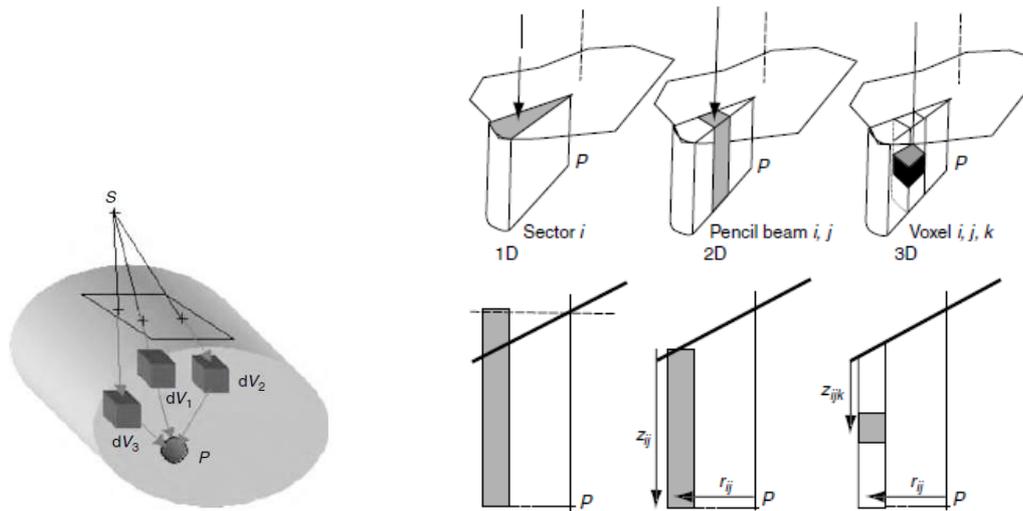


Figure 1.16. Représentation du principe des méthodes de superposition (gauche) et des différents degrés de découpage du volume diffusant : 1D, 2D et 3D (droite) [Mayles *et al.*, 2007]

La méthode de Clarkson repose sur un découpage 1D en secteur angulaire et sur une sommation des contributions des différents secteurs sur la totalité du champ. La dose primaire et la dose diffusée sont calculées séparément à partir de données expérimentales. Cette technique ne permet pas de prendre en compte les perturbations du transport des électrons comme les hétérogénéités, les obliquités de surface et le rétrodiffusé.

La méthode basée sur le « Pencil Beam Kernel » (2D de la Figure 1.16) subdivise le champ en faisceaux « ponctuels » monodirectionnels en prenant en compte l'obliquité de la surface d'entrée. Une convolution des contributions de chacun d'eux à la dose est réalisée sur toute la surface du champ d'irradiation afin de calculer la dose en  $P(x,y,z)$  suivant l'équation (1.12) :

$$D(x, y, z) = \iint \frac{\mu}{\rho} \Psi_E(x', y') K_{PB}(x - x', y - y', z) dx' dy' \quad (1.12)$$

Où  $\frac{\mu}{\rho} \Psi_E$  est le TERMA (en Gy) soit l'énergie totale libérée donc transférée aux électrons secondaires et aux photons diffusés exprimée ici au point d'entrée du pencil beam  $(x', y')$  et  $K_{PB}$  ( $\text{cm}^{-2}$ ) est le kernel en P c'est-à-dire la fraction d'énergie déposée en P ayant pour origine les interactions des photons primaires dans le pencil beam d'entrée  $(x', y')$  par unité de masse. Ces derniers sont obtenus par calcul Monte-Carlo. Cette technique génère une prise en compte très approximative du transport des électrons secondaires en présence d'hétérogénéité. En effet, le pencil beam est considéré dans sa totalité ; ainsi, le diffusé latéral et la variation de la densité des tissus sur le trajet du pencil ne sont pas pris en compte.

La méthode de convolution de « Point Kernel » repose sur le même principe que la méthode du pencil beam. Dans ce cas, l'intégration a lieu en 3D (Figure 1.16) par découpage du milieu diffusant en voxels et par intégration de leur contribution dans tout le volume (Figure 1.17). Pour ces méthodes, la précision du calcul des doses hors champ dépend de l'étendue sur laquelle les kernels ont été évalués et avec quelle précision l'énergie du rayonnement hors champ a été modélisée en amont [Huang *et al.*, 2013a].

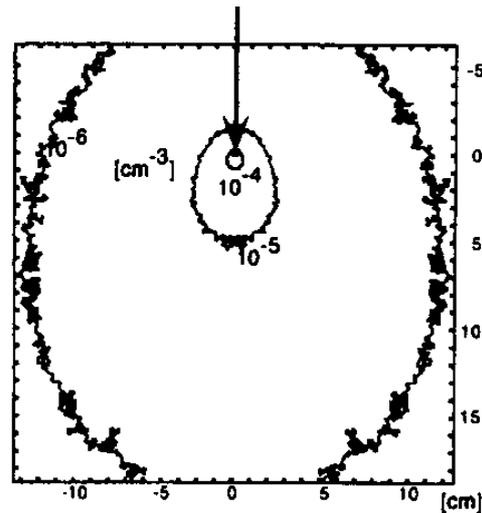


Figure 1.17. Calcul Monte-Carlo des « Point Kernels » pour l'intégration en 3 dimensions [Ahnesjö and Aspradakis, 1999]

#### iv. Méthodes basées sur les principes physiques

Le calcul Monte-Carlo est une méthode de calcul précise procédant à une modélisation réaliste et détaillée des interactions rayonnement/matière. Cette méthode est basée sur une modélisation probabiliste des interactions des particules dans les éléments de la tête de l'accélérateur et dans le patient avec un suivi de chaque particule de sa création jusqu'à sa disparition. Elle s'appuie sur les distributions de probabilité des différents paramètres des interactions telles que les sections efficaces d'interaction. Les calculs Monte-Carlo demandent du temps mais sont de plus en plus implémentés dans les TPS utilisés en clinique grâce à l'amélioration des performances informatiques et grâce à une simplification des algorithmes [Kilby *et al.*, 2010]. Cette méthode sert de référence pour évaluer les autres algorithmes de calcul de dose utilisés dans les TPS, notamment pour les calculs en mini-faisceaux ou dans les milieux hétérogènes. La précision de la méthode pour les doses hors champ est grandement dépendante du volume de transport des particules secondaires et de la prise en compte des particules provenant de la tête de l'accélérateur.

Finalement, des méthodes se basent sur la résolution déterministe de l'équation théorique de transport de Boltzmann pour décrire le comportement macroscopique des particules dans le milieu [Vassiliev *et al.*, 2010]. Chaque type de particule est alors caractérisé par une densité de probabilité en un point de l'espace et à un instant. L'algorithme AcurosXB (Varian) [Failla *et al.*, 2015] modélise ainsi le transport des fluences des photons diffusés et des électrons secondaires dans le patient. Les calculs réalisés sont plus rapides qu'avec la méthode Monte-Carlo et donnent cependant des résultats comparables.

#### b. Calcul des doses aux tissus sains par les TPS

Les TPS ne sont pas dédiés au calcul de dose en dehors des faisceaux de traitement. D'une part, l'évaluation des doses est restreinte au volume du CT et le calcul des HDV n'est possible que pour les organes délimités. D'autre part, de nombreuses études ont montré qu'évaluer les doses aux tissus sains à l'aide de ces systèmes peut mener à d'importantes erreurs et cela indépendamment de l'algorithme de calcul implémenté. Le groupe de travail 158 de l'AAPM [Kry *et al.*, 2017] rapporte qu'à seulement 3 cm des faisceaux des erreurs de 30% peuvent être obtenues par rapport à la mesure et que ces erreurs augmentent rapidement à plus grande distance. Ils montrent également que les erreurs sont particulièrement importantes si une grande partie de l'organe considéré se situe en dehors de l'isodose 5%. La majeure partie des TPS sous-estime les doses en dehors des faisceaux [Qi *et al.*, 2017] mais

quelques surestimations sont observées [Kry *et al.*, 2017]. [Joosten *et al.*, 2013] montrent de larges différences de dose entre le calcul Monte-Carlo et le TPS CMS XiO version 4.60 (Elekta, Suède) en utilisant l'algorithme de superposition/convolution et cela même à proximité de la cible à la fois en termes d'HDV et de dose moyenne. Ces écarts atteignent 70% dans les régions de faibles doses. La modélisation incorrecte des rayonnements provenant de la tête explique ces écarts [Huang *et al.*, 2013b] d'autant plus qu'ils peuvent contribuer à 40% à la dose hors champ [Joosten *et al.*, 2013]. Par exemple, [Petti *et al.*, 2006] montrent que l'algorithme RayTracing du TPS du CyberKnife ne prend pas en compte les doses provenant des fuites de la tête. [Mille *et al.*, 2018] comparent le TPS Eclipse™ (Varian, USA) à des calculs Monte-Carlo et à la mesure. Ils montrent que le TPS peut être utilisé uniquement pour la détermination des doses aux organes situés au moins partiellement dans les faisceaux et que les doses sont calculées dans un volume restreint avec le TPS c'est-à-dire jusqu'à environ 10 cm du bord du champ (Figure 1.18). [Van den Heuvel *et al.*, 2012] ont montré que la sous-estimation de l'algorithme AAA du TPS Eclipse™ augmente avec la complexité des traitements étant donné que la dose périphérique dépend de la technique de traitement utilisée et de l'agencement des faisceaux d'irradiation. Ainsi, ils concluent que comparer les doses délivrées aux tissus sains par différentes techniques en se basant uniquement sur les plans de traitement calculés par le TPS est incorrecte.

Les TPS ne peuvent donc pas être utilisés pour évaluer précisément les doses aux organes sains.

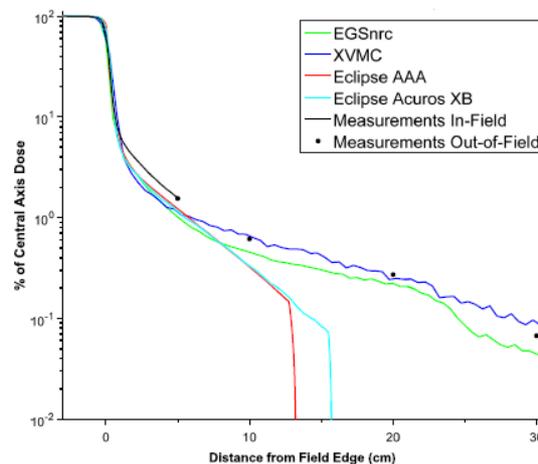


Figure 1.18. Comparaison entre les doses calculées par le TPS Eclipse et par simulation Monte-Carlo et mesurées par chambre d'ionisation [Mille *et al.*, 2018]

### 3.2. Étude des doses délivrées aux tissus sains

Devant l'incapacité des TPS à renseigner sur les niveaux de dose précis délivrés aux organes sains lors des traitements de radiothérapie, de nombreuses études se sont concentrées sur la détermination des doses délivrées par les accélérateurs médicaux en dehors des faisceaux de traitement et aux organes sains lors des traitements. Ces études consistent en majeure partie en des mesures ponctuelles réalisées dans une cuve à eau ou dans des fantômes plus ou moins réalistes. En moindre mesure, des simulations Monte-Carlo avec des fantômes numériques ont été mises en œuvre plus récemment. Finalement, des modèles empiriques reproduisant les distributions de dose par des relations analytiques sont déduites de mesures.

## a. Détermination des doses par la mesure

L'étude des doses délivrées en périphérie des faisceaux de traitement ou aux tissus sains par la mesure nécessite des précautions particulières par rapport à la détermination des doses dans les faisceaux de traitement. En effet, la difficulté repose principalement sur le choix du dosimètre [Kry *et al.*, 2017] en raison de :

- L'énergie des particules pouvant descendre jusqu'à 200 keV en dehors du champ : ce qui nécessite des dosimètres équivalent-eau car un matériau de Z élevé va induire une surestimation à basse énergie ;
- Les faibles niveaux de dose : pour tous les types de dosimètres, il est souvent nécessaire d'augmenter le nombre d'UM délivré pour mettre à l'échelle les doses en fonction de la sensibilité des dosimètres. Cela empêche la mesure in-vivo ;
- Le débit de dose, pouvant affecter la réponse des dosimètres.

Le groupe de travail 158 de l'AAPM [Kry *et al.*, 2017] a ainsi évalué plusieurs dosimètres du commerce pour la mesure de la dose hors champ. La plupart des dosimètres étudiés sont des détecteurs ponctuels. Ce rapport fournit des recommandations quant à leur utilisation :

- Les TLD (Thermoluminescent Dosimeter) sont fréquemment utilisés pour évaluer les doses hors champ mais certaines précautions doivent être prises car ils surestiment les doses aux basses énergies (jusqu'à 12% pour les LiF et plus encore pour d'autres types) ;
- La réponse des chambres d'ionisation en fonction de l'énergie est grandement dépendante de la composition de leur électrode centrale. Les chambres de type Farmer sont les plus favorables avec moins de 5% de dépendance jusqu'à 40 keV.
- Les films radiochromiques EBT3 permettent une évaluation de la dose en 2D et présentent une faible dépendance en énergie (surestimation entre 5 à 10% dépendant des paramètres de lecture) qui les rend acceptable pour la mesure de dose hors champ.
- L'utilisation des diodes nécessite d'importantes précautions en raison de leur importante dépendance avec l'énergie (jusqu'à 70% à 1 cm du champ), avec le débit de dose et l'angulation. Le type de diode doit être choisi en fonction de l'énergie du rayonnement.
- Les MOSFET (Metal Oxide-silicon Semiconductor Field Effect Transistors) présentent une dépendance importante avec l'énergie menant à une surestimation de la dose jusqu'à 600% pour des photons de basse énergie.

Un second groupe de travail [Bordy *et al.*, 2013] s'est concentré sur la mesure des doses hors-champ avec des dosimètres de type TLD, OSL (Optically Stimulated Luminescence) et RPL (Radio-PhotoLuminescence) en comparaison avec des mesures par chambre d'ionisation. Cette étude montre un bon accord entre les mesures avec TLD, RPL et chambre d'ionisation jusque 30 cm du champ alors qu'une correction est nécessaire pour les mesures OSL à distance du champ.

### i. Etudes des doses hors champ

Les dosimètres recommandés par l'AAPM sont utilisés dans de nombreuses études de la littérature. Une grande partie de ces études visent à étudier les contributions des différentes composantes (diffusé du patient, diffusé de la tête et fuites) en fonction des paramètres d'irradiation et des types d'appareils de radiothérapie. Les mesures sont réalisées dans des géométries simples avec des faisceaux fixes verticaux permettant l'analyse des différents paramètres indépendamment notamment de la présence de blindage ou de modificateurs de faisceaux.

Ainsi, à l'aide de mesures par chambre d'ionisation, [Kase *et al.*, 1983 ; Stovall *et al.*, 1995] ont montré que la dose décroît exponentiellement en dehors du champ. Ils rapportent que la dose hors champ augmente avec la taille de champ. La dose provenant de la diffusion dans le fantôme à partir du faisceau primaire est majoritaire jusqu'à 20 cm du champ pour des tailles de champs supérieures à  $5 \times 5 \text{ cm}^2$ . Le rayonnement diffusé provenant de l'accélérateur devient prédominant à plus grande distance de l'axe. Une étude similaire a été réalisée plus récemment par [Chofor *et al.*, 2010 ; Chofor *et al.*, 2012] pour un

Siemens Primus (Figure 1.19). [Stern, 1999] a analysé le rôle du MLC sur les doses hors champ et a montré qu'il agit comme un blindage supplémentaire en diminuant la dose périphérique notamment pour les petits champs et à proximité du champ de 30 à 50%. Des résultats similaires ont été montrés avec un Clinac 2300C/D (Varian) par [Mutic and Klein, 1999] qui rapportent que la diminution de la dose hors champ due au MLC est particulièrement importante à distance des faisceaux où le rayonnement de fuite est majoritaire. Finalement, [Taylor *et al.*, 2010] ont observé les mêmes tendances avec un Clinac 600C équipé d'un mini-MLC (BrainLab), ils montrent également l'augmentation de la dose pour les profondeurs les plus superficielles dues à la contamination électronique.

Quant aux accélérateurs récents, [Balog *et al.*, 2005] se sont concentrés sur la mesure des rayonnements de fuite avec l'appareil de tomothérapie Hi-Art (Tomotherapy Inc, Madison, WI). Ils ont montré que le blindage additionnel des collimateurs de ces appareils permet des niveaux de fuites convenables malgré de longs traitements, les fuites s'échappant uniquement des lames du MLC. Cela est également montré par [Ramsey *et al.*, 2006] qui mesurent en faisceau fixe avec une chambre d'ionisation que les doses périphériques sont inférieures en tomothérapie par rapport aux accélérateurs conventionnels, notamment l'accélérateur Varian 21EX (SN-2838) testé dans cette étude.

Ces études apportent des connaissances importantes concernant les accélérateurs en termes de rayonnement périphérique et permettent de caractériser les différentes contributions à la dose hors champ. Cependant, les résultats obtenus dans ces études sont difficilement transposables au traitement d'un patient car ils sont réalisés dans des conditions éloignées des traitements effectués en clinique. De plus, très peu d'études portent sur les accélérateurs les plus avancés.

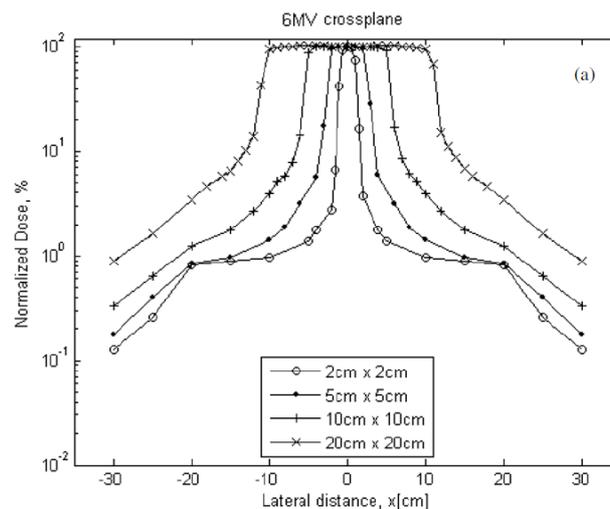


Figure 1.19. Profils de dose pour des faisceaux de 6 MV mesurés par chambre d'ionisation pour différentes tailles de champ [Chofor *et al.*, 2010]

## ii. Etudes des doses délivrées aux tissus sains

D'autres études ont été réalisées en se plaçant dans des conditions plus proches du traitement d'un patient. Ces travaux visent à mimer un traitement réaliste à l'aide d'un fantôme et à déterminer les doses délivrées aux tissus sains ou au corps entier.

Concernant la RCMI, [Howell *et al.*, 2006] montrent, en effectuant des mesures TLD dans un fantôme anthropomorphe, une augmentation de la dose à de nombreux organes pour un traitement de la prostate en comparaison à la RC3D. Ils mettent également en évidence une augmentation de la dose efficace lorsque que le traitement est effectué à 18 MV par rapport à 6 MV en considérant l'apport des neutrons. De même, [Wang and Xu, 2007] mesurent avec des MOSFET une dose 3 à 5 fois plus importante avec la RCMI. [Klein *et al.*, 2006] étudient dans un fantôme peu réaliste et avec une chambre d'ionisation les doses délivrées à un enfant avec la RCMI en comparaison avec la radiothérapie conventionnelle. Ils rapportent également que la RCMI induit une augmentation de la dose à distance mais des niveaux de

dose significativement plus bas à proximité du volume cible. Ces auteurs soulignent que les distributions de dose aux OAR sont très différentes avec la RCMI et qu'elles nécessitent des études spécifiques car elles ne peuvent être prédites des résultats obtenus en champs larges.

Il existe très peu d'études portant sur les niveaux de dose délivrés par le VMAT. A l'aide de mesures par TLD, [Blais *et al.*, 2012] rapportent que, pour un plan de traitement simple de la prostate en VMAT nécessitant une faible modulation, les doses périphériques délivrées sont inférieures à celles obtenues en RCMI « step and shoot ». En revanche pour un plan complexe, les niveaux de dose obtenus sont comparables. Finalement, [Lafond *et al.*, 2011] montrent que, pour un traitement tête et cou, les doses mesurées en VMAT sont similaires à celles obtenues en RCMI « step and shoot » et inférieures d'environ 60% par rapport à la RCMI « sliding window ».

Concernant la tomothérapie, [Mutic and Low, 1998] et [Meeks *et al.*, 2002] ont réalisé des mesures avec une chambre d'ionisation dans un fantôme simple avec un système ancien de tomothérapie en série. Ils rapportent des doses hors champ supérieures en comparaison avec une technique conventionnelle pour un traitement de la tête et du cou en raison de l'augmentation importante du nombre d'UM. Pour le système récent de tomothérapie, [Ramsey *et al.*, 2006] montrent que les doses mesurées par chambre dans un fantôme simplifié sont supérieures à celles obtenues en RC3D mais similaires voire inférieures à celles publiées en RCMI pour un traitement de la région tête et cou.

Pour finir, pour les accélérateurs dédiés à la stéréotaxie, [Petti *et al.*, 2006] rapportent que la dose périphérique, mesurée avec des TLD, avec le Cyberknife est 2 à 5 fois supérieure à celle du Gammaknife et 4 fois supérieure à celle de la RCMI pour des traitements de la tête et du thorax. Jusqu'à 40 cm du champ, l'augmentation des doses périphériques avec le Cyberknife est due aux nombreuses incidences des faisceaux ; au-delà, il s'agit du rayonnement de fuite qui est plus important avec le Cyberknife qu'avec les autres appareils. [Chuang *et al.*, 2008] ont montré dans la même configuration que l'installation d'un blindage supplémentaire dans la tête du Cyberknife a permis de réduire les doses d'un maximum de 55% jusque 30 cm de l'axe mais qu'au-delà le Cyberknife délivre des doses toujours très supérieures à la RCMI. [Zytkovicz *et al.*, 2007] rapportent également que les doses à distance du PTV, évaluées à l'aide de mesures par TLD pour un traitement oculaire, sont beaucoup plus importantes avec le Cyberknife qu'avec le Gammaknife. Les doses aux gonades au Cyberknife sont également étudiées par [Zorlu *et al.*, 2013] avec des mesures par film et par TLD montrant alors que les niveaux de dose se situent en dessous du seuil de stérilité pour toutes les localisations étudiées. Pour finir, [Delaby *et al.*, 2017] montrent l'importance du système de collimation sur la dose hors champ avec une diminution d'un facteur 3 des doses à la thyroïde avec l'Iris par rapport aux collimateurs fixes en effectuant des mesures par TLD. Ils observent également une diminution de la dose hors champ avec la nouvelle génération de Cyberknife (M6).

## **b. Détermination des doses par le calcul**

### **i. Calcul Monte-Carlo**

Les simulations Monte-Carlo ont l'avantage majeur de permettre la détermination de la dose dans des fantômes réalistes ou même au sein de patients au niveau des voxels et donc de renseigner sur la distribution de la dose dans le volume des organes [Stathakis *et al.*, 2007]. Cependant, la dose périphérique étant grandement dépendante de la forme et de la composition de la tête des accélérateurs (Figure 1.20), une modélisation détaillée de chaque appareil comprenant les éléments de blindage de la tête et les composants structurels, coûteuse en temps, est nécessaire [Joosten *et al.*, 2011 ; Kry *et al.*, 2017]. Une validation étendue de la modélisation doit être effectuée en comparaison à des mesures notamment pour les profondeurs inférieures à celle du maximum de dose pour s'assurer de la bonne prise en compte des particules diffusées de la tête et en particulier des électrons de contamination [Kry *et al.*, 2017]. La majeure partie des études numériques se concentrent sur l'étude des doses en faisceau fixe ou sur des plans simples car la modélisation des plans de traitement avec modulation d'intensité peut

s'avérer complexe et la modélisation des multiples faisceaux fastidieuse. Ainsi, peu d'études portent sur les doses aux tissus sains délivrées lors des traitements de radiothérapie avancée.

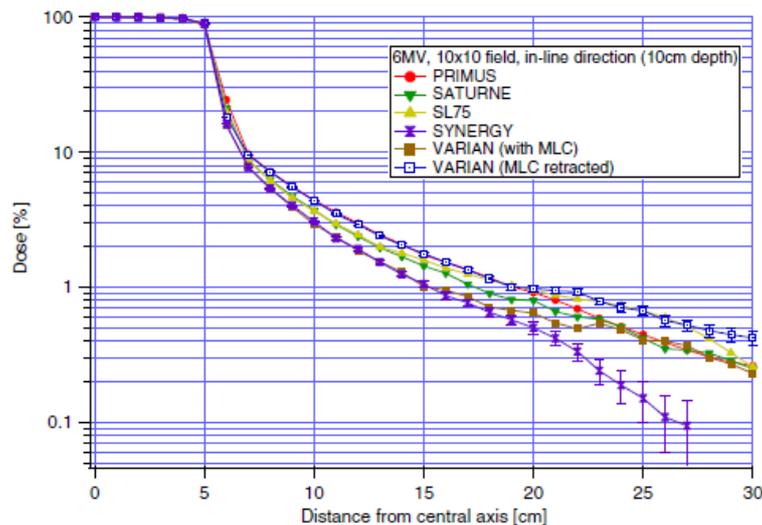


Figure 1.20. Profils de dose mesurés et calculés par Monte-Carlo pour différents accélérateurs et différents systèmes de collimation [Joosten *et al.*, 2011]

La majeure partie des études de la littérature utilisant la simulation Monte-Carlo se concentre sur le développement de modèles d'accélérateurs linéaires permettant la détermination de la dose hors-champ dans des géométries simples (cuve à eau). En effet, [Kry *et al.*, 2006 ; Kry *et al.*, 2007] ont validé leur modèle Monte-Carlo MCNPX d'un Clinac 2100 (Varian) pour deux énergies en comparaison à des mesures par chambre effectuées en cuve à eau. Ces auteurs ont montré la difficulté de mettre au point un modèle d'accélérateur précis pour la détermination de la dose hors champ. [Joosten *et al.*, 2011] ont modélisé un accélérateur Siemens Primus avec le code Monte-Carlo BEAMnrc et ont montré la variabilité des doses hors champ avec le modèle de l'accélérateur par comparaison à des mesures par chambre. [Mille *et al.*, 2018] ont comparé des mesures par chambre d'ionisation, d'une part, avec des calculs Monte-Carlo réalisés pour un Clinac 2100 (Varian) modélisé avec BEAMnrc et, d'autre part, avec les doses évaluées par le TPS Eclipse™ dans des fantômes simples équivalents-eau ou hétérogènes. Enfin, [Jeraj *et al.*, 2004] ont modélisé l'appareil de tomothérapie Hi-Art avec le code MCNP et ont comparé les doses hors champ pour différentes tailles de champ.

Finalement, une évaluation des doses aux tissus sains dans un fantôme est fournie par [Joosten *et al.*, 2013] pour des traitements du sein en radiothérapie standard, RC3D avec filtre en coin et RCMI. Ces doses sont calculées par simulation pour un Siemens Primus modélisé avec le code EGSnrc. Dans cette étude, ils observent des doses supérieures en RC3D d'un facteur 4 à 5 en raison d'une augmentation du nombre d'UM due au coin. [Stathakis *et al.*, 2007] calculent avec les codes EGS4/BEAM et EGS4/MCSIM les doses délivrées en RCMI pour un traitement de prostate effectué avec un Siemens Primus et déterminent les risques associés : ils montrent une augmentation par un facteur 2 du risque de second cancer par rapport à la RC3D.

## ii. Modèles analytiques

Plusieurs modèles analytiques ont été développés [François *et al.*, 1988 ; Diallo *et al.*, 1996] à partir de mesures effectuées dans une cuve à eau. Ils utilisent un paramétrage mathématique des distributions de dose en fonction de la profondeur, de la distance et de la taille de champ pour modéliser les rayonnements diffusés en dehors des faisceaux de traitement. Les modèles les plus récents permettent d'estimer les doses délivrées par les traitements de RC3D et de RCMI simples [Jagetic and Newhauser, 2015 ; Hauri *et*

*al.*, 2016]. Il n'existe actuellement pas de modèles analytiques permettant de déterminer les doses délivrées par les techniques plus complexes notamment déployant des faisceaux en arc. En effet, il est difficile d'établir une tendance dans la distribution de la dose pour ces traitements.

### **c. Bilan**

De nombreuses études expérimentales se sont concentrées sur la détermination des doses délivrées aux tissus sains par la radiothérapie conventionnelle. Concernant les techniques avancées de radiothérapie, un nombre important d'études se focalise sur une comparaison des doses délivrées par la RCMI avec celles des traitements de RC3D mais un nombre beaucoup plus restreint rapporte les doses des techniques complexes (VMAT, tomothérapie et stéréotaxie) dans des conditions réalistes. De plus, toutes les études déterminant les doses délivrées lors de traitement de radiothérapie sont réalisées avec des détecteurs ponctuels. Cela offre une connaissance limitée de la distribution de la dose au sein des organes et cela est particulièrement important lorsque les organes sont irradiés avec d'importants gradients ou partiellement traversés par les faisceaux de traitement. Finalement, une partie de ces études est effectuée avec des fantômes peu réalistes mimant la forme du corps humain sans hétérogénéité et sans obliquité de surface.

Concernant l'évaluation des doses par calcul, les études portant sur la dose hors champ sont éloignées de la réalité des traitements de radiothérapie où de multiples incidences de faisceaux sont utilisées et pour lesquels l'intensité est modulée pour la majeure partie des techniques modernes. De plus, très peu d'études portent sur les doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie et peu de modélisations d'accélérateurs modernes sont étendues pour l'évaluation de la dose hors-champ ou mises en application sur un fantôme anthropomorphe.

Il existe donc aujourd'hui peu de données représentatives de l'exposition des patients par les techniques les plus avancées de radiothérapie. Ces données sont pourtant les prérequis à l'estimation des risques de complications liés aux traitements de radiothérapie.

## **4. Conclusion**

Ces dernières années, les avancées technologiques récentes, en particulier en imagerie et en radiothérapie externe, permettent un meilleur pronostic pour les patients atteints de cancer. Récemment, l'utilisation des techniques modernes de radiothérapie s'est généralisée entraînant l'exposition d'un volume de tissus plus important à faible dose. Bien qu'il y ait encore peu de recul sur ces techniques, plusieurs études suggèrent que cette irradiation étendue est susceptible d'augmenter la survenue de complications à moyen et long terme après le traitement. Les complications liées au traitement par radiothérapie restent une préoccupation au cœur de la prise en charge du patient et la réduction des effets secondaires est un des objectifs du plan cancer 2014-2019. Le risque de développer des effets secondaires est directement lié à la dose délivrée aux tissus sains. Aussi, l'évaluation de ce risque ne s'entend donc que par une connaissance aussi précise que possible de la dose délivrée aux tissus sains et plus particulièrement de la distribution de la dose au sein du volume.

Ainsi, l'état de l'art ayant mis en évidence des lacunes, l'objectif principal du travail de thèse est de déterminer avec précision les doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie externe afin de permettre une meilleure estimation des risques à moyen et long termes associés à ces traitements. Cette thèse s'est concentrée sur les doses délivrées par l'irradiation thérapeutique. La finalité de ce travail est l'étude comparative de différentes techniques de radiothérapie et l'évaluation des performances des TPS associés.

Le travail de thèse se déroule en deux parties.

La première partie du travail a consisté à développer et à valider deux outils dosimétriques afin d'évaluer les doses délivrées aux organes sains à proximité et à distance du volume cible (chapitres 2 et 3). Le premier outil repose sur la reconstruction en 3D des doses mesurées en 2D avec des films radiochromiques (chapitre 2). Cet outil expérimental a ensuite été validé en 2D et en 3D pour pouvoir être utilisé dans des fantômes anthropomorphes. Le second outil est une modélisation du Cyberknife étendue à la détermination précise des doses hors champ (chapitre 3). Ce modèle a été développé avec le code Monte-Carlo PENELOPE et il a été validé en comparaison avec des mesures.

Dans la seconde partie du travail de thèse (chapitres 4 et 5), les outils développés sont mis en application afin de déterminer les doses périphériques délivrées aux organes sains en radiothérapie. La validation du modèle Monte-Carlo du Cyberknife a été étendue et ce dernier a été appliqué pour évaluer les performances du TPS Multiplan (chapitre 4). Cet outil a également été utilisé pour estimer les doses délivrées aux organes sains lors d'un traitement de stéréotaxie de la région pulmonaire en l'associant à une géométrie voxélisée anatomiquement réaliste. Enfin, l'outil expérimental a été mis en œuvre pour comparer les doses délivrées aux tissus sains par trois techniques de radiothérapie (conformationnelle, VMAT et tomothérapie) dans le cas d'un traitement rénal pédiatrique (chapitre 5).

# Chapitre 2

## DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN OUTIL NUMERIQUE DE RECONSTRUCTION 3D DE LA DOSE A PARTIR DE MESURES 2D REALISEES PAR FILMS RADIOCHROMIQUES

### SOMMAIRE

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>43</b>
<b>2. DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN PROTOCOLE DE DOSIMETRIE 3D PAR GEL.....</b>	<b>43</b>
2.1. Matériel et méthodes.....	43
a. Développement d'un protocole de dosimétrie par gel radiochromique et lecture optique .....	43
b. Validation du protocole de dosimétrie par gel en une dimension .....	49
c. Validation du protocole de dosimétrie par gel en 3 dimensions.....	50
2.2. Résultats.....	55
a. Validation du protocole de dosimétrie par gel en 1 dimension .....	55
b. Validation du protocole de dosimétrie par gel en 3 dimensions.....	56
<b>3. DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN OUTIL NUMERIQUE DE RECONSTRUCTION EN 3 DIMENSIONS DE LA DOSE A PARTIR DE MESURES REALISEES AVEC DES FILMS RADIOCHROMIQUES.....</b>	<b>60</b>
3.1. Matériel et Méthodes .....	60
a. Principe et démarche.....	60
b. La dosimétrie par film radiochromique .....	60
c. Développement de l'outil de reconstruction de dose 3D et validation en 2 dimensions.....	62
d. Validation en 3 dimensions de l'outil de reconstruction.....	67
e. Application de l'outil de reconstruction dans le cas d'un fantôme hétérogène .....	69
3.2. Résultats et Discussions .....	71
a. Validation en 2 dimensions de l'outil de reconstruction 3D.....	71
b. Validation en 3D de l'outil de reconstruction de la dose.....	75
c. Application de l'outil dans le cas d'un fantôme hétérogène .....	81
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>86</b>
ANNEXE 1.....	87
ANNEXE 2.....	91



## **1. Introduction**

Les modèles d'estimation des risques d'effets secondaires liés à l'irradiation des tissus sains lors du traitement de radiothérapie externe se basent sur des données dosimétriques volumiques telles que la dose moyenne reçue par les organes ou la fraction du volume exposées à une certaine dose [Kim *et al.*, 2013 ; Blais *et al.*, 2017 ; Zhao *et al.*, 2017]. Il est reconnu que les systèmes de planification de traitement, qui sont majoritairement utilisés pour collecter ces données, conduisent à d'importantes erreurs dans l'évaluation des doses délivrées aux organes sains, même à courte distance du PTV [Howell *et al.*, 2010b ; Joosten *et al.*, 2011 ; Huang *et al.*, 2013b]. Les dosimètres utilisés en clinique permettent une évaluation de la dose en un point et ne peuvent pas ainsi renseigner sur la répartition de la dose au sein du volume des organes [Kry *et al.*, 2017]. Cependant, la mise en place de modèles de risque fiables et la comparaison des doses générées par les différentes options de traitement n'est possible que par une évaluation précise des doses délivrées au volume des organes. Cette problématique montre la nécessité d'employer une méthode alternative afin de déterminer les doses aux tissus sains.

Dans ce contexte, ce chapitre est consacré au développement et à la validation de deux outils de détermination de la dose en 3 dimensions. La première partie du travail a consisté à développer et à valider un protocole de dosimétrie 3D par gels dosimétriques. Ce protocole utilise le gel dosimétrique TruView™ en combinaison avec le système de lecture par tomographie optique Vista™. Dans un second temps, compte tenu des limites en termes de géométrie de la dosimétrie par gel, un outil de reconstruction basé sur des mesures effectuées en deux dimensions avec des films radiochromiques EBT3 [Moignier, 2014] a été développé. La dose reconstruite dans un fantôme homogène a ensuite fait l'objet d'une validation selon deux niveaux : en 2D par comparaison avec des mesures indépendantes réalisées avec des films et en 3D par comparaison avec les gels dosimétriques. Pour finir, l'outil a été mis en application dans le cas d'un fantôme présentant des hétérogénéités.

## **2. Développement et validation d'un protocole de dosimétrie 3D par gel**

### **2.1. Matériel et méthodes**

#### **a. Développement d'un protocole de dosimétrie par gel radiochromique et lecture optique**

##### **i. Principe**

##### **❖ *Principe de la dosimétrie par gel***

Les premiers gels dosimétriques, dont le principe a été étudié pour la première fois dans les années 1950 [Day and Stein, 1950], étaient initialement basés sur les solutions de Fricke créées en 1927 [Fricke *et al.*, 1927]. La possibilité d'évaluer la dose absorbée par les gels a été découverte en 1984 par [Gore *et al.*, 1984]. Ils ont notamment montré que ces dosimètres sont adaptés à une lecture par résonance magnétique (IRM) et que le signal alors obtenu peut être corrélé à leur réponse à la dose. Les gels dosimétriques sont des dosimètres chimiques permettant intrinsèquement d'évaluer la dose en trois dimensions. Ces dosimètres, équivalents aux tissus biologiques, peuvent être conditionnés dans des pots ou peuvent présenter une forme modifiable et ainsi servir directement de fantôme [Gum *et al.*, 2002]. Ils ont démontré leur efficacité à évaluer rapidement des distributions complexes de doses présentant des gradients élevés (IMRT par exemple) ainsi que des variations importantes de débit de dose et d'énergie tout en s'affranchissant de certaines limites des dosimètres traditionnels (défaut d'équilibre électronique, effet de volume partiel...) [Babic *et al.*, 2008]. Les gels sont constitués d'une matrice de gélatine

transparente garantissant l'aspect rigide du gel à température ambiante et d'éléments chimiques présentant des propriétés radiosensibles. La dosimétrie par gel est basée sur les modifications chimiques induites par les rayonnements ionisants sur les éléments le constituant. En effet, les réactions chimiques radio-induites d'oxydation (gels radiochromiques dont les gels de Fricke de référence [Fricke *et al.*, 1927 ; Gore *et al.*, 1984 ; Gum *et al.*, 2002]) ou de polymérisation [Maryanski *et al.*, 1993 ; Chiu *et al.*, 2014] (gels de polymère) permettent au dosimètre de conserver la trace de l'irradiation. Ces modifications chimiques se traduisent alors par des modifications de l'atténuation optique du milieu ou de ses propriétés de résonance magnétique.

Ainsi, différentes techniques de lecture telles que l'imagerie par résonance magnétique, la tomographie par rayons X ou optique ainsi que les ultrasons [Oldham *et al.*, 2001 ; Schreiner, 2004 ; Xu *et al.*, 2004 ; Baldock *et al.*, 2010] permettent d'obtenir la cartographie en 3 dimensions des changements de propriétés radio-induits dans le gel. L'évaluation des doses absorbées se fait alors par un étalonnage préalable du dosimètre.

Chacun des deux principaux types de gels présente des avantages et des inconvénients [Baldock *et al.*, 2010 ; Penev *et al.*, 2017]. Tout d'abord, les gels de polymère présentent une réponse stable dans le temps et une bonne intégrité spatiale, permettant ainsi de procéder à une lecture différée. Cependant, ces dosimètres sont sensibles à la présence d'oxygène qui agit comme un inhibiteur de la polymérisation, limitant alors leur sensibilité. Cette propriété induit alors la nécessité de prendre d'importantes précautions lors de leur confection. De récentes améliorations dans la chimie de ces gels permettent néanmoins de limiter l'impact de l'oxygène sur ces dosimètres [Schreiner *et al.*, 2010]. De plus, la diffusion de la lumière engendrée par la présence des polymères limite grandement l'utilisation de la tomographie optique notamment par faisceau conique pour lire ce type de dosimètre [Granton *et al.*, 2016]. Les gels radiochromiques, simples à confectionner à l'air libre et non toxiques, constituent une alternative aux gels de polymère. L'atténuation optique à travers ces dosimètres est en effet majoritairement due à l'absorption lumineuse (et non à la diffusion) permettant l'utilisation de la tomographie optique. Cette dernière, initialement proposée par [Gore *et al.*, 1996], est considérée comme la meilleure technique pour lire ces gels grâce à un scan rapide du dosimètre, à une bonne résolution spatiale et à une gamme dynamique importante [Oldham *et al.*, 2001 ; Baldock *et al.*, 2010]. Cette technique a également l'avantage d'être peu coûteuse, d'être toujours disponible car elle est dédiée à la lecture des gels (contrairement à l'IRM) [Schreiner, 2004]. Cependant, plusieurs types de gels radiochromiques (dont les gels de Fricke) sont impactés par la diffusion, après irradiation, des ions générés dans leur volume engendrant une perte d'information spatiale avec le temps [Schreiner, 2017]. Une étude préalable de cette migration est donc nécessaire afin de déterminer le temps de lecture optimal après irradiation.

### ❖ **Présentation du système de lecture Vista™ Optical CT Scanner**

Le système Vista™ est un scanner optique de type « Cone Beam » commercialisé par Modus Medical Devices Inc. Ce scanner utilise la différence d'atténuation de la lumière induite par l'irradiation dans le gel (dépendant de la dose absorbée) [Gore *et al.*, 1984] pour produire une image du dosimètre [Wolodzko *et al.*, 1999]. Un schéma du système Vista™ est représenté sur la [Figure 2.1](#). Il est constitué d'une source lumineuse étendue consistant en un panneau de LED muni d'un diffuseur produisant un faisceau lumineux homogène. L'appareil utilisé dans ce travail dispose des longueurs d'onde de 590 ou 632 nm. Le gel dosimétrique à lire doit être conditionné dans un pot de forme cylindrique aux parois transparentes pour pouvoir être lu avec ce système. Le pot est alors placé au centre d'une cuve remplie d'un liquide assurant une bonne continuité de l'indice de réfraction sur le trajet de la lumière dans le système. Cette continuité permet de limiter la génération d'artefacts aux interfaces [Lopatiuk-Tirpak *et al.*, 2008 ; Oldham and Kim, 2004]. Le dosimètre est suspendu par l'intermédiaire de son couvercle à une plateforme mise en rotation par un moteur permettant l'acquisition des différentes projections. En sortie de la cuve, le faisceau lumineux est dirigé vers une caméra CCD de génération II Dragonfly (Point Grey Research, Richmond, BC, Canada) produisant des images de 1024 × 768 pixels, en noir et blanc et en deux

dimensions codées sur 16 bits (correspondant à des valeurs d'intensité de 0 à 65535). Des filtres optiques colorés peuvent être fixés à la caméra afin de restreindre le spectre de la lumière incidente. Chaque acquisition est réalisée à la manière d'une spectrométrie par transmission : elle comporte une lecture « Référence » du dosimètre non irradié et une lecture « Data » du gel après irradiation. Les acquisitions sont réalisées avec le logiciel dédié VistaScan™ permettant le contrôle du moteur et des paramètres de la caméra. Les images sont ensuite reconstruites en 3 dimensions avec le logiciel VistaRecon™ (Modus Medical Devices Inc., London, Canada) utilisant un algorithme de rétroprojection filtrée de type Feldkamp [Feldkamp *et al.*, 1984] adapté à la géométrie conique. Les valeurs des voxels des images reconstruites sont alors directement proportionnelles à la différence de coefficient linéique d'absorption  $\mu$  entre la lecture de référence et la lecture « Data ». Cette différence s'exprime en  $\text{cm}^{-1}$ . Un étalonnage en dose permet de convertir l'image reconstruite en cartographie de la dose absorbée au sein du gel.

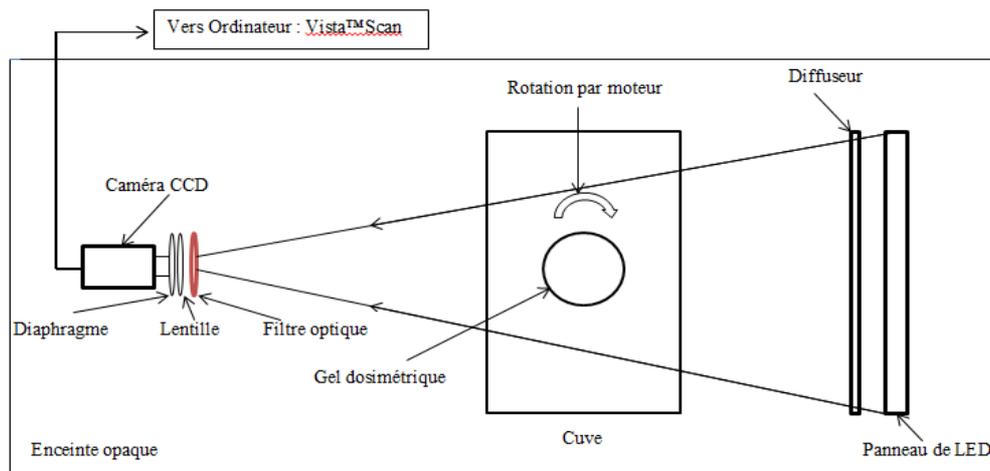


Figure 2.1. Représentation du système de lecture Vista™ Optical CT Scanner (vue de dessus)

### ❖ **Présentation du gel radiochromique TruView™**

Le gel TruView™ MethylThymol Blue (MTB) est un gel radiochromique créé par Modus Medical Devices Inc [Modus Medical Devices Inc [Internet], 2016]. Ce dosimètre présente une bonne équivalence aux tissus biologiques [Modus Medical Devices Inc [Internet], 2016] et est basé sur la composition des gels de Fricke avec le réactif colorant MTB générant le changement de couleur [Penev *et al.*, 2017 ; Penev and Mequanint, 2015]. Les dosimètres de Fricke sont des dosimètres équivalents-eau de référence [Bero *et al.*, 2000 ; Davies and Baldock, 2008 ; Doran *et al.*, 2001]. Dans ces dosimètres, les rayonnements ionisants provoquent l'oxydation des ions  $\text{Fe}^{2+}$  en ions  $\text{Fe}^{3+}$  en milieu acide ; cette réaction chimique génère un changement de couleur modifiant l'absorption de la lumière par le dosimètre. La structure faiblement diffusante de ces gels limite considérablement l'apparition d'artefacts de diffusion lors de la lecture par scanner optique. Le gel TruView™ présente une couleur rouge/orange lorsqu'il n'est pas irradié et devient bleu après irradiation (Figure 2.2). Ce dosimètre garde une structure rigide jusqu'à 22°C [Modus Medical Devices Inc [Internet], 2016]. En comparaison avec les gels de Fricke conventionnels, le gel TruView™ est constitué d'un nouveau colorant réactif permettant une diminution de la diffusion des ions après irradiation garantissant une meilleure stabilité de la réponse avec le temps. Cette nouvelle composition permet également une réduction de l'auto-oxydation du dosimètre [Penev *et al.*, 2017] et enfin, ce dosimètre est réutilisable. Dans le cadre de mon stage de Master 2 [Colnot, 2016], les propriétés de ce gel ont été caractérisées en termes de réponse en fonction de la dose, de l'énergie et du débit de dose, de sa sensibilité aux paramètres environnementaux (température, lumière) et de l'évolution de sa réponse avec le temps après irradiation [Colnot *et al.*, 2017]. Cette caractérisation préliminaire a été réalisée pour du gel TruView™ conditionné dans des cuvettes (Figure 2.2) par des mesures de spectrophotométrie. Les différentes caractéristiques étudiées pour ce dosimètre ainsi que les propriétés fournies par Modus Medical Devices sont résumées dans le Tableau 2.1. Une faible sous-estimation de la dose pour les basses

énergies a été observée mais aucune dépendance avec le débit de dose n'a été mise en évidence. L'indépendance de la réponse avec l'énergie est caractéristique des gels de Fricke pour des énergies de photons supérieures à 300 keV [Keall and Baldock, 1999]. De plus, l'indépendance de la réponse du gel avec l'énergie et le débit a également été établie sur une large gamme en obtenant une relation linéaire entre la réponse du gel (exprimée en coefficient d'atténuation ( $\text{cm}^{-1}$ )) et la dose absorbée sur un rendement en profondeur d'un faisceau d'électrons de haute énergie. L'excellente reproductibilité de la réponse du gel après une réirradiation a également été établie [Colnot *et al.*, 2018].

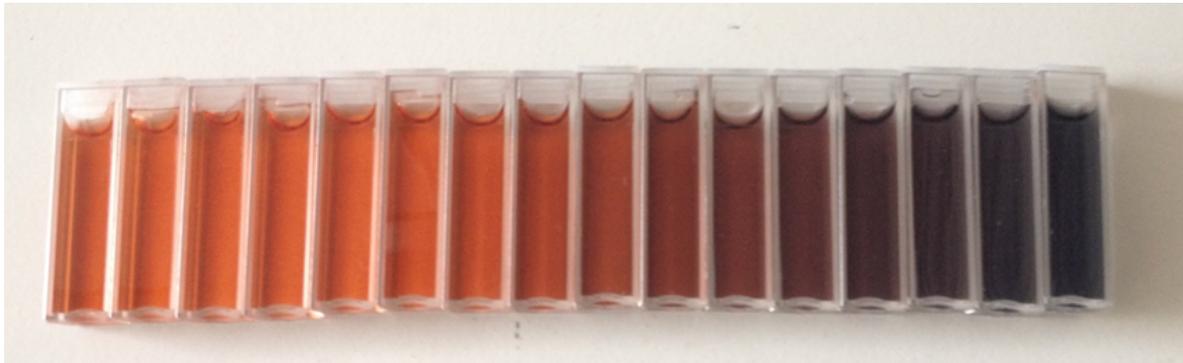


Figure 2.2. Changement de couleur avec la dose du gel TruView™ (0-20 Gy)

Tableau 2.1. Principales caractéristiques du gel dosimétrique TruView™ fournies par Modus Medical Devices et déterminées dans des études préliminaires au travail de thèse [Colnot *et al.*, 2018]

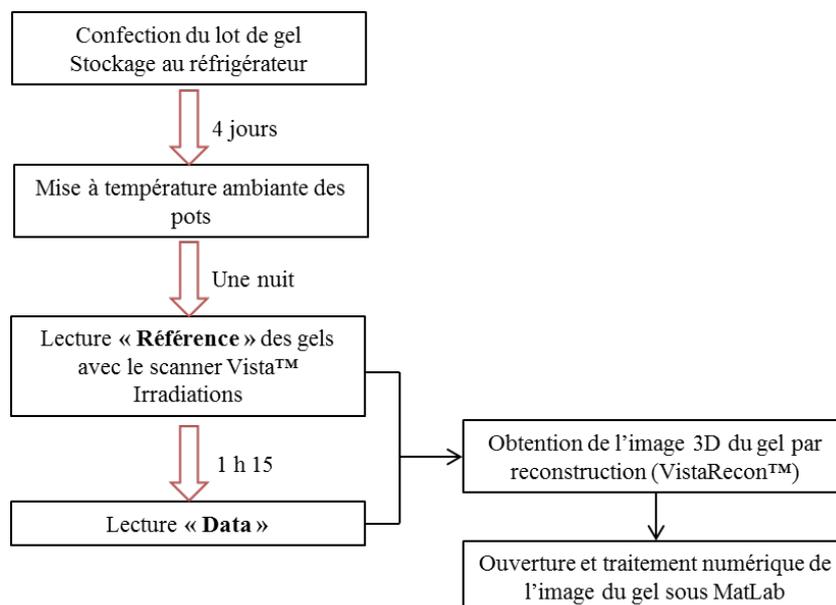
Données constructeur	Composition	Eau (95%), matrice de gélatine peu diffusante (5%), acide sulfurique et sulfate d'ammonium et de fer, colorant MTB, additifs stabilisants
	Longueur d'onde du maximum d'absorption	620-630 nm
	Gamme de linéarité de la dose	Jusqu'à 20 Gy
	Température de liquéfaction	22°C
	Période de lecture recommandée après irradiation	Entre 60 minutes et 2 heures
Caractérisation [Colnot <i>et al.</i> , 2018]	Dépendance avec l'énergie	<17% (sur la gamme de tension accélératrice 100 kV - 4 MV) <4% (entre 660 keV (Césium) et 4 MV)
	Dépendance avec le débit	<0.5% (sur la gamme de débit 0,18 Gy/min - 9,9 Gy/min)
	Uniformité du lot (non-irradié)	<1.5%
	Uniformité de réponse à la dose au sein du lot	0,8% (pour 2 Gy) <2.5% (pour 0,5 Gy)

## ii. Protocole de mesure de la dose avec le gel radiochromique TruView™ et le système Vista™

### ❖ Dosimètres TruView™

Les premières études réalisées sur le gel dosimétrique TruView™ dans le cadre de cette thèse ont été faites avec des pots fournis par Modus Medical Devices Inc. Dans un second temps, le protocole d'élaboration du gel nous a été fourni par le constructeur ; ce qui nous a notamment permis de contrôler la production des gels et de l'adapter au besoin du travail de thèse. Ainsi, j'ai confectionné au laboratoire le gel TruView™ à partir de la procédure et des conseils dispensés par Modus Medical Devices. Le protocole expérimental a été adapté afin de pouvoir réaliser les gels avec le matériel de laboratoire disponible. Tous les résultats présentés dans ce chapitre ont été obtenus avec le gel TruView™ élaboré au laboratoire. Le

schéma présenté sur la [Figure 2.3](#) résume les principales étapes du protocole de dosimétrie par gels mis en place dans ce travail.



**Figure 2.3.** Protocole de dosimétrie associant les gels dosimétriques TruView™ et le scanner Vista™

Tous les dosimètres d'un même lot ont été conditionnés dans des pots de même contenance adaptés au scanner Vista™ et fournis par Modus Medical Devices Inc. Chaque lot de gel confectionné comporte systématiquement un pot dédié à l'étalonnage. Ce pot a été rempli jusqu'à 3 cm du haut afin de permettre l'acquisition de la totalité du gel, dont la surface, avec le système de lecture. Enfin, les dosimètres restants ont été utilisés pour évaluer les doses inconnues. Après la confection, une période de repos du gel, d'un minimum de 4 jours, a été respectée avant de procéder à toute lecture ou irradiation.

Des précautions particulières ont été prises pendant leur manipulation afin de limiter la dégradation prématurée des gels par auto-oxydation ou à cause des conditions environnantes :

- Stockage des gels au réfrigérateur après confection (à une température d'environ 4°C)
- Protection systématique des gels de la lumière entre chaque étape de leur utilisation

De plus, les pots contenant les gels dosimétriques ont été nettoyés et inspectés afin de s'assurer de l'absence de rayures sur leur paroi. Les gels ont été placés à température ambiante (contrôlée en dessous de leur température de liquéfaction) au minimum une nuit avant le jour d'irradiation afin de garantir une bonne stabilité de leur température lors des différentes étapes du protocole (irradiation, lectures).

#### ❖ **Lecture par scanner optique Vista™ et étalonnage du dosimètre TruView™**

Les gels TruView™ ont été scannés avec le système optique Vista™ avec une longueur d'onde de 632 nm (éclairage rouge). Le protocole détaillé de lecture des gels avec le système Vista™ fait l'objet de l'Annexe 1. Des précautions ont été prises afin de limiter la diffusion de la lumière dans l'appareil dégradant les images des gels [Babic *et al.*, 2008] et de limiter l'apparition d'artefacts à la reconstruction [Oldham and Kim, 2004]. Chaque acquisition a consisté en 512 projections acquises directement avant irradiation pour la lecture de référence et 75 minutes après la fin de l'irradiation pour la lecture « Data ». Les scans ont une durée d'environ 7 minutes. Les reconstructions des acquisitions en 3 dimensions ont été réalisées avec le logiciel VistaRecon™ (Modus Medical Devices Inc.). Les fichiers obtenus après reconstruction sont des fichiers au format « vff » qui contiennent une image 3D de 12,8 cm × 12,8 cm × 12,8 cm. Une résolution

« Medium » correspondant à des voxels de  $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$  a été choisie pour limiter le bruit dans les reconstructions. Le traitement et l'analyse de ces fichiers ont été réalisés sous MatLab (version R2013b, The MathWorks, Newark, NJ) avec la « Toolbox Image Processing ». Finalement, une matrice en 3 dimensions correspondant au volume de  $12,8\text{ cm} \times 12,8\text{ cm} \times 12,8\text{ cm}$  a été obtenue (cf. Annexe 1). Dans la reconstruction, le pot cylindrique est situé au centre de l'image 3D.

En outre, la démarche développée pour étalonner en dose les lots de gel dosimétrique TruView™ est la suivante :

- 1) Lecture « Référence » avec le système Vista™ d'un pot de gel non irradié du lot (rempli jusqu'à 3 cm environ du haut du pot)
- 2) Positionnement du pot de gel dans une cuve à eau (Figure 2.4) : fixation du gel en position verticale sur des plaques équivalent-eau, remplissage de la cuve avec de l'eau jusqu'à la surface du gel, positionnement du pot de gel dans les conditions d'intérêt (distance source-peau (DSP) = distance source-surface du gel, centre du faisceau placé au centre du pot avec un alignement sur les lasers de la salle)
- 3) Irradiation du pot de gel (sans le couvercle) avec un faisceau d'électrons de haute énergie comme présenté dans les travaux de [Xu and Wu, 2010] et [Alexander *et al.*, 2015]
- 4) Acquisition « Data » avec le scanner Vista™ 75 minutes après la fin de l'irradiation
- 5) Traitement des données pour la détermination de la courbe d'étalonnage du lot de gel, correspondant à l'association du coefficient d'absorption mesuré dans le gel avec la dose déterminée avec la chambre, détaillé en Annexe 1
- 6) Obtention de la courbe d'étalonnage du lot de gel : relation reliant la dose absorbée au coefficient linéique d'absorption obtenu au sein du gel.

La courbe d'étalonnage obtenue en utilisant cette méthodologie est ensuite utilisée pour convertir la réponse des gels du même lot en dose absorbée. Au préalable, nous nous sommes assurés que la réponse en dose avec un faisceau de photon de 6 MV était similaire à la réponse en dose du gel à un faisceau d'électron de 12 MeV : un écart moyen de 0,81% a été obtenu sur la gamme de dose 0,2 Gy-3 Gy. L'étalonnage des gels est effectué le même jour que les irradiations des autres gels du lot afin que le niveau d'auto-oxydation et la sensibilité de tous les dosimètres soient les mêmes.

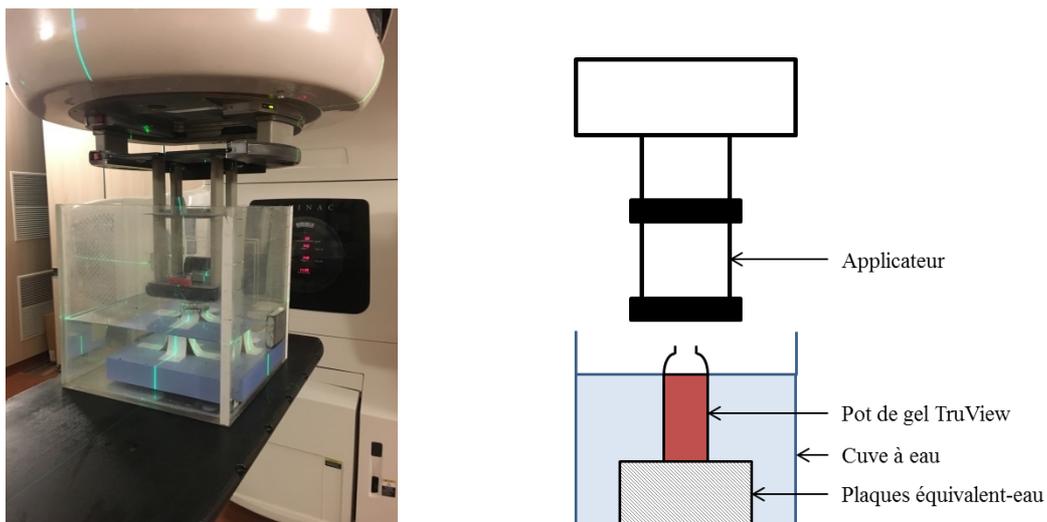


Figure 2.4. Dispositif expérimental mis en place pour l'étalonnage des gels dosimétriques

## ❖ **Bilan d'incertitudes associé au protocole de dosimétrie par gels radiochromiques et lecture optique**

Le bilan d'incertitudes présenté dans cette étude est basé sur une détermination des incertitudes de type A. Deux sources principales d'incertitude ont été identifiées : une incertitude liée à la détermination des coefficients d'absorption linéique dans le gel avec le système Vista™ et une seconde liée à l'étalonnage du lot de gel. Les sources d'incertitudes majeures sont résumées dans le **Tableau 2.2**. L'uniformité de chaque lot de gel TruView™ non-irradié est représentée par une dispersion de 1,5% et l'uniformité de réponse à la dose des gels d'un même lot a été évaluée à 0,8% (1 sigma). Des mesures de reproductibilité du système de lecture Vista™ ont été réalisées dans un travail de caractérisation préliminaire et ont permis de l'évaluer à 0,33% à 632 nm (1 sigma). Un défaut d'uniformité entre le centre du pot et ses extrémités dans les reconstructions induit une erreur maximale de 6% (1 sigma) sur les valeurs de  $\mu$  reconstruites. La courbe d'étalonnage est basée sur la détermination du coefficient d'absorption  $\mu$  moyenné sur une ROI de 7 mm × 7 mm centrée dans le gel. Le rendement en profondeur ainsi obtenu présente une incertitude relative de 1% maximum (1 sigma) sur les valeurs de  $\mu$  obtenues pour chaque profondeur. La différence de temps de lecture entre les gels d'étalonnage et de mesures a été évaluée à une valeur maximale de 2 minutes, générant une erreur de 0,4% sur la mise en correspondance des coefficients  $\mu$  des différents pots. L'incertitude sur la mesure du coefficient d'absorption dans le gel TruView™ avec le lecteur optique Vista™ a été évaluée en appliquant la propagation des incertitudes décrite dans le GUM [GUM, 2008]. Elle est estimée à 6,2% (1 sigma). L'incertitude sur la mesure de la dose par gel a été obtenue en propageant les incertitudes sur le coefficient d'absorption et sur la dose d'étalonnage.

**Tableau 2.2.** Sources d'incertitudes identifiées dans le protocole de dosimétrie 3D par gel développé

Uniformité du lot de gel (non irradié)	1,5%
Uniformité de réponse à la dose	< 0,8%
Reproductibilité du système Vista™ (632 nm)	0,33%
Uniformité des reconstructions 3D	< 6%
Moyenne du rendement dans une ROI	1%
Différence de temps de lecture entre les gels d'un même lot	0,4%

### **b. Validation du protocole de dosimétrie par gel en une dimension**

Le protocole de dosimétrie par gel mis en place a été validé dans un premier temps en une dimension en comparant la réponse du gel dosimétrique à la dose obtenue avec une chambre d'ionisation.

#### **i. Préparation et irradiation des gels dosimétriques**

Dans cette étude, un lot de gel TruView™ a été préparé et conditionné dans deux pots de 400 mL (un pot dédié à l'étalonnage et un pot dédié à la mesure de la dose). Ces pots ont un diamètre de 68 mm et mesurent 120 mm de hauteur. Les deux pots ont été remplis similairement jusqu'à environ 3 cm du haut du pot. L'étalonnage a été réalisé en irradiant un des deux pots avec un faisceau d'électrons de 12 MeV (applicateur de 6 cm × 6 cm, DSP = 97 cm) avec un accélérateur Elekta Synergy®. Une dose de 3 Gy a ainsi été délivrée à l'isocentre (profondeur = 3 cm).

L'autre dosimètre TruView™ a été irradié dans la même configuration que le pot d'étalonnage : le pot a été placé dans la cuve à eau de sorte que la surface du gel corresponde à la surface de l'eau (DSP = 97 cm). De plus, le pot a été centré sur l'axe du faisceau en l'alignant sur les lasers de la salle de traitement. Il a ensuite été irradié verticalement (sans le couvercle) avec le même accélérateur par un faisceau de photons de 4 MV (taille de champ de 2 cm × 2 cm). Une dose de 2 Gy a été délivrée à l'isocentre du faisceau.

Les lectures avant et après irradiation ont été réalisées avec le scanner Vista™ en suivant la procédure décrite en section 2.1.a.ii.

## ii. Mesure des rendements en profondeur avec les détecteurs actifs

Les chambres d'ionisation utilisées pour mesurer les rendements en profondeur en dose « absolue » sont la chambre PTW 23343 Markus® pour le faisceau d'électrons de haute énergie et la chambre PTW 31010 Semiflex pour le faisceau de photons.

Dans un premier temps, les rendements en profondeur relatifs ont été déterminés à l'aide du logiciel MEPHYSTO (PTW) en réalisant les mesures dans les mêmes configurations d'irradiation que les gels dosimétriques. Puis, ces rendements ont été convertis en dose absolue en réalisant des mesures de la dose à différentes profondeurs le long de l'axe avec ces chambres. Les charges collectées par les chambres ont été mesurées avec un électromètre UNIDOS (PTW) et converties en dose dans l'eau en appliquant leurs coefficients d'étalonnage respectifs après prise en compte du TOP du jour et correction de la température et de la pression ainsi que des effets de recombinaison et de polarité. La valeur du TOP est mesurée sur l'accélérateur tous les matins et représente la dérive du faisceau du jour en comparaison avec une mesure de référence. Les mesures effectuées pour le faisceau d'électrons, exprimées en ionisation initialement, ont été converties en dose « absolue » et ont également été corrigées de la différence de qualité de faisceau entre le faisceau utilisé pour étalonner la chambre en dose et le faisceau d'irradiation en utilisant les valeurs issues du TRS 398 [IAEA TRS 398, 2000]. En considérant l'ensemble de la chaîne de mesure, les valeurs de dose mesurées avec les chambres d'ionisation sont données avec une incertitude de 5% (2 sigma). Cette valeur prend en compte les incertitudes sur la correction de température/pression, sur le calcul du TOP, sur le coefficient d'étalonnage ainsi que la stabilité du faisceau.

## iii. Traitement numérique des données sous MatLab

Après l'étape préliminaire de détermination de la courbe d'étalonnage du lot de gel (détaillée en section 2.1.a.ii), le fichier « vff » correspondant à l'image du gel irradié par le faisceau de photons a été ouvert sous MatLab. Un filtre médian a été appliqué afin de diminuer le bruit dans l'image. Le rendement en profondeur au centre du faisceau a été moyenné sur une ROI de 4 mm × 4 mm. Ce rendement a été converti en dose à l'aide de l'étalonnage et a été recalé manuellement en alignant la surface du gel avec la profondeur de 0 cm. Les doses alors obtenues ont été comparées à celles mesurées avec la chambre d'ionisation en réalisant, d'une part, des tests de gamma-index local [Low *et al.*, 1998] en une dimension en appliquant les critères 2 mm/2% et, d'autre part, des différences de doses relatives et absolues. L'analyse du gamma-index repose sur une comparaison en termes de dose (en pourcentage de la dose maximale évaluée localement ou globalement) ainsi qu'en termes de distance entre deux distributions de dose. Pour finir, un profil de dose acquis avec la chambre d'ionisation a également été confronté avec le profil mesuré dans le gel.

## c. Validation du protocole de dosimétrie par gel en 3 dimensions

Dans un deuxième temps, le protocole de dosimétrie par gel a été validé en trois dimensions en confrontant la dose mesurée dans le gel en 3 dimensions à la dose planifiée et calculée par les algorithmes du TPS Eclipse™ (Varian Medical System).

### i. Déroulement expérimental de l'étude

#### ❖ Présentation du fantôme EasyCube

Le fantôme utilisé dans cette étude est le fantôme EasyCube (Euromechanics Medical). Ce fantôme consiste en un cube équivalent-eau (matériau RW3 de masse volumique 1,045 g/cm<sup>3</sup>) de 18 cm de côté et d'épaisseur de bord de 1 cm. Dans ce cube, des inserts de différentes densités et de différentes dimensions

peuvent être positionnés. Afin de pouvoir placer au mieux les pots cylindriques contenant les gels dosimétriques dans le fantôme (sans espaces d'air), un insert spécifique en matériau RW3 a été confectionné. La hauteur de cet insert avec le couvercle en place est de 16 cm ce qui permet de pouvoir l'insérer parfaitement dans le fantôme EasyCube. La [Figure 2.5](#) présente l'insert pour les gels dosimétriques de 400 mL et son couvercle ainsi que son placement à l'intérieur de l'EasyCube. Pour le placement de l'insert dans le fantôme, l'espace entourant l'insert a été complété avec des plaques et des barrettes homogènes de RW3. Une plaque en RW3 vient également se fixer afin de fermer le fantôme mais n'a pas été photographiée sur la [Figure 2.5](#).



[Figure 2.5](#). Insert en RW3 pour les gels dosimétriques de 400 mL et son couvercle (gauche) et placement de l'insert dans l'EasyCube (en configuration homogène de RW3) (droite)

#### ❖ **Configuration du fantôme, planification et irradiation**

Un lot de gel TruView™ comportant 6 pots de 400 mL a été confectionné. Dans cette étude, trois pots de ce lot ont été utilisés :

- Un pot dédié aux étapes d'imagerie comprenant les acquisitions CT scanner et l'imagerie de repositionnement du fantôme sur la table de traitement,
- Un pot dédié à l'étalonnage du lot de gels,
- Un pot pour mesurer la dose délivrée par le traitement.

La configuration du fantôme EasyCube réalisée dans ce travail comporte l'insert spécifique pour les gels (400 mL) ainsi que des plaques (16 cm × 16 cm × 1 cm) et des barrettes (1 cm × 1 cm × 16 cm) homogènes de RW3 (matériau équivalent-eau). L'insert a été positionné verticalement dans l'EasyCube comme représenté sur la [Figure 2.6](#). Pour les acquisitions CT scanner, le pot de gel TruView™ dédié a été placé dans l'insert. Cela a permis de réaliser la planification du traitement avec la densité exacte du gel. Les acquisitions scanner ont été réalisées sur un tomodynamomètre Siemens Definition AS OpenRT avec l'application d'une correction des artefacts métalliques (notamment induits par les billes de repositionnement). Les paramètres d'acquisition utilisés sont les suivants : tension accélératrice de 120 kV et 210 mAs. Les images CT reconstruites ont une épaisseur de coupe de 1 mm et un champ de vue de 264 mm × 264 mm échantillonné sur 512 × 512 pixels.

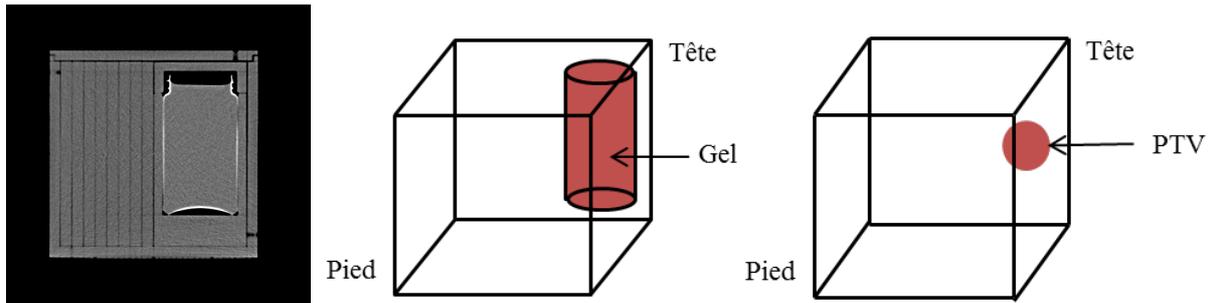


Figure 2.6. Image CT scanner de l'EasyCube comportant le gel dosimétrique (gauche), représentation de la disposition du gel (milieu) et du PTV contourné dans le fantôme (droite)

Après une première étape d'importation des images CT sur la console du TPS, un plan de traitement a été mis au point avec le TPS Eclipse™ (Varian Medical System) à partir de ces images. Pour cela, un PTV de forme sphérique a été délimité à l'intérieur du volume du pot de gel (Figure 2.6). Un plan de traitement VMAT (6 MV) a été optimisé pour délivrer une dose de 2 Gy en moyenne au volume cible avec deux demi-arcs délivrant chacun 214 et 223 UM en une fraction. La dose planifiée par le TPS a été calculée en dose dans l'eau avec les algorithmes de calcul de dose AAA (Analytical Anisotropic Algorithm) et Acuros® disponibles sur Eclipse™.

Un étalonnage du lot de gel a été réalisé en appliquant le protocole décrit précédemment. Pour cela, 3 Gy ont été délivrés au maximum de dose avec un faisceau d'électrons de 12 MeV dans les conditions de référence (DSP = 100 cm, taille de champ : 10 cm × 10 cm, 297 UM délivrées) avec un Clinac 2100CS (Varian Medical System) de l'Institut Curie. Le rendement en profondeur en dose a été extrait de la base de données du TPS correspondant à la modélisation de l'accélérateur et a été corrigé des conditions d'irradiation du jour (température, pression, TOP de l'accélérateur).

L'irradiation du fantôme a été réalisée sur un accélérateur Clinac 600 (Varian Medical System) de l'Institut Curie. Pour cela, le plan de traitement a été transféré de la console Eclipse™ vers l'accélérateur. Une étape préliminaire de repositionnement du fantôme sur la table de traitement a été effectuée à l'aide d'une acquisition d'imagerie embarquée de type CBCT du fantôme. Pour réaliser cette acquisition, le gel dédié aux acquisitions d'imagerie a été positionné dans l'insert. Un recalage manuel du CBCT et du scan de planification a été réalisé sur la console de l'accélérateur permettant d'évaluer les décalages de la table nécessaires au repositionnement du fantôme. Des marques alignées sur les lasers de la salle de traitement (se croisant à l'isocentre du plan) ont été dessinées sur le fantôme après son repositionnement. Celles-ci ont permis le bon positionnement du fantôme sur la table de l'accélérateur Clinac 600 après remplacement du dosimètre.

## ii. Traitement numérique des données relatives aux gels dosimétriques et issues du TPS

Les données utilisées sont, d'une part, les fichiers « vff » comportant les reconstructions 3D des pots de gel (avec une résolution de 1 mm<sup>3</sup>) et, d'autre part, les fichiers extraits au format DICOM du TPS. Les fichiers RD contiennent les données relatives aux doses calculées par le TPS pour les deux algorithmes de calcul disponibles (AAA et Acuros®). Ces doses ont été calculées dans un volume correspondant au fantôme EasyCube avec quelques voxels d'air de chaque côté et avec une résolution de 1 mm<sup>3</sup>. Les images CT scanner et le fichier RS relatif aux structures délimitées sur les images CT ont également été exportés du TPS Eclipse™ ; ces deux jeux de données ont la même résolution : 264 mm × 264 mm échantillonné sur 512 × 512 pixels. Le traitement de l'ensemble de ces données sous MatLab® a pour but de les redimensionner et de les recalculer spatialement afin d'obtenir des matrices comparables. Les différentes étapes de traitement numérique effectuées sous MatLab sont représentées schématiquement sur la Figure 2.7.

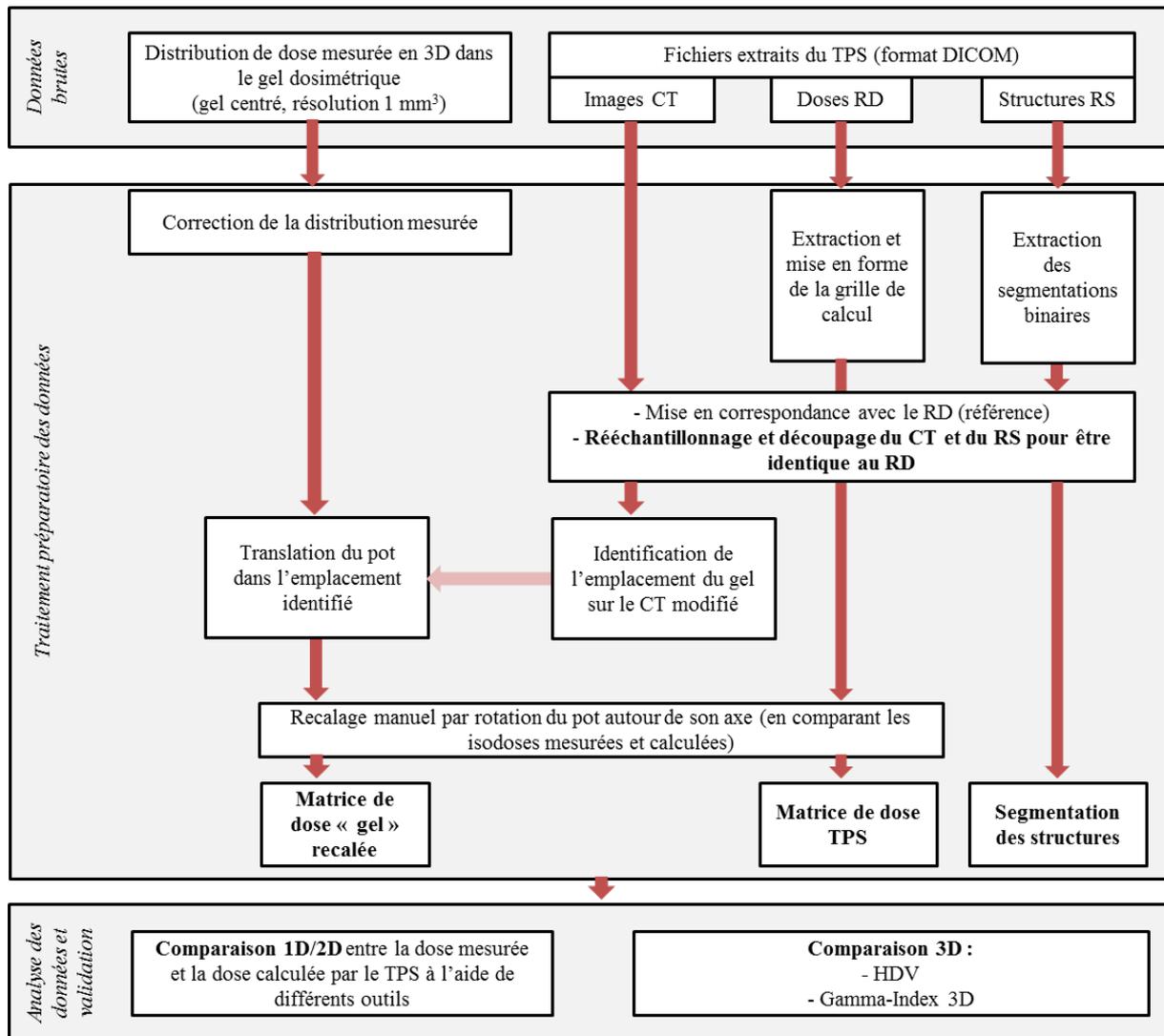


Figure 2.7. Traitement numérique des distributions de dose mesurées par le gel dosimétrique et des fichiers DICOM sous MatLab

Un travail préliminaire a consisté à déterminer la courbe d'étalonnage du lot de gel en appliquant la méthodologie décrite en section 2.1.a.ii. Ensuite, le fichier « vff » correspondant au gel TruView™ dédié à la mesure a été importé et mis en forme sous MatLab. Les valeurs de coefficient d'absorption ont été converties en dose à l'aide de la courbe d'étalonnage. La matrice de dose obtenue représente alors le pot de gel cylindrique centré et l'orientation est telle que chaque coupe représente une section circulaire du pot (Figure 2.8). Ces doses brutes ont alors été corrigées en appliquant un filtre médian pour réduire le bruit présent dans la reconstruction 3D et en sélectionnant manuellement le cylindre correspondant au pot afin d'affecter une valeur nulle à tous les voxels situés en dehors de ce cylindre.

De plus, les données dosimétriques extraites du TPS (RD) ont été importées sous MatLab. La première étape a consisté à mettre en forme les données afin d'obtenir la matrice en 3 dimensions correspondant à la grille de calcul de taille de coupe égale à 1 mm et présentant des voxels de 1 mm<sup>3</sup>. Cette matrice de dose a été réorientée pour avoir la même disposition que lors de la planification sur les images CT. Cette dernière a ensuite servi de référence dans ce travail. De même, les structures ont été extraites du fichier RS. Pour cela, la segmentation des structures sous forme de matrices binaires (de même résolution et dimension que les images CT) a été sélectionnée. Comme les matrices acquises ne présentent pas la même orientation que les images CT, une étape de réorientation a été nécessaire.

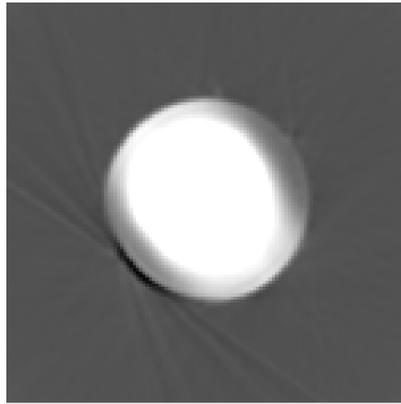


Figure 2.8. Coupe brute d'une reconstruction 3D d'un pot de gel importée sous MatLab et convertie en dose

Dans un second temps, les images CT du fantôme ont été importées sous MatLab. Un travail de mise en correspondance avec la matrice du RD permettant d'identifier la zone du CT dans laquelle la dose a été calculée par le TPS a été réalisé. Ensuite, l'échantillonnage des images CT et de la matrice des structures RS a été modifié en  $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$  et ces matrices ont été redimensionnées pour délimiter le même volume que la matrice du RD. Cette étape permet ainsi d'obtenir une correspondance parfaite des images CT modifiées et des structures avec les doses RD.

Enfin, la position du pot de gel sur les images CT modifiées a été identifiée et l'image du gel a été réorientée et translaturée afin de recalibrer le pot de gel dans cet emplacement. Une rotation manuelle du pot repositionné autour de son axe a été réalisée en comparant itérativement les isodoses mesurées à celles obtenues avec le RD. Cette opération permet le recalage du gel par rapport au RD. Cette matrice de dose mesurée avec le gel peut alors être comparée avec les doses du RD et segmentée par rapport aux structures contournées pour déterminer les HDV.

Différents outils numériques ont permis la comparaison des distributions de doses mesurées et calculées. Tout d'abord, des comparaisons 1D et 2D ont été effectuées : différences de doses relatives et moyennées en valeurs absolues en deux dimensions et comparaisons qualitatives d'isodoses et de profils de dose. De plus, des analyses gamma-index en 2D et 3D ont été réalisées. Le calcul du gamma-index a été réalisé par une analyse locale dans ce travail. Au vu des gradients de dose importants, l'analyse locale permet une meilleure comparaison entre les distributions de dose. La fonction MatLab d'évaluation 2D du gamma-index utilisée dans cette étude s'appuie sur le développement de Mark Geurts (University of Wisconsin, Board of Regents) basé sur le travail de [Low *et al.*, 1998]. Enfin, un programme a été développé pour évaluer les HDV des structures contournées sur le fantôme à partir des matrices 3D mesurées et calculées. Dans un premier temps, ce programme récupère les coordonnées des structures dans la segmentation binaire mise en forme. Puis, pour chaque voxel des structures, les doses correspondantes (mesurées et calculées) sont recueillies. Le nombre de voxels appartenant à chaque organe ainsi que leur volume sont calculés. Ainsi, la dose évaluée est exprimée en fonction du pourcentage du volume total de l'organe.

## 2.2. Résultats

### a. Validation du protocole de dosimétrie par gel en 1 dimension

#### i. Etalonnage du lot de gel dosimétrique TruView™ dédié à la validation en une dimension

La Figure 2.9 représente la courbe d'étalonnage du lot de gel dosimétrique TruView™ confectionné pour la validation 1D du protocole de dosimétrie par gel. Les points mesurés ont été mis en relation par une régression linéaire dont le coefficient de corrélation  $R^2$  est de 1,00. La sensibilité du lot est de  $14,95 \pm 0,29$  Gy.cm. Cette courbe témoigne de la bonne linéarité entre la réponse du gel et la dose absorbée. Cela confirme également l'indépendance de la réponse du gel avec l'énergie et le débit de dose mise en évidence dans des travaux précédents [Colnot *et al.*, 2018]. Cette courbe d'étalonnage a été utilisée pour convertir en dose les valeurs de coefficient d'absorption mesurées avec le gel.

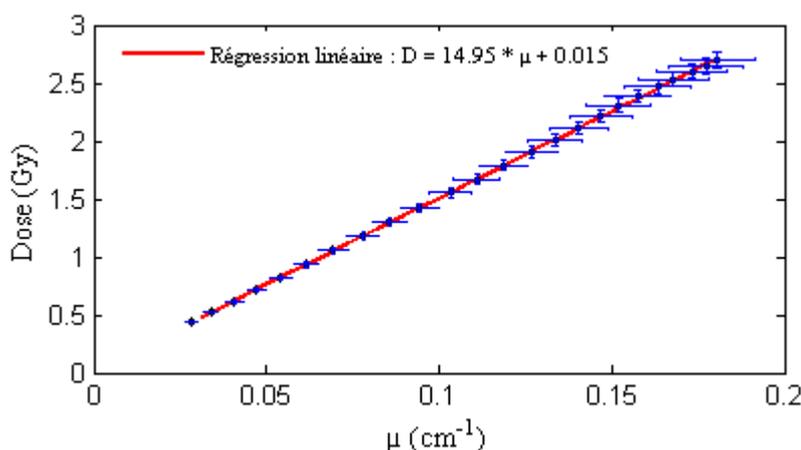


Figure 2.9. Courbe d'étalonnage du lot de gel dosimétrique TruView™ dédié à la validation 1D

#### ii. Validation de la dosimétrie par gel en 1 dimension

Les rendements en profondeur absolus mesurés, d'une part, au centre du pot de gel TruView™ et, d'autre part, avec la chambre d'ionisation PTW 31010 sont représentés sur la Figure 2.10. Un bon accord est observé entre les doses absolues mesurées avec le gel dosimétrique et avec la chambre d'ionisation. 100% des points passent le gamma-index local avec le critère 2 mm/2% et la moyenne des différences de dose en valeur absolue entre les rendements est de 0,75%.

Ce bon accord est également retrouvé dans la comparaison des profils de dose mesurés avec le gel et avec la chambre d'ionisation à 3 cm de profondeur (Figure 2.11). En effet, 98,9% des points passent le test du gamma-index local avec le critère 2 mm/2%. Les points qui ne passent pas ces critères sont situés en dehors du champ d'irradiation. De plus, la différence de dose moyenne sur le profil dans le champ (jusqu'à 5% de la dose délivrée sur l'axe) est de 5,47% et les écarts les plus importants sont situés en bordure de champ. Les différences observées pour les doses inférieures à 5% de la dose délivrée sur l'axe peuvent être dues au fait qu'elles se situent en deçà de la gamme d'étalonnage de ce lot de gel (Figure 2.9). La bonne concordance des profils de dose confirme que les gels ont été lus à un temps optimal après irradiation et qu'ainsi les distributions de dose mesurées n'ont pas été dégradées par la diffusion des ions générés dans le volume du gel.

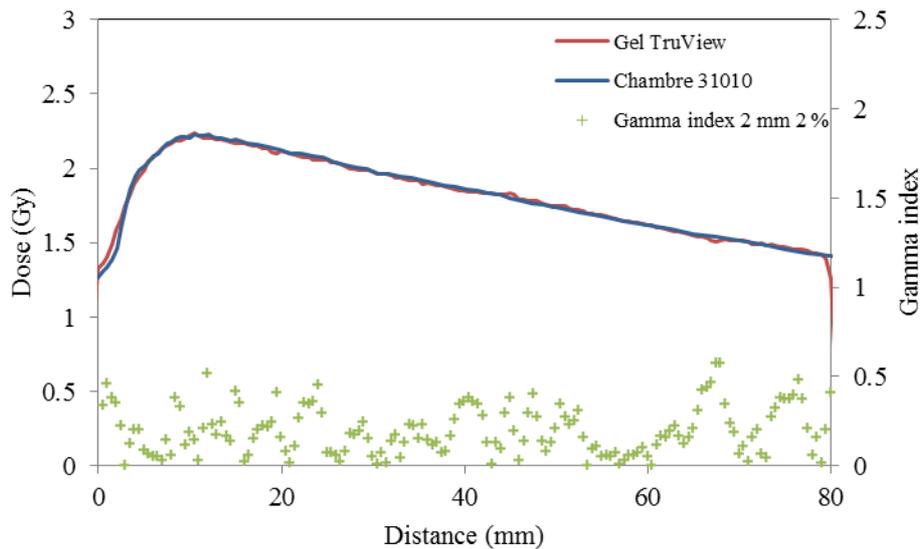


Figure 2.10. Rendements en profondeur en dose absolue mesurés avec le gel TruView™ et la chambre d'ionisation PTW 31010 pour un faisceau de photons (4MV, 2 cm × 2 cm)

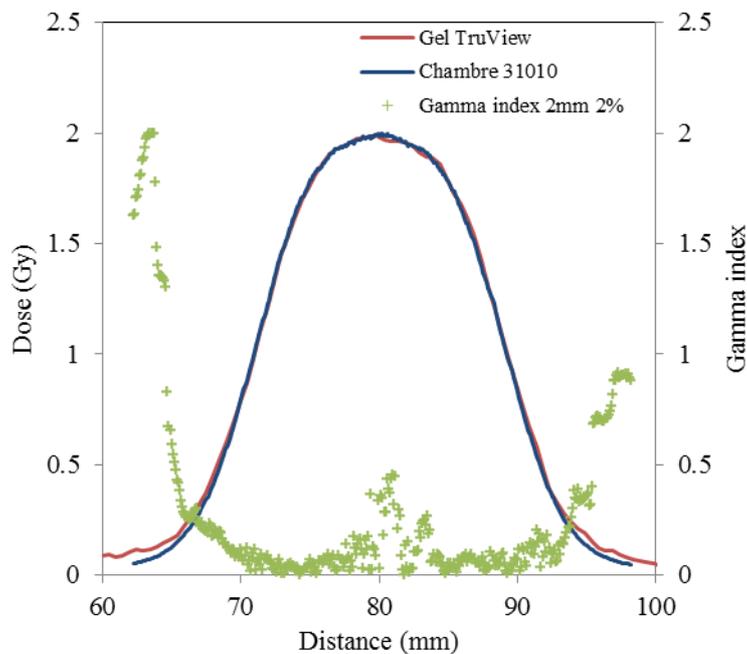


Figure 2.11. Profils de dose absolue mesurés avec le gel TruView™ et avec la chambre d'ionisation PTW 31010 pour un faisceau de photons (4 MV, 2 cm × 2 cm, profondeur de 3 cm)

Cette première étape a permis de valider en une dimension le protocole de dosimétrie absolue mis en place avec le gel dosimétrique TruView™ confectionné au laboratoire et lu avec le système optique Vista™.

## b. Validation du protocole de dosimétrie par gel en 3 dimensions

### i. Étalonnage du lot de gel TruView™ dédié à la validation en 3 dimensions

La courbe d'étalonnage du lot de gel dosimétrique utilisé pour la validation 3D du protocole de dosimétrie par gel est représentée sur la Figure 2.12. La sensibilité de ce lot est de  $19,46 \pm 0,19$  Gy.cm. Le coefficient de corrélation linéaire des données  $R^2$  est de 0,998. On peut noter que la sensibilité de ce lot est plus

élevée que celle obtenue dans l'étude de la validation en une dimension soulignant l'importance de réaliser un étalonnage de chaque lot de gel en même temps et dans les mêmes conditions que les mesures.

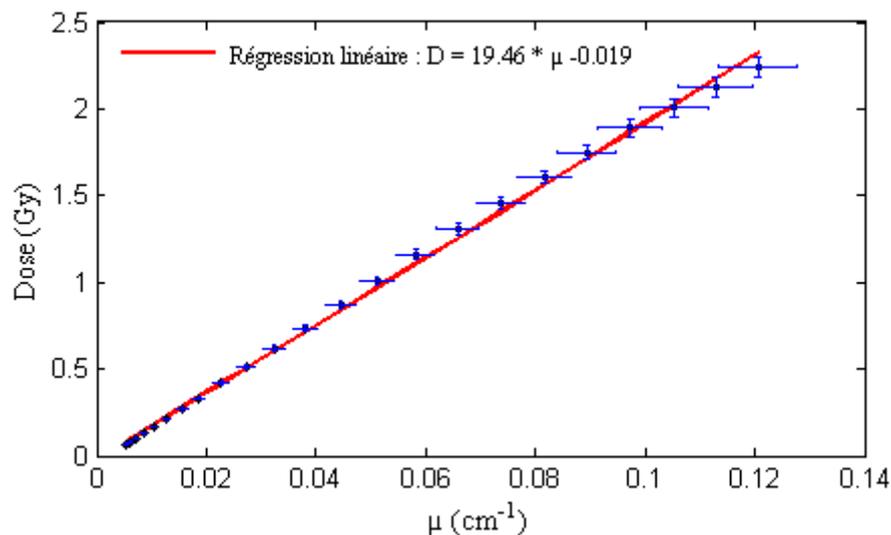


Figure 2.12. Courbe d'étalonnage du lot de gel dosimétrique TruView™ dédié à la validation 3D

## ii. Validation 3D du protocole de dosimétrie par gel dosimétrique

La Figure 2.13 présente les courbes isodoses mesurées à l'aide du gel et calculées par l'algorithme AAA au centre du gel. L'accord entre les deux distributions de dose peut être qualitativement observé. Cependant, on remarque que les courbes isodoses calculées sont légèrement plus larges que celles mesurées dans les zones de fortes doses. Cela peut être dû à la diffusion des ions après irradiation qui peut avoir dégradé les zones de fort gradient de dose (en périphérie du PTV) dans le volume du gel. De plus, sur la coupe axiale située au centre du pot de gel, 78,9% des points passent le gamma index local 3 mm/3% [Venselaar *et al.*, 2001] en 2 dimensions en considérant les voxels situés dans le volume entier du pot (Figure 2.14). Les points ne passant pas les critères du test sont principalement situés en bordure des parois ainsi qu'en haut et en bas du pot. Certains points situés dans la zone d'important gradient autour du PTV ne passent également pas les critères. En sélectionnant la région correspondant à 90% du diamètre du pot et en excluant de l'étude 0,4 cm en haut et en bas du volume, 90,1% des points passent le gamma-index 2D local 3 mm/3%. Dans cette région d'intérêt, 93,1% des points passent le test du gamma-index 3D local 3mm/3%. La Figure 2.15, représentant les profils de dose calculés avec les deux algorithmes du TPS et mesurés avec le gel TruView™ verticalement dans le pot, permet également de rendre compte de la bonne concordance des données mesurées et calculées. Les deux algorithmes donnent des distributions de doses similaires. Sur ce graphe, le haut du pot est orienté vers les faibles valeurs d'abscisses. 85,2% des points passent les critères 3 mm/3% du gamma-index local comparant la mesure par gel et le calcul AAA. Les points qui ne passent pas le gamma-index sont situés en haut et en bas du pot de gel : aux extrémités du pot la reconstruction est dégradée par d'importants artefacts notamment proche du fond du pot [Oldham and Kim, 2004]. La moyenne des différences de dose en valeur absolue sur le profil est de 5,78% ce qui est très satisfaisant compte tenu de l'incertitude de mesure de la dose absolue avec les gels.

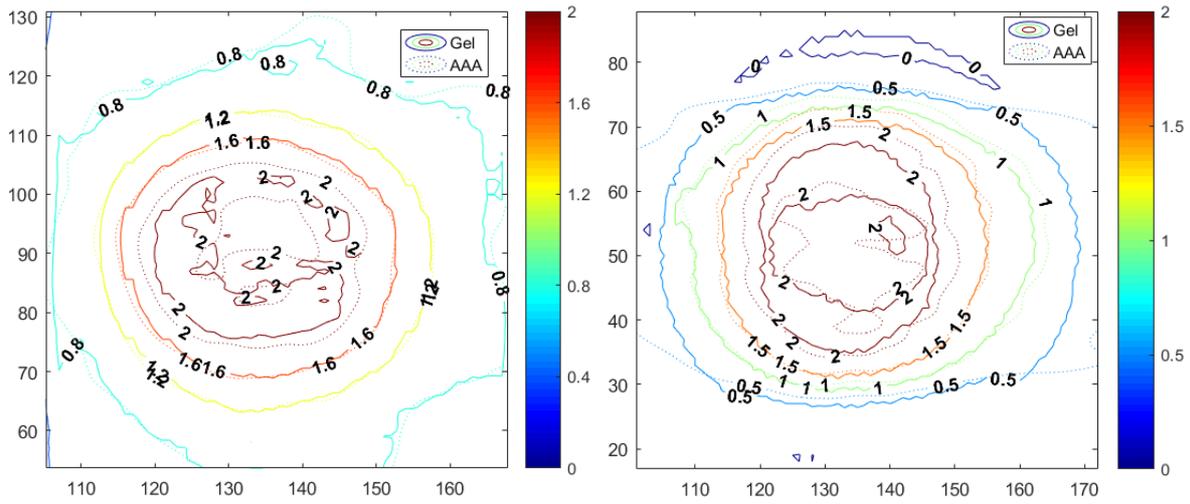


Figure 2.13. Courbes isodoses obtenues au centre du pot de gel TruView™ selon une coupe axiale (gauche) et selon une coupe coronale (droite) et comparée aux doses calculées par AAA. Les doses sont exprimées en Gy.

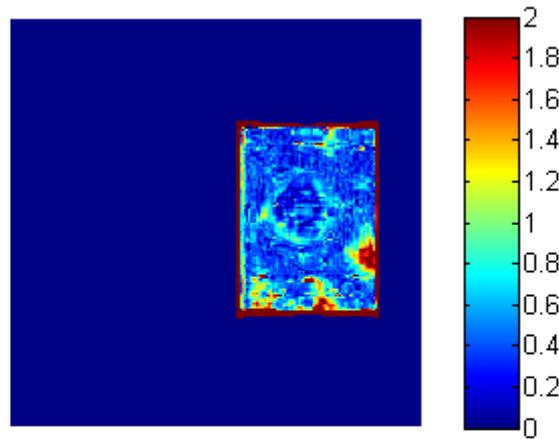


Figure 2.14. Gamma index 2D local 3 mm/3% entre les distributions mesurées par gel dosimétrique et calculées (AAA) dans un plan axial passant au centre du pot

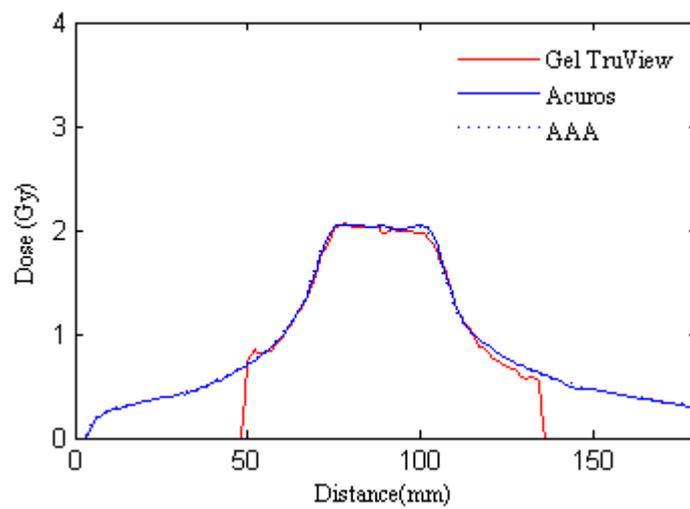
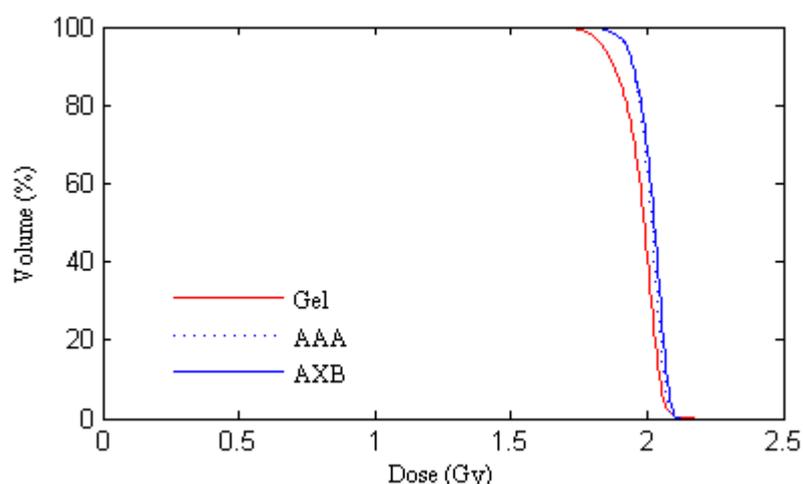


Figure 2.15. Profils de dose mesurés avec le gel TruView™ et calculés avec le TPS Eclipse™ dans l'axe du pot

En ce qui concerne le gamma index local 3 mm/3% réalisé en 3 dimensions, 73,4% des points passent les critères en comparant la mesure par gel et les doses calculées par AAA en considérant le volume entier du pot. Une majeure partie des points ne passant pas les critères sont situés au niveau des parois du pot comme précédemment observé en 2D sur la [Figure 2.14](#). En considérant pour l'évaluation du gamma-index uniquement le volume correspondant à 90% du diamètre du pot, 93,9% des points passent le gamma-index 3D local 3 mm/3% et 80,3% passent les critères du test local 2 mm/2%.

L'histogramme dose-volume obtenu pour le PTV contouré sur les images est représenté, sur la [Figure 2.16](#), pour les deux algorithmes de calcul de dose (AAA et Acuros® (AXB)) et pour la mesure effectuée par gel dosimétrique TruView™. Les doses moyennes délivrées sur le PTV sont résumées dans le [Tableau 2.3](#). Le gel sous-estime de 1,99% la dose moyenne au volume cible en comparaison avec l'algorithme AAA. Cette légère sous-estimation est visible sur la [Figure 2.16](#) et notamment au niveau des plus faibles doses délivrées en périphérie du volume cible. Cette observation est en accord avec les isodoses et le test du gamma index présentés en [Figure 2.13](#) et en [Figure 2.14](#). Globalement, la concordance entre les doses calculées et mesurées est très acceptable compte tenu des incertitudes de mesure.



[Figure 2.16](#). Histogramme Dose-Volume des distributions de dose mesurées par gel dosimétrique TruView™ et calculées (AAA et AXB) pour le PTV

[Tableau 2.3](#). Doses moyennes évaluées sur le PTV avec le TPS Eclipse™ et avec le gel dosimétrique

	Dose moyenne sur le PTV (Gy)
Gel TruView™	1,97
Algorithme AAA	2,01
Algorithme AXB	2,02

Cette étude a permis de valider l'utilisation du protocole de dosimétrie par gel développé dans ce travail pour effectuer des évaluations de dose absolue en 3 dimensions avec le gel TruView™ en association avec le système de lecture Vista™.

### **3. Développement et validation d'un outil numérique de reconstruction en 3 dimensions de la dose à partir de mesures réalisées avec des films radiochromiques**

#### **3.1. Matériel et Méthodes**

##### **a. Principe et démarche**

Le protocole de dosimétrie 3D par gel dosimétrique développé dans ce travail et présenté en section 2 nécessite l'utilisation de pots cylindriques pour effectuer la lecture des gels dans le système optique Vista™. Afin de pouvoir utiliser cette méthode de dosimétrie dans des conditions d'irradiation représentatives et réalistes, il faudrait disposer de fantômes anthropomorphes usinés avec un insert cylindrique. Cette contrainte est d'autant plus importante dans la problématique de l'évaluation des doses délivrées aux tissus sains dans laquelle de nombreux organes présentent un intérêt ; un ensemble de fantômes comportant différentes localisations d'inserts seraient donc nécessaires à l'étude. Cette démarche serait à la fois coûteuse et techniquement compliquée. Face à cette exigence, un nouvel outil expérimental de dosimétrie 3D a été développé dans cette thèse. Cet outil, basé sur des mesures en 2 dimensions réalisées avec des films radiochromiques, permet l'utilisation de fantômes anthropomorphes classiques présents à l'IRSN et dans les centres de radiothérapie.

L'outil dosimétrique mis au point dans ce travail reprend les bases de travaux effectués précédemment au laboratoire et ayant abouti au développement d'un protocole de mesure des distributions de dose 2D avec les films radiochromiques EBT3 en association avec le scanner Epson V700 [Moignier *et al.*, 2016 ; Moignier, 2014]. L'outil développé repose sur la mesure de distributions de dose en 2D à l'aide de films radiochromiques placés entre les tranches d'un fantôme anthropomorphe et sur la reconstruction de la dose en 3D sur l'ensemble du fantôme par interpolation des distributions de dose 2D. Cet outil a été développé sous MatLab (version R2013b avec la « Toolbox Image Processing »).

La démarche a consisté à réaliser dans un premier temps une validation de l'outil dosimétrique. Pour cela, un fantôme homogène a été utilisé. Tout d'abord, cette validation a été effectuée en deux dimensions en comparant la dose reconstruite par interpolation avec l'outil à la dose mesurée avec des films. Puis, en utilisant la même configuration, les doses obtenues avec l'outil ont été comparées en 3 dimensions avec des mesures par gels dosimétriques. La dose reconstruite a également été confrontée à la dose calculée par le TPS Eclipse™. Enfin, l'outil développé et validé a été mis en application pour évaluer les doses dans un fantôme hétérogène.

##### **b. La dosimétrie par film radiochromique**

###### **i. Principe**

L'outil développé dans ce travail est basé sur des mesures réalisées avec des films radiochromiques de type EBT3 (Ashland). Ces films sont constitués d'une couche active (protégée par deux couches neutres) composée de monomères. L'exposition des films à un rayonnement ionisant va induire la polymérisation de ces monomères engendrant alors un noircissement de la couche active. La transmission de la lumière à travers le film est alors modifiée et peut être mesurée par un scanner optique à transmission en termes de densité optique (OD). La mesure de la dose avec les films est conditionnée par la détermination préliminaire de la courbe d'étalonnage du lot. Il s'agit d'établir la relation entre la dose absorbée par les films et la densité optique mesurée avec le scanner. Pour améliorer la sensibilité de cette mesure, le canal

de couleur du scanner peut être ajusté à la longueur d'onde du maximum d'absorption des films : pour les films EBT3, il s'agit du canal rouge [Butson *et al.*, 2005 ; Moignier, 2014]. La gamme de dose optimale de ces dosimètres annoncée par le constructeur est de 0,1 Gy – 20 Gy [Documentation EBT3].

## ii. Protocole de mesure de la dose avec les films radiochromiques EBT3

Un protocole rigoureux, développé au sein du laboratoire [Moignier *et al.*, 2016], a été utilisé dans ce travail afin d'étalonner et de lire les films radiochromiques de type Gafchromic EBT3 (Ashland®). Ce protocole est basé sur une correction du bruit de fond des mesures pixel à pixel en soustrayant la matrice de densité optique obtenue sur les images numérisées avant irradiation ( $OD_{BDF}$  obtenue avec le canal rouge) à la matrice obtenue sur les images numérisées après irradiation ( $OD_{LECT}$ ) après une étape de recalage spatial. Pour effectuer ce recalage entre BDF et LECT, tous les films sont préalablement percés de deux trous servant de repères. Ainsi, une matrice de densité optique corrigée ( $OD_{CORR}$ ) est obtenue pour chacun des films de l'étude (films étalons et films du fantôme). Cette démarche permet de mesurer des doses avec une incertitude de 2,9% (1 sigma) dans la gamme de dose 0,5 – 4,0 Gy et de 4,5% pour des doses inférieures à 0,5 Gy [Moignier *et al.*, 2016]. Le scanner de numérisation par transmission Perfection Dual Lens V700 (EPSON) a été utilisé pour le scan des films avec une résolution de 150 dpi avant et après irradiation. Dans cette étude, les films n'ont pas été posés directement sur la vitre du scanner lors des lectures mais ont été placés sur un masque adapté [Moignier, 2014]. Ces masques permettent de replacer les films au même endroit sur la vitre entre les deux lectures. L'analyse des données numérisées a été réalisée en utilisant une routine développée sous MatLab et utilisant notamment la « Toolbox Image Processing » (MatLab R2013b, The MathWorks, Inc.). Un schéma descriptif du protocole utilisé est représenté en [Figure 2.17](#).

Pour les besoins spécifiques de cette étude, des caractérisations complémentaires ont été réalisées. Une première étude a été menée afin de quantifier l'influence de l'énergie sur la réponse des films EBT3. Cette étude a permis de confirmer la faible dépendance de leur réponse rapportée dans la littérature [Massillon *et al.*, 2012 ; Brown *et al.*, 2012 ; Borca *et al.*, 2013 ; Villarreal-Barajas *et al.*, 2014, Huet *et al.*, 2014] également pour les faibles doses. En effet, une sous-estimation de 4,9% et 9,1% a été obtenue pour une énergie moyenne inférieure à 150 keV par rapport à la valeur obtenue pour un faisceau de 4 MV pour une dose absorbée dans l'eau de 250 mGy et de 50 mGy respectivement. De plus, la réponse des films irradiés « sur la tranche » a été comparée à leur réponse lors d'une irradiation « à plat » et aucune différence significative n'a été mise en évidence.

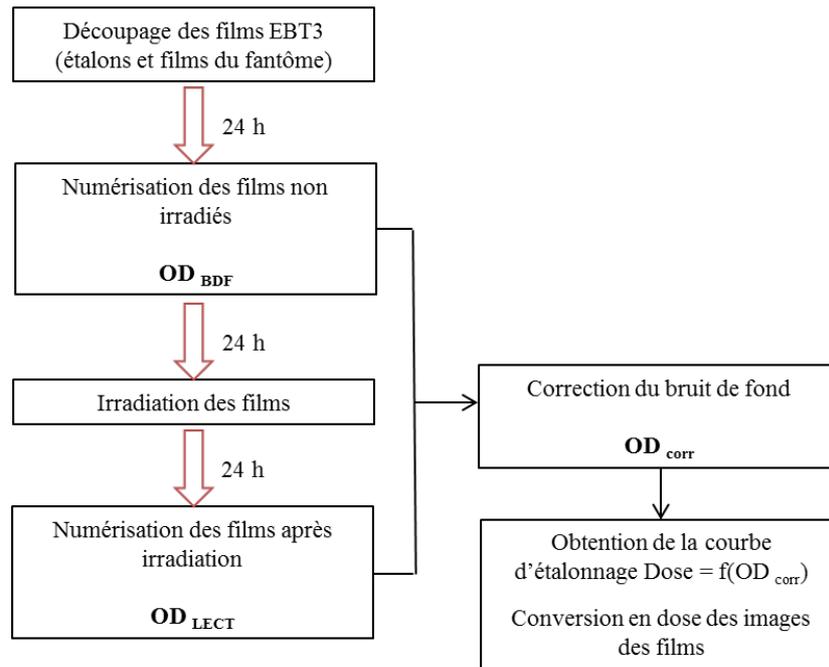


Figure 2.17. Protocole de lecture et d'analyse des films radiochromiques utilisé dans cette étude

### c. Développement de l'outil de reconstruction de dose 3D et validation en 2 dimensions

#### i. Configuration du fantôme

Pour développer et valider en deux dimensions l'outil numérique basé sur les mesures par film, une configuration homogène du fantôme EasyCube (constituée de matériau RW3) a été mise en place avec des plaques de 16 cm × 16 cm et d'épaisseurs comprises entre 1 mm et 1 cm (Figure 2.18). Sur la Figure 2.18, les flèches représentent les emplacements des huit films EBT3 (16 cm × 16 cm) placés dans le fantôme. Sept d'entre eux ont été espacés de 2 à 2,5 cm permettant de reproduire l'espacement des coupes des fantômes anthropomorphes d'une épaisseur de 2,5 cm (fantômes de type RANDO®, Alderson Research Laboratories Inc., Stamford, CT, USA, ou ATOM®, CIRS, Norfolk, VA). De plus, un huitième film, identifié par la flèche jaune sur la figure et appelé « film intermédiaire » dans ce chapitre, a été intercalé entre ces films. Ce film n'a pas été utilisé pour reconstruire la dose en 3 dimensions mais a permis de comparer la dose mesurée à la dose reconstruite par interpolation avec l'outil dosimétrique à ce niveau. Dans cette configuration, le film intermédiaire a été placé de sorte à se situer en dehors des faisceaux d'irradiation lors de la planification du traitement afin d'évaluer les performances de l'outil pour la détermination des doses hors champ.

Les images scanner CT de cette configuration ont été acquises avec le scanner Siemens Definition AS OpenRT (Institut Curie, Paris) en appliquant une correction des artefacts métalliques avec l'algorithme itératif iMAR. La reconstruction de ces images a été faite avec une taille de coupe de 1 mm et l'acquisition a été réalisée avec une tension accélératrice de 120 kV et une charge de 280 mAs. Lors des acquisitions sur le scanner, des films « périmés » ont été placés aux positions décrites ci-dessus afin de réaliser la planification de traitement sur des images représentatives des configurations irradiées. Cela a également permis d'identifier plus facilement l'emplacement des films sur les coupes CT lors du traitement numérique des données.

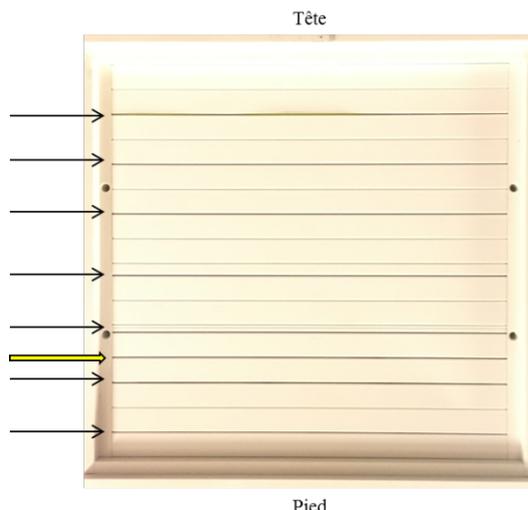


Figure 2.18. Configuration homogène du fantôme EasyCube et dispositions des films radiochromiques EBT3 à l'intérieur du fantôme. La flèche jaune indique la position du film non utilisé pour l'interpolation.

## ii. Planification des traitements

Après import des images CT sur la console du TPS, un plan de traitement a été modélisé sur le TPS Eclipse™. Pour cela, des structures ont été contourées sur les images CT dans le volume du fantôme. Les différentes structures délimitées dans cette étude sont représentées sur la Figure 2.19. Un PTV sphérique représenté en marron a été contouré dans le coin antérieur droit (côté Tête). De cette manière, nous nous sommes assurés que le film intermédiaire de validation serait situé en dehors des faisceaux. En plus de cette structure, un contour de forme ovoïde allongé appelé « OAR » (pour Organe à Risque) a été délimité de telle sorte que la structure soit partiellement traversée par les faisceaux d'irradiation (ciblant le PTV). Ce contour correspond à la structure bleue de la Figure 2.19. Pour finir, un organe à risque sphérique a été contouré afin que son volume soit entièrement à l'extérieur des faisceaux d'irradiation. Cette structure est dénommée « OAR HC » (pour Organe à Risque Hors Champ) et est représenté par le volume jaune de la Figure 2.19.

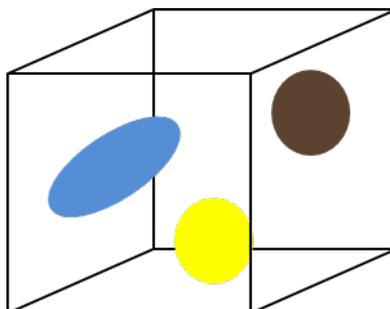


Figure 2.19. Représentation des structures délimitées dans la configuration homogène de l'EasyCube (marron : PTV, bleu : OAR, jaune : OAR HC). L'arrière du cube est représenté en Tête.

Un plan de traitement VMAT (6 MV) a été modélisé sur cette configuration. Ce plan consiste à délivrer 30 Gy sur le volume PTV en 15 fractions en effectuant deux demi-arcs du bras par fraction. Ce plan de traitement a été calculé avec les algorithmes de calcul AAA et Acuros® du TPS en dose dans l'eau et avec une grille de calcul d'une résolution de 1 mm.

### iii. Préparation et étalonnage des films EBT3

Pour l'étude de développement et de validation de l'outil de reconstruction dans le fantôme homogène, 36 films de 10 cm × 10 cm dédiés à l'étalonnage et 8 films de 16 cm × 16 cm dédiés à la mesure ont été découpés.

L'étalonnage des films a été réalisé en plaçant les films entre des plaques équivalent-eau à une profondeur de 10 cm (DSP = 100 cm, champ de 10 cm × 10 cm, collimateur multi-lames (MLC) rétracté). Dix centimètres de plaques supplémentaires ont été placés sous les films afin de s'assurer de la bonne prise en compte du rayonnement rétrodiffusé (Figure 2.20). Les films EBT3 d'étalonnage ont été irradiés deux par deux avec un faisceau de 6 MV à un débit de 400 UM/min sur un Clinac 2100CS (Varian Medical System) de l'Institut Curie. Des mesures préliminaires réalisées avec une chambre d'ionisation étalonnée de type Farmer (modèle FC65-P, IBA) et avec un électromètre Unidos (PTW, Freiburg, Germany) ont permis d'établir au préalable la relation dose/UM dans ces conditions de mesure et de vérifier la linéarité de cette relation jusqu'à de faibles nombres d'UM (2 UM). La reproductibilité des mesures pour les faibles nombres d'UM a également été vérifiée. Les valeurs de doses ont alors été choisies pour couvrir les gammes de dose d'irradiation des films placés dans les fantômes : 18 valeurs de dose comprises entre 15 cGy et 36 Gy ont été sélectionnées. L'étalonnage des films a été réalisé le même jour que l'irradiation du fantôme correspondant.

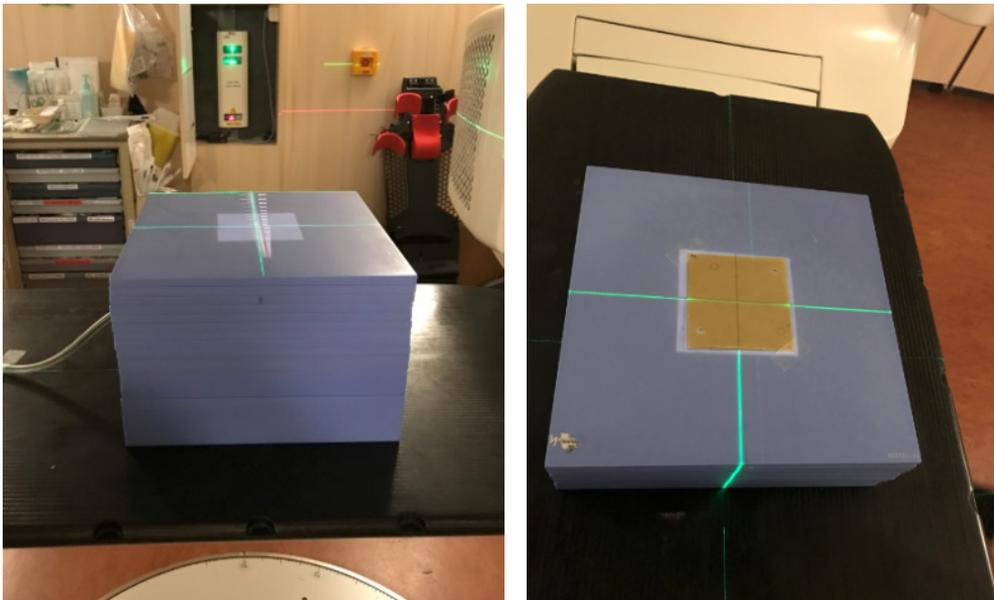


Figure 2.20. Configuration utilisée pour les mesures préliminaires avec la chambre d'ionisation (gauche) et placement des films sur le faisceau pour l'étalonnage (droite)

### iv. Irradiation du fantôme

L'irradiation du fantôme selon le plan de traitement mis au point a été réalisée sur un Clinac 600 de l'Institut Curie. Au préalable, le plan de traitement a été transféré à partir de la console du TPS Eclipse™. Un CBCT a été réalisé sur le fantôme en salle de traitement afin de repositionner le fantôme en accord avec la géométrie de planification. Pour cette étape, les films périmés (utilisés précédemment pour réaliser le scan du fantôme) ont été placés dans le fantôme. Après le repositionnement du fantôme, suite au recalage d'images entre le CBCT réalisé en salle et le CT de planification, des marques (alignées avec les lasers de la salle) ont été faites sur le fantôme permettant de le replacer précisément sur la table après remplacement des dosimètres (films « périmés » remplacés par les films dédiés à la mesure). Toutes les fractions du traitement ont été réalisées à la suite sans réaliser d'acquisitions d'imagerie entre elles et sans déplacer le fantôme. Ainsi le déroulement de la totalité du traitement a duré environ 45 minutes.

## v. Traitement numérique des données pour la reconstruction de dose 3D

La [Figure 2.21](#) présente de façon schématique les différentes étapes de l'outil développé. Les données d'entrée de l'outil sont, premièrement, les distributions de doses mesurées dans le fantôme avec les films radiochromiques qui ont été obtenues en appliquant le protocole décrit en section 3.1.b.ii. La conversion en dose a été réalisée après un traitement préliminaire des films d'étalonnage. La relation entre la dose et la réponse des films en termes de densité optique (OD) a été obtenue en réalisant deux régressions polynomiales des points de la courbe d'étalonnage afin de correctement prendre en compte les faibles doses. Deuxièmement, les différents fichiers extraits du TPS au format DICOM sont utilisés dans l'outil. Il s'agit des images CT, du fichier comportant les doses calculées par le TPS (fichier RD) et du fichier comprenant les différentes structures délimitées sur le TPS (fichier RS). Un traitement préparatoire de ces données a permis d'obtenir des matrices de doses reconstruites et calculées de même résolution et définissant des volumes identiques afin de pouvoir les comparer.

Dans un premier temps, les images CT ont été analysées afin d'identifier les coupes correspondant aux positions des films dans le fantôme. Les doses calculées par le TPS ont été extraites du fichier RD et mises en forme spatialement en une matrice 3D de résolution 1 mm<sup>3</sup>. Les images CT et les doses du RD ont été mises en correspondance (par recalage manuel au niveau du fantôme cubique). Cela a permis d'identifier dans la matrice de dose extraite du RD les coupes correspondant à l'emplacement des films précédemment localisés sur les images CT. Cette identification a permis de découper les matrices de dose RD pour les deux algorithmes de calcul de dose (AAA et Acuros®) dans le volume délimité par les deux films extrêmes. La matrice résultante de cette opération a pour dimension 150 mm × 150 mm × 130 mm. En outre, les structures contourées dans le TPS ont été extraites du fichier RS sous forme de matrices binaires 3D. Pour chaque structure, une matrice différente est acquise. Les grilles binaires résultantes ont été réorientées dans l'espace (retournement des coupes et rotation) afin de coïncider avec l'orientation des images CT. Les matrices des structures ont la même résolution que les images CT. A l'aide de la mise en correspondance entre les images CT et le RD précédemment effectuée, un découpage et une mise à l'échelle des structures ont été réalisés. Les segmentations résultantes sont ainsi limitées dans le volume situé entre les deux films extrêmes comme pour le RD.

Le traitement des distributions de dose issues du protocole de dosimétrie par films a consisté premièrement à appliquer un filtre médian afin de filtrer les impuretés et les poussières éventuellement présentes sur les films. Ensuite, un découpage des films a été réalisé afin de sélectionner la zone 150 mm × 150 mm du film sans les bords de 0,5 cm du masque de repositionnement utilisé dans le scanner lors de la lecture. Les matrices résultantes (résolution égale à 150 dpi) ont alors été ré-échantillonnées pour que leur résolution soit équivalente à celle des matrices de dose extraites du TPS. Pour finir, les trous de repérage, utilisés pour procéder au recalage entre BDF et LECT, ont été corrigés par interpolation linéaire de la dose à proximité. Après ces étapes de correction, un recalage spatial basé sur la minimisation des différences d'intensité a été réalisé entre les doses mesurées et les doses calculées par le TPS. Pour cela, les matrices de doses mesurées et calculées ont été normalisées avant le calcul des transformations à appliquer. Cela a permis de s'affranchir d'éventuels écarts dans l'évaluation des doses entre la mesure et le calcul qui pourraient fausser le recalage. Les transformations (translation et rotation) ont alors été appliquées aux matrices de doses mesurées.

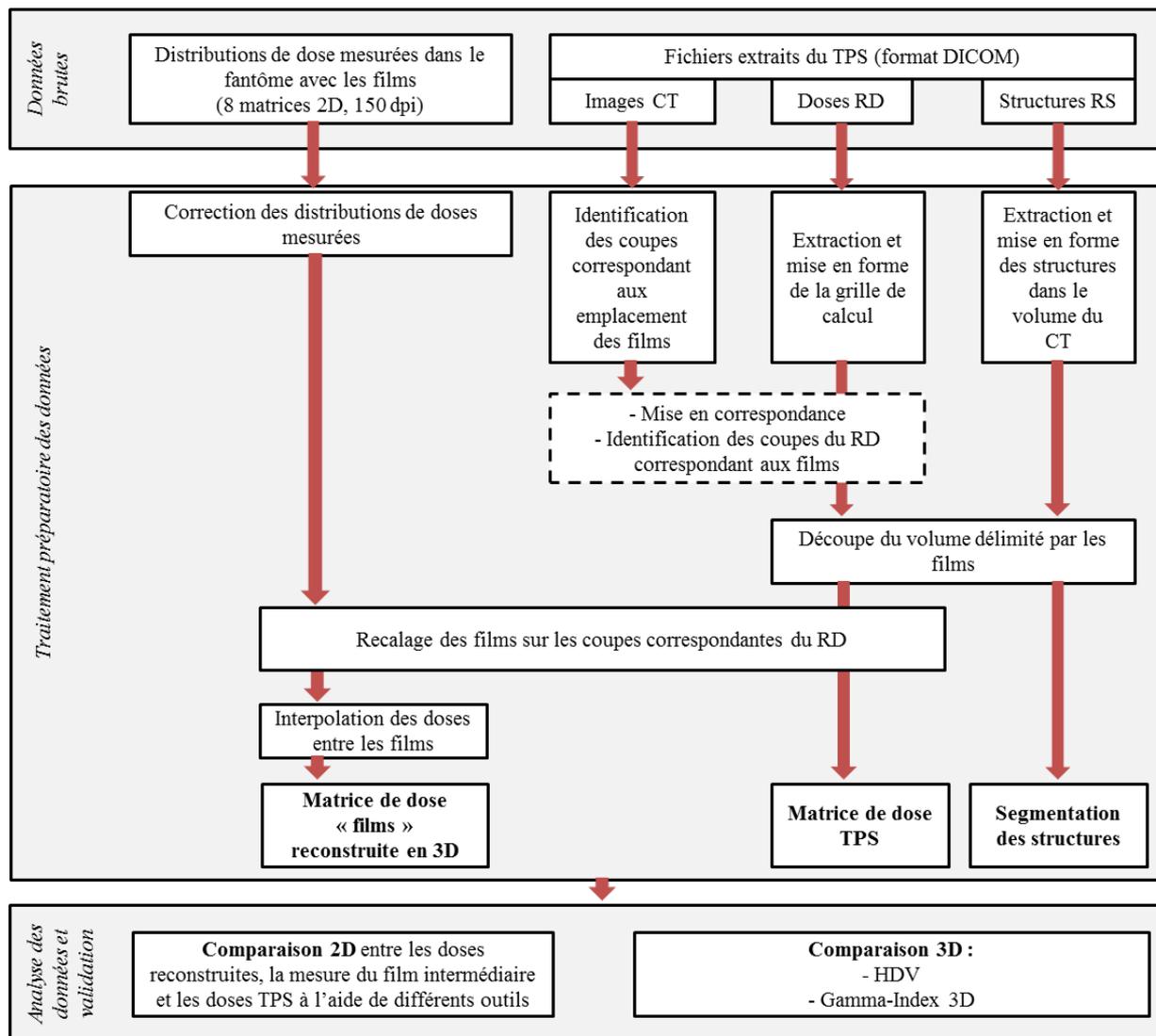


Figure 2.21. Représentation des principales étapes de l'outil de reconstruction de dose en 3D basé sur des mesures par films radiochromiques

Après recalage, l'ensemble du volume compris entre les deux films extrêmes a été reconstruit par interpolation linéaire des doses mesurées avec les films (sans utiliser le (ou les) « film(s) intermédiaire(s) »). Une étude préliminaire de comparaison entre les différentes techniques d'interpolation disponibles sous MatLab a permis de sélectionner l'interpolation linéaire qui permet une meilleure reconstruction des doses hors champ [Garnier, 2018]. A la fin de cette étape, une matrice 3D de résolution spatiale et de dimension identiques à celle obtenue à partir des données du TPS a été reconstruite.

Ainsi, les données obtenues grâce à l'outil sont : une matrice de dose 3D reconstruite à partir des mesures par films, deux matrices de dose calculées par le TPS (AAA et Acuros®) et une matrice binaire pour chaque structure contourée. Ces données, définissant des volumes identiques, sont orientées de la même façon et présentent une résolution spatiale identique de 1 mm<sup>3</sup>.

Pour cette validation 2D, la dose mesurée par le film intermédiaire a été confrontée, d'une part, à la dose reconstruite par interpolation à ce niveau, et, d'autre part, aux doses évaluées par les deux algorithmes du TPS. La mesure réalisée sur le film intermédiaire a été prise comme référence afin de pouvoir valider la reconstruction par interpolation et évaluer la précision des algorithmes du TPS à distance du volume cible. Le premier outil de comparaison utilisé est le test du gamma-index. Les autres

outils utilisés sont des différences de dose absolues et relatives et des comparaisons qualitatives de profils de dose et d'isodoses.

Des outils de comparaisons en 3 dimensions ont également été développés pour la validation 3D de l'outil de reconstruction de la dose.

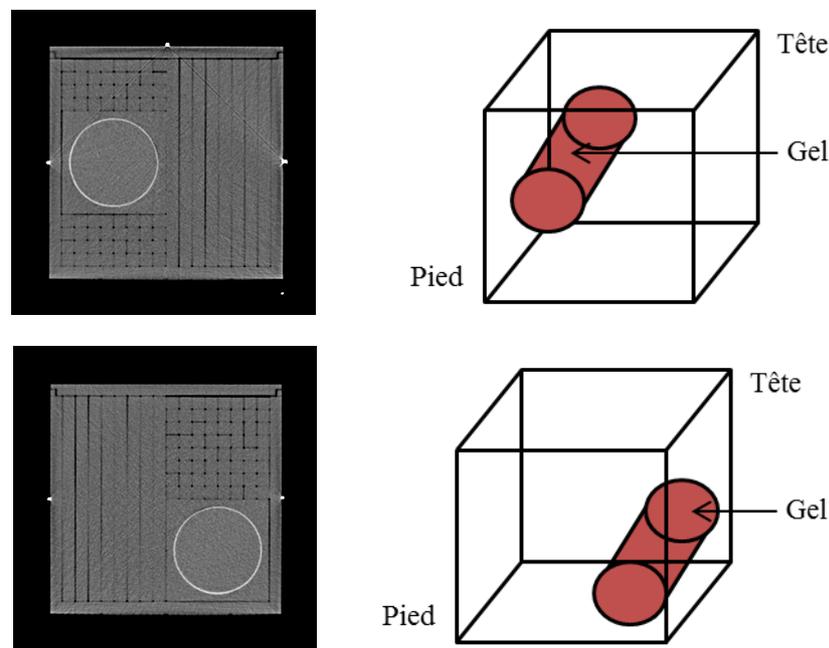
#### d. Validation en 3 dimensions de l'outil de reconstruction

Les doses reconstruites à l'aide de l'outil pour la géométrie homogène de l'EasyCube faisant l'objet de l'étude de la validation 2D ont également été comparées en 3 dimensions avec des mesures réalisées avec du gel dosimétrique.

##### i. Configuration des fantômes pour la mesure par gel et planification

###### ❖ Configuration des fantômes

Deux configurations de l'EasyCube ont été mises en place avec l'insert pour les gels dosimétriques afin de pouvoir évaluer les doses délivrées aux organes « OAR » et « OAR HC » contournés. Ces géométries comportent l'insert spécifique dédié aux pots de 400 mL ainsi que des plaques et des barrettes homogènes de RW3 (matériau équivalent-eau). Ensuite, le fantôme a été scanné dans ces deux configurations avec le scanner Siemens AS OpenRT de l'Institut Curie. Pour les acquisitions CT scanner, le pot de gel dédié aux étapes d'imagerie a été placé dans l'insert. Une tension accélératrice de 120 kV et une charge de 210 mAs ont été utilisés comme paramètres d'acquisition. Les images CT et des schémas de la position des pots de gel dans le fantôme pour ces deux configurations sont représentés en [Figure 2.22](#). Les images CT reconstruites ont une épaisseur de coupe de 1 mm. Les deux configurations étudiées sont appelées « OAR » (Organe à Risque) et « OAR HC » (pour Organe à Risque Hors Champ) dans la suite du document en référence aux organes délimités.



**Figure 2.22.** Images CT et schémas des deux configurations de l'EasyCube réalisées avec l'insert pour le gel dosimétrique : « OAR » (haut) et « OAR HC » (bas). L'arrière du cube sur les images correspond à l'orientation « Tête » et l'avant à l'orientation « Pied » pour le scan et le traitement.

### ❖ **Planification des traitements**

Les images CT des deux configurations dédiées aux mesures par gel ont été importées sur le TPS Eclipse™. Une première étape a consisté à réaliser un recalage rigide entre ces deux lots d'images CT et celui correspondant à la configuration de l'EasyCube comportant les films radiochromiques (présenté en section 3.1.c.i. pour la validation 2D). Ensuite, les trois structures définies précédemment (PTV, OAR et OAR HC) ont été copiées sur les images CT des configurations des gels. Finalement, les faisceaux et leurs nombres d'UM respectifs optimisés précédemment ont été copiés sur les plans de traitement pour l'irradiation des gels dosimétriques. Ainsi, les traitements des deux configurations des gels sont identiques à celui de la configuration réalisée avec les films.

#### ii. **Préparation des dosimètres et irradiation des fantômes**

##### ❖ **Étalonnage des gels TruView™**

Les trois pots de gel restant du lot confectionné pour l'étude de validation du gel dosimétrique en 3 dimensions (présentée en section 2.1.c.i.) ont été utilisés dans cette étude. Ces 3 pots ont été répartis comme suit :

- Un pot dédié à l'étalonnage aux faibles doses,
- Deux pots dédiés à la mesure des doses aux tissus sains dans le fantôme EasyCube (un pour chacune des deux configurations détaillées précédemment).

L'étalonnage du lot de gel pour les faibles doses a été réalisé avec la procédure décrite précédemment et dans les mêmes conditions d'irradiation qu'en section 2.1.c.i. Le pot dédié à l'étalonnage a été irradié avec une dose maximum de 35 cGy.

L'étalonnage pour les fortes doses réalisé dans l'étude de validation en 3 dimensions du gel a également été utilisé dans cette partie. Tous les gels de ce lot c'est-à-dire les pots utilisés pour la validation de la dosimétrie par gel et les pots utilisés dans cette étude de validation 3D de l'outil ont été irradiés le même jour permettant de pouvoir utiliser la relation dose/réponse obtenue dans l'étude précédente pour convertir en dose la réponse des gels de cette étude.

##### ❖ **Irradiations des fantômes**

Les irradiations des fantômes selon les deux configurations ont été réalisées sur un accélérateur Clinac 600 de l'Institut Curie. De la même manière que précédemment, un CBCT a été réalisé pour chaque fantôme en salle de traitement permettant de repositionner le fantôme sur la géométrie de planification. Le pot de gel dédié aux étapes de d'imagerie a été placé dans le fantôme. Après repositionnement et marquage du fantôme à l'aide des lasers de la salle, le pot de gel a été remplacé par le dosimètre dédié à chaque configuration. Les deux traitements ont été réalisés en totalité sans imagerie et sans déplacement du fantôme entre les fractions. Ainsi, la durée totale d'irradiation des gels a été d'environ 45 minutes pour chaque traitement.

#### iii. **Traitement des données issues des gels dosimétriques**

Une première étape a consisté à convertir les matrices des gels dosimétriques importées sous MatLab en dose (pour les configurations « OAR » et « OAR HC »). Cependant, les gels irradiés dans cette étude ont été partiellement traversés par les faisceaux de traitement et présentent donc une réponse correspondant à une importante gamme de dose. Ainsi, les deux courbes d'étalonnage du lot de gel ont été utilisées : la courbe correspondant aux faibles doses décrite en section 3.1.d.ii et celle réalisée pour les plus fortes doses décrite en section 2.1.c.i. L'une ou l'autre des deux relations a été utilisée en fonction de la valeur de la réponse  $\mu$  obtenue dans les gels.

Les données relatives aux gels dosimétriques obtenues après conversion en dose ont été modifiées en appliquant la méthodologie détaillée en section 2.1.c.ii. (Figure 2.7). Cette opération a permis d'obtenir des matrices de dose mesurées par le gel de même dimension et recalées par rapport à la matrice de dose RD extraite du TPS. Les matrices de dose « gels » ainsi recalées ont ensuite été redimensionnées afin de délimiter le volume compris entre les deux films extrêmes. Ainsi, les doses mesurées par gels, celles reconstruites à partir des films avec l'outil et calculées par le TPS ont toutes été définies dans le même volume et avec la même résolution.

#### iv. Validation de l'outil de reconstruction de dose 3D

Afin de valider en 3 dimensions la reconstruction basée sur l'interpolation de la dose entre les films, cette évaluation a été confrontée aux doses mesurées par gels dosimétriques et avec les doses calculées par les algorithmes du TPS. Pour cette étape, les HDV (dont l'évaluation est décrite en 2.1.c.ii.) ont été comparés pour les organes contourés. De plus, des grandeurs d'intérêt extraites du calcul des HDV telles que la dose moyenne délivrée aux organes ont été déterminées. Pour finir, un test du gamma-index en 3 dimensions a été réalisé.

#### e. Application de l'outil de reconstruction dans le cas d'un fantôme hétérogène

Cet outil de reconstruction 3D a ensuite été appliqué dans le cas d'un fantôme hétérogène.

##### i. Configuration du fantôme

La configuration hétérogène du fantôme mise en place, afin d'appliquer l'outil de reconstruction en présence d'hétérogénéités, est représentée en Figure 2.23. Cette configuration comporte des inserts équivalents poumon sous forme de barrettes de  $1\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 16\text{ cm}$  (deux volumes de masse volumique  $0,20\text{ g/cm}^3$ ) et équivalents os (trois volumes de masse volumique  $1,58\text{ g/cm}^3$ ). Dans ce cas, neuf films ont été placés au sein du fantôme dont deux ont servi de dosimètres « intermédiaires » (représentés par les flèches jaunes sur la figure). L'un d'eux a été dédié à une mesure de la dose dans les faisceaux d'irradiation et l'autre à une mesure en dehors des faisceaux.

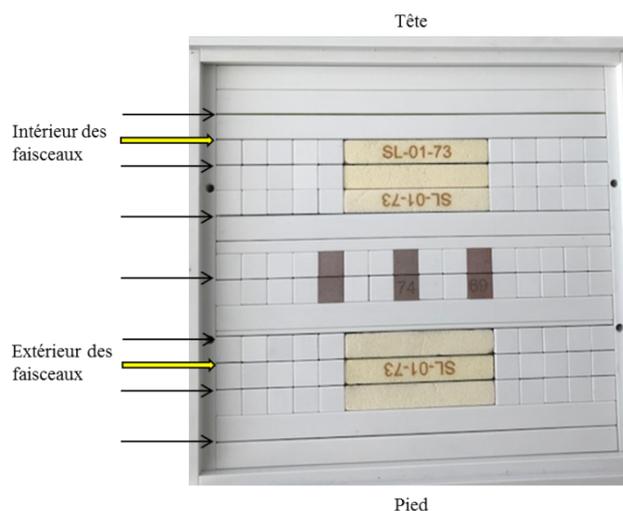


Figure 2.23. Configuration hétérogène du fantôme EasyCube et positions des films radiochromiques à l'intérieur du fantôme. Le matériau de couleur jaune est équivalent poumon et le matériau gris est équivalent os.

Les images scanner CT de cette configuration ont été acquises avec le scanner Siemens Definition AS OpenRT en appliquant une correction des artefacts métalliques (iMAR). Les acquisitions ont été reconstruites avec une taille de coupe de 1 mm et ont été réalisées avec une tension accélératrice de 120 kV et une charge de 280 mAs. Lors des acquisitions, les films périmés ont été placés aux positions décrites ci-dessus.

## ii. Planification du traitement

Après import des images CT sur la console du TPS Eclipse™, un PTV et différents organes à risque ont été contourés sur la géométrie hétérogène de l'EasyCube (Figure 2.24) :

- Le PTV (marron) présentant une forme sphérique de 3,5 cm de diamètre,
- Les deux volumes poumons (bleu) de  $3 \times 6 \times 16 \text{ cm}^3$ , appelés « Poumon1 » à distance du PTV et « Poumon2 » proche du PTV dans ce chapitre,
- Les trois volumes os (jaune) de  $2 \times 1 \times 16 \text{ cm}^3$ ,
- Un volume « OAR1 » (rouge) dans le matériau RW3 avec une forme ovoïde allongée,
- Un volume « OAR2 » (orange) de forme ovoïde, à distance du PTV.

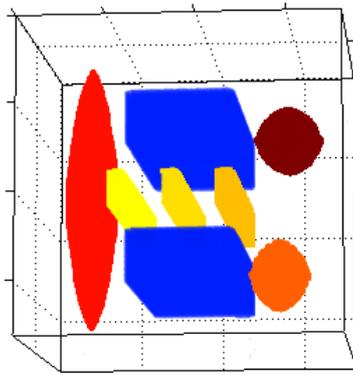


Figure 2.24. Représentation des structures délimitées dans la configuration hétérogène du fantôme EasyCube (marron : PTV, bleu : poumons, jaune : os, rouge : OAR1, orange : OAR2). Le haut de l'image correspond à l'orientation Tête et le fantôme est visualisé du dessus.

Dans un second temps, un plan de traitement VMAT (6 MV) a été défini sur cette configuration. Le traitement mis en place consiste en un arc complet délivrant 2 Gy par fraction au volume cible (PTV). Le nombre de fractions a été fixé à 17 ce qui correspond à un total de 34 Gy délivré au PTV. Il a été vérifié au préalable que les doses maximales et minimales délivrées sur les films étaient comprises dans la gamme de dose de l'étalonnage réalisé.

## iii. Préparation des films et irradiation du fantôme

Pour l'application de l'outil en milieu hétérogène, 48 films dédiés à l'étalonnage (10 cm × 10 cm) et 9 films mesurant 16 cm × 16 cm pour les mesures dans le fantôme ont été préparés en utilisant le protocole décrit précédemment (section 3.1.a.ii). L'étalonnage a été réalisé sur l'accélérateur Clinac 2100CS de l'Institut Curie conformément à la configuration mise en place. 24 valeurs de dose ont été sélectionnées dans la gamme comprise entre 1,35 cGy et 40 Gy.

Pour finir, le fantôme a été irradié en suivant le plan de traitement sur le Clinac 2100CS après recalage à l'aide d'une acquisition de CBCT. Les fractions ont été délivrées sans interruption et sans imagerie de repositionnement entre elles. La totalité de l'irradiation a duré environ une heure.

#### iv. Analyse des données

Les doses mesurées au niveau des films et calculées par le TPS Eclipse™ ont été analysées sous MatLab avec le mode opératoire présenté en section 3.1.c.v. Dans ce cas, la dose reconstruite avec l'outil a été comparée aux doses mesurées avec les deux films intermédiaires et avec les doses calculées par les deux algorithmes du TPS à ce niveau. Les différents outils de comparaison présentés précédemment (HDV, différence de dose, ...) ont été utilisés pour effectuer ces comparaisons.

### 3.2. Résultats et Discussions

#### a. Validation en 2 dimensions de l'outil de reconstruction 3D

##### i. Etalonnage en dose des films radiochromiques EBT3

L'étape préliminaire de détermination de la dose minimale pouvant être délivrée par l'accélérateur et d'évaluation de la linéarité entre dose et nombre d'UM aux faibles doses a montré une excellente linéarité jusque 1 UM. La dose délivrée pour un faible nombre d'UM a également démontré une très bonne répétabilité : la différence de dose étant inférieure à 0,5% entre deux mesures à 1 UM, cela traduit la bonne stabilité du faisceau. La courbe d'étalonnage obtenue dans notre étude avec les films radiochromiques EBT3 ainsi qu'un zoom sur les faibles doses sont présentés en Figure 2.25. La dispersion des valeurs d'OD obtenues pour chaque dose est faible : les deux valeurs obtenues pour chaque dose sont représentées sur la courbe de la Figure 2.25 (croix bleues et vertes). Les deux régressions polynomiales de degré 3 appliquées sur les valeurs mesurées sont également représentées : la courbe bleue correspond aux doses inférieures à 6,5 Gy et la courbe rouge aux doses supérieures à 4,5 Gy. L'utilisation de ces deux régressions permet de bien prendre en compte les faibles doses dans l'étalonnage, ce qui est visible sur le zoom des faibles doses de la Figure 2.25.

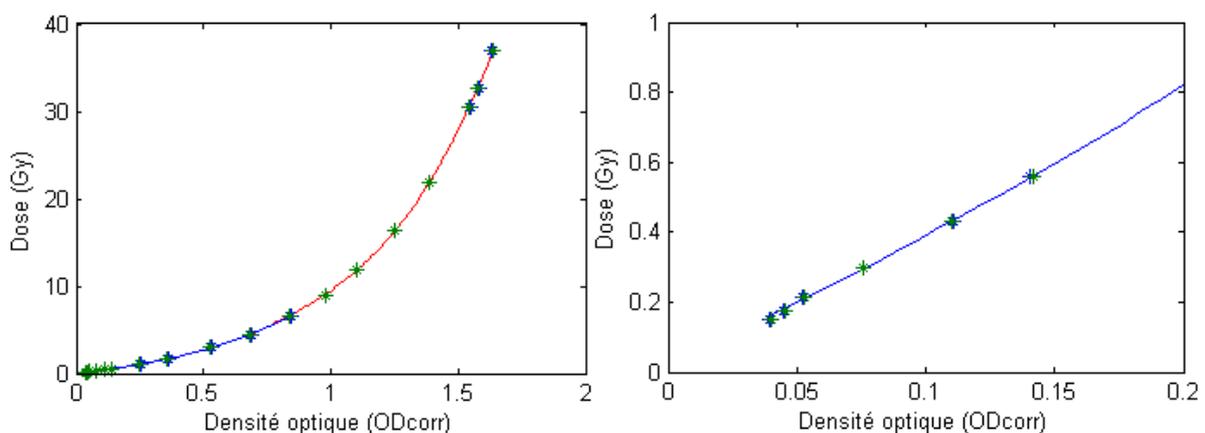
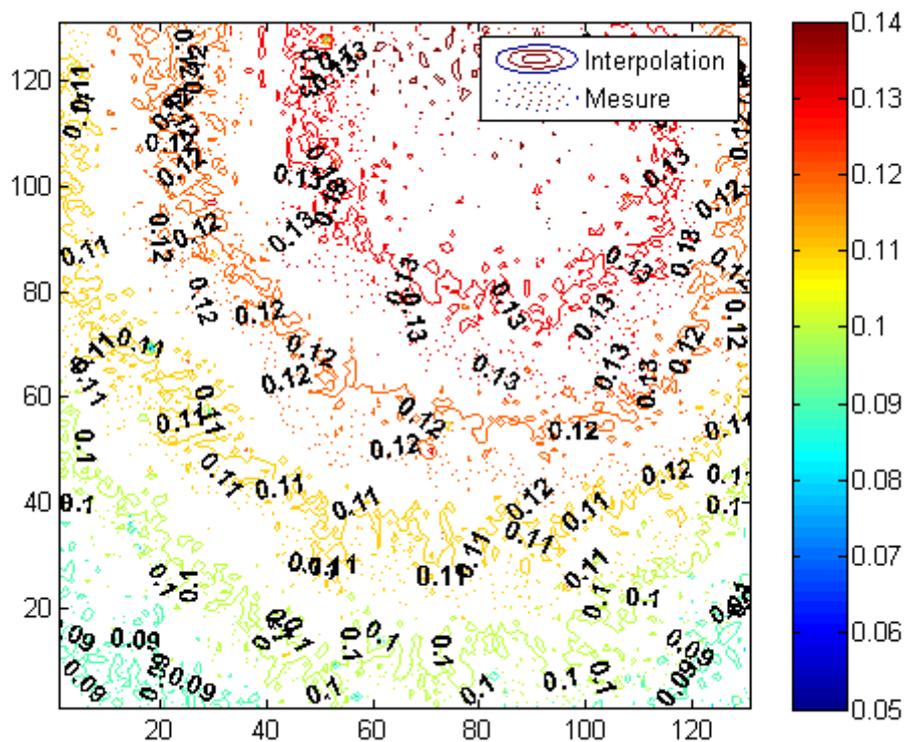


Figure 2.25. Courbe d'étalonnage du lot de films radiochromiques EBT3 utilisée pour cette étude (gauche) et zoom sur la courbe pour les faibles doses (droite)

##### ii. Validation de l'outil en 2D par comparaison avec la mesure sur le film intermédiaire

La Figure 2.26 représente les courbes isodoses, d'une part, mesurées sur le film intermédiaire correspondant au sixième film en partant de la « Tête » (situé en dehors des faisceaux de traitement) et, d'autre part, reconstruites à ce niveau avec l'outil par interpolation linéaire. Une excellente correspondance est observée entre les deux distributions de dose, à la fois en termes de forme et de

niveaux de dose. La comparaison des différences de dose relative entre la mesure effectuée sur le film intermédiaire et, d'une part, la dose interpolée à ce niveau et, d'autre part, les doses calculées par les deux algorithmes du TPS, est présentée en [Figure 2.27](#). Le [Tableau 2.4](#) présente les écarts obtenus en termes de moyenne des différences de dose en valeur absolue sur l'ensemble de la coupe considérée. Pour évaluer ces différences de dose, la mesure effectuée avec le film intermédiaire a été prise comme référence. Un accord très satisfaisant est observé entre la dose reconstruite par interpolation linéaire et la dose mesurée sur le film intermédiaire avec seulement 3,38% d'écart relatif. Cet écart est jugé d'autant plus satisfaisant que les niveaux de dose obtenus au niveau de cette coupe sont faibles (doses comprises entre 0,08 et 0,14 Gy). De plus, le nombre de points passant les critères du gamma-index local 10%/3 mm est égal à 99,9%, 0,008% et 0% pour l'interpolation, AAA et AXB respectivement en comparaison avec la mesure avec le film intermédiaire. Les critères 10%/3 mm ont été utilisés en raison des niveaux de dose faibles mesurés sur les films non irradiés par les faisceaux de traitement. Ces résultats montrent que l'évaluation de la dose hors champ obtenue avec la reconstruction de l'outil est très proche de la dose mesurée et nettement meilleure que l'estimation des doses donnée par les deux algorithmes du TPS. En effet, les deux algorithmes AAA et AXB sous-estiment la dose en comparaison à la mesure de 35 à 40% ([Figure 2.27](#) et [Tableau 2.4](#)). Cette sous-estimation est en accord avec l'étude de [Howell *et al.*, 2010b] qui rapporte une sous-estimation de 55% à 11 cm du bord du champ pour l'algorithme AAA. Les résultats obtenus dans notre étude montrent également la sous-estimation de l'algorithme Acuros® par rapport à AAA.



**Figure 2.26.** Courbes isodoses obtenues au niveau du film intermédiaire par la mesure (pointillé) et par interpolation linéaire avec l'outil (trait plein). Les doses sont exprimées en Gy.

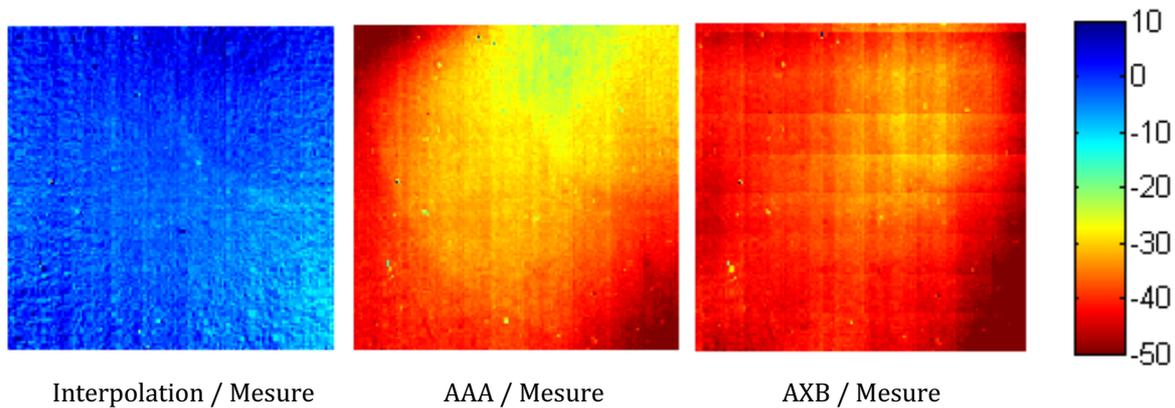


Figure 2.27. Différences de dose relative (%) entre la mesure sur le film intermédiaire et la dose reconstruite (gauche), la dose calculée par AAA (milieu) et calculée par AXB (droite)

Tableau 2.4. Moyennes des différences de dose en valeur absolue entre la mesure sur le film intermédiaire, la dose reconstruite par interpolation et la dose calculée par le TPS Eclipse™

	Moyenne des différences de dose en valeur absolue (%)
Interpolation linéaire / mesure film intermédiaire	3,38
AAA / mesure film intermédiaire	35,1
AXB / mesure film intermédiaire	40,2

Les résultats obtenus permettent de valider en 2 dimensions l'outil développé dans ce travail afin d'évaluer les doses hors champ. Cet outil basé sur l'interpolation linéaire des doses mesurées par films radiochromiques permet notamment une reconstruction de la dose hors champ plus proche de la mesure que les doses calculées par le TPS.

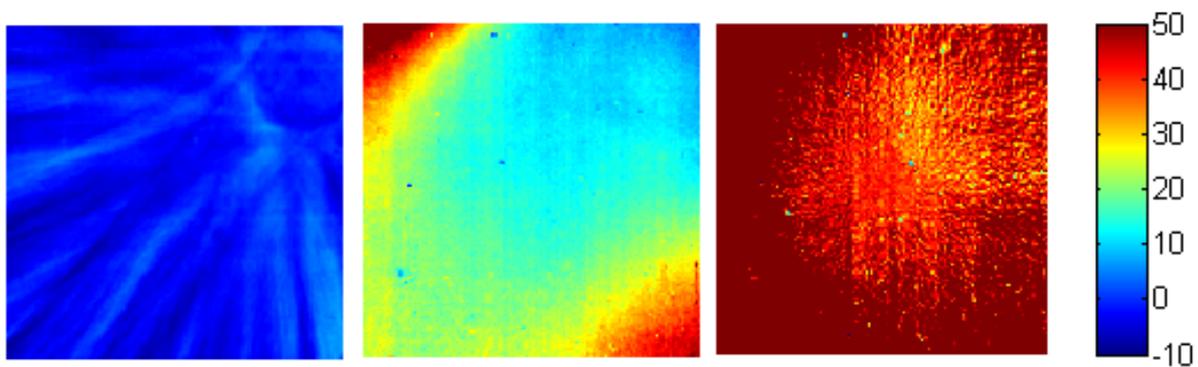
### iii. Évaluation des algorithmes du TPS Eclipse™ en comparaison avec les mesures par films radiochromiques

Les distributions de dose 2D mesurées avec les huit films placés à l'intérieur du fantôme EasyCube ont été comparées avec les doses calculées par l'algorithme AAA. Les évaluations des deux algorithmes de calcul de dose du TPS Eclipse™ ont également été confrontées entre elles au niveau des coupes correspondant aux emplacements des films. Les valeurs des moyennes de différences de dose en valeur absolue sur la coupe considérée et les nombres de points passant les critères du gamma-index local 3%/3 mm et 10%/3 mm pour les comparaisons films/AAA et Acuros® (AXB)/AAA sont résumés dans le Tableau 2.5. Pour ces évaluations, les doses calculées avec AAA ont été prises comme référence. Les films 1 et 2, placés au plus proche de l'orientation « Tête » dans le fantôme, interceptent le volume cible. Le film 3 est à proximité immédiate du PTV mais ne le traverse pas : il se situe cependant à l'intérieur des faisceaux d'irradiation. Les cinq autres films ne sont pas traversés par les faisceaux de traitement. La Figure 2.28 montre les différences de doses relatives entre la dose mesurée avec les films et calculées avec l'algorithme AAA en prenant AAA comme référence.

**Tableau 2.5.** Comparaisons entre les doses mesurées par films EBT3 et calculées avec les algorithmes AAA et Acuros® (AXB) du TPS Eclipse™

	Moyenne des différences de dose en valeurs absolues (%)	Gamma-index 3%/3 mm	Gamma-index 10%/3 mm
<b>Film 1</b>			
Film/AAA	3,07	95,9	98,6
AXB/AAA	1,51	99,1	100
<b>Film 2</b>			
Film/AAA	2,66	94,6	100
AXB/AAA	1,14	99,9	100
<b>Film 3</b>			
Film/AAA	6,20	80,1	93,8
AXB/AAA	3,05	96,6	99,8
<b>Film 4</b>			
Film/AAA	19,5	(nc)	8,42
AXB/AAA	7,40	(nc)	80,3
<b>Film 5</b>			
Film/AAA	39,8	(nc)	$1,70 \cdot 10^{-2}$
AXB/AAA	8,92	(nc)	65,7
<b>Film 6</b>			
Film/AAA	55,6	(nc)	$6,01 \cdot 10^{-3}$
AXB/AAA	8,48	(nc)	70,5
<b>Film 7</b>			
Film/AAA	57,9	(nc)	$3,52 \cdot 10^{-2}$
AXB/AAA	7,36	(nc)	73,0
<b>Film 8</b>			
Film/AAA	145	(nc)	$6,13 \cdot 10^{-2}$
AXB/AAA	11,5	(nc)	46,1

(nc) : non calculé



**Figure 2.28.** Différences de doses relatives (en %) entre la mesure par films radiochromiques et l'algorithme AAA pour le film 2 (traversant le PTV), le film 4 (premier film en dehors des faisceaux) et le film 7 (éloigné des faisceaux)

Les écarts entre les doses mesurées par film et calculées avec AAA sont faibles pour les 3 premiers films situés dans ou à proximité immédiate du PTV. Ce bon accord entre les films et le calcul dans les faisceaux se retrouve également avec le test du gamma index (3%/3 mm). De plus dans les faisceaux, un bon accord est également observé entre AAA et Acuros® avec une moyenne des différences de dose en valeur absolue inférieure à 3% et plus de 96,5% des points passant les critères 3%/3 mm du gamma-index sur les coupes correspondant aux trois premiers films.

En revanche, les différences entre la mesure par film et le calcul AAA sont de plus en plus importantes à distance du volume cible atteignant 145% au niveau du film 8. En effet, quand on s'éloigne du PTV, l'algorithme de calcul AAA sous-estime la dose délivrée (Figure 2.28). La sous-estimation des TPS

en dehors du volume cible est une conclusion en accord avec les données de la littérature [Joosten *et al.*, 2013 ; Joosten *et al.*, 2011 ; Howell *et al.*, 2010a ; Howell *et al.*, 2010b ; Qi *et al.*, 2017 ; Kry *et al.*, 2017]. Cette sous-estimation du TPS est due au fait que deux contributions à la dose hors champ ne sont pas modélisées par ces systèmes de calcul : le rayonnement diffusé par les éléments composants la tête de l'accélérateur et le rayonnement de fuite les traversant. Ces deux composantes constituent une partie non négligeable de la dose à distance du champ : plus de 40%. [Joosten *et al.*, 2011] ont montré que les doses évaluées par les TPS pouvaient présenter des sous-estimations allant jusqu'à 70%, par rapport au calcul Monte-Carlo (qui prend en compte l'ensemble des contributions) même pour des organes situés proche de la zone traitée.

De même, les différences entre AAA et Acuros<sup>®</sup> augmentent avec la distance au PTV jusqu'à 11,5% en moyenne au niveau du huitième film. Il est observé qu'Acuros<sup>®</sup> sous-estime les doses hors champ en comparaison avec AAA (Figure 2.29). A distance des faisceaux, les distributions calculées avec l'algorithme Acuros<sup>®</sup> présentent une particularité qui peut expliquer les différences obtenues avec AAA. En effet, la grille de calcul Acuros<sup>®</sup> présente une résolution spatiale dégradée en dehors du champ [Failla *et al.*, 2015]. Cette modification de la résolution spatiale est notamment visible sur la représentation des différences de dose relatives obtenues entre AXB et AAA au niveau du film 4 (Figure 2.29). Il est également possible de remarquer sur cette figure que dans le coin supérieur droit (qui correspond à la zone la plus proche du PTV) la résolution de la grille est plus fine que sur le reste de la coupe.

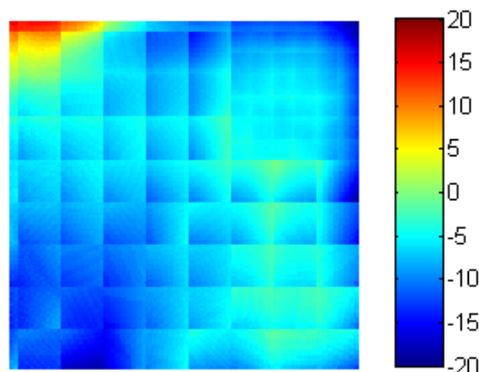


Figure 2.29. Différences de dose relatives (%) entre AXB et AAA au niveau du film 4 (en dehors des faisceaux de traitement)

## b. Validation en 3D de l'outil de reconstruction de la dose

### i. Étalonnage du lot de gel dosimétrique TruView<sup>™</sup> pour la détermination des faibles doses

La courbe d'étalonnage des gels TruView<sup>™</sup> utilisés dans cette partie afin de déterminer les faibles doses délivrées sur les configurations « OAR » et « OAR HC » est présentée en Figure 2.30. La correspondance linéaire entre les données est traduite par un coefficient  $R^2$  de 0,9888. La sensibilité aux faibles doses de ce lot est de  $21,26 \pm 0,02$  Gy.cm. Les légers défauts de linéarité observés peuvent s'expliquer par le fait que le contraste de la reconstruction obtenue pour ce pot irradié à de faibles valeurs de dose est plus impacté par la présence d'artefacts en anneau ou d'impuretés dans le gel. Finalement, la sensibilité de ce lot de gel aux faibles doses est plus importante de 9% par rapport à la sensibilité obtenue pour des plus hauts niveaux de dose représentée sur la Figure 2.12. Cela témoigne d'un léger défaut de linéarité de la réponse de ce lot de gel TruView<sup>™</sup> sur l'ensemble de la gamme de dose de cette étude.

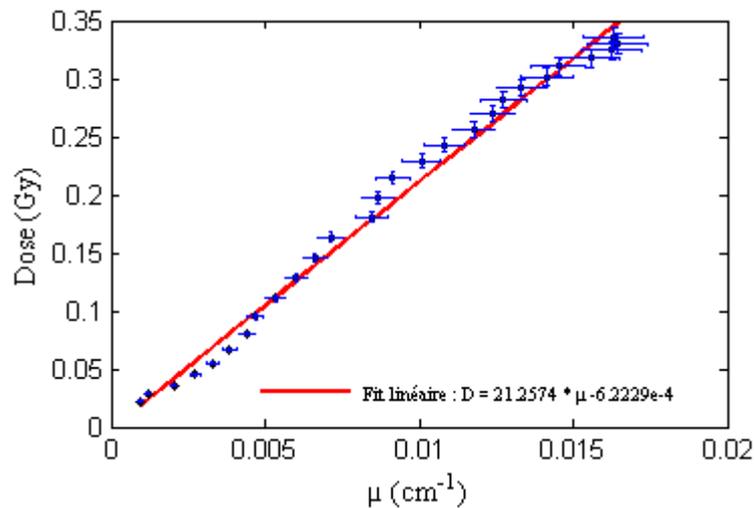


Figure 2.30. Courbe d'étalonnage du lot de gel dosimétrique TruView™ pour les faibles doses

Les deux courbes d'étalonnage du lot correspondant aux doses inférieures à 3 Gy et aux doses inférieures à 35 cGy ont été utilisées dans ce travail pour convertir la réponse du gel en dose. L'utilisation des deux courbes a été nécessaire car les gels ont été partiellement irradiés par les faisceaux et ont donc reçu des doses supérieures à 35 cGy.

## ii. Comparaison des doses reconstruites par l'outil et mesurées en 3 dimensions avec les gels dosimétriques : configuration « OAR »

La Figure 2.31 représente les courbes isodoses mesurées avec le gel dosimétrique et comparées avec celles reconstruites par interpolation linéaire en dehors des faisceaux d'irradiation et à égales distances des mesures effectuées sur les films 4 et 5 (en partant de la Tête). Une bonne adéquation entre les niveaux de dose est observée ainsi que sur la forme globale des courbes isodoses dans le gel. Les déformations spatiales des courbes dans le gel à proximité des parois s'expliquent par les artefacts de bords obtenus systématiquement à proximité des parois lors des lectures avec le système optique [Oldham and Kim, 2004]. Le bon accord entre le gel et l'interpolation est également observé en dehors du bandeau d'irradiation (zone irradiée directement par les faisceaux de traitement) sur les profils de dose de la Figure 2.32. Ces profils ont été tracés perpendiculairement aux plans des films (et à l'axe des faisceaux) et dans l'axe du pot de gel. La moyenne des différences de dose en valeur absolue entre l'interpolation et le gel en dehors du champ (entre 70 et 100 mm) est de 6,2% et la moyenne des différences en dose absolue est de 8,2 mGy à ce niveau. Les deux algorithmes du TPS sous-estiment la dose hors champ sur les profils. Comme observé en section 3.2.a., l'algorithme Acuros® sous-estime les doses hors champ par rapport à AAA.

En revanche, comme le montre la Figure 2.32, l'interpolation linéaire ne permet pas de reconstruire les gradients de dose avec précision. L'interpolation surestime alors largement la dose dans les gradients (entre 40 et 70 mm). Ces résultats montrent que l'utilisation de cet outil pour reconstruire la dose dans les faisceaux n'est pas indiquée et d'autant plus dans les régions d'importants gradients de dose par exemple entre le bandeau d'irradiation (irradié directement par les faisceaux) et la région située à l'extérieur des faisceaux. L'outil ne peut pas reproduire les variations importantes de dose ayant lieu entre les coupes où sont placés les films. Cependant, le gel dosimétrique reproduit correctement la distribution de la dose même dans les gradients. Une légère surestimation du gel dans le gradient est observée par rapport au TPS. Ceci peut être dû :

- à la migration après irradiation des ions radio-induits dans le gel qui a pu dégrader spatialement la distribution de dose dans les gradients. En effet, le gel a été lu après les

45 minutes d'irradiation et 1h15 d'attente ce qui constitue un temps limite pour la lecture,

- à la sous-estimation des doses par le TPS même à faible distance du volume cible [Joosten *et al.*, 2013].

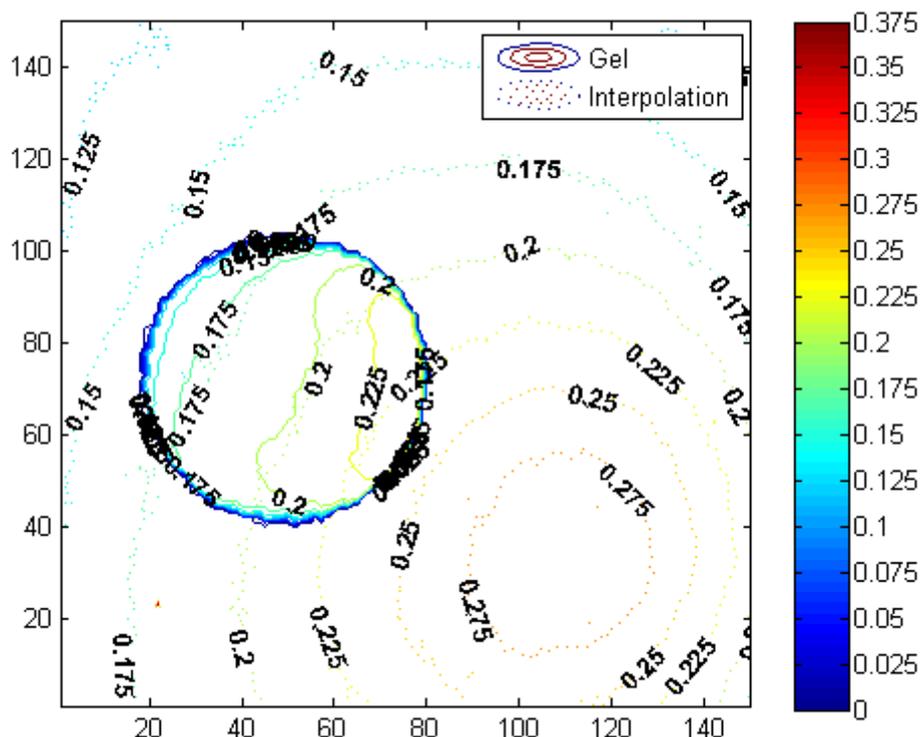


Figure 2.31. Courbes isodoses obtenues avec le gel dosimétrique et avec la reconstruction 3D de l'outil en dehors des faisceaux d'irradiation

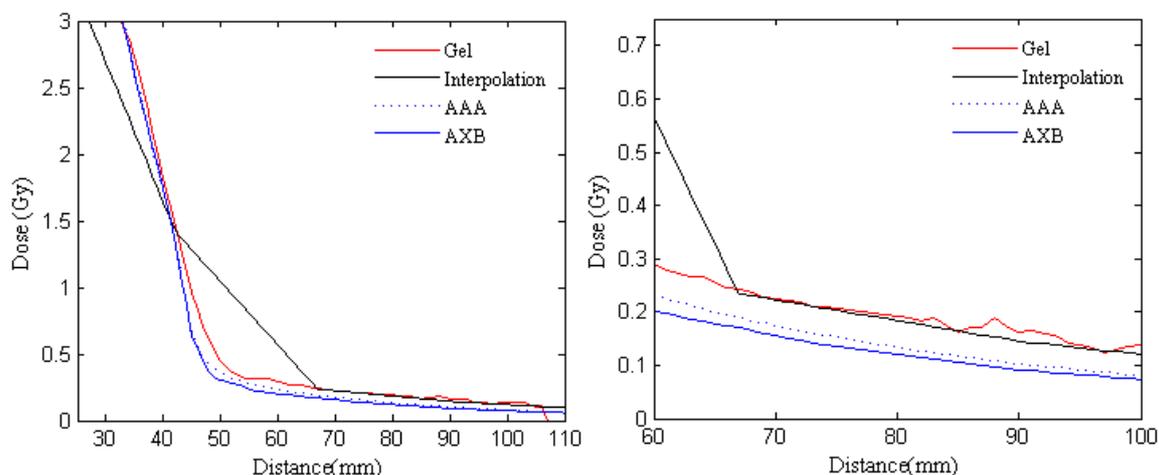


Figure 2.32. Profils de dose obtenus dans l'axe du pot de gel pour la configuration OAR et représentés pour le gel, l'interpolation linéaire de l'outil et pour les deux algorithmes d'Eclipse™. A gauche : zoom des profils sur la région hors champ

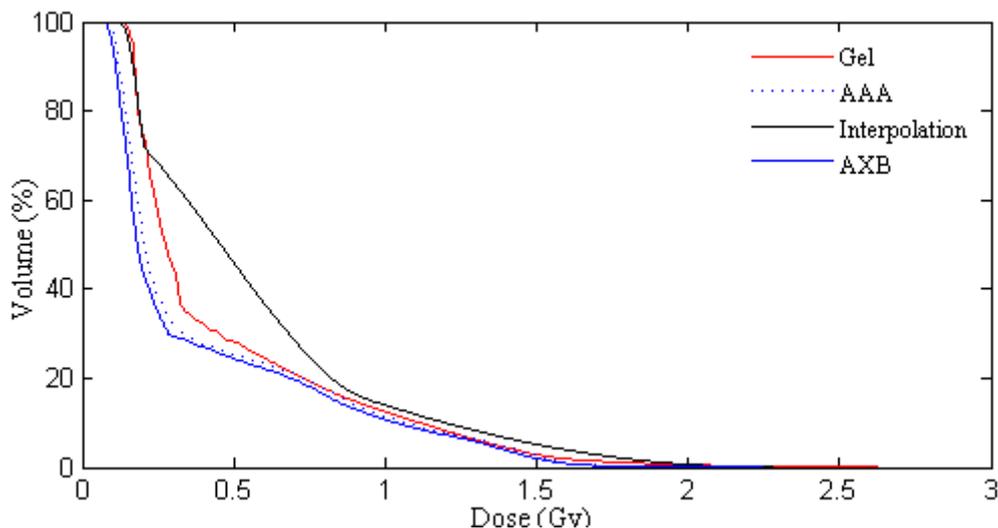
Les HDV, obtenus pour l'OAR dont la structure allongée est partiellement située à l'intérieur des faisceaux de traitement, avec l'outil de reconstruction basé sur les films, avec le gel et avec les algorithmes du TPS sont représentés sur la Figure 2.33 et la Figure 2.34. Sur l'histogramme de la Figure 2.33, la totalité du volume de la structure située entre les deux films extrêmes a été considérée. Cependant, sur la Figure 2.34, la structure a été tronquée afin de considérer uniquement le volume compris entre des films

situés en dehors des faisceaux. Les différentes évaluations de la dose moyenne délivrée à la structure « OAR » sont résumées dans le [Tableau 2.6](#).

En considérant l'ensemble du volume de l'OAR ([Figure 2.33](#)), l'histogramme obtenu avec l'outil est en accord avec celui évalué avec le gel sur deux gammes de doses : pour les doses supérieures à 0,75 Gy et pour les doses inférieures à 0,25 Gy environ. Pour les plus hauts niveaux de dose, la bonne correspondance observée est en contradiction avec les premières conclusions sur l'évaluation incorrecte des doses dans les faisceaux avec l'outil ([Figure 2.32](#)). Ce bon accord peut être expliqué par le fait que les HDV ne fournissent pas d'information sur la répartition spatiale de la dose au sein des structures. Ainsi, des valeurs de dose réparties différemment au sein de la structure peuvent donner lieu à des HDV concordants. Le bon accord observé pour les faibles doses est cohérent avec les résultats obtenus lors des premières comparaisons. Pour les niveaux de dose « intermédiaires », la reconstruction 3D surestime très largement les doses en comparaison avec l'évaluation du gel. Cela s'explique par la limitation de l'interpolation linéaire utilisée dans l'outil qui ne permet pas de reproduire le gradient de dose situé entre le volume directement irradié par les faisceaux et le volume hors champ.

Concernant les évaluations du TPS, les histogrammes correspondant à AAA et AXB sous-estiment les faibles doses en comparaison avec les doses mesurées avec le gel et reconstruites avec l'outil. Ce résultat est en accord avec les résultats précédents. La forme générale des histogrammes des deux algorithmes est en accord avec celui correspondant à l'évaluation du gel et un bon accord est observé avec la mesure par gel au-delà de 0,6 Gy.

Sur la [Figure 2.34](#), où le volume d'intérêt a été restreint à la région située en dehors des faisceaux d'irradiations, un bon accord est observé entre l'HDV issu de la mesure avec le gel et issu de la reconstruction par interpolation des films avec une différence de dose moyenne de 2,8%. Les deux algorithmes AAA et Acuros® sous-estiment les doses délivrées de 28,3% et 34,4% respectivement. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui rapporte d'importantes sous-estimations de la dose hors-champ par ces systèmes de planification [[Kry et al., 2017](#)].



[Figure 2.33](#). Histogrammes Dose-Volume pour la structure OAR dans le volume défini par les deux films extrêmes évalués avec le gel, la reconstruction à partir des films et les deux algorithmes du TPS

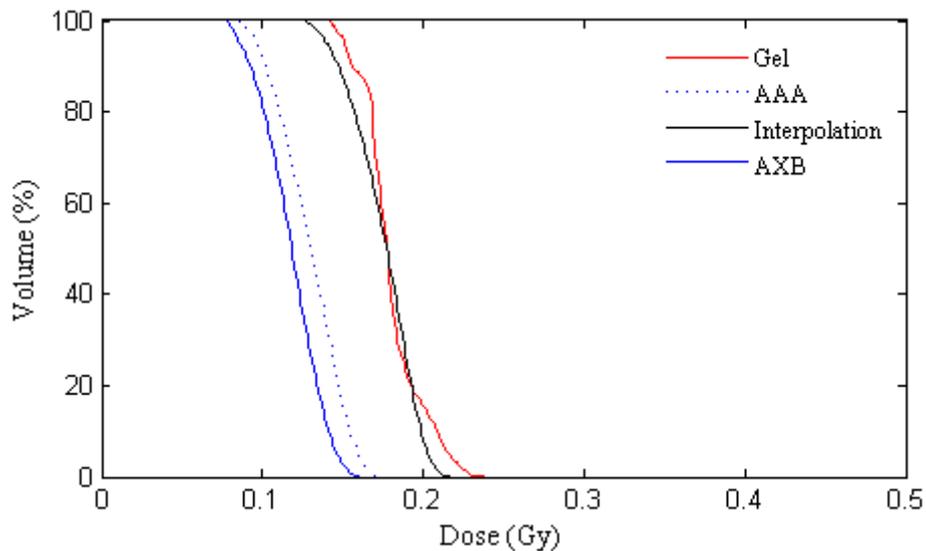


Figure 2.34. Histogrammes Dose-Volume pour la structure OAR tronquée en dehors du bandeau d'irradiation évalués avec le gel, la reconstruction 3D et les deux algorithmes du TPS

Tableau 2.6. Doses moyennes évaluées avec le gel, l'outil de reconstruction et les algorithmes du TPS pour la structure OAR dans le volume total et uniquement pour la région située en dehors du bandeau d'irradiation

	Volume total	Hors champ
Gel TruView™	0,462 Gy	0,180 Gy
Reconstruction par interpolation	0,564 Gy	0,175 Gy
AAA	0,405 Gy	0,129 Gy
AXB	0,381 Gy	0,118 Gy

### iii. Comparaison des doses reconstruites par l'outil et mesurées en 3 dimensions avec les gels dosimétriques : configuration « OAR HC »

Les histogrammes Dose-Volume calculés sur le volume entier de la structure OAR HC sont représentés en Figure 2.35. Une importante surestimation est obtenue pour la dose reconstruite avec l'outil. Cette surestimation est due au fait qu'un film situé en dehors de la structure mais placé dans les faisceaux d'irradiation a été utilisé pour reconstruire la dose dans une partie de la structure, L'HDV obtenu en excluant les coupes reconstruites à partir de ce film est exposé sur la Figure 2.36. Les doses moyennes évaluées pour la structure OAR HC sont reportées dans le Tableau 2.7.

Les résultats obtenus avec cette configuration confirment ceux de la configuration OAR discutés précédemment. En effet, l'outil permet uniquement de bien reproduire les doses à distance des champs d'irradiation. Lorsqu'un gradient de dose important est présent entre deux films consécutifs, la reconstruction surestime très largement la dose délivrée et les HDV obtenus sont très éloignés de ceux mesurés avec le gel. Dans cette étude, une légère sous-estimation de la dose hors champ de 8,3% est obtenue avec l'outil de reconstruction par rapport à la dose mesurée avec le gel lorsque l'on considère uniquement la zone éloignée des faisceaux. Cette sous-estimation est considérée négligeable car comprise dans les incertitudes de mesures et négligeable en comparaison avec les écarts obtenus en comparant les doses reconstruites avec les doses calculées par les algorithmes d'Eclipse™. En effet, AAA sous-estime la dose moyenne sur la structure de 36,7% en dehors du champ et AXB de 39,1%.

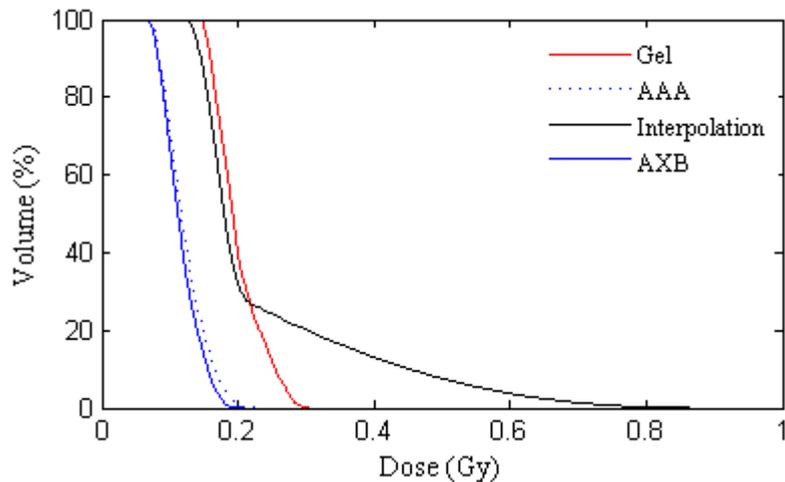


Figure 2.35. HDV évalués sur le volume de la structure OAR HC avec le gel, la reconstruction basée sur les films et les deux algorithmes du TPS

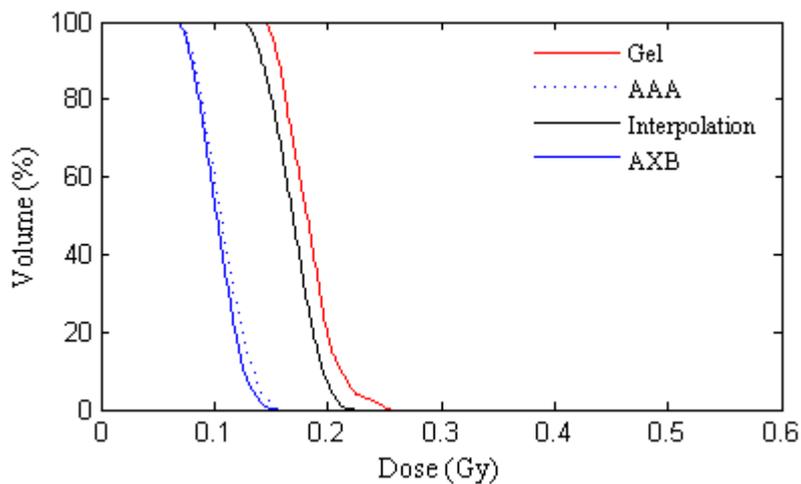


Figure 2.36. HDV évalués sur la partie éloignée du champ de la structure OAR HC avec le gel, la reconstruction basée sur les films et les deux algorithmes du TPS

Tableau 2.7. Doses moyennes évaluées avec le gel, l'outil de reconstruction et les deux algorithmes du TPS pour la structure OAR HC

	Volume total	Région éloignée du champ
Gel TruView™	0,200 Gy	0,183 Gy
Reconstruction par interpolation	0,237 Gy	0,169 Gy
AAA	0,122 Gy	0,107 Gy
AXB	0,116 Gy	0,103 Gy

Les résultats obtenus dans ce travail permettent de valider l'utilisation de l'outil de reconstruction par interpolation des mesures par films afin de déterminer les doses délivrées en dehors des faisceaux d'irradiation en 3 dimensions. Cet outil a été validé à la fois en 2 dimensions par comparaison avec une mesure par film et en 3 dimensions en confrontant les distributions reconstruites à celles mesurées par gel dosimétrique. Cette validation a eu lieu dans un fantôme homogène équivalent-eau.

### c. Application de l'outil dans le cas d'un fantôme hétérogène

#### i. Comparaison de la dose reconstruite avec les films intermédiaires

##### ❖ *Evaluation de la dose en dehors des faisceaux d'irradiation*

La comparaison entre la mesure du film intermédiaire situé à l'extérieur des faisceaux d'irradiation et la dose reconstruite à ce niveau par interpolation linéaire est présentée dans le [Tableau 2.8](#) en termes de pourcentages de points passant le test du gamma-index 10%/3 mm et en termes de moyenne de différences de dose en valeurs absolues. Dans ce tableau, les doses calculées par les algorithmes du TPS (AAA et Acuros®) sont également confrontées à la mesure et enfin, les deux algorithmes sont également comparés entre eux. La mesure sur le film intermédiaire a été prise comme référence dans la détermination des différences de dose. Les courbes isodoses reconstruites et mesurées sont représentées en [Figure 2.37](#). La comparaison des différences de dose relative au niveau du film intermédiaire entre la mesure, l'outil de reconstruction et le calcul par le TPS est illustrée sur la [Figure 2.38](#).

Les résultats obtenus montrent le bon accord entre la dose obtenue par interpolation linéaire et la dose mesurée en dehors des faisceaux d'irradiation avec le film intermédiaire en présence d'hétérogénéités. En effet, l'écart moyen est inférieur à 6,5% sur cette coupe ce qui est très satisfaisant compte tenu des niveaux de dose faibles présents sur cette coupe. De même, un bon accord est observé entre les courbes isodoses témoignant de la bonne répartition spatiale des doses reconstruites bien que de légers décalages des distributions de dose soient présents. En revanche, l'accord obtenu entre les doses calculées par le TPS et la mesure est insatisfaisant à distance des faisceaux et les écarts observés sont cohérents avec ceux obtenus pour l'étude dans la configuration homogène du fantôme (sections 3.2.a.ii et 3.2.b.ii). Le comportement des deux algorithmes du TPS observé dans cette étude est également en accord avec les résultats discutés en section 3.2.a.iii de ce chapitre.

**Tableau 2.8.** Comparaison entre la dose reconstruite par interpolation, la mesure et les doses calculées par les deux algorithmes du TPS Eclipse™ au niveau du film intermédiaire

	Interpolation / Mesure	AAA / Mesure	Acuros® / Mesure	Acuros® / AAA
Gamma-index 10%/3 mm	97,4%	9,11%	8,01.10 <sup>-3</sup> %	58,4%
Moyenne des différences de dose en valeur absolue	6,45%	28,0%	34,3%	13,7%

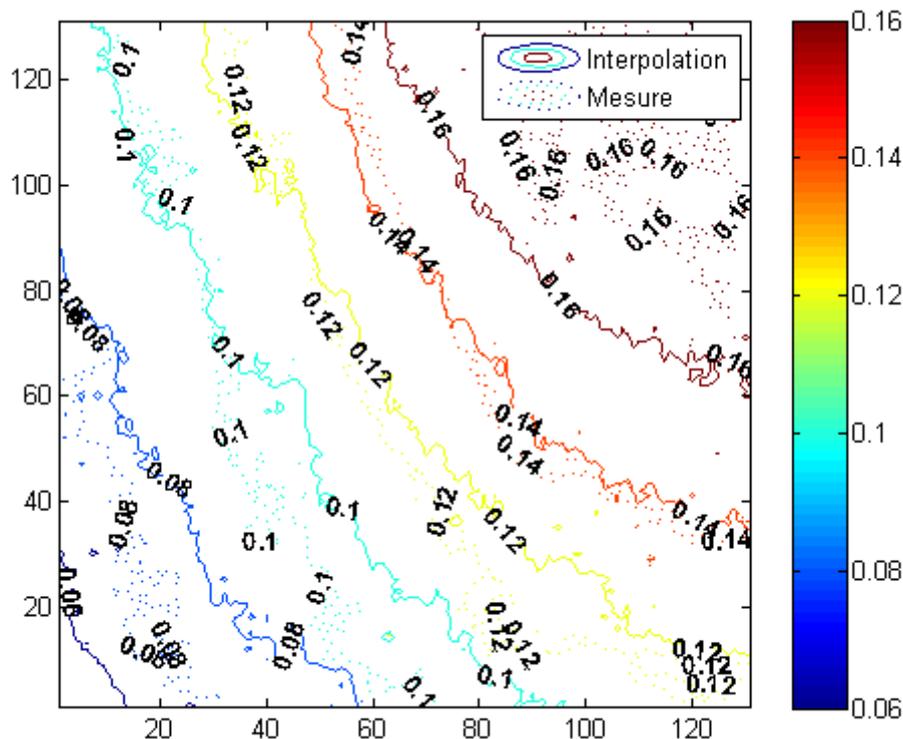


Figure 2.37. Courbes isodoses obtenues par la mesure et par reconstruction par interpolation au niveau du film intermédiaire situé en dehors des faisceaux pour la configuration hétérogène de l'EasyCube

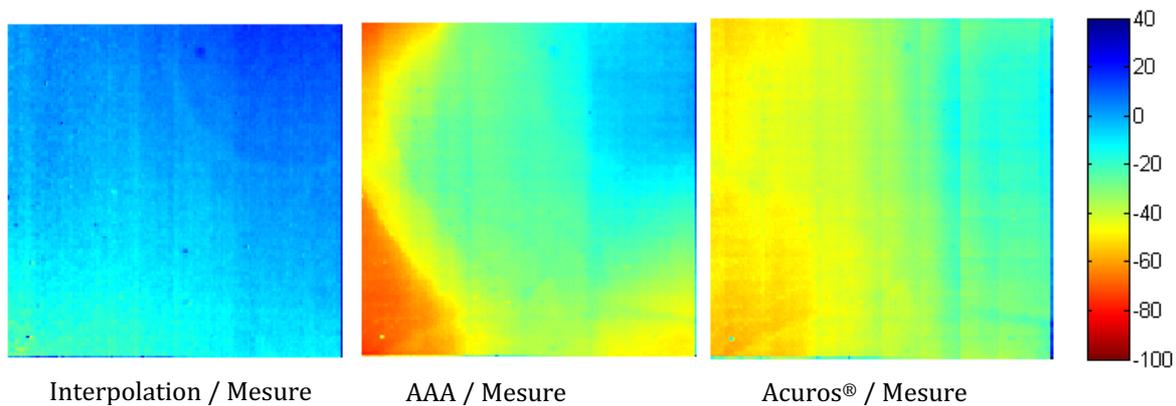


Figure 2.38. Différences de dose relative (%) entre la mesure sur le film et la dose reconstruite (gauche), la dose calculée par AAA (milieu) et calculée par AXB (droite)

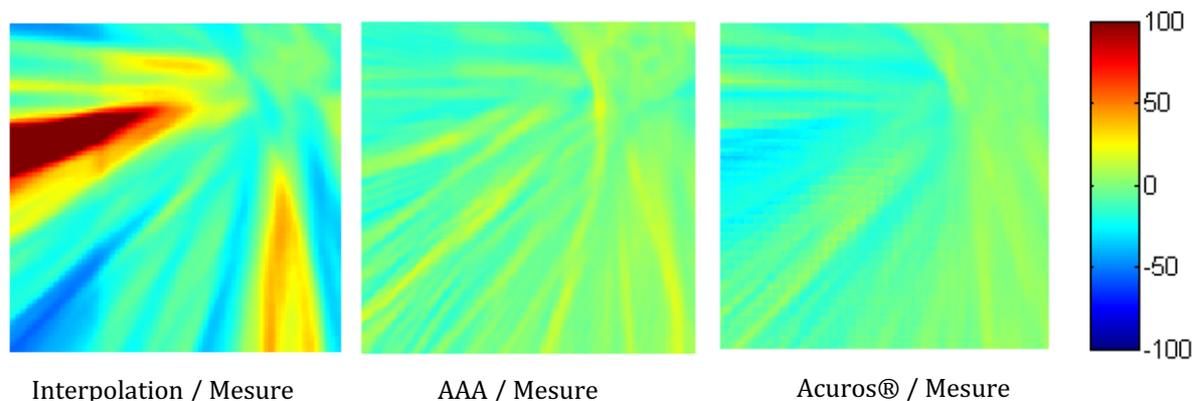
Ces résultats montrent que l'outil de reconstruction basé sur une interpolation linéaire permet d'évaluer les doses délivrées à distance du PTV avec une plus grande précision que les algorithmes du TPS Eclipse™. L'outil peut être utilisé dans une géométrie hétérogène sans dégrader la dose reconstruite en comparaison avec la mesure.

#### ❖ **Evaluation de la dose dans les faisceaux de traitement**

Le test du gamma-index 10%/3 mm comparant la dose reconstruite à la dose mesurée, réalisé pour le film intermédiaire situé dans les faisceaux d'irradiation et traversant le volume cible, conduit à un résultat de 35,55% pour un critère local et 93,65% pour un critère global. Ce résultat montre que l'interpolation n'a pas permis de reconstruire avec fidélité la dose dans les faisceaux. De plus, l'écart observé entre le critère global et le critère local témoigne de l'important gradient de dose présent sur ce film. En effet, les doses sont comprises dans la gamme 0,05 Gy-36 Gy entre le PTV et la dose à distance. Ainsi, un critère global fixe

de dose basé sur un pourcentage de la dose maximale obtenu dans la région d'intérêt est un critère peu restrictif lorsque la gamme de dose représentée est très étendue.

La comparaison de dose relative au niveau du film intermédiaire entre la mesure, l'interpolation et le calcul par le TPS est présentée en [Figure 2.39](#) et dans le [Tableau 2.9](#) en termes de moyenne de différence de dose en valeur absolue sur l'ensemble de la zone considérée. La mesure sur le film intermédiaire a été prise comme référence. Le PTV est situé dans le coin supérieur droit des représentations de la [Figure 2.39](#). Dans cette étude, le film intermédiaire est situé dans une zone de gradient de dose important où l'interpolation est une technique inadaptée pour reconstruire la dose. Les écarts observés avec la mesure sont en moyenne supérieurs à 24% et peuvent atteindre plus de 100% ([Figure 2.39](#)). Cependant, les distributions de doses calculées par le TPS sont proches de la mesure notamment dans les zones de fortes doses (dans ou à proximité immédiate du PTV). On remarque également qu'à ce niveau, les différences entre AAA et Acuros® sont moins importantes qu'en dehors du champ (7,30% contre 13,7%). En effet, dans les faisceaux d'irradiation, [Failla *et al.*, 2015] rapportent que les deux algorithmes permettent une évaluation proche à l'exception près des interfaces entre les hétérogénéités.



[Figure 2.39](#). Différences de dose relative (%) entre la mesure sur le film et la dose reconstruite (gauche), la dose calculée par AAA (milieu) et calculée par AXB (droite)

[Tableau 2.9](#). Moyennes des différences de dose en valeur absolue entre la mesure sur le film intermédiaire au niveau des faisceaux d'irradiation, l'interpolation et les doses calculées par les algorithmes du TPS Eclipse™

	Interpolation / Mesure	AAA / Mesure	Acuros® / Mesure	Acuros® / AAA
Moyenne des différences de dose en valeur absolue	24,3%	6,35%	8,75%	7,30%

## ii. Evaluation de la dose aux organes

Les doses moyennes évaluées pour les différents organes à partir des distributions de dose reconstruites par interpolation et calculées par le TPS avec les deux algorithmes dans la configuration hétérogène de l'EasyCube sont comparées dans le [Tableau 2.10](#). Au vu des résultats discutés dans la section précédente (section 3.2.c.i.), les doses reconstruites à l'aide de l'outil ont été prises comme référence pour évaluer la précision du TPS à distance du volume cible. Afin de simplifier le tableau, les différences de dose moyenne obtenues pour les trois os contourés ont été regroupées et exprimées en termes de moyenne sur les trois os, les résultats obtenus pour les trois structures étant similaires.

La comparaison des doses moyennes entre les distributions obtenues par interpolation et les algorithmes du TPS à l'intérieur des faisceaux d'irradiation (PTV et Poumon 2) témoignent d'une faible différence de dose. Pour les organes situés partiellement dans les faisceaux (OAR 1 et Os), les résultats montrent une forte différence de dose supérieure à 20%. Cette différence est particulièrement importante pour l'os situé dans la zone de fort gradient séparant la partie directement irradiée par les faisceaux primaires du reste du fantôme. Cette différence est de l'ordre de 50% en comparaison avec les deux algorithmes du TPS ; comme décrit précédemment, l'outil ne permet pas de reproduire les doses des organes situés dans les forts gradients. Pour les organes situés en dehors des faisceaux pour lesquels l'outil permet une bonne évaluation de la dose, les algorithmes du TPS sous-estiment les doses de plus de 20%. Cette sous-estimation est observée à la fois pour un organe de faible densité (Poumon 1) et pour un organe placé dans le milieu équivalent-eau (OAR 2).

Les doses obtenues avec les algorithmes AAA et Acuros® sont similaires au niveau des organes situés dans ou à proximité des faisceaux d'irradiation et en particulier pour les organes situés dans le tissu mou (PTV et OAR 1) avec des différences de doses moyennes inférieures à 3%. Cependant, les différences entre les deux algorithmes sont plus importantes dans les hétérogénéités même situées dans les faisceaux de traitement (environ 7% de différence pour le Poumon 2 et de 10 à 14% d'écart pour les os et le Poumon 1 situés en dehors des faisceaux). On remarque également une différence importante pour l'organe sain éloigné situé dans le tissu mou : 11,5% d'écart pour l'OAR 2. Pour cet organe, on retrouve la sous-estimation d'Acuros® en dehors des faisceaux.

**Tableau 2.10.** Comparaison des doses moyennes aux organes évaluées à partir des doses calculées par le TPS et des doses reconstruites par interpolation pour la configuration hétérogène

	Différence de dose moyenne (%)		
	AAA / Interpolation	Acuros® / Interpolation	Acuros® / AAA
PTV	6,13	6,13	0
OAR 1 (partiellement dans les faisceaux)	-27,2	-29,1	-2,67
OAR 2 (hors champ)	-39,1	-29,7	-11,5
Os (dans le gradient)	-45,7	-51,4	-10,2
Poumon 1 (hors champ)	-23,4	-34,3	-14,2
Poumon 2 (dans le champ)	-2,14	-9,12	-7,13

La [Figure 2.40](#) présente les histogrammes dose-volume issus des doses reconstruites et de l'algorithme de calcul AAA pour les organes OAR 1 (partiellement situé dans la zone irradiée par les faisceaux), OAR 2 (situé en dehors des faisceaux), Poumon 2 (situé à proximité du PTV) et l'os (le plus proche du PTV). Les résultats étant similaires pour les trois os délinés dans le fantôme, il a été choisi de représenter uniquement l'HDV de l'os pour lesquels les différences sont les plus marquées afin de simplifier la figure. La [Figure 2.41](#) représente un zoom sur les faibles doses de l'HDV de la [Figure 2.40](#).

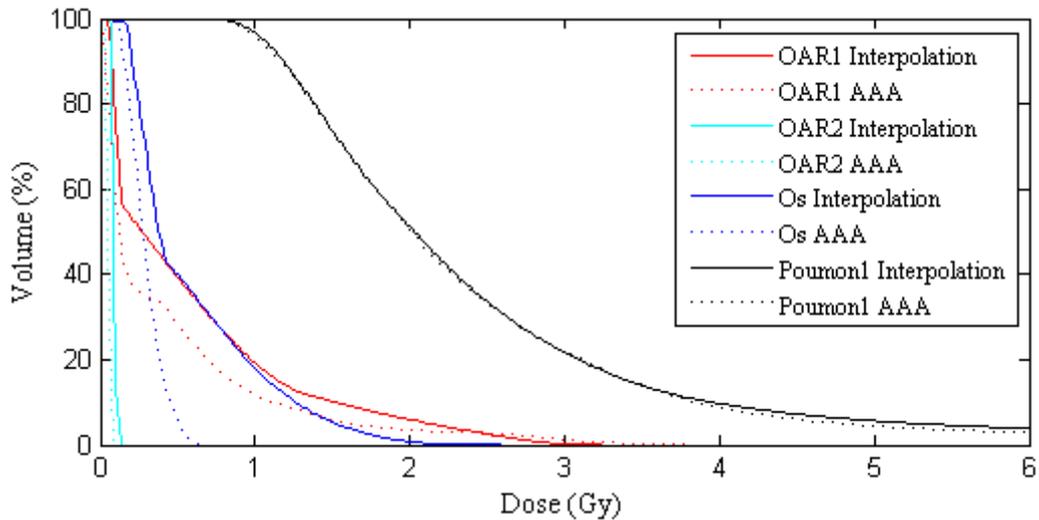


Figure 2.40. Histogramme Dose-Volume issu des doses reconstruites par interpolation et calculées avec l'algorithme AAA

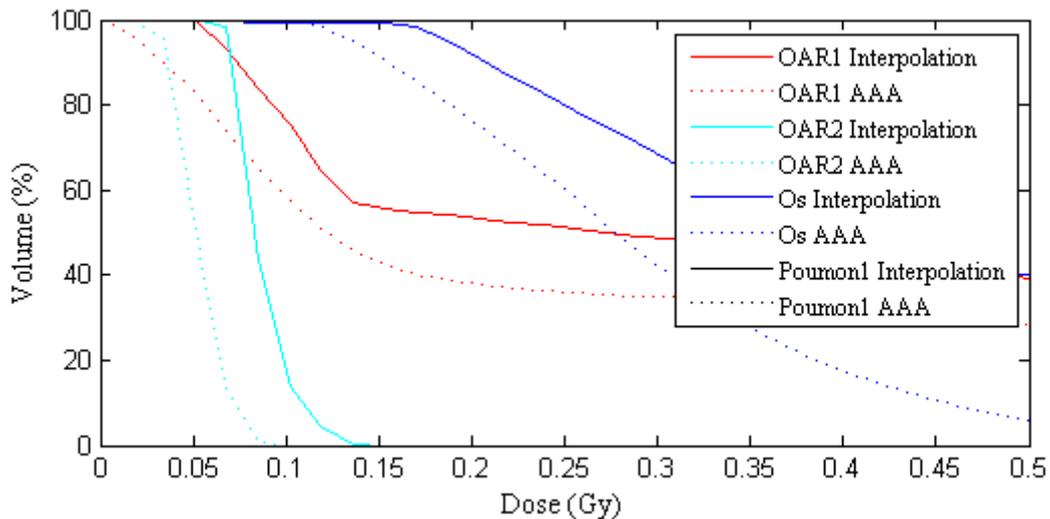


Figure 2.41. Zoom sur les faibles doses de l'histogramme Dose-Volume issu des doses reconstruites par interpolation et calculées avec l'algorithme AAA

Les résultats obtenus avec les HDV sont en accord avec ceux obtenus en termes de doses moyennes présentés dans cette section. Les écarts les plus importants entre l'algorithme AAA du TPS et les doses issues de l'outil apparaissent au niveau des os et des deux OAR pour lesquels le TPS sous-estime les doses reçues. Finalement, un bon accord est obtenu entre les différentes évaluations de la dose au niveau du Poumon 2 (situé à l'intérieur des faisceaux). Cependant, il a été montré précédemment lors de la validation de l'outil que ce dernier ne permet pas de donner une bonne estimation de la dose dans les faisceaux d'irradiation contrairement au TPS. Ceci peut s'expliquer par la limite de l'HDV qui a été exposée précédemment en section 3.2.b.ii.

L'outil développé, bien que validé et testé dans un volume restreint, a permis de déterminer les doses aux organes situés en dehors des faisceaux d'irradiation où le TPS est peu précis. Cet outil peut également permettre de déterminer des doses dans des régions anatomiques où le TPS ne fournit pas d'évaluation, en dehors de la zone de calcul ou de la zone scannée par exemple.

## **4. Conclusion**

Le travail présenté dans ce chapitre a consisté dans un premier temps à mettre en place un protocole de dosimétrie en 3 dimensions utilisant un gel dosimétrique radiochromique en combinaison avec un lecteur optique. Ce protocole a été validé avec succès en comparaison avec des mesures et des doses calculées par un TPS.

Dans un second temps, un outil numérique de reconstruction 3D de la dose a été développé dans le but d'évaluer les doses délivrées aux organes sains. Cet outil, basé sur l'interpolation de mesures de dose effectuées avec des films radiochromiques disposés entre les tranches d'un fantôme, a été validé en 2 dimensions par comparaison avec des mesures par film et en 3 dimensions par comparaison avec des mesures par gel dosimétrique. Il s'est avéré adapté à la détermination de la dose hors des faisceaux de traitement. Cependant, cet outil ne peut être utilisé en présence de forts gradients de dose. Après validation, l'outil a été utilisé afin d'évaluer les doses aux organes sains et de les confronter à celles calculées par les algorithmes du TPS Eclipse™ dans un fantôme hétérogène. Les résultats ont montré notamment que ces systèmes de calcul sous-estiment de manière importante les doses aux organes situés en dehors des faisceaux d'irradiation même à proximité du volume cible.

L'utilisation de cet outil afin d'évaluer les doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie sur des fantômes anthropomorphes adulte et pédiatrique fait l'objet des chapitres 4 et 5.

En outre, le protocole de mesure 3D de la dose par gels dosimétriques, présenté dans ce chapitre, a été mis en application pour étudier la faisabilité de contrôles qualité prétraitements personnalisés dans le cas de stéréotaxie intracrânienne. Cette étude a été menée en collaboration avec le CLCC René Gauducheau (Nantes). Les principaux résultats font l'objet de l'Annexe 2.

# Annexe 1

## Protocole détaillé de dosimétrie 3D par gel dosimétrique

Pour rappel, les étapes du protocole de dosimétrie 3D développé avec le gel radiochromique TruView™ sont résumées en Figure 2.42. Dans cette annexe, l'étape de lecture avec le scanner optique Vista™ et de reconstruction en 3D de l'image du gel est détaillée dans un premier temps. Ensuite, le protocole d'étalonnage en dose des lots de gel TruView™ mis en place dans ce travail est décrit.

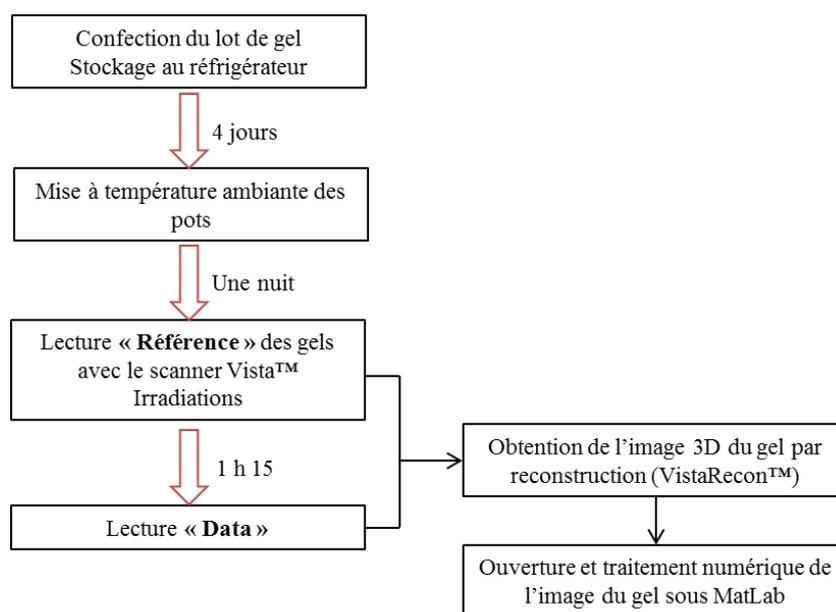


Figure 2.42. Protocole de dosimétrie associant les gels dosimétriques TruView™ et le scanner Vista™

### ❖ **Protocole de lecture par scanner optique Vista™ et reconstruction d'images**

Les gels TruView™ ont été scannés avec le système optique Vista™ avec une longueur d'onde de 632 nm (éclairage rouge). Cette longueur d'onde, proche du maximum d'absorption des gels, a été choisie afin de maximiser la sensibilité de la mesure de dose. Des marques ont été préalablement faites sur le couvercle et en regard sur le goulot des pots afin d'aider au repositionnement du pot dans la même orientation entre le scan de référence et le scan « Data ». Le liquide de la cuve du système (limitant les discontinuités d'indice de réfraction aux interfaces du gel) consistait en un mélange d'eau et de propylène glycol (à 12% en masse) [Olding *et al.*, 2010 ; Olding *et al.*, 2011]. Une période de chauffe du système d'un minimum de deux heures a été systématiquement respectée avant de procéder aux acquisitions. Afin de minimiser la diffusion de la lumière dans le système de lecture, le filtre coloré a été retiré de la caméra. De plus, des caches en papier opaque ont été fixés sur la vitre de la cuve située du côté de la caméra, afin de limiter la contribution de la lumière diffusée aux projections [Babic *et al.*, 2008]. Ces caches définissent alors un champ de vue d'environ 1 à 2 cm de part et d'autre du pot imagé. Un cache supérieur a été placé pour les pots partiellement remplis de telle façon que la surface du gel puisse être imagée tout en limitant l'arrivée de lumière par le dessus du pot (Figure 2.43). Ces caches ont été placés lors de chaque acquisition (référence et « Data »). Enfin, avant le lancement des lectures, les bulles d'air éventuellement présentes sur les parois de la cuve ont été soigneusement enlevées afin de limiter l'apparition d'artefacts en anneau à la reconstruction [Oldham and Kim, 2004].



Figure 2.43. Projection acquise avec le système optique Vista™ avec les caches en place pour un pot de gel TruView™ non irradié de 400 mL

Chaque acquisition a consisté en 512 projections acquises directement avant irradiation pour la lecture de référence et 75 minutes après la fin de l'irradiation pour la lecture « Data ». Toutes les projections ont été acquises avec la plus haute valeur de temps d'ouverture de l'obturateur de la caméra en s'assurant de ne pas produire de saturation des pixels de l'image. De plus, le plus petit réglage du gain a été utilisé. Dans ces conditions, chaque scan a une durée d'environ 7 minutes. Les reconstructions des acquisitions en 3 dimensions ont été réalisées avec le logiciel VistaRecon™ (Modus Medical Devices Inc.). Le champ de vue qui correspond à la région des projections que l'utilisateur souhaite reconstruire en 3 dimensions a été sélectionné pour inclure la totalité du pot avec une marge d'un demi-centimètre. Aucune normalisation des projections n'a été appliquée avant reconstruction : en effet, comme une période de chauffe a été respectée avant la réalisation des acquisitions, le système est stable pendant la durée des lectures. Les fichiers obtenus après reconstruction sont des fichiers au format « vff » qui contiennent une image 3D de 12,8 cm × 12,8 cm × 12,8 cm. Une résolution « Medium » correspondant à des voxels de 1 mm × 1 mm × 1 mm a été choisie pour limiter le bruit dans les reconstructions.

Le traitement et l'analyse de ces fichiers ont été réalisés sous MatLab (version R2013b, The MathWorks, Newark, NJ) avec la « Toolbox Image Processing ». Tout d'abord, l'en-tête présente dans le fichier a été supprimée et les données ont ensuite été converties en format 32-bit et encodées en type « little-endian » à l'aide d'un script MatLab. Enfin, ces données ordonnées dans une matrice à une dimension ont été mises en forme dans une matrice en 3 dimensions correspondant au volume de 12,8 cm × 12,8 cm × 12,8 cm. Dans la reconstruction, le pot cylindrique est situé au centre de l'image 3D.

#### ❖ **Protocole pour l'étalonnage du dosimètre TruView™**

La démarche développée pour étalonner en dose les lots de gel dosimétrique TruView™ est la suivante :

- 1) Lecture « Référence » avec le système Vista™ d'un pot de gel non irradié du lot (rempli jusqu'à 3 cm environ du haut du pot)
- 2) Positionnement du pot de gel dans une cuve à eau (Figure 2.44) : fixation du gel en position verticale sur des plaques équivalent-eau, remplissage de la cuve avec de l'eau jusqu'à la surface du gel, positionnement du pot de gel dans les conditions d'intérêt (distance source-peau (DSP) = distance source-surface du gel, centre du faisceau placé au centre du pot avec un alignement sur les lasers de la salle)
- 3) Irradiation du pot de gel (sans le couvercle) avec un faisceau d'électrons de haute énergie comme présenté dans les travaux de [Xu and Wu, 2010] et [Alexander *et al.*, 2015]
- 4) Acquisition « Data » avec le scanner Vista™ 75 minutes après la fin de l'irradiation

- 5) Traitement des données pour la détermination de la courbe d'étalonnage du lot de gel :
- Étape préliminaire d'ouverture sous MatLab de l'image reconstruite en 3 dimensions et de mise en forme des données.
  - Recalage spatial, par rapport à la surface de l'eau (profondeur = 0 cm), du rendement en profondeur obtenu au centre du gel selon la technique décrite par [Alexander *et al.*, 2015]. Ce rendement est exprimé en coefficient linéique d'absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) et a été moyenné sur une région d'intérêt (ROI) de  $7 \text{ mm} \times 7 \text{ mm}$ .
  - Modification de l'échantillonnage du rendement en profondeur mesuré avec une chambre d'ionisation en dose dans l'eau et dans les mêmes conditions d'irradiation pour qu'il soit identique à celui du rendement obtenu avec le gel.
  - Pour chaque profondeur après le maximum de dose, association du coefficient d'absorption mesuré dans le gel avec la dose déterminée avec la chambre.
- 6) Obtention de la courbe d'étalonnage du lot de gel : relation reliant la dose absorbée au coefficient linéique d'absorption obtenu au sein du gel.

La courbe d'étalonnage obtenue en utilisant cette méthodologie est ensuite utilisée pour convertir la réponse des gels du même lot en dose absorbée. L'étalonnage des gels est effectué le même jour que les irradiations des autres gels du lot afin que le niveau d'auto-oxydation et la sensibilité de tous les dosimètres soient les mêmes.

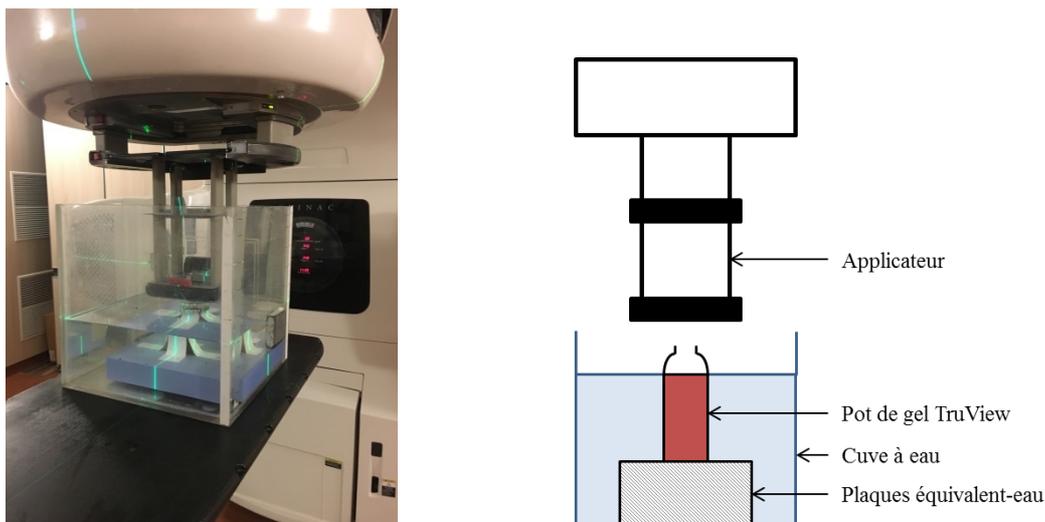


Figure 2.44. Dispositif expérimental mis en place pour l'étalonnage des gels dosimétriques



# Annexe 2

## Contrôles prétraitements personnalisés en stéréotaxie intracrânienne mettant en œuvre la dosimétrie par gel et l'impression 3D de fantôme : étude de faisabilité

Le protocole de dosimétrie par gel présenté dans le chapitre 2 a été mis en application dans une étude de faisabilité de contrôles prétraitements personnalisés avec l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) (pôle de Nantes).

### 1. Introduction

A l'ère des techniques modernes de radiothérapie, les traitements sont de plus en plus complexes du point de vue technique. En effet, ils combinent de multiples faisceaux modulés en intensité par mouvement du bras, déplacement des lames du MLC à vitesse variable et la possibilité de faire varier simultanément le débit de dose et d'effectuer une rotation du collimateur. Pour contrôler les performances de l'accélérateur, des contrôles qualité sont réalisés avant chaque début de traitement. Aujourd'hui, ces contrôles sont réalisés en recalculant le plan du patient à vérifier sur des fantômes génériques comme le fantôme Octavius® (PTW) non-représentatifs de l'anatomie du patient. Les doses sont alors mesurées à l'aide de matrices de chambre d'ionisation (Octavius® 1500) ou de films radiochromiques permettant d'évaluer des distributions de dose pseudo-3D. Le but du contrôle est de s'assurer que la dose délivrée est en bon accord avec la dose planifiée.

L'objectif de ce travail a été d'étudier la faisabilité de l'utilisation mutuelle de l'impression 3D de fantômes et de la dosimétrie 3D par gel pour effectuer des contrôles prétraitements personnalisés. L'étude réalisée s'est concentrée sur un contrôle d'un traitement intracrânien réalisé en condition de stéréotaxie.

L'utilisation de l'impression 3D s'est généralisée en médecine ces dernières années et également dans le domaine de la radiothérapie pour l'impression des bolus ou d'applicateurs personnalisés pour la curiethérapie. Cette technique permet de réaliser des modèles personnalisés basés sur les images CT des patients. Son utilisation en radiothérapie a grandement bénéficié de l'apparition de matériaux présentant les propriétés physiques de l'eau en termes d'atténuation. Enfin, cette technique permet notamment l'impression de fantômes pour un coût faible en comparaison avec les fantômes conventionnels utilisés en clinique.

D'autre part, les gels dosimétriques présentent des caractéristiques intéressantes pour la réalisation de contrôle des distributions de dose en radiothérapie. En effet, ces dosimètres équivalents-eau ne perturbent pas les faisceaux car ils servent à la fois de fantôme et de dosimètre. Ils permettent intrinsèquement la mesure de dose absolue en 3D avec une haute résolution spatiale.

## 2. Matériel et Méthodes

### 2.1. Confection du fantôme et des gels dosimétriques

#### a. Confection du fantôme

L'impression du fantôme a été réalisée au sein du service de physique de l'ICO [Leborgne, 2018]. Pour cela, une patiente présentant une lésion cérébrale mésencéphalique droite a été sélectionnée en raison du volume tumoral et de sa position centrale compatible avec la mesure par gel dosimétrique. Cette patiente avait été traitée précédemment à l'ICO avec masque de stéréotaxie.

Une première étape a consisté à modéliser un fantôme numérique à partir du scanner de la patiente et du pot cylindrique contenant le gel (Figure 2.45). Ensuite, ce modèle a été converti en un maillage en utilisant un fichier 3D au format STL et il a été préparé pour l'impression. Cela consiste, d'une part, à supprimer les détails inutiles à la fonctionnalité de l'objet qui pourrait dégrader la qualité de l'impression et, d'autre part, à extruder la base du modèle pour obtenir une surface plane reposant sur le plateau de l'imprimante. Dans un second temps, un logiciel de découpe a permis de générer les paramètres d'impression et de construire le modèle en couches comme représenté en Figure 2.45. Finalement, le modèle a été imprimé en 3D avec l'imprimante 3D Ultimaker 3 Extended qui fonctionne par dépôt de matière fondue (Figure 2.46).

Le fantôme réalisé a été imprimé à l'échelle en polymère thermoplastique qui est un matériau équivalent eau. La tête imprimée est évidée et étanche permettant de le remplir d'eau par un bouchon usiné au niveau du nez. Il possède une épaisseur de 1,2 mm et un insert a été prévu afin de pouvoir placer le pot de gel.

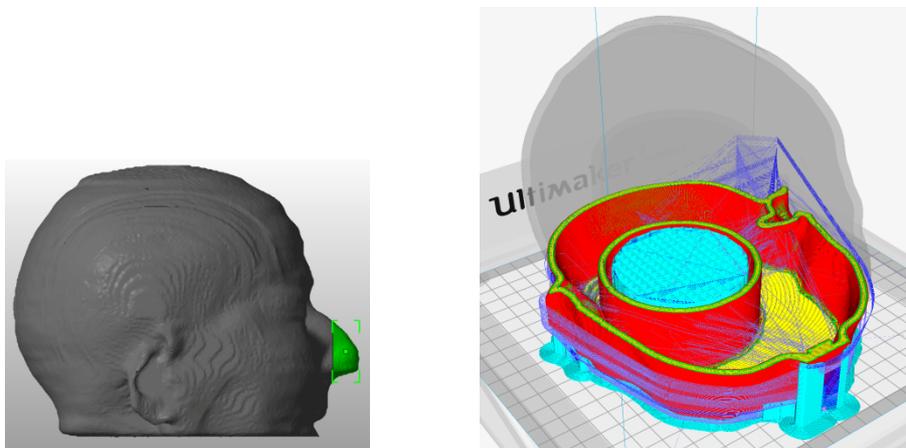


Figure 2.45. Modèle 3D réalisé à partir des images CT de la patiente (gauche) et paramétrage de l'impression 3D (droite) [Leborgne, 2018]



Figure 2.46. Impression du fantôme crânial comprenant un insert pour le gel dosimétrique [Leborgne, 2018]

## b. Confection et lecture des gels dosimétriques

Pour confectionner les gels dosimétriques, le protocole détaillé dans le chapitre 2 a été suivi. Dans cette étude, deux pots de gel TruView™ de 400 mL d'un même lot ont été utilisés : un pot dédié à l'étalonnage et un pot dédié à la mesure dans le fantôme. Ils ont été scannés avec le scanner Vista™ à l'ICO avant les irradiations avec les paramètres détaillés précédemment. Pour cela, le scanner Vista™ et les gels ont été transportés en veillant à les conserver à température optimale.

## 2.2. Mise en place du contrôle prétraitement

### a. Scan du fantôme

Le fantôme rempli d'eau a été scanné à l'ICO. Il a été positionné sur la table du scanner avec le masque de stéréotaxie de la patiente et avec un pot de gel en place (Figure 2.47) : le pot de gel placé pour l'imagerie est celui d'un autre lot afin de ne pas réaliser de cumul de dose sur les pots confectionnés pour l'étude. Le support du masque a permis un repositionnement précis dans les mêmes conditions que la patiente. La Figure 2.48 montre une image CT obtenue avec le fantôme sur laquelle le gel est visible dans l'insert dédié ainsi que le masque de stéréotaxie.

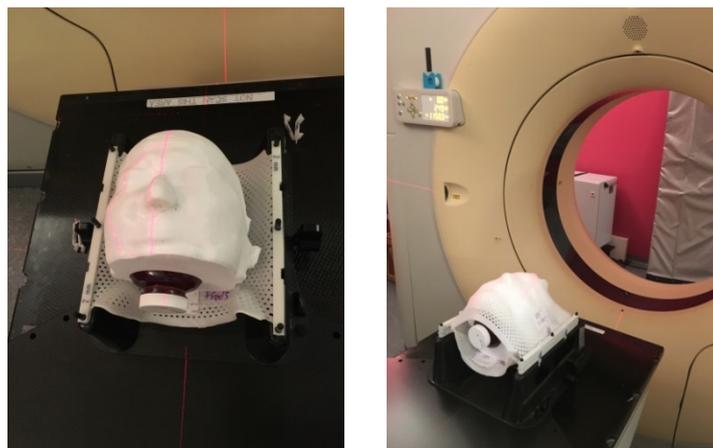


Figure 2.47. Mise en place dans le scanner du fantôme 3D avec le gel en place dans le masque de stéréotaxie de la patiente

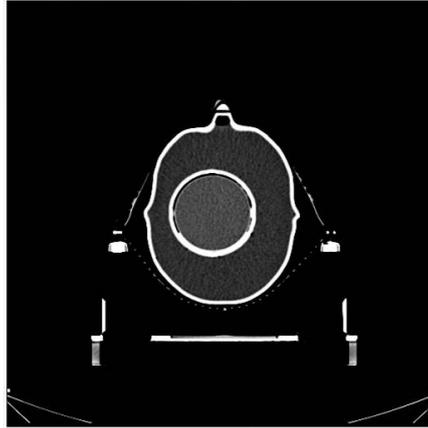


Figure 2.48. Image CT du fantôme avec le gel dosimétrique et le masque de stéréotaxie

### b. Planification de traitement

Pour planifier le traitement, les images CT du fantôme ont été importées sur la console du TPS iPlan (BrainLab). Après recalage des images avec le CT de la patiente, les contours délimités ainsi que les faisceaux et la balistique calculés précédemment ont été importés sur le fantôme (Figure 2.49). Le plan de traitement, comportant initialement 3 fractions de 11 Gy, a été adapté par normalisation afin de délivrer une fraction de 3 Gy au PTV qui correspond à une dose optimale pour la dosimétrie avec ce gel. La balistique consiste à délivrer 6 arcs dynamiques avec un total de 451 UM délivrées. Les faisceaux ont été réalisés avec un collimateur multi-lames.

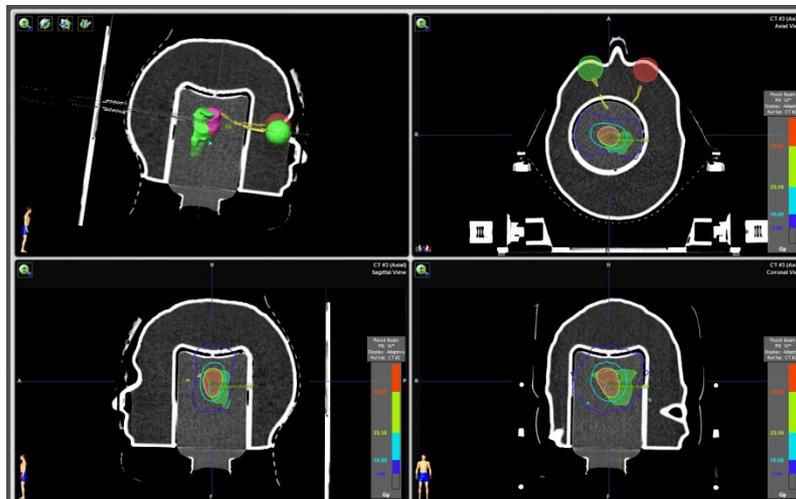


Figure 2.49. Calcul des doses sur les images CT du fantôme à partir du plan de la patiente avec le TPS iPlan

### c. Irradiations des dosimètres

L'étalonnage du lot de gel a été réalisé en suivant le protocole mis en place au laboratoire et détaillé dans le chapitre 2. Pour cela, le pot de gel dédié a été irradié verticalement dans une cuve à eau avec un faisceau d'électron de 12 MeV de 6,5 cm × 6,5 cm. 4 Gy ont été délivrés au maximum de dose.

Pour l'irradiation du fantôme selon le plan de traitement, le gel dédié à la mesure de la dose a été placé à l'intérieur après l'avoir rempli d'eau. Il a ensuite été placé sur la table de traitement dans le support dédié avec le masque de stéréotaxie (Figure 2.50). Des images ExacTrac en kV ont été réalisées en

salle de traitement pour permettre le repositionnement précis du fantôme dans la position des images CT. Finalement, une fraction de traitement a été délivrée avec le Novalis TrueBeam STX de l'ICO.



Figure 2.50. Mise en place du fantôme sur la table de traitement à l'ICO

#### d. Traitement et analyse des données

Après lectures des gels avec le scanner Vista™ suite à l'irradiation, les mesures obtenues avec les gels ont été reconstruites en 3D avec une résolution de  $0,5 \text{ mm} \times 0,5 \text{ mm} \times 0,5 \text{ mm}$ . La mesure du rendement en profondeur en électron mise en correspondance avec la réponse des gels a été extraite des données du TPS. De même, les images CT du fantôme ainsi que le fichier DICOM RD des doses planifiées ont été exportés du TPS.

Le traitement des données a été réalisé sur MatLab. La démarche développée dans le chapitre 2 a été utilisée dans ce travail. La première étape a consisté à importer les données et à recalibrer la mesure de dose avec le gel sur les images CT. Puis, les doses mesurées ont été comparées avec celles calculées par le TPS. Les outils de comparaison utilisés sont ceux utilisés conventionnellement en clinique lors des contrôles prétraitements. Ainsi, des analyses gamma-index 3D globales et locales ont été réalisées ainsi que des analyses gamma-index 2D. Pour compléter la comparaison, des courbes isodoses ainsi que des profils de dose ont été comparés.

### 3. Résultats et Discussion

La Figure 2.51 représente les courbes isodoses calculées avec le TPS et mesurées avec le gel selon deux axes au centre du PTV. Un bon accord est observé entre les distributions de dose calculées et mesurées avec les gels notamment en termes de forme des isodoses et en valeurs de dose. Les résultats obtenus en termes de gamma-index global 1 mm-2% sont représentés sur les Figures 2.51 et 2.52. Des résultats prometteurs sont obtenus : 96,2% des points passent les critères du gamma-index global 1 mm-2% dans le volume représentant 85% du volume du pot et 87,2% des points passent les critères locaux 2 mm-2%. Seule cette zone centrale a été considérée pour les comparaisons en raison des artefacts de bords obtenus sur les reconstructions lors des lectures avec le scanner optique. L'analyse gamma-index local 3mm-3% sur une coupe coronale centrée sur le volume cible a montré un taux de passage de 86,5%. Cependant, il est possible d'observer sur les Figures 2.52 et 2.53 que les points ne passant pas les critères sont situés en périphérie du volume cible dans la zone de gradient de dose. Ces erreurs sont également observables sur les profils de dose de la Figure 2.54. Les gels sous-estiment les doses à l'intérieur du PTV ce qui génère des erreurs principalement dans le gradient périphérique autour de la cible. Cela peut être dû à la diffusion des ions dans le gel après irradiation qui est un inconvénient majeur des gels de Fricke. Le protocole

validé dans le chapitre 2 a été mis en place afin de limiter au maximum que cette diffusion impacte les distributions de dose. Cependant, dans cette étude, les mesures n'ont pas été réalisées dans les conditions contrôlées du laboratoire notamment en termes de température. Les gels TruView™ utilisés sont des dosimètres particulièrement sensibles aux conditions de température et cela a pu impacter leur réponse malgré les précautions prises. De plus, cette sous-estimation est également imputée à des artefacts de lecture avec le scanner Vista™. En effet, la cuve du lecteur nécessite d'être remplie et dégazée la veille des lectures. Cependant, les contraintes de temps imposées dans cette étude n'ont pas permis de réaliser cette étape la veille mais seulement le jour des mesures.

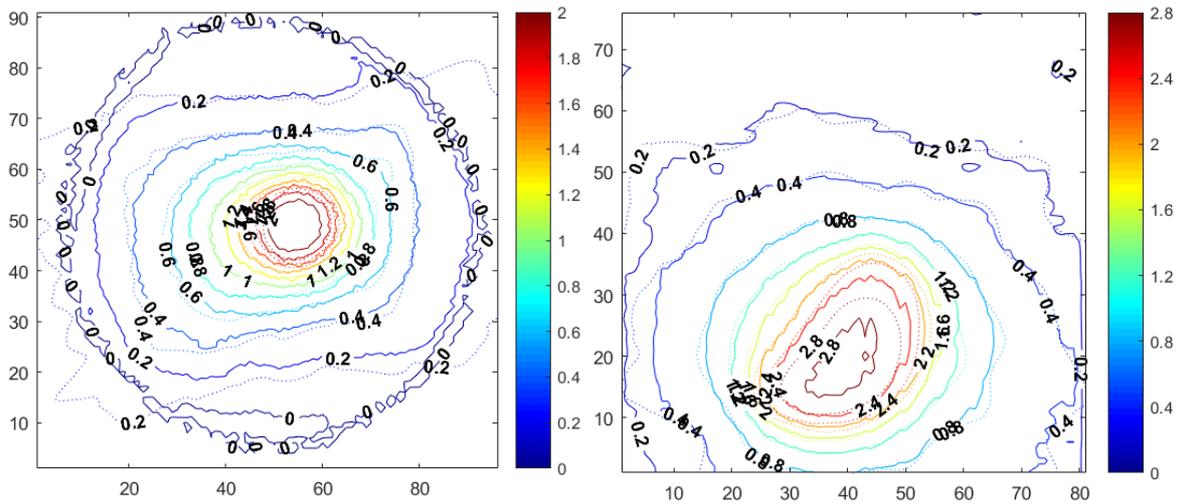


Figure 2.51. Courbes isodoses calculées avec le TPS (pointillé) et mesurées avec le gel (trait plein) dans deux axes du pot de gel : axial (gauche) et coronal (droite)

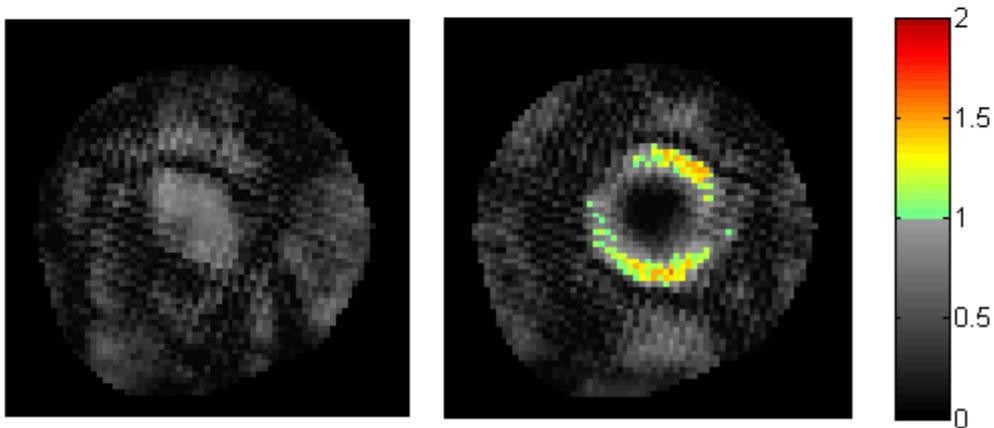


Figure 2.52. Comparaison entre la mesure par gel et le calcul du TPS en termes de gamma-index 3D global 1 mm-2% au niveau de deux coupes axiales dans le PTV

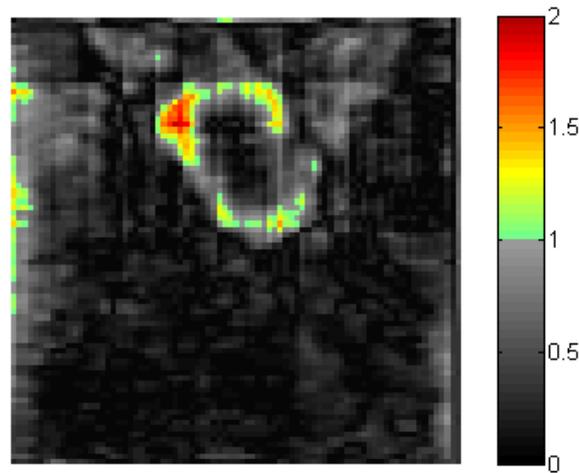


Figure 2.53. Comparaison entre la mesure par gel et le calcul du TPS en termes de gamma-index 3D global 1 mm-2% sur une coupe coronale au centre du pot de gel.

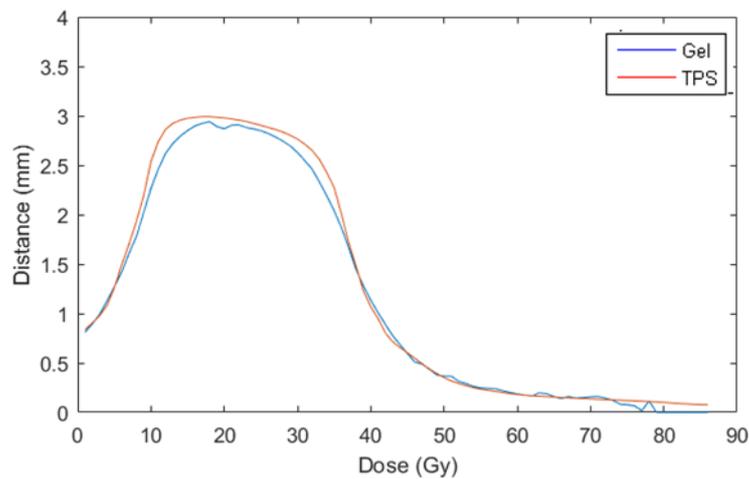


Figure 2.54. Profils de dose calculés avec le TPS et mesurés avec le gel TruView™ au centre du PTV selon un axe Tête-Pied

## 4. Conclusion

Cette étude a montré des résultats encourageants concernant la faisabilité de contrôles prétraitements personnalisés combinant l'impression 3D de fantômes et la dosimétrie par gel. En perspective, d'autres cas de patients seront étudiés par la suite afin d'améliorer le protocole de dosimétrie par gel lors de mesures effectuées en dehors du laboratoire. Ces mesures supplémentaires permettront également de s'assurer de la reproductibilité de la méthode et de valider le protocole de mesure mis en place.

Une étude de faisabilité de test clinique « end-to-end » avec les méthodes développées est également envisagée en raison des résultats satisfaisants de cette première étude.



# Chapitre 3

## DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN MODELE MONTE-CARLO DE L'ACCELERATEUR CYBERKNIFE POUR LA DETERMINATION PRECISE DES DOSES HORS-CHAMP

### SOMMAIRE

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>101</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>101</b>
2.1. Présentation générale de la simulation .....	101
a. Principe et fonctionnement du code Monte-Carlo PENELOPE.....	101
b. Modélisation Monte-Carlo du Cyberknife 1000 UM/min de Caen pour la détermination de la dose hors-champ .....	106
2.2. Ajustement et validation du modèle Monte-Carlo pour la détermination des doses hors champ	111
a. Paramètres de la simulation Monte-Carlo PENELOPE.....	111
b. Pseudo-parallélisation du code.....	112
c. Mesures des doses hors champ.....	113
2.3. Détermination des doses hors champ avec le TPS Multiplan.....	115
a. Les algorithmes du TPS Multiplan .....	115
b. Évaluation des doses hors champ avec le TPS Multiplan.....	115
<b>3. RESULTATS ET DISCUSSIONS .....</b>	<b>116</b>
3.1. Validation du modèle du Cyberknife pour l'estimation de la dose hors champ.....	116
a. Approche préliminaire.....	116
b. Étude des contributions à la dose hors champ.....	119
c. Ajustement et validation de la simulation Monte-Carlo .....	121
d. Spectres en énergie de la dose périphérique .....	128
e. Évaluation de la diode E 60017 pour la détermination de la dose hors champ.....	129
3.2. Évaluation du TPS Multiplan pour l'évaluation des doses hors champ.....	131
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>135</b>



## 1. Introduction

Ce chapitre présente le développement et la validation d'un modèle Monte-Carlo de l'accélérateur Cyberknife 1000 UM/min (Accuray) du centre François Baclesse (CFB) de Caen pour la détermination précise des doses hors-champ. L'étude s'est concentrée sur cet accélérateur moderne car, d'une part, le laboratoire bénéficie déjà d'une modélisation validée pour l'évaluation de la dose dans le champ de cet accélérateur et, d'autre part, la technique avancée de la stéréotaxie présente un intérêt particulier en termes de doses délivrées aux tissus sains.

Le travail effectué dans cette thèse a consisté à étendre le modèle de la tête du Cyberknife précédemment développé au laboratoire dans le but d'évaluer précisément les doses hors champ.

Dans un premier temps, ce chapitre présente l'extension d'un modèle Monte-Carlo PENELOPE du Cyberknife pour la détermination des doses hors-champ. Il s'est agi, tout d'abord, de compléter la géométrie existante de la tête de l'accélérateur [Moignier *et al.*, 2014a] avec des composants enveloppant la ligne du faisceau. La modélisation a ensuite été ajustée et validée en une dimension en comparaison à des profils de dose mesurés avec différents détecteurs.

La seconde partie de ce chapitre consiste à évaluer la précision du TPS Multiplan dédié au Cyberknife pour la détermination des doses hors champ. Pour cela, les doses évaluées avec le modèle Monte-Carlo validé ont été confrontées aux doses calculées avec les deux algorithmes du TPS. Cette partie a pour but d'analyser et de discuter le gain en précision apporté par le modèle Monte-Carlo développé dans ce travail en comparaison avec les modèles commerciaux utilisés en clinique.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Présentation générale de la simulation

#### a. Principe et fonctionnement du code Monte-Carlo PENELOPE

##### i. Modélisation d'un accélérateur médical par simulation Monte-Carlo

Contrairement à la plupart des techniques de dosimétrie expérimentale, la simulation permet l'enregistrement de la dose en 3 dimensions dans des fantômes anthropomorphes numériques réalistes et avec une bonne prise en compte de la forme complexe des organes et de leur densité. Cette technique permet également de s'affranchir de l'éventuelle dépendance avec l'énergie des dosimètres et de l'effet de volume partiel rencontré notamment en présence de faisceaux de petites dimensions [Kry *et al.*, 2017]. La détermination des doses par le calcul est conditionnée par la modélisation précise de l'accélérateur médical utilisé. Il est important de préciser que chaque accélérateur possède un assemblage de composants et des réglages spécifiques qui nécessitent une modélisation ajustée et adaptée en conséquence. Chaque accélérateur doit donc être modélisé et le modèle doit être validé [Joosten *et al.*, 2011].

La modélisation d'un accélérateur médical dédié à la radiothérapie consiste à simuler numériquement la cascade de particules ayant pour origine la source primaire d'électrons générés par la partie accélératrice de l'appareil jusqu'aux dépôts d'énergie ayant lieu dans l'objet irradié. Cet objet peut être une cuve à eau, un fantôme, un patient ou même un détecteur. Le but de cette modélisation est de reproduire l'irradiation effectuée avec l'accélérateur et de calculer la distribution de dose délivrée. Pour cela, la simulation modélise le transport de chaque particule initiale dans les différents éléments de l'accélérateur ainsi que celui de chacune des multiples particules générées par les différentes interactions ayant lieu sur leur parcours jusqu'à leur disparition (sortie de la géométrie ou absorption).

Pour ce type de modélisation, il est reconnu que les codes Monte-Carlo sont les algorithmes de calcul les plus précis [Verhaegen and Seuntjens, 2003]. Les codes de calcul utilisés disposent en effet de modèles d'interaction et de transport des particules performants permettant de reproduire les phénomènes physiques propres aux faisceaux de particules produits par l'accélérateur. La principale difficulté est la modélisation du transport des électrons et des positrons. En effet, ces particules perdent une très faible partie de leur énergie à chaque interaction qu'elles subissent. Ainsi, elles génèrent un nombre très important d'événements avant d'être finalement absorbées dans le milieu. La simulation détaillée de cette cascade d'interactions et de ces faibles dépôts d'énergie est particulièrement lente. Ainsi, la plupart des codes de calcul Monte-Carlo applique des théories simplificatrices dites d'« histoires condensées » ou de « diffusion multiple » permettant de simuler toutes les interactions subies par la particule sur une distance donnée de manière groupée. Le compromis entre le détail de la simulation et la rapidité du calcul conditionne la performance du code de calcul. De nombreux codes de calcul Monte-Carlo sont utilisés dans la recherche en physique médicale tels que PENELOPE « Penetration and ENERGY LOSS of Positrons and Electrons » [Salvat *et al.*, 2008 ; Salvat *et al.*, 2009 ; Salvat, 2015], EGSnrc « Electron Gamma Shower » [Kawrakow and Rogers, 2010] et la version BEAMnrc dédiée à la radiothérapie [Rogers *et al.*, 2009], MCNPX « Monte-Carlo N-Particle eXtended » [Pelowitz, 2005] et Geant4 « GEometry And Tracking » [Agostinelli *et al.*, 2003] ainsi que GATE, sa surcouche dédiée à la physique médicale [Santin *et al.*, 2003]. Les deux codes PENELOPE et EGSnrc sont les codes de référence en matière de justesse du suivi des électrons pour les énergies de la radiothérapie [Faddegon *et al.*, 2009 ; Koivunoro *et al.*, 2012]. En effet, ces codes utilisent une simulation du transport des électrons plus détaillée en considérant uniquement les interactions « molles » (de faible perte d'énergie et de faible déviation) de manière groupée et en détaillant les interactions « dures » [Salvat *et al.*, 2008 ; Salvat *et al.*, 2009 ; Salvat, 2015].

## ii. Principe général du code de calcul PENELOPE

Le code de calcul Monte-Carlo PENELOPE [Salvat, 2015] avait été choisi précédemment au laboratoire pour réaliser la simulation numérique de l'accélérateur Cyberknife en raison de la justesse de ses modèles physiques. De plus, dans les travaux précédents, le programme principal « PenEasy » (version 2010) [Sempau *et al.*, 2011] avait été utilisé pour sa flexibilité en comparaison avec le programme principal « PenMain » fourni avec le code PENELOPE. Dans la continuité de cette démarche, il a été décidé d'utiliser également le programme principal PenEasy dans ce travail. Ainsi, les dernières versions disponibles du code c'est-à-dire la version 2014 du code PENELOPE ainsi que la version 2017 du programme principal PenEasy ont été implémentées.

L'organisation globale du code de calcul Monte-Carlo PENELOPE est représentée sur la [Figure 3.1](#). Le programme principal PenEasy fonctionne à l'aide de différents programmes écrits en langage FORTRAN77 inclus dans le package PENELOPE, permettant notamment la modélisation physique du transport des particules, le suivi des différentes particules dans les éléments de la géométrie, la gestion de géométries voxelisées et l'implémentation de techniques de réduction de variance. Des fichiers au format texte modifiables par l'utilisateur servent de données d'entrée à la simulation PENELOPE.

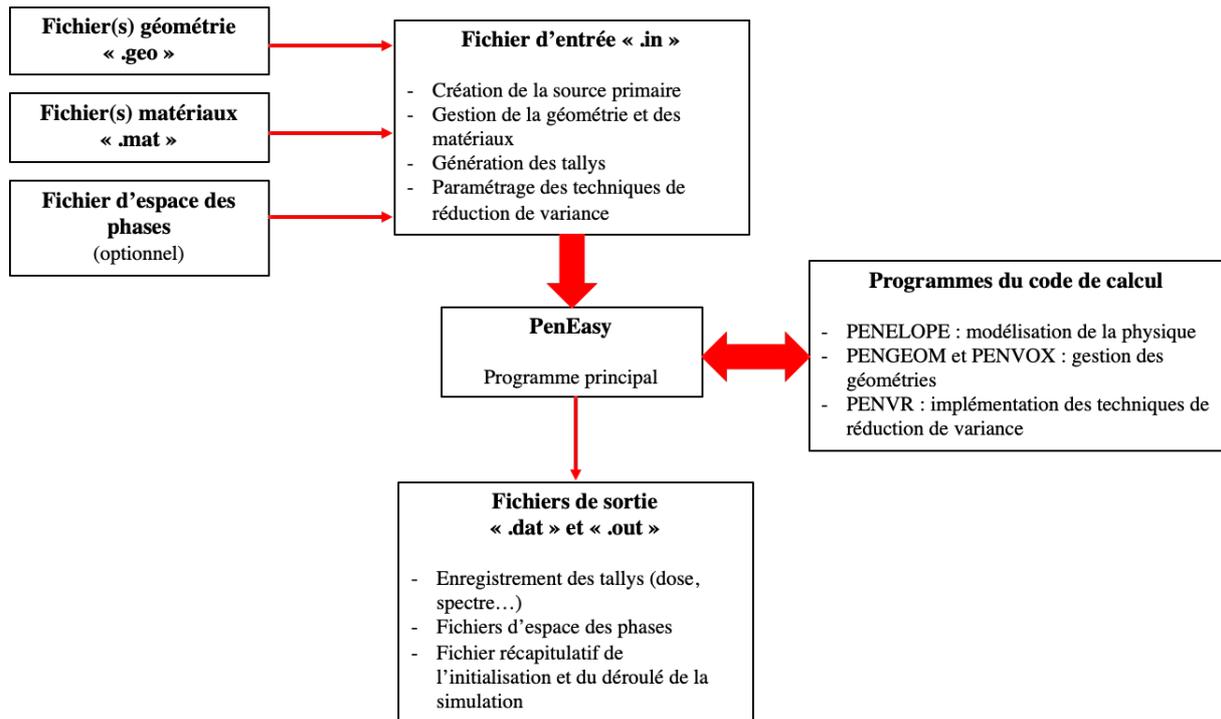


Figure 3.1. Représentation schématique de l'organisation d'une simulation Monte-Carlo avec le code PENELOPE et le programme principal PenEasy

Le fichier d'entrée « .in » configure la simulation et fait appel à un ou plusieurs fichiers au format texte définissant la géométrie, les matériaux... Il permet de définir les différents paramètres nécessaires à la simulation Monte-Carlo.

### ❖ Définition du terme source

Une première section permet le paramétrage de la source primaire de particules. Une première option consiste à définir une source géométrique dont l'utilisateur peut configurer les caractéristiques telles que le spectre en énergie, la forme, la taille et la position de la source ainsi que la direction d'émission des particules. La deuxième option est de renseigner un fichier externe d'espace des phases (PSF) qui sera considéré comme la source des particules dans la simulation. La création de ce fichier s'effectue dans une simulation préliminaire. Elle consiste à créer un plan dans la géométrie, souvent placé en sortie de la tête de l'accélérateur, et de stocker sous forme de liste toutes les particules atteignant ce plan (type de particule, énergie, position, direction) dans un fichier au format texte. Ce fichier peut alors être utilisé dans une autre simulation comme nouveau terme source. Cette technique permet un gain de temps considérable car elle permet de s'affranchir de la modélisation très longue des interactions des particules dans les éléments de la tête de l'accélérateur et en particulier de celles des électrons dans la cible. Pour augmenter artificiellement le nombre de particules sources provenant du PSF, un facteur de « splitting » N peut être appliqué à l'espace des phases. Chaque particule est alors divisée en N particules identiques mais de poids statistique réduit. L'utilisateur a également la possibilité d'appliquer une translation et une rotation aux particules du PSF, cela revient alors à déplacer la tête de l'accélérateur dans l'espace.

### ❖ Définition de la géométrie

La géométrie utilisée dans la simulation Monte-Carlo peut être définie à l'aide de trois modèles différents dans PenEasy : les géométries quadriques, les géométries voxelisées ou une combinaison de quadriques et de voxels. Ces géométries sont introduites dans la simulation sous la forme d'un fichier texte « .geo » rédigé par l'utilisateur et dont la syntaxe est spécifique au code PENELOPE. Dans le cas d'une combinaison

de quadriques et de voxels, deux fichiers au format texte distincts correspondant à chaque type de géométrie doivent être fournis par l'utilisateur.

Les géométries quadriques sont définies par l'utilisateur comme l'intersection et le regroupement de surfaces géométriques élémentaires décrites dans l'espace euclidien par des équations de degré 2 de la forme de l'équation (3.1) :

$$F(x, y, z) = I_1x^2 + I_2y^2 + I_3z^2 + I_4z + I_5 = 0 \quad (3.1)$$

Chacune de ces surfaces est alors orientée dans l'espace par l'utilisateur afin de définir l'« intérieur » et l'« extérieur ». Les volumes définis par inclusion de ces surfaces sont dénommés des « bodys » et des « modules » et possèdent des dimensions finies. Un volume de fermeture entourant la totalité de la géométrie est également nécessaire ; toute particule en sortant n'est plus simulée.

A chacun de ces volumes est alors associé un matériau. Les matériaux assignés à la géométrie sont détaillés dans différents fichiers matériaux « .mat » générés par l'utilisateur à l'aide de l'application « Materials.exe » fournie avec le package PENELOPE. Cette application permet le calcul des sections efficaces et des caractéristiques physiques de chaque matériau de la simulation.

Dans le cas d'une géométrie voxelisée, l'objet de la simulation est décrit par une liste de voxels rectangulaires, chacun étant constitué d'un matériau homogène. Cette liste contient les coordonnées (en cm) de chacun des voxels ainsi que leur densité et leur matériau. Elle constitue un fichier au format texte « .vox » à renseigner par l'utilisateur dans le fichier de configuration. Dans le modèle de PenEasy, tous les voxels de la géométrie ont la même dimension et leurs six faces sont directement en contact avec celles de leurs voisins.

Finalement, dans le cas d'une combinaison entre une géométrie quadrique et une géométrie voxelisée, la géométrie quadrique est par défaut la géométrie dominante. Cela signifie que si des voxels se superposent avec des éléments de la géométrie quadrique, ces voxels deviennent invisibles pour le transport des particules dans la simulation : seules les quadriques seront prises en compte dans la simulation. Si au contraire, l'utilisateur souhaite recouvrir une partie de la géométrie quadrique par des voxels, il doit préciser dans le fichier d'entrée le matériau de la géométrie quadrique qui sera recouvert par les voxels.

### ❖ **Définition des matériaux et des paramètres de transport**

La sous-partie du fichier d'entrée consacrée au paramétrage des matériaux utilisés dans la simulation permet d'associer à chaque matériau référencé dans la géométrie le fichier « .mat » correspondant (un fichier par matériau utilisé dans la géométrie). A chaque matériau est ensuite associé un jeu de paramètres configurant le transport des particules : EABS, DSMAX, C1, C2, WCC et WCR [Salvat, 2015]. Des valeurs par défaut sont associées à ces différents paramètres [Salvat, 2015] ; ces valeurs peuvent être modifiées mais doivent être choisies avec précaution :

- EABS est l'énergie de coupure définie pour chaque type de particule. Cette valeur correspond à l'énergie en dessous de laquelle la particule est automatiquement absorbée et n'est plus transportée.
- DSMAX est la distance maximale autorisée entre deux événements durs. Ce paramètre influence principalement sur le transport dans les géométries de petites dimensions.
- C1 correspond à la déflexion angulaire moyenne produite par les multiples diffusions élastiques produites sur une distance égale à la moyenne entre deux événements « durs » élastiques consécutifs. Ce paramètre permet de discriminer les interactions « dures » des événements

« mous ». Les valeurs acceptées sont comprises entre 0 (simulation lente et détaillée) et 0,2 (correspondant à un angle de déflexion moyen de  $37^\circ$ ).

- C2 représente l'énergie maximale perdue en moyenne entre deux événements « durs » élastiques consécutifs. Il s'agit du deuxième paramètre permettant la distinction entre événements « durs » et « mous ». Dans PENELOPE, ce paramètre est compris entre 0 (simulation lente très détaillée) et 0,2 (perte d'énergie maximale de 20%).
- WCC est le seuil de perte d'énergie à partir duquel l'interaction doit être considérée comme « dure » pour les collisions inélastiques. Si la perte d'énergie due aux collisions molles ayant lieu entre deux interactions dures est inférieure à ce seuil, cette perte d'énergie n'est pas comptabilisée.
- WCR est le seuil de perte d'énergie à partir duquel l'interaction doit être considérée comme « dure » concernant l'émission de type bremsstrahlung (compris entre 0 et 0,2). En effet, si le photon émis par rayonnement de freinage a une énergie inférieure à ce seuil, il n'est pas suivi et la perte d'énergie de l'électron incident associée n'est pas prise en compte.

### ❖ **Paramétrage des tallys**

Ensuite, une section du fichier d'entrée est dédiée à la sélection des tallys. Les tallys permettent l'enregistrement de différentes données au cours de la simulation (dose, énergie des particules...). L'utilisateur configure leur activation et leurs paramètres.

Dans cette thèse, différents tally disponibles dans la version 2017 de PenEasy ont été utilisés. Ces tallys sont:

- Le tally « Cylindrical Dose Distribution » qui enregistre la dose en termes de dépôts d'énergie des électrons dans des anneaux concentriques autour de l'axe Z du repère de la simulation. Ce tally est réservé à une utilisation dans un milieu homogène.
- Le tally « Spatial Dose Distribution » qui permet l'enregistrement de la dose dans une matrice dont l'utilisateur définit l'échantillonnage dans les trois directions de l'espace. Une attention particulière doit être portée si la géométrie d'étude est inhomogène car chaque sous-élément de la matrice du tally spatial doit être homogène.
- Le tally « Voxel Dose Distribution » qui enregistre la dose dans les géométries voxelisées pour chaque élément de volume compris dans la région d'intérêt renseignée par l'utilisateur.
- Le tally « Particle Current Spectrum » qui renseigne le spectre en énergie des différentes particules (photons, électrons, positons et total) entrant dans le matériau de détection spécifié par l'utilisateur dans le fichier d'entrée. Les particules générées au sein de ce volume à l'issue d'une interaction rayonnement/matière ne sont pas comptabilisées.

Le tally de génération d'espace des phases (PSF) permet de stocker les particules de la simulation atteignant un matériau défini par l'opérateur en vue d'une utilisation ultérieure.

Les fichiers résultats obtenus pour chaque tally fournissent la quantité d'intérêt (dose, énergie, ...) normalisée par le nombre total de particules primaires simulées  $N$ . Pour chaque valeur enregistrée de la quantité d'intérêt, l'incertitude statistique associée est également renseignée de manière absolue en termes d'écart-type multiplié par 2 et normalisé par  $N$  (2 sigma). Cela fournit la quantité mesurée avec un intervalle de confiance de 95,4%.

### ❖ **Techniques de réduction de variance**

La dernière section du fichier d'entrée consiste à paramétrer les techniques de réduction de variance. Ces techniques permettent une optimisation de la simulation Monte-Carlo en diminuant l'incertitude statistique du calcul de la grandeur d'intérêt sans induire une augmentation du temps de simulation. En revanche, ces techniques doivent être sélectionnées et ajustées avec précaution car elles peuvent induire des biais dans la simulation. Ces méthodes consistent à favoriser les interactions ou les particules qui vont

majoritairement contribuer aux grandeurs d'intérêt de la simulation. Les techniques de réduction de variance disponibles dans la version 2017 de PenEasy sont le « Splitting » de particules, les interactions forcées ou « Forcing » et la Roulette Russe.

Le « Splitting » de particules permet de favoriser le suivi de particules se dirigeant vers les régions d'intérêt de la simulation (fantôme, cuve à eau, ...). Cette technique génère des copies de la particule originale en leur assignant un poids statistique inférieur. Trois modes de splitting sont implémentés dans la version 2017 de PenEasy : le splitting simple dans lequel les clones sont des copies identiques de la particule originale, le splitting rotationnel pour lequel les copies subissent une rotation autour d'un axe de sorte qu'elles soient uniformément réparties selon un intervalle défini par l'utilisateur et enfin le splitting selon X-Y qui crée trois copies de la particule originale dans les trois cadrans restant du plan X-Y. Cependant, ces deux dernières techniques doivent être utilisées avec prudence en veillant à prendre en compte les symétries de la géométrie située en amont de la position de la particule.

Depuis la version 2014 de PENELOPE et la version 2017 de PenEasy, la technique du « bremsstrahlung splitting » a été également implémentée. Cette technique agit sur le nombre de photons émis à chaque interaction de rayonnement de freinage. Sans ce splitting, un unique photon est émis par l'interaction. Cette méthode permet de générer N photons similaires à ce photon, la seule différence étant l'angle azimutal d'émission qui prend alors une valeur aléatoire comprise entre 0 et  $2\pi$ . Le poids statistique des photons émis est alors modifié afin de ne pas biaiser la simulation.

Le « Forcing » d'interaction consiste à artificiellement augmenter les sections efficaces d'interaction pour augmenter la probabilité de survenue d'un certain type d'interaction. L'utilisateur définit le matériau dans lequel la technique sera appliquée, le type de particule concerné, le type de l'interaction forcée et le facteur de Forcing conditionnant l'importance du Forcing. Les particules secondaires générées par l'interaction forcée présentent un poids statistique réduit assurant le déroulé de la simulation sans biais.

Pour finir, la technique de la Roulette Russe consiste à éliminer des particules s'éloignant du volume d'intérêt et ayant donc peu de chance de contribuer à la simulation. Cette élimination se produit alors avec une probabilité et dans un matériau définis par l'utilisateur. Si la particule n'est pas éliminée, elle survit avec un poids statistique augmenté.

## **b. Modélisation Monte-Carlo du Cyberknife 1000 UM/min de Caen pour la détermination de la dose hors-champ**

### **i. L'accélérateur Cyberknife 1000 UM/min du CFB de Caen**

Ce travail porte sur l'accélérateur Cyberknife VSI 1000 UM/min du CFB de Caen. Le Cyberknife consiste en un accélérateur de particules médical monté sur un bras robotisé. Cet accélérateur dédié à la radiothérapie stéréotaxique intra- et extra-crânienne est commercialisé par la société Accuray. Cet appareil délivre des faisceaux de 6 MV et fonctionne sans cône égalisateur. Les conditions de référence de cet accélérateur correspondent à une distance source-axe (DSA) de 80 cm et à une distance source-surface (DSP) de 78,5 cm. La particularité du Cyberknife est la possibilité de délivrer la dose à l'aide de plusieurs faisceaux non-coplanaires et multi-isocentriques. En effet, au cours d'un traitement, le robot suit trois trajectoires prédéterminées autour du patient ne possédant pas le même isocentre. Trois trajectoires distinctes sont spécifiques aux traitements des cibles intracrâniennes alors que trois autres sont dédiées aux cibles extra-crâniennes. Sur chacune de ces trajectoires, le robot s'arrête à une série de « nœuds ». Enfin, sur chaque nœud, 12 directions de faisceaux peuvent être réalisées. Au total, cela correspond à une centaine de nœuds accessibles par trajectoire représentant 1200 directions de faisceaux. Parmi toutes ces directions de faisceau disponibles, seulement une partie sera utilisée pendant le traitement. C'est le

système de planification de traitement (TPS) qui détermine le nombre de faisceaux utilisés pour le traitement et la dose délivrée par chacun d'eux. Cette détermination est effectuée afin d'optimiser la couverture du volume cible souhaitée tout en respectant les contraintes sur les organes à risque [Petti *et al.*, 2006].

Au CFB, les faisceaux sont définis grâce à l'utilisation de collimateurs fixes cylindriques interchangeables (Figure 3.2) : les tailles des champs circulaires alors réalisables sont réparties de 60 mm à 5 mm de diamètre à l'isocentre (correspondant à une distance source-axe de 80 cm). Un collimateur plein, c'est-à-dire ne présentant pas d'ouverture, est également disponible sur cette installation. Les plans détaillés de la tête d'irradiation précisant les dimensions, les positions et les différentes compositions des pièces façonnant le faisceau ont été fournis par Accuray à l'IRSN sous un accord de confidentialité. Dans le cadre de ce travail, Accuray a également procuré au laboratoire de nouveaux plans relatifs aux pièces enveloppant la ligne du faisceau.



Figure 3.2. Cyberknife VSI 1000 UM/min du CFB et ses collimateurs fixes.

## ii. Description de la tête du Cyberknife VSI

Une représentation de la tête comprenant un schéma des pièces façonnant le faisceau et un schéma de la tête entière (sans l'enveloppe cosmétique) sont présentés sur la Figure 3.3. L'enveloppe cosmétique recouvrant la tête est visible sur la photographie de la Figure 3.2.

La production du faisceau de photons à l'intérieur de la tête du Cyberknife s'initie par l'arrivée du faisceau primaire d'électrons (niveau 1 de la Figure 3.3) au contact d'une cible de tungstène (pièce 2). À l'intérieur de la cible, les électrons de haute énergie réagissent avec les noyaux du matériau et émettent un rayonnement de freinage (bremsstrahlung) constitué de photons de haute énergie se dirigeant préférentiellement dans la même direction que les électrons primaires. Les électrons qui n'ont pas été arrêtés dans la cible sont filtrés par une couche d'aluminium située après cette dernière. Un collimateur primaire (pièce 3) permet de façonner un faisceau conique de photons en sortie de la cible.

Après cette collimation, deux chambres d'ionisation et le miroir du laser (emplacement 4) sont placés sur le faisceau sans le modifier. En sortie de la tête, un collimateur secondaire interchangeable (pièce 5) permet de définir le faisceau conique. La pièce horizontale située entre le collimateur secondaire et l'emplacement 4 est un blindage destiné à limiter l'irradiation du patient par des particules s'échappant du faisceau. Ces éléments de la tête ne représentent qu'une partie des composants réellement présents

dans la tête du Cyberknife. Les éléments modélisés se situent dans la partie basse de la tête représentée à droite de la Figure 3.3. La ligne du faisceau est entourée de pièces maintenant la structure de la tête, de composants électroniques, de moteurs et d'une enveloppe cosmétique recouvrant la totalité de la structure.

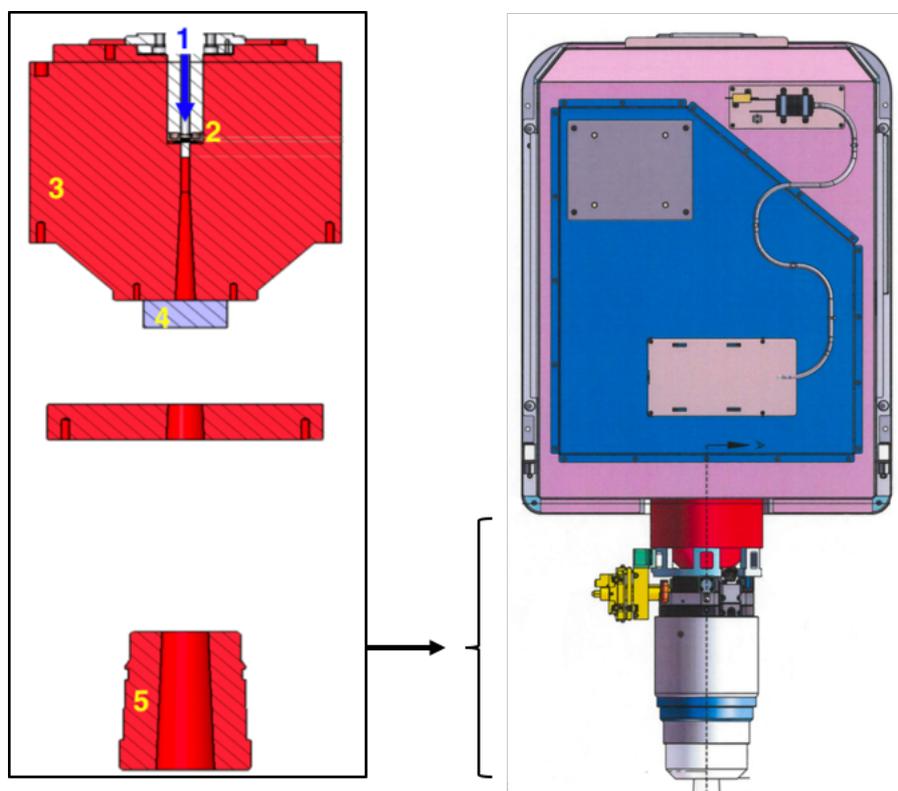


Figure 3.3. Représentation de la tête du Cyberknife VSI. Gauche : Zoom sur les éléments de la tête définissant le faisceau et droite : représentation de la tête entière sans l'enveloppe cosmétique

### iii. Modélisation de la tête du Cyberknife avec PENELOPE

Dans ce travail, la géométrie détaillée de la tête de l'accélérateur réalisée dans les travaux de thèse de C. Moignier [Moignier *et al.*, 2014a ; Moignier, 2014] avec le code Monte-Carlo PENELOPE a été complétée afin de modéliser avec précision les doses délivrées en dehors du champ. Cette géométrie initiale a été réalisée avec des surfaces quadriques. Elle est basée sur les plans ainsi que sur les matériaux de la tête de l'accélérateur fournis par le constructeur Accuray. La tête de l'accélérateur ainsi modélisée et visualisée avec le programme Gview est présentée sur la Figure 3.4. Initialement, cette géométrie incluait exclusivement les pièces de la tête définissant le faisceau dont la représentation est donnée en Figure 3.3. Cette modélisation permet ainsi, après un ajustement fin des caractéristiques de la source primaire, de reproduire avec précision la dose délivrée dans les faisceaux de traitement. Cette géométrie originale a été validée dans les travaux précédents pour l'évaluation de la dose dans le champ en comparaison à des mesures par films et avec différents détecteurs actifs jusqu'à une distance d'environ 6 cm de l'axe. Cette géométrie est orientée de telle sorte que l'axe du faisceau (représenté en pointillé blanc au centre de la géométrie de la Figure 3.4) coïncide avec l'axe Z du repère de la simulation orienté vers le bas. L'origine du repère spatial de cette géométrie est située à l'emplacement de la source. Cette géométrie présente une symétrie de révolution autour de l'axe Z.

Afin de reproduire de manière plus précise les doses délivrées en dehors des faisceaux d'irradiation, des nouvelles pièces de la tête entourant la ligne du faisceau ont été modélisées dans le cadre de cette thèse. La géométrie quadrique initiale a ainsi été complétée avec des composants supplémentaires d'après les plans fournis à l'IRSN par le constructeur Accuray. Cet ajout forme une

enveloppe additionnelle autour des éléments déjà présents dans la modélisation. Cette enveloppe est composée de trois parties jointives entourant la ligne du faisceau et symétriques autour de l'axe Z de la géométrie. La géométrie complétée est représentée en Figure 3.5 dans un plan transversal. De par leur emplacement dans la tête, ces pièces additionnelles sont susceptibles d'affecter le rayonnement s'échappant de la ligne du faisceau. Ce rayonnement constitue deux composantes : le rayonnement diffusé provenant de la tête et le rayonnement de fuite. La totalité des pièces détaillées dans les plans additionnels a été modélisée dans ce travail. Aucune information concernant les autres composants de la tête n'a été fournie par le constructeur. L'orientation de la tête dans le repère de la simulation et les pièces initialement modélisées restent inchangées par l'ajout des nouveaux composants.

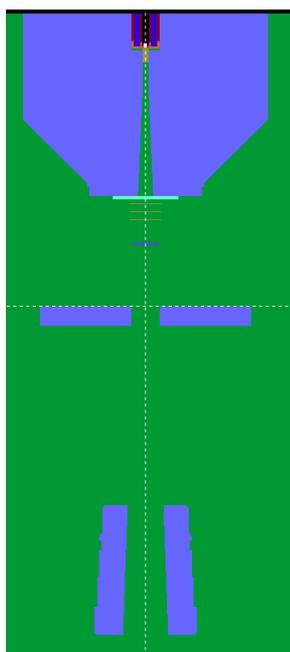


Figure 3.4. Géométrie initiale de la tête du Cyberknife réalisée dans le travail de [Moignier, 2014]

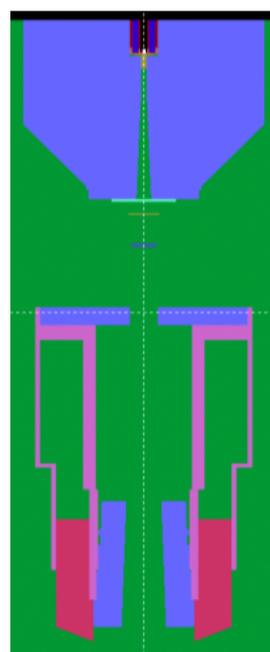


Figure 3.5. Géométrie de la tête du Cyberknife comprenant les composants additionnels entourant la ligne du faisceau (représentés en rose et rose foncé)

Un nouveau composant a également été modélisé dans cette étude à partir des données techniques fournies par Accuray : le collimateur plein. Ce collimateur est constitué du même matériau que les autres collimateurs mais ne présente pas d'ouverture laissant passer le faisceau.

#### iv. Simulation Monte-Carlo pour la détermination de la dose hors champ

##### ❖ Approche préliminaire

Les valeurs des paramètres définissant la source primaire d'électrons et le transport des différentes particules dans les éléments de la tête composant la ligne du faisceau initialement modélisés (C1, C2, WCR, WCC, EABS et DS MAX) définies dans l'étude précédente [Moignier, 2014] ont été conservées dans cette étude. Cela permet de s'assurer qu'aucune modification de la dose dans le champ n'est induite par l'extension de la simulation à la détermination de la dose hors champ. Ainsi, la source primaire consiste en une source d'électrons mono-énergétique de 7 MeV de forme gaussienne et de largeur à mi-hauteur égale à 0,24 cm dans le cas des plus grandes tailles de champ (60 mm et 40 mm de diamètre) et à 0,22 cm pour les autres collimateurs.

Dans une première approche, les valeurs des paramètres régissant le transport des particules dans l'enveloppe additionnelle (C1, C2, WCR, WCC, EABS et DSMAX) ont été gardées identiques à celles utilisées dans les autres éléments de la tête. Il est à noter, que l'influence des paramètres C1 et C2, définis dans les matériaux de l'enveloppe, sur la dose hors champ a été étudiée en faisant varier leurs valeurs de 0 à 0,2. Aucun impact n'ayant été noté, la valeur initiale fixée à 0,2 a été conservée.

Un résumé des valeurs des paramètres de transport utilisées dans la simulation Monte-Carlo dans la première approche de ce travail est donné dans le [Tableau 3.1](#).

**Tableau 3.1.** Valeurs des paramètres utilisées dans la simulation PENELOPE pour les matériaux de la simulation initiale et dans une première approche dans l'enveloppe additionnelle

Matériau	C1 & C2	WCC (keV)	WCR (keV)	EABS ph (keV)	EABS e- & e+ (keV)	DSMAX (cm)
Cible	0,2	512	10	10	512	$9 \times 10^{-3}$
Collimateurs	0,2	512	10	10	512	$1 \times 10^{20}$
Air	0,2	100	10	10	100	$1 \times 10^{20}$
Cuve à eau, fantôme	0,2	100	10	10	10 (e-) 100 (e+)	$1 \times 10^{20}$
Enveloppe additionnelle	0,2	512	10	10	100	$1 \times 10^{20}$

#### ❖ *Étude de la contribution des différentes parties de la tête au rayonnement hors champ*

Dans un second temps, comme les plans décrivant la tête de l'accélérateur fournis par le constructeur étaient incomplets car se limitant uniquement aux pièces structurales, une étude concernant la contribution des différentes parties de la géométrie à la dose délivrée en dehors du champ a été réalisée. Le but de cette étude est d'identifier les parties de la tête contribuant à la dose hors champ afin de pouvoir ajuster le modèle. Pour cela, trois nouvelles géométries ont été créées en modélisant un bloc de plomb autour de la ligne du faisceau. Ces configurations, basées sur la géométrie initiale de la tête du Cyberknife, sont présentées en [Figure 3.6](#). Deux géométries ont été réalisées avec un bloc de plomb situé au-dessus du collimateur secondaire pour le collimateur de 60 mm : ces géométries correspondent aux cas du « bloc supérieur » (au niveau du blindage patient) et « inférieur » (entre le blindage et le collimateur secondaire) de la [Figure 3.6](#). La dernière géométrie comporte le bloc de plomb placé autour du collimateur secondaire ; cette dernière géométrie a été réalisée pour les collimateurs de 5 et 60 mm. Ces blocs de plomb sont utilisés afin d'éliminer la contribution des particules diffusées et des fuites venant des parties de la tête situées au-dessus d'eux. Le bloc supérieur filtre d'éventuelles particules s'échappant du blindage patient. Le bloc inférieur vise à supprimer le rayonnement s'échappant au-dessus du collimateur secondaire et finalement, le dernier bloc situé autour du collimateur secondaire est destiné à éliminer les particules s'échappant de la ligne du faisceau et passant à proximité du collimateur. Les blocs de plomb de masse volumique égale à  $11,35 \text{ g.cm}^{-3}$  ont une épaisseur de 8,76 cm pour le collimateur de 60 mm et de 7 cm pour le collimateur de 5 mm ; ce qui correspond à la hauteur respective des deux collimateurs. Aucune modification des éléments définissant la ligne du faisceau n'a été induite par la modélisation des blocs de plomb.

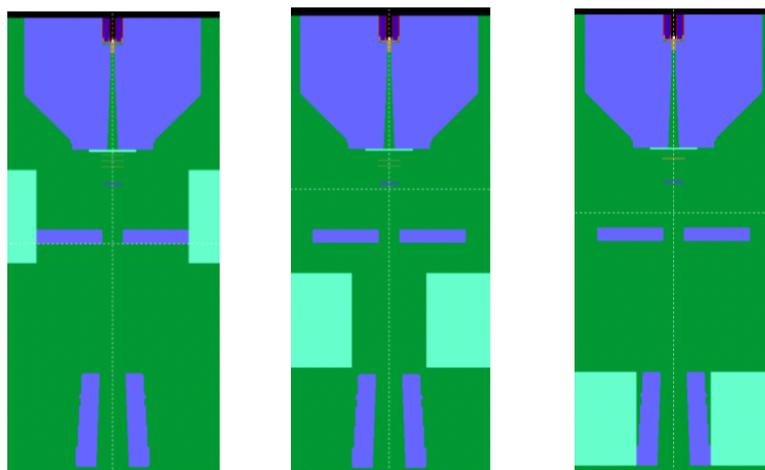


Figure 3.6. Représentation de la géométrie originale du Cyberknife avec les blocs de plomb modélisés au-dessus du collimateur secondaire et à son niveau (gauche : bloc supérieur, milieu : bloc inférieur, droite : niveau du collimateur)

### ❖ *Prise en compte des éléments géométriques non modélisés*

Pour améliorer la précision des calculs de dose hors champ, il est souvent nécessaire de modifier la modélisation originale des composants détaillés par le constructeur [Joosten *et al.*, 2011]. Dans ce travail, il est nécessaire de prendre en compte l'impact des composants non modélisés dans la tête de l'accélérateur sur le rayonnement hors champ afin de reproduire, avec notre modèle Monte-Carlo, les doses hors champ délivrées par l'accélérateur Cyberknife du CFB. L'effet des pièces non modélisées doit se traduire à la fois par une atténuation du rayonnement de photons sortant de la ligne du faisceau et par un durcissement de son spectre en énergie. Ainsi, dans ce but, l'énergie de coupure des photons a été modifiée dans la pièce de l'enveloppe se situant autour du collimateur secondaire (pièce représentée en rose foncé sur la coupe de la Figure 3.5). Ce paramétrage a été ajusté de manière itérative afin de faire correspondre les profils de dose calculés avec ceux mesurés à l'aide de films radiochromiques et d'une chambre d'ionisation de type Farmer. La composition chimique de cette pièce n'a pas été modifiée dans ce travail d'ajustement. Les dimensions de cette pièce ont également été conservées. Dans les autres composants de la tête (de la ligne du faisceau et de l'enveloppe), les énergies de coupure des électrons et des photons ainsi que les autres paramètres régissant le transport des particules ont été conservés [Moignier, 2014]. Ainsi, la géométrie de la tête est la même pour toutes les tailles de collimateurs modélisées excepté les dimensions du collimateur secondaire.

## **2.2. Ajustement et validation du modèle Monte-Carlo pour la détermination des doses hors champ**

L'ajustement et la validation de l'extension du modèle Monte-Carlo pour la détermination de la dose hors champ ont été réalisés en comparant des profils de dose calculés avec le code Monte-Carlo PENELOPE et les géométries détaillées en 2.1.b.iv. avec des profils mesurés par films et avec des détecteurs actifs. Pour réaliser cet ajustement, il a été choisi de considérer un fantôme équivalent eau homogène et une configuration d'irradiation simple. Cette démarche permet de caractériser méthodiquement les doses hors champ en s'affranchissant des considérations d'hétérogénéités et d'obliquités. Elle facilite alors l'isolement des paramètres influençant la distribution de dose qui peuvent être liés à la géométrie et au transport des particules dans la simulation Monte-Carlo.

### **a. Paramètres de la simulation Monte-Carlo PENELOPE**

Afin d'ajuster et de valider en une dimension l'extension de la simulation Monte-Carlo, un large volume d'eau de  $50 \times 50 \times 50 \text{ cm}^3$  a été modélisé dans la géométrie à une DSP de 78,5 cm. Ainsi, la surface de la cuve à eau modélisée est perpendiculaire à l'axe Z de la simulation. Une vérification préliminaire de la symétrie des profils de dose autour de l'axe du faisceau a été réalisée en appliquant un tally spatial d'enregistrement de la dose et en comparant les profils de dose obtenus dans les directions X et Y. Ensuite, un tally cylindrique d'un rayon de 15 cm avec un pas compris entre 5 mm et 1,3 mm a été utilisé autour de l'axe du faisceau (axe Z) pour évaluer les demi-profils de dose (dans le plan X-Y parallèle à la surface de la cuve). Ainsi, des profils de dose jusqu'à 15 cm de l'axe ont été calculés pour une série de tailles de collimateurs (60 mm, 40 mm, 12,5 mm, 10 mm, 7,5 mm et 5 mm) ainsi que pour le collimateur plein. Pour ce dernier, la dose obtenue dans la cuve à eau provient de la transmission photonique à travers le collimateur et à travers les éléments de la tête car il ne présente pas d'ouverture. La dose exprimée en ((eV/kg) / particules primaires de la source) a été enregistrée à différentes profondeurs dans l'eau. Les profils ont été obtenus en normalisant les valeurs obtenues par la valeur obtenue au centre du faisceau.

Après ajustement final de la simulation pour la détermination de la dose hors champ, les spectres en énergie des photons ont été étudiés. Pour cela, les spectres photoniques à 12 cm de l'axe pour les collimateurs de 60 et 5 mm ont été enregistrés en utilisant le tally Particle Current Spectrum dédié de PenEasy. Un anneau, centré sur l'axe, de 0,4 cm de hauteur et de 0,4 cm d'épaisseur présentant un rayon de 12 cm a été délimité dans le volume d'eau afin de définir le volume de détection des particules. L'enregistrement des spectres a été réalisé sur la gamme d'énergie comprise entre 5 keV et 7 MeV.

Les techniques suivantes de réduction de variance disponibles dans penEasy 2017 ont été utilisées pour réduire le temps de calcul. Le splitting du bremsstrahlung a été paramétré dans la cible avec un facteur de splitting de 50. Cette technique a notamment permis de rentabiliser au mieux chaque électron généré par la source primaire [Sheikh-Bagheri *et al.*, 2006]. De plus, la technique de Roulette Russe conique introduite dans les travaux de Moignier [Moignier, 2014] a été modifiée afin de prioriser le transport des particules se dirigeant vers la cuve à eau dans un cône de 20 cm de diamètre à une profondeur de 1,5 cm (c'est-à-dire à 80 cm de la cible) avec une probabilité de survie de 0,05 en dehors. Comme le travail présenté dans ce chapitre a nécessité de nombreux ajustements itératifs, la simulation a été réalisée en transportant les particules de la source primaire dans la géométrie jusque dans le matériau du tally à l'intérieur de la cuve à eau sans l'utilisation d'espaces des phases. Chaque simulation a été lancée 48 heures au maximum afin de permettre les ajustements itératifs dans un temps optimal. Les incertitudes statistiques obtenues avec la simulation Monte-Carlo sont renseignées dans le texte de ce manuscrit mais n'ont pas été représentées sur les graphes afin de garantir une bonne lisibilité.

## **b. Pseudo-parallélisation du code**

Le code de calcul Monte-Carlo PENELOPE ne dispose pas d'option de parallélisation des calculs sur plusieurs cœurs. Ainsi, une pseudo-parallélisation des calculs a été mise en place afin de diminuer l'incertitude statistique des résultats, cette technique avait été précédemment mise en application dans la thèse de C. Moignier [Moignier, 2014]. La pseudo-parallélisation consiste à lancer individuellement plusieurs simulations avec chacune un germe initial différent. Ces germes ont été calculés de manière pseudo-aléatoire avec le code seedsMLCG [Badal and Sempau, 2006]. Afin de générer des simulations indépendantes à partir d'un même fichier d'entrée, le programme principal PenEasy 2017 a été modifié permettant alors la prise en compte du germe spécifique à chaque calcul et du fichier d'entrée commun à tous les calculs.

Pour l'ensemble des calculs réalisés dans ce travail, 80 simulations indépendantes ont systématiquement été lancées pour chaque calcul pendant trois jours minimum. Les 80 fichiers résultats alors obtenus ont été fusionnés en un unique fichier permettant d'obtenir en un temps réduit une

incertitude sur les grandeurs d'intérêt considérablement réduite. Des programmes écrits en langage FORTRAN77 permettant de fusionner les fichiers de résultats « .dat » obtenus avec les différents tally utilisés (à l'exception du tally de création des PSF) ont été développés dans ce travail.

### **c. Mesures des doses hors champ**

La modélisation a été ajustée et validée pour la détermination de la dose hors champ en comparaison à des mesures réalisées avec des films radiochromiques et avec une chambre d'ionisation. De plus, des mesures avec une diode non-blindée recommandée par le constructeur pour les mesures en mini-faisceaux ont été réalisées.

#### **i. Mesures par films radiochromiques**

Dans cette étude, des films radiochromiques de type EBT3 et EBT-XD (Ashland) ont été utilisés pour mesurer des demi-profil de dose jusqu'à une distance de 14 cm de l'axe du faisceau. Ces films ont été choisis pour les mesures de dose hors champ en raison de la faible dépendance de leur réponse avec l'énergie. Plusieurs études de la littérature rapportent la faible dépendance en énergie des films EBT3 [Massillon *et al.*, 2012 ; Brown *et al.*, 2012 ; Borca *et al.*, 2013 ; Villarreal-Barajas *et al.*, 2014, Huet *et al.*, 2014]. Cette caractéristique les rend appropriés pour la mesure des doses hors champ. Le protocole rigoureux, développé précédemment au laboratoire [Moignier *et al.*, 2016] et présenté dans le Chapitre 2 de ce manuscrit, a été suivi pour l'étalonnage et la lecture des deux types de films. Le scanner V700 Dual Lens (EPSON) a été utilisé pour réaliser les lectures avec une résolution spatiale de 150 dpi. L'analyse des films a été réalisée en utilisant les programmes MatLab (MatLab version 2013 et la Toolbox Image Processing, The MathWorks, Inc.) présentés dans le Chapitre 2.

L'étalonnage des films a été réalisé avec le collimateur de 60 mm entre des plaques en matériau équivalent-eau (appelé « plastic water ») et dans les conditions de référence du CyberKnife (DSP = 78,5 cm, profondeur = 1,5 cm). Les films EBT3 et EBT-XD ont été étalonnés de 6 cGy (correspondant à 6 UM délivrées) jusqu'à 2,5 Gy et de 6 cGy jusqu'à 105 Gy respectivement en utilisant deux films par dose. La stabilité du faisceau pour délivrer des faibles nombres d'UM et la linéarité entre le nombre d'UM délivré et la dose ont été établies jusqu'à 6 UM par les contrôles qualité de l'accélérateur réalisés en clinique par l'équipe de Physique Médicale du CFB.

Les mesures de profil ont été réalisées entre les mêmes plaques équivalent-eau à une DSP de 78,5 cm et à des profondeurs de 0,5 cm (correspondant à une profondeur plus faible que la profondeur du maximum de dose  $d_{max}$  du faisceau), de 1,5 cm ( $d_{max}$ ) et de 5 cm. Pour chacune des mesures réalisées (pour chaque taille de collimateur et pour chaque profondeur), 100 Gy ont été délivrés sur l'axe du faisceau afin de s'assurer qu'une dose suffisante soit délivrée sur les films à distance de l'axe. Afin de respecter la gamme de dose optimale recommandée par le constructeur pour les films EBT3 (0,1 Gy – 20 Gy) [Documentation EBT3], ces films ont été placés seulement en dehors du faisceau. En revanche, les films EBT-XD ont été placés sur le faisceau de sorte à mesurer le demi-profil en entier. La [Figure 3.7](#) montre la disposition des films sur le faisceau lors des mesures de profils de dose. Ainsi les films EBT-XD ont été irradiés dans cette étude au-delà de la gamme d'utilisation recommandée par le constructeur, qui est entre 0,1 Gy et 60 Gy pour la gamme dynamique et optimale entre 0,4 Gy et 40 Gy. C'est pourquoi ces films ont été utilisés exclusivement pour réajuster spatialement les mesures effectuées avec les films EBT3 sur la distribution de dose et non pour mesurer précisément les doses à la fois dans et en dehors du champ.

Les mesures par films ont été réalisées avec les collimateurs de 60 mm, 40 mm, 12,5 mm, 7,5 mm et de 5 mm ainsi que pour le collimateur plein. Ces mesures ont été réalisées systématiquement trois fois avec deux mesures par collimateur pour les deux collimateurs extrêmes afin de vérifier la bonne reproductibilité du protocole de mesure. Les profils mesurés ont été moyennés sur une région de

10 pixels de large pour les collimateurs de 60 et 40 mm et sur une région de 3 pixels de large pour les plus petites tailles de champ.

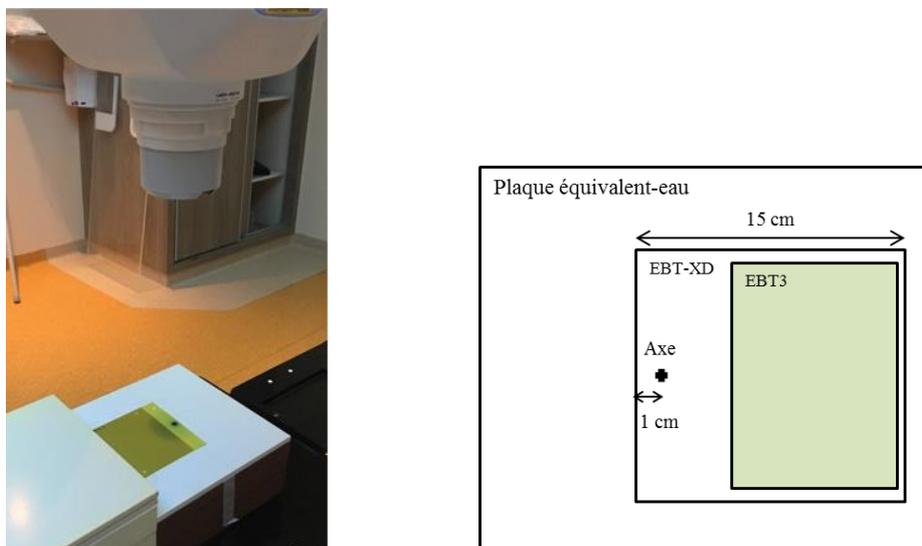


Figure 3.7. Emplacement des films EBT3 et EBT-XD sur le faisceau pour la détermination de la dose hors champ (gauche) et représentation de la disposition des films (droite)

## ii. Mesures avec les détecteurs actifs

Des profils de dose ont également été mesurés dans une cuve à eau (MP3, PTW, Freiburg, Germany) avec deux détecteurs actifs : une chambre de type Farmer de modèle 30013 avec un volume actif de  $0,6 \text{ cm}^3$  (PTW) et une diode non-blindée de modèle 60017 (diode E, PTW). Les mesures avec la chambre Farmer ont été utilisées pour l'ajustement et la validation du modèle. En effet, cette chambre présente une faible variation de sa réponse avec l'énergie (4% sur la gamme d'énergie de 200 kV au  $^{60}\text{Co}$ ) [Kry *et al.*, 2017 ; Documentation chambre 30013]. Les mesures avec la diode n'ont pas servi à la validation. La réponse de la diode a été évaluée dans ce travail, car ce détecteur est dédié aux mesures de dose en petits faisceaux et est donc généralement utilisé pour réaliser des mesures en clinique sur les installations de stéréotaxie notamment au CFB.

La diode a été placée avec son axe parallèle à l'axe du faisceau tandis que la chambre a été placée avec son axe perpendiculaire à la direction du faisceau. Cependant, la chambre d'ionisation comporte un important volume actif ne permettant pas d'effectuer des mesures dans d'importants gradients de dose. Ainsi, ce détecteur a été uniquement utilisé pour réaliser des mesures en dehors du faisceau. Dans ce cas, les mesures ont été réalisées pour plusieurs distances hors axe en délivrant 10 Gy sur l'axe du faisceau. Les charges collectées ont été mesurées avec un électromètre PTW Unidos en appliquant une tension de 400 V à la chambre. Les mesures ont été corrigées du TOP du jour, de la température et de la pression. La répétabilité de la chambre pour les mesures hors champ a été évaluée à 0,3% en effectuant chaque mesure 3 fois. L'incertitude globale sur la dose absolue mesurée en dehors du faisceau avec cette chambre a été évaluée à 4,0% (1 sigma) en prenant en compte la répétabilité, les effets de polarité, la variation de la réponse avec l'énergie, avec la direction et avec température/pression ainsi que les incertitudes fournies par le rapport d'étalonnage. Dans le cas de la diode 60017, des mesures de profils de dose relatifs ont été réalisées jusqu'à 15 cm de l'axe en utilisant le logiciel PTW MEPHYSTO pour l'acquisition des données. L'incertitude relative pour les mesures réalisées dans le champ avec ce détecteur est estimée à 0,2% (1 sigma) en étudiant répétabilité et reproductibilité. De plus, ce détecteur présente une variation de réponse de -5% entre 4 MV et 18 MV [Rapport IRSN PRP-HOM/SDE n°2013-010].

## 2.3. Détermination des doses hors champ avec le TPS Multiplan

### a. Les algorithmes du TPS Multiplan

Le TPS Multiplan dédié à l'accélérateur Cyberknife utilisé en clinique au CFB dispose de deux algorithmes de calcul de la dose.

L'algorithme RayTracing basé sur la méthode de correction de mesures permet une détermination déterministe de la dose. Cet algorithme de calcul rapide prend en compte la présence d'hétérogénéités sur les « rayons » source/point de calcul en modifiant la longueur de trajectoire effective. Cette correction est basée sur la notion de parcours radiologique qui consiste à mettre à l'échelle les distances en fonction de la densité du matériau traversé [Mayles *et al.*, 2007]. Cette méthode simple ne fournit qu'une estimation de l'impact de l'augmentation du trajet des électrons dans les milieux de faible densité sur les doses délivrées au PTV et aux organes sains. Elle est insuffisante dans les hétérogénéités majeures ; ce qui conduit à d'importantes erreurs dans l'évaluation des doses au sein des hétérogénéités bien que dans les tissus mous, cet algorithme permette une estimation similaire aux autres algorithmes de calculs de dose [Moignier *et al.*, 2016]. Les données dosimétriques de base suivantes, mesurées dans une cuve à eau à l'aide de détecteurs actifs, sont utilisées pour paramétrer l'algorithme RayTracing :

- Rapports tissu-fantôme (TPR) pour chaque collimateur,
- Profils radiaux de dose pour chaque collimateur,
- Facteur d'Ouverture du Collimateur (FOC).

Cet algorithme est utilisé en routine clinique pour optimiser et calculer les doses délivrées aux patients au CFB (Caen).

Le second algorithme est un algorithme de calcul Monte-Carlo simplifié et accéléré basé sur le code de calcul Monte-Carlo EGS4/MCSIM [Ma *et al.*, 2008 ; Chan *et al.*, 2013]. Cet algorithme sera dénommé dans la suite de ce travail par l'acronyme MC TPS. Il utilise une source virtuelle de particules basée sur des mesures et représentative de la tête du Cyberknife [Kilby *et al.*, 2010]. Cette source permet alors de modéliser chacun des faisceaux de traitement. Son implémentation dans le TPS Multiplan permet d'améliorer la précision des doses calculées par ce TPS dans les hétérogénéités [Wilcox *et al.*, 2010 ; Wu *et al.*, 2013 ; Moignier, 2014 ; Okoye *et al.*, 2016]. Dans l'algorithme MC TPS, le transport des électrons est effectué en considérant que les matériaux sont équivalents à de l'eau de densité variable. Bien qu'en clinique l'algorithme RayTracing soit l'algorithme de référence, l'utilisateur peut recalculer les plans de traitement avec MC TPS pour évaluer plus précisément les doses délivrées.

### b. Évaluation des doses hors champ avec le TPS Multiplan

Les profils de dose calculés avec la simulation PENELOPE étendue aux doses hors champ ont été comparés à l'évaluation fournie par le système de calcul de dose utilisé en clinique. Ainsi, un volume d'eau de 30 cm d'épaisseur a été modélisé dans le TPS Multiplan. Pour cela, un dossier comprenant le scan CT d'un fantôme clinique a été importé et un volume a été défini manuellement en prêtant une attention particulière à l'horizontalité de sa surface par rapport au repère du CT. Ce volume a été « rempli » d'eau en forçant sa masse volumique à une valeur de 1 g/cm<sup>3</sup>. Ensuite, un faisceau vertical a été généré avec une distance source-surface de 78,5 cm et son isocentre a été placé à une profondeur de 1,5 cm. Cette configuration d'irradiation correspond à la configuration utilisée précédemment pour les mesures et les calculs effectués avec le code PENELOPE.

Le calcul de la dose a été réalisé avec les deux algorithmes de calcul de Multiplan (RayTracing et MC TPS) en prescrivant une dose de 100 Gy à l'isocentre du champ pour plusieurs tailles de collimateurs (60 mm, 40 mm, 12,5 mm, 7,5 mm et 5 mm). La résolution de la grille de calcul utilisée est de 0,5 mm. Le calcul effectué avec l'algorithme MC TPS a été paramétré avec le critère d'incertitude le plus restrictif de 1%. Cela correspond à l'incertitude statistique relative sur la dose maximale en considérant la dose totale calculée dans le plan de traitement.

Pour finir, les doses calculées par le TPS dans tout le volume du scan CT du fantôme utilisé pour l'étude ont été exportées sous forme de fichiers DICOM RD. Des scripts MatLab (v2013b et utilisant la « Toolbox Image Processing ») ont été développés pour traiter les fichiers RD DICOM et pour analyser les doses calculées par le TPS. Une représentation des distributions de dose extraites du TPS et mises en forme sous MatLab est illustrée en Figure 3.8. Les profils de dose calculés par le TPS ont ainsi été évalués à plusieurs profondeurs dans l'eau (1,5 cm, 5 cm et 10 cm). Pour les profondeurs différentes de la profondeur de l'isocentre, la dose du profil a été normalisée par la dose obtenue sur l'axe du faisceau.

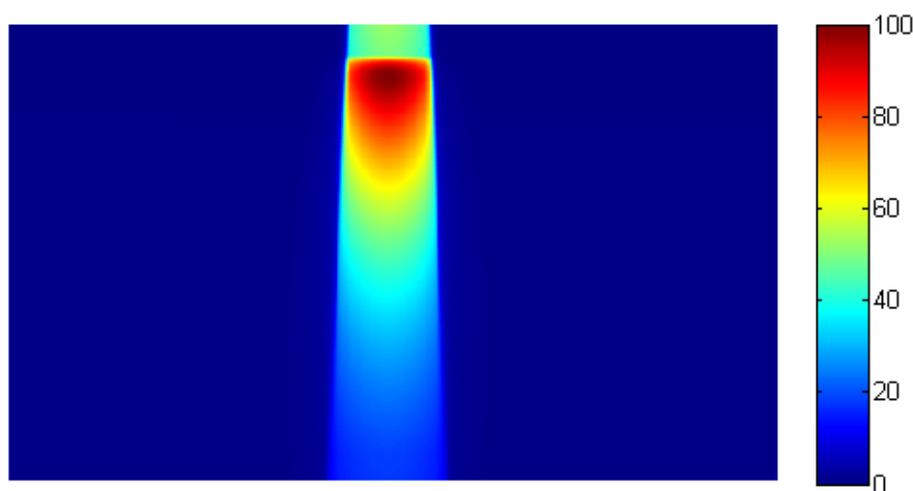


Figure 3.8. Distribution de dose calculée dans un fantôme d'eau par l'algorithme RayTracing pour le collimateur de 60 mm

### 3. Résultats et Discussions

#### 3.1. Validation du modèle du Cyberknife pour l'estimation de la dose hors champ

##### a. Approche préliminaire

Les demi-profil de dose calculés avec la simulation PENELOPE, pour les collimateurs de 60 mm et de 5 mm à une profondeur de 1,5 cm dans l'eau, en utilisant la géométrie initiale de la tête (sans l'addition des pièces enveloppantes) et avec la géométrie complétée par l'ajout de ces pièces sont représentés en Figure 3.9 et en Figure 3.10. Les incertitudes statistiques (2 sigma) relatives aux valeurs de doses enregistrées dans la simulation Monte-Carlo avec la géométrie initiale sont inférieures à 1,21% pour le collimateur de 60 mm et inférieures à 9,34% pour le collimateur de 5 mm dépendant du niveau de dose. Pour la simulation avec la géométrie comprenant les pièces additionnelles, l'incertitude statistique (2 sigma) obtenue augmente avec la distance à l'axe et elle est au maximum de 5,53% pour le collimateur de 60 mm et de 11,6% pour le collimateur de 5 mm. Ces profils calculés sont comparés aux mesures effectuées avec des films EBT3 et EBT-XD ainsi qu'avec une chambre Farmer 30013 jusqu'à 14 cm de l'axe.

La dose hors champ mesurée avec le film EBT3 atteint 0,1% de la dose délivrée sur l'axe pour le collimateur 60 mm ce qui correspond à une dose de 0,1 Gy délivrée sur les films. Pour le collimateur de 5 mm, la dose minimale mesurée atteint 0,06% (0,06 Gy délivré sur les films). Les différences relatives de dose obtenues entre la simulation (avec et sans ajout des composants additionnels) et la mesure par film EBT3 sont résumées dans le [Tableau 3.1](#). Les différences obtenues à des distances inférieures à 60 mm de l'axe ont été calculées à partir de 40 mm de l'axe pour le collimateur de 60 mm et à partir de 20 mm de l'axe pour le collimateur de 5 mm.

**Tableau 3.1.** Différences de dose relatives obtenues entre les profils calculés avec la simulation PENELOPE avec et sans ajout des composants additionnels et mesurés avec les films EBT3

Configuration	A moins de 60 mm de l'axe			Au-delà de 60 mm de l'axe		
	Différence moyenne	Écart-type $\sigma$ des différences	Gamme des différences	Différence moyenne	Écart-type $\sigma$ des différences	Gamme des différences
Collimateur 60 - sans ajout des composants	14,8%	1,11%	13,0% à 14,9%	78,3%	38,6%	16,5% à 142%
Collimateur 5 - sans ajout des composants	19,5%	11,4%	2,91% à 36,2%	309%	129%	33,7% à 415%
Collimateur 60 - avec ajout des composants	15,0%	1,98%	11,9% à 17,0%	41,6%	17,4%	12,1% à 82,3%
Collimateur 5 - avec ajout des composants	23,5%	11,0%	6,22% à 51,3%	128%	50,4%	12,6% à 187%

Les profils obtenus en dehors du champ avec la chambre Farmer et avec les films EBT3 sont en bon accord. En effet, la moyenne des différences de dose est de 15,8% ( $\sigma=6,27\%$ ) et de 6,99% ( $\sigma=14,3\%$ ) pour les collimateurs de 60 mm et 5 mm respectivement. La différence maximale est obtenue à 140 mm de l'axe et s'élève à 25,1% pour le collimateur de 60 mm et à 23,0% pour le collimateur de 5 mm. Ce bon accord est observé bien que les films EBT3 aient été irradiés à des doses légèrement inférieures à leur gamme dynamique recommandée (minimum 0,1 Gy). En revanche, la réponse des films EBT-XD aux faibles doses est sensiblement inférieure à celle obtenue avec les films EBT3 et avec la chambre d'ionisation Farmer (Figure 3.9 et Figure 3.10). Une différence relative de 29,2% est observée avec les films EBT3 à 135 mm de l'axe pour le collimateur de 60 mm. Les profils obtenus avec les films EBT-XD sont également plus bruités que ceux obtenus avec les films EBT3 à distance de l'axe. Les films EBT-XD ne sont pas recommandés pour la mesure des faibles doses : le constructeur conseille une utilisation dans la gamme 0,4 Gy-40 Gy [Documentation EBT-XD]. Cela peut expliquer la sous-estimation observée à faibles doses pour les différentes tailles de champ. De plus, le profil mesuré avec les films EBT-XD obtenu avec le collimateur de 5 mm est plus bruité que celui obtenu pour le collimateur de 60 mm, car les profils ont été moyennés sur une région d'intérêt plus restreinte pour les plus faibles tailles de champ.

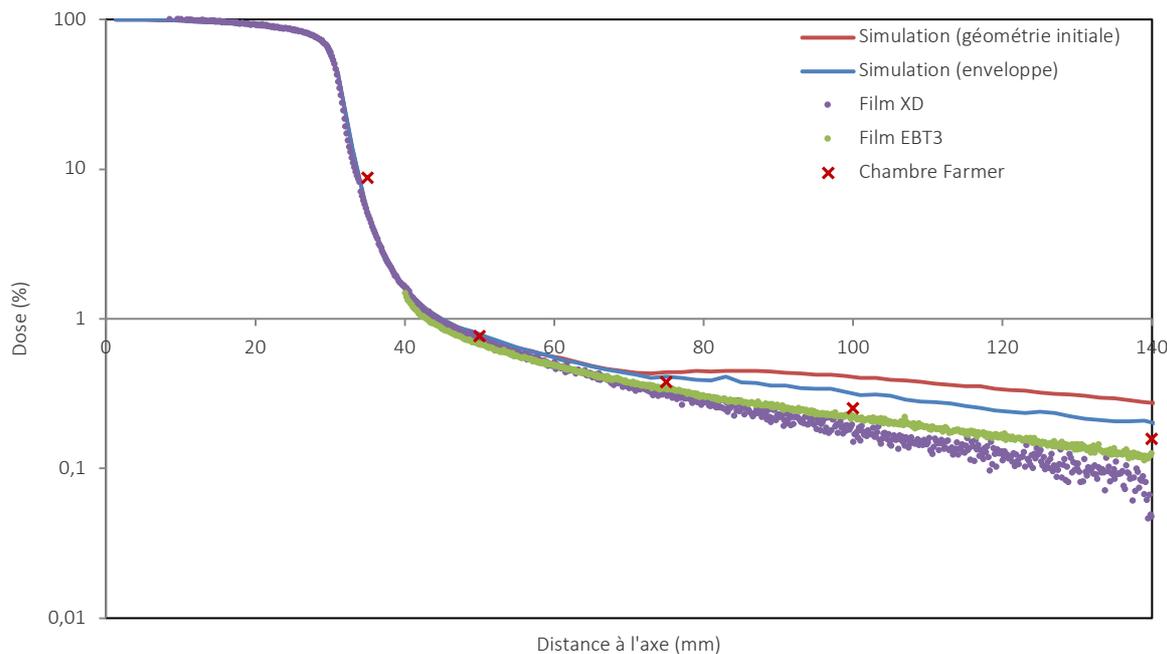


Figure 3.9. Profils de dose mesurés avec des films EBT3 et EBT-XD et avec une chambre Farmer et obtenus avec la simulation PENELOPE avec et sans l'ajout des pièces enveloppantes pour le collimateur 60 mm

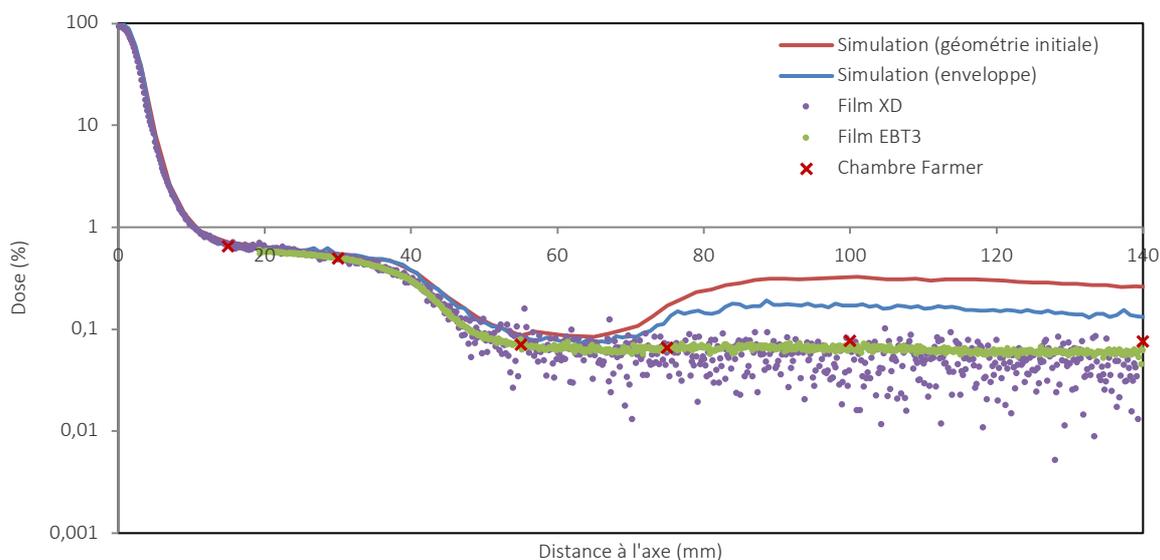


Figure 3.10. Profils de dose mesurés avec des films EBT3 et EBT-XD et avec une chambre Farmer et obtenus avec la simulation PENELOPE avec et sans l'ajout des pièces enveloppantes pour le collimateur 5 mm

Sans l'ajout des pièces entourant la tête, la simulation Monte-Carlo PENELOPE surestime la dose en comparaison avec les mesures au-delà de 60 mm de l'axe. Les différences de dose alors obtenues sont plus importantes pour les petites tailles de champ. A 135 mm de l'axe, les différences relatives sont de 136% en comparaison avec les mesures par film EBT3 pour le collimateur de 60 mm et de 325% pour le collimateur de 5 mm. Ainsi, la géométrie initiale [Moignier *et al.*, 2014b ; Moignier, 2014] n'est pas adaptée à une modélisation précise des doses hors champ.

L'ajout des pièces enveloppant la ligne du faisceau basé sur les plans constructeurs permet de diminuer les doses hors champ délivrées à une distance supérieure à 6 cm de l'axe pour les deux tailles de

collimateurs. Cependant, la simulation surestime encore la dose hors champ par rapport à la mesure même après ajout des pièces de l'enveloppe. Cette surestimation s'élève à 83,7% et à 114% pour les collimateurs de 60 mm et 5 mm respectivement à une distance de 140 mm de l'axe. La diminution de la dose hors champ induite par l'ajout des nouvelles pièces s'avère être plus importante pour les plus petites tailles de champ. Mais, les fuites de particules provenant de la tête de l'accélérateur sont indépendantes de la taille de champ comme la géométrie de la tête est inchangée pour toutes les tailles de champ à l'exception du collimateur secondaire. Une autre contribution à la dose hors champ est le rayonnement diffusé provenant du volume directement irradié par le faisceau primaire dans le fantôme appelé aussi « diffusé interne ». Cette composante est proportionnelle à la taille de champ [Chofor *et al.*, 2012]. Ainsi, à une distance donnée de l'axe, la contribution relative des fuites de la tête à la dose hors champ est plus importante pour les plus petites tailles de champ. Cela explique l'importante diminution de la dose hors champ engendrée par l'ajout des pièces enveloppantes pour les petites tailles de champ.

## **b. Étude des contributions à la dose hors champ**

La [Figure 3.11](#) présente les demi-profilés calculés à 1,5 cm de profondeur pour le collimateur de 60 mm avec les blocs de plomb modélisés au-dessus du collimateur secondaire correspondant aux niveaux « inférieur » et « supérieur » dans la représentation de la [Figure 3.6](#) et au niveau du collimateur secondaire. Le demi-profil obtenu à 1,5 cm de profondeur avec le collimateur de 5 mm en ajoutant le bloc de plomb autour du collimateur secondaire est présenté sur la [Figure 3.12](#). Les profils calculés sont comparés aux mesures réalisées avec les films EBT3 et aux profils obtenus par simulation avec la géométrie initiale c'est-à-dire sans ajout des composants enveloppant la tête ni des blocs de plomb. Les profils calculés avec les blocs de plomb situés au niveau du collimateur présentent une incertitude statistique (2 sigma) comprise entre 0,4% et 3,4% et entre 2% et 22% pour les collimateurs de 60 mm et 5 mm respectivement. Cette incertitude statistique dépend du niveau de dose.

Pour le collimateur de 60 mm, aucune modification de la dose hors champ n'est obtenue avec l'ajout du bloc de plomb supérieur. L'ajout du bloc inférieur permet de réduire la dose hors champ principalement dans la région la plus éloignée de l'axe avec une diminution de 59,0% à 140 mm de l'axe en comparaison avec la géométrie initiale. Finalement, le bloc de plomb situé au niveau du collimateur secondaire réduit considérablement la dose délivrée en dehors du faisceau. Le profil calculé est alors très similaire à celui mesuré avec le film EBT3. La moyenne des différences relatives est de 9,93% ( $\sigma=3,90\%$ ) et ces différences sont comprises entre 2,40% et 17,7%. La différence de dose entre le profil calculé avec ce bloc et la mesure par film est de 13,9% à 140 mm de l'axe. La présence du bloc à ce niveau permet d'atténuer le rayonnement s'échappant de la tête de l'accélérateur. La dose hors champ calculée dans ce cas est donc déposée uniquement par le rayonnement diffusé provenant des interactions ayant lieu à l'intérieur du volume irradié par le faisceau. Le bon accord obtenu entre le calcul avec ce bloc et la mesure suggère alors que, pour ce collimateur, la dose obtenue en dehors du champ jusqu'à 14 cm de l'axe est due en grande partie à ce rayonnement diffusé dans le fantôme.

Pour le collimateur de 5 mm, le bloc de plomb additionnel placé au niveau du collimateur secondaire diminue également la dose délivrée en dehors du faisceau à partir de 60 mm de l'axe environ. Mais dans ce cas, les doses calculées au-delà de 90 mm de l'axe sont légèrement sous-estimées en comparaison à la mesure effectuée avec les films EBT3 : une diminution de la dose calculée est observée alors que la mesure montre un niveau constant de dose à partir de 50 mm de l'axe. Cette sous-estimation atteint 32,0% à 135 mm de l'axe du faisceau. Ainsi, le bloc de plomb modélisé a donc atténué le rayonnement de fuite de manière plus importante que les composants réellement présents dans la tête du Cyberknife. Ce résultat confirme que la contribution relative des fuites de la tête à la dose hors champ à une distance donnée est supérieure pour les plus petites tailles de champ [Chofor *et al.*, 2010 ; Chofor *et al.*, 2012].

Cette étude a permis d'identifier la provenance des fuites de la tête de l'accélérateur. En effet, les résultats obtenus montrent que les particules s'échappent majoritairement de la tête au niveau du collimateur secondaire.

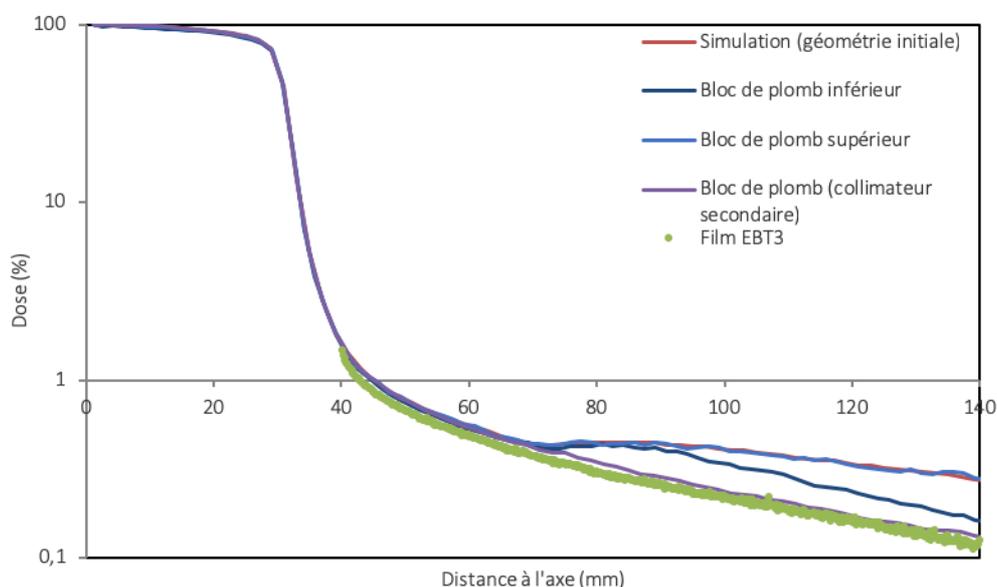


Figure 3.11. Profils de dose calculés avec la géométrie initiale et avec les blocs de plomb modélisés au-dessus du collimateur secondaire et à son niveau pour le collimateur de 60 mm comparés à la mesure par film EBT3

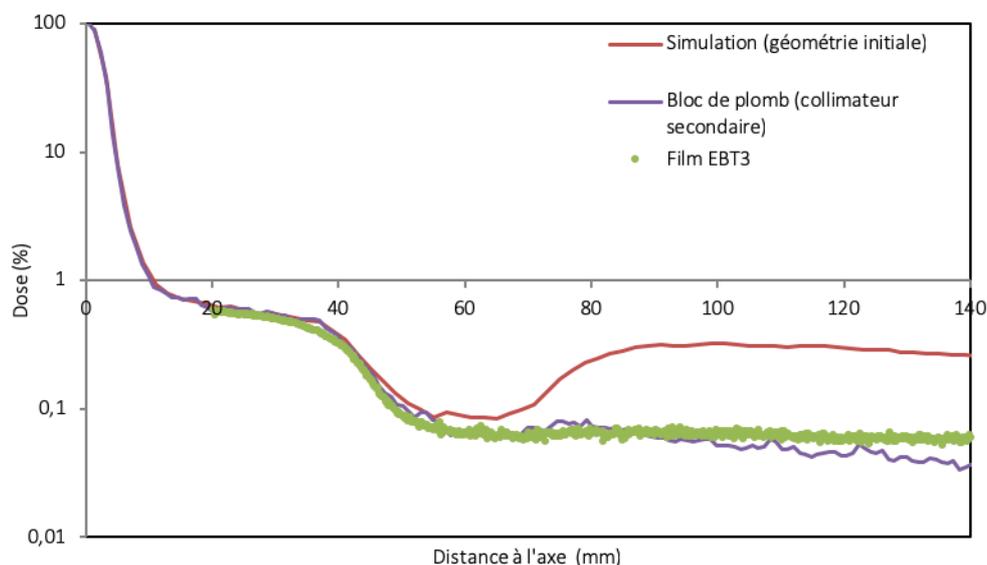


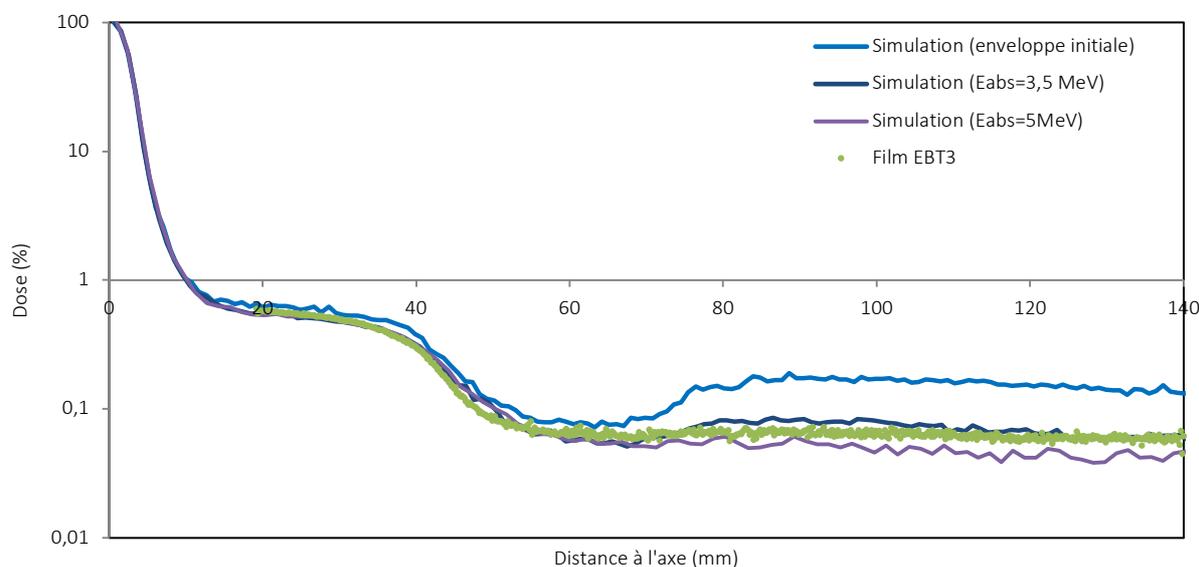
Figure 3.12. Profils de dose calculés avec la géométrie initiale et avec un bloc de plomb situé au niveau de collimateur secondaire pour le collimateur de 5 mm comparés à la mesure par film EBT3

Les différents résultats présentés dans cette partie ont permis de montrer que la première approche étudiée consistant à ajouter les matériaux entourant la ligne du faisceau dans la géométrie PENELOPE n'a pas permis d'atténuer suffisamment les rayonnements se dirigeant en dehors de la ligne du faisceau. En effet, la modélisation de la géométrie est basée sur les plans incomplets fournis par le constructeur et ainsi, les composants non modélisés dans ce travail peuvent à la fois atténuer le rayonnement photonique, modifier l'énergie de ce rayonnement en filtrant les particules de basse énergie [Geraily *et al.*, 2014] et enfin réduire la proportion d'éventuels électrons de contamination atteignant la cuve à eau.

## c. Ajustement et validation de la simulation Monte-Carlo

### i. Ajustement de la simulation Monte-Carlo PENELOPE

Grâce aux résultats obtenus dans l'étude précédente, il a été décidé de modifier le transport des photons au niveau du collimateur secondaire c'est-à-dire dans la pièce de l'enveloppe additionnelle (pièce rose foncé sur la [Figure 3.5](#)) de manière itérative. Dans un premier temps, l'énergie de coupure des photons ( $E_{\text{ABS ph}}$ ) a été augmentée itérativement dans l'ensemble de cette pièce,  $E_{\text{ABS}}$  étant initialement fixée à 10 keV. L'ajustement a été réalisé dans un premier temps avec le collimateur de 5 mm et le collimateur plein pour lesquels les fuites de la tête contribuent de manière importante à la dose délivrée à distance. Les profils de dose calculés à 1,5 cm de profondeur dans l'eau en fixant l'énergie de coupure à 3,5 MeV et à 5 MeV dans la pièce de l'enveloppe sont représentés en [Figure 3.13](#) pour le collimateur de 5 mm. Pour le collimateur plein, le profil calculé avec une énergie de coupure de 3,5 MeV dans la pièce additionnelle est représenté en [Figure 3.14](#). Ils sont comparés à la mesure par film EBT3. Pour le collimateur plein, la simulation sans modification du transport surestime la dose en moyenne de 198% ( $\sigma=76,9\%$ ) à partir de 60 mm de l'axe. Pour les deux collimateurs, la coupure à 3,5 MeV permet de mieux reproduire les doses hors champ que lorsqu'elle est égale à 10 keV (paramétrage initial). Cependant, la simulation a tendance à légèrement surestimer les doses délivrées de 10,6% en moyenne ( $\sigma=13,2\%$ ) et de 37,5% ( $\sigma=28,4\%$ ) à partir de 60 mm de l'axe pour le collimateur de 5 mm et le collimateur plein respectivement. Cette surestimation est notamment observée jusqu'à une distance de 11 cm de l'axe approximativement. En revanche, lorsque le seuil de coupure est augmenté à 5 MeV pour le collimateur de 5 mm, cela entraîne une sous-estimation de la dose en comparaison à la mesure de -21,0% en moyenne ( $\sigma=7,61\%$ ) à partir de 60 mm de l'axe.



[Figure 3.13](#). Profils de dose calculés avec la simulation PENELOPE avec le paramètre de transport modifié dans une pièce additionnelle et mesurés avec des films EBT3 pour le collimateur de 5 mm (profondeur de 1,5 cm)

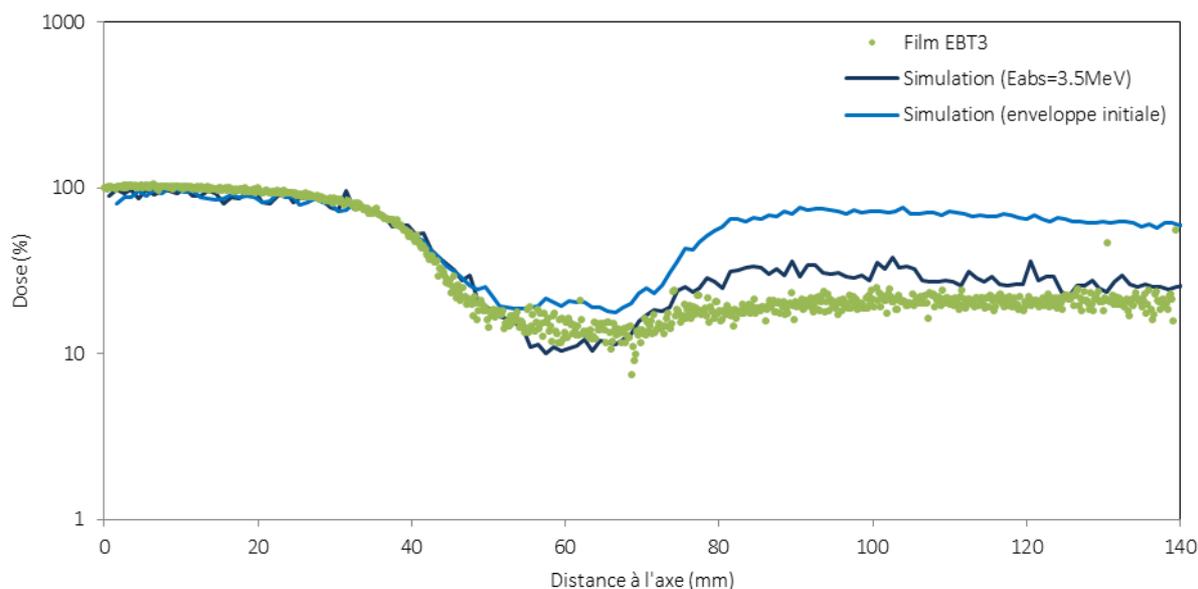


Figure 3.14. Profils de dose calculés avec la simulation PENELOPE avec le paramètre de transport modifié dans la pièce additionnelle et mesurés avec des films EBT3 pour le collimateur plein (profondeur de 1,5 cm)

Afin de mieux ajuster le modèle Monte-Carlo, la pièce de l'enveloppe a été virtuellement divisée en deux cylindres concentriques de composition chimique et de densité identiques. La représentation de la géométrie alors obtenue est représentée en Figure 3.15. Le rayon de séparation entre les deux parties a été déterminé en considérant deux « rayons » provenant de la source et interceptant à 11 cm de l'axe le plan perpendiculaire à l'axe situé à une distance source-isocentre de 80 cm (Figure 3.16). Ce rayon a été choisi car c'est approximativement à cette distance de l'axe que les profils obtenus avec la coupure à 3,5 MeV sont en accord avec la mesure. Le point d'interception de ces deux « rayons » avec la pièce entourant le collimateur secondaire a permis de fixer la séparation entre les deux sous-parties. Le paramètre EABS ph a ensuite été fixé à 4,5 MeV dans la partie intérieure et à 3,5 MeV dans la partie extérieure.

Les demi-profil de dose calculés avec ces paramètres de transport, pour le collimateur plein ainsi que pour les collimateurs de 60 mm et 5 mm à 1,5 cm de profondeur dans l'eau, sont comparés aux mesures effectuées par films EBT3 sur la Figure 3.17. Les incertitudes statistiques des doses calculées par simulation Monte-Carlo (2 sigma) sont inférieures à 14% et à 7,1% sur les profils entiers pour les collimateurs de 5 mm et de 60 mm respectivement. Concernant le collimateur plein, les incertitudes à 2 sigma sont inférieures à 22,5% au-delà de 1 cm de l'axe. Les doses mesurées avec les films EBT3 avec le collimateur plein sont comprises entre 0,14 Gy au niveau de l'axe et 0,02 Gy à 140 mm de l'axe de la tête de l'accélérateur. La modification du transport des photons dans l'enveloppe permet de reproduire avec la simulation Monte-Carlo les doses mesurées avec les films EBT3 pour les 3 collimateurs représentés. Les différences de dose entre les profils calculés et mesurés sont résumées dans le Tableau 3.2. La différence relative est en moyenne de 8,65% sur le demi-profil entier pour le collimateur plein. Pour le collimateur de 5 mm, la différence relative de dose moyenne est de -12,2% entre 20 mm et 140 mm de l'axe. Enfin, la différence moyenne est de 14,7% entre 40 mm et 140 mm de l'axe pour le collimateur de 60 mm. Le bon accord entre la mesure et le calcul obtenu pour le collimateur plein (ne présentant pas d'ouverture) valide la modélisation de la transmission à travers le collimateur et à travers les composants additionnels. En effet, avec ce collimateur, aucune particule provenant de la source ne peut directement atteindre la cuve à eau et contribuer à la dose.

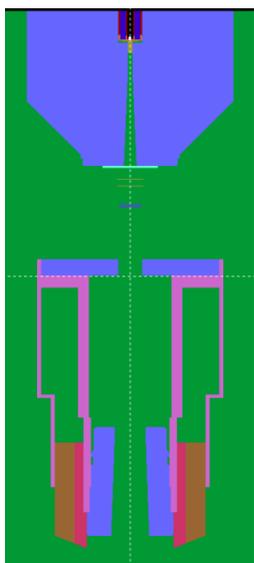


Figure 3.15. Représentation de la géométrie de la tête du Cyberknife avec la pièce entourant le collimateur secondaire divisée en deux sous-parties pour l'ajustement de la dose hors champ

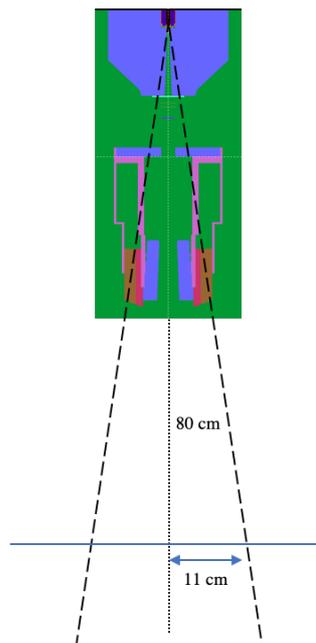


Figure 3.16. Schéma de la détermination de la séparation entre les deux sous-parties de la pièce modifiée

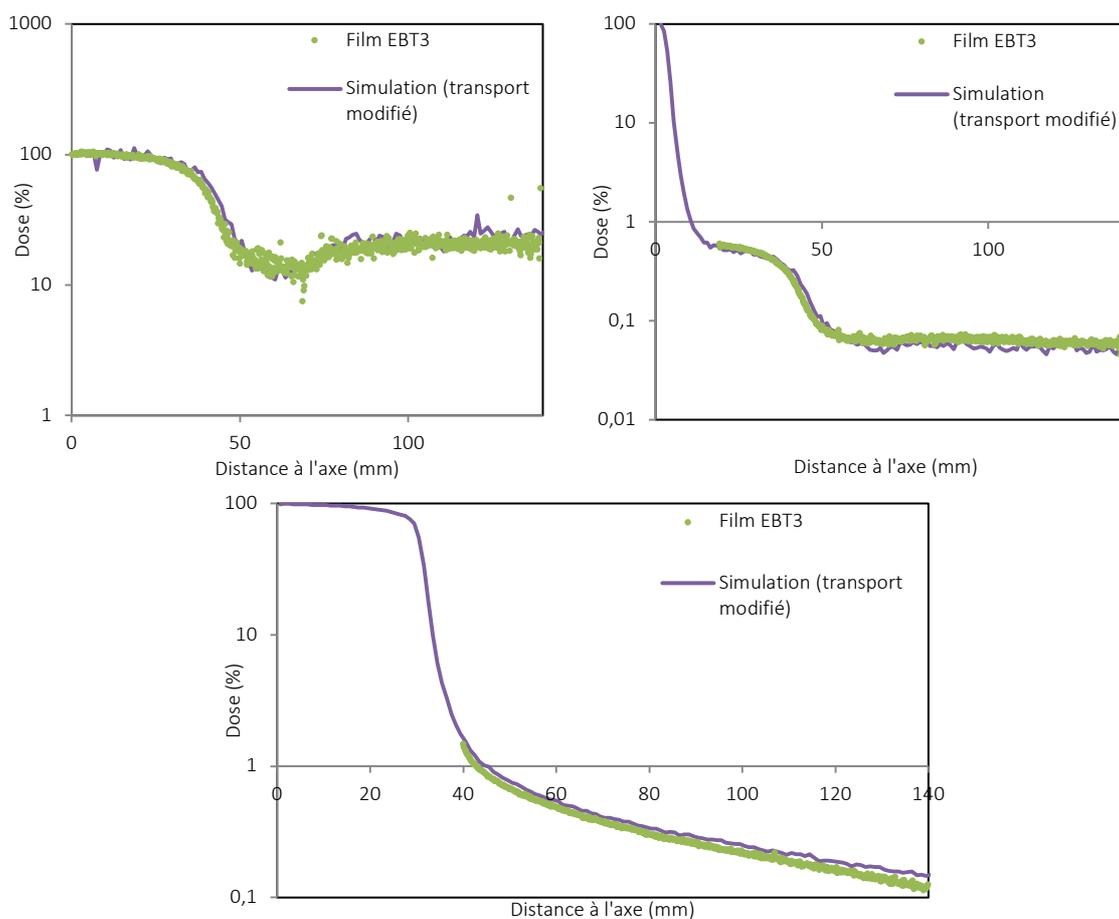


Figure 3.17. Profils de dose calculés avec les pièces additionnelles et le paramètre de transport des photons modifié pour le collimateur plein (en haut à gauche), le collimateur de 5 mm (en haut à droite) et de 60 mm (en bas) et comparés avec les mesures par films EBT3

**Tableau 3.2.** Différences de dose relative entre les profils calculés après ajustement du paramètre de transport dans l'enveloppe et mesurés avec des films EBT3

Taille de collimateur	Différence moyenne	Écart-type $\sigma$ des différences	Gamme des différences
Collimateur plein	8,65%	16,3%	-25,3% à 65,3%
5 mm	-12,2%	0,147%	-28,3% à 14,8%
60 mm	15,0%	1,98%	4,52% à 32,6%

Cet ajustement est le réglage final utilisé dans toute la suite de cette étude. Il a été reproduit de manière identique pour toutes les tailles de collimateur étudiées ainsi que pour le collimateur plein. Les autres paramètres de transport dans les deux parties de ce composant ont été gardés identiques à la simulation initiale.

## ii. Validation de l'extension de la simulation

Afin de s'assurer de la validité du modèle, des comparaisons entre la simulation Monte Carlo et la mesure ont été réalisées pour les collimateurs utilisés pour l'ajustement (collimateur plein, 60 mm et 5 mm), d'une part, dans le champ, et, d'autre part, à des profondeurs différentes de celles de l'ajustement. Enfin, les profils obtenus par simulation ont été comparés à ceux mesurés pour d'autres tailles de collimateurs.

Les profils de dose dans le champ obtenus à 1,5 cm de profondeur pour les collimateurs de 60 mm et de 5 mm avec la géométrie initiale et avec le modèle final (ajout de l'enveloppe et modification du paramètre de transport) sont représentés en [Figure 3.18](#). L'incertitude statistique maximale (2 sigma) obtenue est de 15,8% pour le collimateur de 5 mm en raison du faible pas utilisé pour l'enregistrement de la dose avec cette petite taille de champ. L'ajustement du transport des photons dans l'élément de l'enveloppe additionnelle n'a pas engendré de modification des profils dans le champ d'irradiation. La moyenne des différences de dose sur les profils est de 0,340% ( $\sigma=2,09\%$ ) et de 0,826% ( $\sigma=4,57\%$ ) pour le collimateur de 5 mm et de 60 mm respectivement. Ces différences ont été évaluées jusqu'à 5 mm de l'axe pour le collimateur de 5 mm et jusqu'à 35 mm de l'axe pour le collimateur de 60 mm. Ce résultat confirme que la simulation étendue à la détermination de la dose hors champ dans ce chapitre reste valable pour la modélisation de la dose dans le champ ajustée dans les travaux précédents.

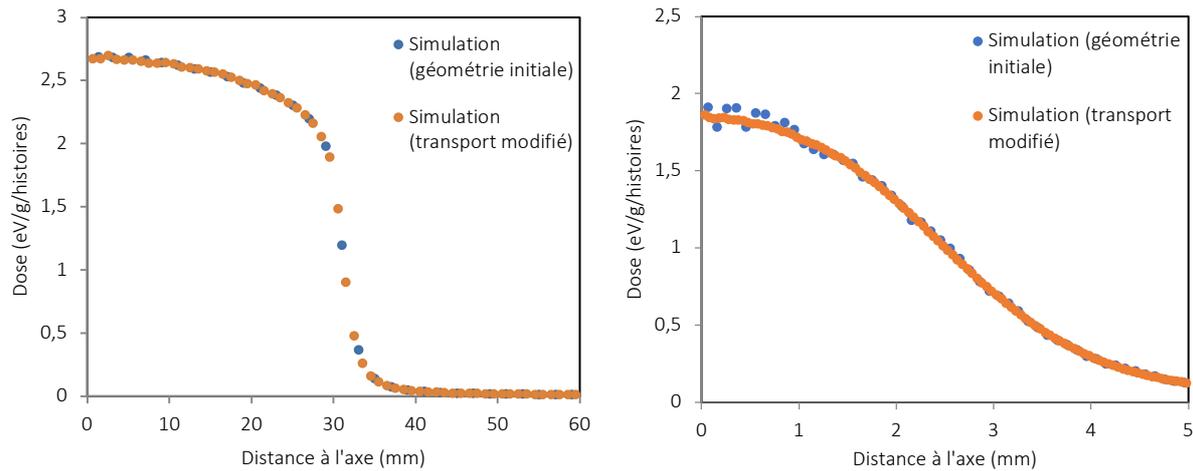


Figure 3.18. Profils de dose calculés dans le faisceau avec la simulation PENELOPE avec et sans l'ajout des pièces de l'enveloppe dans la géométrie et avec la modification ajustée du paramètre de transport de particules pour le collimateur de 60 mm (gauche) et de 5 mm (droite)

La Figure 3.19 présente la comparaison entre les profils calculés avec la simulation PENELOPE ajustée et ceux mesurés avec la chambre Farmer et les films EBT3 pour différentes tailles de collimateurs comprises entre 40 mm et 7,5 mm à une profondeur de 1,5 cm dans l'eau. Ces profils de dose sont représentés jusqu'à 140 mm de l'axe. La modification du transport dans le matériau entourant le collimateur secondaire permet de reproduire les mesures par films et par chambre d'ionisation avec la simulation Monte-Carlo pour toutes les tailles de collimateurs étudiées. Les différences moyennes de dose entre les profils calculés et mesurés par film, les écart-types des différences et la gamme de ces différences sont présentés dans le Tableau 3.3. Les écart-types sont plus importants pour les plus petites tailles de collimateur en raison de la plus importante dispersion des données mesurées avec les films pour ces tailles de champ. Les différences de dose relatives obtenues à 135 mm de l'axe entre la simulation et les mesures par films EBT3 sont de 4,91% pour le collimateur de 40 mm, de -18,2% pour le collimateur de 12,5 mm, de 5,43% pour le collimateur de 10 mm et de 1,38% pour le collimateur de 7,5 mm.

Tableau 3.3. Différences de dose relative entre les profils calculés après ajustement du transport dans l'enveloppe et mesurés avec des films EBT3

Taille de collimateur	Différence moyenne	Écart-type $\sigma$ des différences	Gamme des différences
40 mm	4,56%	7,64%	-12,9% à 29,0%
12,5 mm	4,59%	14,9%	-26,7% à 56,1%
10 mm	6,93%	11,1%	-19,4% à 55,2%
7,5 mm	3,59%	15,8%	-26,0% à 55,7%

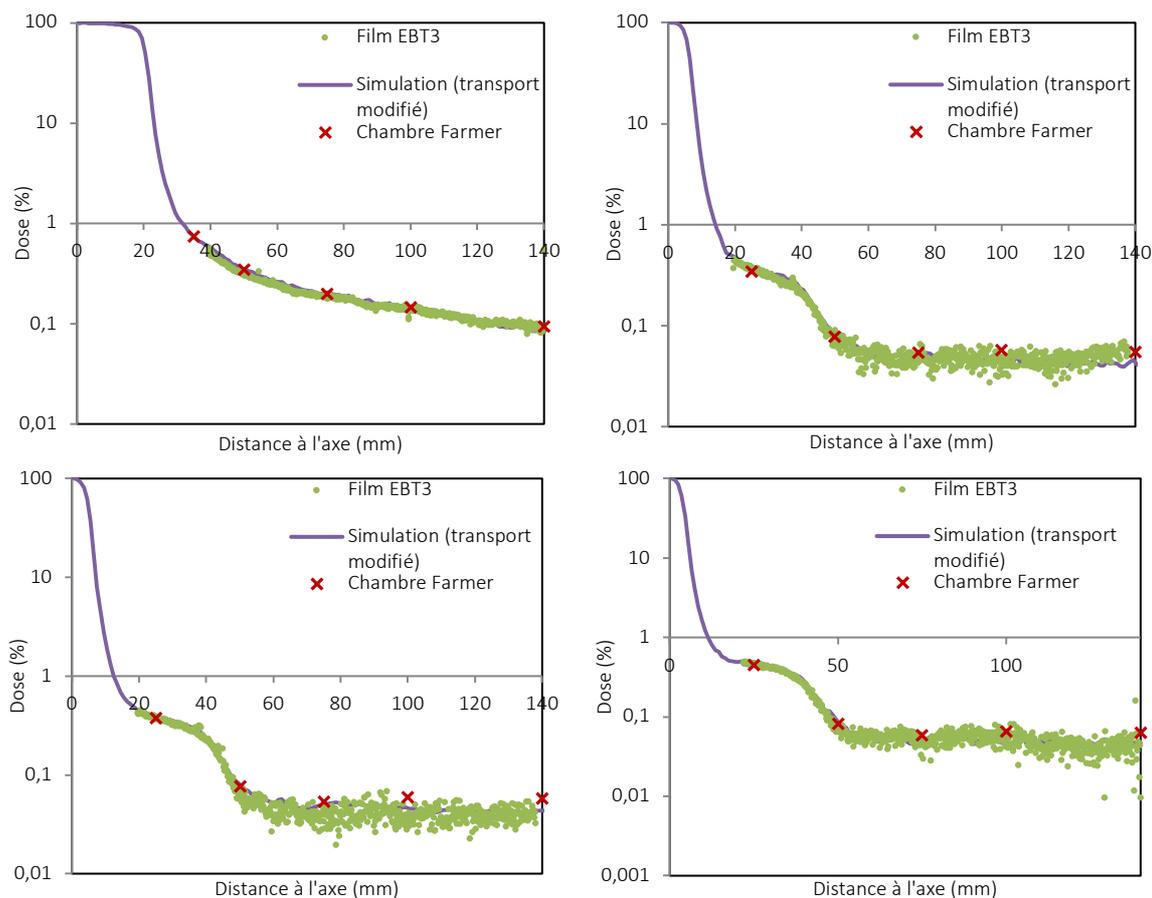


Figure 3.19. Profils de dose calculés avec l'enveloppe additionnelle et le transport des photons modifiés pour les collimateurs de 40 mm (en haut à gauche), de 12,5 mm (en haut à droite), de 10 mm (en bas à gauche) et de 7,5 mm (en bas à droite) et comparés avec les mesures par films EBT3 et chambre Farmer

La Figure 3.20 représente les profils de dose obtenus à deux profondeurs différentes dans l'eau (0,5 cm et 5 cm) pour les collimateurs de 60 mm et de 5 mm avec la simulation Monte-Carlo ajustée. Les incertitudes statistiques de la simulation Monte-Carlo (2 sigma) sont comprises entre 1% et 8,6% pour le collimateur de 60 mm et entre 1% et 16% pour le collimateur de 5 mm en fonction du niveau de dose. Ces profils sont comparés avec les mesures réalisées avec les films EBT3 et la chambre Farmer 30013. Un bon accord est observé entre la réponse hors champ des films EBT3 et de la chambre Farmer pour les deux profondeurs étudiées. En effet, les différences relatives moyennes sont de 20,4%, 4,95%, 12,0% et 13,1% pour le collimateur de 60 mm (profondeur de 0,5 cm), le collimateur de 5 mm (profondeur de 0,5 cm), le collimateur de 60 mm (profondeur de 5 cm) et le collimateur de 5 mm (profondeur de 5 cm) respectivement. Les profils obtenus par le calcul reproduisent également bien les mesures pour les deux profondeurs et pour les deux tailles de champ. Le Tableau 3.4 résume les différences relatives de dose obtenues entre les profils mesurés et calculés. A la profondeur de 0,5 cm, les différences de dose relatives obtenues entre la simulation Monte-Carlo et les mesures par film à 135 mm de l'axe sont de 18,7% pour le collimateur de 60 mm et de -7,2% pour le collimateur de 5 mm. Pour les profils réalisés à 5 cm sous la surface, les différences à 135 mm en dehors de l'axe atteignent 20,4% pour le collimateur de 60 mm et -14,6% pour le collimateur de 5 mm.

Le bon accord obtenu à proximité de la surface (à la profondeur de 0,5 cm) assure que les rayonnements provenant de la tête de l'accélérateur (diffusé et fuite de la tête) sont correctement prises en compte. En effet, la dose hors champ délivrée au-dessus de la profondeur  $d_{\max}$  du faisceau est augmentée par la contribution des électrons de contamination provenant de la tête [Kry *et al.*, 2017]. De

plus, le bon accord à différentes profondeurs confirme que l'atténuation du rayonnement hors champ dans l'eau est correctement reproduite par la simulation Monte-Carlo. Comme l'atténuation du rayonnement dans un milieu dépend à la fois des propriétés de ce milieu et du spectre en énergie de ce rayonnement, ce résultat montre que l'énergie du rayonnement hors champ modélisé est similaire à la réalité.

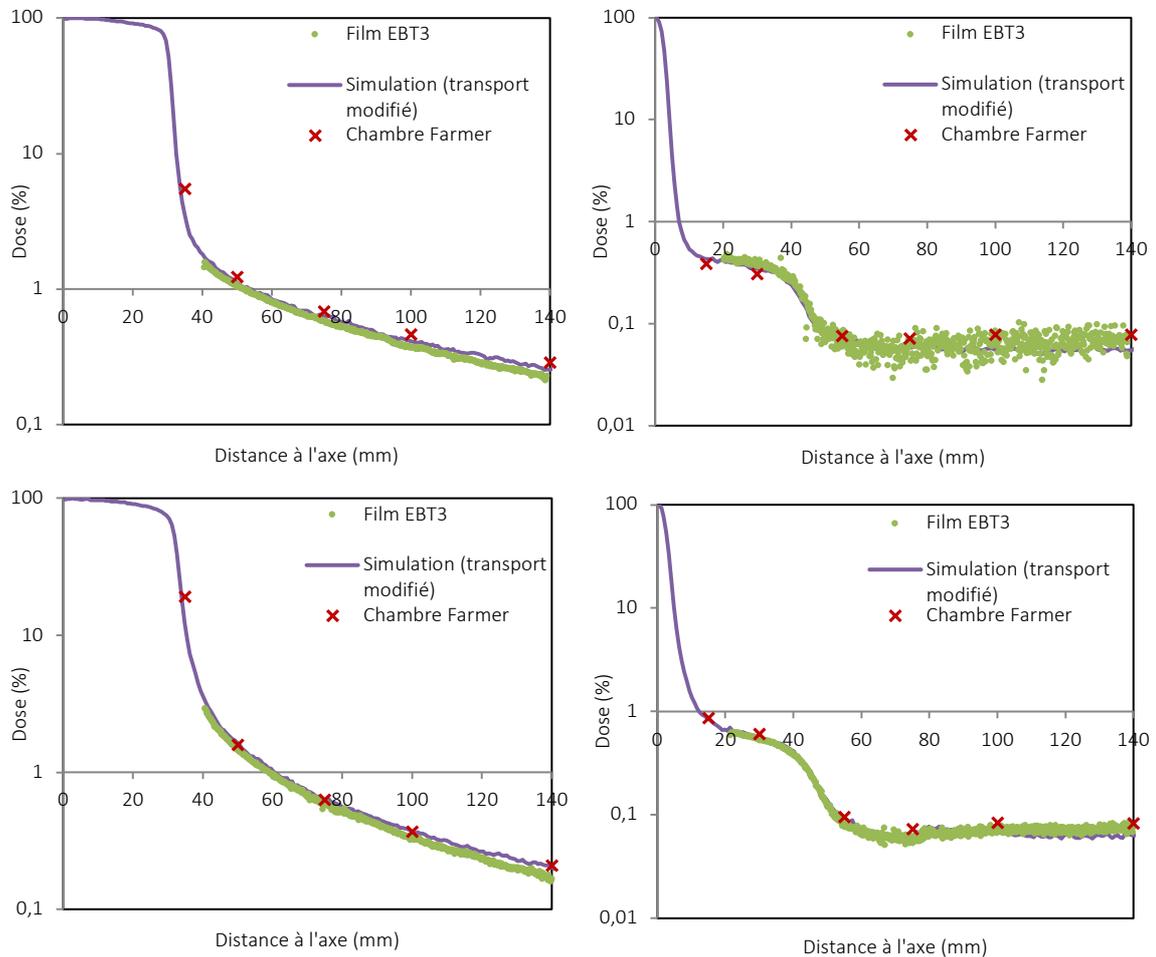


Figure 3.20. Profils calculés avec la simulation Monte Carlo en appliquant la modification du transport des photons dans l'enveloppe et mesurés avec des films EBT3 et une chambre Farmer à la profondeur de 0,5 cm (en haut) et de 5 cm (en bas) pour les collimateurs de 60 mm (gauche) et de 5 mm (droite)

Tableau 3.4. Différences de dose relative entre les profils calculés après ajustement du transport dans l'enveloppe et mesurés avec des films EBT3

Taille de collimateur	Profondeur de 0,5 cm		Profondeur de 5 cm	
	Différence moyenne	Écart-type $\sigma$	Différence moyenne	Écart-type $\sigma$
60 mm	10,1%	3,74%	12,1%	4,11%
5 mm	-4,47%	20,4%	-0,609%	10,3%

### iii. Validité du modèle Monte-Carlo

A une distance donnée de l'axe du faisceau, les niveaux de dose plus importants obtenus avec les collimateurs les plus larges en comparaison avec les petites tailles de champ sont en accord avec les données de la littérature [Delaby *et al.*, 2017 ; Petti *et al.*, 2006]. Cependant, il est important de rappeler que les niveaux de dose obtenus en dehors de l'axe sont hautement dépendant du type de collimation secondaire utilisée pour façonner le faisceau. En effet, [Delaby *et al.*, 2017] ont montré que le système de collimation Iris™ diminue d'un facteur 3 la dose délivrée à 15 cm de la limite du PTV en comparaison avec les collimateurs fixes. De plus, la version du Cyberknife a également un impact sur les doses délivrées à distance du champ : [Chuang *et al.*, 2008] rapportent que l'installation du nouveau blindage patient à l'intérieur de la tête du Cyberknife (disponible sur le Cyberknife VSI du CFB) a diminué les doses périphériques jusqu'à 30 cm de la cible d'au maximum 59%. Ainsi, le modèle Monte-Carlo du Cyberknife développé dans cette étude est seulement valide pour le cas particulier du Cyberknife du CFB. Une limitation de notre modèle est qu'il n'est pas représentatif d'autres systèmes Cyberknife ou d'autres collimations. Néanmoins, la méthodologie mise en œuvre dans ce travail, consistant à modifier le transport des particules pour prendre en compte l'atténuation induite par des éléments non modélisés, peut être utilisée pour la modélisation d'autres modèles de Cyberknife. Pour la modélisation d'autres Cyberknife 1000 UM/min, la source primaire d'électron doit être ajustée spécifiquement en comparaison à des mesures. Il serait donc intéressant d'étudier si l'ajustement du paramètre de transport réalisé dans ce travail pourrait être appliqué dans d'autres cas.

### d. Spectres en énergie de la dose périphérique

Les spectres en énergie obtenus à 12 cm de l'axe du faisceau à 1,5 cm de profondeur après application de l'ajustement du transport des photons dans la pièce de l'enveloppe sont représentés en Figure 3.21. Les spectres, initialement obtenus en termes de décompte (1/eV/particules source), ont été chacun normalisés à leur maximum sur cette représentation. En effet, le nombre de particules atteignant le matériau de détection étant nettement plus important pour le collimateur de 60 mm que pour le collimateur de 5 mm, la normalisation a été nécessaire afin de pouvoir comparer visuellement les deux spectres. L'énergie moyenne obtenue à 12 cm de l'axe pour le collimateur de 60 mm est de  $2,5 \cdot 10^2$  keV tandis que l'énergie moyenne calculée pour le collimateur de 5 mm est de 1,32 MeV. L'allure des deux spectres montre également que la proportion de photons de haute énergie atteignant la cuve à distance du faisceau est plus importante pour la plus petite taille de champ. Ce résultat suggère qu'à cette distance la proportion de photons de haute énergie provenant de la tête de l'accélérateur est nettement plus importante pour le plus petit collimateur que pour la plus grande taille de champ. En effet, les fuites provenant de la tête sont constituées de particules de haute énergie transmises à travers les différents éléments de blindage et d'enveloppe de l'accélérateur. En revanche, pour le plus large collimateur, le rayonnement hors champ est constitué en plus grande partie de photons de basse énergie qui proviennent directement de l'intérieur du fantôme. En effet, ces photons sont diffusés en dehors du « volume diffusant », c'est-à-dire du volume défini par le faisceau primaire dans le fantôme, après une ou plusieurs interactions Compton [Chofor *et al.*, 2012 ; Edwards and Mountford, 2004 ; Chofor *et al.*, 2011]. La fluence de particules diffusées plus importante à proximité des faisceaux larges est également confirmée dans le travail de [Francescon *et al.*, 2017]. Leur étude porte sur le Cyberknife M6 et montre une diminution de l'énergie moyenne des photons de 1,7 MeV sur l'axe à 1,5 MeV pour une distance hors axe de 2,5 fois le rayon du faisceau pour le collimateur de 5 mm et de 1,5 MeV à 0,2 MeV pour le collimateur de 60 mm.

Le pic observable à 511 keV sur les spectres en énergie est dû au phénomène de création de paires ayant lieu pour des photons d'énergie supérieure à 1,022 MeV qui engendre la création d'un doublet (e-, e+). Les particules créées réagissent alors avec des électrons du milieu par annihilation en générant une paire de photons de 511 keV. La plus grande proportion de création de paires obtenue pour

le collimateur de 5 mm confirme également la présence en plus grand nombre de particules de très haute énergie dans le rayonnement atteignant le matériau de détection à 12 cm de l'axe.

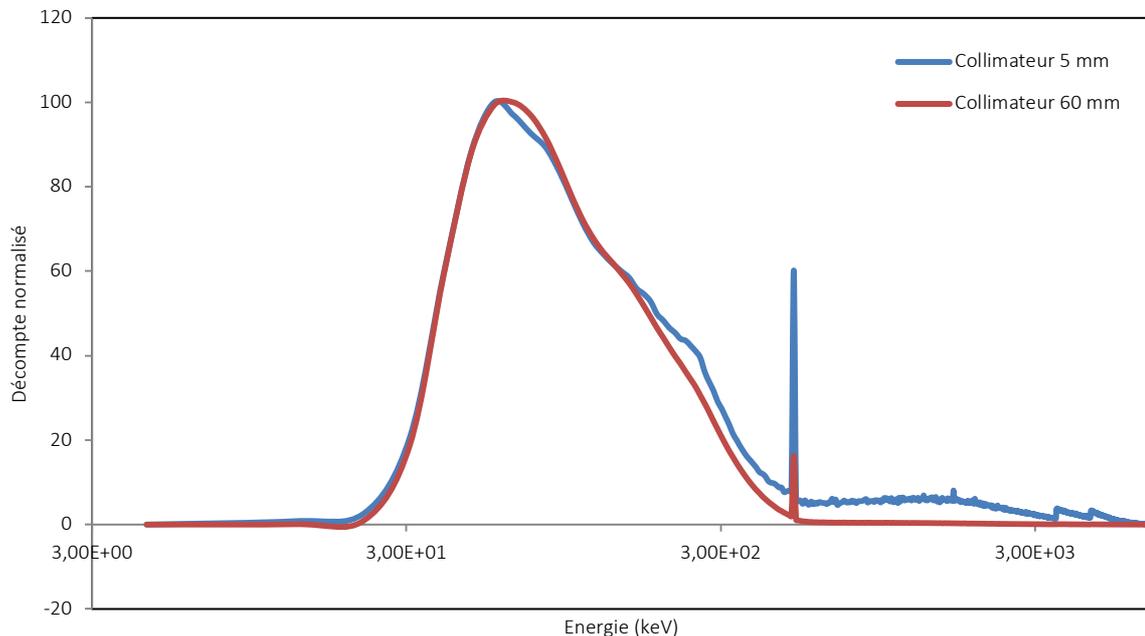


Figure 3.21. Spectres en énergie des photons calculés à 12 cm de l'axe et à 1,5 cm de profondeur pour les collimateurs de 60 mm et de 5 mm en appliquant dans la simulation PENELOPE l'ajustement du transport dans la géométrie

#### e. Évaluation de la diode E 60017 pour la détermination de la dose hors champ

La Figure 3.22 présente la comparaison entre les profils de dose obtenus avec la simulation PENELOPE ajustée et mesurés avec la diode 60017 pour les collimateurs de 60 mm et 5 mm aux profondeurs de 1,5 cm et de 5 cm. Les différences de dose obtenues entre les profils calculés et mesurés avec la diode sont résumées dans le Tableau 3.5. Les résultats obtenus permettent de mettre en évidence la surestimation de la dose périphérique obtenue avec la diode. Cette surestimation atteint 65% en comparaison avec le film EBT3 pour le collimateur de 60 mm (48% à 125 mm de l'axe) et jusqu'à 28% pour le collimateur de 5 mm à 1,5 cm de profondeur (27% à 125 mm de l'axe). A 5 cm sous la surface, la surestimation atteint 56% à 125 mm de l'axe pour le collimateur de 60 mm et 29% pour le collimateur de 5 mm. Cette surestimation est due à la composition de cette diode qui comporte des matériaux présentant des numéros atomiques élevés comme le silicium [Kry *et al.*, 2017 ; Documentation PTW Diode E]. Elle est plus importante pour les grandes tailles de champ pour lesquelles le rayonnement hors champ provenant du diffusé interne a une plus faible énergie moyenne. Les écarts entre la dose mesurée avec la diode et la dose calculée sont plus importants dans la partie du profil la plus éloignée de l'axe. Pour finir, la surestimation observée pour la diode 60017 est également plus importante lorsque la profondeur augmente due à la plus grande contribution des photons diffusés de basse énergie avec l'augmentation de la taille de champ et du volume diffusant avec la profondeur. Ces résultats sont en accord avec les spectres en énergie obtenus à distance de l'axe.

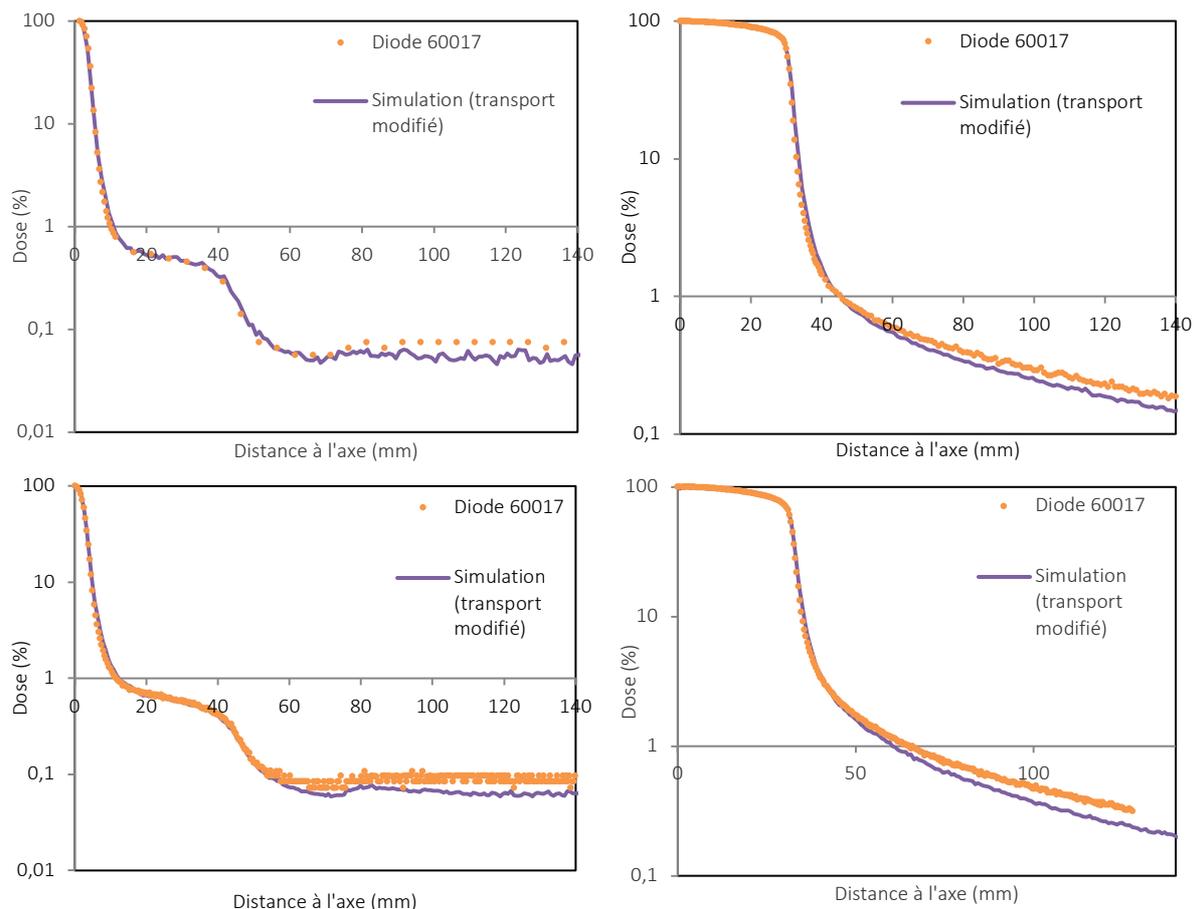


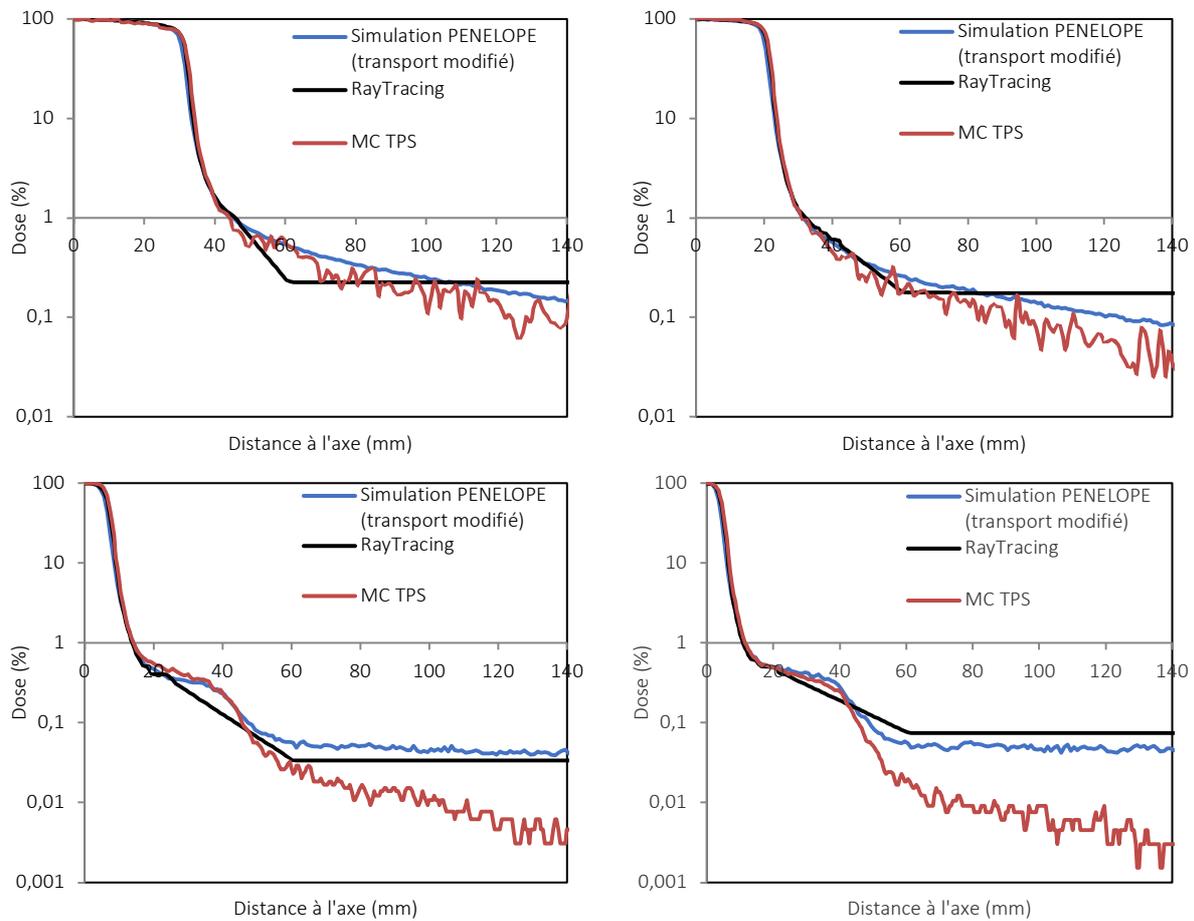
Figure 3.22. Profils de dose calculés avec la simulation PENELOPE étendue et mesurés avec la diode PTW 60017 pour le collimateur de 5 mm (gauche) et de 60 mm (droite) à 1,5 cm de profondeur (haut) et à 5 cm de profondeur (bas)

Tableau 3.5. Différences de dose relative entre les profils calculés avec la simulation PENELOPE étendue et mesurés avec la diode 60017

Taille de collimateur	Profondeur de 1,5 cm				Profondeur de 5 cm			
	Différence moyenne	Écart-type $\sigma$						
	A partir de 40 mm de l'axe		A partir de 60 mm de l'axe		A partir de 20 mm de l'axe		A partir de 60 mm de l'axe	
60 mm	16,1%	7,33%	18,7%	4,71%	21,7%	10,1%	30,2%	4,73%
5 mm	25,7%	18,6%	33,8%	16,0%	25,6%	18,0%	38,9%	12,6%

### 3.2. Évaluation du TPS Multiplan pour l'évaluation des doses hors champ

Les demi-profils de dose calculés dans l'eau à 1,5 cm de profondeur, pour les collimateurs de 60 mm, 40 mm, 12,5 mm, 7,5 mm et 5 mm, avec le TPS Multiplan en utilisant les deux algorithmes disponibles (RayTracing et MC TPS) sont représentés en Figure 3.23. Ces profils sont comparés aux valeurs obtenues avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE avec le transport des photons ajusté dans le matériau de l'enveloppe additionnelle. Les variations des différences de dose relatives entre les profils calculés avec les deux algorithmes du TPS et la simulation PENELOPE à la profondeur de 1,5 cm sont représentées en Figure 3.24 pour les collimateurs de 5 mm (à partir de 20 mm de l'axe) et de 60 mm (à partir de 40 mm de l'axe).



*Suite de la figure sur la page suivante*

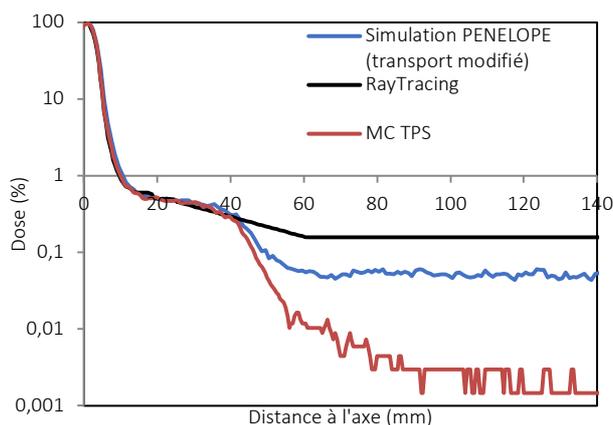


Figure 3.23. Demi-profil calculés avec la simulation PENELOPE (avec le transport des photons ajustés dans l'enveloppe additionnelle) et les deux algorithmes du TPS Multiplan (RayTracing et MC TPS) pour le collimateur de 60 mm (coin supérieur gauche), 40 mm (coin supérieur droit), 12,5 mm (coin inférieur gauche), 7,5 mm (coin inférieur droit) et 5 mm (bas) à 1,5 cm de profondeur

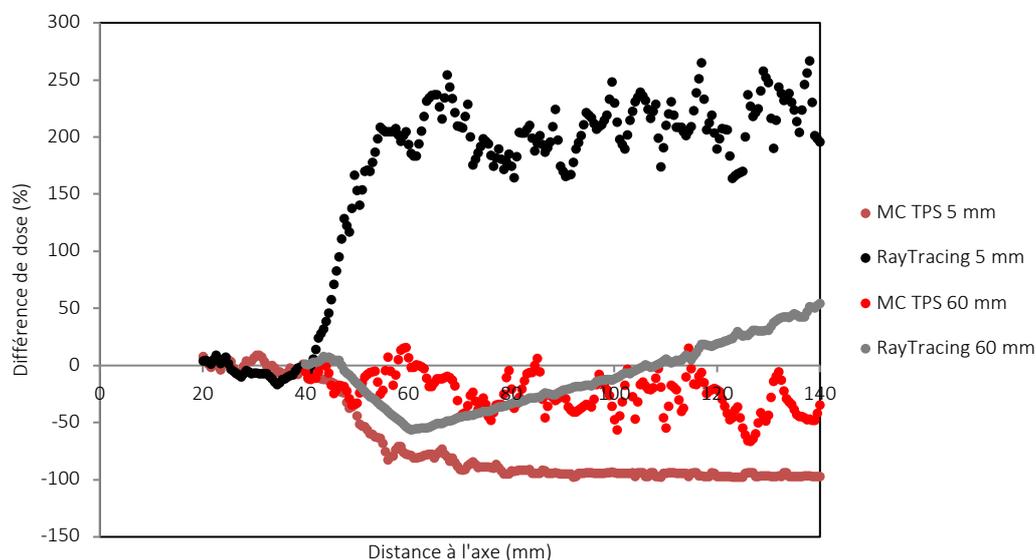
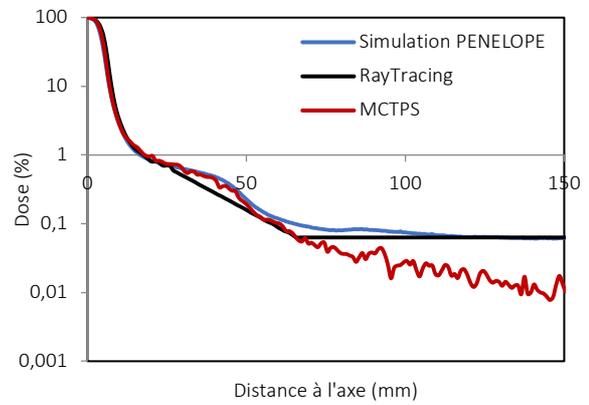
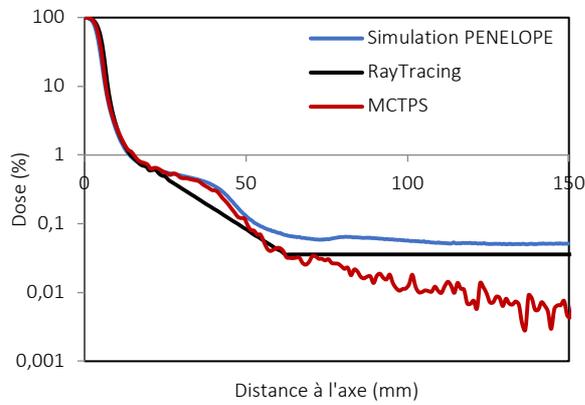
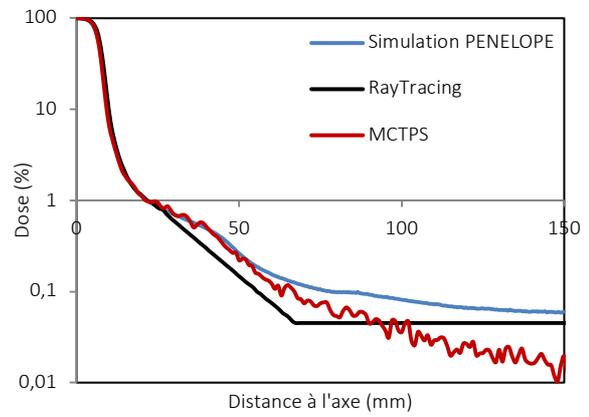
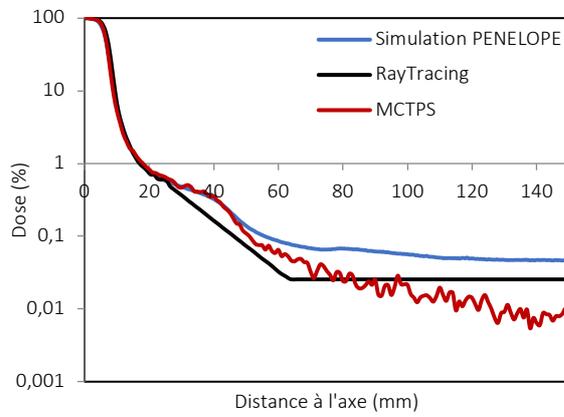
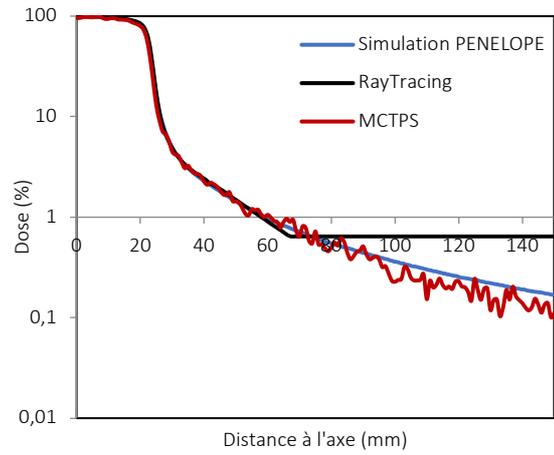
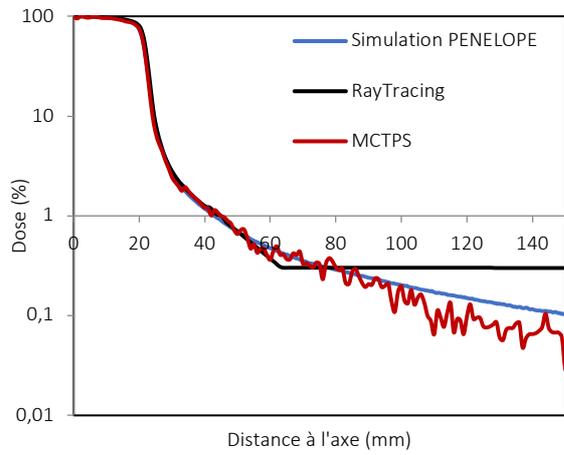
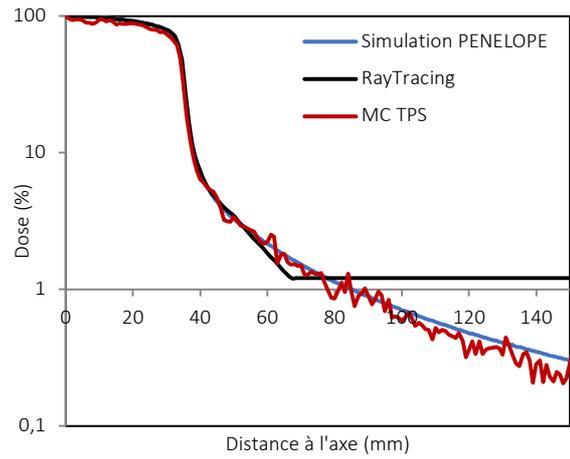
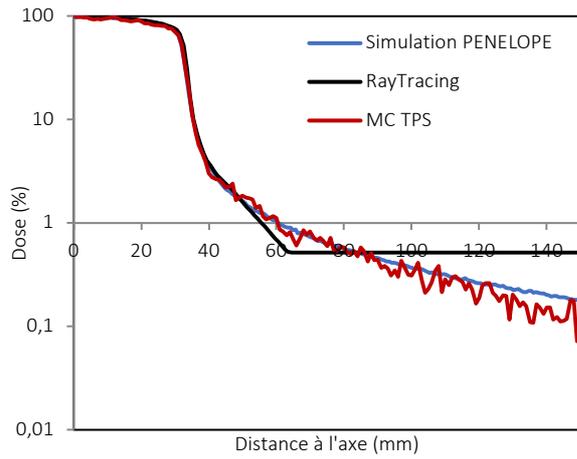


Figure 3.24. Variations des différences de dose relatives obtenues entre les profils calculés avec les deux algorithmes du TPS et la simulation PENELOPE à la profondeur de 1,5 cm pour les collimateurs de 5 mm et de 60 mm

La Figure 3.25 représente les profils de dose calculés avec la simulation PENELOPE étendue pour la détermination des doses hors champ et avec les deux algorithmes du TPS pour différentes tailles de collimateurs à 5 et 10 cm de profondeur.



*Suite de la figure sur la page suivante*

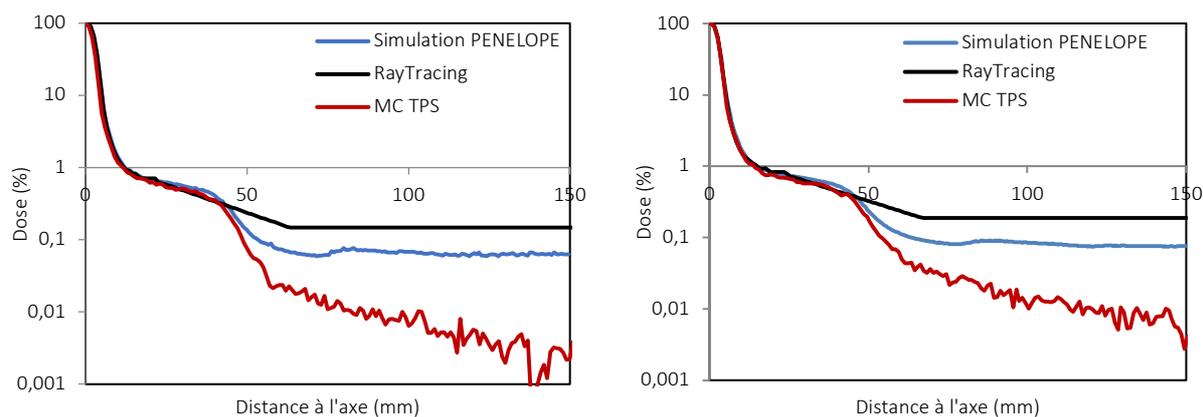


Figure 3.25. Profils calculés avec les deux algorithmes du TPS Multiplan et avec la simulation PENELOPE étendue à 5 cm de profondeur (gauche) et à 10 cm de profondeur (droite) pour les collimateurs de 60 mm, 40 mm, 12,5 mm, 7,5 mm et 5 mm (de haut en bas)

Ces résultats permettent de mettre en évidence que l'évaluation de la dose hors champ fournie par le TPS Multiplan est incorrecte. Pour des profondeurs de 5 cm et de 10 cm dans l'eau, on obtient les mêmes tendances qu'à la profondeur du maximum de dose (1,5 cm).

L'algorithme RayTracing modélise correctement la dose dans le champ mais approxime la dose délivrée en dehors du champ par une valeur constante à partir de 60 mm de l'axe. La valeur constante de dose obtenue (Figure 3.23) est différente pour chaque taille de collimateur et aucune tendance particulière n'est observée avec la taille de champ. On peut observer qu'au-delà des profils mesurés pour la mise en service de l'accélérateur et la recette du TPS (s'étendant jusqu'à 50 mm de l'axe pour les collimateurs plus large que 20 mm et jusqu'à 30 mm pour les autres selon les recommandations du constructeur [Documentation Accuray]), les profils de doses calculés ne reproduisent pas ceux obtenus avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE. Les différences de dose moyennes sont de -9,09% ( $\sigma=29,8\%$ ) pour le collimateur de 60 mm et de 160% ( $\sigma=87,2\%$ ) pour le collimateur de 5 mm. Les différences de dose atteignent au maximum 54,7% et 267% pour les collimateurs de 60 mm et de 5 mm respectivement. En réalité, RayTracing utilise directement les mesures pour évaluer les distributions de dose. Ainsi, au-delà des profils mesurés cet algorithme réalise, jusqu'à 60 mm de l'axe, une extrapolation des données mesurées basée sur une loi exponentielle. Pour les distances supérieures à 60 mm de l'axe, RayTracing recopie la valeur de dose obtenue à 60 mm de l'axe [Documentation Accuray]. Cet algorithme sous- ou surestime hors champ en comparaison avec les mesures de manière différente en fonction du collimateur et de la distance à l'axe mais aussi de la profondeur. RayTracing ne reproduit pas non plus correctement la variation de la dose avec la distance en dehors du faisceau. Une recommandation pratique, déduite de ces résultats, permettant de calculer des distributions de dose hors champ plus précises avec cet algorithme est d'étendre les mesures de profils jusqu'à la distance maximale autorisée, c'est-à-dire jusqu'à 60 mm de l'axe lors de la mise en service de l'appareil. Cela permettrait d'assurer un meilleur accord entre les doses mesurées et calculées jusqu'à cette distance. Enfin, pour les plus petites tailles de champ, la valeur constante de dose basée sur le dernier point de mesure reproduirait de manière plus fidèle les niveaux de dose obtenus avec notre simulation Monte-Carlo, car pour ces collimateurs la dose calculée au-delà de 60 mm de l'axe est quasiment constante (Figure 3.23 et Figure 3.25). L'approximation de la dose hors champ par recopie de la dernière valeur estimée n'est pas spécifique aux algorithmes de calcul basés sur des mesures. En effet, [Taylor *et al.*, 2010] montrent une importante surestimation des doses calculées par l'algorithme de type « pencil beam » d'iPlan à partir de 6 cm de l'axe en raison d'un plateau de dose.

Le deuxième algorithme, MC TPS, basé sur un code Monte-Carlo simplifié a tendance à sous-estimer les doses périphériques pour toutes les tailles de collimateur et de manière plus importante lorsque la taille de champ diminue (Figure 3.23, Figure 3.24 et Figure 3.25). Cette sous-estimation atteint

au maximum -97,4% à 140 mm pour le collimateur de 5 mm et -66,3% pour le collimateur de 60 mm à 1,5 cm de profondeur. Les différences de dose entre l'algorithme MC TPS et la simulation Monte-Carlo PENELOPE augmentent avec la distance à l'axe. Les différences de dose moyenne sont de -23,9% ( $\sigma=16,9\%$ ) pour le collimateur de 60 mm et de -68,7% ( $\sigma=37,9\%$ ) pour le collimateur de 5 mm. Ce résultat est en accord avec les données présentées dans la littérature [Joosten *et al.*, 2011 ; Howell *et al.*, 2010a ; Qi *et al.*, 2017 ; Joosten *et al.*, 2013]. [Schneider *et al.*, 2014] rapportent notamment que l'algorithme MC TPS de Multiplan sous-estime de 40% les doses délivrées à 10 cm du bord du PTV, cette valeur étant valide uniquement pour leur plan de traitement particulier. Ils montrent également que cette surestimation atteint un facteur 60 à 40 cm du PTV dans ce cas. En effet, le rayonnement diffusé de la tête et les fuites ne sont souvent pas correctement modélisés dans les TPS. Ainsi, d'importantes différences de dose sont observables en comparaison avec une détermination effectuée avec une simulation Monte-Carlo complète. Ces différences sont d'autant plus importantes dans les régions où la contribution des rayonnements secondaires est importante c'est-à-dire à la périphérie des faisceaux de petites dimensions ou à distance de l'axe de faisceau. Ce rayonnement peut contribuer à plus de 40% de la dose hors champ : [Joosten *et al.*, 2013] rapportent notamment que la mauvaise prise en compte de ce rayonnement peut induire des différences atteignant 70% même pour des organes proches de la zone traitée. [Qi *et al.*, 2017] montrent également une importante sous-estimation de 100% pour des organes situés à distance. En ce qui concerne l'algorithme MC TPS, le diffusé de la tête n'est pas modélisé et les fuites provenant de la tête de l'accélérateur sont prises en compte de manière incomplète. En effet, les fuites à travers le collimateur secondaire et les matériaux enveloppant la ligne du faisceau sont modélisées jusqu'à 50 mm en dehors du bord de l'ouverture (à une distance de la source de 80 mm). Au-delà de cette distance, seul le diffusé interne est pris en compte dans le calcul de dose. Cependant, dans notre étude, l'importante différence dans l'évaluation du TPS pour les doses hors champ en fonction de la taille du collimateur a été clairement mise en évidence. En effet, pour la taille de collimateur la plus importante (60 mm), la dose hors champ calculée avec l'algorithme MC TPS jusqu'à 14 cm de l'axe est proche de la dose obtenue avec notre simulation PENELOPE. Cette similitude montre notamment que MC TPS modélise correctement la diffusion des particules ayant pour origine les interactions au sein du volume irradié par le faisceau primaire. Ces particules sont en effet prédominantes à ces distances de l'axe pour les faisceaux larges comme les résultats précédents l'ont montré. La variation de l'erreur du TPS avec la taille du collimateur induit que l'évaluation du TPS des doses délivrées aux tissus sains est particulièrement dépendante du plan de traitement (choix de la taille des collimateurs, distributions arbitraires des faisceaux non-coplanaires).

Dans le cas d'une petite tumeur traitée avec de petites tailles de collimateurs, les résultats présentés dans cette partie suggèrent que la dose délivrée aux tissus sains prédite par l'algorithme MC TPS sera largement sous-estimée même à proximité du volume cible. De plus, les fuites et le rayonnement diffusé provenant de la tête présentent une importance particulière pour le Cyberknife. En effet, la plupart des traitements avec cet accélérateur nécessite un nombre d'UM plus important qu'avec des techniques conventionnelles [Petti *et al.*, 2006] et la tête de l'accélérateur, qui est la source du rayonnement de fuite, est placée plus proche du patient par rapport à d'autres modalités [Petti *et al.*, 2006]. Ainsi, dans le but d'évaluer précisément les doses délivrées en dehors des faisceaux d'irradiation pour améliorer l'estimation des risques, des modèles détaillés des accélérateurs médicaux utilisés en clinique sont nécessaires pour s'assurer de modéliser correctement les rayonnements secondaires [Kry *et al.*, 2017].

#### **4. Conclusion**

Dans ce chapitre, un modèle Monte-Carlo du Cyberknife existant a été étendu avec succès pour la détermination des doses hors champ jusqu'à 14 cm de l'axe. Le modèle développé a été validé en comparaison avec des mesures par films radiochromiques et avec une chambre d'ionisation Farmer. Les profils de dose calculés ont également été comparés avec les mesures effectuées avec une diode et avec

l'évaluation du TPS Multiplan. Cette étude a permis de confirmer les limites du TPS pour évaluer précisément les doses à distance du faisceau et le défi que représentent les mesures correctes des rayonnements en périphérie des faisceaux de traitement dont l'énergie est plus basse qu'au sein des faisceaux. Le gain en précision d'une modélisation Monte-Carlo complète d'un accélérateur en comparaison à la détermination des doses hors champ fournies par les systèmes commerciaux a clairement été mise en évidence. Bien qu'il existe un autre modèle Monte-Carlo du Cyberknife dédié à la dose dans le champ d'irradiation [Araki, 2006], le modèle Monte-Carlo développé dans cette thèse est le premier modèle du Cyberknife étendu à la détermination des doses à distance de l'axe à notre connaissance.

Pour finir, le modèle développé dans ce travail peut être utile pour évaluer la corrélation entre les niveaux de dose reçus par les organes sains et le risque de développer des effets secondaires liés au traitement de radiothérapie. Ainsi, en utilisant ce modèle, l'estimation des risques peut être effectuée dans un volume incluant les différents faisceaux de traitement et une zone de 14 cm de rayon autour de chacun d'eux. Dans le cas d'un traitement de stéréotaxie avec le Cyberknife, l'utilisation d'un nombre important de faisceaux non-coplanaires [Petti *et al.*, 2006] augmente considérablement le volume de tissus compris dans les distances étudiées dans le cadre de cette étude. Un intérêt grandissant est notamment porté sur les effets des faibles doses sur le cerveau [Kovalchuk *et al.*, 2017]. Comme le Cyberknife est particulièrement indiqué pour les traitements de stéréotaxie intracrânienne, ce modèle Monte-Carlo pourrait être utilisé pour évaluer avec précision les doses délivrées au cerveau lors des traitements effectués avec cet accélérateur.

Dans le chapitre suivant, le modèle PENELOPE du Cyberknife est validé en trois dimensions en comparaison avec des mesures par film. Ensuite, la performance des algorithmes du TPS Multiplan pour la détermination des doses aux tissus sains est évaluée dans le cas d'un traitement d'un volume cible de petite taille. Enfin, le modèle est mis en application pour évaluer les doses délivrées aux tissus sains dans un traitement de la région pulmonaire effectué avec le Cyberknife.

# Chapitre 4

## EXTENSION DE LA VALIDATION DU MODELE MONTE-CARLO DU CYBERKNIFE ET MISE EN APPLICATION POUR LA DETERMINATION DES DOSES DELIVREES AUX TISSUS SAINS

### SOMMAIRE

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>139</b>
<b>2. EXTENSION DE LA VALIDATION DU MODELE MONTE-CARLO DU CYBERKNIFE POUR LA DETERMINATION DES DOSES HORS CHAMP ET EVALUATION DU TPS MULTIPLAN .....</b>	<b>139</b>
2.1. Matériel et méthodes.....	139
a. Démarche générale.....	139
b. Fantôme EasyCube et mesures par films EBT3.....	140
c. Simulation des plans de traitement avec le modèle Monte-Carlo PENELOPE.....	144
d. Analyse des données sur MatLab .....	154
2.2. Résultats et Discussion .....	157
a. Incertitudes statistiques des calculs de dose Monte-Carlo PENELOPE .....	157
b. Extension de la validation du modèle Monte-Carlo PENELOPE du Cyberknife .....	157
c. Evaluation des performances du TPS Multiplan.....	161
<b>3. MISE EN APPLICATION DU MODELE MONTE-CARLO PENELOPE DU CYBERKNIFE DANS UN CAS REALISTE D'UN TRAITEMENT STEREOTAXIQUE DE LA REGION PULMONAIRE .....</b>	<b>171</b>
3.1. Matériel et Méthodes.....	171
a. Le traitement pulmonaire au Cyberknife au CFB.....	171
b. Déroulé expérimental de l'étude .....	172
c. Modélisation du plan de traitement avec le code Monte-Carlo PENELOPE.....	177
d. Traitement et analyse des données .....	178
3.2. Résultats et Discussion .....	180
a. Incertitudes statistiques de la simulation Monte-Carlo PENELOPE .....	180
b. Détermination des doses en 1D .....	181
c. Détermination des doses en 2D .....	182
d. Évaluation des doses aux organes.....	184
e. Conclusion .....	187
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>187</b>
ANNEXE 1 .....	189



## **1. Introduction**

Ce chapitre se concentre sur la mise en application du modèle Monte-Carlo PENELOPE du Cyberknife étendu à la détermination de la dose hors champ présenté dans le chapitre 3. Ce modèle a été validé précédemment en une dimension et en milieu homogène en comparaison à différents détecteurs.

Cette étude vise, dans un premier temps, à étendre la validation de la simulation numérique. Pour cela, les distributions de dose calculées dans un fantôme simple présentant des hétérogénéités ont été confrontées à des mesures réalisées avec des films radiochromiques EBT3. En plus de cette validation, le travail a consisté à évaluer les performances des algorithmes du TPS pour déterminer les doses délivrées aux tissus sains dans deux configurations mettant en œuvre différentes tailles de collimateurs. Dans un second temps, ce chapitre met en application le modèle Monte-Carlo du Cyberknife dans un cas réaliste de traitement stéréotaxique de la région pulmonaire. Les distributions de dose obtenues par simulation Monte-Carlo ont été comparées à celles mesurées avec les films radiochromiques et celles calculées par les algorithmes du TPS.

## **2. Extension de la validation du modèle Monte-Carlo du Cyberknife pour la détermination des doses hors champ et évaluation du TPS Multiplan**

### **2.1. Matériel et méthodes**

#### **a. Démarche générale**

Le premier objectif de cette étude est d'étendre la validation du modèle Monte-Carlo du Cyberknife développé dans le cadre de ce travail pour l'évaluation des doses aux tissus sains et présenté dans le chapitre 3. Cette validation est effectuée en comparant les doses calculées aux doses mesurées à l'aide de films radiochromiques dans un fantôme 3D simple présentant des hétérogénéités. Afin de se placer dans des conditions d'irradiation plus réalistes, des faisceaux de traitement obliques ont été planifiés avec le TPS Multiplan pour mimer un traitement de radiothérapie au Cyberknife.

Puis, les performances des algorithmes de calcul du TPS ont été évaluées sur le plan de traitement utilisé pour la validation. De plus, un volume cible de petite taille a été planifié avec le TPS et modélisé avec le code PENELOPE dans l'objectif de rendre compte de la précision du TPS lorsque de petites tailles de collimateurs sont utilisées.

La démarche générale utilisée est la suivante :

- 1) Choix du fantôme et acquisition des images CT,
- 2) Délimitation des structures et réalisation du plan de traitement sur le TPS Multiplan,
- 3) Préparation des films EBT3 selon le protocole rigoureux présenté dans le chapitre 2 et irradiation du fantôme avec les films selon les plans de traitement,
- 4) Génération du fantôme numérique voxélisé basé sur les images CT du fantôme avec le logiciel PRIMO,
- 5) Détermination des paramètres de la simulation Monte-Carlo PENELOPE afin de reproduire l'irradiation du fantôme planifiée avec le TPS,
- 6) Simulation des faisceaux de traitement avec le code de calcul PENELOPE,
- 7) Traitement des données extraites du TPS, des doses mesurées et des doses calculées avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE, avec MatLab
- 8) Comparaisons 1D, 2D et 3D entre les différents jeux de données.

## b. Fantôme EasyCube et mesures par films EBT3

### i. Préparation du fantôme

#### ❖ Configuration du fantôme

Dans cette étude, le fantôme utilisé est le fantôme EasyCube présenté dans le chapitre 2. La configuration mise en place a pour but de modéliser les hétérogénéités rencontrées dans la région anatomique pulmonaire. Le fantôme comprend ainsi deux inserts de faible densité de type poumon présentant un volume de 4 cm × 5 cm × 16 cm et de 2 cm × 5 cm × 16 cm respectivement (Figure 4.1). Six inserts de type os mesurant 1 cm × 1 cm × 16 cm ont également été placés dans le fantôme. Le reste du volume a été rempli avec des inserts de matériau RW3 équivalent-eau ; une plaque de ce matériau vient également fermer le fantôme. Dans cette configuration, neuf emplacements ont été choisis dans le but de positionner des films radiochromiques EBT3 de 16 cm × 16 cm. Ces positions sont indiquées par les flèches sur la Figure 4.1.

Ce fantôme comporte également 4 fiduciaires en étain incorporés dans des vis en plastique qui sont placées dans les coins des faces de l'EasyCube [Moignier, 2014]. Ces fiduciaires ont pour but de permettre le recalage spatial du fantôme avec le système d'imagerie du Cyberknife en salle de traitement.

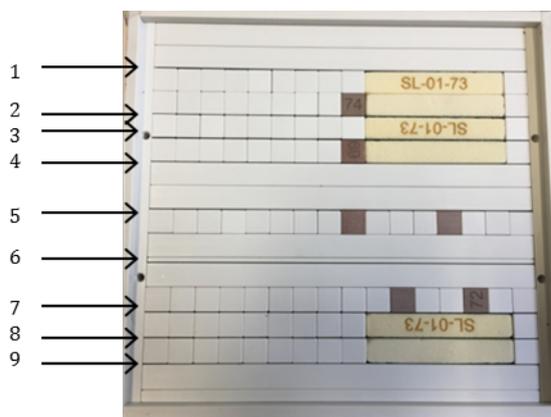


Figure 4.1. Configuration du fantôme EasyCube et emplacements des neuf films radiochromiques EBT3

#### ❖ Acquisition des images CT

Le fantôme a été scanné dans cette configuration avec le scanner Brilliance CT Big Bore du centre François Baclesse (CFB) de Caen. Pour cela, l'EasyCube, comprenant des films périmés aux emplacements décrits ci-dessus (Figure 4.1), a été placé sur la table de l'appareil dans l'orientation de la Figure 4.1 avec le haut du cube placé en « Tête » et les inserts « poumon » correspondant à la « gauche patient ». Des billes radio-opaques ont été positionnées au centre de trois faces du cube (antérieure, droite et gauche). Après alignement des billes sur les lasers de la salle, l'horizontalité de la table a été corrigée afin de s'assurer de la bonne verticalité des films. Cette étape a pour but de faciliter la comparaison des doses mesurées avec les doses calculées à partir des images CT effectuées *a posteriori*. L'acquisition a été réalisée avec un protocole de type « Crâne » en raison du volume du cube et avec une épaisseur de coupe de 1 mm. Les paramètres d'acquisition suivants ont été utilisés : 120 kV et 130 mAs. Deux reconstructions des projections ont ensuite été enregistrées avec des épaisseurs de coupe de 1 mm et de 2 mm. L'épaisseur de coupe de 1 mm est celle utilisée en pratique au CFB pour les traitements au Cyberknife. Les fichiers DICOM CT correspondant contiennent 399 coupes et 200 coupes pour les épaisseurs de coupe de 1 mm et de 2 mm respectivement. Chacune des coupes du CT mesure 40 cm × 40 cm avec une résolution de 512 × 512. Ainsi, les voxels mesurent 0,78125 mm × 0,78125 mm × 1 mm ou 2 mm. Une coupe du scanner CT du fantôme est représentée sur la Figure 4.2.

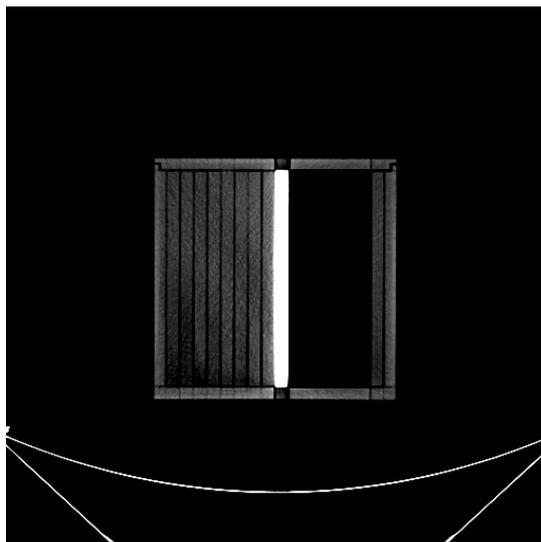


Figure 4.2. Coupe du fantôme EasyCube extraite des fichiers DICOM CT

## ii. Planification des traitements

### ❖ *Délimitation des structures*

Les images CT du fantôme avec l'épaisseur de coupe de 1 mm ont été importées dans le TPS Multiplan afin de réaliser la planification des traitements sur le Cyberknife. Deux jeux de structures ont été réalisés sur ces images.

Entre ces deux jeux, seule la structure cible PTV diffère. Une première configuration de contours appelée « PTV 4 cm » comporte un volume cible sphérique de 4 cm de diamètre (représenté en bleu sur la Figure 4.3) délimité à moitié dans l'insert pulmonaire orienté dans la direction « Tête » et dans le matériau RW3 équivalent-eau. Cette configuration est dédiée à la validation de la modélisation PENELOPE avec les films et à l'évaluation des performances du TPS. Dans le second jeu, la cible précédente a été remplacée par une sphère de 1 cm de diamètre située au même emplacement dans le cube. Cette configuration, appelée « PTV 1 cm », vise à évaluer les algorithmes de calcul du TPS lors de l'utilisation de collimateurs de petites tailles.

Pour les configurations « PTV 4 cm » et « PTV 1 cm », un jeu commun de structures a ensuite été contouré. Ces structures, représentées sur la Figure 4.3, sont :

- Les deux « poumons » représentés par les parallélépipèdes jaunes,
- Les os correspondant aux barrettes de différentes couleurs,
- Deux organes délimités dans le matériau RW3 équivalent-eau : un organe sphérique de couleur jaune appelé OAR1 et un organe de forme allongée de couleur blanche appelé OAR2.

Pour finir, les 4 fiduciaires présents dans le fantôme ainsi que les 3 billes placées lors de l'acquisition scanner ont été identifiés sur les images afin de servir de référence pour repositionner le fantôme lors du traitement.

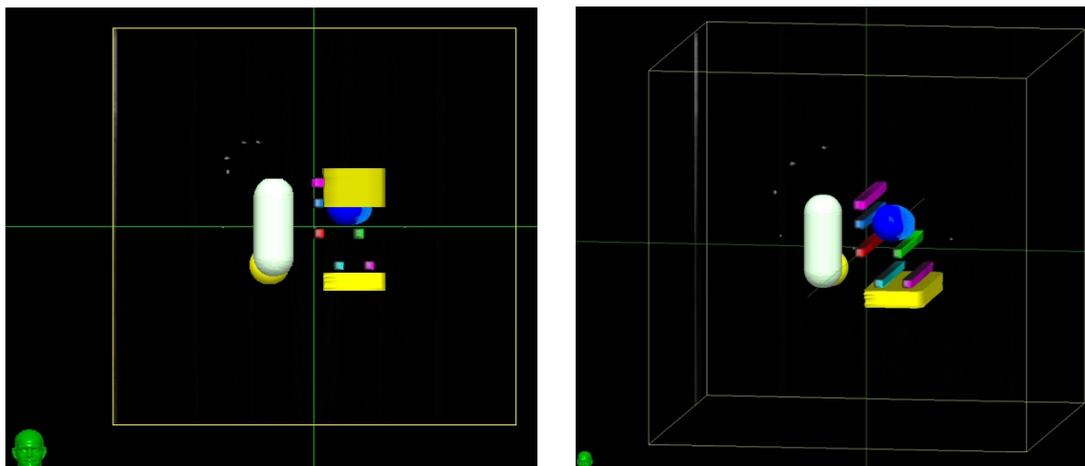


Figure 4.3. Représentation des structures délimitées avec le TPS Multiplan sur les images CT du fantôme EasyCube avec (à gauche) et sans (à droite) la structure pulmonaire comprenant le PTV dans l'étude « PTV 4 cm ». Le haut de cette représentation est orienté en « Tête » et l'EasyCube est vu de dessus.

### ❖ Planification des traitements

Après l'étape de contournage des structures, des plans de traitement ont été préparés pour les deux jeux de structures. Les plans de traitement réalisés sont volontairement simples : le nombre de faisceaux a été réduit pour optimiser le temps des simulations PENELOPE. Pour les deux études, l'algorithme de calcul de dose RayTracing du TPS a été utilisé pour réaliser l'optimisation des plans. De plus, la structure OAR1 a été considérée comme une structure d'évitement afin qu'aucun faisceau de traitement ne la traverse.

Pour l'étude « PTV 4 cm », la taille du volume cible, la taille des collimateurs et la dose prescrite ont été choisies de manière à avoir une dose minimale sur les films insérés dans le fantôme comprise dans la gamme de dose d'étalonnage. Cette étude visant à valider la simulation PENELOPE par la mesure, il est en effet nécessaire de se placer dans les meilleures conditions pour mesurer la dose avec les films EBT3. 28 Gy ont donc été prescrits sur l'isodose 70% : la dose maximale ayant été fixée à 40 Gy, cela signifie que 100% du volume du PTV reçoit 70% de la dose maximale, soit 28 Gy dans ce cas. Le plan réalisé comporte 18 faisceaux répartis comme suit :

- 10 faisceaux avec le collimateur de 40 mm pour un total de 4424 UM délivrées,
- 4 faisceaux avec le collimateur de 12,5 mm pour un total de 1111 UM,
- 4 faisceaux avec le collimateur de 7,5 mm pour un total de 1111 UM.

Concernant l'étude « PTV 1 cm », 32 Gy ont été prescrits sur l'isodose 80%. Une limite de dose à 40 Gy a également été fixée. 20 faisceaux (Figure 4.4) permettent de délivrer la dose avec un total de 6716 UM :

- 13 faisceaux avec le collimateur de 12,5 mm pour un total de 4124 UM,
- 7 faisceaux avec le collimateur de 7,5 mm pour un total de 2592 UM.

Une optimisation des deux plans similaires à la pratique clinique a été effectuée afin de réduire les doses délivrées autour du volume cible et de concentrer au maximum les isodoses à proximité du PTV. Le nombre d'UM délivré a également été optimisé afin de garantir un minimum d'UM pour chaque faisceau et de répartir les UM sur les faisceaux.

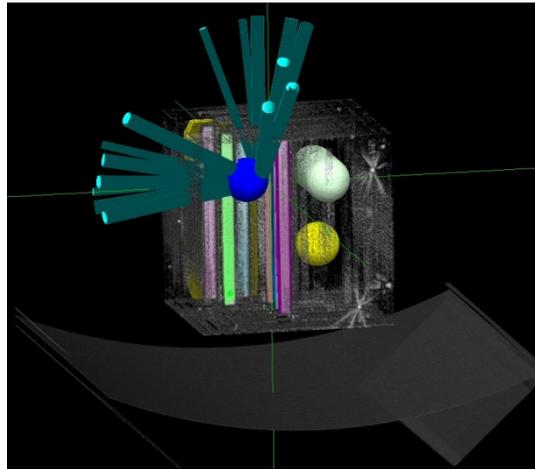


Figure 4.4. Représentation des structures délimitées et des faisceaux de traitement sur le TPS Multiplan dans le cas « PTV 1 cm »

Le calcul de dose final a été réalisé avec les deux algorithmes RayTracing et Monte-Carlo (appelé MC TPS) du TPS Multiplan dans le volume défini par les images CT avec la meilleure résolution. Ainsi, la résolution de la grille de calcul correspond à la résolution des images CT. Avec MC TPS, les doses ont été calculées avec une incertitude de 1% ce qui correspond à l'incertitude statistique relative sur la dose maximale calculée dans le plan de traitement.

### iii. Préparation des films EBT3 et irradiation

#### ❖ Films EBT3

Dans ce travail, les films radiochromiques EBT3 ont été exploités en suivant le protocole présenté dans le chapitre 2.

36 films de 10 cm × 10 cm ont été dédiés à l'étalonnage. 18 valeurs de dose ont ainsi été sélectionnées entre 3 cGy et 44 Gy (deux films par dose). L'étalonnage a été réalisé en irradiant les films entre des plaques en matériau équivalent-eau avec le collimateur de 60 mm dans les conditions de référence (DSP=78,5 cm, profondeur de 1,5 cm). Seul le point de dose à 3 cGy a été réalisé en plaçant les films à 10 cm de profondeur en gardant la même DSP.

De plus, 9 films mesurant 16 cm × 16 cm ont été dédiés à la mesure des distributions de dose dans l'EasyCube. Ces films ont été utilisés pour mesurer les doses du plan de traitement de l'étude « PTV 4 cm ». Ils ont été positionnés dans le fantôme aux emplacements décrits précédemment (Figure 4.1).

#### ❖ Irradiation du fantôme

Le fantôme EasyCube comportant les films EBT3 a été positionné sur la table de traitement et aligné avec les lasers de la salle. La salle de traitement du Cyberknife du CFB est équipée de deux tubes RX fixés sur le plafond et d'un détecteur plan au sol permettant les acquisitions d'imagerie simultanée (Figure 4.5). Des clichés kV ont été réalisés et un recalage précis sur les fiduciaires a été effectué afin de repositionner précisément le fantôme par rapport au plan de traitement. Après l'étape de repositionnement, le système d'imagerie du Cyberknife a été désactivé afin que le traitement se déroule sans effectuer d'imagerie simultanée évitant ainsi le cumul des doses. Le traitement selon le plan « PTV 4 cm » a ensuite été réalisé sans interruption.



Figure 4.5. Salle de traitement du Cyberknife au CFB équipée de deux tubes RX fixés au plafond et d'un détecteur plan au sol

### c. Simulation des plans de traitement avec le modèle Monte-Carlo PENELOPE

#### i. Implémentation de fantômes voxélisés dans PENELOPE

##### ❖ *Les géométries voxélisées dans PENELOPE*

Le code de calcul Monte-Carlo PENELOPE/penEasy permet l'utilisation d'une géométrie voxélisée dans la simulation. Le nom du fichier « .vox » contenant le fantôme voxélisé est indiqué dans le fichier d'entrée. C'est un fichier au format texte contenant la liste des différents voxels avec les informations suivantes pour chacun des voxels :

- Masse volumique du milieu exprimée en  $\text{g}/\text{cm}^3$ ,
- Matériau du voxel désigné par un chiffre. Ce chiffre est utilisé dans le fichier de configuration pour assigner à ce matériau le fichier « .mat » correspondant et les différents paramètres de transport de la simulation.

La syntaxe de ce fichier est spécifique au code PENELOPE. Un en-tête spécifie le nombre de voxels du fantôme selon chaque direction et les dimensions en cm des voxels. Après l'en-tête, les voxels sont d'abord ordonnés selon la direction X pour le premier doublet de valeur (Y, Z). Ensuite, la valeur correspondant à Y est incrémentée d'un. Lorsque toutes les valeurs de Y ont été représentées, la dimension Z est enfin incrémentée.

Générer un fichier de géométrie voxélisée compatible avec le code PENELOPE nécessite donc l'utilisation d'un logiciel dédié. Dans ce travail, les géométries voxélisées ont été basées sur les images CT des fantômes étudiés permettant ainsi de réaliser l'étude comparative avec une géométrie identique pour l'ensemble des méthodes d'évaluation de la dose (mesure par films, calcul PENELOPE, calcul TPS). Pour cela, il a été choisi de générer les fichiers de géométrie voxélisée à l'aide du logiciel PRIMO.

##### ❖ *Le logiciel PRIMO*

Le logiciel PRIMO, développé par Brualla, Rodriguez et Sempau, a pour but de faciliter la simulation Monte-Carlo d'accélérateurs linéaires médicaux [Rodriguez *et al.*, 2013 ; Brualla *et al.*, 2014]. Il permet de réaliser des simulations Monte-Carlo d'accélérateurs conventionnels et de calculer des distributions de dose dans un environnement simple d'utilisation comprenant une interface graphique. Aujourd'hui, ce

logiciel est disponible uniquement en version bêta et n'est pas open-source : il est accessible sur le site web du projet en justifiant *a priori* de son utilisation auprès des développeurs. Ce programme est basé sur le code de calcul Monte-Carlo PENELOPE (version 2011) et sur les programmes penEasy et penEasyLinac [Sempau *et al.*, 2011]. Le programme principal penEasy a été présenté dans le chapitre 3. Le programme penEasyLinac est un outil complémentaire à penEasy qui permet de générer les fichiers d'entrée nécessaires à la simulation de la plupart des accélérateurs conventionnels des constructeurs Varian (Varian Medical System Inc., USA) et Elekta (ElektaAB, Suède). L'interface graphique de PRIMO permet à l'utilisateur de définir la configuration de l'accélérateur : mode photon ou électron, énergie du rayonnement et position des mâchoires ainsi que la configuration des accessoires : positions des lames du collimateur multi-lames (MLC) ou choix de l'applicateur pour le mode électron. Les paramètres spécifiques à la simulation (transport des particules et réduction de variance) sont automatiquement déterminés par le logiciel sans intervention de l'utilisateur. L'utilisation de techniques de réduction de variance spécifiques et la parallélisation des calculs sur plusieurs processeurs permettent le calcul des doses en quelques heures avec une incertitude compatible avec les objectifs cliniques. PRIMO comporte également différents outils qui permettent de représenter et d'analyser les doses enregistrées lors de la simulation. Dans le logiciel, il est possible de calculer les doses dans des fantômes simples créés par l'utilisateur à l'aide de bloc d'eau homogène. Cette option est le réglage par défaut du logiciel. La deuxième option est d'enregistrer les doses dans des géométries voxélisées basées sur les images CT de patients.

Dans le travail de thèse, seule l'étape de création du fantôme numérique voxélisé à partir d'images CT dans PRIMO a été exploitée afin d'exporter le fichier « .vox » représentant l'objet d'étude pour la simulation PENELOPE.

### ❖ **Génération de fantômes voxélisés avec PRIMO**

Pour créer un fantôme numérique voxélisé à partir des images CT d'un patient ou d'un fantôme dans PRIMO, l'ensemble des images CT doit être importé dans le logiciel au format DICOM (Figure 4.6). Dans la suite de ce manuscrit, le volume imagé défini par les images CT sera appelé « volume CT ». Les informations relatives aux dimensions du volume CT, à la résolution des images et à l'épaisseur de coupe sont directement prises en compte par le logiciel à partir de l'en-tête des fichiers DICOM. Ces informations ne peuvent pas être ensuite modifiées dans le logiciel par l'utilisateur.

Dans la version de PRIMO disponible dans cette étude (version 0.3.1.1558), l'utilisateur a également la possibilité de diviser la résolution des images par deux au moment de l'import des données : des images CT de  $512 \times 512$  deviennent après importation des images de mêmes dimensions avec une résolution de  $256 \times 256$ . En revanche dans cette version, l'épaisseur de coupe des images ne peut être modifiée. Un tableau récapitulatif permet à l'utilisateur de visualiser les dimensions et la taille des voxels du volume créé à partir des images importées. C'est ce volume qui est ensuite utilisé pour générer le fantôme voxélisé.

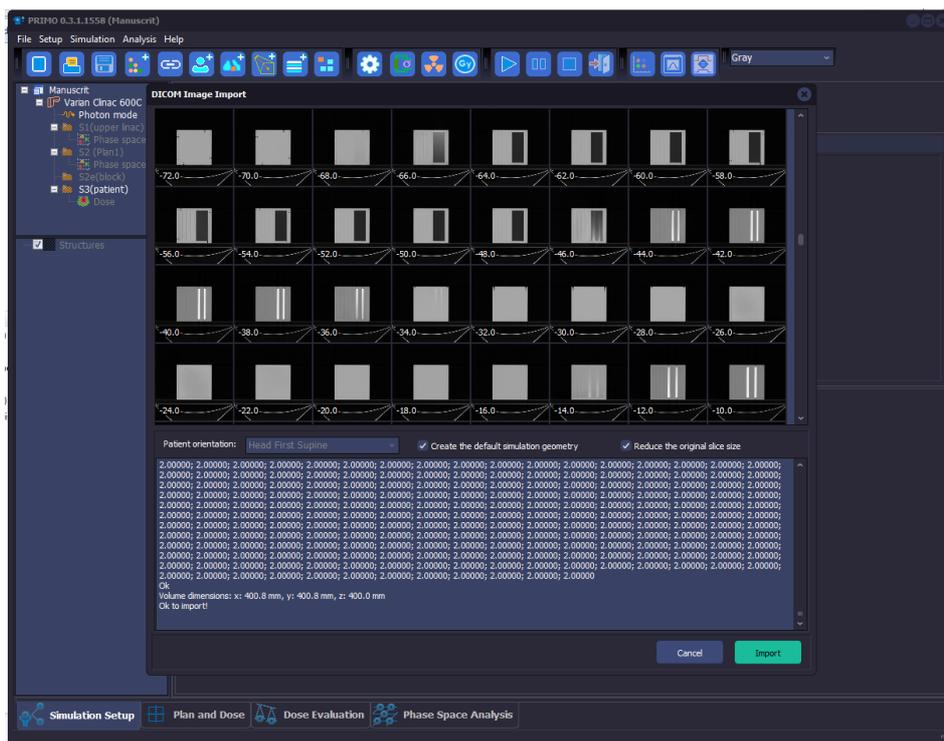


Figure 4.6. Capture d'écran du logiciel PRIMO lors de l'import d'images CT

La seconde étape est optionnelle et consiste à importer des structures au format DICOM RS dans PRIMO. Si l'utilisateur a réalisé au préalable une délimitation de structures à l'aide d'un TPS, elles peuvent être utilisées dans PRIMO pour le paramétrage des tallys par exemple. L'utilisateur peut choisir de fixer l'unité Hounsfield des voxels d'une structure. De plus, l'import d'un contour externe correspondant au contour entourant la totalité du volume du patient (ou du fantôme) est également utile car une fonction du logiciel permet de remplacer tous les voxels situés à l'extérieur de ce volume par de l'air. Cela permet notamment d'enlever du fantôme numérique la table du scanner présente sur les images CT. L'utilisateur a également la possibilité de délimiter manuellement des contours dans le volume CT à partir du logiciel PRIMO.

L'étape finale permettant de créer le fantôme voxélisé et de générer le fichier de géométrie repose sur la segmentation du volume CT. Pour cela, la courbe d'étalonnage du scanner utilisé pour les acquisitions des images CT, qui représente la relation entre unité Hounsfield et masse volumique ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) doit être importée dans PRIMO. L'utilisateur peut ensuite choisir les différents matériaux constituant l'objet imagé parmi une liste de matériaux spécifique au logiciel. Pour finir, la gamme d'UH correspondant à chaque matériau doit être ajustée manuellement sur un histogramme. Cet ajustement réalisé par l'utilisateur doit être effectué en comparant la coupe segmentée du fantôme avec l'image CT correspondante afin d'affecter aux volumes les bons matériaux. Cette étape permet d'assigner à chaque voxel du fantôme une valeur de densité dépendant de son UH initiale et un numéro de matériau. Ce numéro est utilisé *a posteriori* dans le fichier d'entrée de la simulation PENELOPE pour assigner à ces voxels les fichiers « .mat » correspondant et les paramètres de transport de la simulation.

Lorsque la segmentation est terminée et validée par l'utilisateur, le fantôme voxélisé est généré et le fichier « .vox » au format texte est créé. Ce fichier est directement utilisable comme fichier de géométrie dans la simulation Monte-Carlo PENELOPE.

### ❖ **Implémentation du fantôme voxélisé dans la simulation PENELOPE**

Lorsqu'un fantôme voxélisé est utilisé dans la simulation PENELOPE, il est automatiquement positionné dans l'espace ayant pour coordonnées ( $X_{MC}>0$  ;  $Y_{MC}>0$  ;  $Z_{MC}>0$ ) dans le repère de la simulation Monte-Carlo. Le premier voxel d'indice (1, 1, 1) a un de ses coins à l'origine de ce repère. L'orientation du fantôme créé avec le logiciel PRIMO dans ce système de coordonnées ( $O_{MC}$  ;  $X_{MC}$ ,  $Y_{MC}$ ,  $Z_{MC}$ ) est représentée en Figure 4.7. L'origine  $O_{MC}$  se situe dans le coin en haut à gauche de l'arrière du volume CT. Il n'est pas possible de modifier la position du fantôme dans ce repère ni son orientation. Cette position et cette orientation sont également utilisées par défaut dans le logiciel PRIMO pour le paramétrage des simulations Monte-Carlo.

Il est également utile de préciser que si le fantôme voxélisé est la seule géométrie renseignée dans le fichier d'entrée de la simulation, seuls les voxels compris dans le volume CT sont utilisés pour le transport des particules. En d'autres termes, le reste de l'espace de la simulation est considéré vide.

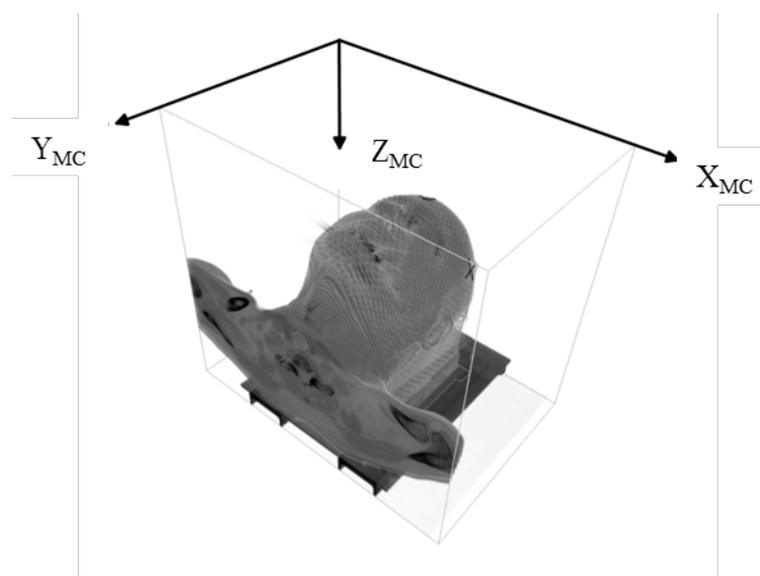


Figure 4.7. Représentation de la disposition du fantôme voxélisé généré par le logiciel PRIMO dans le repère de la simulation Monte-Carlo PENELOPE

## ii. **Génération de la source et création du fantôme voxélisé de l'Easycube**

### ❖ **Enregistrement des espaces des phases**

Le modèle Monte-Carlo PENELOPE du Cyberknife développé et validé dans le chapitre 3 a été utilisé afin de générer des espaces des phases pour les différentes tailles de collimateur utilisées dans cette étude. A l'aide du tally dédié aux PSF, les particules ont été enregistrées dans un plan perpendiculaire à l'axe de la tête de l'accélérateur (axe  $Z_{MC}$ ) dans le système de coordonnées de la simulation. Ce plan a été placé à une distance de 42 cm de la source primaire et représente un carré de 1,20 m de côté centré sur l'axe  $Z_{MC}$ . Pour rappel, la source primaire d'électrons se situe à l'origine  $O_{MC}$  du repère. La Figure 4.8 représente le repère spatial de la simulation avec l'emplacement de la tête du Cyberknife modélisée et du plan utilisé pour les PSF.

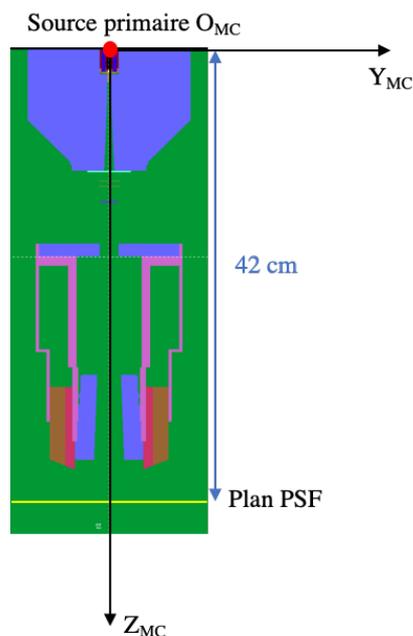


Figure 4.8. Représentation de la tête de l'accélérateur Cyberknife modélisée avec le code PENELOPE et du repère spatial associé à la simulation

Pour l'étude « PTV 4 cm », la génération des espaces des phases a duré 10 jours, 20 jours et 20 jours pour les collimateurs de 40 mm, 12,5 mm et 7,5 mm respectivement. Pour l'étude « PTV 1 cm », de nouveaux espaces des phases pour les collimateurs de 12,5 mm et 7,5 mm ont été générés pendant 40 jours. En raison de la pseudo-parallélisation des calculs Monte-Carlo PENELOPE, chaque PSF obtenu est représenté par 80 fichiers générés avec des germes différents contenant chacun approximativement entre  $10^7$  et  $10^8$  particules.

#### ❖ *Fantôme voxélisé de l'EasyCube*

Pour générer le fantôme voxélisé du fantôme EasyCube présenté en section 2.1.b., les images CT reconstruites avec une épaisseur de coupe de 2 mm ont été importées dans le logiciel PRIMO (version 0.3.1.1558). La résolution a été divisée par deux sur les images lors de l'import conduisant ainsi à un volume de  $256 \times 256 \times 200$  voxels, chaque voxel mesurant  $1,563 \text{ mm} \times 1,563 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$ . Cette augmentation de la taille des voxels a pour but de diminuer l'incertitude statistique relative aux doses calculées avec PENELOPE, notamment en dehors des faisceaux de traitement. La courbe d'étalonnage du scanner utilisé au CFB a été renseignée dans le logiciel, puis cinq niveaux de segmentation ont été choisis afin de représenter l'air, le matériau équivalent-poumon, le matériau RW3 équivalent-eau, les inserts os et les fiduciaires métalliques présents dans le fantôme. Les films placés dans le fantôme lors du scanner n'ont pas été segmentés. Une capture d'écran de la segmentation effectuée avec PRIMO est représentée en Figure 4.9. Le fichier «.vox», d'une taille de 200 Mo, a ensuite été généré. Le volume du fantôme numérique est identique à celui des images CT, c'est-à-dire  $40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ .

Un deuxième fantôme voxélisé a également été généré avec PRIMO en utilisant les images CT d'épaisseur de coupe de 1 mm. Ce fantôme numérique a été créé afin de déterminer les doses délivrées dans et à proximité immédiate du PTV dans le cas « PTV 1 cm ». En effet, dans ce cas, le gradient de dose très important et la forme très resserrée des isodose autour du volume cible nécessitent une résolution plus fine de la grille de calcul. Le fantôme généré possède un volume de  $40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$  également mais des voxels de  $0,78125 \text{ mm} \times 0,78125 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ . Le fantôme généré représente alors un fichier au format texte de 1,6 Go.

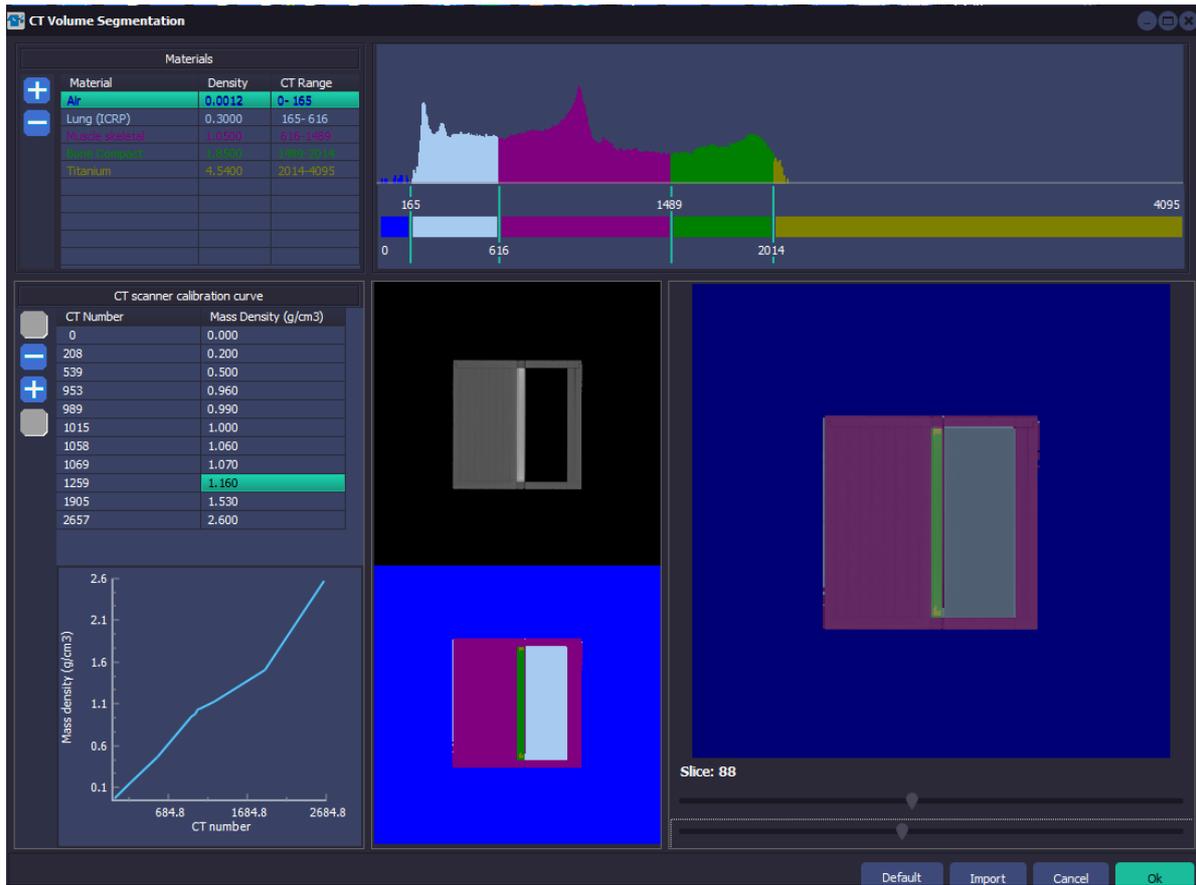


Figure 4.9. Capture d’écran de l’onglet de segmentation du volume CT dans le logiciel PRIMO

❖ **Génération des fichiers de matériau pour la simulation**

L’application « Materials.exe » fournie avec le package PENELOPE a été utilisée afin de générer les fichiers des matériaux présents dans l’EasyCube nécessaires à la simulation. La composition des matériaux RW3, équivalent-poumon et équivalent-os et leur masse volumique ont été renseignées manuellement dans l’application à partir des données fournies par le constructeur (Tableau 4.1). Les matériaux « air » et « étain » représentant les fiduciaires du fantôme ont été directement générés à partir de la base de données des matériaux de PENELOPE.

Tableau 4.1. Masse volumique ( $\rho$ ) et composition atomique des matériaux constituant l’EasyCube

Matériau	$\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	Composition atomique (fraction massique $\times 10^2$ )							
		H	C	N	O	Ca	P	Cl	Ti
RW3	1,045	7,6	90,4	-	0,8	-	-	-	1,2
Poumon	0,20	9,9	48,1	29,0	13,0	-	-	-	-
Os	1,58	4,2	29,9	5,4	28,9	21,9	9,7	0,1	-

iii. **Paramétrage de la simulation Monte-Carlo**

❖ **Définition de la géométrie**

Le fantôme voxelisé de l’EasyCube a été implémenté dans la section géométrie du fichier d’entrée de penEasy. En dehors du volume des voxels, la géométrie est initialement vide. Ainsi, un second fichier de géométrie a été créé sous forme de quadriques afin de compléter la géométrie de la simulation. Cette géométrie consiste en un cube d’air de 10 m de côté centré sur l’origine  $O_{MC}$  du repère. Il a ensuite été spécifié que ce volume est transparent par rapport à la géométrie voxelisée, c’est-à-dire que si des voxels

et des quadriques se superposent dans l'espace (ce qui est le cas dans le volume du fantôme voxélisé), seuls les voxels sont pris en compte pour le transport des particules.

### ❖ Paramétrage de la source de rayonnement

Les fichiers PSF générés à partir de la simulation étendue du Cyberknife ont été utilisés comme source de particules dans la simulation des plans de traitement. Pendant les traitements, la tête du Cyberknife change de position et de direction autour du fantôme afin de délivrer les différents faisceaux. Pour calculer la distribution de dose avec PENELOPE, chacun des faisceaux de traitement et donc chacune des positions de la tête du Cyberknife doivent être simulés indépendamment. Pour reproduire les différentes angulations et positions de la tête prédéterminées par le TPS, le plan d'espace des phases doit être déplacé en conséquence dans l'espace de la simulation, la géométrie voxélisée du fantôme étant fixe. Ainsi, les translations selon les trois axes ( $X_{MC}$ ,  $Y_{MC}$ ,  $Z_{MC}$ ) et les angles de rotation à appliquer au plan du PSF ont dû être déterminés.

La situation initiale est résumée ainsi :

- Dans le repère de la simulation ( $O_{MC}$ ;  $X_{MC}$ ,  $Y_{MC}$ ,  $Z_{MC}$ ), le fantôme voxélisé fixe occupe l'espace ( $X_{MC}>0$ ;  $Y_{MC}>0$ ;  $Z_{MC}>0$ ) avec l'orientation représentée sur la Figure 4.7.
- Avant transformation, le plan du PSF, où sont positionnées toutes les particules source, est centré et perpendiculaire à l'axe  $Z_{MC}$ . Il a pour coordonnées ( $X_{MC}=0$ ,  $Y_{MC}=0$ ,  $Z_{MC}=42$  cm). La source primaire à l'origine de ce PSF est placée en ( $X_{MC}$ ,  $Y_{MC}$ ,  $Z_{MC}$ )<sub>source</sub>=(0, 0, 0) dans ce repère. La Figure 4.10 représente l'emplacement initial du PSF dans la simulation Monte-Carlo.
- Le TPS Multiplan fournit une liste des coordonnées caractéristiques des faisceaux dans le repère du CT noté ( $O_{CT}$ ;  $X_{CT}$ ,  $Y_{CT}$ ,  $Z_{CT}$ ). Les coordonnées fournies (Figure 4.11) sont celles de la source primaire ( $X_{CT}$ ,  $Y_{CT}$ ,  $Z_{CT}$ )<sub>source</sub> et celles de la cible ( $X_{CT}$ ,  $Y_{CT}$ ,  $Z_{CT}$ )<sub>cible</sub> pour chaque faisceau du plan.

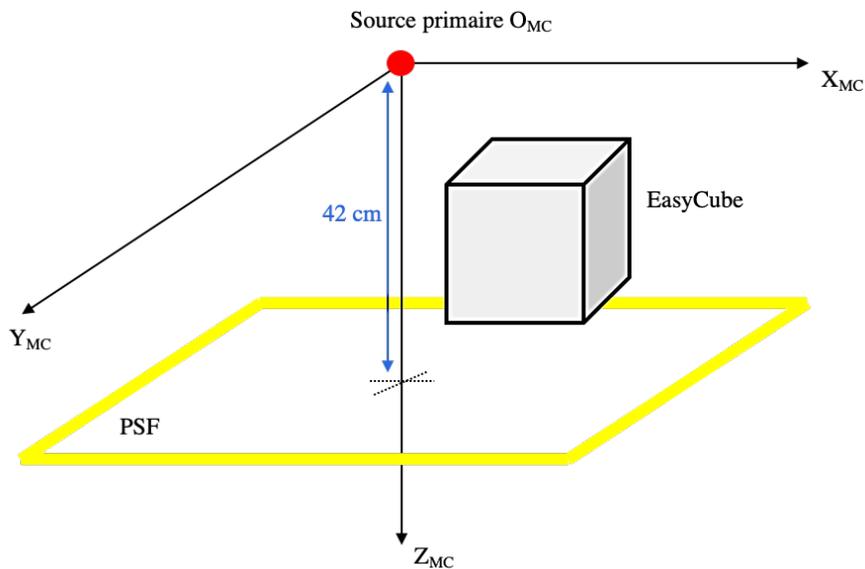


Figure 4.10. Représentation de l'emplacement initial du PSF dans la simulation Monte-Carlo avant application des transformations ; l'arrière de l'EasyCube correspond à l'orientation « Tête » utilisée pour le traitement

Faisceaux											
Sélectio...	Trajectoire/...	Collimateur (mm)	MU	Intersections critiques	Imagerie bloquée	Cible X (mm)	Cible Y (mm)	Cible Z (mm)	Source X (mm)	Source Y (mm)	Source Z (mm)
<input type="checkbox"/>	1 / 67	40	707.6	5	Oui	39.06	106.94	18.00	701.63	52.55	-476.91
<input type="checkbox"/>	1 / 72	40	613.3	4	Non	25.78	110.06	19.00	813.07	241.41	138.11
<input type="checkbox"/>	1 / 74	40	132.3	6	Non	30.47	111.63	5.00	726.45	-35.48	-302.29
<input type="checkbox"/>	1 / 87	40	514.9	4	Oui	26.56	112.41	24.00	474.93	-424.44	-364.61
<input type="checkbox"/>	1 / 95	40	1110.4	3	Non	21.88	99.13	15.00	-546.81	-541.33	-285.30
<input type="checkbox"/>	1 / 50	40	192.0	6	Oui	91.06	20.65	-68.30	391.56	-487.96	-556.46
<input type="checkbox"/>	1 / 90	40	302.4	3	Non	22.35	43.60	-17.19	-124.53	-621.70	-409.32
<input type="checkbox"/>	1 / 37	40	349.6	5	Non	55.88	55.35	52.34	264.42	-540.83	526.66
<input type="checkbox"/>	1 / 75	40	237.1	4	Non	50.80	99.04	19.72	748.17	-209.04	31.71
<input type="checkbox"/>	1 / 31	40	264.8	5	Non	-16.89	-26.03	178.52	-239.37	-524.10	781.53
<input type="checkbox"/>	1 / 8	12.5	277.7	3	Non	20.30	99.90	26.00	-620.14	-513.15	342.47
<input type="checkbox"/>	1 / 13	12.5	277.7	3	Non	21.90	106.94	22.00	-828.91	-220.15	392.22
<input type="checkbox"/>	1 / 24	12.5	277.7	5	Non	25.00	115.50	16.00	-857.50	44.45	591.12
<input type="checkbox"/>	1 / 32	12.5	277.7	4	Non	34.00	108.00	15.00	-197.59	-583.46	570.20
<input type="checkbox"/>	1 / 12	7.5	277.7	2	Oui	30.50	105.50	14.00	-836.43	-307.64	227.58
<input type="checkbox"/>	1 / 20	7.5	277.7	3	Oui	36.00	112.00	14.00	-902.29	-214.67	81.08
<input type="checkbox"/>	1 / 26	7.5	277.7	2	Non	33.00	109.00	19.00	-779.49	-135.33	546.12
<input type="checkbox"/>	1 / 36	7.5	277.7	3	Non	32.78	106.84	9.28	120.47	-547.06	595.48

Figure 4.11. Capture d'écran des coordonnées des faisceaux (source et cible) renseignées par le TPS Multiplan dans le repère du CT pour le plan de traitement « PTV 4 cm »

La transformation à appliquer au PSF se compose donc, dans un premier temps, d'une translation afin de faire coïncider la position de la source primaire de la simulation  $(X_{MC}, Y_{MC}, Z_{MC})_{source}$  avec la position de la source déterminée avec le TPS dans le repère du CT  $(X_{CT}, Y_{CT}, Z_{CT})_{source}$  pour chacun des faisceaux. Puis, les angles de rotation doivent être déterminés afin de faire correspondre l'axe du faisceau dans la simulation avec l'axe source-cible défini par le TPS. Pour cela, la correspondance entre les repères  $(O_{MC}; X_{MC}, Y_{MC}, Z_{MC})$  et  $(O_{CT}; X_{CT}, Y_{CT}, Z_{CT})$  doit être établie. La Figure 4.12 présente schématiquement la position attendue de la source et l'orientation du PSF dans le repère de la simulation Monte-Carlo après application des transformations pour modéliser un faisceau de traitement.

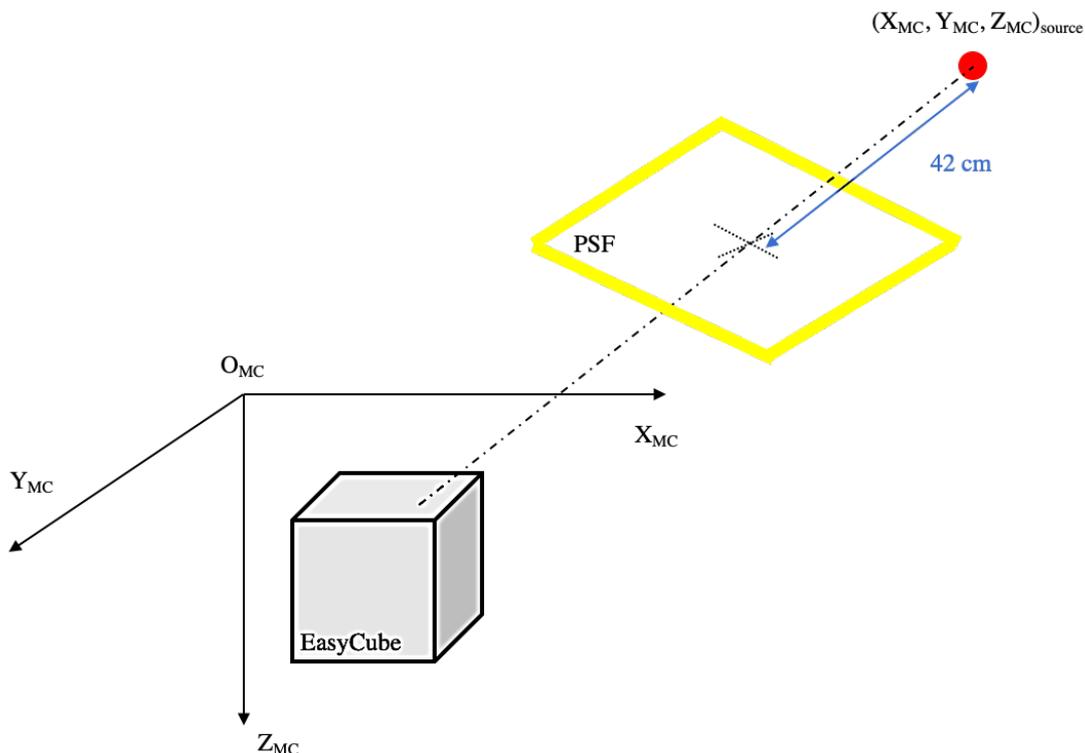


Figure 4.12. Représentation de la position de la source primaire et de l'orientation du PSF dans l'espace de la simulation Monte-Carlo pour la modélisation d'un faisceau de traitement

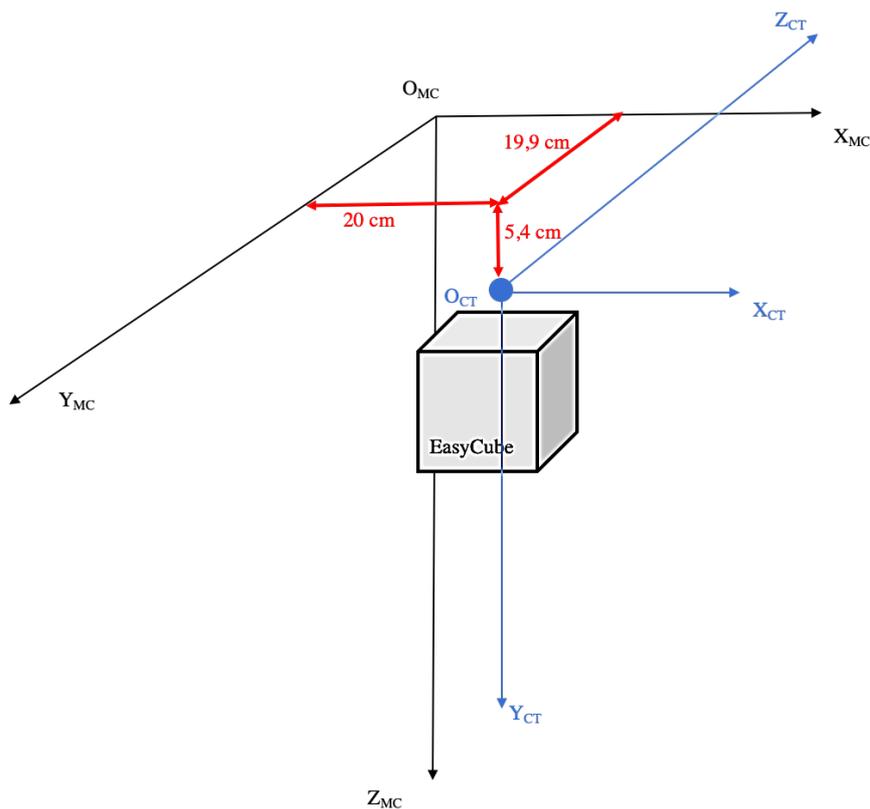
Dans les images CT, la position de l'origine  $O_{CT}$  et l'orientation des axes du repère CT ont été déduites des informations de l'en-tête DICOM. En effet, la section « Image Position » renseigne les

coordonnées en mm du centre du premier voxel de l'image (situé en haut à gauche) dans  $(O_{CT}; X_{CT}, Y_{CT}, Z_{CT})$ . Le système de coordonnées identifié sur les images CT utilisées dans PRIMO de 2 mm d'épaisseur de coupe est identique à celui des images CT de 1 mm d'épaisseur de coupe utilisées dans le TPS. Le repère spatial des images CT dans le repère de la simulation Monte-Carlo est illustré sur la [Figure 4.13](#). L'origine  $O_{CT}$  a pour coordonnées  $(X_{MC}=20 \text{ cm}; Y_{MC}=19,9 \text{ cm}; Z_{MC}=5,4 \text{ cm})$  dans le repère de la simulation Monte-Carlo. Le passage entre les deux systèmes de coordonnées s'effectue donc à l'aide des équations (4.1) suivantes :

$$\begin{cases} X_{MC} = X_{CT} + 20 \text{ cm} \\ Y_{MC} = 19,9 \text{ cm} - Z_{CT} \\ Z_{MC} = Y_{CT} + 5,4 \text{ cm} \end{cases} \quad (4.1)$$

Ces équations permettent de déduire les translations suivant  $X_{MC}$ ,  $Y_{MC}$  et  $Z_{MC}$  à appliquer à la source primaire et donc à l'espace des phases (équations 4.2) :

$$\begin{cases} X_{MC,source} = X_{CT,source} + 20 \text{ cm} \\ Y_{MC,source} = 19,9 \text{ cm} - Z_{CT,source} \\ Z_{MC,source} = Y_{CT,source} + 5,4 \text{ cm} \end{cases} \quad (4.2)$$



[Figure 4.13](#). Représentation du repère spatial des images CT utilisées pour créer le fantôme voxelisé dans le système de coordonnées de la simulation Monte-Carlo

La dernière étape a consisté à déterminer les angles d'Euler  $(\omega, \theta, \phi)$  à appliquer à l'espace des phases ([Figure 4.14](#)). Comme la géométrie de la tête du Cyberknife est symétrique autour de son axe, l'angle  $\omega$  est nul.

La distance source-cible (en cm) est obtenue à partir des coordonnées fournies par le TPS (équation 4.3) :

$$D_{SC} = \sqrt{(X_{CT,cible} - X_{CT,source})^2 + (Y_{CT,cible} - Y_{CT,source})^2 + (Z_{CT,cible} - Z_{CT,source})^2} \quad (4.3)$$

Les angles d'Euler  $\theta$  et  $\phi$  sont calculés en degrés comme suit (équations 4.4 et 4.5) :

$$\theta = \text{acos} \left( \frac{Y_{CT,cible} - Y_{CT,source}}{D_{SC}} \right) \times \frac{180}{\pi} \quad (4.4)$$

$$\phi = \text{atan2}(X_{CT,cible} - X_{CT,source}, Z_{CT,source} - Z_{CT,cible}) \times \frac{180}{\pi} \quad (4.5)$$

Finalement, les valeurs de translation et les angles d'Euler ont été renseignés dans la section « Espace des phases » du fichier d'entrée de la simulation.

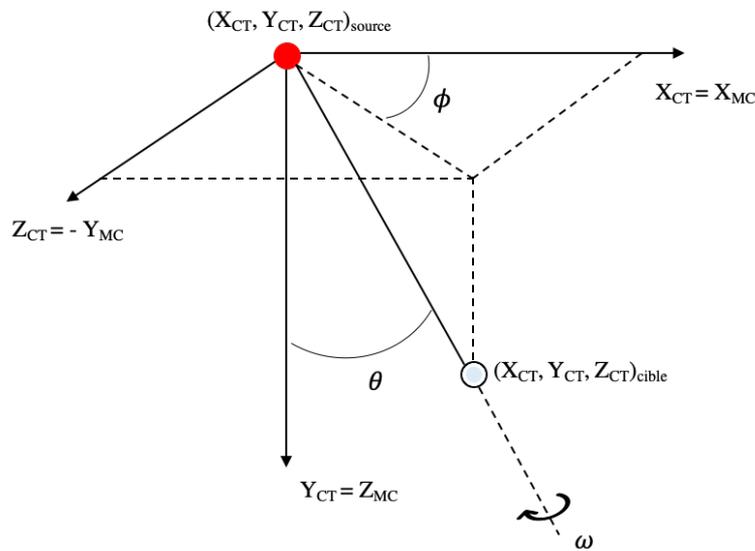


Figure 4.14. Représentation des angles d'Euler à appliquer au plan d'espace des phases pour la modélisation d'un faisceau avec PENELOPE

Pour finir, le facteur de « Splitting » permettant de dupliquer les particules du PSF et ainsi de diminuer l'incertitude statistique sur la dose absorbée a été fixé à 100 pour le collimateur de 40 mm et à 300 pour les deux plus petites tailles de collimateur. La valeur de 300 nous a été indiquée par Josep Sempau comme la limite acceptable afin de ne pas induire de biais dans la simulation.

### ❖ Paramètres de transport et tallys

Les valeurs des paramètres de transport de PENELOPE utilisés pour les matériaux de la simulation sont résumées dans le Tableau 4.2.

Tableau 4.2. Valeurs des paramètres de transport utilisées pour les matériaux de la simulation PENELOPE

Matériau	C1, C2	WCC (keV)	WCR (keV)	Eabs photons (keV)	Eabs e- (keV)	Eabs e+ (keV)	DSMAX (cm)
Air	0,2	100	10	10	10	100	$1 \times 10^{20}$
RW3	0,2	100	10	10	10	100	$1 \times 10^{20}$
Os	0,2	100	10	10	10	100	$1 \times 10^{20}$
Poumon	0,2	100	10	10	10	100	$1 \times 10^{20}$

Concernant les tallys, pour les deux plans « PTV 4 cm » et « PTV 1 cm », un tally « Voxel Dose Distribution » a été utilisé afin d'enregistrer la dose absorbée délivrée par chacun des faisceaux dans chaque voxel. L'enregistrement a été effectué uniquement dans le volume de l'EasyCube identifié au préalable sur les images CT qui correspond à un volume de  $119 \times 91 \times 119$  voxels. Les 80 fichiers résultats obtenus au format texte pour chaque faisceau présentent une liste des 1,3 millions de voxels avec pour chaque voxel les informations suivantes : coordonnées, dose absorbée et incertitude statistique associée (2 sigma). Ces fichiers résultats ont ensuite été combinés en un unique fichier pour chaque faisceau. Pour cela, un programme a été développé en FORTRAN et optimisé en raison du volume important de données à traiter.

Finalement, pour l'étude « PTV 1 cm », un second calcul a été réalisé en utilisant le fantôme voxélisé de résolution fine (voxels de  $0,78125 \text{ mm} \times 0,78125 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ ) et les mêmes paramètres de simulation que précédemment. Le grille de calcul utilisée est un cube centré sur le PTV et mesurant 6 cm de côté soit un volume de  $70 \times 60 \times 70$  voxels.

#### d. Analyse des données sur MatLab

Dans un premier temps, la démarche a consisté à effectuer une validation du calcul Monte-Carlo PENELOPE dans le cas « PTV 4 cm ». Dans un second temps, les performances des algorithmes du TPS Multiplan pour déterminer les doses en dehors du volume cible ont été évaluées pour les deux configurations de traitement (« PTV 4 cm » et « PTV 1 cm »).

Le traitement des données issues de la mesure par films, des calculs Monte-Carlo PENELOPE et du TPS est résumé sur le schéma de la [Figure 4.15](#).

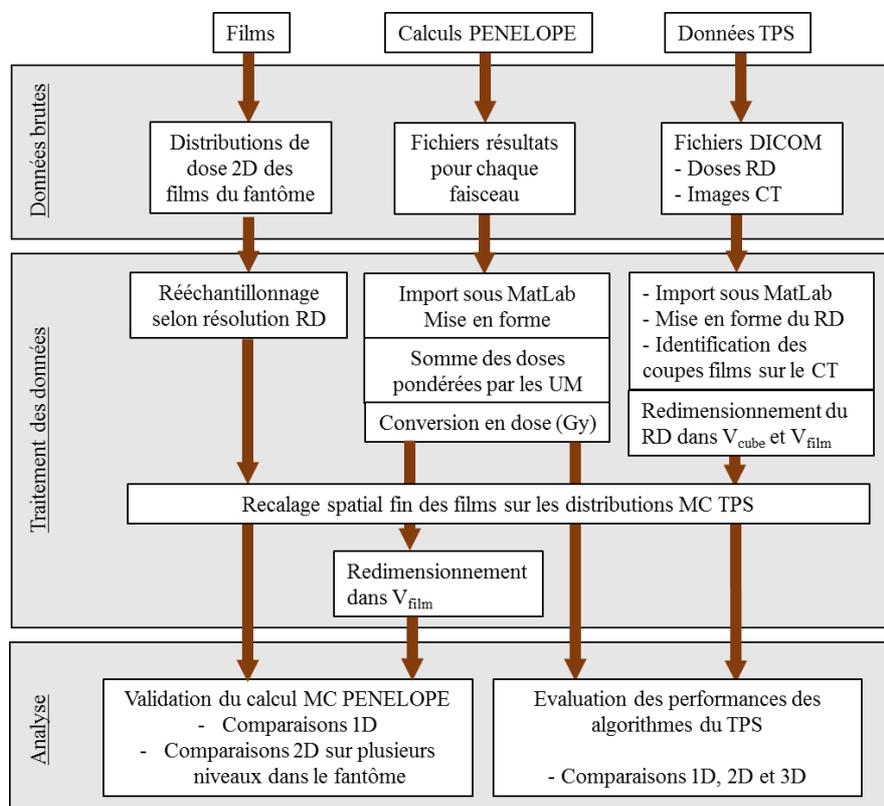


Figure 4.15. Traitement des données mesurées et calculées pour la validation de la simulation MC PENELOPE et l'évaluation des algorithmes du TPS

### i. Traitement numérique des données mesurées avec les films EBT3

Les doses mesurées avec les films EBT3 ont été analysées avec le logiciel MatLab (version 2013) et la « Toolbox Image Processing » en suivant la méthodologie exposée dans le chapitre 2.

Après conversion de la densité optique en dose, les matrices 2D obtenues ont été redimensionnées et réorientées dans le sens dans lequel les films étaient placés dans l'EasyCube. Ensuite, les emplacements des films dans le CT et dans la matrice de dose RD ont été déterminés. Comme l'orientation des films dans le fantôme n'est pas connue avec une très grande précision, un recalage rigide, basé sur une minimisation des différences d'intensité, des distributions de dose mesurées sur les doses calculées avec l'algorithme MC TPS a été effectué. Puis, les trous présents sur les films, nécessaires au recalage spatial entre BDF et LECT, ont été corrigés par interpolation linéaire de la dose autour d'eux.

Les distributions de dose mesurées ont finalement été ré-échantillonnées en adoptant la résolution la plus basse du fantôme voxélisé soit des pixels de 1,563 mm × 1,563 mm. Les matrices de dose issues des mesures par films ont alors une taille de 95 × 95 pixels.

### ii. Analyse des données issues de la simulation PENELOPE et du TPS

#### ❖ *Mise en forme des données de la simulation PENELOPE*

La première étape a consisté à importer dans MatLab les doses calculées avec le code PENELOPE. Les doses exprimées en (eV/g/particules source) de chacun des faisceaux sont listées dans des fichiers au format texte soit 18 fichiers pour le plan « PTV 4 cm » et 20 fichiers pour le plan « PTV 1 cm ». Ces fichiers comportent un en-tête spécifique au programme de combinaison. Un programme MatLab a été développé pour extraire de ces fichiers les données d'intérêt : doses et incertitudes statistiques. Les matrices 1D obtenues pour chaque faisceau ont été additionnées en les multipliant par le nombre d'UM de chacun des faisceaux comme suit :

$$D_{totale,w} = \sum_{i=1}^{N_{faisceaux}} D(i) \times UM(i) \quad (4.6)$$

Où UM(i) représente le nombre d'UM délivrées par le faisceau i, N<sub>faisceaux</sub> le nombre total de faisceaux du traitement, D(i) la dose délivrée par le faisceau i exprimée en (eV/g/particules source) et D<sub>totale,w</sub> la dose totale en (eV/g/particules source).UM, pondérée par les UM du traitement.

Ainsi une unique matrice de dose 1D a été calculée pour le cas « PTV 4 cm » et deux matrices pour le cas « PTV 1 cm » correspondant aux deux grilles de calcul. Ces matrices ont ensuite été mises en forme en 3 dimensions. Les matrices avec l'échantillonnage le plus large correspondant aux calculs dans tout le volume de l'EasyCube pour les deux tailles de PTV ont alors pour dimension 119 × 119 × 91 voxels. Pour le calcul de dose autour du PTV effectué en résolution fine dans le cas « PTV 1 cm », la matrice de dose en 3D a une taille de 70 × 70 × 60 voxels. Elle présente la même orientation que les calculs du TPS et que les images CT. Pour l'étude « PTV 1 cm », la matrice de dose 3D dans l'EasyCube entier a été ré-échantillonnée avec la fine résolution et la zone entourant le PTV a été remplacée par la matrice de 70 × 70 × 60 voxels. Cette nouvelle matrice a ensuite été utilisée dans la suite de l'étude.

#### ❖ *Mise en forme des données issues du TPS*

Les matrices de dose (en Gy) extraites du TPS au format DICOM RD et importées dans MatLab ont été mises en forme en 3 dimensions. Ces matrices, présentant initialement la résolution des images CT, ont été ré-échantillonnées de la même façon que le fantôme voxélisé, c'est-à-dire avec des voxels de

1,563 mm × 1,563 mm × 2 mm. Ensuite, elles ont été redimensionnées afin de définir deux volumes : le volume de l'EasyCube «  $V_{\text{cube}}$  » de  $119 \times 119 \times 91$  voxels identique à celui dans lequel les doses ont été enregistrées avec PENELOPE et le volume «  $V_{\text{film}}$  » de  $95 \times 95 \times 91$  voxels à l'intérieur du cube dans l'emplacement où sont positionnés les films. La matrice de dose PENELOPE, initialement définie dans  $V_{\text{cube}}$ , a également été découpée selon  $V_{\text{film}}$  afin de comparer la simulation à la mesure.

Pour le cas « PTV 1 cm », les doses du TPS importées dans MatLab ont été ré-échantillonnées avec la résolution fine et redimensionnées dans  $V_{\text{cube}}$ .

#### ❖ **Conversion en dose des données issues de PENELOPE**

A ce niveau de l'analyse des données, la matrice de dose calculée avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE est exprimée en (eV/g/particules source).UM prenant en compte le nombre d'UM des faisceaux. Afin de convertir ces doses en Gy, il est nécessaire de déterminer le facteur multiplicatif de conversion noté  $F_{\text{PENELOPE}}$  spécifique au modèle Monte-Carlo du CyberKnife développé. Pour cela, la valeur de dose en (eV/g/particules source) calculée sur l'axe du faisceau avec le code Monte-Carlo PENELOPE dans les conditions de référence (DSP=78,5 cm, profondeur=1,5 cm, collimateur de 60 mm) a été mise en correspondance avec le débit de dose délivré en (Gy/UM) par l'accélérateur dans ces conditions. La valeur calculée est de 2,6986 eV/g/(particules source) (2 sigma=1,05%), ce qui correspond à un débit de 0,01 Gy/UM. Ainsi, le facteur de conversion  $F_{\text{PENELOPE}}$  est égal à 0,003706 Gy/(eV/g/particules sources). La dose calculée avec PENELOPE a alors été déterminée suivant l'équation (4.7) :

$$D \text{ (Gy)} = D_{\text{totale,w}} \times F_{\text{PENELOPE}} \quad (4.7)$$

Cette valeur de  $F_{\text{PENELOPE}}$  peut ainsi s'appliquer à toutes les distributions de dose calculées avec le modèle PENELOPE du Cyberknife développé dans ce travail. Ce facteur a ainsi été utilisé pour convertir les doses calculées avec PENELOPE et pondérées par les UM en Gy pour les deux cas « PTV 4 cm » et « PTV 1 cm » de cette étude.

#### ❖ **Incertitudes statistiques**

Les incertitudes statistiques renseignées par PENELOPE en termes d'incertitudes absolues à 2 sigma ont été mises en forme et converties en incertitudes relatives. Pour chacune des deux études réalisées dans cette partie, les histogrammes des incertitudes ont été alors évalués.

#### ❖ **Extension de la validation du modèle Monte-Carlo PENELOPE**

L'extension de la validation du modèle Monte-Carlo PENELOPE du Cyberknife a été effectuée en comparant les distributions de dose calculées aux mesures réalisées par films radiochromiques. Des profils de dose ont ainsi été comparés en 1 dimension. Les doses en 2D ont également été confrontées en calculant des différences relatives de dose et des analyses gamma-index. Enfin, les courbes isodoses calculées et mesurées ont été comparées.

### iii. **Evaluation des doses calculées par le TPS Multiplan**

Pour évaluer la précision du TPS Multiplan, les doses calculées par les deux algorithmes (RayTracing et MC TPS) et mises en forme dans  $V_{\text{cube}}$  ont été comparées avec l'évaluation PENELOPE. Pour cela, des comparaisons en 1D, 2D et 3D entre les distributions de dose ont été effectuées. En 1D, elles ont porté sur des profils de dose et en 2D sur des isodoses et des différences relatives de dose.

Pour effectuer les comparaisons en 3 dimensions, les données relatives aux structures délimitées dans l'EasyCube exportées du TPS au format DICOM RS ont été importées dans MatLab. Les segmentations

de chacun des contours présentant le même volume et la même résolution que les images CT (épaisseur de coupe 1 mm) ont été réorientées pour coïncider avec l'orientation du volume CT. Les matrices 3D obtenues ont ensuite été ré-échantillonnées en accord avec la résolution du fantôme voxelisé : 1,563 mm  $\times$  1,563 mm  $\times$  2 mm pour le cas « PTV 4 cm » et 0,78125 mm  $\times$  0,78125 mm  $\times$  1 mm pour le cas « PTV 1 cm ». Enfin, elles ont été redimensionnées avec les dimensions de  $V_{\text{cube}}$ . A partir de ces matrices de dose, un programme MatLab a été développé pour calculer, d'une part, les histogrammes dose-volume pour les différentes structures contourées et, d'autre part, les doses moyennes délivrées à ces structures.

## 2.2. Résultats et Discussion

### a. Incertitudes statistiques des calculs de dose Monte-Carlo PENELOPE

La Figure 4.16 représente les histogrammes des incertitudes relatives (2 sigma) pour les doses calculées avec le modèle Monte-Carlo PENELOPE pour les cas « PTV 4 cm » et « PTV 1 cm » ainsi que les histogrammes de dose. Pour l'étude « PTV 4 cm », 99,1% des voxels ont une incertitude inférieure à 10% et 54,0% des voxels ont une dose inférieure à 0,5 Gy. Pour l'étude « PTV 1 cm », 97,1% des doses ont été calculées avec une incertitude statistique inférieure à 10% (2 sigma) et 76,6% des voxels du fantôme ont reçu des doses inférieures à 0,1 Gy.

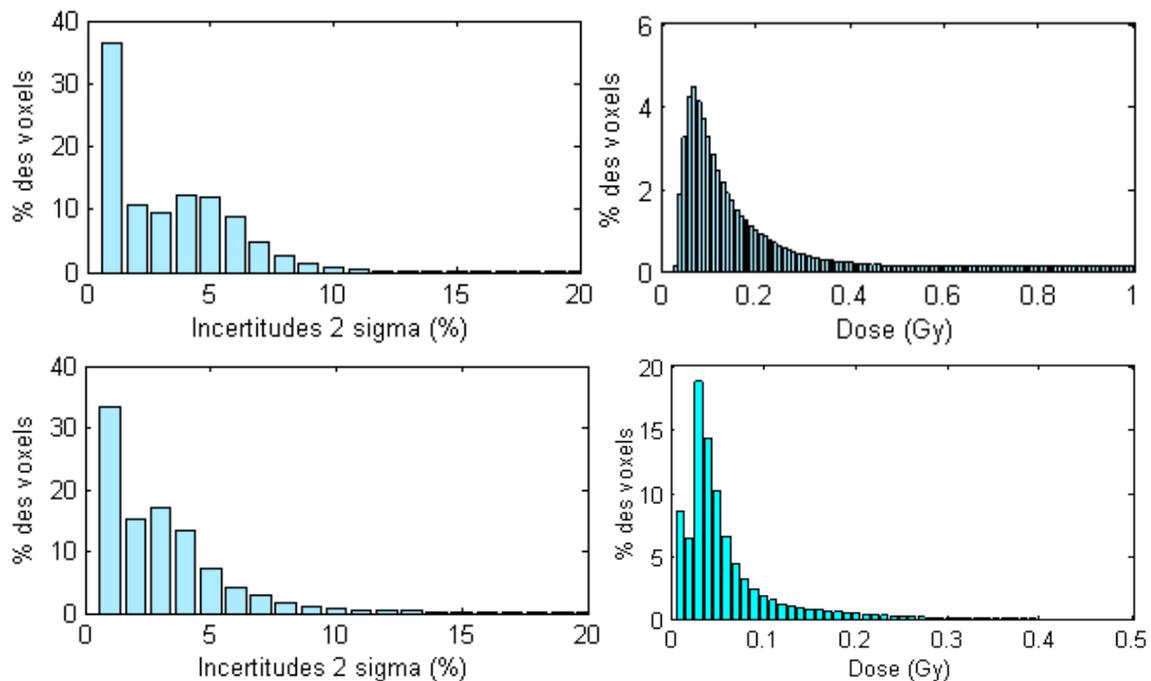


Figure 4.16. Histogrammes des incertitudes (gauche) et des doses (droite) pour les études « PTV 4 cm » (haut) et « PTV 1 cm » (bas)

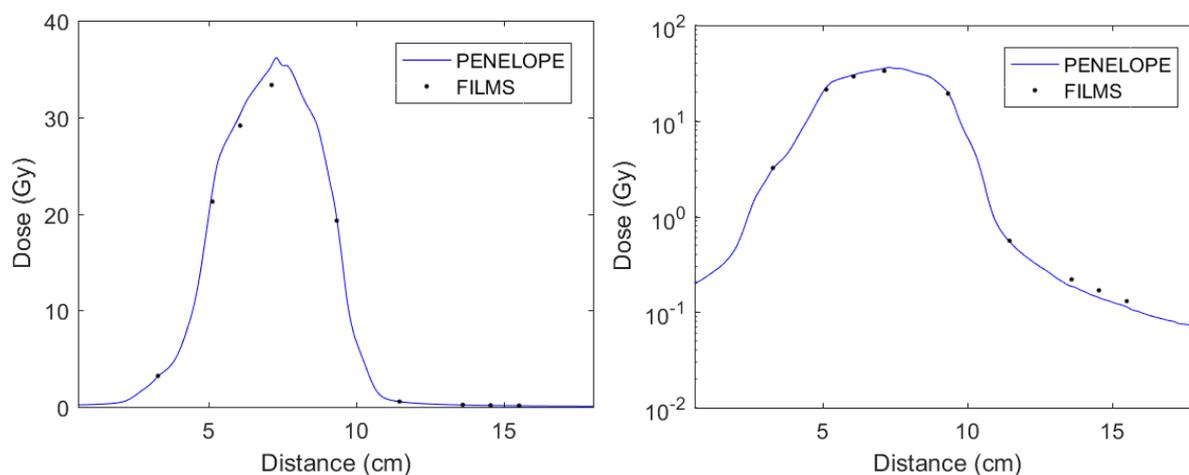
### b. Extension de la validation du modèle Monte-Carlo PENELOPE du Cyberknife

#### i. Comparaison 1D des doses mesurées et calculées

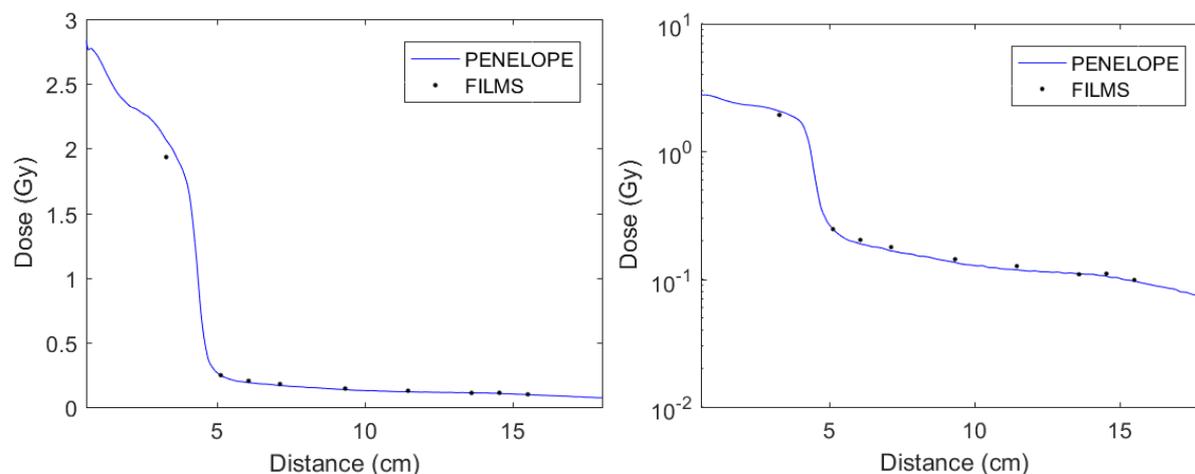
Les Figures 4.17 et 4.18 représentent les profils de dose obtenus selon l'axe « Tête-Pied » dans l'EasyCube (c'est-à-dire perpendiculairement aux plans des films) pour la configuration « PTV 4 cm », d'une part, calculés avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE et, d'autre part, mesurés avec les films

radiochromiques. Sur la [Figure 4.17](#), le profil traverse le PTV en son centre tandis que sur la [Figure 4.18](#) le profil se situe au niveau du coin postérieur droit du fantôme (coin du cube le plus éloigné du PTV composé uniquement de matériau RW3 équivalent-eau).

Un très bon accord est obtenu entre les mesures et la simulation PENELOPE à la fois dans et en dehors des faisceaux. En effet, la différence moyenne en prenant les films comme référence est de  $-0,0497\%$  ( $\sigma=1,09\%$ ) et de  $-0,0301\%$  ( $\sigma=0,556\%$ ) pour le profil traversant le PTV et pour le profil à distance du PTV respectivement.



[Figure 4.17](#). Profils de dose traversant le PTV calculés avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE et mesurés avec les films EBT3 (gauche : échelle linéaire, droite : échelle logarithmique)



[Figure 4.18](#). Profils de dose à distance du PTV calculés avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE et mesurés avec les films EBT3 (gauche : échelle linéaire, droite : échelle logarithmique)

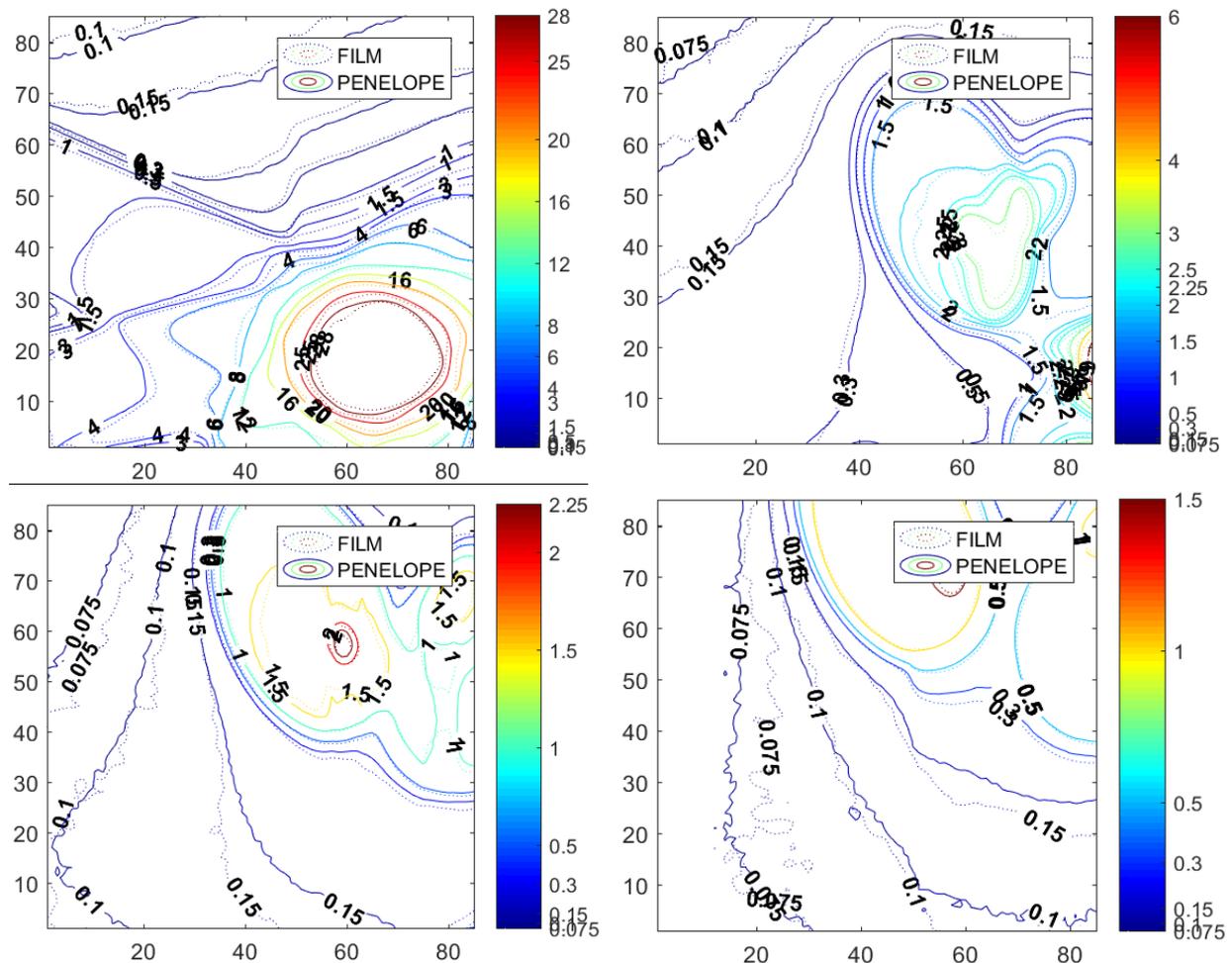
## ii. Comparaison 2D des doses mesurées et calculées

Les courbes isodoses obtenues par le calcul PENELOPE et mesurées sont représentées sur la [Figure 4.19](#) pour les films :

- n°4 situé dans le PTV à l'interface poumon/RW3,
- n°6 situé dans le RW3 en dehors du PTV,
- n°7 et n°9 situés aux interfaces poumon/tissu mou à distance du PTV.

Les courbes isodoses des 5 autres films sont présentés dans l'Annexe 1. La direction antérieure de l'EasyCube est orientée vers le bas des figures. Les axes sont gradués en voxels (voxel de 1,563 mm de côté). Une bonne concordance est observée entre les deux distributions de dose à la fois dans les faisceaux

et en dehors, que ce soit au niveau de la forme des isodoses ou des niveaux de dose obtenus. Les différences relatives de dose en 2D entre PENELOPE et la mesure pour les films n°4 et 6 ainsi que les analyses gamma-index locales 3 mm-3% sont présentées sur la [Figure 4.20](#). De plus, les différences de doses moyennes entre films et simulation Monte-Carlo sont résumées dans le [Tableau 4.3](#) en prenant la mesure comme référence. Concernant les différences de dose ([Figure 4.20](#)), un bon accord est obtenu à la fois dans les faisceaux et en dehors. Cependant, des écarts de l'ordre de 25% sont observés en bordure de faisceaux dans les zones de forts gradients. Ces écarts n'étant pas observés sur les gamma-index 2D, ils peuvent être attribués à de légers décalages spatiaux. Un bon accord est obtenu entre les deux méthodes dosimétriques avec des taux de passage des critères locaux 3 mm-3% du gamma-index de 87,5% sur le film n°4 et de 81,8% pour le film n°6. La majeure partie des points ne passant pas les critères sont situés en dehors des faisceaux de traitement car les critères locaux 3 mm-3% sont très restrictifs en comparaison aux incertitudes pour ces valeurs de dose et à la précision attendue. Le bon accord entre les deux méthodes dosimétriques est également retrouvé avec des différences de doses moyennes sur les distributions 2D comprises entre -3,71% et 2,92%. La plus faible valeur de dose mesurée est de l'ordre de 3 cGy, ce qui est en accord avec la gamme de dose d'étalonnage des films réalisée dans cette étude.



**Figure 4.19.** Courbes isodoses (en Gy) mesurées avec les films et calculées avec le modèle Monte-Carlo PENELOPE (en haut à gauche : film 4, en haut à droite : film 6, en bas à gauche : film 7, en bas à droite : film 9)

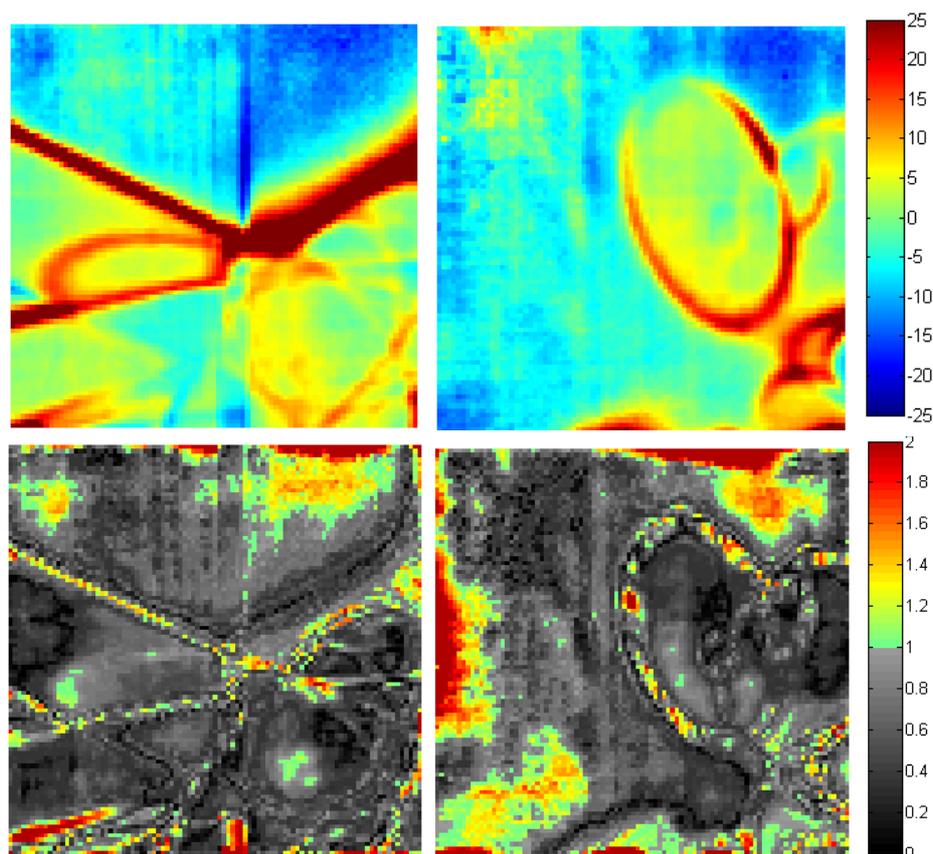


Figure 4.20. Différences de dose 2D (haut) et gamma-index local 3 mm-3% (bas) entre la simulation Monte Carlo PENELOPE et la mesure par films pour les films n°4 et 6

Tableau 4.3. Différences relatives de dose entre les doses 2D calculées avec le code PENELOPE et mesurées avec les films

N° du film	Différence relative moyenne (%)	Ecart-type des différences $\sigma$ (%)	Gamme de dose mesurée (Gy)
1	2,92	10,3	0,119-8,56
2	0,980	14,3	0,103-23,1
3	0,720	14,2	0,0914-29,7
4	2,45	11,9	0,0840-35,4
5	-3,71	7,36	0,0749-19,5
6	-0,954	7,68	0,0576-7,37
7	-2,74	11,0	0,0432-2,33
8	-2,65	10,8	0,0394-1,79
9	1,77	12,7	0,0290-1,70

Le bon accord obtenu entre la mesure et le calcul à plusieurs niveaux dans l'EasyCube permet de valider la simulation Monte-Carlo pour l'évaluation des doses hors champ. Bien que cette étude soit non-exhaustive car réalisée dans un volume de 18 cm × 18 cm dans une unique configuration de traitement et de fantôme, elle permet de montrer le bon accord de la simulation avec la mesure en présence d'hétérogénéités et de faisceaux obliques. De plus, cela valide également le modèle pour des traitements réalisés avec des distances source-surface du fantôme variables.

### c. Evaluation des performances du TPS Multiplan

#### i. Configuration « PTV 4 cm »

##### ❖ Comparaisons 1D

Les profils de dose calculés avec les deux algorithmes du TPS (MC TPS et RayTracing) et avec le modèle Monte-Carlo PENELOPE au niveau du PTV et à distance de ce volume sont comparés sur les Figures 4.21 et 4.22. Ces profils ont été évalués aux mêmes positions que ceux des Figures 4.16 et 4.17. La Figure 4.23 représente les différences de dose par rapport à PENELOPE pour les profils des Figures 4.21 et 4.22.

Pour le profil traversant le PTV (Figure 4.21), les différences moyennes de dose sont de -5,40% ( $\sigma=9,76\%$ ) et de 8,54% ( $\sigma=22,8\%$ ) pour MC TPS et RayTracing respectivement en comparaison avec PENELOPE. RayTracing surestime les doses, d'une part, dans l'hétérogénéité poumon au niveau du PTV où l'écart atteint 23,7% et, d'autre part, à distance du PTV dans le tissu mou par rapport à PENELOPE. De plus, une sous-estimation de RayTracing est observée à l'interface RW3/poumon à environ 4 cm. En revanche, un très bon accord avec PENELOPE est observé dans le tissu mou (RW3) et dans l'insert poumon situé en dehors du PTV dans la région comprise entre 13 à 15 cm. Un très bon accord est observé également entre MC TPS et PENELOPE ; les deux profils divergent uniquement à distance du PTV où MC TPS sous-estime les doses par rapport à la simulation Monte-Carlo (Figure 4.23).

Concernant le profil à distance du PTV (Figure 4.22) traversant uniquement le matériau RW3, les différences moyennes de dose sont de -10,8% ( $\sigma=7,58\%$ ) et de 56,7% ( $\sigma=40,4\%$ ) pour MC TPS et RayTracing respectivement en comparaison avec PENELOPE. Dans le faisceau (soit jusqu'à environ 5 cm sur le profil), les trois déterminations de dose sont en accord (Figure 4.23). Cependant, en dehors du faisceau, RayTracing surestime largement les doses par rapport à PENELOPE. On observe également que MC TPS sous-estime légèrement les doses hors champ par rapport à la simulation Monte-Carlo.

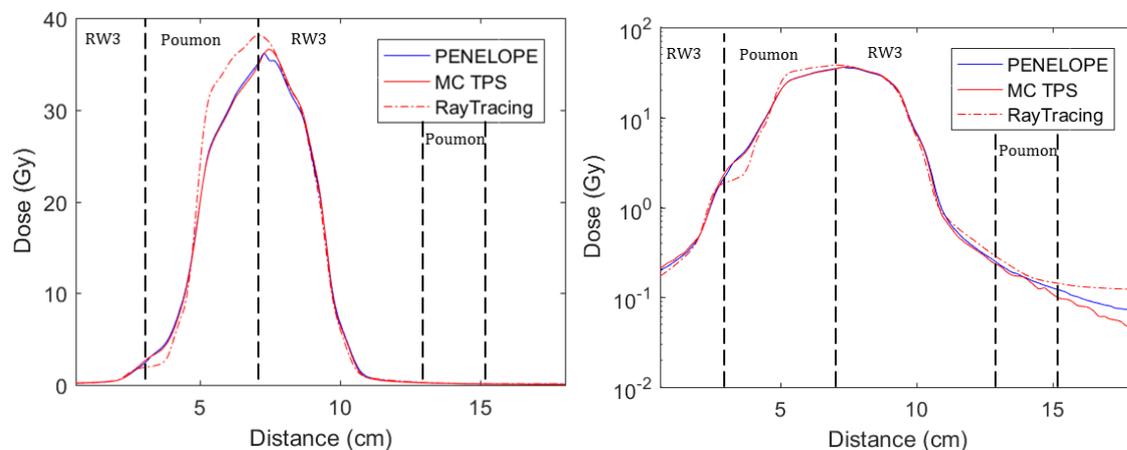


Figure 4.21. Profils de dose traversant le PTV calculés avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE et les algorithmes du TPS (gauche : échelle linéaire, droite : échelle logarithmique) pour la configuration « PTV 4 cm »

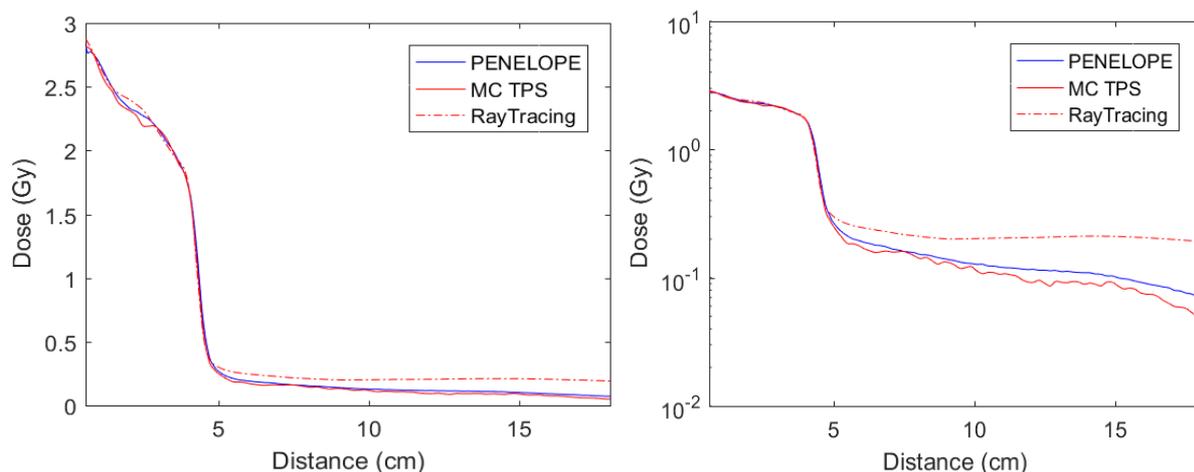


Figure 4.22. Profils de dose à distance du PTV calculés avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE et les algorithmes du TPS (gauche : échelle linéaire, droite : échelle logarithmique) pour la configuration « PTV 4 cm »

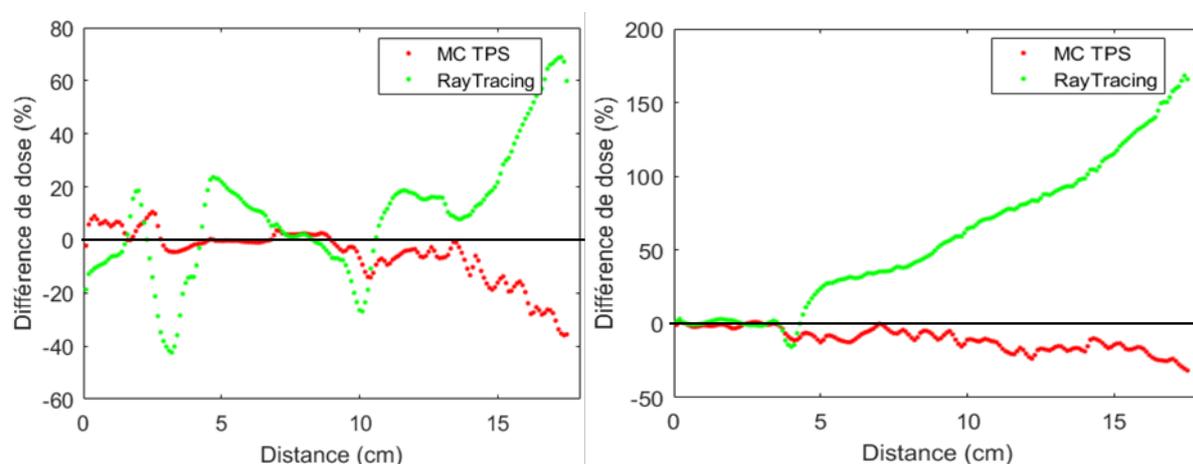


Figure 4.23. Différences relatives de dose entre les algorithmes du TPS et PENELOPE sur les profils traversant le PTV (gauche) et à distance (droite)

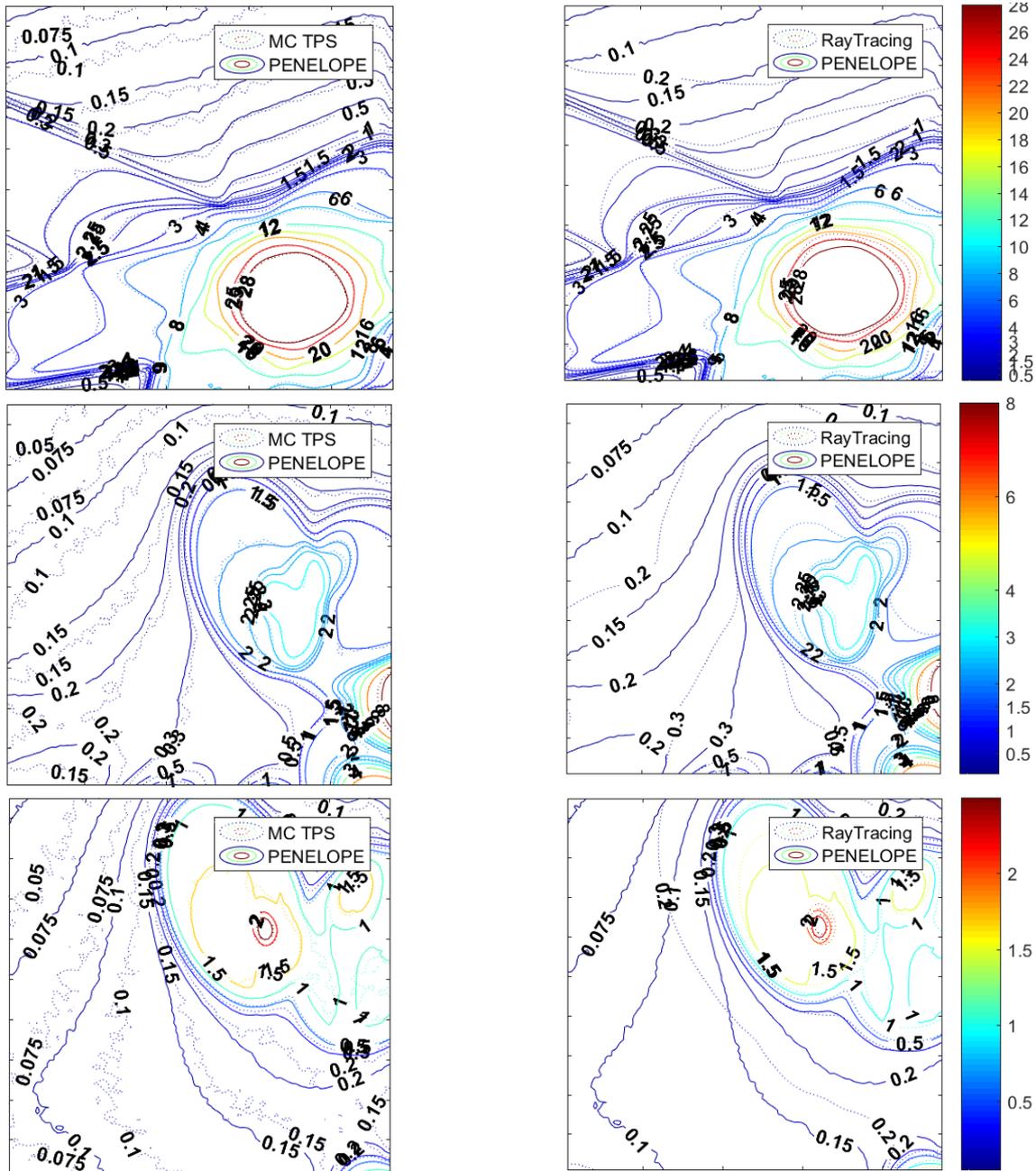
### ❖ Comparaisons 2D

La Figure 4.24 représente les courbes isodose obtenues avec les deux algorithmes du TPS et avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE dans la configuration « PTV 4 cm ». Les coupes représentées correspondent aux emplacements des films n°4, 6, 7 et 9. Les différences relatives de dose entre les algorithmes du TPS et PENELOPE, en prenant la simulation PENELOPE comme référence, sont présentées sur la Figure 4.25. Le Tableau 4.4 résume les différences moyennes de dose entre les algorithmes du TPS et PENELOPE pour les 9 coupes correspondant aux emplacements des films.

Un très bon accord est obtenu entre PENELOPE et MC TPS dans les faisceaux de traitement avec une bonne concordance des isodose. Cependant, une légère sous-estimation des doses hors champ par MC TPS est observée bien que la forme des isodose reste en accord avec celles de la simulation PENELOPE. La sous-estimation augmente lorsque l'on s'éloigne du PTV (Tableau 4.4). Ce comportement est en accord avec les observations du chapitre 3 : MC TPS prend correctement en compte le transport des particules diffusées provenant des faisceaux mais une sous-estimation des doses hors champ est obtenue car la prise en compte des fuites de la tête est incomplète et celle du diffusé de la tête est inexistante. Cependant, la décroissance de la dose avec la distance à l'axe est modélisée par cet algorithme.

En revanche, RayTracing surestime de manière importante les doses dans le PTV. Au niveau de l'emplacement du film n°4 situé à l'interface avec le poumon, la différence maximale entre RayTracing et PENELOPE dans le PTV est de l'ordre de 16,3%. On remarque également la sous-estimation des doses par

RayTracing dans le poumon en dehors des faisceaux. La forme des isodoses obtenues avec RayTracing en dehors des faisceaux est très différente de celles calculées avec PENELOPE. RayTracing surestime largement les doses hors champ dans ce cas ; cette surestimation augmente avec la distance au PTV (correspondant à l'emplacement du film n°9). Ce comportement est dû au fait que cet algorithme ne prend pas en compte la diffusion des particules en dehors des faisceaux et extrapole les doses à une valeur constante à distance de l'axe (chapitre 3).



Suite de la figure sur la page suivante

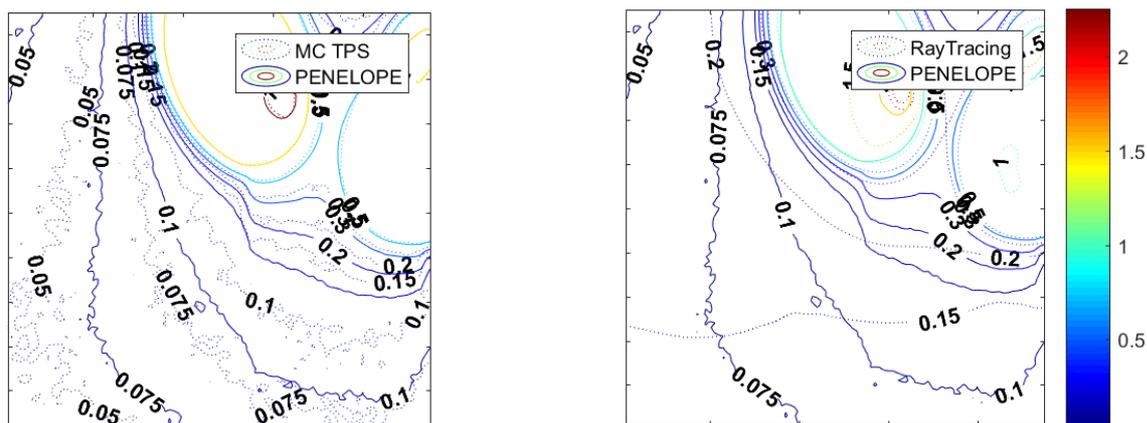


Figure 4.24. Distributions de doses 2D calculées avec les algorithmes MC TPS et RayTracing de Multiplan et avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE (de haut en bas : coupes correspondant aux emplacements des films 4, 6, 7 et 9)

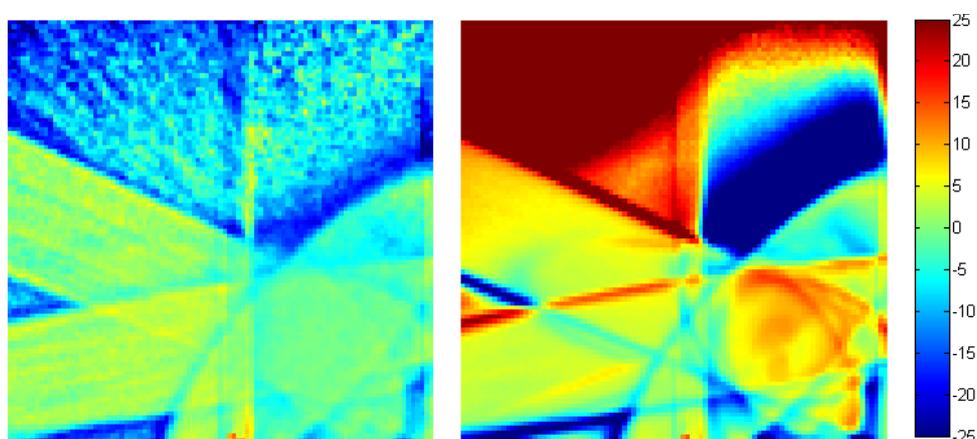


Figure 4.25. Différences relatives de dose (%) entre MC TPS et PENELOPE (gauche) et RayTracing et PENELOPE (droite) à l'emplacement du film 4 situé à l'interface poumon/tissu mou dans le PTV

Tableau 4.4. Différences moyennes de dose entre les algorithmes du TPS et PENELOPE sur les coupes correspondant aux emplacements des films

Position film N°	MC TPS / PENELOPE		RayTracing / PENELOPE	
	Différence relative (%)	Ecart-type des différences $\sigma$ (%)	Différence relative (%)	Ecart-type des différences $\sigma$ (%)
1	-3,09	6,40	2,81	25,0
2	-5,09	5,50	8,46	27,4
3	-4,95	5,61	8,69	29,4
4	-4,91	6,30	10,7	30,4
5	-6,06	6,47	23,0	36,6
6	-8,39	7,15	37,4	45,2
7	-10,9	7,77	48,5	53,2
8	-13,5	8,12	51,8	60,6
9	-15,9	9,42	62,9	66,9

### ❖ Comparaisons en 3D

L'histogramme dose-volume calculé avec les deux algorithmes du TPS et la simulation PENELOPE pour les structures contourées (OAR1, OAR2, os et poumon hors champ) dans l'EasyCube est illustré sur la Figure 4.26. Les doses moyennes calculées ainsi que les différences relatives de dose en prenant la simulation PENELOPE comme référence sont résumées dans le Tableau 4.5. Les écarts les plus importants

sont obtenus pour la structure OAR1 avec une sous-estimation de 18% par MC TPS et une surestimation de 116% de RayTracing. Cette structure n'est pas traversée par les faisceaux de traitement et donc la dose absorbée provient uniquement du diffusé du champ et des rayonnements provenant de la tête de l'accélérateur. Or les évaluations de dose avec les deux algorithmes du TPS divergent de manière très importantes en dehors des faisceaux (chapitre 3), c'est pourquoi les différences de dose sur cette structure sont les plus importantes. Les résultats obtenus pour toutes les structures sont en accord avec les résultats obtenus précédemment (surestimation de RayTracing et sous-estimation de MC TPS) lors des comparaisons 1D et 2D ainsi qu'avec ceux du chapitre 3.

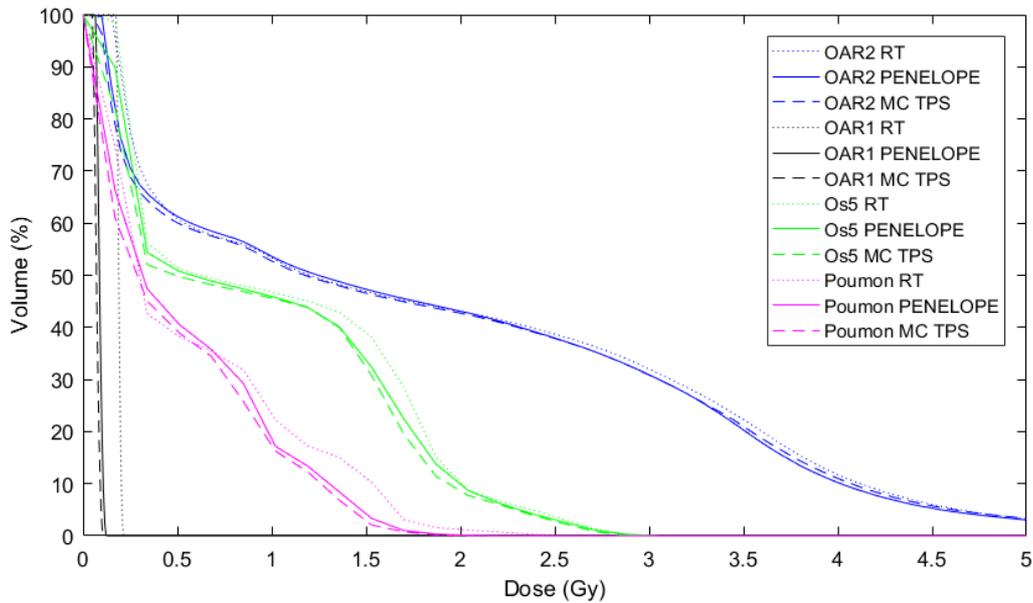


Figure 4.26. Histogramme Dose-Volume déterminé pour les deux calculs de dose du TPS Multiplan et pour la simulation PENELOPE pour les deux organes contourés dans le tissu mou (OAR1 et OAR2), pour le poumon hors champ et pour un os

Tableau 4.5. Doses moyennes calculées avec les algorithmes du TPS et la simulation Monte-Carlo PENELOPE pour les structures contourées dans l'EasyCube et différences relatives de dose en comparaison avec PENELOPE pour le cas « PTV 4 cm »

Structure	Dose (Gy)			Différence par rapport à PENELOPE (%)	
	PENELOPE	MC TPS	RayTracing	MC TPS	RayTracing
PTV	29,5	29,6	31,9	0,221	8,06
OAR1	0,0884	0,0725	0,191	-18,0	116
OAR2	1,81	1,80	1,86	-0,448	2,69
Os	0,954	0,918	1,01	-3,81	5,68
Poumon hors champ	0,540	0,507	0,590	-6,22	9,20

Cette étude a permis de montrer les erreurs générées par le TPS lors de l'évaluation des doses hors-champ même à proximité des faisceaux et dans un volume restreint à proximité du PTV. Le cas « PTV 4 cm » présenté dans cette section n'est pas un cas très défavorable pour l'algorithme MC TPS car une majeure partie de la dose est délivrée par des faisceaux de 40 mm : cela implique à la fois qu'un certain volume de l'EasyCube est traversé par les faisceaux de traitement et qu'une majeure partie de la dose à proximité est due au diffusé des faisceaux primaires dans le fantôme qui est correctement modélisé par cet algorithme. En revanche, l'algorithme RayTracing, ne prenant pas en compte la décroissance de la dose à proximité de ces faisceaux, génère d'importantes erreurs.

## ii. Configuration « PTV 1 cm »

### ❖ Comparaison en 1D

Les Figures 4.27 et 4.28 présentent les profils de dose calculés avec les deux algorithmes du TPS comparés à ceux obtenus avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE sur un axe « Tête-Pied » traversant le PTV en son centre et dans le coin opposé au PTV de l'EasyCube respectivement. Les écarts de dose relatifs calculés par le TPS par rapport à PENELOPE sont illustrés sur la Figure 4.29 pour les deux profils étudiés. Dans les deux cas, les deux algorithmes du TPS sous-estiment les doses hors champ.

Concernant le profil traversant le PTV, la moyenne des différences relatives est de -8,47% ( $\sigma=18,7\%$ ) et de -19,4% ( $\sigma=23,8\%$ ) pour MC TPS et RayTracing respectivement (Figure 4.27). Un très bon accord est obtenu entre les calculs MC TPS et PENELOPE dans le PTV alors que RayTracing surestime largement les doses dans le poumon à l'intérieur du volume cible. Cette différence atteint dans notre étude 58,4% en comparaison avec PENELOPE. Ce résultat coïncide avec l'étude de [Moignier, 2014] qui avait rapporté des différences maximales de l'ordre de 40% pour un volume situé en totalité dans le poumon. A proximité du PTV, RayTracing sous-estime les doses en comparaison avec les deux calculs Monte-Carlo qui fournissent une évaluation des doses similaires, cela est en accord avec les résultats du chapitre 3 où la forme du profil n'était pas correctement reproduite entre 2 et 5 cm de l'axe. En revanche à plus grande distance du PTV, MC TPS sous-estime plus largement les doses que RayTracing.

Pour les profils de la Figure 4.28, la moyenne des différences relatives est de -26,1% ( $\sigma=9,48\%$ ) et de -19,2% ( $\sigma=7,13\%$ ) pour MC TPS et RayTracing respectivement. Les deux algorithmes du TPS ont un comportement similaire et sous-estiment les doses hors champ. On remarque cependant que MC TPS sous-estime les doses de manière plus importante aux extrémités du fantôme (Figure 4.29). En effet, les différences atteignent alors 51,4%. Le profil calculé avec MC TPS est bruité en raison de l'incertitude statistique élevée pour les faibles niveaux de dose.

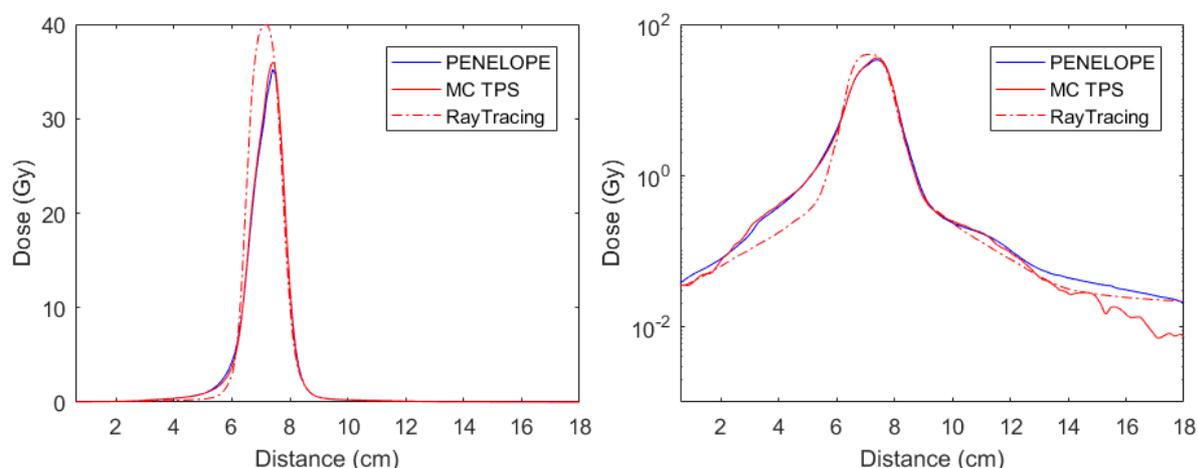


Figure 4.27. Profils de dose traversant le PTV calculés avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE et les algorithmes du TPS Multiplan (gauche : échelle linéaire, droite : échelle logarithmique) pour la configuration « PTV 1 cm »

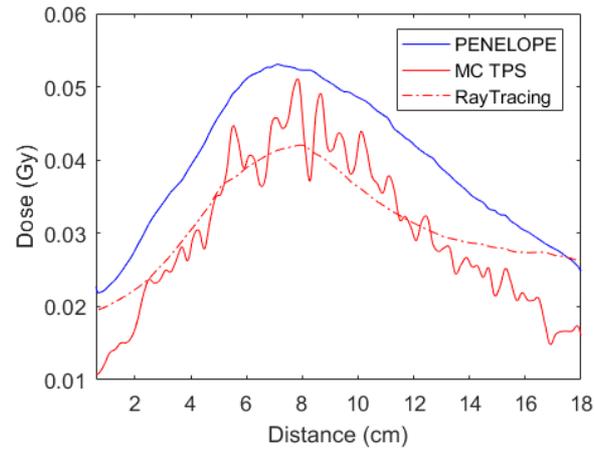


Figure 4.28. Profils de dose à distance du PTV calculés avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE et les algorithmes du TPS Multiplan pour la configuration « PTV 1 cm »

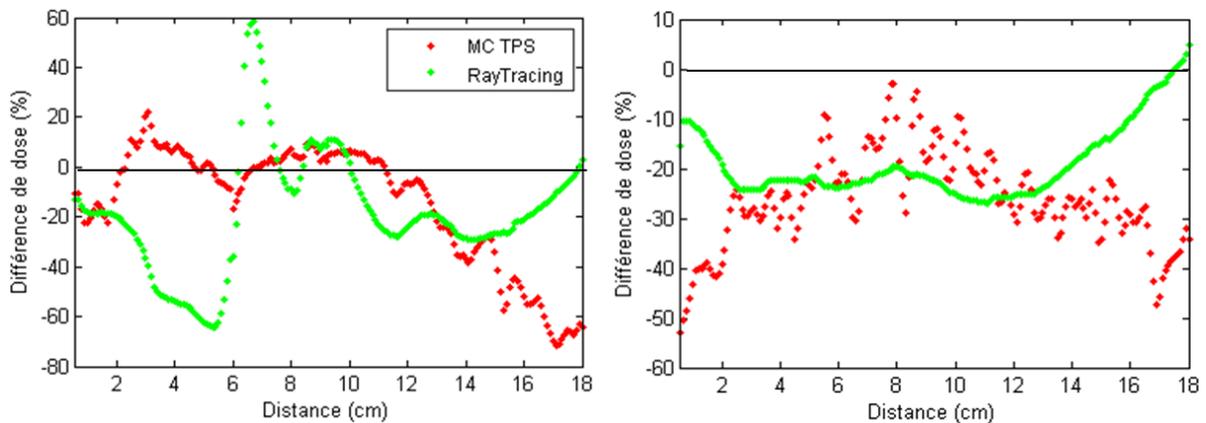


Figure 4.29. Différences de dose entre les algorithmes du TPS et PENELOPE sur les profils traversant le PTV (gauche) et à distance (droite)

### ❖ Comparaison en 2D

Les Figures 4.30 et 4.31 représentent les courbes isodoses calculées avec le TPS et avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE au niveau et à distance du PTV respectivement. La Figure 4.32 représente les différences relatives de dose en 2D en prenant PENELOPE comme référence pour les coupes des Figures 4.30 et 4.31. Les résultats obtenus en 2D sont similaires à ceux obtenus précédemment sur les profils de dose autant dans le PTV qu'à distance. Dans les faisceaux de traitement, un bon accord est observé entre les différentes évaluations de la dose, hormis dans l'insert pulmonaire situé au niveau du PTV où RayTracing surestime largement les doses délivrées dans les faisceaux et sous-estime la dose en dehors (Figure 4.32).

A proximité immédiate des faisceaux en dehors du poumon, RayTracing a tendance à sous-estimer les doses délivrées (Figure 4.31) ; ce qui a été précédemment montré sur les profils de dose du chapitre 3. Cependant, les courbes isodoses de la Figure 4.30 montrent une sous-estimation plus importante de MC TPS par rapport à RayTracing à grande distance des faisceaux de traitement. Cette tendance est en accord avec les résultats du chapitre 3 qui a notamment montré que pour les tailles de collimateurs de 7,5 mm et de 12,5 mm, l'algorithme RayTracing reproduit mieux les doses hors champ à distance du faisceau en comparaison avec MC TPS, car il considère une valeur fixe de dose à distance des faisceaux qui est proche de celle obtenue avec PENELOPE et la mesure.

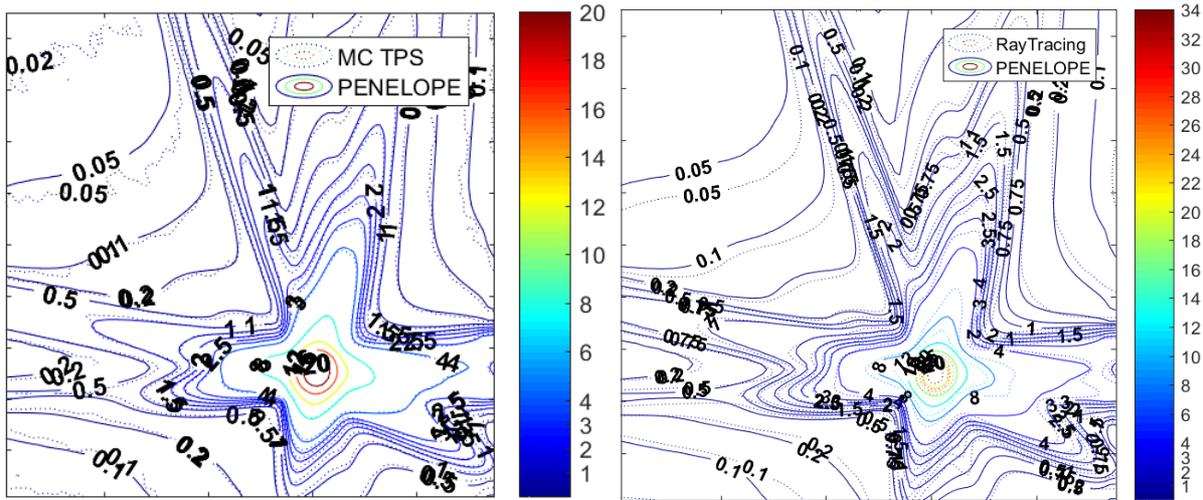


Figure 4.30. Courbes isodoses calculées avec le TPS et avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE au niveau du PTV dans la configuration « PTV 1 cm »

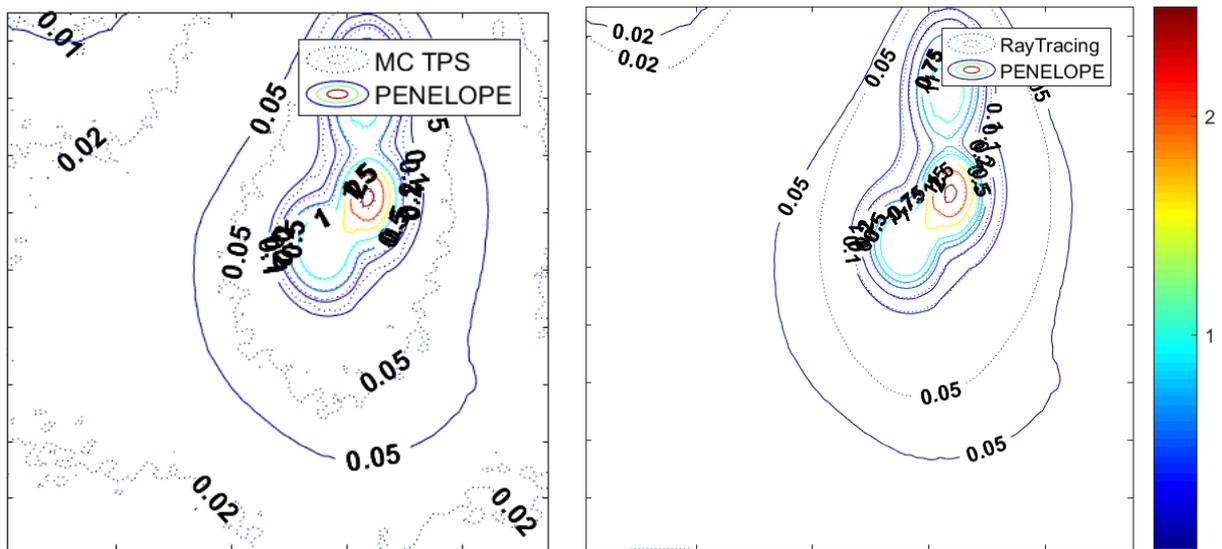


Figure 4.31. Courbes isodoses calculées avec le TPS et avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE à distance du PTV dans la configuration « PTV 1 cm »

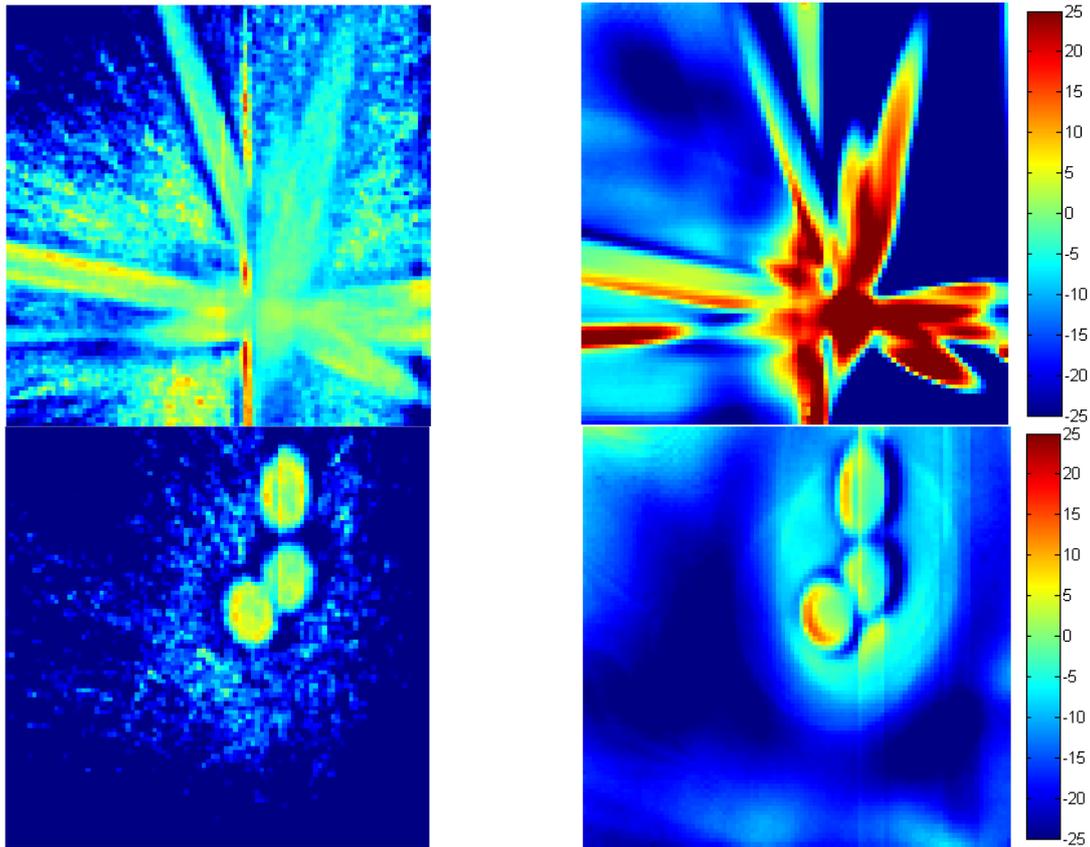


Figure 4.32. Différences relatives de dose en 2D en comparaison avec PENELOPE pour MC TPS (gauche) et pour RayTracing (droite) dans le PTV (haut) et à distance du PTV (bas)

### ❖ Comparaisons en 3D

La Figure 4.33 présente l'histogramme Dose-Volume pour les deux organes OAR1 et OAR2 situés dans le matériau RW3 équivalent-eau, pour un os et pour l'insert poumon situé à distance du PTV. La Figure 4.34 est un zoom de la Figure 4.33 pour l'organe OAR1 qui n'a pas été traversé par les faisceaux de traitement. Le Tableau 4.6 résume les doses moyennes calculées pour ces différentes structures et les différences obtenues en comparaison avec le calcul PENELOPE.

En accord avec les résultats précédents, MC TPS sous-estime les doses aux organes sains et cette sous-estimation augmente avec la distance des faisceaux de traitement. Ce comportement est illustré en particulier pour l'OAR1 (Figure 4.34). La sous-estimation des doses hors champ de MC TPS est plus importante dans cette étude que dans le cas « PTV 4 cm » ce qui est en accord avec les résultats obtenus dans le chapitre 3. En effet, dans ce chapitre, il a été montré que les écarts entre MC TPS et PENELOPE pour les doses hors champ sont plus élevés pour les plus petites tailles de collimateurs pour lesquels la contribution des fuites et du rayonnement diffusé de la tête de l'accélérateur est plus importante.

Contrairement aux résultats du cas « PTV 4 cm », RayTracing sous-estime les doses aux organes sains dans cette étude. De plus, un écart de dose majeur est également obtenu dans le PTV avec cet algorithme qui surestime la dose en raison de la présence de l'hétérogénéité de faible densité mimant un milieu pulmonaire. En effet, la différence de dose moyenne sur le PTV atteint 17,7%, cet écart est nettement plus important que celui obtenu dans le cas « PTV 4 cm ». Les études de [Wilcox *et al.*, 2010 ; Koksall *et al.*, 2015 ; Okoye *et al.*, 2016 ; Pennington, 2014] ont également montré que RayTracing surestime de manière plus importante les doses lorsque la taille de champ diminue. Ces derniers rapportent également que les erreurs dans l'évaluation des doses calculées par RayTracing augmentent quand plus de faisceaux traversent de grandes distances dans le poumon. Ce comportement est aussi étudié par [Wu *et al.*, 2013] qui montrent notamment que le seul cas où les deux algorithmes fournissent des évaluations comparables est celui de larges cibles centrales, c'est-à-dire très proches des tissus mous.

En effet, cet algorithme simple utilise des mesures réalisées dans des conditions de référence et prend en compte les hétérogénéités dans le calcul uniquement par application de la longueur radiologique de trajectoire effective. Cependant, dans les milieux de faible densité et notamment pour les faibles tailles de champ, il est nécessaire de prendre en compte le transport des électrons secondaires et les différences de diffusion entre les différents milieux. On peut alors supposer que les erreurs obtenues dans le PTV seraient plus importantes si la totalité du volume du PTV était située dans le milieu de faible densité et si l'insert pulmonaire était plus volumineux.

A distance des faisceaux, la présence de l'insert de densité pulmonaire a moins d'impact sur les doses calculées avec RayTracing qui sous-estime moins les doses que MC TPS sur ce volume (Tableau 4.6). Cependant, l'histogramme de la Figure 4.33 permet de montrer que, pour cette structure, la répartition de la dose dans le volume avec RayTracing est incorrecte en comparaison avec PENELOPE et MC TPS notamment pour les basses doses comprises entre 0 et 0,4 Gy.

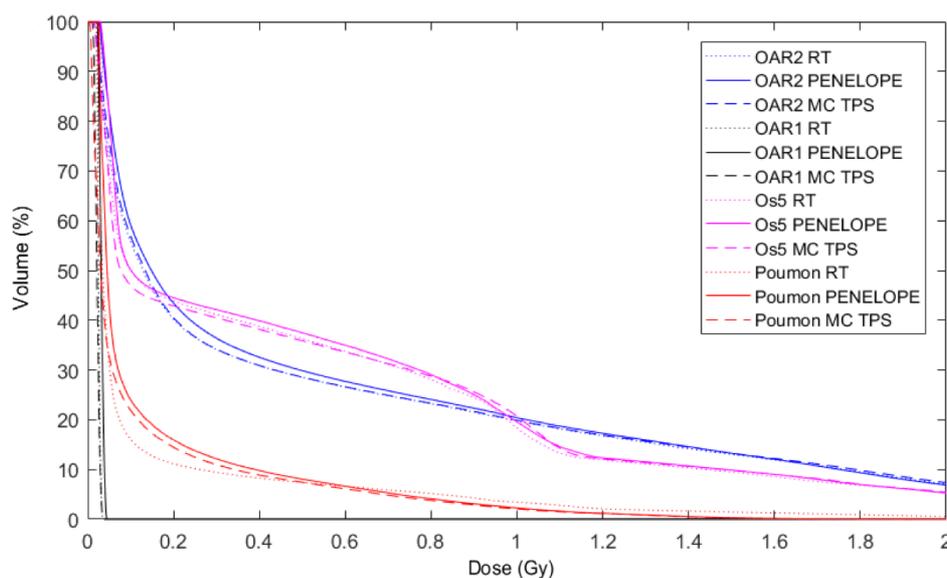


Figure 4.33. Histogramme Dose-Volume calculé par les algorithmes du TPS et avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE pour plusieurs structures contourées au sein du fantôme

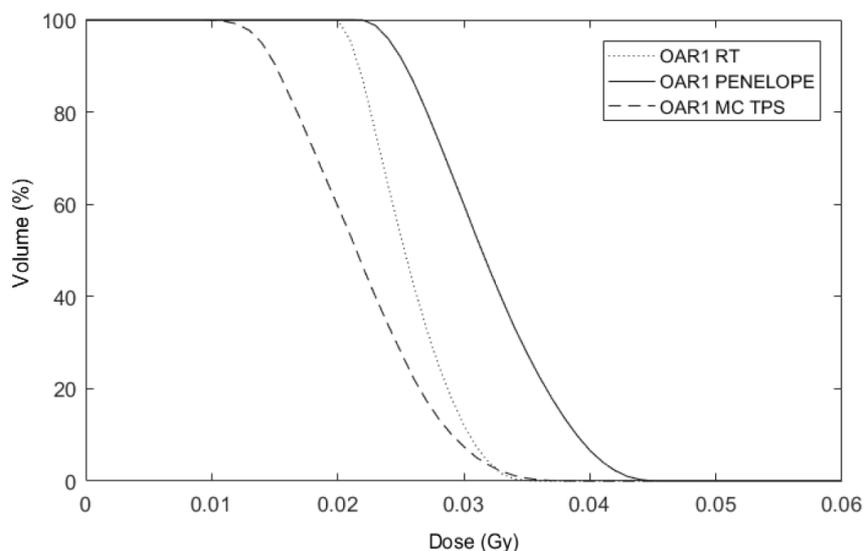


Figure 4.34. Histogramme Dose-Volume de l'organe OAR1 pour les deux algorithmes du TPS Multiplan et la simulation Monte-Carlo PENELOPE

**Tableau 4.6.** Doses moyennes calculées avec les algorithmes du TPS et la simulation Monte-Carlo PENELOPE pour les structures contourées dans l'EasyCube et différences relatives de dose pour le cas « PTV 1 cm »

Structure	Dose (Gy)			Différence par rapport à PENELOPE (%)	
	PENELOPE	MC TPS	RayTracing	MC TPS	RayTracing
PTV	29,3	29,6	34,5	1,02	17,7
OAR1	0,0318	0,0218	0,0257	-31,4	-19,2
OAR2	0,530	0,517	0,510	-2,45	-3,77
Os	0,514	0,499	0,496	-2,92	-3,50
Poumon hors champ	0,140	0,120	0,131	-14,3	-6,43

### iii. Conclusion

Pour conclure, dans le matériau équivalent-eau, l'algorithme RayTracing démontre une justesse de calcul des doses équivalente à celle de MC TPS et même meilleure à distance des faisceaux dans ce cas où de petites tailles de collimateurs sont utilisées. Cependant, dans les hétérogénéités de faible densité, l'algorithme MC TPS permet une bien meilleure évaluation des doses délivrées que RayTracing.

## **3. Mise en application du modèle Monte-Carlo PENELOPE du Cyberknife dans un cas réaliste d'un traitement stéréotaxique de la région pulmonaire**

### **3.1. Matériel et Méthodes**

Dans ce travail, le modèle Monte-Carlo PENELOPE du Cyberknife validé en 1D dans le chapitre 3 et en 2D dans ce chapitre a été mis en application afin de déterminer les doses délivrées lors d'un traitement stéréotaxique de la région pulmonaire. Pour cela, le fantôme anthropomorphe ATOM (CIRS) représentant un homme adulte a été utilisé. L'analyse a visé à comparer les doses planifiées par le TPS Multiplan, les doses calculées avec la simulation PENELOPE et les doses mesurées avec des films radiochromiques EBT3. La démarche globale mise en œuvre est similaire à celle détaillée dans la partie 2 de ce chapitre.

#### **a. Le traitement pulmonaire au Cyberknife au CFB**

Au centre François Baclesse de Caen, le traitement des tumeurs pulmonaires au Cyberknife est réalisé avec des considérations particulières au vu du mouvement respiratoire et donc de la difficulté de déposer la dose précisément au volume cible.

Trois acquisitions scanner du patient sont systématiquement réalisées : deux scanners 3D en inspiration et expiration bloquées respectivement et un scanner 4D. Sur les deux scanners 3D, le médecin délimite le volume appelé TTV « Tracking Target Volume » qui est la partie dense de la masse tumorale supposée être visible avec les systèmes d'imagerie présents dans la salle du Cyberknife. Ensuite, les deux scanners sont fusionnés et recalés et l'ITTV, qui est la réunion des deux TTV, est alors contouré. Ce volume est ensuite comparé avec les positions tumorales visualisées au scanner 4D. Les DRR qui sont des simulations des images radiologiques obtenues avec le système d'imagerie du Cyberknife basées sur les images CT sont alors calculées.

L'étape suivante consiste à réaliser une simulation sur le patient des clichés kV obtenus avec l'imagerie en salle du Cyberknife. Cette étape permet de mimer le repositionnement du patient pendant le

traitement : des diodes lumineuses sont placées sur son thorax et des images sont réalisées permettant de corréler la position des diodes à la phase du cycle respiratoire. Sur les deux vues réalisées pour chacun des tubes RX, les manipulateurs du Cyberknife repèrent si c'est possible l'emplacement de la tumeur qu'ils recalent alors avec le TTV visualisé sur les DRR. La tumeur peut être visible sur 0, 1 ou 2 vues en fonction de sa densité, de sa taille et d'éventuelles projections sur des structures osseuses.

Lorsque la tumeur est visible sur 2 vues, la planification est réalisée sur le scanner 3D en expiration sur lequel le CTV et le PTV sont contourés à partir de la masse visible sur cette acquisition. Lorsqu'elle n'est visible que sur 0 ou 1 vue, l'ITV est contouré sur le scanner en expiration :

- pour le cas 0 vue, il s'agit du regroupement linéaire des deux CTV extrêmes ne prenant pas en compte d'éventuels mouvements non linéaires entre ces positions,
- pour le cas 1 vue, la forme de l'ITV créé prend en compte la vue selon laquelle la tumeur est visible.

Pour 0/1 vue, l'irradiation est réalisée avec des collimateurs plus gros afin de couvrir la totalité de l'ITV, assurant ainsi une bonne couverture tumorale.

## **b. Déroulé expérimental de l'étude**

Dans cette étude, les doses sont évaluées en utilisant un fantôme physique, fixe et qui ne permet pas l'insert de masse dense dans le poumon avec des dimensions compatibles avec les traitements au Cyberknife. Ainsi, les incertitudes du dépôt de la dose lié au mouvement ne sont pas prises en compte. Par ailleurs, pour certains patients présentant des petites lésions pulmonaires très mobiles traitées en 0 vue, le volume contenu dans le PTV basé sur l'ITV est en majeure partie constitué de tissu pulmonaire. Notre configuration d'étude se rapproche donc de ces cas cliniques.

### **i. Préparation du plan de traitement**

#### **❖ Images CT**

Le fantôme anthropomorphe ATOM (CIRS) de l'homme adulte utilisé dans cette étude est représenté sur la [Figure 4.35](#). Il est composé de 39 tranches mesurant 2,5 cm d'épaisseur. Ces tranches sont solidaires les unes des autres grâce à des « picots » fixés sur chacune d'elles (deux picots par tranche). Ce fantôme comprend, en plus du tissu mou, un squelette en matériau équivalent-os et des poumons de faible densité. Il a été scanné au CFB avec le scanner Brilliance CT Big Bore ([Figure 4.35](#)). Pour cela, le fantôme a été placé sur la table de l'appareil et une attention particulière a été prêtée à l'horizontalité du fantôme de sorte que les tranches du fantôme soient parallèles aux coupes des images CT. Aucun fiduciaire métallique n'a été placé sur le fantôme lors du scan. Un protocole poumon dédié au Cyberknife a été utilisé avec les paramètres 120 kV et 130 mAs. Les reconstructions ont été effectuées avec une épaisseur de coupe de 1 mm. Deux acquisitions ont été réalisées : une acquisition du fantôme en entier comprenant 1080 coupes et une acquisition centrée sur les poumons de 509 coupes pour respecter la limite de 510 coupes imposée par le TPS Multiplan. Le volume alors scanné s'étend de la mâchoire supérieure aux reins et sera appelé «  $V_{TPS}$  » dans la suite de ce travail. C'est ce dernier lot d'images qui a été exporté sur le TPS Multiplan et qui a servi à la planification du traitement. Pour les deux lots, les images CT comprennent  $512 \times 512$  voxels de  $1,1719 \text{ mm} \times 1,1719 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ .

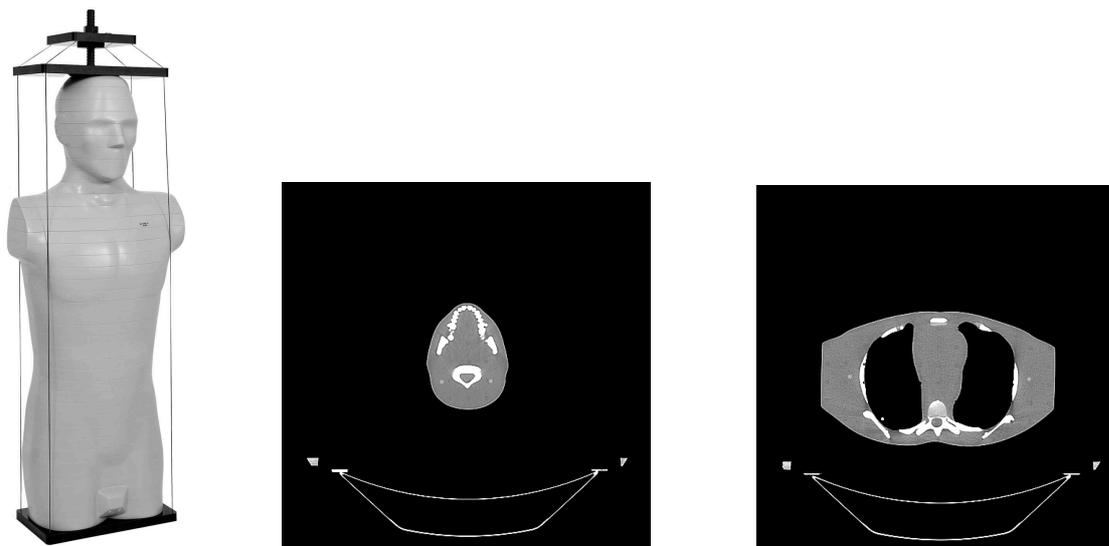


Figure 4.35. Fantôme adulte homme (ATOM, CIRS) (gauche) et images CT de la tête et du thorax du fantôme acquises au CFB (droite)

#### ❖ Contourage d'organes avec le TPS Multiplan

Après export des images CT sur la console du TPS Multiplan et avec l'aide d'un physicien médical du CFB, un PTV a été délimité à l'intérieur du poumon droit, ce volume possède une section elliptique de demi-grand axe d'environ 4 cm au maximum. Ce cas s'apparente au cas d'une petite tumeur mobile du poumon traité en 0 vue c'est-à-dire sans visibilité à l'imageur embarqué. La pratique clinique consiste alors à prescrire la dose sur le PTV construit à partir de l'ITV par ajout d'une marge. Le traitement s'effectue dans ce cas sur un volume important de tissu pulmonaire avec une taille de collimateur suffisante pour englober le volume total du PTV.

Par ailleurs, des organes ont été contourés dans le fantôme (Figure 4.36). Dans un premier temps, les organes identifiables par les hétérogénéités ont été délimités: les deux poumons, la moelle épinière ainsi que la côte et les vertèbres en regard du PTV. Ensuite, des organes situés dans le tissu mou homogène du patient ont été contourés: le foie, le cœur, le rein droit, l'estomac, le duodénum et la thyroïde. Pour réaliser une partie de ces contours (rein, foie, estomac et duodénum), les structures d'un patient ayant une morphologie proche du fantôme ont été fusionnées et recalées, les autres organes ont été délimités manuellement en se référant à des coupes anatomiques.

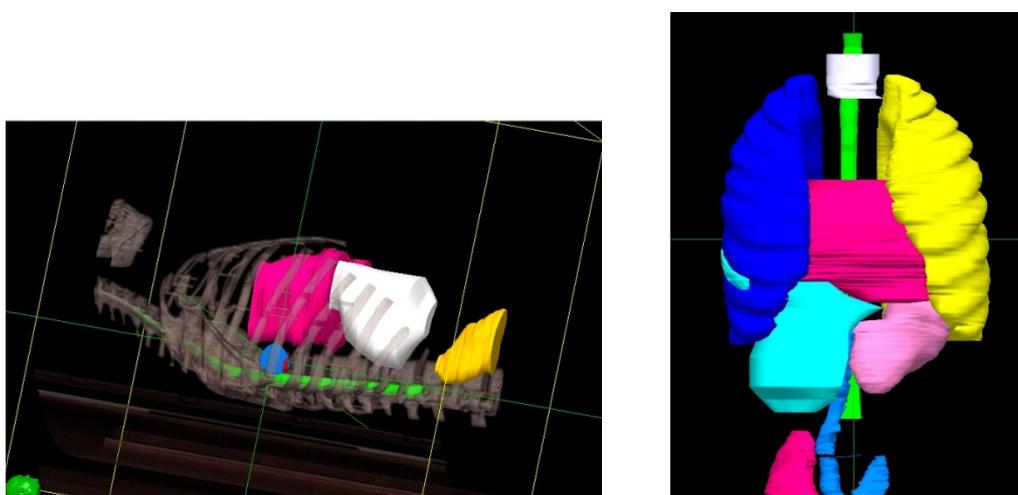


Figure 4.36. Captures d'écran de la segmentation des structures effectuée sur les images CT du fantôme adulte (en bleu à gauche : PTV) avec le TPS Multiplan

### ❖ **Planification du traitement**

Pour traiter le volume cible contourné sur le fantôme, un plan de traitement a été mis au point et optimisé avec l'algorithme RayTracing du TPS Multiplan. Au vu de la taille du PTV, le collimateur de 40 mm a été choisi. 48 Gy ont été prescrits sur l'isodose 80% avec une contrainte sur le maximum de dose de 60 Gy. Les contraintes sur les organes à risque (cœur, moelle épinière, côte) ont été choisies en accord avec un protocole clinique pulmonaire associé à une prescription de 48 Gy délivrés en 6 fractions. Une optimisation des distributions de dose a été effectuée afin de réduire au maximum les doses délivrées en dehors du PTV et de resserrer les isodoses. La thyroïde n'a pas été désignée comme une structure à éviter dans ce plan. Le plan de traitement obtenu comprend 57 faisceaux pour un total de 10665 UM délivrées (Figure 4.37).

Pour finir, les doses planifiées ont été calculées avec les deux algorithmes RayTracing et MC TPS dans tout le volume CT avec la résolution maximale. Une incertitude statistique de 1% a été choisie pour le calcul avec MC TPS.

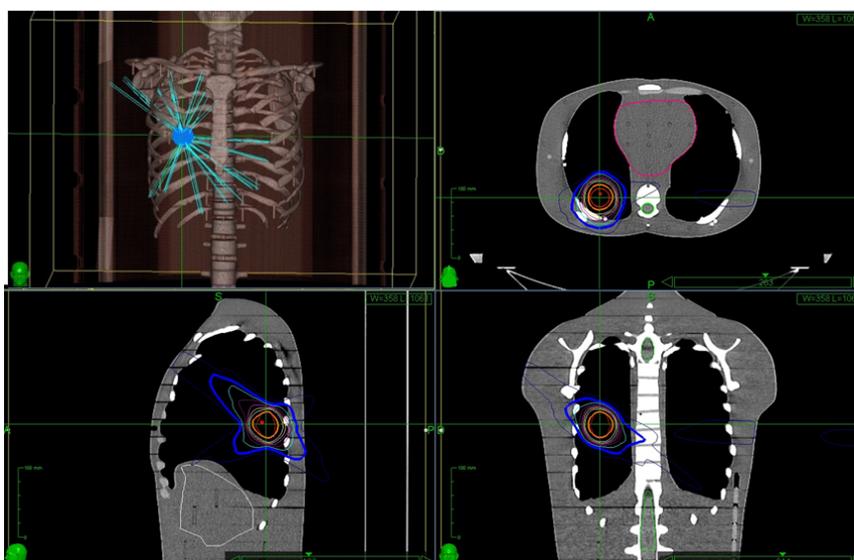


Figure 4.37. Capture d'écran du TPS Multiplan représentant la disposition des 57 faisceaux de traitement planifiés pour l'irradiation du PTV et les isodoses autour du PTV

## ii. Préparation des films EBT3 et irradiation du fantôme

### ❖ Préparation des films EBT3

Dans cette étude, des films EBT3 mesurant 20,32 cm × 25,4 cm ont été découpés afin de pouvoir être positionnés entre les tranches du fantôme ATOM comprises entre la mâchoire et la dernière tranche située au niveau du pelvis. Au total, les films ont été découpés afin de mesurer les doses à 32 niveaux dans le fantôme en veillant bien à repérer l'orientation des films (Figure 4.38).

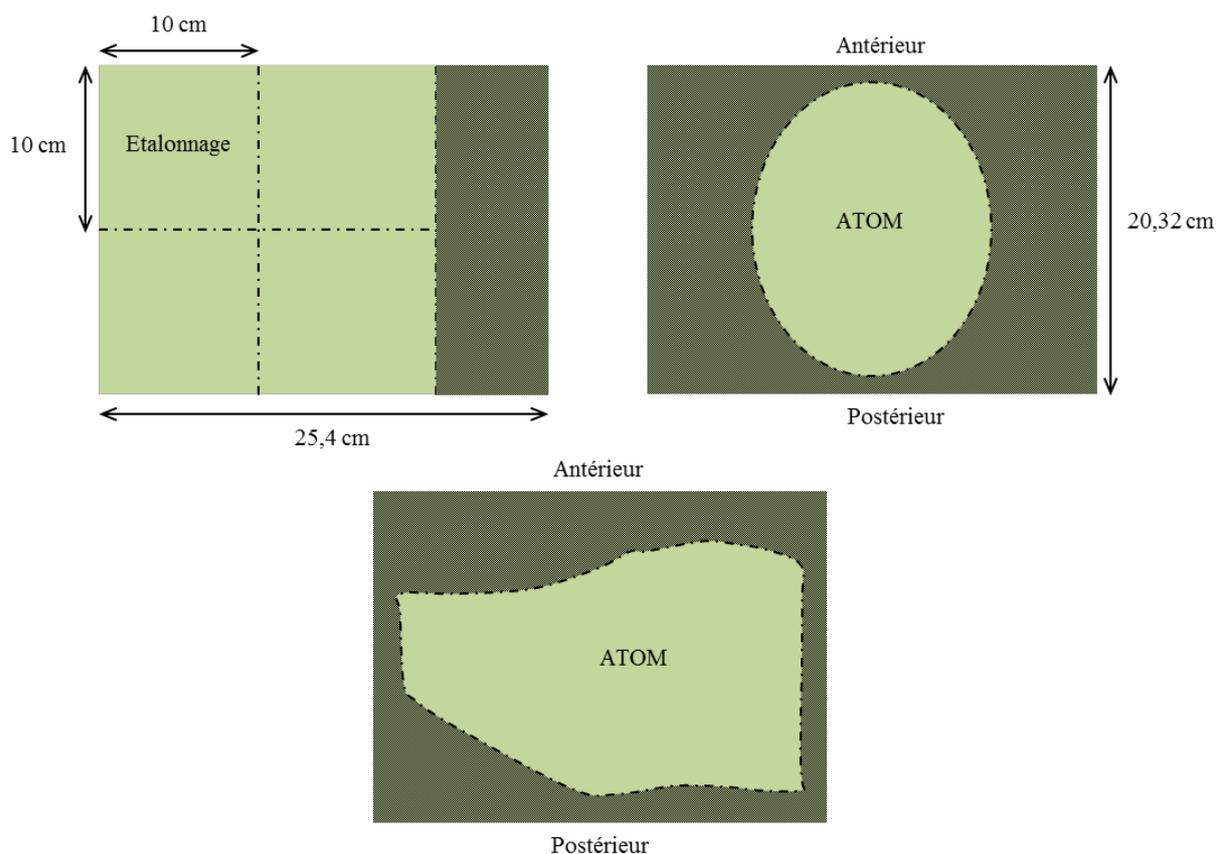


Figure 4.38. Représentation du découpage des films pour l'étalonnage (gauche) et pour les films du fantôme (droite et en bas)

Chaque film du fantôme a été percé de deux trous réalisés à l'emplacement des picots sur chaque tranche permettant ainsi de pouvoir monter le fantôme sans endommager les films, les picots traversant alors les films au niveau de ces trous. Cela a également permis de maintenir les films en place dans le fantôme lors du montage. Cependant, pour la zone du fantôme correspondant aux épaules, l'espacement entre les picots est trop important par rapport à la taille des films. Ainsi, pour ces coupes, deux films ont été découpés de manière à être jointifs dans le fantôme (Figure 4.39). Chacun de ces films a ensuite été percé d'un second trou (en plus de celui du picot) permettant le recalage entre BDF et LECT lors du traitement des données. Au total, 41 films ont donc été découpés pour mesurer les doses sur 32 niveaux dans le fantôme anthropomorphe.

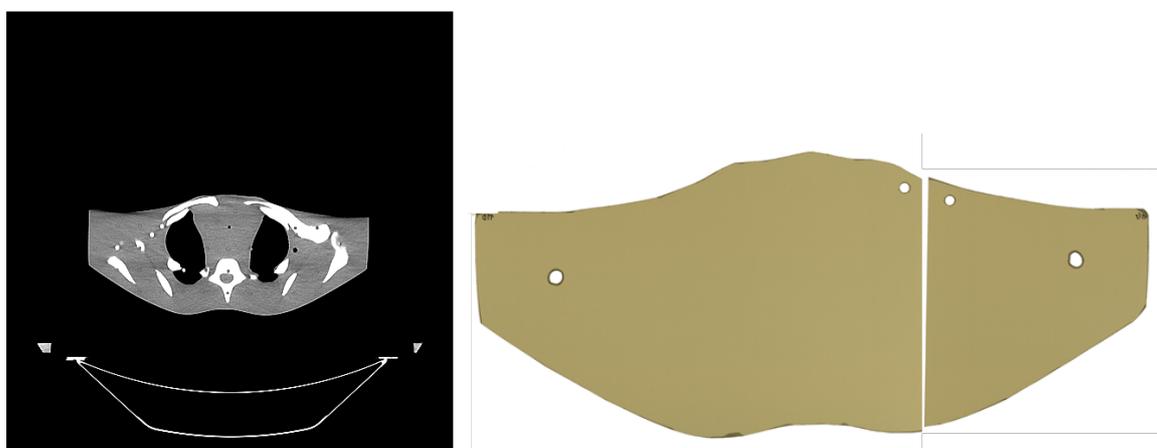


Figure 4.39. Images CT du fantôme ATOM (gauche) et films dédiés à être placés au niveau de l'image CT dans le fantôme (droite)

L'étalonnage présenté en section 2.1.b.iii. et l'irradiation du fantôme EasyCube ayant été réalisés le même jour que l'irradiation du fantôme anthropomorphe et avec le même lot de films EBT3, la même courbe d'étalonnage a été utilisée.

#### ❖ **Irradiation du fantôme**

Pour l'irradiation du fantôme selon le plan de traitement, le fantôme a été monté en plaçant les films entre les tranches. Ensuite, le fantôme a été placé sur la table de traitement du Cyberknife dans la même position que lors des acquisitions des images CT (Figure 4.40). Un alignement approximatif a été réalisé avec les lasers de la salle sachant qu'aucun fiduciaire n'a été placé sur le fantôme pour servir de repère.



Figure 4.40. Position du fantôme ATOM sur la table de traitement du Cyberknife avec les films placés entre ses tranches

Après import du plan de traitement sur la console du Cyberknife, des images kV ont été réalisées à l'aide des tubes RX présents en salle. Un recalage a été effectué au niveau du rachis du fantôme entre ces images et les images DRR reconstruites par le TPS à partir des images CT. Une fois le recalage validé, les décalages de table nécessaires au repositionnement du fantôme ont été appliqués. Le traitement a ensuite été délivré sans imagerie. La Figure 4.41 représente un film irradié dans le fantôme.

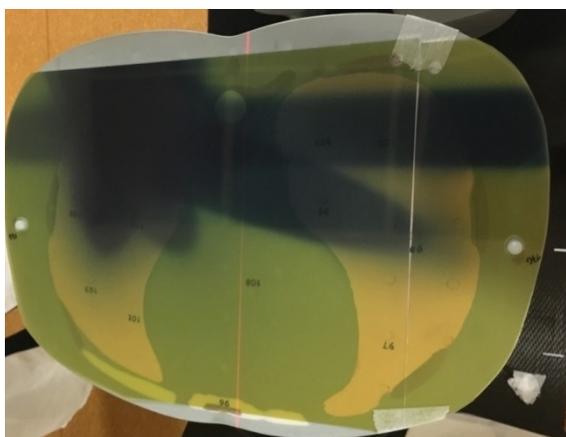


Figure 4.41. Films irradiés dans le fantôme ATOM selon le plan de traitement au Cyberknife

## c. Modélisation du plan de traitement avec le code Monte-Carlo PENELOPE

### i. Génération du fantôme voxélisé

Pour générer le fantôme voxélisé du fantôme ATOM, la version 0.3.1.1742 du logiciel PRIMO a été utilisée. Cette nouvelle version permet notamment de sélectionner une épaisseur de coupe deux fois plus grande en comparaison aux images CT lors de la génération du fantôme numérique. Ainsi, la dimension du voxel a été multipliée par deux dans toutes les directions de l'espace afin d'améliorer l'incertitude statistique sur les doses calculées avec la simulation Monte-Carlo. Les 509 images CT utilisées pour réaliser la planification avec le TPS Multiplan ont été importées dans PRIMO.

La courbe d'étalonnage du scanner CT a été renseignée dans PRIMO de la même façon que pour l'étude avec l'EasyCube. La segmentation a été effectuée manuellement en vérifiant la bonne délimitation des structures osseuses et pulmonaires sur l'interface graphique. Elle a été effectuée en considérant les matériaux suivants : air, poumon, tissu mou et os. L'interface de segmentation est représentée en Figure 4.42. Les films n'ont pas été segmentés dans le fantôme. Le volume final du fantôme comporte  $256 \times 254 \times 256$  voxels dans le repère de la simulation Monte-Carlo, chaque voxel mesurant  $2,3438 \text{ mm} \times 2,0039 \text{ mm} \times 2,3438 \text{ mm}$ .

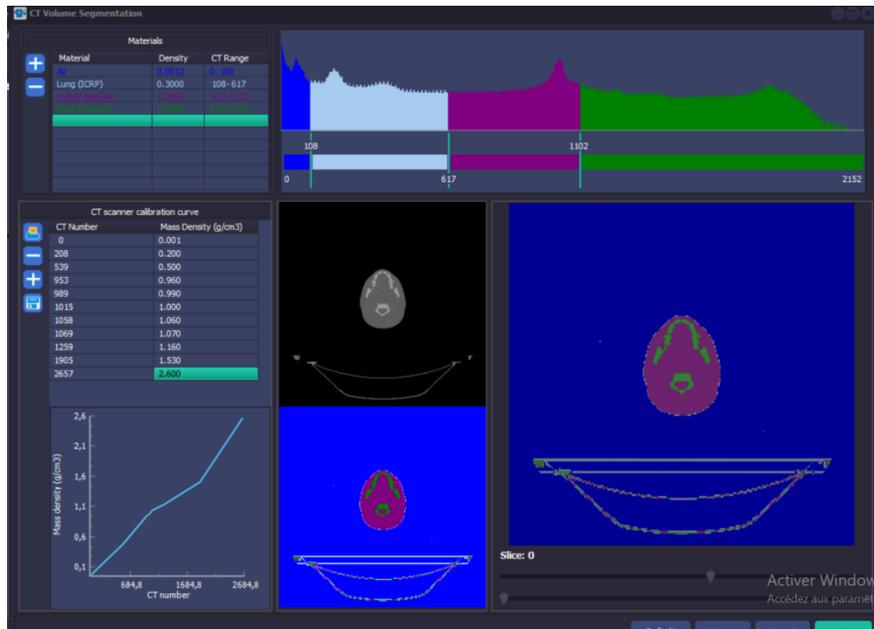


Figure 4.42. Segmentation des images CT avec le logiciel PRIMO pour la génération du fantôme voxélisé numérique

### ii. Paramètres de la simulation Monte-Carlo PENELOPE

#### ❖ Implémentation du fantôme voxélisé et calcul des transformations du PSF

Le fantôme numérique a ensuite été implémenté dans la simulation PENELOPE. Son orientation dans le repère est l'orientation par défaut présentée précédemment. Un volume quadratique d'air de 10 m de côté a été également utilisé afin de compléter l'environnement de la simulation. Le repère associé au volume CT a été déduit de l'en-tête DICOM. Ainsi, les relations de passage entre les deux repères sont les suivantes :

$$\begin{cases} X_{MC} = X_{CT} + 30 \text{ cm} \\ Y_{MC} = 25,15 \text{ cm} - Z_{CT} \\ Z_{MC} = Y_{CT} + 21,2 \text{ cm} \end{cases} \quad (4.7)$$

Les PSF générés pour le collimateur de 40 mm à  $Z_{MC}=42$  cm ont été utilisés dans cette étude. Ainsi, les translations à appliquer au PSF dans le repère de la simulation ont été déduites à l'aide des relations (4.7) à partir des coordonnées des faisceaux renseignées par le TPS dans le repère du CT. Les angles d'Euler associés aux rotations du PSF ont été calculés à l'aide des équations (4.3), (4.4) et (4.5) déterminées précédemment. Un facteur de Splitting de 100 a été appliqué aux particules de l'espace des phases.

#### ❖ **Matériaux et tally**

Ne disposant pas d'informations précises sur la composition atomique du fantôme ATOM, les fichiers matériaux utilisés dans l'étude avec l'EasyCube ont été également utilisés pour définir les matériaux du fantôme dans cette étude. Les valeurs des paramètres transport utilisés dans l'étude avec l'EasyCube ont également été conservés (Tableau 4.1).

Le tally « Voxel Dose Distribution » a été utilisé dans cette étude pour enregistrer les doses absorbées dans le fantôme anthropomorphe. La zone entourant le fantôme a été délimitée pour l'enregistrement de la dose. Cette région mesure  $141 \times 254 \times 105$  voxels et la grille de calcul présente la même résolution que le fantôme voxelisé.

#### ❖ **Fichiers résultats de la simulation PENELOPE**

80 fichiers résultats ont été obtenus pour chacun des 57 faisceaux de traitement. Afin de réduire au maximum la taille des fichiers résultats des simulations, les coordonnées des voxels n'ont pas été enregistrées. Chacun de ces fichiers résultats comportent environ 4 millions de lignes. L'allocation de mémoire sur les nœuds de calcul pour ouvrir ces fichiers et les combiner n'étant pas possible dans l'état, les fichiers résultats ont été séparés en deux et le programme de combinaison des fichiers résultats a été optimisé.

### **d. Traitement et analyse des données**

Le traitement et l'analyse des données pour l'étude du cas réaliste avec le fantôme anthropomorphe ont été réalisés de manière similaire à l'étude sur l'EasyCube. Aussi seules les informations spécifiques à cette étude sont indiquées.

#### **i. Traitement des données extraites du TPS et des mesures par films**

Les données brutes utilisées dans ce travail sont :

- les 41 distributions de dose 2D mesurées avec les films radiochromiques EBT3,
- les 509 images CT utilisées dans le TPS («  $V_{TPS}$  ») et les 1080 images CT du fantôme entier («  $V_{fantôme}$  »),
- les fichiers DICOM exportés du TPS comprenant les matrices de doses RD calculées avec MC TPS et RayTracing et les structures RS.

#### ❖ **Traitement des données extraites du TPS**

Les matrices de dose RD DICOM présentent les mêmes dimensions et la même résolution que les images CT «  $V_{TPS}$  », c'est-à-dire  $512 \times 512 \times 509$  voxels mesurant chacun  $1,1719$  mm  $\times$   $1,1719$  mm  $\times$  1 mm. Comme ce volume inclut un grand volume d'air inutile à l'étude, les images CT («  $V_{fantôme}$  » et «  $V_{TPS}$  ») et les matrices de dose RD ont été redimensionnées en une matrice de  $218 \times 350$  voxels ajustée au fantôme. Les matrices des structures ont également été mises en forme dans ce volume.

### ❖ *Traitement des mesures avec les films*

La première étape a consisté à recalcr spatialement les films afin de pouvoir comparer les distributions de dose mesurées avec celles calculées. Les doses extraites du TPS ne permettent pas de précisément identifier le volume du fantôme car elles sont calculées dans tout le volume CT. De plus, certains films n'ayant pas été traversés par les faisceaux de traitement, les niveaux de dose calculés et mesurés peuvent être très différents compromettant ainsi un recalage par minimisation des différences d'intensité. En outre, la fonction de recalage de MatLab par minimisation des différences d'intensité ne permet pas de recalcr des images très différentes ou ne présentant pas la même résolution. Elle ne peut donc pas être utilisée pour replacer les films dans l'espace. C'est pourquoi, le recalage s'est effectué par rapport aux images CT. Pour cela, les coupes du CT situées à l'interface entre les tranches du fantôme (ce qui correspond à l'emplacement des films lors de l'irradiation) ont été identifiées.

Après ré-échantillonnage, des distributions mesurées avec les films avec la résolution des images CT, le recalage s'est effectué par mise en correspondance des picots visibles sur les images CT et des trous associés sur les films. Deux situations se sont présentées :

- Cas des films présentant deux trous correspondant aux emplacements des picots : pour ces films, les coordonnées des picots et des trous ont été relevées manuellement. A partir de ces coordonnées, les films ont été translés afin de replacer le milieu du segment [Trou1<sub>film</sub>, Trou2<sub>film</sub>] sur le milieu du segment [Picot1<sub>CT</sub>, Picot2<sub>CT</sub>], puis une rotation a été appliquée afin que ces deux segments se superposent (Figure 4.43).

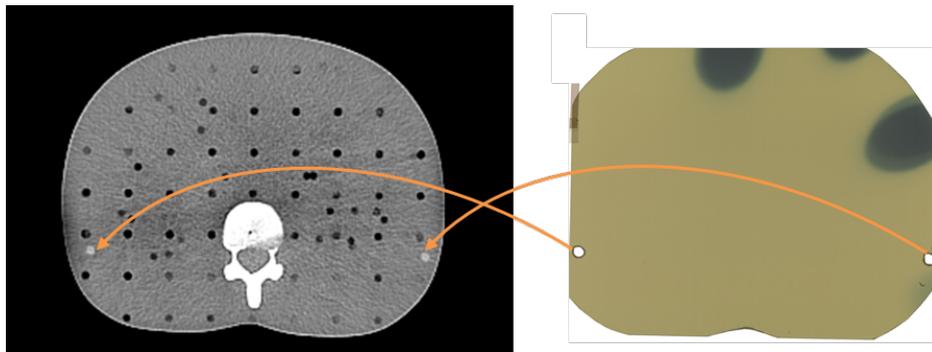


Figure 4.43. Représentation de la mise en correspondance des films avec les images CT du fantôme ATOM

- Cas des films présentant un unique trou correspondant à l'emplacement d'un picot (tranches sur lesquelles il a été nécessaire d'utiliser deux films) : après avoir identifié les coordonnées du picot et du trou pour chaque film, les films ont été translés afin que le trou et le picot soient superposés. Ensuite, l'angle de rotation autour du picot a été ajusté manuellement afin de faire coïncider les films avec l'image du fantôme. Ce recalage a été réalisé à l'aide d'une représentation en damier permettant de visualiser l'emplacement du film par rapport à l'image CT (Figure 4.44). Finalement, les doses issues des deux films correspondant à la même coupe ont été fusionnées pour donner une unique matrice de dose.

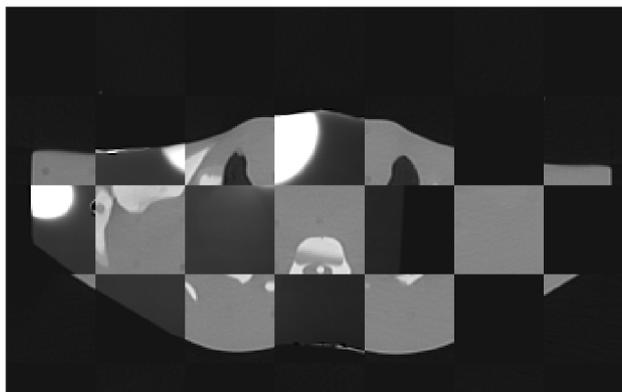


Figure 4.44. Recalage d'un film présentant un unique trou sur l'image CT correspondante

Dans un second temps, un programme a été développé sous MatLab afin de corriger par interpolation linéaire les trous présents sur les films ainsi que le léger espace séparant les films jointifs. Enfin, les faisceaux de traitements convergents vers la cible et répartis aléatoirement autour traversent un grand nombre de tranches du fantôme générant ainsi d'importants gradients de dose. Comme les résultats du chapitre 2 ont montré que l'outil dosimétrique basé sur l'interpolation des doses mesurées n'est pas utilisable dans les forts gradients de dose, seules les doses des tranches où aucun faisceau de traitement n'est présent ont été reconstruites en 3D. Le volume ainsi reconstruit représente l'espace entre les 15 films les plus bas dans l'abdomen, équivalent à 35 cm de hauteur, et le cou sur une hauteur de 7,5 cm.

Pour finir, les matrices de dose obtenues avec les films ont été ré-échantillonnées et redimensionnées afin de représenter la grille de calcul utilisée pour le tally dans la simulation PENELOPE.

## ii. Doses calculées avec le code PENELOPE

Pour les 57 faisceaux, les deux fichiers de résultats ont été importés sous MatLab représentant un total de 114 matrices 1D. Ces matrices ont été concaténées deux à deux pour chaque faisceau et mise en forme pour reproduire le volume de  $141 \times 254 \times 105$  voxels dans lequel le tally a été défini. Elles ont ensuite été sommées et converties en dose comme détaillé en section 2.1.d. Pour finir, les incertitudes statistiques absolues calculées par PENELOPE ont été mises en forme. Seules les incertitudes situées dans le volume du fantôme ont été comptabilisées.

## iii. Comparaison des données

Les doses calculées (PENELOPE, RayTracing, MC TPS) et mesurées ont été comparées en 1D avec des profils. Les comparaisons 2D ont consisté à comparer les courbes isodoses et à calculer les différences relatives de dose. De plus, les doses mesurées en 2D et les doses calculées ont été confrontées au niveau des organes contourés. Ensuite, les histogrammes dose-volume ont été comparés pour le calcul PENELOPE et les algorithmes du TPS ainsi que les doses moyennes délivrées aux organes. Pour les doses reconstruites en 3D avec les films, les doses moyennes obtenues ont été confrontées aux doses calculées.

## 3.2. Résultats et Discussion

### a. Incertitudes statistiques de la simulation Monte-Carlo PENELOPE

Les incertitudes statistiques fournies par PENELOPE et converties en incertitudes relatives (2 sigma) sont représentées sur l'histogramme de la Figure 4.45. La répartition des doses est également représentée sur

cette figure. 91,6% des doses calculées ont une incertitude inférieure à 10% (2 sigma). Dans le fantôme, 76,8% des voxels ont reçu une dose inférieure à 1 Gy.

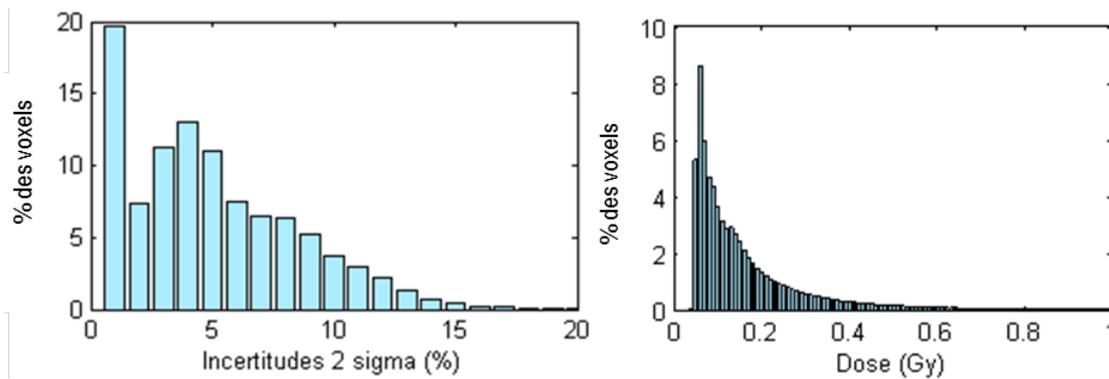


Figure 4.45. Histogrammes des incertitudes statistiques (2 sigma) (gauche) et des doses calculées dans le fantôme ATOM avec la simulation PENELOPE

## b. Détermination des doses en 1D

Les profils de dose mesurés avec les films EBT3 et calculés avec les deux algorithmes du TPS Multiplan (RayTracing et MC TPS) et avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE sont présentés sur la Figure 4.46. Ces profils ont été évalués dans l'orientation « Tête-Pied » du fantôme au centre de la grille de calcul du tally de PENELOPE mesurant environ 50 cm, c'est-à-dire au centre du fantôme anthropomorphe ATOM pour le graphe du haut et au niveau du PTV pour le graphe du bas. Le profil obtenu au centre du fantôme (Figure 4.46 en haut) traverse uniquement du tissu mou.

Un bon accord est observé entre la simulation PENELOPE et la mesure. En effet, la différence de dose moyenne sur le profil centré entre les deux méthodes est de -3,95% ( $\sigma=12,2\%$ ) avec un maximum de 23,6%. Pour le profil passant par le PTV, l'écart moyen est de -1,10% ( $\sigma=16,2\%$ ) avec un maximum de 43,0%.

Par rapport au calcul Monte-Carlo PENELOPE, MC TPS sous-estime légèrement les doses, cette sous-estimation augmentant avec la distance aux faisceaux et au volume cible. L'écart moyen entre MC TPS et PENELOPE est de -17,0% ( $\sigma=19,4\%$ ) avec un écart maximum de -75,6% pour le profil centré et de -13,3% ( $\sigma=14,9\%$ ) avec un maximum de -60,6% pour le profil traversant le PTV. Ce comportement a été également rapporté dans le travail de [Schneider *et al.*, 2014] pour une irradiation intra-crâniale où une sous-estimation de 40% a été observée par rapport à la mesure à 10 cm du bord du PTV. Cependant, les écarts observés dans cette étude sont spécifiques au plan de traitement réalisé et aucune information n'est précisée ni sur le type de collimation utilisée ni sur le modèle du Cyberknife.

RayTracing surestime largement les doses en comparaison à PENELOPE avec une différence moyenne de 142% ( $\sigma=140\%$ ) et un écart maximal de 454% pour le profil centré et de 117% ( $\sigma=175\%$ ) avec un maximum de 579% pour le profil passant par le PTV. Cette différence augmente avec la distance aux faisceaux, car RayTracing ne reproduit pas la décroissance de la dose avec la distance. En effet, RayTracing extrapole les doses hors champ à une valeur constante. Ce résultat est en accord avec ceux discutés dans le chapitre 3 et ceux obtenus avec le fantôme EasyCube avec la configuration « PTV 4 cm » utilisant des faisceaux de 40 mm. Une surestimation de RayTracing est également observée dans le PTV (situé dans le poumon) (graphe du bas de la Figure 4.46). De plus, RayTracing sous-estime les doses délivrées en périphérie immédiate du PTV ; cette sous-estimation en périphérie des faisceaux est en accord avec les profils de dose calculés pour le collimateur de 40 mm dans le chapitre 3.

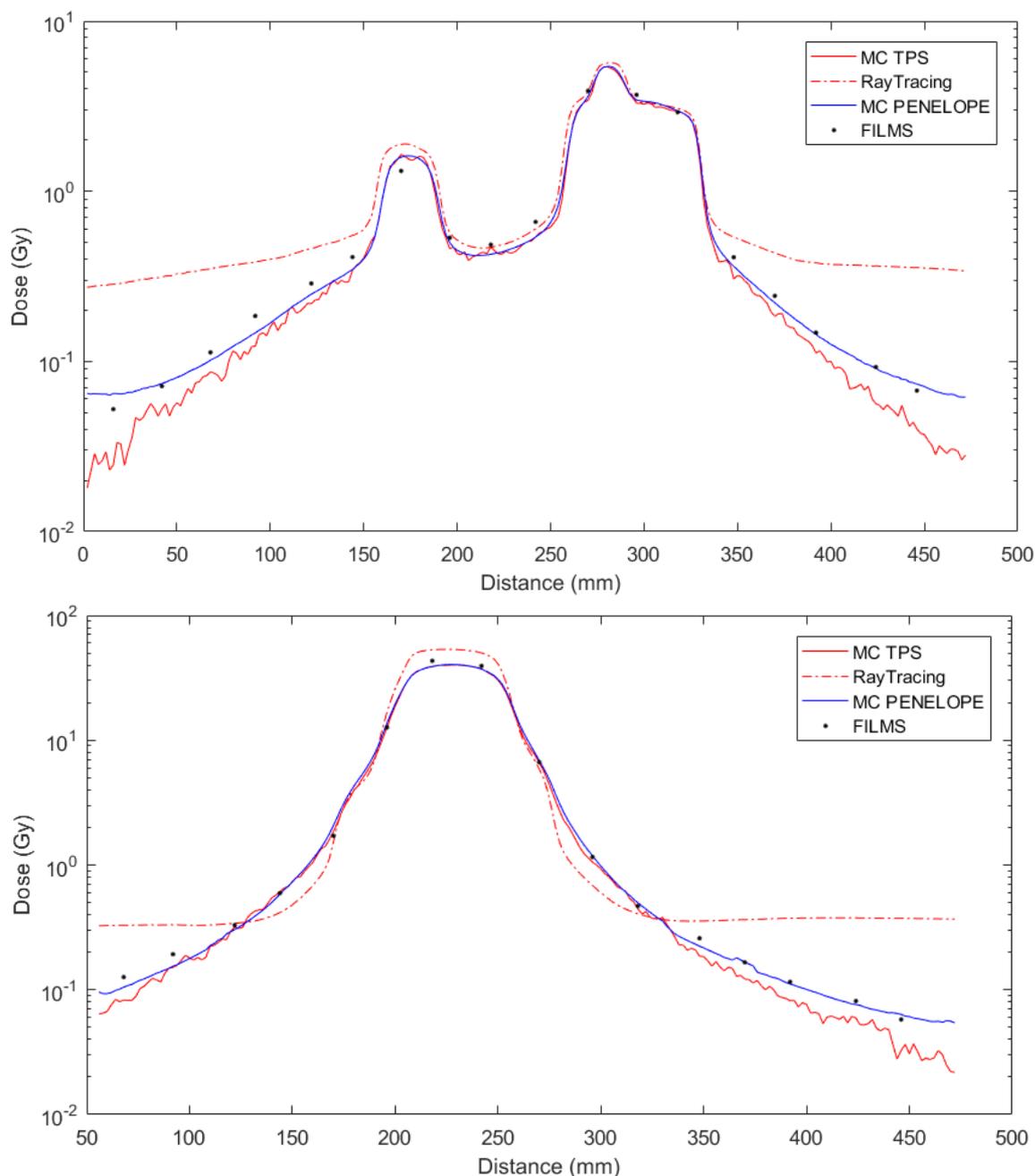


Figure 4.46. Profils de dose dans un axe « Tête-Pied » calculés avec les algorithmes du TPS Multiplan et avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE et mesurés avec les films EBT3 au centre du fantôme anthropomorphe adulte (haut) et au niveau du PTV (bas)

### c. Détermination des doses en 2D

Le [Tableau 4.7](#) présente les doses mesurées en 2D avec les films et moyennées au sein des organes ainsi que celles évaluées avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE. Globalement, un bon accord entre la simulation et la mesure est obtenu aux niveaux des organes sains. En effet, l'écart maximal entre les deux évaluations est de 13,6% atteint pour le Rein droit, qui est également l'organe recevant les plus faibles niveaux de dose. Pour les organes les plus éloignés du volume cible (rein droit, tête et cou et abdomen), les doses déterminées avec PENELOPE sont légèrement supérieures à celles obtenues par la mesure. Les écarts obtenus restent cependant dans les incertitudes statistiques de calcul et les incertitudes de mesure. La différence obtenue dans le PTV, où la dose mesurée est supérieure à la dose calculée, peut être

expliquée par le fait que le film constitue une hétérogénéité au sein du poumon. Le film n'ayant pas été modélisé dans la simulation PENELOPE, une dose plus importante est déposée sur le film que dans le poumon situé à cette localisation dans la simulation.

Le bon accord entre les mesures et les doses calculées avec PENELOPE, aussi bien à proximité des faisceaux qu'à distance, est illustré par la comparaison des courbes isodoses (Figure 4.47). Les films ont été tronqués pour être adaptés au fantôme ; c'est pourquoi les courbes isodoses mesurées sont incomplètes sur la Figure 4.47. Dans ce chapitre, il a été choisi de présenter deux niveaux de comparaison 2D en raison de la similarité des résultats obtenus pour les différents films. La Figure 4.48 représente les différences relatives entre les doses calculées avec PENELOPE et mesurées d'une part et calculées avec les algorithmes du TPS et PENELOPE d'autre part. La coupe représentée sur cette figure correspond à celle des courbes isodoses de la Figure 4.47 à gauche. Une répartition de la dose concordante est observée en dehors des faisceaux entre la mesure par film et PENELOPE. Cependant, dans le gradient en bordure des faisceaux, on observe des différences de dose importantes alors qu'un bon accord des courbes isodoses est observé à ce niveau. Comme discuté précédemment sur la Figure 4.20, cela peut être dû à une légère erreur de recalage spatial qui génère des écarts de dose importants dans les gradients. Un écart plus important est également obtenu dans l'hétérogénéité osseuse où le film sous-estime la dose. Néanmoins, il faut noter que la dose mesurée avec le film est une dose dans l'eau tandis que celle évaluée avec PENELOPE est une dose dans le milieu et donc une dose dans l'os à ce niveau.

Finalement, les conclusions réalisées précédemment avec l'EasyCube et avec les profils de dose de la section 3.2.b. sur le comportement des algorithmes du TPS pour le calcul de la dose hors champ sont observées de nouveau en 2D sur les comparaisons de la Figure 4.48.

**Tableau 4.7.** Doses moyennes 2D mesurées avec les films et calculées avec PENELOPE au niveau des organes

Organes	Doses moyennes (Gy)		Différences de dose par rapport à PENELOPE (%)
	Films	PENELOPE	
PTV	35,8	33,7	-5,87
Poumon D	5,47	5,26	-3,84
Cœur	1,05	0,957	-8,86
Moelle	1,02	1,03	0,980
Côte	6,27	6,33	0,957
Poumon G	0,984	0,948	-3,66
Foie	1,06	1,00	-5,66
Estomac	2,48	2,39	-3,63
Duodenum	0,658	0,703	6,84
Thyroïde	1,11	1,14	2,70
Rein D	0,0449	0,0510	13,6
RVR	0,934	0,876	-6,21
Tête et Cou	0,0639	0,0721	12,8
Abdomen	0,0985	0,103	4,57

*D : droit, G : gauche, RVR : Remaining Volume at Risk*

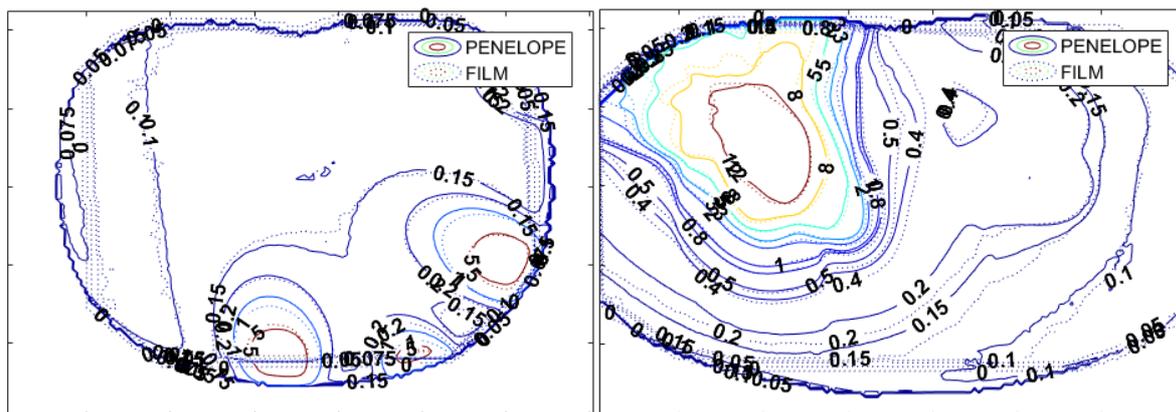


Figure 4.47. Courbes isodoses calculées avec la simulation PENELOPE et mesurées avec le film dans l'abdomen (gauche) et au niveau des poumons (droite)

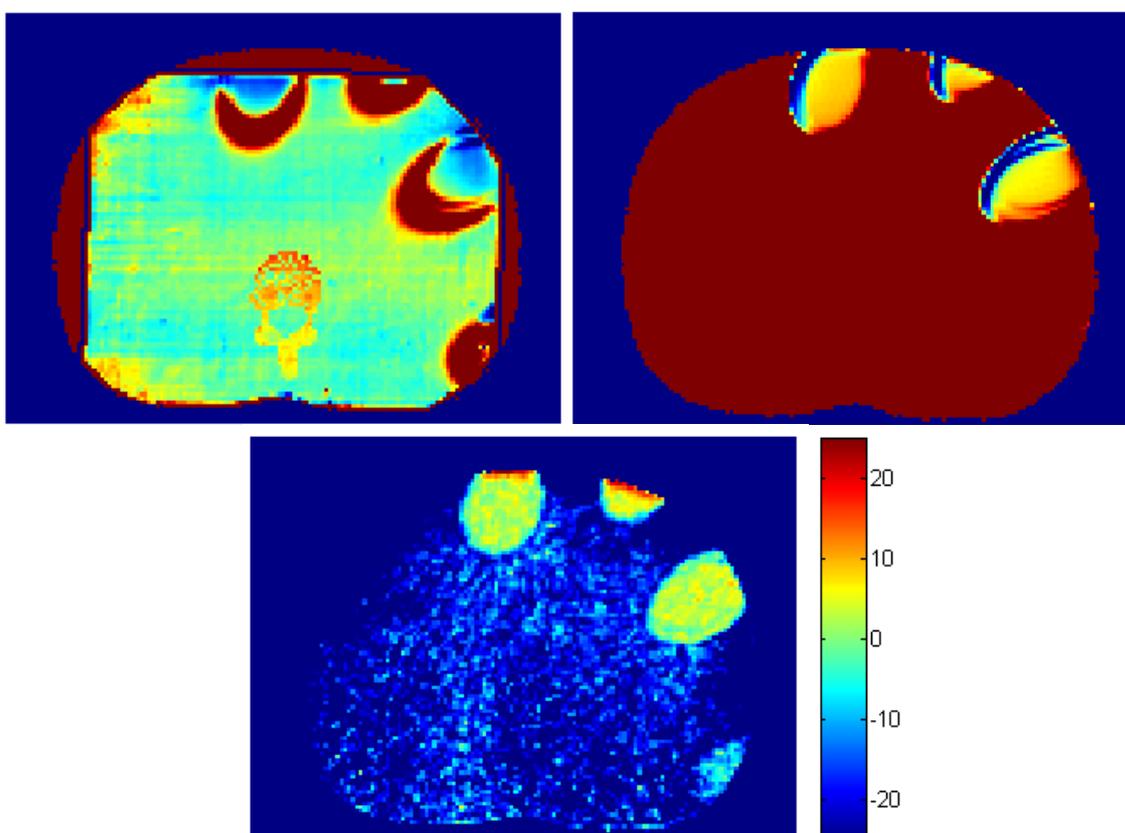


Figure 4.48. Différences relatives de dose (%) entre PENELOPE et la mesure (en haut à gauche), RayTracing, (en haut à droite) et MC TPS (en bas)

#### d. Évaluation des doses aux organes

Les doses moyennes aux volumes des organes délimités sur le TPS Multiplan, ainsi que celles reçues par les régions anatomiques comprises dans le volume du CT, évaluées avec la simulation Monte-Carlo PENELOPE et les deux algorithmes du TPS, sont indiquées dans le [Tableau 4.8](#). Leurs différences relatives, en considérant PENELOPE comme référence, y sont également mentionnées. De plus, les doses moyennes sont représentées sous forme graphique ([Figure 4.49](#)). Parmi les organes contourés, seul le rein droit (Rein D) n'est pas traversé par les faisceaux de traitement. Les doses au RVR ont été calculées en considérant le volume du contour externe du fantôme auquel le volume de tous les organes contourés a

été retranché. La région anatomique « Tête et Cou » est restreinte au volume du CT et comprend donc la région de la mâchoire et le cou dans laquelle le volume interceptant un faisceau de traitement n'a pas été considéré. Pour finir, le volume « Abdomen » est un volume de 7,5 cm de hauteur correspondant aux 3 tranches du fantôme inférieures du volume CT, qui ne sont traversées par aucun faisceau de traitement. Les histogrammes dose-volume obtenus pour les organes Foie, Cœur, Rein droit et Estomac avec le TPS Multiplan et avec la simulation PENELOPE sont illustrés sur la [Figure 4.50](#).

Pour le volume cible situé dans le poumon, PENELOPE et MC TPS fournissent une évaluation de dose semblable. Un très bon accord est également obtenu entre PENELOPE et MC TPS pour tous les organes traversés par les faisceaux de traitement avec un écart moyen de -2,92%, c'est-à-dire pour tous les organes sauf le rein et les régions « Tête et cou » et « Abdomen » ([Tableau 4.8](#)). Pour ces derniers, les écarts de dose moyens atteignent jusqu'à 54% bien qu'ils soient situés à proximité des faisceaux de traitement. Cette bonne concordance est également visible sur les HDV ([Figure 4.50](#)). Le comportement de MC TPS est en accord avec les observations précédentes et avec les évaluations de dose présentées dans le chapitre 3. Au vu des résultats du précédent chapitre, on peut également suggérer que les écarts de dose entre MC TPS et PENELOPE seraient plus importants dans le cas d'un petit volume cible traité avec de plus petites tailles de champ.

Concernant l'algorithme RayTracing, il surestime de manière importante la dose au PTV de près de 35% par rapport aux calculs Monte-Carlo, car il est situé dans un milieu de faible densité. Ce comportement a été discuté précédemment. Pour tous les organes, cet algorithme surestime grandement les doses en comparaison avec la simulation PENELOPE. Pour les organes traversés par des faisceaux de traitement, cette surestimation est d'en moyenne 20,3% alors que pour les autres organes, les différences de dose moyenne atteignent 475%. Les HDV ([Figure 4.50](#)) permettent de montrer que ce sont les plus faibles niveaux de dose qui sont surestimés par RayTracing. Il a été montré précédemment que RayTracing fournit une estimation correcte des doses dans les faisceaux de traitement en dehors des hétérogénéités. Les résultats obtenus avec le fantôme ATOM sont en accord avec ceux obtenus avec l'EasyCube dans l'étude « PTV 4 cm ».

**Tableau 4.8.** Doses moyennes calculées avec la simulation PENELOPE et les algorithmes du TPS et différences de dose en comparaison à PENELOPE

Organes	Doses moyennes (Gy)			Différences de dose par rapport à PENELOPE (%)	
	PENELOPE	MC TPS	RayTracing	MC TPS	RayTracing
PTV	38,2	38,1	51,5	-0,351	34,8
Poumon D	5,11	4,93	5,59	-3,47	9,35
Côte	6,78	6,58	7,69	-2,96	13,5
Cœur	0,788	0,763	0,912	-3,15	15,7
Moelle	1,02	0,987	1,28	-3,39	25,2
Poumon G	0,851	0,914	1,09	-4,33	27,9
Foie	1,15	1,12	1,30	-3,08	12,4
Estomac	2,78	2,77	2,97	-0,414	6,94
Duodénum	0,802	0,768	1,06	-4,25	31,7
Thyroïde	1,01	0,983	1,46	-2,92	44,0
Rein D	0,0618	0,0287	0,355	-53,6	475
RVR	0,836	0,807	1,07	-3,45	28,3
Tête et Cou	0,0855	0,0507	0,314	-40,7	267
Abdomen	0,105	0,0709	0,363	-31,7	245

*D : droit, G : gauche, RVR : Remaining Volume at Risk*

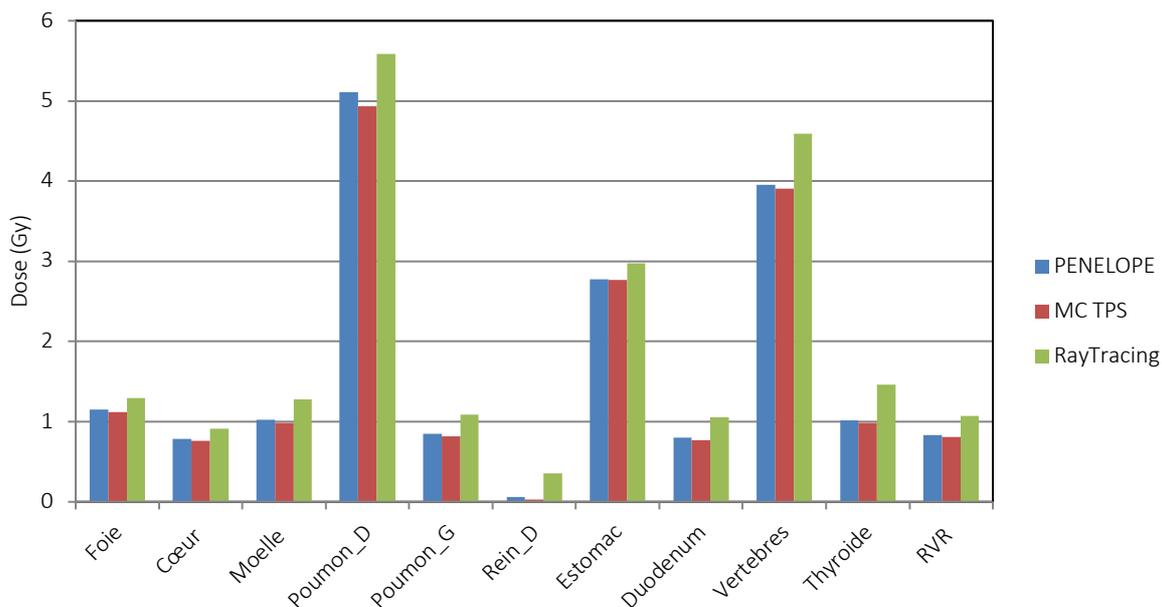


Figure 4.49. Doses moyennes aux organes évaluées avec PENELOPE, MC TPS et RayTracing

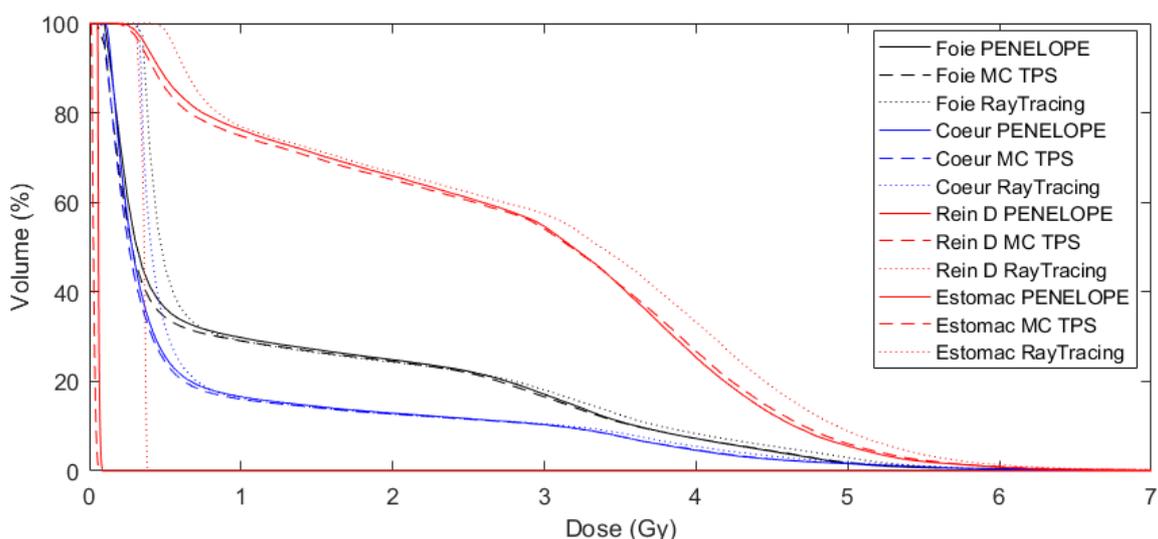


Figure 4.50. Histogramme dose-volume évalué par Multiplan et la simulation PENELOPE

Par ailleurs, l'interpolation des doses mesurées avec les films dans les zones, qui n'ont pas été traversées par les faisceaux, a permis de déterminer une dose moyenne de 8,08 cGy à la région « Tête et Cou » et de 0,112 Gy à l'« Abdomen » correspondant à des écarts de 5,89% et de -6,15% respectivement en comparaison avec PENELOPE.

Pour finir, l'utilisation des films en dehors du volume CT et la reconstruction 3D avec l'outil développé ont également permis de déterminer des doses qui ne sont pas renseignées par le TPS et qui n'ont pas été calculées avec PENELOPE (fantôme voxelisé construit à partir des images ayant servi à la planification de traitement dans Multiplan). Ainsi, une dose de 1,79 cGy a été évaluée sur le pelvis qui correspond au volume des 11 tranches les plus basses du fantôme ATOM.

## e. Conclusion

L'application du modèle Monte-Carlo PENELOPE pour évaluer les doses délivrées aux tissus sains dans un cas réaliste d'un traitement de la région pulmonaire en condition stéréotaxique au Cyberknife a été réalisée avec succès. Tout d'abord, un bon accord a été obtenu entre les doses mesurées avec des films et les doses calculées avec PENELOPE. Ces doses ont ensuite été confrontées aux calculs du TPS Multiplan ; ce qui a permis de rendre compte des limites de ces algorithmes pour calculer les doses. Pour finir, l'outil dosimétrique développé dans le chapitre 2 a permis de compléter la détermination des doses délivrées au fantôme anthropomorphe.

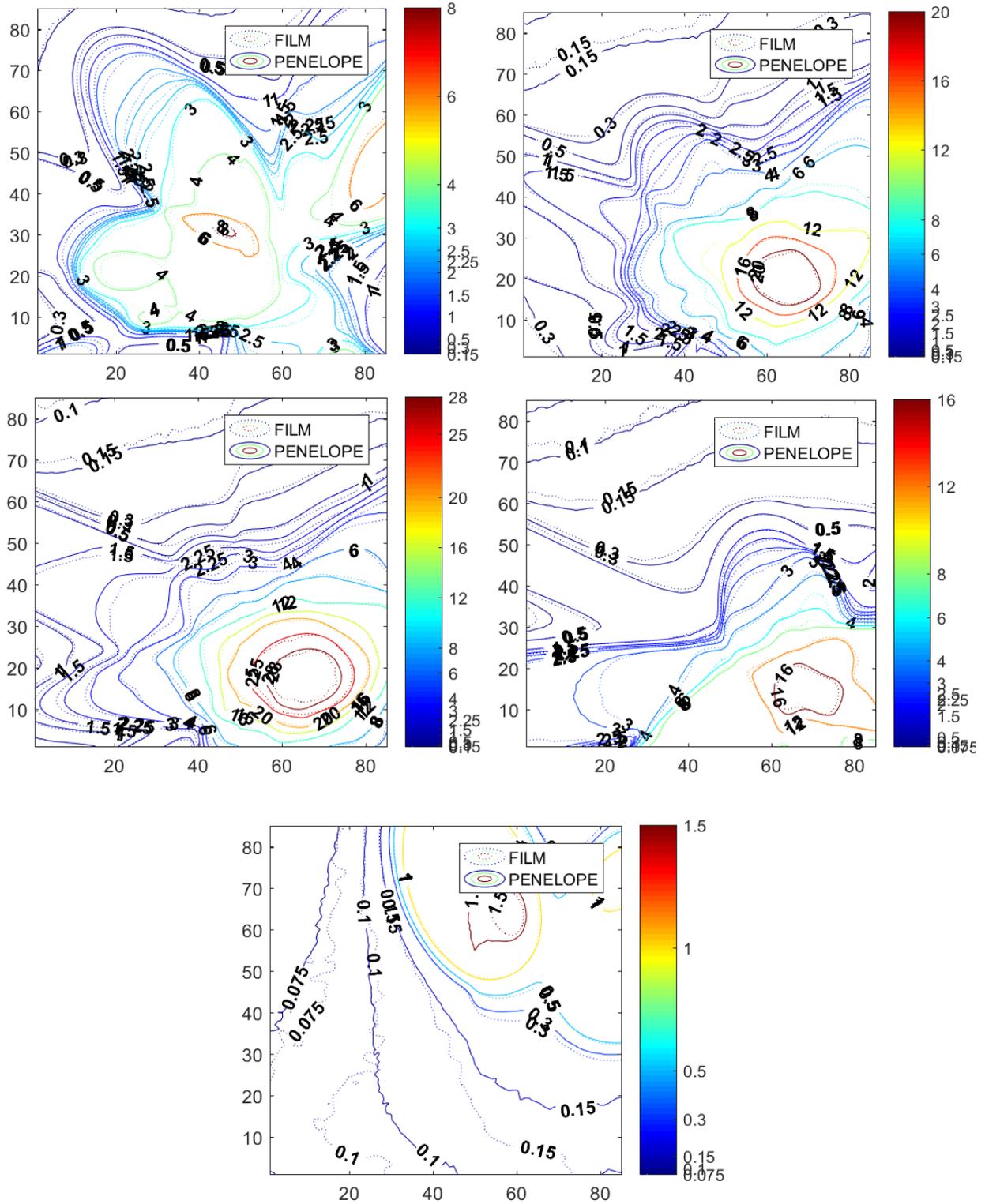
## 4. Conclusion

Ce chapitre présente l'extension de la validation de la simulation Monte-Carlo PENELOPE développée dans le chapitre 3 pour la détermination de la dose hors champ. Cette validation a été effectuée sur plusieurs niveaux avec des films radiochromiques EBT3 dans un fantôme présentant des hétérogénéités. Les doses calculées avec le modèle PENELOPE ont ensuite été comparées aux doses évaluées avec les algorithmes du TPS dans deux cas simples utilisant différentes tailles de collimateurs. La taille de collimateur utilisée affecte de manière importante le comportement de l'algorithme RayTracing pour le calcul des doses hors champ. En effet, pour de larges tailles de champ, cet algorithme va largement surestimer les doses à distance de l'axe alors qu'une sous-estimation est observée pour des petites tailles de collimateur, RayTracing sous-estime les doses en dehors des faisceaux. L'algorithme Monte-Carlo du TPS permet une modélisation correcte des doses dans les hétérogénéités. Cependant, MC TPS sous-estime les doses hors champ de manière plus importante lorsque la taille de champ diminue. Les écarts obtenus atteignent 50% bien que cette étude ait été réalisée dans un volume restreint.

Ce modèle Monte-Carlo du Cyberknife a été mis en application dans le cas réaliste d'un traitement de la région pulmonaire. Cette étude a permis d'évaluer le TPS dans une situation proche de celle rencontrée en clinique. Ainsi, les données dosimétriques fournies dans ce travail pourraient potentiellement être utilisées comme données d'entrée afin de déterminer les risques liés au traitement.



# Annexe 1





# Chapitre 5

## ÉTUDE COMPARATIVE DES DOSES DELIVREES AUX TISSUS SAINS PAR LES TECHNIQUES AVANCEES DE RADIOTHERAPIE : CAS DU TRAITEMENT RENAL PEDIATRIQUE

### SOMMAIRE

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>193</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>193</b>
2.1. Contexte.....	193
a. Choix de la localisation tumorale .....	193
b. Pratiques cliniques .....	194
2.2. Planification des traitements .....	194
a. Images CT des fantômes et délimitation des structures.....	194
b. Planification des traitements .....	197
2.3. Mesures des doses délivrées aux tissus sains .....	200
a. Préparation des films EBT3 et étalonnage .....	200
b. Irradiation des fantômes.....	201
2.4. Traitement des données.....	202
<b>3. RESULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>203</b>
3.1. Étude comparative des doses délivrées aux tissus sains .....	203
a. Fantôme de 5 ans.....	203
b. Fantôme de 10 ans.....	208
c. Discussion.....	214
3.2. Étude des performances des algorithmes du TPS.....	216
a. TPS Eclipse™ .....	216
b. TPS Tomotherapy.....	224
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>229</b>



## **1. Introduction**

Ce chapitre vise à comparer les doses délivrées aux tissus sains par différentes techniques avancées de radiothérapie externe lors de traitements pédiatriques de la région rénale. Le choix s'est porté sur les traitements pédiatriques, d'une part, car la radiosensibilité des enfants est plus importante que celle des adultes et, d'autre part, car l'espérance de vie de ces patients après le traitement de radiothérapie est importante et en augmentation. Les techniques avancées de radiothérapie exposant un volume de tissu plus important, le risque de survenue des effets radio-induits à moyen et long terme est ainsi accru dans cette population.

Cette étude se base sur une détermination expérimentale des doses délivrées aux tissus sains à l'aide de l'outil dosimétrique développé dans le chapitre 2. Le travail s'est concentré sur les techniques avancées du VMAT et de la tomothérapie qui sont utilisées en clinique à l'Institut Curie pour ce type de localisation tumorale chez l'enfant. Ces deux techniques ont été comparées à la technique de radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D) qui était l'option de traitement de référence encore récemment et notamment avant la généralisation des techniques modernes de radiothérapie.

Les performances, en termes d'évaluation des doses délivrées aux organes sains, des algorithmes de calcul des TPS mis en jeu ont également été évaluées en comparaison avec les mesures.

## **2. Matériel et Méthodes**

### **2.1. Contexte**

#### **a. Choix de la localisation tumorale**

L'Institut Curie possède une longue expérience d'oncopédiatrie dans la prise en charge et la recherche sur le cancer de l'enfant [Institut Curie [Internet]]. En effet, chaque année, environ 400 enfants et adolescents sont traités à l'Institut. Cependant, l'Institut Curie bénéficiant d'installations de protonthérapie, cette option de traitement est fréquemment privilégiée par rapport à la radiothérapie de photons en pédiatrie. La protonthérapie permet une excellente conformation des doses épargnant ainsi les tissus sains en périphérie de la cible et limitant les effets secondaires associés à la radiothérapie. Elle est majoritairement utilisée pour les traitements du cerveau et du système nerveux central qui sont les cancers solides avec l'incidence la plus importante chez l'enfant mais quelques tumeurs du rachis ou abdomino-pelviennes peuvent également être traitées avec cette technique.

Avec l'aide des physiciens et d'une radiothérapeute de l'Institut Curie, les localisations majoritairement traitées sur leurs installations de radiothérapie utilisant des faisceaux de photons ont été identifiées. Notre attention s'est donc portée sur les tumeurs de la région abdomino-pelvienne souvent représentées. Parmi celles-ci, notre choix s'est arrêté sur les tumeurs atteignant la région rénale. Pour cette localisation, différentes histologies de tumeurs sont retrouvées chez les patients pédiatriques [Institut Curie, [Internet]], notamment :

- les neuroblastomes qui sont les tumeurs malignes solides extra-cérébrales les plus fréquentes du jeune enfant. Cette tumeur se développe à partir du système nerveux sympathique et peut survenir au niveau des glandes surrénales. Il est traité majoritairement par chirurgie avec ou non association de chimiothérapie concomitante. La radiothérapie reste réservée aux formes de mauvais pronostic. Le taux de survie varie entre 40% et 95%.
- les rhabdomyosarcomes qui sont des cancers des tissus mous très fréquents chez l'enfant (entre 60 et 70%). Ils peuvent se développer à de nombreuses localisations et présentent un pic

d'incidence pour les enfants de 2 à 5 ans. La radiothérapie est très fréquemment impliquée dans le traitement de ces pathologies notamment après chirurgie. Certaines formes agressives, représentant 25% des rhabdomyosarcomes, nécessitent notamment des radiothérapies intensives.

- les néphroblastomes qui sont des tumeurs malignes des reins spécifiques de la petite enfance et très différentes des cancers du rein de l'adulte. Il s'agit de la tumeur rénale la plus fréquente chez l'enfant (90% des cas). Ces cancers sont majoritairement traités par chimiothérapie et chirurgie bien que la radiothérapie soit également utilisée pour certains stades du néphroblastome. Un excellent taux de guérison de 90% est rapporté.

## **b. Pratiques cliniques**

Dans le but de sélectionner les fantômes physiques pour réaliser l'étude, une cohorte de 35 patients pédiatriques traités à l'Institut Curie par radiothérapie entre 2015 et 2016 pour des tumeurs de la région rénale a été étudiée. L'âge moyen des patients de cette cohorte lors du traitement est de 7 ans. Notre choix s'est donc porté, après validation des spécialistes de l'Institut Curie, vers les fantômes pédiatriques représentatifs de cette cohorte, soit les fantômes anthropomorphes d'enfants de 5 ans et de 10 ans (ATOM, CIRS).

A l'Institut Curie, la majeure partie des traitements récents de radiothérapie de la région rénale est effectuée avec la technique du VMAT. La tomothérapie n'est encore utilisée que dans très peu de cas, car l'apparition très récente de cette technique ne permet notamment pas d'avoir suffisamment de recul sur les doses délivrées aux organes sains et l'imagerie MVCT quotidienne induit un cumul de dose plus important que le système d'imagerie kV CBCT disponible pour le VMAT. De plus, l'Institut Curie dispose, dans la salle d'un accélérateur conventionnel, d'une installation dédiée aux traitements pédiatriques permettant l'anesthésie générale pendant l'irradiation. Avant la généralisation de l'utilisation de la modulation d'intensité, les tumeurs abdominales de l'enfant étaient traitées encore récemment avec la radiothérapie conformationnelle 3D avec deux faisceaux antéro-postérieurs. Notre travail s'est donc concentré sur ces trois techniques.

## **2.2. Planification des traitements**

### **a. Images CT des fantômes et délimitation des structures**

#### **i. Scan CT des fantômes**

Les deux fantômes sélectionnés, c'est-à-dire les fantômes ATOM de 5 ans et 10 ans (CIRS), sont des fantômes anthropomorphes constitués d'un squelette et de poumons avec des densités réalistes (Figure 5.1). Le reste du fantôme est constitué de matériau homogène équivalent-tissu. Ces fantômes se présentent sous forme de tranches de 2,5 cm d'épaisseur. Sur chacune des tranches, deux picots sont positionnés permettant de maintenir les tranches entre elles une fois les fantômes montés.

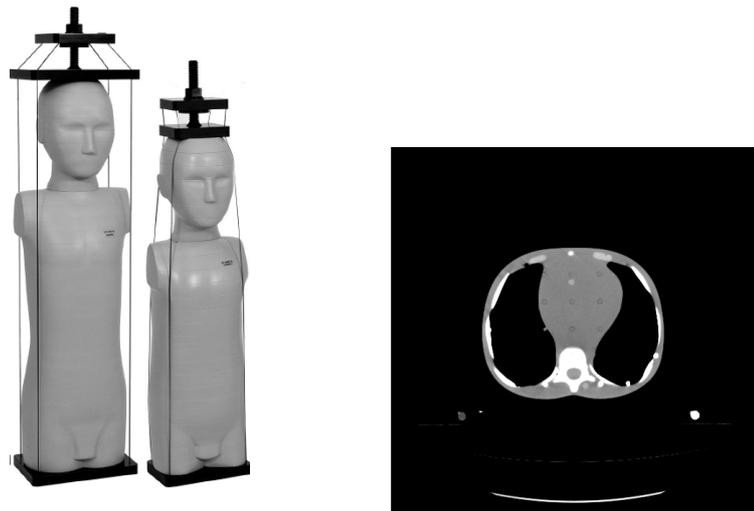


Figure 5.1. Fantômes ATOM de 5 ans et 10 ans (gauche) et images CT du fantôme de 10 ans (droite)

Ces fantômes ont été scannés avec le scanner Aquilion LB (Toshiba) de l'Institut Curie (Figure 5.1). Pour cela, des billes de repositionnement ont été placées au niveau de l'abdomen et ont été alignées sur les lasers de la salle. La bonne verticalité des tranches du fantôme en comparaison aux lasers a été vérifiée. Les acquisitions ont été réalisées sans intercaler de films entre les tranches des fantômes avec des paramètres d'acquisitions de 120 kV et 150 mAs. Les images CT ont été réalisées sur tout le volume des deux fantômes et ont été reconstruites avec une épaisseur de coupe de 3 mm.

### i. Délimitation des organes

Afin de définir des contours réalistes sur les fantômes pour le volume tumoral et les organes sains à proximité, il a été choisi d'utiliser les structures délimitées sur des patients. En effet, pour les tumeurs abdominales, les organes sains situés à proximité immédiate de la tumeur sont souvent déplacés par la masse tumorale, il est alors difficile de reproduire manuellement les contours de ces organes de manière réaliste. Ainsi, deux patients de l'Institut Curie atteints de lésions rénales ont été sélectionnés : ils présentent à la fois une morphologie proche des fantômes et une taille de tumeur médiane pour leur âge. Les deux patients ont été sélectionnés à partir de la cohorte présentée précédemment. Il est important de préciser qu'il n'existe pas de corrélation entre l'âge du patient et le volume tumoral médian déterminé pour chaque tranche d'âge et qu'il existe une grande variabilité de forme et de volume tumoral pour cette localisation. La plupart des CTV observés sont volumineux en raison du stade avancé des tumeurs traitées par radiothérapie chez l'enfant.

Les images CT reconstruites ont été exportées vers la console du TPS Eclipse™ qui est le TPS utilisé en routine à l'Institut Curie pour contourer les structures et pour la planification des traitements de radiothérapie conformationnelle 3D, de RCMI et de VMAT. Ces images CT ont été importées dans les dossiers des patients retenus pour le contournage. La première étape a consisté à réaliser une fusion des deux lots d'images CT : celui du patient et celui du fantôme. Ensuite, un recalage élastique des images du patient a été effectué sur les images du fantôme. Cette étape a été facilitée par les similitudes anatomiques entre les fantômes et les patients sélectionnés. Les contours déformés du patient ont finalement été copiés sur les images CT du fantôme. Afin d'optimiser ces délimitations, un travail manuel a été réalisé permettant de s'assurer que les organes soient tous contenus dans le volume du contour externe du fantôme et de corriger d'éventuelles erreurs telles que des superpositions de structures générées par la déformation élastique.

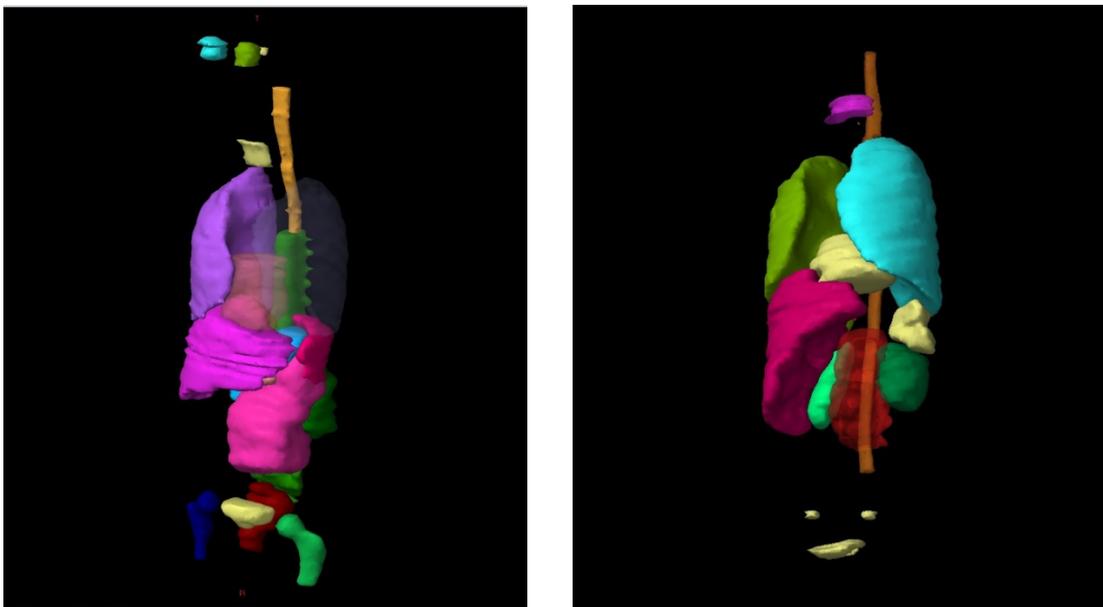
La Figure 5.2 représente en 3D les organes contourés pour les fantômes de 5 et 10 ans. Le PTV contouré pour chacun des deux fantômes comprend une masse tumorale située dans le tissu mou entre les

deux reins et s'étendant dans la direction antérieure gauche. Ce volume a été obtenu en ajoutant une marge de 5 mm au CTV du patient. La proximité de ce volume avec les vertèbres nécessite de les inclure dans le PTV. En effet, en pédiatrie, le contournage des os est important, car une irradiation supérieure à 20 Gy provoque leur stérilisation et donc l'arrêt de leur croissance. Une attention particulière est donc portée à l'irradiation homogène des vertèbres afin de ne pas induire d'handicap au patient. Ainsi, le PTV est la réunion du CTV avec une marge géométrique et du volume des vertèbres en regard sans ajouter de marge supplémentaire. Les PTV ont un volume de 726 cm<sup>3</sup> et de 382 cm<sup>3</sup> pour le fantôme de 5 ans et de 10 ans respectivement ; ils sont représentés par les volumes rose et rouge pour les fantômes de 5 ans et 10 ans respectivement sur la [Figure 5.2](#).

Les organes initialement contourés sur les patients sont les organes à risque situés à proximité immédiate du volume cible tels que le foie, les reins, la moelle en regard du PTV, les organes digestifs et les vertèbres. Pour notre étude, des organes supplémentaires ont été délimités, d'une part, à l'aide de l'assistant de segmentation pour les organes facilement identifiables sur le CT (poumons et moelle entière), et, d'autre part, manuellement dans le tissu mou avec l'aide des spécialistes de l'Institut Curie. Les organes ajoutés communs aux deux fantômes sont :

- les yeux,
- l'hypophyse,
- la thyroïde,
- le cœur,
- la vessie,
- le rectum,
- l'estomac,
- la rate.

Pour le fantôme de 5 ans, le pancréas et le duodénum ont également été délimités tandis que pour le fantôme de 10 ans, les ovaires, l'utérus et l'appareil digestif ont été contourés.



**Figure 5.2.** Structures délimitées dans les fantômes de 5 ans (gauche) et 10 ans (droite) avec le TPS Eclipse™

## **b. Planification des traitements**

Pour chacun des deux fantômes utilisés dans cette étude, trois plans de traitement ont été mis au point et optimisés pour chacune des trois techniques de radiothérapie sélectionnées. Les plans de VMAT et de radiothérapie conformationnelle 3D ont été réalisés avec le TPS Eclipse™ (Varian) et les plans de tomothérapie ont été planifiés avec le TPS dédié : Tomotherapy d'Accuray. L'algorithme implémenté dans ce TPS est un algorithme de superposition/convolution point kernel de type « collapse-cone ». Sur le TPS Eclipse™, les plans ont été optimisés et calculés avec l'algorithme AAA et ont ensuite été recalculés en dose dans l'eau avec l'algorithme Acuros® en conservant le nombre d'UM des faisceaux obtenus avec AAA.

La prescription de dose au volume cible a été identique pour les deux fantômes et pour toutes les techniques utilisées. Ainsi, 21 Gy ont été délivrés au PTV en 14 fractions de 1,5 Gy. Cette prescription correspond au fractionnement clinique utilisé pour le traitement des neuroblastomes. Dans tous les cas, les plans ont été normalisés afin d'obtenir une dose moyenne au volume cible égale à 100% de la dose prescrite. L'optimisation des plans de traitement a été réalisée afin de mimer une irradiation réaliste d'un patient pédiatrique. Afin d'homogénéiser les traitements et d'éviter les doses hors champ neutroniques, tous les plans de traitement ont été réalisés avec des faisceaux de 6 MV. Pour le VMAT et la radiothérapie conformationnelle, les plans ont été calculés pour l'accélérateur linéaire utilisé en routine pour les traitements pédiatriques, c'est-à-dire un Clinac 2100CS (Varian) de l'Institut Curie.

### **i. Plans VMAT**

La première étape a consisté à ajouter une structure de table représentative de l'accélérateur utilisée dans les images CT des fantômes. Ensuite, il a été choisi d'utiliser pour cette technique deux demi-arcs latéraux à gauche en raison de l'orientation vers la gauche des volumes cibles délimités sur les deux fantômes (Figure 5.3). L'objectif prioritaire du traitement a été fixé sur le PTV afin de garantir en priorité la bonne couverture du volume par la dose prescrite. Les organes à risque d'intérêt sur lesquels des limites de dose ont été fixées sont les deux reins et le foie. Les doses ont été réduites au maximum sur ces organes tout en conservant la couverture en dose du PTV. Ainsi, les doses délivrées aux OAR calculées par le TPS sur les plans optimisés respectent les contraintes de doses utilisées en clinique en termes de dose maximale et de dose au volume des organes. En particulier, la dose moyenne délivrée à chacun des reins est inférieure à 12 Gy.

Les plans de traitements comportent donc :

- pour le fantôme de 10 ans, deux demi-arcs délivrant chacun 183 et 186 UM pour un total de 4746 UM pour le traitement complet.
- pour le fantôme de 5 ans, 202 UM et 236 UM sont délivrées par les deux demi-arcs soit un total de 6132 UM.

Les temps de faisceaux pour chaque fraction sont inférieurs à 2 minutes 30 approximativement. Les doses planifiées ont finalement été calculées dans la totalité du volume CT avec les deux algorithmes du TPS Eclipse™ avec une résolution de 1 mm × 1 mm × 1 mm.

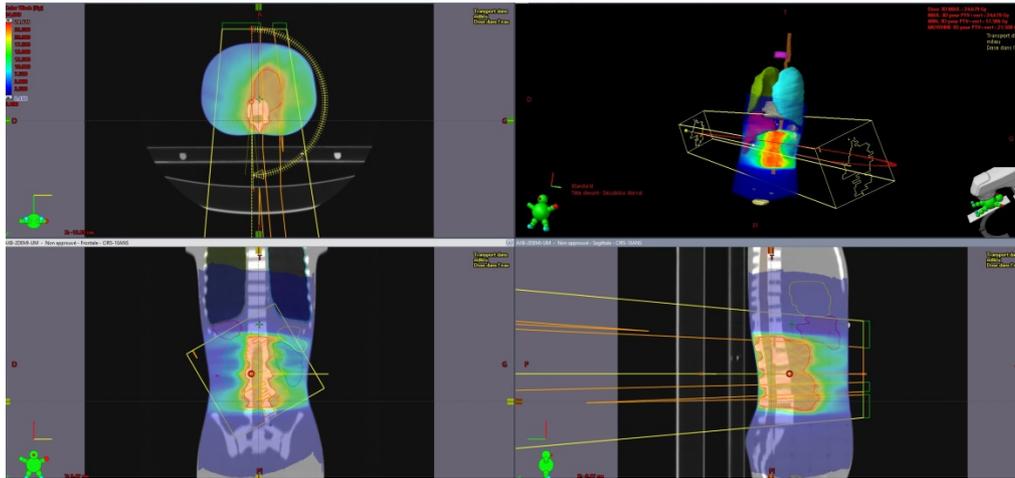


Figure 5.3. Représentation des doses planifiées en VMAT (jusqu'à 0,1 Gy) avec le TPS Eclipse™ pour le fantôme 10 ans

## ii. Plans de tomothérapie

Les plans de tomothérapie ont été optimisés pour réaliser les traitements sur l'appareil de Tomothérapie hélicoïdale Hi-Art (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA, USA) de l'Institut Curie. L'optimisation de la dose sur le PTV a été réalisée afin d'obtenir une dose moyenne de 21 Gy au PTV avec une tolérance de 95% du volume recevant 95% de la dose prescrite. Sur le TPS de la tomothérapie, les organes contourés ont été classés par ordre de priorité afin de réduire leurs doses. Les trois organes sur lesquels les contraintes de doses ont été fixées sont les mêmes que pour les plans VMAT, soit les deux reins et le foie. La dose délivrée à la moelle a également été contrôlée. Le pitch du mouvement hélicoïdal de l'appareil a été fixé à 0,286 pour les deux fantômes et la largeur de champ à 2,5 cm. Sur l'appareil de tomothérapie, deux modes de traitement sont disponibles : traitement avec mâchoires fixes ou avec mâchoires dynamiques. Le mode dynamique permet d'adapter la largeur du champ aux extrémités cranio-caudales du volume cible [Sugie *et al.*, 2015]. Ces deux modes de traitement ont été étudiés dans notre travail en réalisant en fixe le plan de traitement du fantôme de 5 ans et en dynamique le plan du traitement du fantôme de 10 ans. Après optimisation, toutes les contraintes cliniques de dose sur le volume cible et sur les OAR sont respectées. La Figure 5.4 représente une capture d'écran du calcul de dose effectué sur le TPS de la tomothérapie montrant la bonne conformation de la dose au PTV pour le fantôme de 10 ans.

Les nombres d'UM délivrés sont de 3460 et de 3642 pour les traitements du fantôme de 10 ans et du fantôme de 5 ans respectivement. Contrairement aux accélérateurs conventionnels, les nombres d'UM calculés par le TPS de la tomothérapie ne sont pas représentatifs du temps de faisceau : ils correspondent à une conversion arbitraire du signal des chambres moniteurs de l'accélérateur [Ramsey *et al.*, 2006]. Le meilleur indicateur du temps d'irradiation avec cette technique est le temps de faisceau qui s'élève à 4 minutes par fraction pour le fantôme de 10 ans et à 4,25 minutes par fraction pour le fantôme de 5 ans. Le calcul de dose final a été réalisé avec la résolution de la grille de calcul la plus fine disponible avec le TPS Tomotherapy dans tout le volume CT, soit des voxels de 1,56 mm × 1,56 mm × 3 mm.

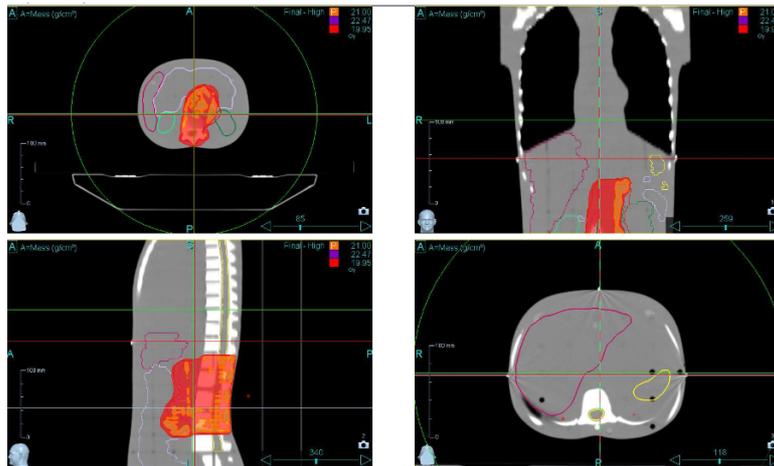


Figure 5.4. Capture d'écran du TPS de la tomothérapie pour la planification du traitement sur le fantôme de 10 ans

### iii. Plans de radiothérapie conformationnelle 3D

Les plans de radiothérapie conformationnelle 3D ont été réalisés avec deux faisceaux antéro-postérieurs. Ces deux faisceaux ont été alignés et leur axe commun a été positionné afin d'épargner au maximum les deux reins. L'ouverture des lames du MLC a été définie en « Beam Eye View » (BEV) avec une marge de 6 mm par rapport au contour du PTV. Cette marge clinique permet de garantir une bonne couverture du volume cible par la dose de prescription. En raison de la dimension importante du PTV selon l'axe antéro-postérieur et de la contrainte d'utiliser des faisceaux de 6 MV, les deux faisceaux ont été pondérés à l'identique bien que les pratiques cliniques consistent à privilégier l'irradiation dorsale pour épargner au mieux les organes de l'abdomen. Pour le fantôme de 5 ans, le volume cible étant très décalé vers la gauche et s'étendant jusqu'aux vertèbres, il n'était pas possible d'avoir une bonne couverture du PTV sans dépasser les contraintes de dose recommandées pour le rein gauche. Ainsi, ce rein a été sacrifié, c'est-à-dire que les doses qui lui sont délivrées sont supérieures au seuil des effets déterministes et les lames ont été bougées manuellement en BEV du côté droit du volume cible afin d'épargner au maximum le rein droit restant. Le principe de la visualisation en BEV est représenté sur la Figure 5.5.

Le traitement optimisé a donc consisté à délivrer :

- Pour le fantôme de 10 ans, un faisceau antérieur délivrant 88 UM et un faisceau postérieur de 92 UM, soit un total de 2520 UM pour le plan de traitement complet,
- Pour le fantôme de 5 ans, 82 UM et 84 UM pour les faisceaux antérieurs et postérieurs respectivement soit 2324 UM au total.

Les plans ont été calculés avec le TPS Eclipse™ dans le volume CT avec la même résolution de la grille de calcul que pour les plans VMAT.

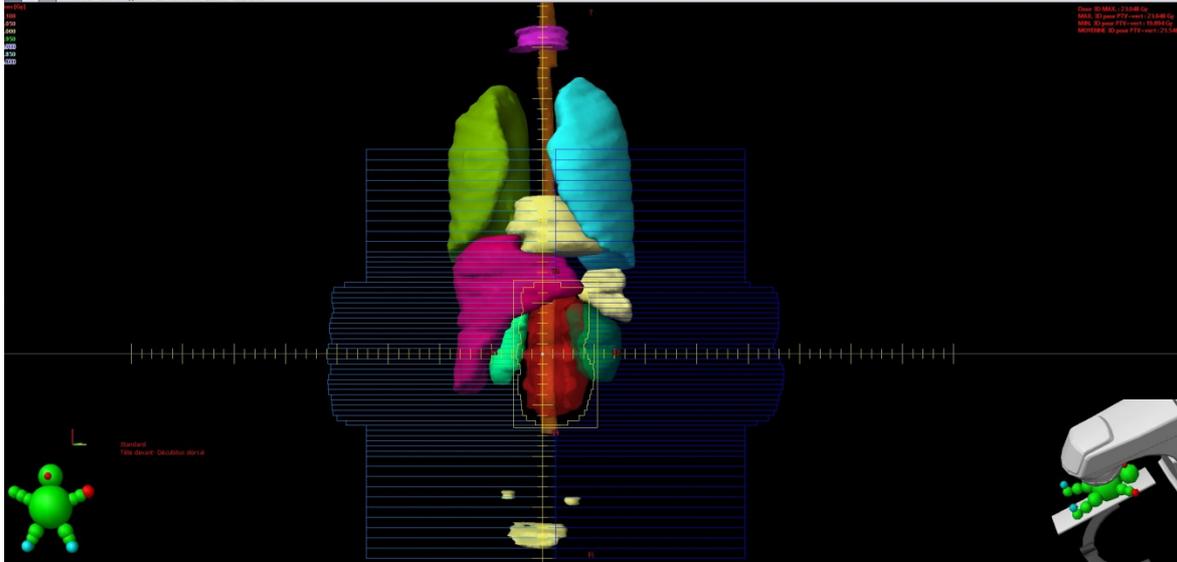


Figure 5.5. Représentation en BEV du faisceau antérieur de radiothérapie conformationnelle 3D pour le traitement du fantôme de 10 ans

## 2.3. Mesures des doses délivrées aux tissus sains

### a. Préparation des films EBT3 et étalonnage

Dans cette étude, les doses ont été mesurées avec des films EBT3 en appliquant le protocole rigoureux développé par [Moignier, 2014] et présenté dans le chapitre 2. Des films EBT3 ont été préparés de manière similaire à l'étude pulmonaire du chapitre 4 afin d'être positionnés entre les tranches des deux fantômes anthropomorphes. Dans cette étude, il a été choisi de disposer des films entre toutes les tranches des fantômes, c'est-à-dire de la tête à la région pelvienne. Ainsi, pour chaque technique de radiothérapie sélectionnée, 31 films ont été découpés pour le fantôme de 10 ans et 25 films pour le fantôme de 5 ans. Ces films ont également été percés aux emplacements des picots afin de pouvoir monter les fantômes sans abîmer les films. Cela a également permis de maintenir les films en place lors du montage (Figure 5.6). De la même manière que dans le chapitre 4, une attention particulière a été portée à l'orientation des films lors du découpage afin qu'ils correspondent à la même orientation et qu'ils soient ensuite tous scannés dans le même sens. Tous les films ont été scannés un par un avec le scanner EPSON V700 avant et après irradiation et dans la même orientation.



Figure 5.6. Film positionné à son emplacement entre deux tranches du fantôme anthropomorphe avec les picots le traversant au niveau des trous dédiés

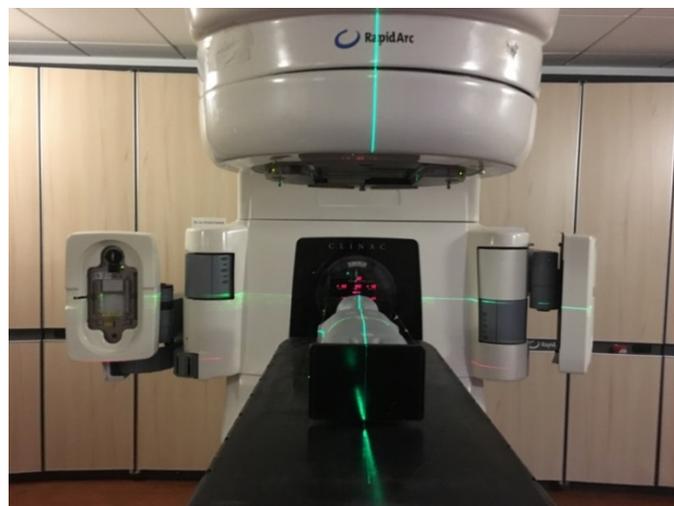
De plus, pour chaque lot de films, un étalonnage a été réalisé le jour de chaque irradiation. Ainsi, 36 films EBT3 mesurant 10 cm × 10 cm ont été découpés. Chaque étalonnage a consisté à irradier les films à 18 valeurs de doses comprises entre 2 UM (approximativement 1,3 cGy) et 24 Gy en plaçant deux films par dose. Pour ces irradiations, les films ont été placés entre des plaques équivalent-eau. Avant chaque étalonnage, des mesures préliminaires (détaillées dans le chapitre 2) ont été réalisées avec une chambre d'ionisation étalonnée afin de déterminer la relation dose-UM pour les faibles nombres d'UM et de s'assurer de la bonne stabilité du faisceau pour ces valeurs le jour de l'irradiation.

## b. Irradiation des fantômes

La première étape a consisté à repositionner précisément les fantômes dans la salle de traitement dans la position utilisée pour la planification du traitement. Pour cela, les fantômes ont été montés sans intercaler les films entre les tranches afin de ne pas cumuler, à la mesure des doses thérapeutiques, les doses délivrées par le système d'imagerie embarquée. Le fantôme a ensuite été placé sur la table en alignant les billes de repositionnement sur les lasers de la salle.

Pour les traitements de VMAT et de RC3D, les plans de traitement de chacun des fantômes ont été importés sur la console de l'accélérateur Clinac 2100 CS (Varian) de l'Institut Curie. Une acquisition CBCT a systématiquement été réalisée avec le système OBI (On-board Imager) embarqué. Pour les traitements sur la tomothérapie, après import des plans de traitement sur la console, le fantôme a été scanné par MVCT sur un volume contenant le PTV et le bas des poumons afin de pouvoir facilement recalcr les images des fantômes sur les images CT.

Sur la console de l'imageur, l'acquisition reconstruite en salle de traitement a été recalée sur la reconstruction 3D obtenue avec le TPS. Les déplacements de table déduits du recalage précédent ont alors été appliqués. Les [Figures 5.7](#) et [5.8](#) représentent le positionnement du fantôme sur la table du Clinac 2100CS et de la tomothérapie de l'Institut Curie.



[Figure 5.7](#). Fantôme pédiatrique positionné sur la table de traitement du Clinac 2100CS de l'Institut Curie

Avant de procéder à l'irradiation des fantômes, des marques alignées sur les lasers de la salle ont été réalisées sur les fantômes. Les fantômes ont ensuite été démontés puis remontés en intercalant les films entre leurs tranches. Ils ont finalement été repositionnés sur la table de traitement en alignant précisément les marquages avec les lasers.

Pour finir, les fantômes ont été irradiés selon les plans de traitement en délivrant la totalité des fractions planifiées, soit 14 fractions par traitement. Toutes les fractions ont été administrées à la suite sans acquisition d'imagerie entre elles et sans bouger le fantôme. Les irradiations suivant les plans de

traitement de tomothérapie, de VMAT et de radiothérapie conformationnelle ont duré approximativement une heure et demi, une heure et moins d'une demi-heure respectivement pour l'ensemble des fractions.

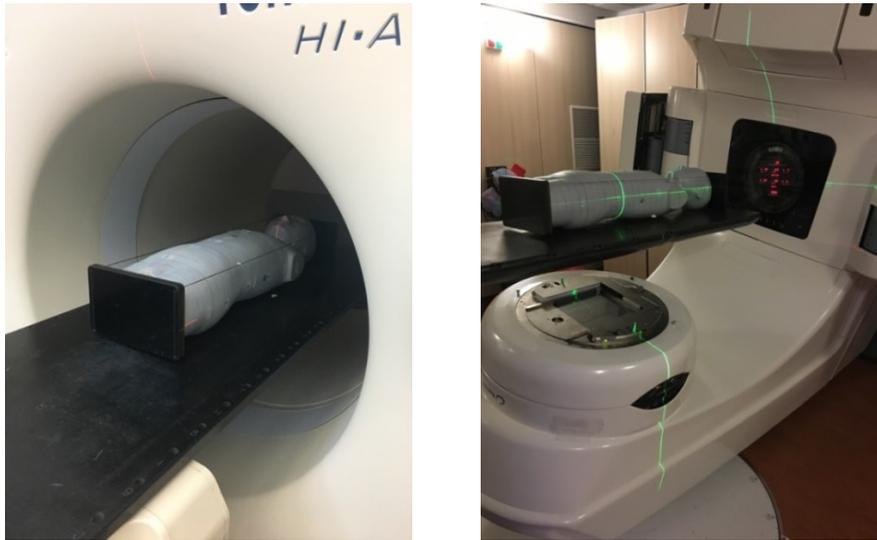


Figure 5.8. Fantômes en place pour les traitements de tomothérapie (gauche) et de radiothérapie conformationnelle 3D (droite)

## 2.4. Traitement des données

Pour chacun des deux fantômes étudiés et pour chacune des techniques de traitement, les données d'entrée à analyser sont :

- Les images des films d'étalonnage et des films irradiés dans les fantômes,
- Les fichiers au format DICOM extraits du TPS : les images CT, les doses RD et les structures délimitées RS.

Dans cette étude, le traitement de ces données a été réalisé sur MatLab de manière similaire à l'analyse présentée dans le chapitre 2 pour l'outil numérique de reconstruction des doses en 3D et dans le chapitre 4 concernant la détermination des doses aux tissus dans un fantôme anthropomorphe au Cyberknife. Les étapes de l'analyse des données sont résumées ainsi :

- 1) Conversion en dose des mesures effectuées avec les films,
- 2) Import des fichiers DICOM CT, RD et RS et mise en forme des matrices de doses planifiées et des structures avec la même résolution et les mêmes dimensions pour chaque technique de radiothérapie,
- 3) Recalage des films des fantômes sur les images CT par identification des picots (présenté dans le chapitre 4),
- 4) Correction des doses mesurées et recalées : interpolation des doses au niveau des trous,
- 5) Reconstruction de la dose 3D à partir des mesures par films en dehors des faisceaux de traitement en utilisant l'outil développé,
- 6) Analyse des données, d'une part, pour la comparaison des techniques, et, d'autre part, pour l'évaluation des TPS :
  - en 1D à l'aide de profils de dose dans l'axe Pied-Tête perpendiculaire aux films,
  - en 2D à l'aide de doses aux organes déterminées en moyennant les doses mesurées sur les films interceptant les organes ou celles calculées avec le TPS aux emplacements des films,
  - en 2D en réalisant des différences de dose et des analyses gamma-index (pour l'évaluation des TPS uniquement),
  - en 3D en dehors des faisceaux en termes de doses moyennes aux organes et d'HDV obtenus avec l'outil expérimental et calculés avec le TPS.

### 3. Résultats et Discussion

#### 3.1. Étude comparative des doses délivrées aux tissus sains

##### a. Fantôme de 5 ans

##### i. Comparaison en 1D des doses délivrées avec les trois techniques de radiothérapie

La Figure 5.9 représente les profils de dose obtenus à partir des mesures par films dans un axe Pied-Tête perpendiculaire aux films avec les trois techniques de radiothérapie étudiées dans ce travail : RC3D, VMAT et tomothérapie. Ces profils sont situés dans le matériau équivalent-eau du fantôme. Les deux derniers points obtenus au sommet de la tête en RC3D sont inférieurs à 2 mGy et n'ont pas été représentés sur ces profils. A distance du PTV, la dose diminue jusqu'à 2 cGy environ pour les techniques modernes.

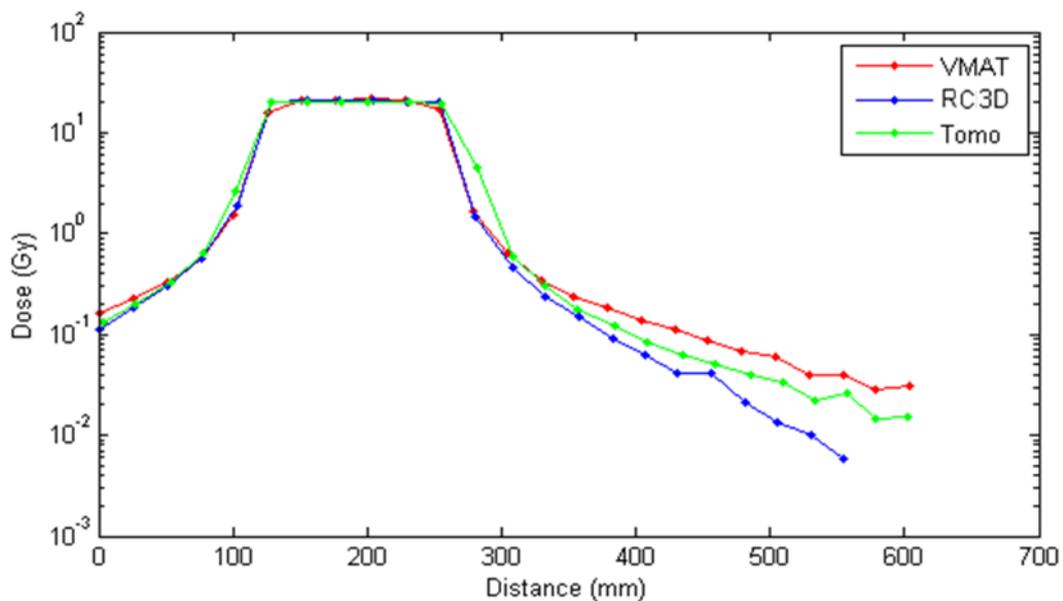


Figure 5.9. Profils de dose obtenus à partir des mesures par films selon un axe Pied-Tête au centre du fantôme de 5 ans avec les trois techniques de radiothérapie

Dans la région de forte dose correspondant au PTV, les trois techniques de radiothérapie délivrent des niveaux de dose comparables en raison de la prescription et de la normalisation identique. En effet, dans cette région, les différences moyennes par rapport aux doses obtenues en RC3D sont de 1,20% ( $\sigma=1,03\%$ ) et de -3,86% ( $\sigma=10,4\%$ ) pour la tomothérapie et le VMAT respectivement. A proximité immédiate de la zone irradiée par les faisceaux, la tomothérapie a tendance à délivrer des doses supérieures, ce surdosage atteint 218% à 2,5 cm du PTV dans la pénombre des faisceaux dans la direction de la tête sur ce profil. Les deux autres techniques délivrent des doses similaires à ce niveau. A distance du PTV (au-delà de 2,5 cm du bord du champ environ), les doses diminuent avec la distance et les différences entre les doses périphériques délivrées par les trois techniques augmentent. La technique du RC3D épargne le mieux les tissus sains en comparaison avec les techniques modernes de radiothérapie et le VMAT s'avère être la technique la plus irradiante à distance des faisceaux. En effet, les différences moyennes sur les profils entiers en comparaison avec la RC3D sont de 53,9% ( $\sigma=85,6\%$ ) et de 93,3% ( $\sigma=148\%$ ) pour la tomothérapie et le VMAT respectivement tandis que les différences maximales atteignent 350% et 592% à 30 cm du bord du champ pour la tomothérapie et le VMAT respectivement.

## ii. Comparaison des doses 2D délivrées aux tissus sains

La Figure 5.10 représente les doses moyennes mesurées en 2D pour tous les organes interceptant les films pour les trois techniques de radiothérapie. Cette comparaison est ainsi réalisée dans tout le volume du fantôme incluant les organes directement irradiés par les faisceaux de traitement. Les organes non représentés sur cette figure sont ceux qui ne traversent pas les films. Les différences relatives entre les doses moyennes obtenues avec les différentes techniques sont reportées dans le Tableau 5.1. Sur la figure et dans le tableau, « G » se réfère à l'organe gauche et « D » à l'organe droit. Comme observé précédemment sur les profils de dose, les doses diminuent avec la distance au volume cible : en effet, la dose à la thyroïde, comprise entre 4 cGy et 0,1 Gy en fonction de la technique, est inférieure à la dose au cœur (entre 0,5 Gy et 0,9 Gy) par exemple. Les organes recevant les plus faibles niveaux de dose sont les yeux avec des doses moyennes comprises entre 1 cGy et 5 cGy.

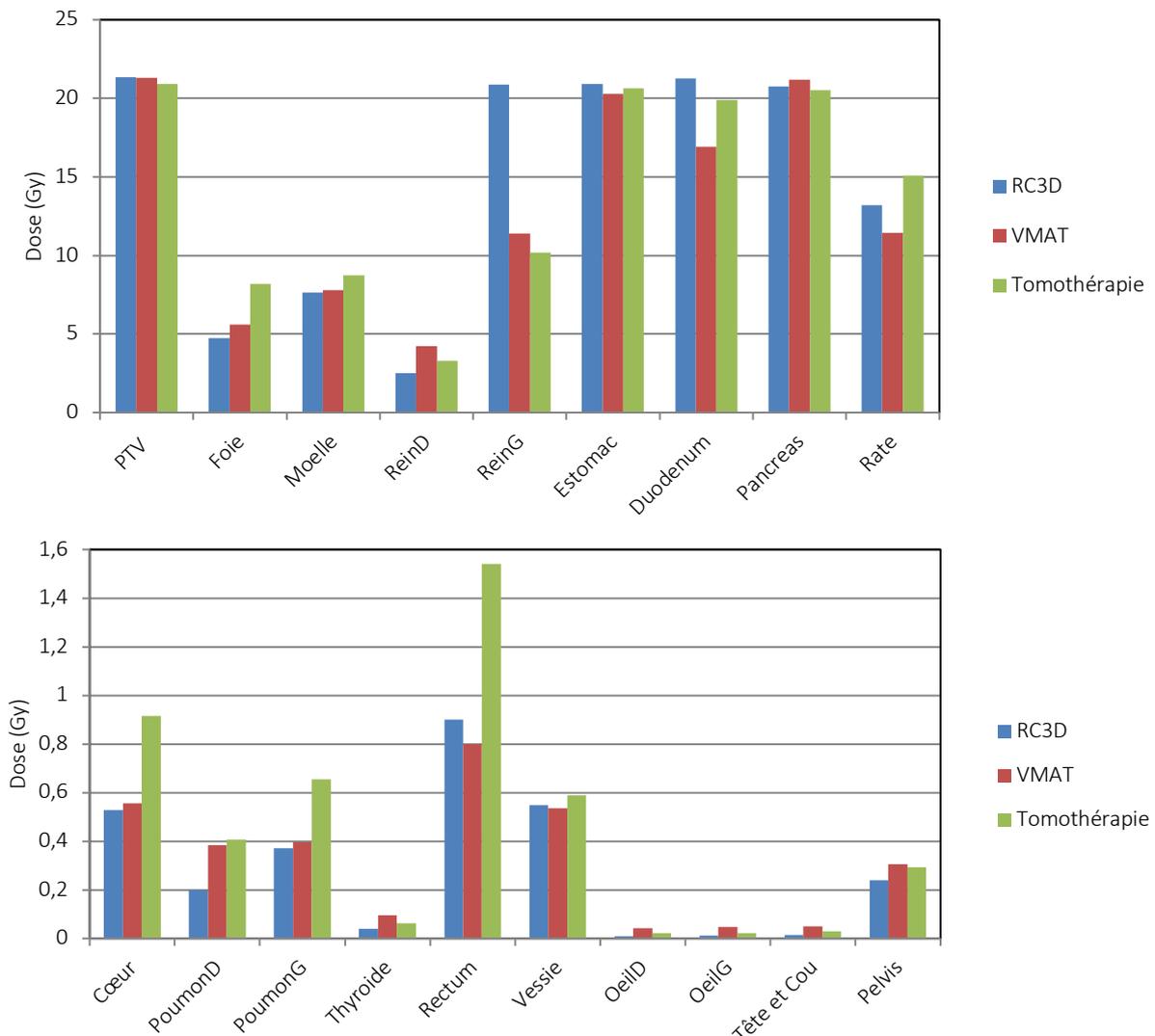


Figure 5.10. Doses moyennes 2D mesurées avec les films dans les organes du fantôme de 5 ans pour les trois techniques de radiothérapie (RC3D, VMAT et tomothérapie)

Dans les faisceaux de traitement, l'apport en conformation des techniques modernes (VMAT et tomothérapie) est très important pour préserver le rein gauche. En effet dans ce cas, le PTV très volumineux présente une forme concave antérieure au rein gauche qui est alors compliqué à épargner avec les faisceaux antéro-postérieurs sans modulation d'intensité. Ainsi, la technique conformationnelle ne permet pas de traiter le volume tumoral sans dépasser la dose moyenne seuil de 12 Gy au rein gauche

qui doit donc être sacrifié. Le rein droit est cependant moins exposé en RC3D par rapport aux autres techniques dans ce cas, car les lames du MLC ont été repositionnées manuellement pour l'épargner au maximum compte tenu du sacrifice qui a été opéré sur le rein gauche. A proximité immédiate du PTV pour ce fantôme, les techniques modernes permettent de diminuer légèrement les doses moyennes délivrées à l'estomac et au duodénum grâce à la conformation des hautes doses à la forme du volume cible.

En revanche, les techniques modernes délivrent des doses plus importantes à la région de la tête et du cou ainsi qu'au cœur, aux poumons et à la région pelvienne, c'est-à-dire à tous les organes situés en dehors ou partiellement en dehors de la région traversée par les faisceaux. L'augmentation de la dose périphérique délivrée en dehors des faisceaux de traitement est particulièrement visible pour les organes de la tête et du cou situés très à distance du PTV pour lesquels les surdosages par rapport à la RC3D atteignent 314% et 109% pour les yeux et 135% et 52,0% pour la thyroïde avec le VMAT et la tomothérapie respectivement.

Globalement, la région pelvienne est plus irradiée avec les techniques modernes (Figure 5.10). En effet, la dose moyenne délivrée est supérieure de 27,1% en VMAT et de 22,2% en tomothérapie par rapport à la RC3D. Cependant, concernant les organes de la sphère pelvienne situés à proximité du volume tumoral (rectum et vessie), le VMAT permet une légère protection avec des doses délivrées inférieures de 11,1% et 2,27% par rapport à la RC3D pour le rectum et la vessie respectivement. La tomothérapie expose beaucoup plus ces tissus que le VMAT avec une différence de dose de 92,4% pour le rectum et de 10,0% pour la vessie. Cette augmentation de la dose à proximité du PTV dans la direction caudale avec la tomothérapie est en accord avec les profils de dose de la Figure 5.9.

Finalement, l'irradiation plus importante de la tomothérapie à proximité du volume cible conduit à une dose supérieure au RVR de 35,3% par rapport au VMAT. L'irradiation d'un important volume à haute dose avec la radiothérapie conformationnelle induit également une dose au RVR supérieure au VMAT de 7,84% dans ce cas.

**Tableau 5.1.** Différences de dose moyennes obtenues au niveau des films dans les organes pour le fantôme de 5 ans

Organes	Différences relatives (%)		
	VMAT/RC3D	Tomo/RC3D	Tomo/VMAT
Œil D	340	128	-48,2
Œil G	288	89,8	-51,1
Thyroïde	135	52,0	-35,4
Tête et Cou	237	103	-39,8
Moelle	1,67	14,2	12,3
Poumon D	93,6	105	5,92
Poumon G	6,64	76,3	65,3
Cœur	4,87	73,0	64,9
PTV	-0,0919	-2,01	-1,92
Rein D	68,4	31,0	-22,2
Rein G	-45,5	-51,3	-10,6
Foie	17,5	72,3	46,6
Rate	-13,5	14,0	31,9
Estomac	-2,95	-1,31	1,68
Duodénum	-20,4	-6,46	17,5
Pancréas	2,03	-1,22	-3,19
Vessie	-2,27	7,50	10,0
Rectum	-11,1	71,0	92,4
Pelvis	27,1	22,2	-3,88
RVR	-7,84	27,4	35,3

### iii. Comparaison des doses 3D délivrées en dehors des faisceaux de traitement

Les doses moyennes reconstruites en 3D à partir des mesures par film, pour les organes situés en dehors du volume traversé par les faisceaux de traitement, sont représentées sur la Figure 5.11 pour les trois techniques de radiothérapie. Ces dernières ainsi que les différences de dose entre les différentes techniques sont également reportées dans le Tableau 5.2. Pour les organes situés partiellement dans les faisceaux, seule la partie de leur volume située en dehors des faisceaux a été considérée pour ces estimations. Les histogrammes dose-volume évalués avec l'outil pour plusieurs structures sont présentés sur la Figure 5.12. Les doses moyennes les plus élevées sont obtenues pour les organes du pelvis situés à proximité des faisceaux (rectum et vessie) où elles atteignent 0,6 Gy (Tableau 5.2). En accord avec les résultats montrés précédemment en 2D, les organes recevant les plus faibles niveaux de dose sont situés dans la tête, c'est-à-dire les yeux et l'hypophyse avec des doses comprises entre 1 cGy et 4 cGy en fonction de la technique de radiothérapie.

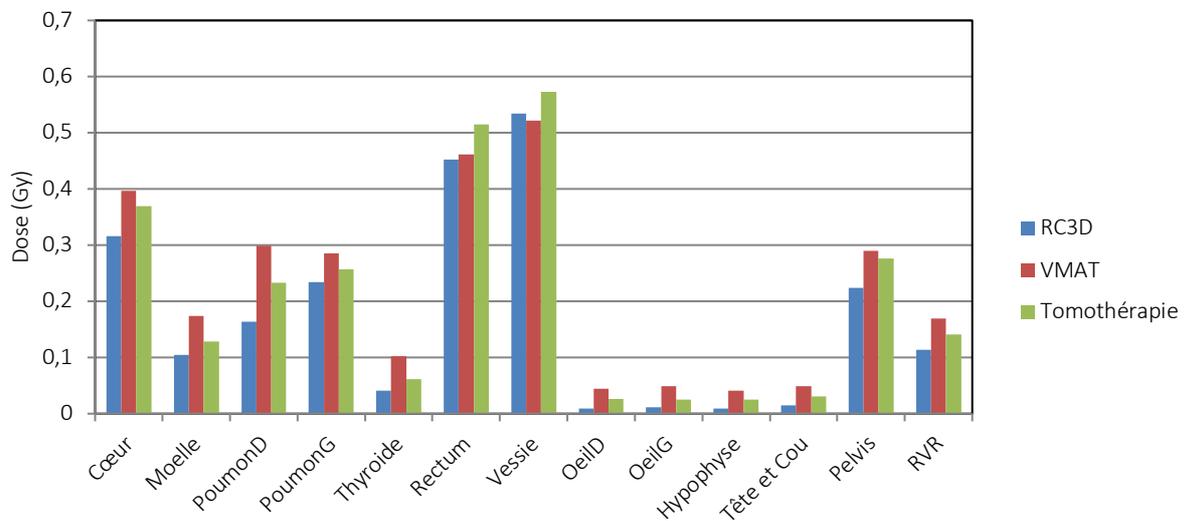


Figure 5.11. Doses moyennes reconstruites en 3D pour les organes du fantôme de 5 ans situés en dehors des faisceaux de traitement

Tableau 5.2. Doses moyennes déterminées expérimentalement en 3D en dehors des faisceaux pour les trois techniques de radiothérapie et pour le fantôme de 5 ans

Organes	Doses moyennes (Gy)			Différences relatives (%)		
	RC3D	VMAT	Tomothérapie	VMAT/RC3D	Tomo/RC3D	Tomo/VMAT
Hypophyse	0,00872	0,0410	0,0253	370	190	-38,3
Œil D	0,00944	0,0439	0,0259	365	175	-41,0
Œil G	0,0119	0,0484	0,0256	306	115	-47,1
Thyroïde	0,0405	0,102	0,0609	153	50,2	-40,5
Tête et Cou	0,0146	0,0488	0,0304	234	108	-37,8
Cœur	0,316	0,396	0,370	25,4	16,9	-6,71
Moelle	0,105	0,174	0,129	66,6	22,7	-26,3
Poumon D	0,164	0,299	0,233	82,2	41,9	-22,1
Poumon G	0,234	0,285	0,257	21,9	9,99	-9,79
Vessie	0,534	0,521	0,573	-2,44	7,22	9,90
Rectum	0,452	0,461	0,515	1,95	13,9	11,7
Pelvis	0,224	0,290	0,276	29,3	23,1	-4,84
RVR	0,114	0,169	0,142	48,3	24,1	-16,3

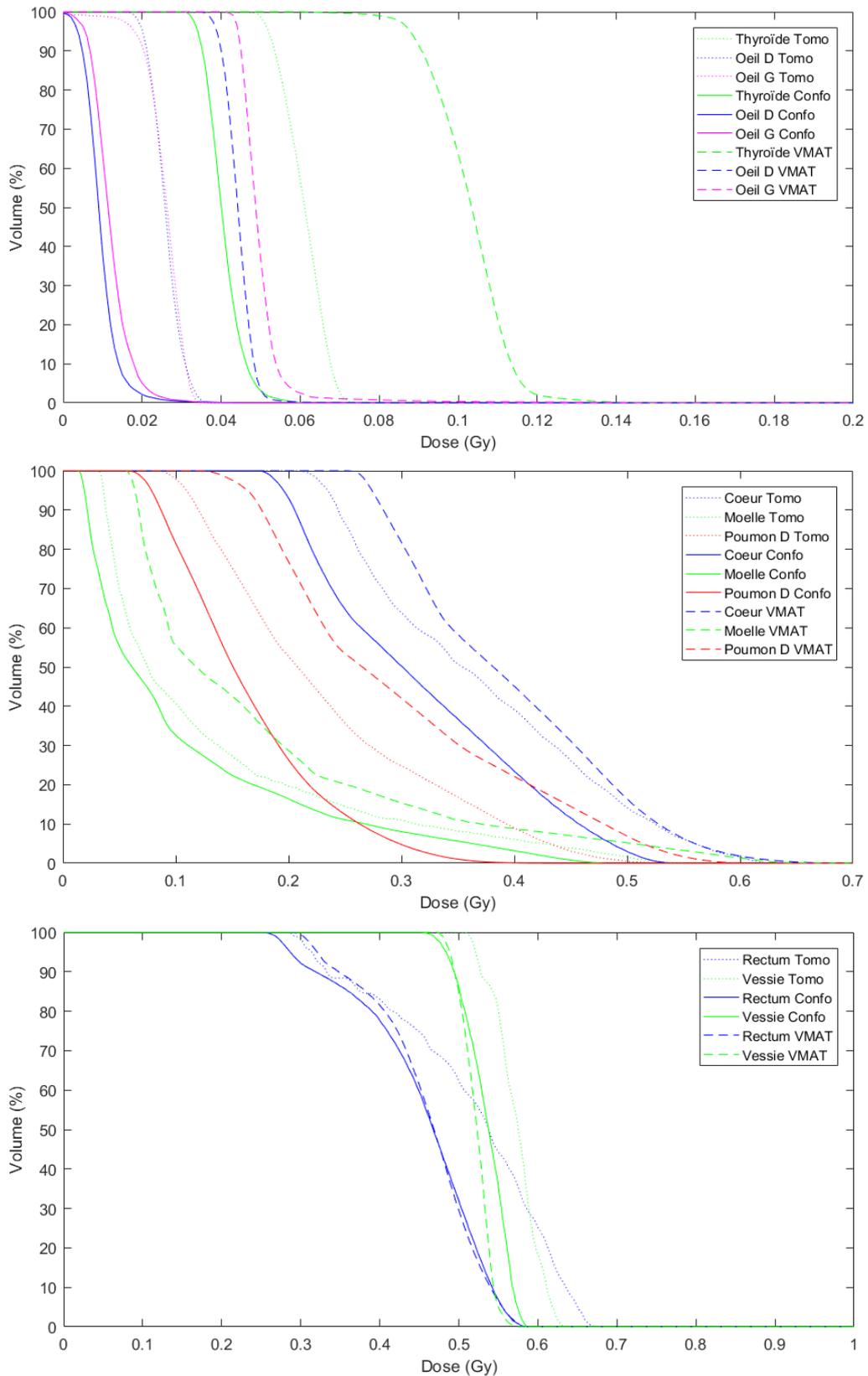


Figure 5.12. Histogrammes dose-volume pour les organes situés en dehors des faisceaux de traitement pour le fantôme de 5 ans au niveau de la tête et du cou (haut), du thorax (milieu) et de la région abdomino-pelvienne (bas)

Au vu des résultats de la Figure 5.11 et du Tableau 5.2, la technique RC3D permet de mieux épargner les organes situés en dehors des faisceaux de traitement en direction de la tête par rapport aux

deux techniques modernes. Ce résultat est en accord avec ceux obtenus précédemment en considérant les profils de dose ou les doses 2D évaluées avec les films. Ce résultat est observé pour tous les organes et est visible sur les HDV de la [Figure 5.12](#). Les écarts relatifs les plus importants sont obtenus pour les organes de la tête et du cou très éloignés du volume tumoral ; ils atteignent plus de 300% en comparaison avec le VMAT et presque 200% en comparaison à la tomothérapie pour les yeux et l'hypophyse.

En considérant le volume entier des organes situés partiellement à l'intérieur ou à proximité des faisceaux de traitement en direction de la tête (cœur, poumons), la tomothérapie s'est avérée précédemment plus irradiante que le VMAT ([Figure 5.10](#)), mais les doses reconstruites en dehors des faisceaux montrent que la tomothérapie expose moins les tissus situés à distance du PTV. Ainsi, pour les organes situés plus à distance des faisceaux, le VMAT est la technique délivrant le plus de dose. La différence de dose atteint par exemple 44,1% pour les yeux et représente un écart de 16,3% pour le RVR hors champ. Ces résultats sont également observés sur les histogrammes dose-volume ([Figure 5.12](#)) et sont en accord avec les résultats obtenus en 2D avec les films.

La différence relative entre la RC3D et les techniques modernes est également élevée pour la région pelvienne située plus proche du PTV. En effet, des écarts de 29,3% et de 23,1% par rapport à la RC3D sont obtenus avec le VMAT et la tomothérapie respectivement. Compte tenu de la radiosensibilité des gonades situées dans cette région anatomique, cette augmentation de l'exposition est susceptible d'engendrer une augmentation du risque d'effets secondaires. En ce qui concerne les techniques modernes, les doses obtenues sont plus importantes en tomothérapie qu'en VMAT pour les organes du pelvis les plus proches du volume cible (vessie, rectum). Ces observations sont en accord avec les résultats obtenus précédemment. Les écarts de dose atteignent notamment 11,7% et 9,90% pour le rectum et la vessie respectivement. Cependant, lorsque le volume du pelvis est considéré dans sa totalité, la dose moyenne délivrée en VMAT est supérieure à la dose de la tomothérapie de 4,84%.

## **b. Fantôme de 10 ans**

### **i. Comparaison en 1D des doses délivrées avec les trois techniques de radiothérapie**

La [Figure 5.13](#) représente les profils de dose mesurés avec les films dans un axe Pied-Tête perpendiculairement aux films pour les trois techniques de radiothérapie. Ces profils ont été obtenus au centre du fantôme de 10 ans dans le matériau équivalent eau. Les résultats obtenus sur ces profils sont en accord avec ceux obtenus pour le fantôme de 5 ans. Sur ces profils, les doses minimales mesurées sont de l'ordre de 4 mGy.

Dans la région de hautes doses, les trois techniques délivrent des doses similaires comme attendu : des différences moyennes par rapport à la RC3D de 2,26% ( $\sigma=2,95\%$ ) et de 4,76% ( $\sigma=2,89\%$ ) sont obtenues avec la tomothérapie et la VMAT. A proximité immédiate du PTV, la tomothérapie génère un surdosage par rapport aux autres techniques dans la direction caudale, les écarts obtenus sont alors de 110% par rapport à la RC3D et de 53,9% par rapport au VMAT au maximum.

Dans la direction crâniale en bordure du champ, la technique RC3D montre des niveaux de dose supérieurs de 63,7% par rapport au VMAT alors que la tomothérapie génère un léger surdosage de 15,6% par rapport au VMAT. De plus, en direction crâniale, les niveaux de dose de la tomothérapie sont similaires avec ceux obtenus en RC3D à partir de 5 cm du bord du champ jusqu'à environ 17,5 cm. Finalement, en accord avec les résultats obtenus avec le fantôme de 5 ans, la technique RC3D permet de mieux épargner les tissus à distance du PTV par rapport aux techniques modernes et la tomothérapie est également moins irradiante que le VMAT à ces distances. Les différences moyennes sur le profil entier par rapport au RC3D sont de 34,3% ( $\sigma=34,3\%$ ) et de 72,1% ( $\sigma=65,3\%$ ) pour la tomothérapie et le VMAT respectivement.

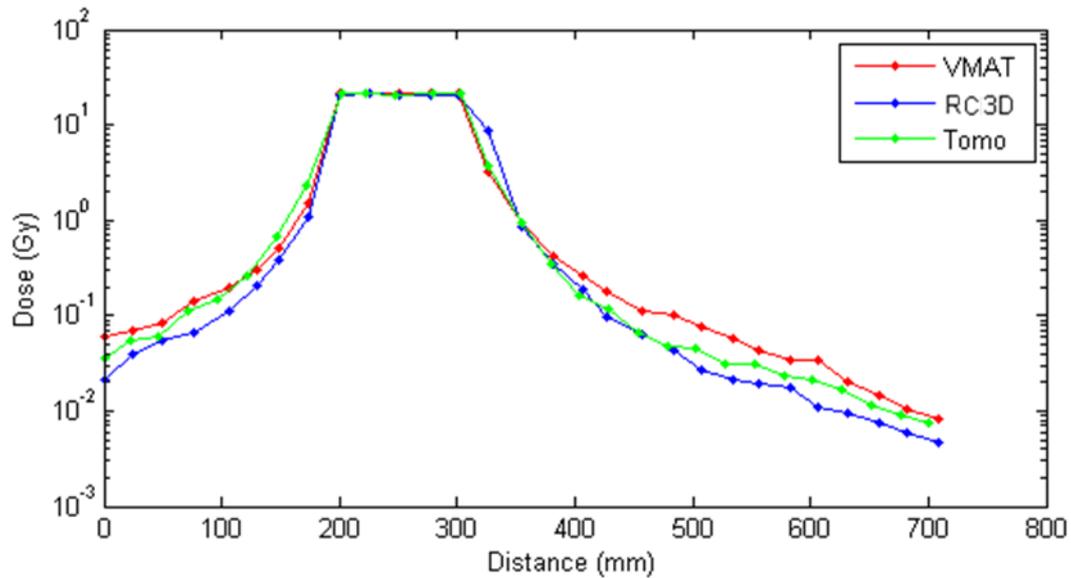


Figure 5.13. Profils de dose obtenus avec les mesures par films selon un axe Pied-Tête au centre des fantômes de 10 ans avec les trois techniques de radiothérapie

## ii. Comparaison des doses 2D délivrées aux tissus sains

La Figure 5.14 représente les doses moyennes 2D mesurées avec les films pour les organes les interceptant pour les trois techniques investiguées. Les différences de dose entre les différentes techniques sont résumées dans le Tableau 5.3. Les doses minimales sont mesurées au niveau de la tête et du cou avec des doses moyennes comprises entre 6 mGy et 2 cGy en fonction de la technique.

Contrairement au fantôme de 5 ans, les reins sont aussi bien, voire mieux épargnés, avec la radiothérapie conformationnelle 3D qu'avec les techniques modernes pour le fantôme de 10 ans. En effet, le volume cible étant plus restreint et centré dans ce cas, les reins ne sont pas ou peu traversés par les faisceaux de traitement en RC3D. Les doses sont alors plus basses en périphérie à droite et à gauche du PTV en RC3D par rapport aux techniques modernes (Figure 5.15). Ainsi, les doses délivrées aux reins droit et gauche sont supérieures de 72,7% et de 23,1% respectivement en VMAT par rapport au traitement de RC3D. En tomothérapie, seul un surdosage est obtenu pour le rein droit de 63,3% alors que cette technique épargne mieux le rein gauche que la RC3D avec un écart de 21,4%. La protection est plus importante en RC3D pour le rein droit, car c'est celui qui est situé le plus à distance du PTV et donc le plus à distance des faisceaux. Il s'agit également du rein qui reçoit les plus bas niveaux de dose (en moyenne 4,06 Gy en RC3D). La tomothérapie permettant une plus forte modulation et une plus grande précision que le VMAT, épargne mieux les reins dans ce cas avec un écart de 5,44% et de 36,1% pour les reins droit et gauche respectivement en comparaison avec le VMAT.

Seuls le cœur et la moelle reçoivent plus de dose en RC3D qu'avec les deux autres techniques pour ce fantôme avec des différences relatives de dose de 5,52% et 22,5% respectivement par rapport au VMAT et de 39,7% et 21,5% respectivement par rapport à la tomothérapie. Pour ces organes, la surestimation de la RC3D est en accord avec la forme des profils de dose dans la direction crâniale sur la Figure 5.13. Tous les autres organes délimités dans ce fantôme sont moins exposés avec la technique RC3D qu'avec les techniques modernes ; ce qui est également en accord avec les profils de dose de la Figure 5.13. Les différences atteignent 193% et 66,9% pour la région « Tête et Cou » pour le VMAT et la tomothérapie respectivement. Finalement, pour tous les organes éloignés, la tomothérapie épargne mieux les tissus que le VMAT. En effet, les écarts entre ces deux techniques sont de 43,1% pour la tête et le cou et de 30,1% pour le pelvis. Ces résultats sont en accord avec les résultats précédents.

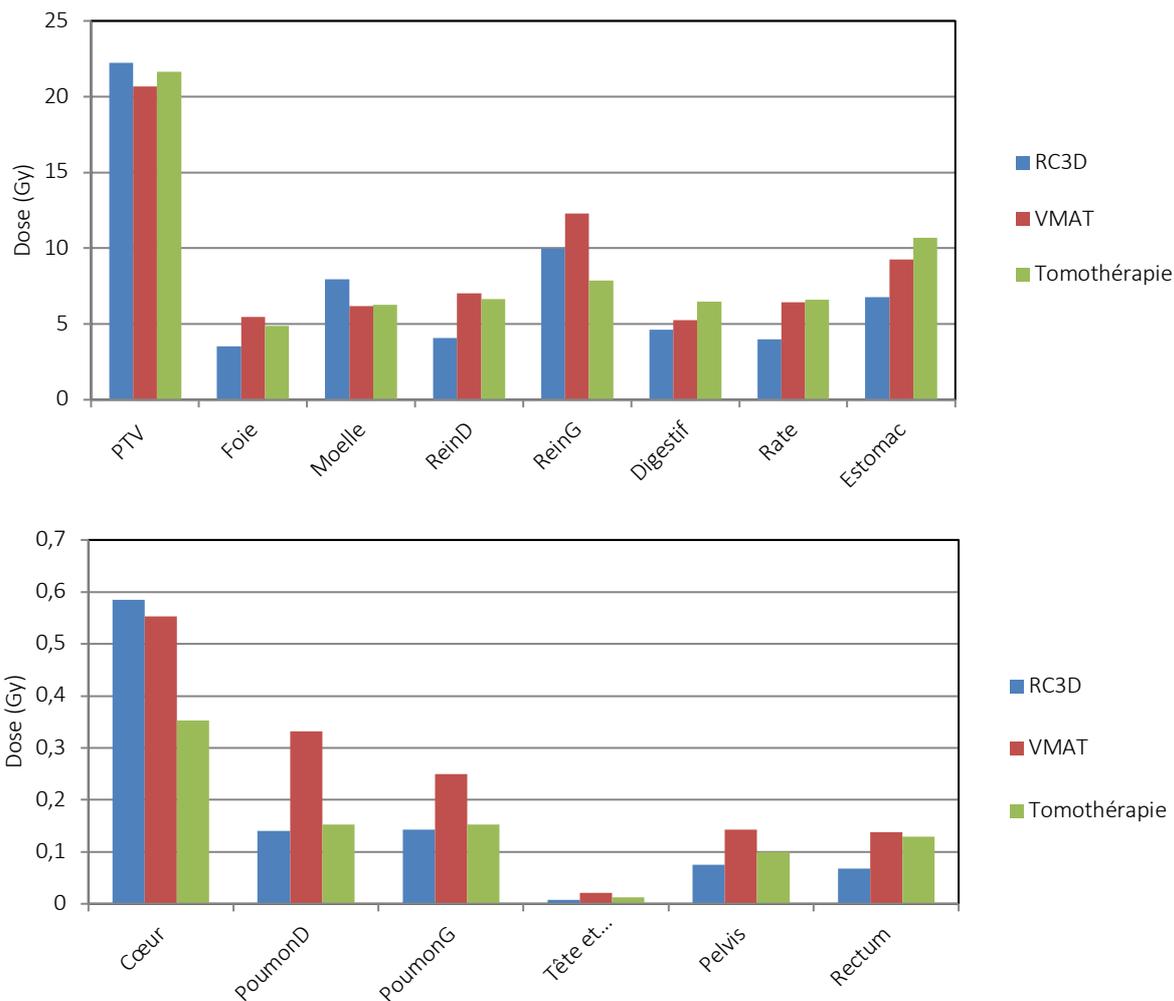


Figure 5.14. Doses moyennes 2D mesurées pour les organes interceptant les films pour le fantôme de 10 ans pour les trois techniques de radiothérapie

Tableau 5.3. Différences de dose moyennes obtenues au niveau des films dans les organes pour le fantôme de 10 ans

Organes	Différences relatives (%)		
	VMAT/RC3D	Tomo/RC3D	Tomo/VMAT
Tête et Cou	193	81,0	-43,1
Moelle	-22,5	-21,5	1,28
Poumon D	135	7,96	-54,2
Poumon G	75,0	7,00	-38,9
Coeur	-5,52	-39,7	-36,2
PTV	-6,94	-2,65	4,61
Foie	54,8	37,7	-11,0
Rein D	72,7	63,3	-5,44
Rein G	23,1	-21,4	-36,1
Rate	61,2	65,3	2,51
Estomac	36,8	58,1	15,5
Digestif	13,9	39,9	22,8
Rectum	102	90,5	-5,75
Pelvis	90,8	33,4	-30,1
RVR	-2,71	11,5	14,6

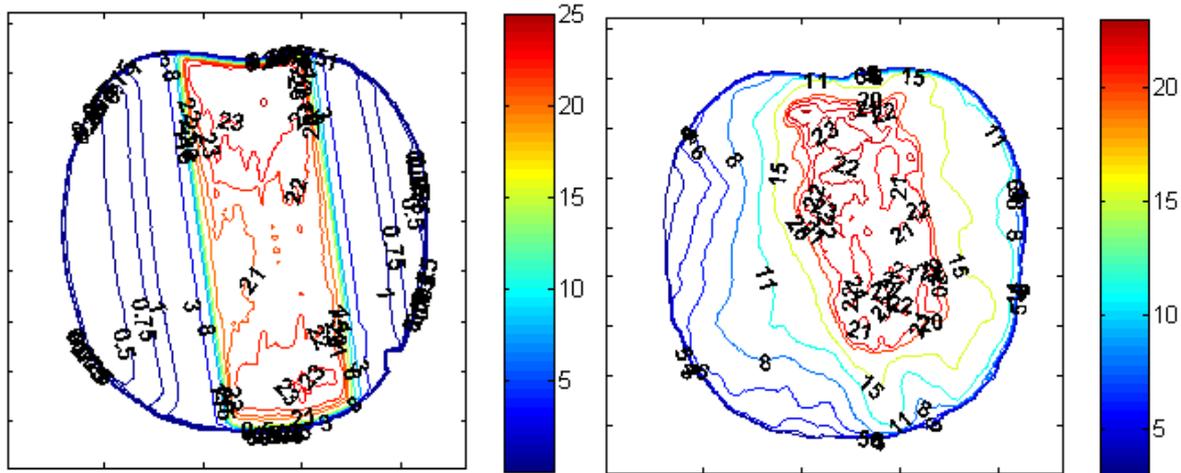


Figure 5.15. Courbes isodoses au niveau du PTV mesurées avec les films en RC3D (gauche) et en VMAT (droite) pour le fantôme de 10 ans

### iii. Comparaison des doses 3D délivrées en dehors des faisceaux de traitement

La Figure 5.16 et le Tableau 5.4 rapportent les doses moyennes reconstruites pour les organes sains situés en dehors des faisceaux de traitement pour le fantôme de 10 ans. Les HDV sont également représentés sur la Figure 5.17. Les niveaux de dose les plus faibles sont obtenus pour les organes de la tête et du cou et en particulier pour l'hypophyse avec une moyenne de 4 mGy. Le cœur est l'organe recevant le plus de dose : jusqu'à 0,4 Gy en VMAT.

Les résultats obtenus sont similaires à ceux présentés précédemment avec les analyses 1D et 2D. Les tendances observées en termes de doses moyennes sont en accord avec les HDV. Des niveaux de dose inférieurs sont obtenus en RC3D par rapport aux techniques modernes pour la totalité des organes à distance des faisceaux et en particulier en comparaison avec le VMAT. Seuls le cœur, la moelle et un œil reçoivent moins de dose en tomothérapie qu'en RC3D. Les écarts les plus importants par rapport à la RC3D sont atteints pour les organes de la tête et du cou avec un maximum de 339% pour la thyroïde en VMAT et de 287% pour l'hypophyse en tomothérapie. Dans la direction crâniale, en dehors de la tête et du cou, les différences relatives entre le VMAT et le RC3D sont également élevées pour les poumons (jusqu'à 87% d'écart).

Pour les organes situés dans la partie supérieure du corps, le VMAT est la technique délivrant le plus de dose. Les différences de dose atteignent par exemple 73,4% pour l'œil droit et 35,8% pour les poumons en comparaison avec la tomothérapie. Pour ce fantôme, la tomothérapie épargne mieux les organes situés partiellement dans les faisceaux de traitement ou à proximité immédiate (cœur, poumons) que le VMAT et cela en considérant à la fois le volume entier des organes et le volume en dehors des faisceaux. Ces résultats sont également observés sur les histogrammes dose-volume de la Figure 5.17.

Dans la direction caudale, l'augmentation de la dose par les techniques modernes est également observée. En effet, les différences relatives entre le VMAT et la RC3D sont élevées pour les organes pelviens jusqu'à près de 100% d'écart en moyenne et de 98,1% pour la vessie. De même pour la tomothérapie, des différences de 107% pour l'ovaire droit et de 78,6% pour le rectum sont observées en comparaison avec la RC3D. Concernant les organes situés à proximité des faisceaux de traitement dans la direction caudale, notamment les ovaires, l'utérus, l'appareil digestif et le rectum, les doses obtenues sont plus importantes en tomothérapie qu'en VMAT. Les écarts de dose atteignent notamment 29,9% et 20,7% pour les ovaires gauche et droit respectivement entre la tomothérapie et le traitement VMAT. En

revanche pour le volume du pelvis, les doses délivrées avec la tomothérapie sont inférieures à celles délivrées en VMAT de 29,7%.

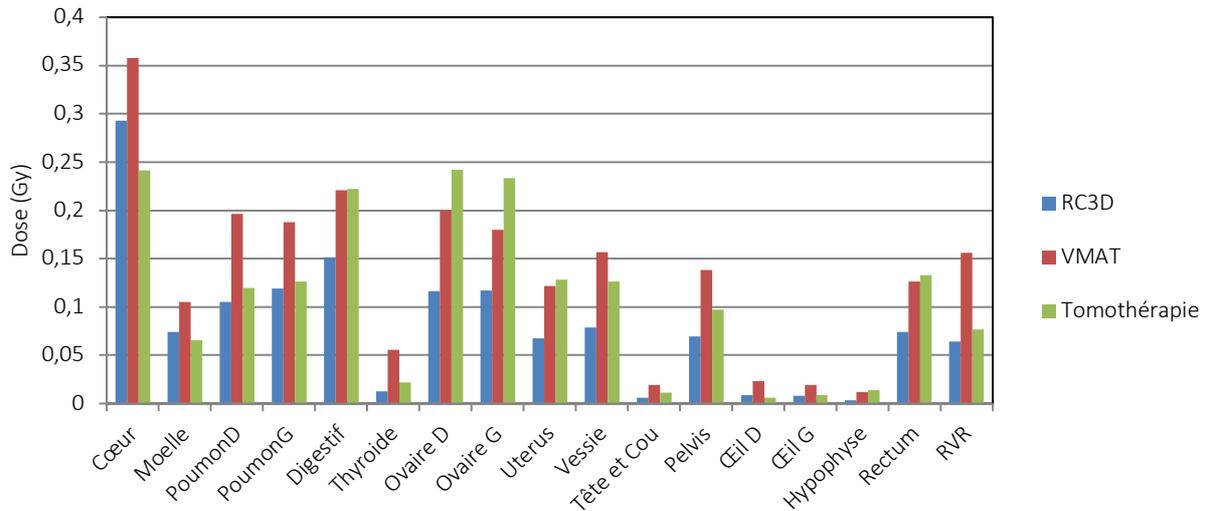


Figure 5.16. Doses moyennes reconstruites en 3D pour les organes du fantôme de 10 ans situés en dehors des faisceaux de traitement

Tableau 5.4. Doses moyennes déterminées expérimentalement en 3D pour les trois techniques de radiothérapie et pour le fantôme de 10 ans

Organes	Doses moyennes (Gy)			Différences relatives (%)		
	RC3D	VMAT	Tomothérapie	VMAT/RC3D	Tomo/RC3D	Tomo/VMAT
Hypophyse	0,00362	0,0121	0,0140	234	287	16,0
Œil D	0,00860	0,0230	0,00612	167	-28,8	-73,4
Œil G	0,00823	0,0193	0,00838	134	1,66	-56,5
Thyroïde	0,0127	0,0557	0,0220	339	73,3	-60,6
Tête et Cou	0,00623	0,0192	0,0112	208	79,3	-41,9
Cœur	0,292	0,357	0,241	22,1	-17,6	-32,6
Moelle	0,0744	0,105	0,0653	41,2	-12,2	-37,8
Poumon D	0,105	0,196	0,120	87,1	14,1	-39,0
Poumon G	0,119	0,188	0,127	57,5	6,26	-32,5
Digestif	0,151	0,221	0,222	45,9	46,6	0,497
Ovaire D	0,117	0,200	0,242	71,7	107	20,7
Ovaire G	0,117	0,180	0,234	53,2	99,0	29,9
Utérus	0,0674	0,121	0,128	80,9	90,3	5,18
Vessie	0,0790	0,157	0,126	98,1	60,1	-19,2
Rectum	0,0743	0,127	0,133	70,4	78,6	4,83
Pelvis	0,0697	0,138	0,0970	98,3	39,3	-29,7
RVR	0,0641	0,156	0,0769	143	19,9	-50,7

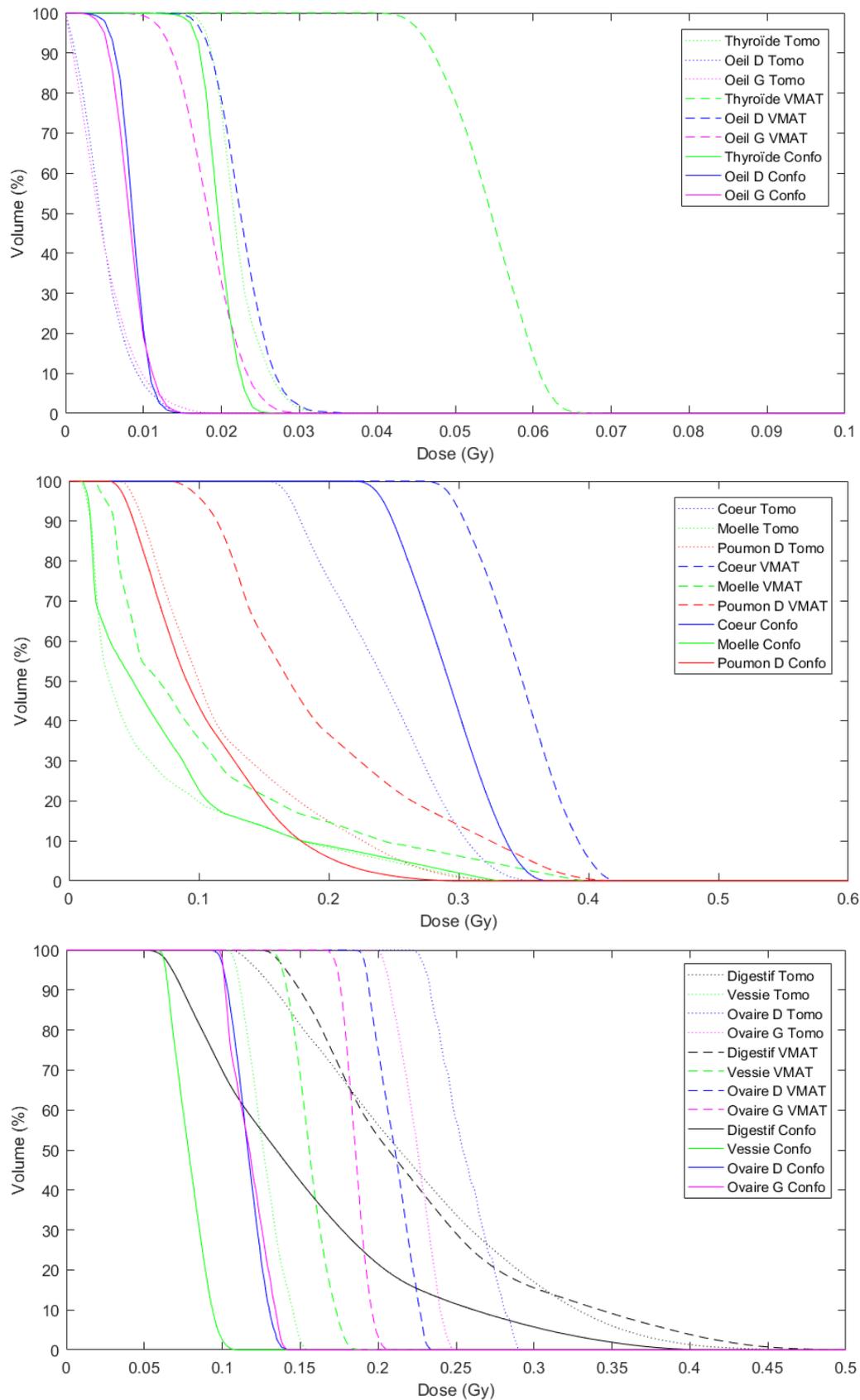


Figure 5.17. Histogrammes dose-volume pour les organes situés en dehors des faisceaux de traitement pour le fantôme de 10 ans au niveau de la tête et du cou (haut), du thorax (milieu) et de la région abdomino-pelvienne (bas)

### c. Discussion

Pour les deux fantômes, des doses plus importantes sont obtenues à distance du PTV avec les techniques modernes par rapport à la RC3D. La différence majeure obtenue entre les deux fantômes est qu'un plus grand nombre d'organes est mieux épargné en RC3D qu'avec les techniques modernes pour le fantôme de 10 ans. Cela est notamment observé pour les organes abdominaux de ce fantôme tels que l'appareil digestif, la rate, l'estomac et le foie ainsi que les poumons. En effet, pour ce fantôme, les organes sont plus éloignés des zones irradiées à très fortes doses que pour le fantôme de 5 ans en raison de la taille du PTV et de la morphologie du fantôme. De plus, les doses mesurées pour ces organes sont plus basses avec ce fantôme. De même, les différences relatives entre les doses délivrées avec les techniques modernes et la RC3D sont également plus importantes. Ainsi, pour le fantôme de 10 ans, l'apport des techniques modernes de radiothérapie en termes de protection des organes adjacents au volume cible semble discutable au vu des niveaux de dose obtenus à l'ensemble des organes à la fois à distance et à proximité du volume cible notamment pour les reins. Cette conclusion est cependant à nuancer, car aucun organe n'a été contourné en antérieur du PTV, région qui reçoit d'importantes doses avec les faisceaux antéro-postérieurs traversant le patient en comparaison avec les techniques à modulation d'intensité (Figure 5.15).

L'augmentation de la dose à distance du PTV avec les techniques avancées de radiothérapie est due au temps de faisceau plus important des traitements. En effet, le VMAT nécessite des nombres d'UM supérieurs à la radiothérapie conformationnelle de 88% et de 164% pour les fantômes de 10 ans et de 5 ans respectivement. Pour rappel, les nombres d'UM de la tomothérapie ne sont pas représentatifs du temps d'irradiation supérieur à celui du VMAT. Le temps de faisceaux en tomothérapie dans notre étude est approximativement deux fois plus important qu'en VMAT. L'augmentation du temps de faisceau conduit à générer le rayonnement diffusé et les fuites provenant de la tête de l'accélérateur sur une plus longue durée. Cela conduit alors à l'irradiation plus importante du patient par ces composantes qui contribuent majoritairement à distance du volume cible [Chofor *et al.*, 2012]. Les traitements de VMAT et de RC3D ayant été délivrés avec le même accélérateur dans notre travail, l'augmentation du temps de faisceau est directement mise en cause dans l'augmentation de la dose périphérique observée en VMAT. Cette exposition plus importante des tissus générée par les techniques avec modulation d'intensité en raison de l'augmentation du nombre d'UM et du temps des faisceaux a notamment été montrée par [Wang and Xu, 2007]. Ils démontrent également que le nombre de faisceaux plus important en RCMI engendre une irradiation plus importante du patient à faibles doses. De plus, [Stathakis *et al.*, 2007] rapportent que la dose corps entier est augmentée d'un facteur 3 avec la RCMI en comparaison à la RC3D pour un traitement de la prostate. Ils soulignent également que ce facteur est dépendant de l'énergie du faisceau, de la taille de champ et de la rotation du collimateur qui conditionne la fuite à travers cet élément.

Bien que la tomothérapie nécessite un grand nombre d'UM et que les temps de faisceaux soient longs, l'appareil récent Hi-Art bénéficie d'un blindage supplémentaire constitué de disques de plomb et d'un système en tungstène de 20 cm d'épaisseur permettant de réduire les doses périphériques délivrées à distance en comparaison avec les accélérateurs standards [Ramsey *et al.*, 2006]. Les anciens systèmes de tomothérapie ne disposant pas de ce blindage, ils délivraient des doses aux tissus sains plus importantes [Mutic and Low, 1998 ; Meeks *et al.*, 2002 ; Xu *et al.*, 2008]. Ce blindage explique que la tomothérapie épargne mieux les tissus à distance du PTV dans notre étude. [Ramsey *et al.*, 2006] indiquent que bien que cette technique nécessite 5 à 15 fois plus de temps de faisceau que la RCMI, elle délivre des doses périphériques égales ou inférieures à la RCMI. L'absence de cône égalisateur en tomothérapie, qui est une source importante de rayonnement diffusé à partir de la tête de l'accélérateur, explique également cette diminution de la dose hors champ. Plus récemment, [D'agostino *et al.*, 2013] ont montré que pour un traitement de la prostate, la tomothérapie délivre des doses aux organes sains similaires à un traitement de RCMI 10 MV et inférieures à un traitement de RCMI 18 MV en prenant en compte uniquement la contribution des photons. Ces auteurs mettent en évidence également que pour un traitement de la tête et

du cou, le VMAT à 6 MV et la tomothérapie exposent de manière similaire les tissus. Ils précisent cependant qu'ils n'ont pas comptabilisés dans leur étude les doses dues à l'imagerie embarquée, qui peuvent significativement augmenter les doses rapportées aux organes sains en tomothérapie. En effet, les images réalisées en MVCT avec l'appareil de tomothérapie exposent les tissus du pelvis à une dose de 10 mGy supplémentaire pour une fraction de traitement. [Kowalik *et al.*, 2017] indiquent également que la tomothérapie épargne mieux tous les organes (proches ou à distance des faisceaux) par rapport à la RCMI et même par rapport à la RC3D en moindre mesure pour un traitement de la prostate. Finalement, [Jeraj *et al.*, 2004] et [Balog *et al.*, 2005] rapportent également que le blindage de l'appareil de tomothérapie permet de réduire considérablement le niveau de rayonnement dans la salle de traitement et la dose de fuite délivrée au patient. Ces derniers démontrent également qu'avec cette technique, le rayonnement de fuite dans le plan du patient provient en majeure partie du rayonnement s'échappant des lames fermées du MLC et du rayonnement à travers les mâchoires. Ce rayonnement de fuite atteint le patient à proximité du volume irradié par les faisceaux de traitement. Cela peut expliquer le surdosage obtenu à proximité immédiate des faisceaux dans notre étude en tomothérapie par rapport au VMAT. La fuite de dose à ce niveau est notamment importante avec le fantôme de 5 ans, car le traitement a été réalisé avec les mâchoires fixes générant une pénombre importante en cranio-caudal par rapport au mode dynamique [Sterzing *et al.*, 2009 ; Manabe *et al.*, 2015]. En effet, des niveaux de dose supérieurs au VMAT et à la RC3D ont été mesurés au cœur en tomothérapie pour ce fantôme. Cette augmentation de la dose peut s'avérer importante en terme de risque de toxicité cardiaque liée à l'irradiation dans l'enfance [De Saint-Hubert *et al.*, 2017]. Enfin, le mode dynamique permet également de réduire les doses délivrées en périphérie des faisceaux [Sterzing *et al.*, 2009] ; cela est observé jusqu'à environ 17,5 cm du champ dans la direction crâniale dans notre étude.

En outre, dans ce travail, un surdosage est observé dans la direction caudale à proximité du volume cible avec la tomothérapie pour les deux fantômes, c'est-à-dire indépendamment du mode de déplacement des mâchoires. Par exemple, pour le traitement du fantôme de 10 ans réalisé avec les mâchoires dynamiques, les doses obtenues en tomothérapie pour les organes abdomino-pelviens proches du PTV (utérus, ovaires, appareil digestif et rectum) sont supérieures à celles mesurées en VMAT. Les fuites provenant de l'appareil de tomothérapie semblent donc contribuer majoritairement dans cette direction. Cette augmentation des doses en tomothérapie n'a pas été mise en évidence dans les autres études similaires de la littérature. Ces fuites de la tomothérapie semblent contribuer préférentiellement à proche distance du volume cible, car lorsque le volume du pelvis est considéré dans sa totalité, le VMAT est la technique délivrant les plus fortes doses moyennes pour les deux fantômes.

Finalement, les traitements de RC3D ont été réalisés avec des faisceaux de 6 MV alors qu'en fonction de la profondeur du volume tumoral ils peuvent être réalisés avec des énergies supérieures. Cela constitue la situation la plus défavorable en terme de rayonnement de fuite photonique en raison du nombre d'UM plus important nécessaire au traitement en comparaison avec des énergies supérieures [Kry *et al.*, 2017]. Malgré cela, les résultats montrent que cette technique épargne mieux les tissus sains à distance du PTV par rapport aux techniques modernes.

Dans notre étude, seules les doses délivrées par les faisceaux de traitement ont été évaluées. Cependant, des doses parfois importantes sont délivrées par l'imagerie embarquée MVCT de 3,5 MV réalisée à chaque fraction avec l'appareil de tomothérapie [D'agostino *et al.*, 2013]. En effet, [Shah *et al.*, 2008] montrent que des doses de plus de 1 cGy sont délivrées à chaque fraction à la vessie et au rectum pour un traitement de la prostate et [Nagata *et al.*, 2019] rapportent que, pour certains organes, ce système peut délivrer des doses supérieures à 1,9 cGy par fraction à la parotide pour un traitement de la région tête et cou. Finalement, [De Saint-Hubert *et al.*, 2017] soulignent que les doses délivrées par le MVCT de la tomothérapie peuvent atteindre plus de 2 cGy à la thyroïde par fraction ; ce qui représente près de 4 fois la dose délivrée par un kV-CBCT réalisé sur un accélérateur standard en VMAT ou RC3D. Ainsi, les conclusions relatives à l'exposition des tissus avec cette technique en comparaison avec les traitements de VMAT et de RC3D pourraient être différentes en prenant en compte les doses de l'imagerie.

En clinique, à l'Institut Curie, l'utilisation de la tomothérapie en pédiatrie est très restreinte notamment en raison des doses supplémentaires dues au système d'imagerie MVCT.

## 3.2. Étude des performances des algorithmes du TPS

### a. TPS Eclipse™

#### i. Comparaisons en 1D

La Figure 5.18 représente les profils de dose calculés avec les deux algorithmes AAA et Acuros® du TPS Eclipse™ et mesurés avec les films selon un axe Pied-Tête au centre des fantômes de 5 ans et 10 ans pour les plans de radiothérapie conformationnelle 3D et de VMAT. Bien que le calcul ait été effectué dans tout le volume CT, le TPS Eclipse™ ne calcule des valeurs de dose non nulles que dans un volume restreint autour du PTV. Les différences relatives de dose entre les profils calculés et mesurés sont présentées sur la Figure 5.19. Les différences de dose moyennes obtenues sont résumées dans le Tableau 5.5.

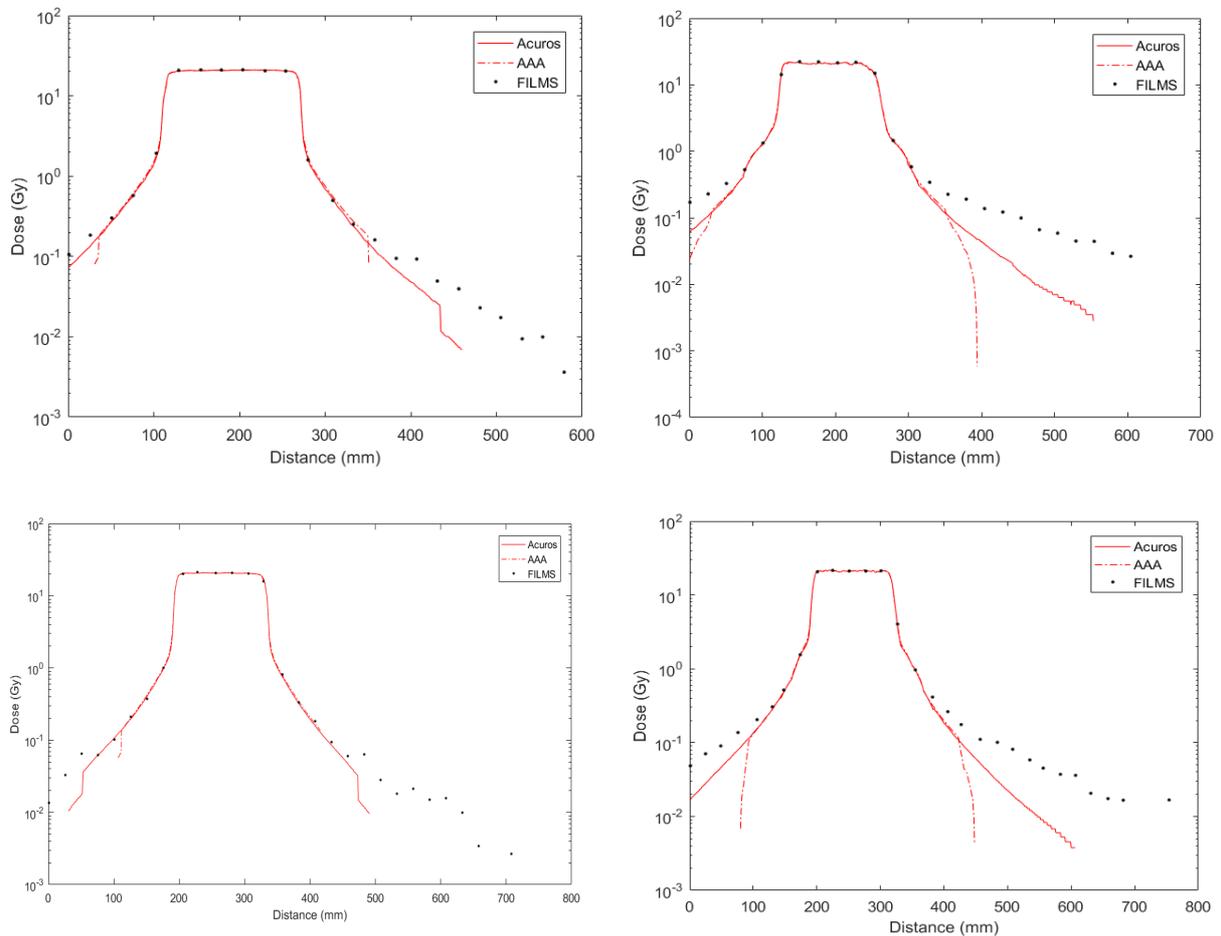


Figure 5.18. Profils de doses calculés avec les algorithmes du TPS Eclipse™ et mesurés avec les films dans les fantômes de 5 ans (haut) et 10 ans (bas) pour les plans de radiothérapie conformationnelle 3D (gauche) et de VMAT (droite). Ces profils sont orientés selon l'axe Pied-Tête

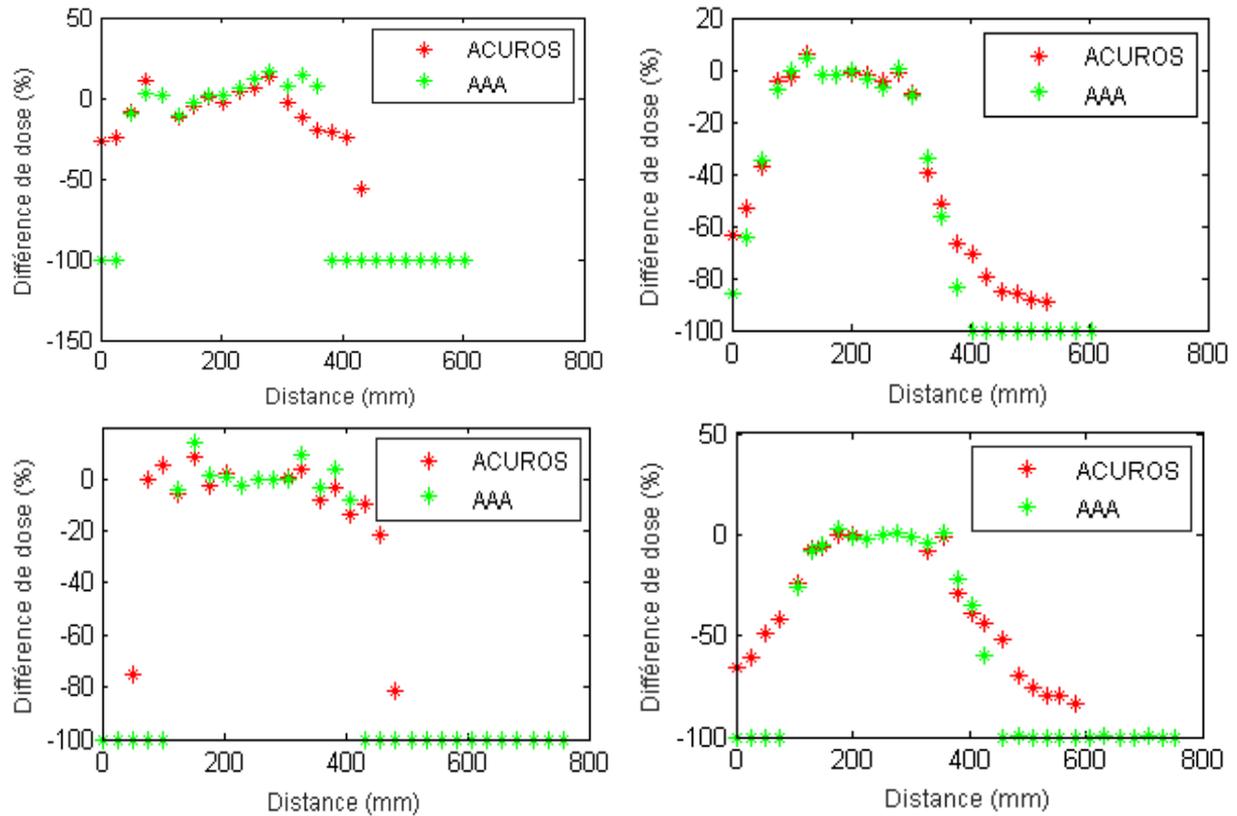


Figure 5.19. Différences relatives de dose obtenues entre les profils calculés avec les algorithmes du TPS Eclipse™ et avec la mesure par film (en haut : fantôme de 5 ans, en bas : fantôme de 10 ans, gauche : conformationnelle 3D, droite : VMAT)

Tableau 5.5. Moyennes des différences relatives de dose entre les doses calculées avec Eclipse™ et les doses mesurées sur les profils pour les deux fantômes et les deux techniques de radiothérapie

		Fantôme 5 ans		Fantôme 10 ans	
		RC3D	VMAT	RC3D	VMAT
Région du PTV	Acuros®	-1,13% ( $\sigma=4,14\%$ )	-1,08% ( $\sigma=3,12\%$ )	-0,856% ( $\sigma=3,48\%$ )	-1,48% ( $\sigma=3,04\%$ )
	AAA	-0,0834% ( $\sigma=3,88\%$ )	-1,34% ( $\sigma=3,21\%$ )	-0,577% ( $\sigma=3,74\%$ )	-0,632% ( $\sigma=2,11\%$ )
Profil entier calculé par le TPS	Acuros®	-16,5% ( $\sigma=23,6\%$ )	-37,9% ( $\sigma=36,1\%$ )	-11,3% ( $\sigma=25,4\%$ )	-34,1% ( $\sigma=31,1\%$ )
	AAA	1,69% ( $\sigma=6,04\%$ )	-24,2% ( $\sigma=31,6\%$ )	0,833% ( $\sigma=5,93\%$ )	-11,5% ( $\sigma=18,0\%$ )

Les doses des plans VMAT sont calculées dans un plus grand volume par rapport à la radiothérapie conformationnelle 3D, notamment avec Acuros® et cela pour les deux configurations étudiées. De plus, Acuros® fournit un calcul de dose dans une région plus importante que AAA pour les deux techniques de radiothérapie. Ce comportement a été rapporté par [Mille *et al.*, 2018] également. Dans notre étude, AAA calcule les doses jusqu'à environ 10 cm du bord du champ alors qu'Acuros® calcule jusqu'à 15 cm environ en RC3D et jusqu'à 30 cm du bord du champ en VMAT. Dans la région de haute dose correspondant à l'irradiation du PTV par les faisceaux de traitement, un bon accord est obtenu entre les

doses calculées et les doses mesurées pour les deux techniques (Tableau 5.5). En bordure des faisceaux (jusqu'à environ 5 cm), un bon accord est obtenu avec les deux algorithmes en RC3D, alors qu'une sous-estimation est observée en VMAT (Figure 5.19) : cette sous-estimation atteint plus de 40% à 5 cm du bord du champ.

A plus grande distance du PTV, Acuros® et AAA sous-estiment les doses délivrées par rapport à la mesure (Figure 5.18). Cette sous-estimation augmente avec la distance aux faisceaux et est particulièrement observable en VMAT notamment, car les doses sont calculées sur une plus grande distance. En VMAT, les doses calculées avec AAA diminuent rapidement à distance des faisceaux à environ 10 cm du bord du champ alors qu'Acuros® calcule une diminution de la dose plus lente. Les différences de dose entre Acuros® et la mesure atteignent alors -91,2% pour le fantôme de 5 ans et -87,9% pour le fantôme de 10 ans. En RC3D, les écarts entre Acuros® et la mesure atteignent plus de 60% et plus de 80% pour le fantôme de 5 ans et le fantôme de 10 ans respectivement à 15 cm du bord du champ. Des sous-estimations de plus de 40% ont été rapportées par [Howell *et al.*, 2010] avec l'algorithme AAA entre 3 cm et 11 cm du bord du champ pour un traitement de radiothérapie conventionnelle et des écarts moyens de 14% ont été également montrés par [Taddei *et al.*, 2013] avec AAA en RC3D entre 1 cm et 8 cm des faisceaux. Ces écarts sont bien supérieurs aux résultats obtenus dans notre étude en RC3D : des écarts de -1,46% et de -0,764% ont été atteints pour les fantômes de 5 ans et 10 ans respectivement entre 1 et 8 cm du champ. En accord avec nos résultats, [Mille *et al.*, 2018] ont également un accord satisfaisant du TPS avec les mesures et des simulations Monte-Carlo jusqu'à 5 à 8 cm du bord du champ dans le cas d'un traitement avec champs carrés fixes.

## ii. Comparaisons en 2D et en 3D

### ❖ Analyse des doses au niveau du PTV

La Figure 5.20 représente les analyses gamma-index local 3mm-3% et les différences de dose 2D entre les doses calculées avec AAA et mesurées avec les films au niveau du PTV en RC3D et en VMAT pour le fantôme de 10 ans. La Figure 5.21 montre les courbes isodoses mesurées et calculées avec AAA pour les coupes des fantômes pédiatriques comparées sur la Figure 5.20. Les doses calculées avec AAA et Acuros® étant très similaires dans et à proximité immédiate des faisceaux, il a été choisi de représenter ici uniquement les comparaisons des mesures avec AAA.

59,0% et 84,9% des points passent le critère 3mm-3% en RC3D et VMAT respectivement (Figure 5.20). Les points ne passant pas les critères sont principalement situés en dehors des faisceaux d'irradiation en RC3D et dans les zones de faibles doses à distance du PTV en VMAT. Les différences de doses moyennes sont de 6,59% ( $\sigma=10,7\%$ ) et de -2,79% ( $\sigma=4,49\%$ ) en RC3D et VMAT respectivement. Des écarts importants de dose sont observés en dehors des faisceaux et dans le gradient de dose en bordure des faisceaux en RC3D, ce qui est en accord avec les résultats de l'analyse gamma. En dehors des faisceaux, AAA surestime les doses par rapport aux films. En outre, un bon accord global est obtenu en VMAT sur cette coupe. Il est important de noter que le gradient de dose est très important en RC3D en comparaison avec la distribution de dose obtenue en VMAT (Figure 5.21), car avec cette dernière technique, la totalité de la section du fantôme entourant le PTV est traversée par les faisceaux de traitement. En effet, des doses inférieures à 0,5 Gy sont obtenues en RC3D sur cette coupe alors que la dose minimale obtenue en VMAT est de 4 Gy. Les algorithmes du TPS étant performants pour calculer les doses dans les faisceaux, un meilleur accord entre mesure et calcul est donc obtenu sur ces coupes en VMAT. Pour les deux techniques, des écarts sont également observés dans la structure vertébrale pour laquelle la mesure effectuée avec le film équivalent-eau dans l'os surestime les doses.

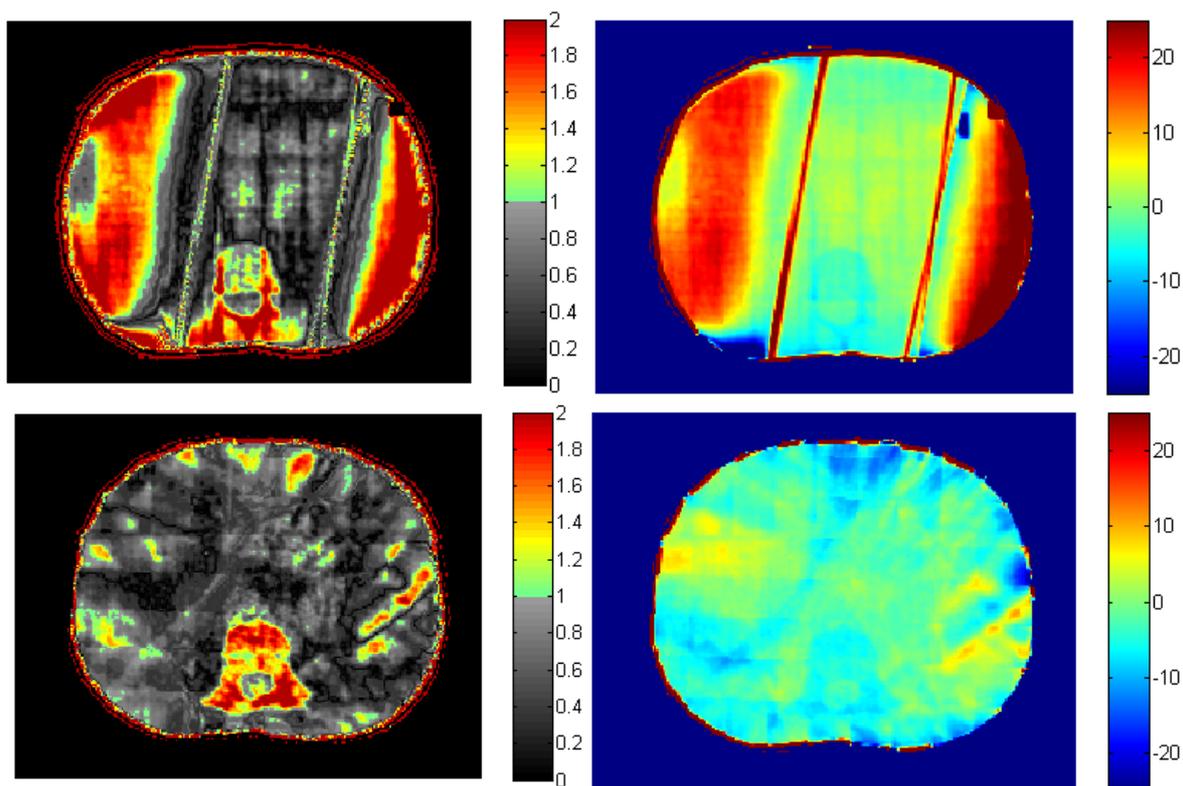


Figure 5.20. Gamma index local 3 mm-3% (gauche) et différences de dose 2D (droite) entre les doses calculées avec l'algorithme AAA et mesurées par film en RC3D (haut) et en VMAT (bas) pour le fantôme de 10 ans

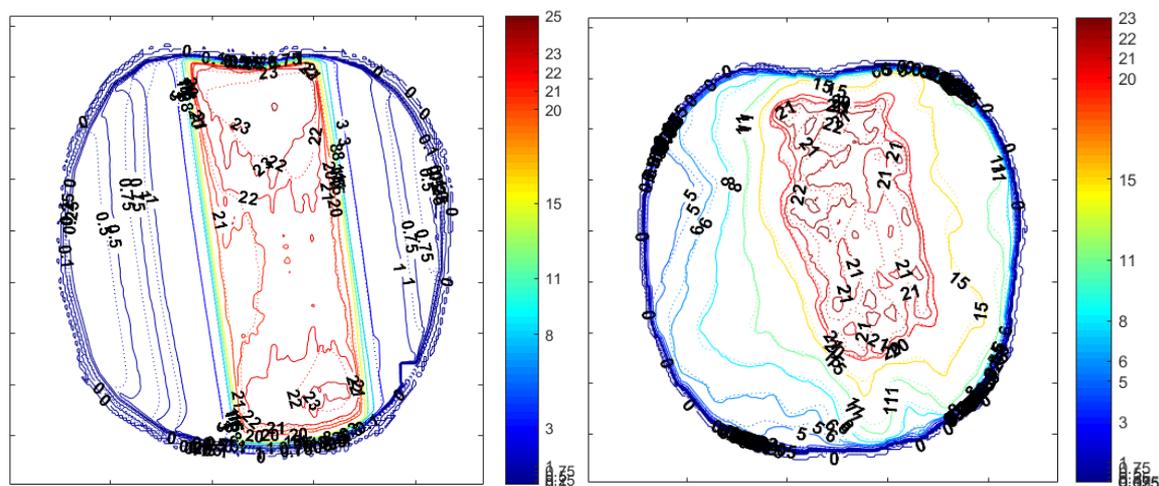


Figure 5.21. Courbes isodoses obtenues en RC3D et en VMAT avec la mesure (trait plein) et le calcul avec l'algorithme AAA (pointillé) pour le fantôme de 10 ans

Des résultats similaires ont été obtenus pour le fantôme de 5 ans. Les taux de passage des critères du gamma-index sont de 64,3% et de 89,2% en RC3D et en VMAT respectivement (Figure 5.22). Les différences de dose moyennes sont de 3,40% ( $\sigma=33,2\%$ ) et de 0,923% ( $\sigma=4,49\%$ ) en RC3D et en VMAT respectivement. La région pour laquelle des différences de doses importantes de l'ordre de 14% sont observées en VMAT correspond à la zone de fort gradient autour du rein gauche (à droite sur la Figure 5.22). Ces écarts ne sont que peu représentés sur le gamma-index 2D.

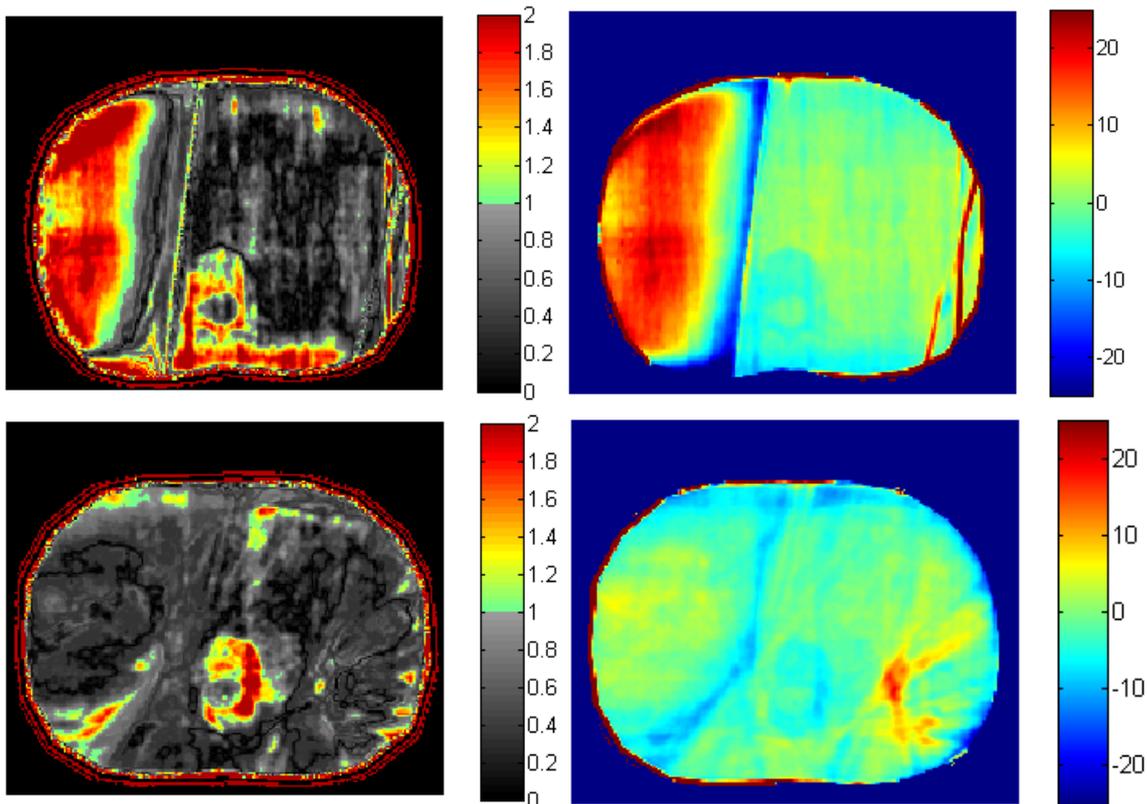


Figure 5.22. Gamma index local 3 mm-3% (gauche) et différences de dose 2D (droite) entre les doses calculées avec AAA et mesurées par film en RC3D (haut) et en VMAT (bas) pour le fantôme de 5 ans

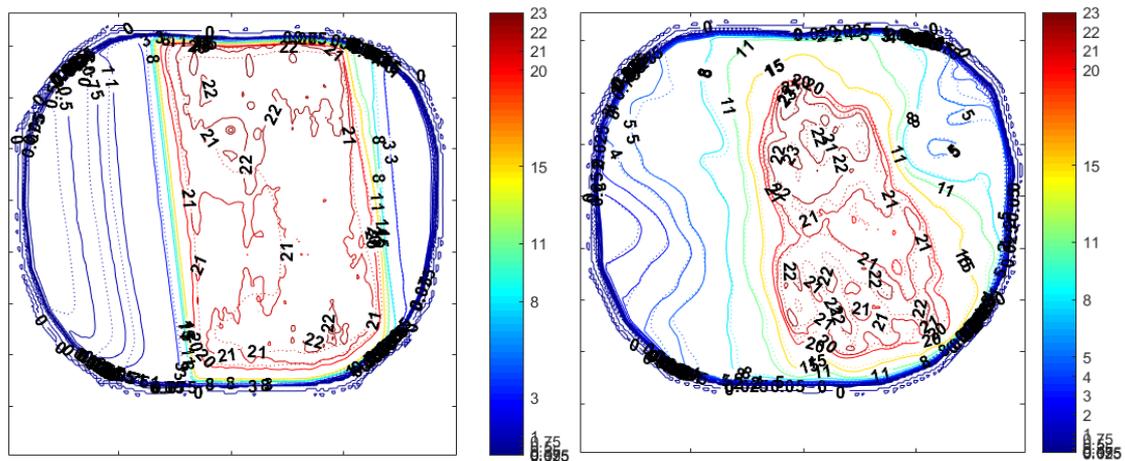


Figure 5.23. Courbes isodoses obtenues en RC3D et en VMAT avec la mesure (trait plein) et le TPS avec l'algorithme AAA (pointillé) pour le fantôme de 5 ans

### ❖ Doses aux organes

Les Figures 5.24 et 5.25 représentent les différences moyennes de dose entre les doses planifiées par le TPS Eclipse™ et mesurées avec les films au niveau des organes contourés dans les deux fantômes pédiatriques. Les organes contourés qui n'ont pas été traversés par les films ne sont pas représentés dans cette comparaison. Les valeurs de différences moyennes de doses 2D obtenues au niveau des films et 3D obtenues avec l'outil de reconstruction pour les organes en dehors des faisceaux en RC3D et en VMAT sont résumées dans les Tableaux 5.6 et 5.7 pour chacun des fantômes. De plus, les HDV obtenus, d'une part, avec l'outil de reconstruction en 3D et, d'autre part, avec le TPS pour les organes en dehors des faisceaux de traitement sont représentés sur la Figure 5.26 et sur la Figure 5.27 pour chacun des deux fantômes.

Un excellent accord est obtenu dans le PTV entre le TPS et la mesure ce qui concorde avec les résultats obtenus lors des comparaisons 2D. La légère surestimation des films s'explique par les différences de dose obtenues dans les structures osseuses comprises dans ce volume. Un bon accord est également obtenu entre le TPS et la mesure pour les organes situés dans les faisceaux ou partiellement dans les faisceaux : reins, duodénum, digestif, foie, pancréas, moelle et RVR. Pour la moelle et le RVR, les niveaux de doses reçus sont très étendus, car une partie de leur volume est irradiée par les faisceaux de traitement et que certaines parties se situent très à distance du PTV pour lesquelles le TPS considère une dose nulle. Le bon accord des doses moyennes entre la mesure et les calculs du TPS ne permet pas de rendre compte des erreurs de détermination du TPS. En effet, sur les HDV des Figures 5.26 et 5.27, les déterminations des doses hors champ par le TPS sont très insatisfaisantes pour la moelle et les Tableaux 5.6 et 5.7 montrent que les écarts de doses moyennes sont bien plus importants sur ces structures quand uniquement le volume en dehors des faisceaux est pris en compte.

Les écarts entre le TPS et la mesure augmentent avec la distance au PTV et donc avec la diminution des doses. Ces résultats sont en accord avec les observations réalisées sur les profils de dose. A distance, les deux algorithmes du TPS sous-estiment les doses délivrées par rapport à la mesure. Cette sous-estimation est particulièrement importante pour les organes situés à grande distance du PTV, c'est-à-dire principalement les poumons et les organes du pelvis. De plus, pour une majeure partie des organes (yeux, thyroïde et zone « Tête et Cou »), les algorithmes du TPS, en particulier l'algorithme AAA, ne fournissent que des valeurs nulles de la dose comme montré précédemment.

Comme le volume est plus restreint et que les organes sont plus proches du PTV pour le fantôme de 5 ans, les écarts sont globalement moins importants avec ce fantôme qu'avec le fantôme de 10 ans. Cela se remarque notamment pour les organes abdominaux tels que la rate ou l'estomac qui sont alors plus éloignés des zones de fortes doses. Des écarts importants entre les calculs de dose et la mesure sont donc observés dans ce cas. En outre, pour le fantôme de 5 ans, les écarts obtenus entre le TPS et la mesure sont moins importants en RC3D qu'en VMAT en raison de la proximité des organes avec le PTV ; ce qui est en accord avec les résultats montrés lors des comparaisons en 1D. Pour le fantôme de 10 ans en revanche, les organes sont plus éloignés et aucune tendance entre les deux techniques ne peut être observée.

Pour les organes à distance, aucun des deux algorithmes du TPS ne permet d'évaluer précisément les doses délivrées : bien qu'Acuros® calcule les doses plus à distance, il surestime les doses de plus de 50% pour tous les organes de la tête et du cou et il génère d'importantes erreurs sur les HDV d'organes partiellement dans les faisceaux (moelle par exemple). Ces algorithmes ne peuvent être utilisés pour déterminer les doses aux organes que dans un volume restreint autour du PTV [Mille *et al.*, 2018].

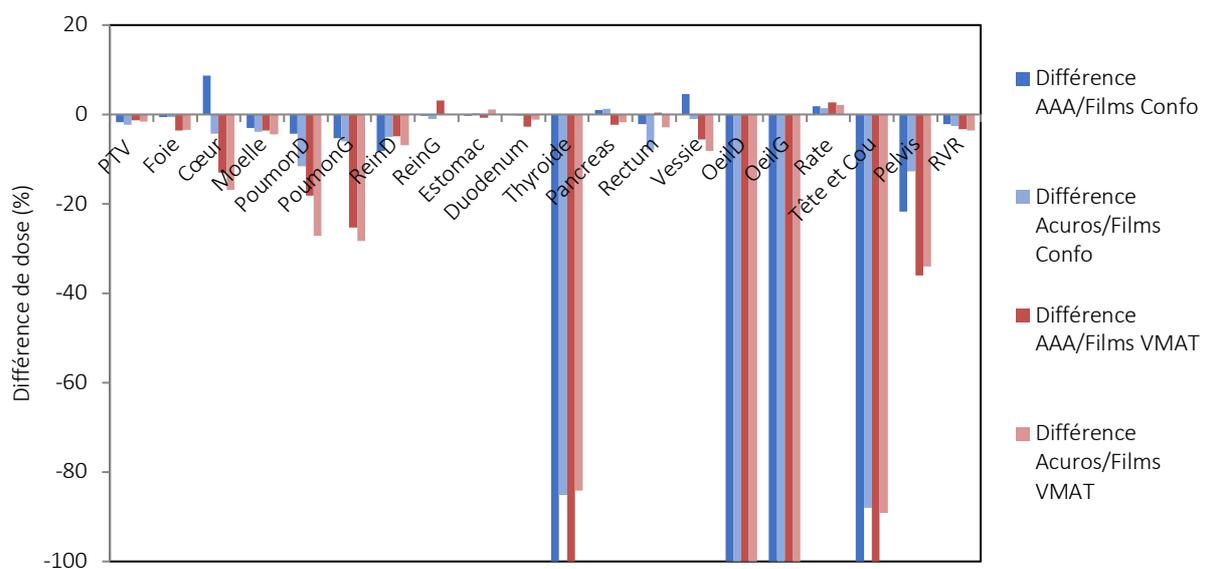


Figure 5.24. Représentation des différences moyennes de dose obtenues entre le TPS Eclipse™ et la mesure au niveau des films dans les organes contournés dans le fantôme de 5 ans

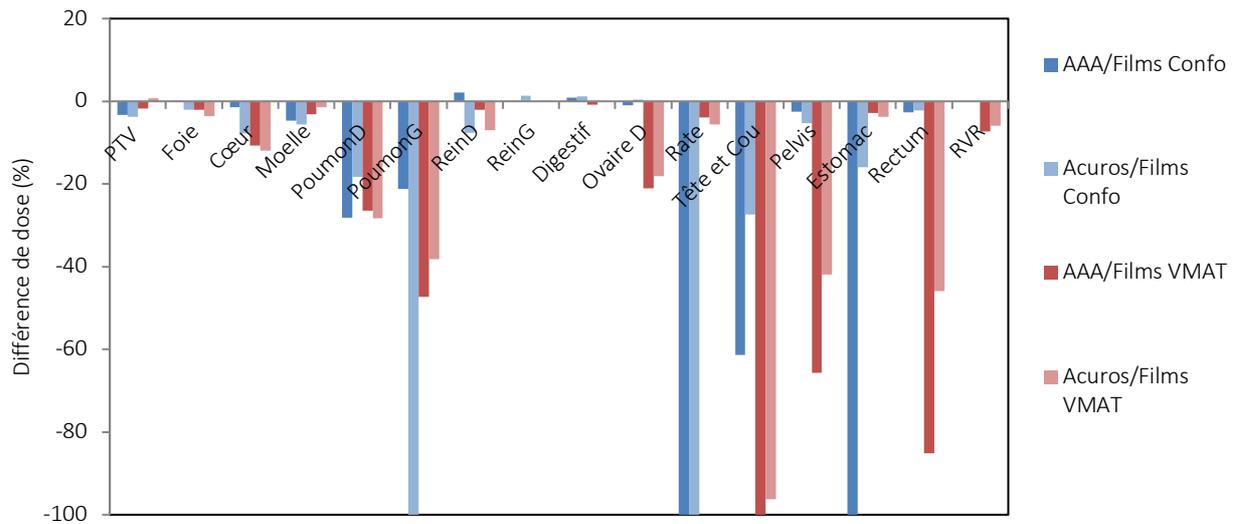


Figure 5.25. Représentation des différences moyennes de dose obtenues entre le TPS Eclipse™ et la mesure au niveau des films dans les organes contourés dans le fantôme de 10 ans

Tableau 5.6. Différences relatives de dose (%) entre les doses calculées avec le TPS et mesurées avec les films au niveau des organes et reconstruites en 3D en dehors des faisceaux pour le fantôme de 5 ans

Organes	RC3D				VMAT			
	2D		3D		2D		3D	
	AAA	Acuros®	AAA	Acuros®	AAA	Acuros®	AAA	Acuros®
Œil D	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
Œil G	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
Thyroïde	-100	-85,1	-100	-77,1	-100	-84,1	-100	-82,2
Tête & Cou	-100	-88,0	-100	-94,0	-100	-89,2	-100	-89,6
Poumon D	-4,32	-11,6	-16,7	-18,1	-18,2	-27,2	-29,9	-38,8
Poumon G	-5,26	-6,04	-28,9	-17,9	-25,4	-28,3	-44,2	-46,6
Cœur	8,68	-4,24	3,94	-10,6	-13,1	-16,9	-28,4	-38,6
Moelle	-2,97	-3,87	-44,2	-27,6	-3,64	-4,43	-58,8	-50,8
PTV	-0,0919	-2,37	--	--	-1,30	-1,60	--	--
Rein D	-8,14	-5,06	--	--	-4,93	-6,82	--	--
Rein G	-0,345	-1,03	--	--	3,15	0,154	--	--
Foie	-0,613	-0,575	--	--	-3,56	-3,48	--	--
Estomac	-0,257	0,320	--	--	-0,676	1,19	--	--
Duodénum	-0,132	-0,236	--	--	-2,71	-1,12	--	--
Rate	1,83	1,45	--	--	2,70	2,12	--	--
Pancréas	0,967	1,27	--	--	-2,36	-1,78	--	--
Rectum	-2,14	-7,82	-2,42	-7,41	0,467	-2,84	-15,7	-18,9
Vessie	4,52	-1,02	1,67	-3,54	-5,56	-8,14	-11,0	-14,4
Pelvis	-21,7	-12,8	-31,0	-17,8	-36,0	-34,1	-43,3	-39,5
RVR	-2,16	-2,61	-41,0	-23,2	-3,32	-3,53	-55,3	-49,8

Tableau 5.7. Différences relatives de dose (%) entre les doses calculées avec le TPS et mesurées avec les films au niveau des organes et reconstruites en 3D en dehors des faisceaux pour le fantôme de 10 ans

Organes	RC3D				VMAT			
	2D		3D		2D		3D	
	AAA	Acuros®	AAA	Acuros®	AAA	Acuros®	AAA	Acuros®
Tête & Cou	-100	-100	-100	-100	-100	-96,3	-100	-96,4
Poumon D	-28,2	-18,3	-52,2	-26,4	-26,5	-28,3	-47,2	-43,0
Poumon G	-21,3	-14,8	-45,6	-23,6	-47,3	-38,2	-71,8	-54,3
Cœur	-1,41	-7,70	-3,37	-9,24	-10,7	-11,9	-32,8	-35,4
Moelle	-4,68	-5,64	-66,3	-53,3	-3,19	-1,45	-71,7	-55,0
PTV	-3,33	-3,75	--	--	-1,69	0,805	--	--
Rein D	2,08	-7,56	--	--	-2,06	-7,03	--	--
Rein G	0,0901	1,36	--	--	-0,0919	0,177	--	--
Foie	0,156	-2,04	--	--	-2,02	-3,66	--	--
Estomac	-2,45	-5,32	--	--	-2,80	-3,75	--	--
Rate	-0,985	0,421	--	--	-3,87	-5,58	--	--
Digestif	0,810	1,14	-30,6	-10,1	-0,755	-0,129	-43,5	-30,1
Rectum	-100	-15,9	-100	-25,6	-85,1	-45,9	-90,1	-46,7
Pelvis	-61,3	-27,4	-72,2	-28,7	-65,7	-41,9	-73,8	-49,5
RVR	-2,71	-2,23	-55,9	-34,5	-7,36	-5,88	-65,5	-65,0

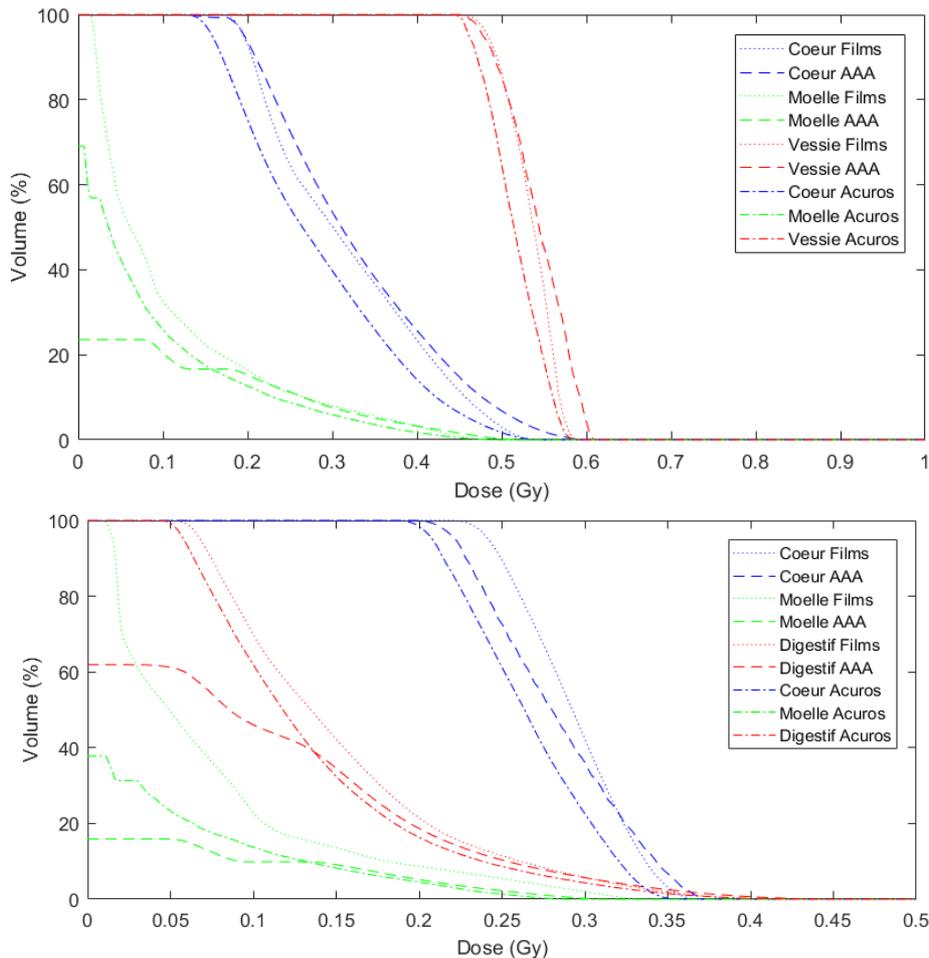


Figure 5.26. HDV obtenus avec AAA et Acuros® en RC3D pour le fantôme de 5 ans (haut) et de 10 ans (droit)

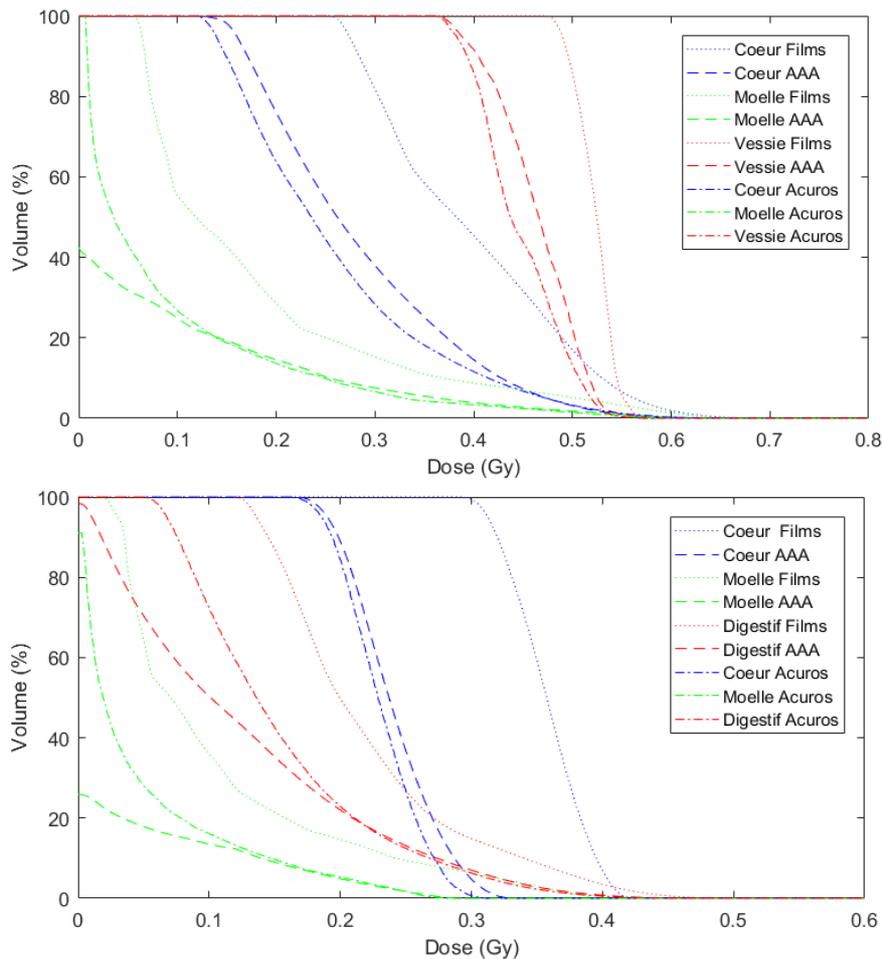


Figure 5.27. HDV obtenus avec AAA et Acuros® en VMAT pour le fantôme de 5 ans (haut) et de 10 ans (droit)

## b. TPS Tomotherapy

### i. Comparaison en 1D

La Figure 5.28 représente les profils de dose mesurés avec les films et calculés avec le TPS de la tomothérapie au centre des fantômes de 5 ans et de 10 ans dans le matériau équivalent-eau et les différences relatives de dose obtenues entre les deux évaluations dosimétriques sur ces profils. Ces profils sont orientés selon la direction Pied-Tête.

Contrairement au TPS Eclipse™, le TPS de la tomothérapie calcule des doses différentes de zéro dans tout le volume des fantômes ; ce qui correspond ici à une distance maximale d'environ 40 cm du bord du PTV. Un très bon accord global est obtenu entre les doses calculées par le TPS et mesurées avec les films sur les profils de dose. Les différences moyennes obtenues sur les profils sont de -0,37% ( $\sigma=6,28\%$ ) et de -0,36% ( $\sigma=46,7\%$ ) pour le fantôme de 5 ans et de 10 ans respectivement. Les écarts les plus importants sont obtenus au niveau de la tête : pour le fantôme de 5 ans, une légère sous-estimation du TPS est observée jusqu'à un maximum de 13,8% d'écart et pour le fantôme 10 ans, les valeurs mesurées sont plus dispersées au niveau de la tête ; ce qui mène à un écart maximum de 52,3% même si la forme du profil est en accord entre les deux déterminations de la dose. Des observations similaires ont été obtenues par [Schneider *et al.*, 2014] : ils ont montré que le TPS de la tomothérapie fournit une estimation des doses en accord avec la mesure (avec une tolérance de 50% d'écart) jusqu'à 35 cm de l'axe pour un traitement de la prostate. Au-delà, le TPS de la tomothérapie a tendance à sous-estimer les doses délivrées, ce qui n'est pas observé dans notre étude. Ils concluent que dans le but d'évaluer les risques liés à l'irradiation

des tissus à distance du PTV, le TPS de la tomothérapie peut être utilisé jusqu'à 35 cm de l'axe. La précision du TPS de la tomothérapie jusqu'à grande distance du bord du champ est due au fait que les points kernels utilisés dans cet algorithme de calcul sont calculés dans un volume étendu autour du point d'interaction. En effet, les travaux de [Mackie *et al.*, 1985] et [Papanikolaou *et al.*, 1993] sur lesquels sont basés l'algorithme de superposition/convolution de la tomothérapie rapportent des calculs de point kernel jusqu'à 30 cm du centre du voxel latéralement et également jusqu'à 85 cm de profondeur. La distance latérale est en accord avec nos résultats et ceux rapportés par [Schneider *et al.*, 2014].

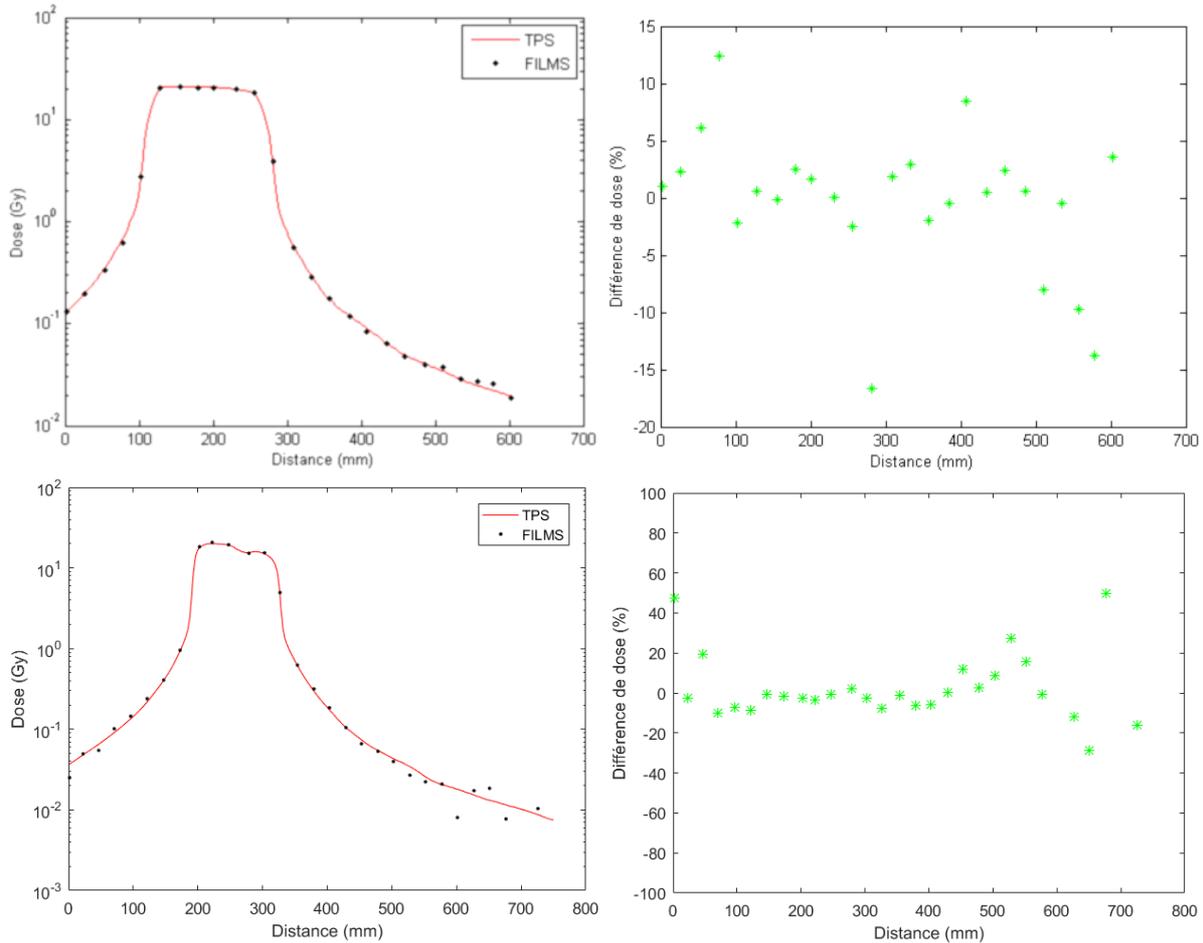


Figure 5.28. Profils de dose calculés avec le TPS de tomothérapie et mesurés avec les films au centre du fantôme de 5 ans (haut) et du fantôme de 10 ans (bas) selon l'axe Pied-Tête (gauche) et différences relatives de dose entre le calcul du TPS et la mesure sur les profils respectifs (droite)

## ii. Comparaison en 2D

### ❖ Analyse des doses au niveau du PTV

La Figure 5.29 présente les analyses gamma-index local 3 mm-3% et les différences relatives de dose entre les doses mesurées par film et calculées avec le TPS de la tomothérapie au niveau d'une coupe traversant le PTV pour les deux fantômes pédiatriques étudiés. La Figure 5.30 représente les courbes isodoses mesurées et calculées avec le TPS pour les coupes étudiées sur la Figure 5.29.

Un très bon accord est observé entre les mesures et les calculs du TPS à la fois sur les isodoses et sur les comparaisons 2D. En effet, les taux de passage des analyses gamma sont de 86,4% et de 82,0% pour les fantômes de 5 ans et de 10 ans respectivement. Les régions dans lesquelles les points ne passent pas les critères sont principalement les régions de plus faibles doses notamment au niveau des reins, c'est-à-dire en latéral postérieur du fantôme et dans la structure osseuse des vertèbres dans laquelle les films

surestiment les doses par rapport au calcul du TPS comme observé précédemment. De plus, les différences moyennes sur ces coupes sont de -0,507% ( $\sigma=53,2\%$ ) et de 1,81% ( $\sigma=29,8\%$ ) en comparaison avec la mesure pour les fantômes de 5 ans et de 10 ans respectivement. Ces résultats sont similaires aux observations réalisées en VMAT avec le TPS Eclipse™ compte tenu de la distribution de dose similaire obtenue avec ces deux techniques.

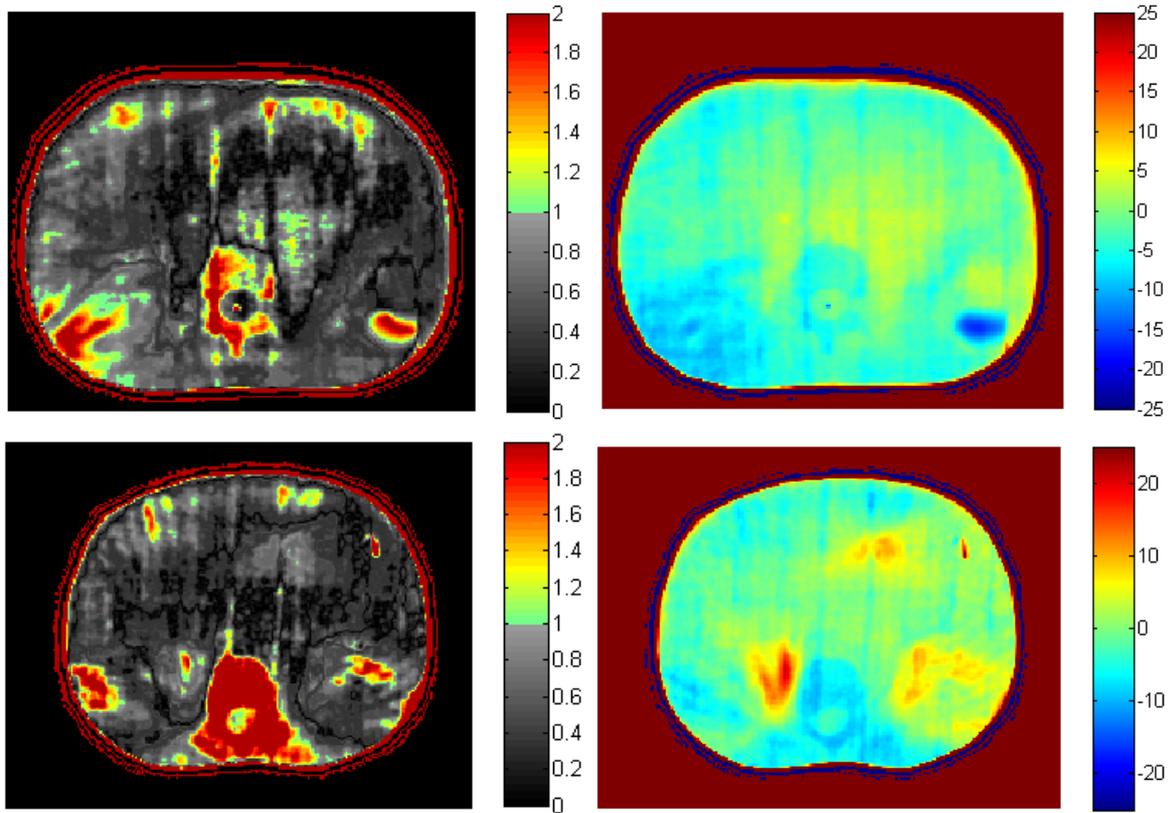


Figure 5.29. Gamma-index 2D local 3mm-3% entre les doses calculées par le TPS de tomothérapie et mesurées par film (gauche) et différences relatives de dose 2D entre ces deux distributions de dose (droite) au niveau du PTV pour le fantôme de 5 ans (haut) et de 10 ans (bas)

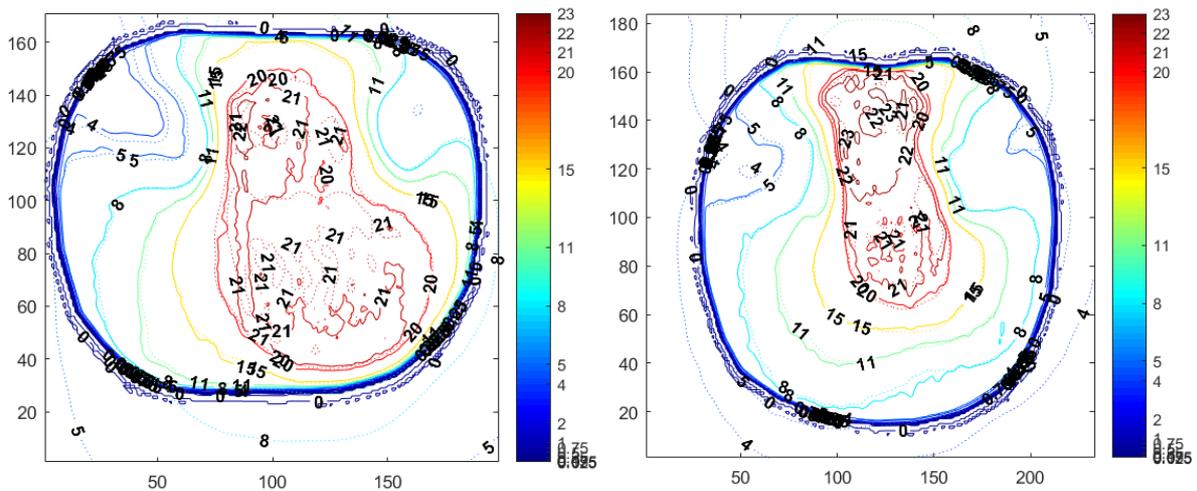


Figure 5.30. Courbes isodoses calculées avec le TPS de tomothérapie (pointillé) et mesurées par film (trait plein) au niveau du PTV pour le fantôme de 5 ans (gauche) et pour le fantôme de 10 ans (droite)

### ❖ Doses aux organes

Les différences relatives de dose entre les doses calculées par le TPS de la tomothérapie et les doses mesurées avec les films dans les organes délimités dans les fantômes pédiatriques sont présentées sur la Figure 5.31. Les doses comparées sur ces diagrammes sont les doses déterminées en 2D au niveau des films non reconstruites en 3D avec l'outil. Le Tableau 5.8 résume les écarts de dose entre le TPS et la mesure pour les différentes structures délimitées dans les deux fantômes à la fois en 2D au niveau des films et en 3D avec la reconstruction de la dose en dehors des faisceaux. Enfin, la Figure 5.32 représente les histogrammes dose-volume obtenus avec le TPS et avec l'outil de reconstruction 3D pour les deux fantômes.

Un très bon accord global est obtenu entre les doses calculées par le TPS et mesurées avec les films à la fois en termes de dose moyenne et d'HDV. En effet, en excluant la région de la tête et du cou, les écarts n'excèdent pas 11%. Un bon accord est notamment obtenu pour des organes éloignés du PTV tels que le rectum avec des écarts de 4,4% et 9,2% pour les fantômes de 5 ans et de 10 ans respectivement. Pour la majorité des organes, le TPS a tendance à sous-estimer les doses délivrées en comparaison à la mesure. Pour le fantôme de 5 ans, les différences de dose les plus importantes sont obtenues pour les yeux (plus de 30%) alors qu'un bon accord est obtenu sur le volume « Tête et Cou » avec une différence de 14%. Pour ce fantôme, le TPS sous-estime les doses délivrées à la tête très éloignée du PTV ; ce qui est en accord avec l'étude de [Schneider *et al.*, 2014]. Pour le fantôme de 10 ans, les doses à la tête et au cou sont légèrement surestimées avec le TPS avec une différence de dose moyenne de 3,90% en 2D. Au vu des incertitudes de mesure pour ces niveaux de dose, cette différence n'est pas significative. Les résultats obtenus au niveau des organes confirment que le TPS de la tomothérapie est adapté à la détermination des doses aux organes jusqu'à environ 30 cm de l'axe.

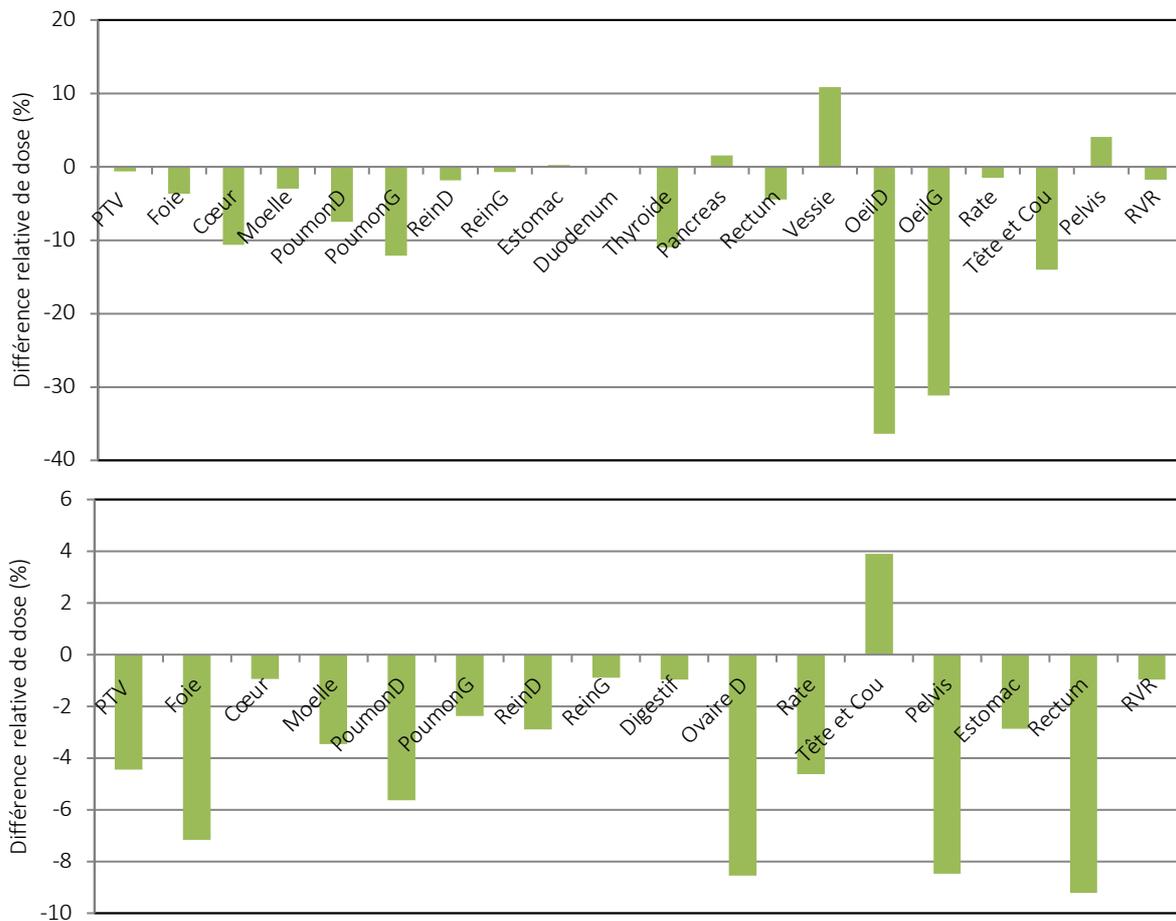
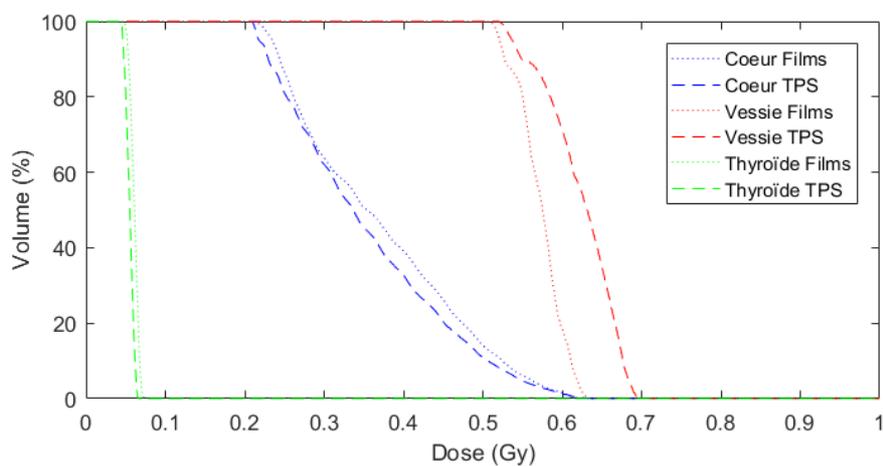


Figure 5.31. Différences de dose entre le TPS Tomotherapy et les mesures sur les films pour le fantôme de 5 ans (haut) et le fantôme de 10 ans (bas)

**Tableau 5.8.** Différences de dose entre le TPS de la tomothérapie et les mesures sur les films (au niveau des films et reconstruites en 3D en dehors des faisceaux) pour les fantômes de 5 ans et 10 ans

Organes	Différences de dose (%)		Organes	Différences de dose (%)	
	Fantôme de 5 ans			Fantôme de 10 ans	
	2D	3D		2D	3D
Thyroïde	-11,0	-9,71	Tête & Cou	3,90	2,91
Œil D	-36,4	-40,5	Cœur	-0,947	-6,93
Œil G	-31,2	-33,6	Moelle	-3,45	-5,78
Tête & Cou	-14,0	-13,4	Poumon D	-5,63	-6,77
Cœur	-10,6	-4,04	Poumon G	-2,38	-13,1
Moelle	-2,99	2,03	PTV	-4,46	--
Poumon D	-7,52	-6,46	Foie	-7,17	--
Poumon G	-12,2	-10,0	Rein D	-2,90	--
PTV	-0,618	--	Rein G	-0,904	--
Foie	-3,70	--	Rate	-4,63	--
Rein D	-1,84	--	Estomac	-2,87	--
Rein G	-0,710	--	Digestif	-0,960	-9,30
Estomac	0,220	--	Rectum	-9,22	-10,2
Duodénum	0,0779	--	Pelvis	-8,47	-10,2
Pancréas	1,57	--	RVR	-0,973	-6,46
Rate	-1,48	--			
Vessie	10,8	8,93			
Rectum	-4,44	4,64			
Pelvis	4,04	-0,37			
RVR	-1,73	-3,87			



*Suite de la figure sur la page suivante*

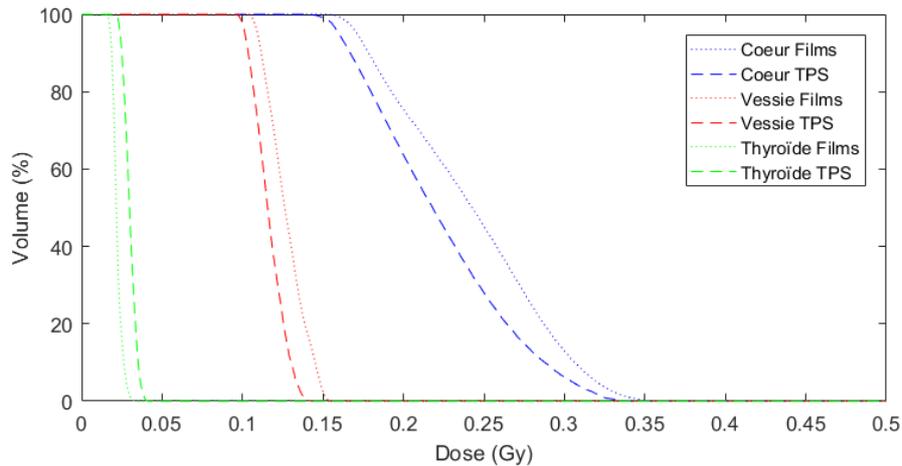


Figure 5.32. HDV en dehors des faisceaux obtenus avec le TPS et avec la reconstruction 3D expérimentale en tomothérapie pour le fantôme de 5 ans (haut) et de 10 ans (bas)

## 4. Conclusion

Dans ce chapitre, les doses délivrées par deux techniques avancées de radiothérapie (le VMAT et la tomothérapie) ont été évaluées à l'aide de mesures par films dans le cas d'un traitement d'une tumeur rénale pédiatrique. En comparaison avec la technique conventionnelle de la RC3D, ces techniques permettent d'épargner les organes situés en bordure du PTV, notamment lorsque le volume cible présente une forme concave. Cependant, le gain en conformation offert par ces techniques modernes s'effectue au prix de l'irradiation plus importante des tissus sains situés à distance du volume cible. Cette augmentation des doses périphériques est particulièrement observée en VMAT dans notre étude en raison du blindage adapté de la tomothérapie qui permet de limiter le rayonnement de fuite.

Enfin, les performances des algorithmes des TPS Eclipse™ et Tomotherapy ont été évalués pour déterminer les doses aux tissus sains. Les deux algorithmes du TPS Eclipse™ (AAA et Acuros®) ne permettent pas de déterminer précisément les doses périphériques en raison de la faible étendue spatiale des doses calculées à distance du PTV et de l'importante sous-estimation de ces doses. En revanche, le TPS de tomothérapie permet une détermination satisfaisante des doses délivrées jusqu'à 30 cm des bords du champ. Ainsi, il peut être utilisé pour déterminer les doses aux organes sains et éventuellement pour fournir des données d'entrée aux modèles d'évaluation des risques de complications à la suite de la radiothérapie.



## CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Ces dernières années, en cancérologie, l'augmentation de la survie des patients ainsi que l'utilisation généralisée des techniques modernes de radiothérapie externe ont accru les préoccupations quant à la survenue des effets à moyen et long termes après exposition des tissus. Ainsi, une connaissance précise des doses délivrées aux tissus sains lors des traitements de radiothérapie est apparue nécessaire à la prédiction des risques associés et à leur éventuelle réduction. Cette thèse s'est ainsi concentrée sur l'évaluation précise des doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie externe. Le premier axe du travail a consisté à développer des outils numériques et expérimentaux pour déterminer ces doses. Le second axe a visé à mettre en application ces outils pour l'évaluation précise des doses délivrées aux tissus sains. Les objectifs finaux étaient, d'une part, de réaliser une étude comparative des doses délivrées par différentes techniques avancées de radiothérapie externe et, d'autre part, d'évaluer les performances, en termes d'évaluation des doses délivrées aux organes sains, des algorithmes de calcul des TPS mis en jeu.

Concernant le développement des outils expérimentaux, le travail a consisté, dans un premier temps, à mettre en place un protocole de dosimétrie en 3 dimensions avec un gel dosimétrique radiochromique utilisé en combinaison avec un lecteur optique. Ce protocole a ensuite été validé en comparaison avec des mesures et avec des doses calculées par un TPS dans les faisceaux de traitement. En complément de la thèse, la dosimétrie par gel, en combinaison avec un fantôme imprimé en 3D, a également fourni des résultats prometteurs dans la réalisation de contrôles prétraitements personnalisés en stéréotaxie intracrânienne en collaboration avec l'ICO (Nantes) et les résultats ont fait l'objet de l'annexe 2 du Chapitre 2.

Ensuite, un outil expérimental de reconstruction 3D de la dose a été développé afin d'évaluer les doses délivrées aux organes sains. Cet outil consiste à interpoler des mesures de dose 2D effectuées avec des films radiochromiques disposés entre les tranches d'un fantôme. Sa validation en 2 dimensions par comparaison avec des mesures par film indépendantes et en 3 dimensions par comparaison avec des mesures par gel dosimétrique a été présentée. Après validation, une première application de cet outil a été réalisée afin d'évaluer les doses aux organes sains et de les confronter à celles calculées par les algorithmes du TPS Eclipse™ dans un fantôme hétérogène. Les résultats ont montré notamment que ces systèmes de calcul sous-estiment de manière importante les doses aux organes situés en dehors des faisceaux de traitement même à proximité du volume cible.

L'outil numérique développé dans cette thèse est un modèle Monte-Carlo de l'accélérateur Cyberknife 1000 UM/min du CFB (Caen) étendu à la détermination des doses hors champ. Cette modélisation a été réalisée avec le code de calcul PENELOPE. Le travail a consisté, dans un premier temps, à compléter la géométrie existante de la tête de l'accélérateur [Moignier *et al.*, 2014a] avec des éléments structurels entourant la ligne du faisceau. Dans un second temps, la simulation a été ajustée et validée en 1D avec succès en comparaison avec des mesures par films et par chambre d'ionisation jusqu'à 14 cm de l'axe. En particulier, pour l'ajustement, le transport des particules dans certains éléments de la tête a dû être modifié afin de prendre en compte l'impact des composants non modélisés dans la tête de l'accélérateur en termes d'atténuation et de durcissement du spectre en énergie. Les profils de dose calculés avec la simulation Monte-Carlo validée ont ensuite été confrontés à ceux calculés par le TPS Multiplan utilisé au CFB. Les résultats ont mis en évidence les erreurs importantes générées en dehors des faisceaux par les algorithmes RayTracing et Monte-Carlo de ce TPS. Le modèle Monte-Carlo développé dans cette thèse est le premier modèle du Cyberknife permettant la détermination des doses à distance de l'axe.

Le deuxième axe du travail a consisté à mettre en application les outils numériques et expérimentaux développés dans la thèse.

Concernant le modèle Monte-Carlo du Cyberknife étendu à la détermination des doses hors champ, une validation dans un fantôme 3D présentant des hétérogénéités a été réalisée pour compléter la validation en 1D. Cette validation a été effectuée par comparaison avec des films radiochromiques. Ensuite, les algorithmes du TPS Multiplan ont été confrontés à la simulation Monte-Carlo dans deux cas simples pour différentes tailles de collimateurs. L'algorithme RayTracing est grandement affecté par la taille de collimateur : il surestime de manière importante les doses hors champ pour les grandes tailles de champ et les sous-estime pour les faibles tailles de collimateur. En outre, l'algorithme Monte-Carlo du TPS a tendance à sous-estimer les doses hors champ de manière plus importante lorsque la taille de champ diminue. Enfin, le modèle étendu du Cyberknife a été utilisé pour déterminer précisément les doses délivrées aux organes sains dans le cas réaliste d'un traitement de la région pulmonaire. Les doses alors calculées ont été comparées à la mesure et aux calculs du TPS permettant de rendre compte de ses performances dans une situation proche des traitements réalisés en clinique. Les données dosimétriques fournies dans ce travail pourraient être utilisées comme données d'entrée dans l'estimation des risques liés au traitement de stéréotaxie pulmonaire.

Pour finir, une étude comparative des doses délivrées par deux techniques avancées (VMAT et tomothérapie) a été effectuée. Ce travail, réalisé en collaboration avec l'Institut Curie, s'est consacré à la détermination des doses délivrées lors d'un traitement rénal pédiatrique sur deux fantômes représentatifs des âges 5 ans et 10 ans. Les doses ont été évaluées expérimentalement avec l'outil de reconstruction 3D puis confrontées à celles délivrées par la technique conventionnelle de RC3D. Enfin, les TPS Eclipse™ et Tomotherapy ont été également comparés à la mesure. Bien que les techniques modernes offrent une excellente conformation en comparaison à la RC3D, ces techniques délivrent des doses plus importantes aux organes sains notamment à distance du volume cible. Ce surdosage atteint un facteur 3 pour les organes les plus éloignés. De plus, le VMAT est globalement une technique plus irradiante que la tomothérapie en considérant uniquement les doses délivrées par le traitement. Concernant les doses calculées par les TPS, Eclipse™ s'est avéré inadapté pour déterminer les doses aux tissus sains en raison du calcul limité à un volume restreint et de la sous-estimation des doses même à proximité du PTV. En revanche, le TPS de la tomothérapie fournit une estimation de la dose hors champ en accord avec la mesure jusqu'à plus de 30 cm du bord du champ.

Concernant le protocole de dosimétrie par gel développé dans ce travail, il serait particulièrement intéressant de réaliser des mesures supplémentaires dans les conditions cliniques des contrôles prétraitements de radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Cela permettra, d'une part, de s'assurer de la reproductibilité et de la répétabilité de la méthode associant les gels et le fantôme imprimé en 3D et, d'autre part, de valider le protocole de mesure mis en place en collaboration avec l'ICO réalisé en dehors des conditions contrôlées du laboratoire. Une étude de faisabilité de test clinique de type « end-to-end » est également envisagée avec ce gel. Finalement, la réponse en dose de ce gel dosimétrique pourrait être étudiée en présence du champ magnétique mis en jeu dans les IRM-LINAC de dernière génération. Des études concernant des gels de même type [Lee *et al.*, 2018] ont montré des résultats prometteurs encourageant à investiguer leur possible utilisation en tant qu'outil d'assurance qualité en présence de champ magnétique. Dans ce contexte, une perspective consisterait également à développer les séquences IRM adaptées à la lecture de ces gels directement avec l'IRM de l'IRM-LINAC.

Quant à l'évaluation des performances du TPS du Cyberknife pour la détermination des doses hors champ, le modèle Monte-Carlo PENELOPE développé et validé dans cette thèse pourrait être confronté aux algorithmes du TPS Precision™, qui est le nouveau TPS du Cyberknife. Ce dernier intègre, à la place de l'algorithme RayTracing, un algorithme de type « pencil beam » qu'il serait intéressant d'étudier en terme de précision pour l'évaluation des doses hors champ.

Deux voies de recherche sur la détermination des doses aux tissus sains en radiothérapie externe avancée pourraient être envisagées à la suite de ce travail. En effet, l'installation récente, en juin 2019, de

l'accélérateur de dernière génération Halcyon (Varian) à l'Institut Curie permet de réaliser des traitements de VMAT plus rapide avec des faisceaux de 6 MV et sans cône égalisateur. Cet appareil, dont la tête est montée sur un anneau, est doté d'un système d'imagerie kV-CBCT et pourrait être une option de traitement à l'avenir pour la prise en charge pédiatrique. Ainsi, il serait particulièrement intéressant de mettre en application les méthodes développées dans cette thèse pour étudier les doses délivrées par cet accélérateur en comparaison avec les techniques utilisées aujourd'hui en clinique.

Enfin, cette thèse s'est concentrée sur l'évaluation des doses générées par le traitement de radiothérapie. A ces doses, viennent s'ajouter les doses de l'imagerie embarquée délivrées à chaque fraction de traitement pour le repositionnement du patient. Ces doses sont délivrées sur un volume étendu et des doses de 2 cGy par fraction ont été rapportées dans la littérature. Ainsi, en fonction du type d'imageur, des paramètres d'acquisition et du nombre de fractions, la dose totale délivrée avec ces systèmes peut atteindre des valeurs importantes. Déterminer précisément les doses dues aux systèmes d'imagerie présents en salle de traitement permettrait de compléter notre étude pour évaluer les doses totales reçues par les organes sains lors des traitements de radiothérapie. La prise en compte de ces doses supplémentaires pourrait notamment changer les conclusions de ce travail quant à l'irradiation des tissus sains par les différentes techniques modernes.



## RÉFÉRENCES

- [Adams *et al.*, 2010]** Adams J, Shore R E, Dozier A, Lipshultz S E, Schwartz R D, Constine L S, Pearson T A, Stovall M, Thevenet-Morrison K, and Fisher S G. 2010. Thyroid cancer risk 40+ years after irradiation for an enlarged thymus: an update of the Hempelmann cohort, *Radiat Res.*, 174(6) 753–762
- [Agostinelli *et al.*, 2003]** GEANT4 collaboration : Agostinelli S *et al.* 2003. GEANT4 : A Simulation toolkit, *Nucl. Instrum. Meth.*, A506 250-303 SLAC-PUB-9350
- [Ahnesjö and Aspradakis, 1999]** Ahnesjö A and Aspradakis M M. 1999. Dose calculation for megavoltage photon beams, *Phys. Med. Biol.*, 44(11), 99-155
- [Ahnesjö *et al.*, 1992]** Ahnesjö A, Saxner M and Trepp A. 1992. A pencil beam model for photon dose calculation, *Med. Phys.*, 19(2), 263-73
- [Aibe *et al.*, 2013]** Aibe N, Yamazaki H, Nakamura S, Tsubokura T, Kobayashi K, Kodani N, Nishimura T, Okabe H and Yamada K. 2013. Outcome and toxicity of stereotactic body radiotherapy with helical tomotherapy for inoperable lung tumor: analysis of Grade 5 radiation pneumonitis, *J. Rad. Research*, 55, 575–582
- [Alexander *et al.*, 2015]** Alexander K M, Pinter C, Andrea J, Fichtinger G and Schreiner L J. 2015. 3D slicer gel dosimetry analysis: validation of the calibration process, *IFMBE Proc.*, 51, 521
- [Allodji *et al.*, 2016]** Allodji R S, Diallo I, El-Fayech C, Kahlouche A, Dumas A, Schwartz B, Oberlin O, Benadjaoud M A, Labbé M, Jackson A, Bullet J, Rubino C, Haddy N and De Vathaire F. 2016. Association of radiation dose to the eyes with the risk for cataract after nonretinoblastoma Solid cancers in childhood, *JAMA Ophthalmology*, 134(4) 390-397
- [Andrea *et al.*, 2010]** Andrea K N, Lisa B K, Ethel S G and Lois B T. 2010. Secondary malignancies across the age spectrum, *Semin. Radiat. Oncol.*, 20(1)
- [Araki, 2006]** Araki F. 2006. Monte Carlo study of a Cyberknife stereotactic radiosurgery system, *Med. Phys.*, 33(8) 2955-2963
- [Arcangeli *et al.*, 2015]** Arcangeli S, Agolli L, Portalone L, Migliorino M R, Lopergolo M G, Monaco A, Dognini J, Pressello M C, Bracci S and Donato V. 2015. Patterns of CT lung injury and toxicity after stereotactic radiotherapy delivered with helical tomotherapy in early stage medically inoperable NSCLC, *Br. J. Radiol.*, 88, 20140728
- [Babic *et al.*, 2008]** Babic S, Battista J and Jordan K. 2008. Three dimension dose verification for intensity modulated radiation therapy in the radiological physics centre head and neck phantom using optical CT scans of ferrous xylenol orange gel dosimeters, *Int. J. Radiation Oncology*, 1281-1291
- [Badal and Sempau, 2006]** Badal A and Sempau J. 2006. A package of Linux scripts for the parallelization of Monte-Carlo simulations, *Computer Physics Communications*, 175(6) 440-50
- [Baldock *et al.*, 2010]** Baldock C, De Deene Y and Doran S. 2010. Polymer gel dosimetry, *Phys. Med. Biol.*, 55(5) R1-53

**[Balog *et al.*, 2005]** Balog J, Lucas D, DeSouza C, and Crilly R. 2005. Helical tomotherapy radiation leakage and shielding considerations, *Med. Phys.*, 32, 710

**[Bero *et al.*, 2000]** Bero M A, Gillboy W B and Glover P M. 2000. Tissue equivalent gel for non-invasive spatial radiation dose measurements, *Nucl. Instrum. Method*, 166, 820-5

**[Berrington de Gonzalez *et al.*, 2013]** Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, Rajaraman P and Little M P. 2013. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 86(2), 224-233

**[Bessières, 2013]** Bessières I. 2013. Développement et validation expérimentale d'un outil de détermination de la dose hors-champ en radiothérapie. Thèse, Paris-Sud.

**[Bhatti *et al.*, 2010]** Bhatti P, Veiga L, Ronckers C, Sigurdson A J, Stovall M, Smith S A, Weathers R, Leisenring W, Mertens A C, Hammond S, Friedman D L, Neglia J P, Meadows A T, Donaldson S S, Sklar C A, Robison L L, and Inskip P D. 2010. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study, *Radiat. Res.*, 174(6) 741-752

**[Blais *et al.*, 2012]** Blais A R, Lederer E, Oliver M and Leszczynski K. 2012. Static and rotational step-and-shoot IMRT treatment plans for the prostate: A risk comparison study, *Med. Phys.*, 39(2) 1069-1078

**[Blais *et al.*, 2017]** Blais E, Pichon B, Mampuya A, Antoine M, Lagarde P, Kantor G, Breton-Callu C, Lefebvre C, Gerard M, Aamarcha A, Ozsahin M, Bourhis J, Maingon P, Troussier I and Pourel N. 2017. Lung dose constraints for normo-fractionated radiotherapy and for stereotactic body radiation therapy, *Cancer*, 21, 584-596

**[Borca *et al.*, 2013]** Borca V C, Pasquino M, Russo G, Grosso P, Cante D, Sciacero P, Girelli G, La Porta M R and Tofani S. 2013. Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification, *J. Applied Clin. Med. Phys.*, 14(2) 158-171

**[Bordy *et al.*, 2013]** Bordy J M, Bessieres I, d'Agostino E, Domingo C, d'Errico F, di Fulvio A, Knežević Z, Miljanić S, Olko P, Ostrowsky A, Poumarede B, Sorel S, Stolarczyk L and Vermesse D. 2013. Radiotherapy out-of-field dosimetry: Experimental and computational results for photons in a water tank, *Rad. Meas.*, 57, 29-34

**[Bouillon *et al.*, 2011]** Bouillon K, Haddy N, Delalogue S, Garbay J-R, Garsi J-P, Brindel P, Mousannif A, Lê M G, Labbe M, Arriagada R, Jouglà E, Chavaudra J, Diallo I, Rubino C and de Vathaire F. 2011. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer, *J. American C. Cardio.*, 57(4)

**[Brenner *et al.*, 2000]** Brenner D J, Curtis R E, Hall E J and Ron E. 2000. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery, *Cancer*, 88(2)

**[Brenner *et al.*, 2003]** Brenner D J, Doll R, Goodhead D T, Hall E J, Land C E, Little J B, Lubing J H, Preston D L, Preston R J, Puskin J S, Ron E, Sachs R K, Samet J M, Setlow R B and Zaidern M. 2003. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know, *PNAS*, 100 (24)

**[Brown *et al.*, 2012]** Brown T A D, Hogstrom K R, Alvarez D, Matthews II K L, Ham K and Dugas J P. 2012. Dose-response curve of EBT, EBT2, and EBT3 radiochromic films to synchrotron-produced monochromatic x-ray beams, *Med. Phys.*, 39(12) 7412-7

**[Brualla *et al.*, 2014]** Brualla L, Rodriguez M and Sempau J. 2014. PRIMO User's manual: software version 0.1.5.1202. Available at: [www.primoproject.net](http://www.primoproject.net)

**[Butson *et al.*, 2005]** Butson M J, Cheung T and Yu P K N. 2005. Absorption spectra variations of EBT radiochromic film from radiation exposure, *Phys. Med. Biol.*, 50(13) N135-40

**[Cahan *et al.*, 1948]** Cahan W G, Woodard H Q, Higonbotham N L, Stewart F W and Coley B L. 1948. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases, *Cancer*, 1, 3-29

**[Cannon *et al.*, 2013]** Cannon D M, Mehta M P, Adkison J B, Khuntia D, Traynor A M, Tome W A, Chappell R J, Tolakanahalli R, Mohindra P, Bentzen S M and Cannon G M. 2013. Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in Non-Small-Cell lung Cancer, *J. Clin. Onc.*, 31(34)

**[Castellino *et al.*, 2011]** Castellino S M, Geiger A M., Mertens A C, Leisenring W M, Tooze J A, Goodman P, Stovall M, Robison L L and Hudson M M. 2011. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study, *Blood*, 117(6)

**[Chan *et al.*, 2013]** Chan M K H, Kwong D L W, Tong A, Tam E, Ng S C Y. 2013. Dosimetric evaluation of four-dimensional dose distributions of CyberKnife and volumetric-modulated arc radiotherapy in stereotactic body lung radiotherapy *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 14 (4) 182-195

**[Chargari *et al.*, 2013]** Chargari C, Cosset J M. 2013. Le problème des faibles doses en radiothérapie : quel risque de carcinogénèse radio-induite ?, *Bull. Cancer*, 100, 1333-42

**[Chi *et al.*, 2013]** Chi A, Ma P, Fu G, Hobbs G, Welsh J S, *et al.* 2013. Critical structure sparing in stereotactic ablative radiotherapy for central lung lesions: helical Tomotherapy vs. volumetric modulated arc therapy. *PLoS ONE*, 8(4)

**[Chiu *et al.*, 2014]** Chiu CY, Tsang Y W and Hsieh B T. 2014. N-isopropylacrylamide gel dosimeter to evaluate clinical photon beam characteristics, *Appl. Radiat. Isotopes*, 90, 245-50

**[Chofor *et al.*, 2010]** Chofor N, Harder D, Rühmann A, Willborn K C, Wiezorek T and Poppe B. 2010. Experimental study on photon-beam peripheral doses, their components and some possibilities for their reduction, *Phys. Med. Biol.*, 55, 4011-4027

**[Chofor *et al.*, 2011]** Chofor N, Harder D, Willborn K, Rühmann A and Poppe B. 2011. Low-energy photons in high-energy photon fields – Monte Carlo generated spectra and a new descriptive parameter, *Z. Med. Phys.*, 21, 183-197

**[Chofor *et al.*, 2012]** Chofor N, Harder D, Willborn K C and Poppe B. 2012. Internal scatter, the unavoidable major component of the peripheral dose in photon-beam radiotherapy, *Phys. Med. Biol.*, 57, 1733-1743

**[Chuang *et al.*, 2008]** Chuang C F, Larson D A, Zytovicz A, Smith V and Petti P L. 2008. Peripheral dose measurement for Cyberknife radiosurgery with upgraded linac shielding, *Med. Phys.*, 35, 1494-1496

**[CIPR 60, 1991]** CIPR. 1991. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection ICRP Publication 60 (Oxford: Pergamon)

**[CIPR 92, 2003]** CIPR. 2003. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection ICRP Publication 92 (Oxford: Pergamon)

**[CIPR 103, 2007]** CIPR. 2007. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection ICRP Publication 103 (Oxford: Pergamon)

**[Clarkson, 1941]** Clarkson J R. 1941. A note on depth doses in fields of irregular shape, *Br. J. Radiol.*

**[Colnot, 2016]** Colnot J. 2016. Dosimétrie 3D à l'aide de gels : caractérisation du système Vista™ Optical CT Scanner et des gels dosimétriques associés. Rapport de stage M2.

**[Colnot *et al.*, 2017]** Colnot J, Huet C, Clairand I. 2017. Characterisation of TruView™: a new 3-D reusable radiochromic MethylThymolBlue™ based gel dosimeter for ionising radiations, *J. Phys.: Conf. Ser.*, 847, 012017

**[Colnot *et al.*, 2018]** Colnot J, Huet C, Gschwind R, Clairand I. 2018. Characterisation of two new radiochromic gel dosimeters TruView™ and ClearView™ in combination with the Vista™ optical CT scanner: A feasibility study, *Phys. Med.*, 52, 154–164

**[Cosset *et al.*, 2016]** Cosset J M, Chargari C, Demoor C, Giraud P, Helfre S, Mornex F and Mazal A. 2016. Prevention of radio-induced cancers, *Cancer/Rad.*, 20S, S61–S68

**[Cosset *et al.*, 2019]** Cosset J M, Nassef M, Saïdi R, Pugnaire J, Ben Abdennebi A and Noël A. 2019. Which photon energy for intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arctherapy in 2019?, *Cancer/Radio.*, 23, 58–61

**[Cunningham, 1972]** Cunningham J R. 1972. Scatter-air ratios, *Phys. Med. Biol.*, 17, 42-51

**[Curtis *et al.*, 2006]** Curtis R E, Freedman D M, Ron E, Ries L, Hacker D G, Edwards B K, Tucker M A and Fraumeni J K. 2006. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000.

**[D'agostino *et al.*, 2013]** D'Agostino E, Bogaerts R, Defraene G, de Freitas Nascimento L, Van den Heuvel F, Verellen D, Duchateau M, Schoonjans W and Vanhavere F. 2013. Peripheral doses in radiotherapy: A comparison between IMRT, VMAT and Tomotherapy, *Rad. Meas.*, 57, 62-67

**[Dasu *et al.*, 2005]** Dasu A, Toma-Dasu I, Olofsson J and Karlsson M. 2005. The use of risk estimation models for the induction of secondary cancers following radiotherapy, *Acta Onc.*, 44, 339-347

**[Davies and Baldock, 2008]** Davies J B and Baldock C. 2008. Sensitivity and stability of the Fricke-gelatin-xylene orange gel dosimeter, *Rad. Phys. Chem.*, 77, 690-696

**[Day and Stein, 1950]** Day M J and Stein G. Chemical effects of ionizing radiation in some gels. 1950. *Nature*, 166, 146-147

**[De Moor *et al.*, 2013]** de Moor J S, Mariotto A B, Parry C, Alfano C M, Padgett L, Kent E E, Forsythe L, Scoppa S, Hachey M and Rowland J H. 2013. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 22(4) 561–570

**[De Rose *et al.*, 2017]** De Rose F, Franceschini D, Reggiori G, Stravato A, Navarra P, Ascolese A M, Tomatis S, Mancosu P and Scorsetti M. 2017. Organs at risk in lung SBRT, *Phys. Med.*, 2017

**[De Saint-Hubert *et al.*, 2017]** De Saint-Hubert M, Verellen D, Poels K, Crijs W, Magliona F, Depuydt T, Vanhavere F and Struelens L. 2017. Out-of-field doses from pediatric craniospinal irradiations using 3D-CRT, IMRT, helical tomotherapy and electron-based therapy, *Phys. Med. Biol.*, 62, 5293–5311

**[De Vathaire *et al.*, 1999]** de Vathaire F, Hawkins M, Campbell S, Oberlin O, Raquin M A, Schlienger J Y, Shamsaldin A, Diallo I, Bell J, Grimaud E, Hardiman C, Lagrange J L, Daly-Schweitzer N, Panis X, Zucker J M, Sancho-Garnier H, Eschwège F, Chavaudra J and Lemerle J. 1999. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment, *Brit. J. Cancer*, 79(11/12), 1884–1893

**[De Vathaire *et al.*, 2012]** de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed F F, Haddy N, Guibout C, Winter D, Thomas-Teinturier C, Veres C, Jackson A, Pacquement H, Schlumberger M, Hawkins M, Diallo I and Oberlin O. 2012. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study, *Lancet. Oncol.*, 13, 1002–10

**[Delaby *et al.*, 2017]** Delaby N, Bellec J, Bouvier J, Jouyaux F, Perdrieux M, Castelli J, Lecouillard I, Manens J P, Lafond C. 2017. Cyberknife M6™: Peripheral dose evaluation for brain treatments, *Phys. Med.*, 37, 88–96

**[Diallo *et al.*, 1996]** Diallo I, Lamon A, Shamsaldinav A, Grimaudav E, de Vathaire F, Chavaudra J. 1996. Estimation of the radiation dose delivered to any point outside the target volume per patient treated with external beam radiotherapy, *Rad. Onc.*, 38, 269-271

**[Diallo *et al.*, 2009]** Diallo I, Haddy N, Adjadj E, Samad A, Quiniou E, Chavaudra J, Alziar I, Perret N, Guérin S, Lefkopoulos D and de Vathaire F. 2009. Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 74(3), 876–883

**[Ding *et al.*, 2018]** George X. Ding G X, Alaei R, Curran B, Flynn R, Gossman M, Mackie T R, Miften M, Morin R, Xu W G and Zhu T C. 2018. Image guidance doses delivered during radiotherapy: Quantification, management, and reduction: Report of the AAPM Therapy Physics Committee Task Group 180, *Med. Phys.*, 45(5) 84-99

**[Documentation Accuray]** Accuray, Guide des Bases Physiques. PN 031031A-FRA PEG.

**[Documentation Chambre 30013]** PTW [Internet]. Farmer® Chamber Type 30013. c2018 – [cited 2018 Dec 11]. Available from: [http://www.ptw.de/fileadmin/data/download/catalogviewer/DETECTORS\\_Cat\\_en\\_16522900\\_11/blaetterkatalog/index.html?startpage=1#page\\_12](http://www.ptw.de/fileadmin/data/download/catalogviewer/DETECTORS_Cat_en_16522900_11/blaetterkatalog/index.html?startpage=1#page_12)

**[Documentation Diode 60017]** PTW [Internet]. Dosimetry Diode E Type 60017. c2018 – [cited 2018 Dec 11]. Available from: <https://www.ptw.de/2278.html?&cId=3586>

**[Documentation EBT3]** GAFchromic™ [Internet]. GAFCHROMIC™ EBT3 Dosimetry Film. c2018 – [cited 2018 Dec 11]. Disponible à : [www.gafchromic.com/documents/EBT3\\_Specifications.pdf](http://www.gafchromic.com/documents/EBT3_Specifications.pdf)

**[Documentation EBT-XD]** GAFchromic™ [Internet]. GAFCHROMIC™ EBT-XD Dosimetry Film. c2018 – [cited 2018 Dec 11]. Available from: [www.gafchromic.com/documents/EBTXD\\_Specifications\\_Final.pdf](http://www.gafchromic.com/documents/EBTXD_Specifications_Final.pdf)

**[Donato *et al.*, 2013]** Donato V, Arcangeli S, Monaco A, Caruso C, Cianciulli M, Boboc G, Chiostrini C, Rauco R and Pressello M C. 2013. Moderately escalated hypofractionated (chemo) radiotherapy delivered with helical intensity-modulated technique in stage III unresectable non-small cell lung cancer, *Front. Onc.*, 3(286)

- [Doody *et al.*, 2000]** Doody M M, Lonstein J E, Stovall M, Hacker D G, Luckyanov N and Land C E. 2000. Breast cancer mortality following diagnostic x-rays: findings from the U. S. Scoliosis Cohort Study, *Spine*, 25, 2052-2063
- [Doran *et al.*, 2001]** Doran SJ, Koerkamp K K, Bero M A, Jenneson P, Morton E J and Gilboy W B. 2001. A CCD based optical CT scanner for high-resolution 3D imaging of radiation dose distributions : equipment specifications, optical simulations and preliminary results, *Phys. Med. Biol.*, 46, 3191-3213
- [Edwards and Mountford, 2004]** Edwards C R and Mountford P J. 2004. Near surface photon energy spectra outside a 6 MV field edge, *Phys. Med. Biol.*, 49, 293-301
- [Evans *et al.*, 2013]** Evans J D, Gomez D R, Chang J Y, Gladish G W, Erasmus J J, Rebueno N, Banchs J, Komaki R and Welsh J W. 2013. Cardiac 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography after thoracic stereotactic body radiation therapy, *Rad. Onc.*, 109, 82-8
- [Faddegon *et al.*, 2009]** Faddegon B A, Kawrakow I, Kubyshev Y, Perl J, Sempau J, Urban L. 2009. The accuracy of EGSnrc, Geant4 and PENELOPE Monte Carlo systems for the simulation of electron scatter in external beam radiotherapy, *Phys. Med. Biol.*, 54(20) 6151-6163
- [Failla *et al.*, 2015]** Failla G, Wareing T, Archambault Y and Thompson S. 2015. AcurosXB advanced dose calculation for the Eclipse treatment planning system, Varian Medical System.
- [Feldkamp *et al.*, 1984]** Feldkamp L A, Davis L C and Kress J W. 1984. Practical cone-beam algorithm, *J. Opt. Soc. A*, 1, 612-619
- [Fitzmaurice, 2017]** Fitzmaurice C. 2017. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability and disability-adjusted life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the Global burden of disease study, *JAMA Oncol.*, 3(4) 524-548
- [Followill *et al.*, 1997]** Followill D, Geis P and Boyer A. 1997. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 38(3) 667-672
- [Forquer *et al.*, 2009]** Forquer J A, Fakiris A J, Timmerman R D, Lo S S, Perkins S M, McGarry R C and Johnstone P A. 2009. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites, *Rad. Oncol.*, 93, 408-13
- [Francescon *et al.*, 2017]** Francescon P, Kilby W, Noll J M, Masi L, Satariano N and Russo S. 2017. Monte Carlo simulated corrections for beam commissioning measurements with circular and MLC shaped fields on the Cyberknife M6 system: a study including diode, microchamber, point scintillator and synthetic microdiamond detectors, *Phys. Med. Biol.*, 62, 1076-1095
- [François *et al.*, 1988]** François P, Beurtheret C and Dutreix A. 1988. Calculation of the dose delivered to organs outside the radiation beams, *Med. Phys.*, 15(6) 879-83
- [Fricke *et al.*, 1927]** Fricke H and Morse S. 1927. The chemical action of Roentgen rays on dilute ferrosulphate solutions as a measure of dose, *Am. J. Roent. Radium Ther. Nucl. Med.*, 18, 430-2
- [Garnier, 2018]** Garnier G. 2018. Développement d'un outil de détermination de la dose en trois dimensions en radiothérapie externe à partir de mesures 2D réalisées par films radiochromiques. Rapport de stage M2.

**[Geraily *et al.*, 2014]** Geraily G, Mirzapour M, Mahdavi S R, Allahverdi M, Mostaar A and Masoudifar M. 2014. Monte Carlo study on beam hardening effect of physical wedges, *Int. J. Radiat. Res.*, 12(3) 249-256

**[Gore *et al.*, 1984]** Gore J C, Yang Y S and Schulz R I. 1984. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR), *Phys. Med. Biol.*, 29, 1189-97

**[Gore *et al.*, 1996]** Gore J C, Ranade M and Maryanski M J. 1996. Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. Development of an optical scanner, *Phys. Med. Biol.*, 41(12) 2695-2704

**[Graham *et al.*, 1999]** Graham M V, Purdy J A, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett M A and Perez C A. 1999. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 45(2) 323-329

**[Granton *et al.*, 2016]** Granton P V, Dekker K H, Battista J J and Jordan K J. 2016. Stray light I cone beam optical computed tomography: I. Measurement and reduction strategies with planar diffuse source, *Phys. Med. Biol.*, 61, 2893-909

**[Guberina *et al.*, 2017]** Guberina M, Eberhardt W, Stuschke M, Gauler T, Heinzlmann F, Cheufou D, Kimmich M, Friedel G, Schmidberger H, Darwiche K, Jendrossek V, Schuler M, Stamatis G and Pöttgen C. 2017. Heart dose exposure as prognostic marker after radiotherapy for resectable stage IIIA/B non-small-cell lung cancer: secondary analysis of a randomized trial, *Ann. Onc.*, 28(5) 1084-1089

**[Guckenberger *et al.*, 2010]** Guckenberger M, Baier K, Polat B, Richter A, Krieger T, Wilbert J, Mueller G and Flentje M. 2010. Dose-response relationship for radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy, *Rad. Onc.*, 97, 65-70

**[Gum *et al.*, 2002]** Gum F, Scherer J, Bogner L, Solleder M, Rhein B and Bock M. 2002. Preliminary study on the use of an inhomogeneous anthropomorphic Fricke gel phantom and 3D magnetic resonance dosimetry for verification of IMRT treatment plans, *Phys. Med. Biol.*, 47, 67-77

**[GUM, 2008]** International Organization for Standardization. 2008. "Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM)".

**[Hall *et al.*, 1999]** Hall P, Granath F, Lundell M, Olsson K and Holm L-E. 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy, *Rad. Research*, 152, 190-195

**[Hall, 2000]** Hall E. 2000. *Radiobiology for the radiologist*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins

**[Hall and Wu, 2003]** Hall E J and Wu C-S. 2003. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 56, No. 1, pp. 83-88

**[Hauri *et al.*, 2016]** Hauri P, Hälg G A, Besserer J and Schneider U. 2016. A general model for stray dose calculation of static and intensity-modulated photon radiation, *Med. Phys.*, 43(4) 1955-68

**[Hawkins *et al.*, 1987]** Hawkins M M, Draper G J and Kingston J E. 1987. Incidence of second primary tumours among childhood cancer survivors, *Br. J. Cancer*, 56, 339-347

**[Hawkins *et al.*, 1996]** Hawkins M M, Wilson L M, Burton H S, Potok M H, Winter D L, Marsden H B and Stovall M A. 1996. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer, *J. Nat. Cancer Institute*, 88(5)

- [Hernando *et al.*, 2001]** Hernando M L, Marks L B, Bentel G C, Zhou S-M, Hollis D, Dhas S K, Fan M, Munley M T, Shafman T D, Anscher M S and Lind P A. 2001. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 51(3), 650–659
- [Howell *et al.*, 2006]** Howell R M, Hertel N E, Wang Z, Hutchinson J and Fullerton G D. 2006. Calculation of effective dose from measurements of secondary neutron spectra and scattered photon dose from dynamic MLC IMRT for 6 MV, 15 MV, and 18 MV beam energies, *Med. Phys.*, 33(2) 360-368
- [Howell *et al.*, 2010a]** Howell R M, Scarboro S B, Taddei P J, Krishnan S, Kry S F and Newhauser W D. 2010. Methodology for determining doses to in-field, out-of-field and partially in-field organs for late effects studies in photon radiotherapy, *Phys. Med. Biol.*, 55(23) 7009-7023
- [Howell *et al.*, 2010b]** Howell R M, Scarboro S B, Kry S F and Yaldo D Z. 2010. Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system, *Phys. Med. Biol.*, 55(23) 6999-7008
- [Huang *et al.*, 2013a]** Huang J Y, Eklund D, Childress N L, Howell R M, Mirkovic D, Followill D S and Kry S F. 2013. Investigation of various energy deposition kernel refinements for the convolution/superposition method, *Med. Phys.*, 40 (12) 121721
- [Huang *et al.*, 2013b]** Huang J Y, Followill D S, Wang X A and Kry S F. 2013. Accuracy and sources of error of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system for intensity-modulated radiation therapy treatments, *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 14(2)
- [Huang *et al.*, 2014]** Huang W Y, Muo C H, Lin C Y, Jen Y M, Yang M H, Lin J C, Sung F C and Kao C H. 2014. Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study, *Brit. J. Cancer*, 103, 1–7
- [Huet *et al.*, 2014]** Huet C, Moignier C, Fontaine J and Clairand I. 2014. Characterization of the gafchromic EBT3 films for dose distribution measurements in stereotactic radiotherapy, *Rad. Meas.*, 71 364-368
- [Huet *et al.*, 2017]** Huet C, Colnot J and Clairand I. 2017. Preliminary investigation of the dosimetric properties of ClearView™ dosimeter. *J Phys: Conf Ser*, 847, 012015
- [IAEA TRS 398, 2000]** IAEA Technical Reports Series No. 398. 2000. “Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy,” IAEA, Vienna.
- [ICRU, 1993]** Commission Internationale des Unités et mesures Radiologiques. 1993. Rapport 51 : Quantities and units in radiation protection dosimetry. Bethesda. USA
- [ICRU, 1999]** Commission Internationale des Unités et mesures Radiologiques. 1999. Rapport 62 : Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda. USA
- [ICRU, 2010]** Commission Internationale des Unités et mesures Radiologiques. 2010. Rapport 83 : Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Bethesda. USA
- [INSEE [Internet]]** Site web INSEE Institut National de la Statistique et des études économiques, disponible à : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2385258#tableau-Donnes>

**[Institut Curie [Internet]]** Giustranti C. 2017. Les cancers de l'enfant, site web de l'Institut Curie, disponible à : <https://curie.fr/dossier-pedagogique/les-cancers-de-lenfant>

**[Jackson and Ball, 1987]** Jackson M A and Ball D L. 1987. Palliative retreatment of locally recurrent lung cancer after radical radiotherapy, *Med. J. Aust.*, 147, 391-394

**[Jagetic and Newhauser, 2015]** Jagetic L J and Newhauser W D. 2015. A simple and fast physics-based analytical method to calculate therapeutic and stray doses from external beam, megavoltage x-ray therapy, *Phys. Med. Biol.*, 60, 4753-4775

**[Jemal et al., 2017]** Jemal A, Ward E M, Johnson C J, Cronin K A, Ma J, Ryerson A B, Mariotto A, Lake A J, Wilson R, Sherman R L, Anderson R N, Henley S J, Kohler B A, Penberthy L, Feuer E J and Weir H K. 2017. Annual report to the nation on the status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival, *J. Natl. Cancer Inst.*, 109(9)

**[Jeraj et al., 2004]** Jeraj R, Mackie T R, Balog J, Olivera G, Pearson D, Kapatoes J, Ruchala K and Reckwerdt P. 2004. Radiation characteristics of helical tomotherapy, *Med. Phys.*, 31(2) 396-404

**[Jo et al., 2014]** Jo I-Y, Kay C-S, Kim J-Y, Son S-H, Kand Y-N, Ung J-Y and Kim K-J. 2014. Significance of low-dose radiation distribution in development of radiation pneumonitis after helical-tomotherapy-based hypofractionated radiotherapy for pulmonary metastases, *J. Rad. Research*, 2014, 55, 105-112

**[Johns and Cunningham, 1983]** Johns H E and Cunningham J R. 1983. *The physics of Radiology*, Library of Congress.

**[Jones et al., 2000]** Jones B, Dale R G, Finst P and Khaksar S J. 2000. Biological equivalent dose assessment of the consequences of hypofractionated radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47, 1379-1384

**[Joosten et al., 2011]** Joosten A, Bochud F, Baechler S, Levi F, Mirimanoff R-O and Moeckli R. 2011. Variability of a peripheral dose among various linac geometries for second cancer risk assessment, *Phys. Med. Biol.*, 56, 5131-5151

**[Joosten et al., 2013]** Joosten A, Matzinger O, Jeanneret-Sozzi W, Bochud F and Moeckli R. 2013. Evaluation of organ-specific peripheral doses after 2-dimensional, 3-dimensional and hybrid intensity modulated radiation therapy for breast cancer based on Monte Carlo and convolution/superposition algorithms: Implications for secondary cancer risk assessment, *Rad. Onc.*, 106, 33-41

**[Journey, 2013]** Journey N. 2013. *Analyse de la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants lors d'examens de scanographie et la survenue de pathologie tumorale, au sein de la cohorte " Enfant Scanner "*. Thèse, Paris-Sud.

**[Journey et al., 2019]** Journey N, Mansouri I, Allodji R S, Demoor-Goldschmidt C, Ghazi D, Haddy N, Rubino C, Veres C, Zrafi W S, Rivera S, Diallo I and De Vathaire F. 2019. Volume effects of radiotherapy on the risk of second primary cancers: A systematic review of clinical and epidemiological studies, *Radiotherapy and Oncology*, 131, 150-159

**[Kang et al., 2015]** Kang K H, Okoye C C, Patel R B, Siva S, Biswas T, Ellis R J, Yao M, Machtay M and Lo S S. 2015. Complications from Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer, *Cancers*, 7, 981-1004

- [Karlsson *et al.*, 1998]** Karlsson P, Holmberg E, Lundell M, Mattsson A, Holm L E and Wallgren A. 1998. Intracranial tumors after exposure to ionizing radiation during infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 28,008 infants with skin hemangioma, *Radiat. Res.*, 150(3) 357-364
- [Kase *et al.*, 1983]** Kase K R, Svensson G K, Wolbarst A B and Marks M A. 1983. Measurements of dose from secondary radiation outside a treatment field, *Int. J. Rad. Oncology Biol. Phys.*, 9, 1177-1183
- [Kawrakow and Rogers, 2010]** Kawrakow I and Rogers D. 2010. The EGSnrc code system Monte Carlo simulation of electron and photon transport, NRCC Report PIRS-701
- [Keall and Baldock, 1999]** Keall P and Baldock C. 1999. A theoretical study of the radiological properties and water equivalence of Fricke and polymer gels used for radiation dosimetry, *Australas. Phys. Ang. Med.*, 22, 85-91
- [Kelly *et al.*, 2010]** Kelly P, Balter P A, Rebuena N, Sharp H J, Liao Z, Komaki R and Chang J Y. 2010. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 78(5) 1387–1393
- [Khan, 1994]** Khan F M. 1994. *The physics of radiation therapy*, Baltimore: Williams & Wilkins.
- [Kilby *et al.*, 2010]** Kilby W, Dooley J R, Kuduvali G, Sayeh S, and Maurer Jr C R. 2010. The CyberKnife® robotic radiosurgery system in 2010, *Technology in Cancer Research and Treatment*, 9(5) 433-52
- [Kim *et al.*, 2013]** Kim Y, Hong SE, Kong M and Choi J. 2013. Predictive factors for radiation pneumonitis in lung cancer treated with helical tomotherapy. *Cancer Res Treat.*, 45(4), 295-302
- [Klein *et al.*, 2006]** Klein E E, Maserang B, Wood R and Mansur D. 2006. Peripheral doses from pediatric IMRT, *Med. Phys.*, 33(7) 2525-2531
- [Koivunoro *et al.*, 2012]** Koivunoro H, Siiskonen T, Kotiluoto P, Auterinen I, Hippelainen E and Savolainen S. 2012. Accuracy of the electron transport in MCNP5 and its suitability for ionization chamber response simulations: A comparison with the EGSnrc and PENELOPE codes, *Med. Phys.*, 39(3) 1335-44
- [Koksal *et al.*, 2015]** Koksal C, Akbas U, Okutan M, Demir B, Sarpun I H. 2015. Comparison of dose distributions calculated by the Cyberknife Monte Carlo and RayTracing algorithms for lung tumors: a phantom study, *EPJ Web of Conference*, 100 03003
- [Kovalchuk *et al.*, 2017]** Kovalchuk A and Kolb B. 2017. Low dose radiation effects on the brain – from mechanisms and behavioral outcomes to mitigation strategies, *Cell Cycle*, 16(13) 1266-1270
- [Kowalik *et al.*, 2017]** Kowalik A, Jackowiak W, Malicki J, Skórska M, Adamczyk M, Konstany E, Piotrowski T and Polaczek-Grelak K. 2017. Measurements of doses from photon beam irradiation and scattered neutrons in an anthropomorphic phantom model of prostate cancer: a comparison between 3DCRT, IMRT and tomotherapy, *Nukleonika*, 62(1) 29-35
- [Kry *et al.*, 2005a]** Kry S F, Salehpour M, Followill D S, Stovall M, Kuban D A, White R A and Rosen I I. 2005. Out-of-field photon and neutron dose equivalents from step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 62(4), 1204–1216

**[Kry *et al.*, 2005b]** Kry S F, Salehpour M, Followill D S, Stovall M, Kuban D A, White R A and Rosen I I. 2005. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 62(4), 1195–1203

**[Kry *et al.*, 2006]** Kry S F, Titt U, Ponisch F, Followill D, Vassiliev O N, White R A, Mohan R and Salehpour M. 2006. A Monte Carlo model for calculating out-of-field dose from a Varian 6 MV beam, *Med. Phys.*, 33(11) 4405-4413

**[Kry *et al.*, 2007]** Kry S F, Titt U, Followill D, Ponisch F, Vassiliev O N, White R A, Stovall M and Salehpour M. 2007. A Monte Carlo model for out-of-field dose calculation from high-energy photon therapy, *Med. Phys.*, 34(9) 3489-3499

**[Kry *et al.*, 2017]** Kry S F, Bednarz B, Howell R M, Dauer L, Followill D, Klein E, Paganetti H, Wang B, Wu C and Xu X G. 2017. AAPM TG 158: Measurement and calculation of doses outside the treated volume from external-beam radiation therapy, *Med. Phys.*, 44(10) 391-429

**[Kuttesch *et al.*, 1996]** Kuttesch J F Jr., Wexler L H, Marcus R B, Fairclough D, Weaver-McClure L, White M, Mao L, Delaney T F, Pratt C B, Horowitz M E and Kun L E. 1996. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas, *J. Clin. Onc.*, 14(10) 2818-2825

**[Lagerwaard *et al.*, 2008]** Lagerwaard F J, Haasbeek C J, Smit E F, Slotman B J and Senan S. 2008. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 70(3), 685–692

**[Le Vu *et al.*, 1998]** Le Vu B, De Vathaire F, Shamsadin A, Hawkins M M, Grimaud E, Hardiman C, Diallo I, Vassal G, Bessa E, Campbell S, Panis X, Daly-Schweitzer N, Lagrange J-L, Zucker J-M, Eschwege F, Chavaudra J and Lemerle J. 1998. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood, *Int. J. Cancer*, 77, 370–377

**[Leborgne, 2018]** Leborgne F. 2018. Projet OTARI: Conception et fabrication d'objets tests par impression 3D pour l'assurance qualité en radiothérapie et en imagerie. Rapport de stage M2.

**[Lee *et al.*, 2018]** Lee H J, Kadbi M, Bosco G and Ibbott G S. 2018. Real-time volumetric relative dosimetry for magnetic resonance-image-guided radiation therapy (MR-IGRT), *Phys. Med. Biol.*, 63, 045021

**[Lopatiuk-Tirpak *et al.*, 2008]** Lopatiuk-Tirpak O, Langen K M, Meeks S, Kupelian P A, Zeidan O A and Maryanski M J. 2008. Performance evaluation of an improved optical computed tomography polymer gel dosimeter system for 3D dose verification of static and dynamic phantom deliveries, *Med. Phys.*, 35, 38-47

**[Low *et al.*, 1998]** Low D A, Harms W B, Mutic S and Purdy J A. 1998. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions, *Med. Phys.*, 25(5) 656–61

**[Ma *et al.*, 2008]** Ma C-M, Li J S, Deng J and Fan J. 2008. Implementation of Monte Carlo Dose calculation for CyberKnife treatment planning, *J. Phys: Conf. Series.*, 102(1)

**[Mackie *et al.*, 1985]** Mackie T R, Scrimger J W and Battista J J. 1985. A convolution method of calculating dose for 15-MV x-rays, *Med. Phys.*, 12(2) 188-196

**[Mackie *et al.*, 1990]** Mackie T R, Reckwerdt P J, Holmes T W and Kubsad S S. 1990. Review of convolution/superposition methods for photon beam dose computation, *Proceedings ICCR*, 20-23

**[Manabe *et al.*, 2015]** Manabe Y, Shibamoto Y, Sugie C, Hayashi A, Murai T and Yanagi T. 2015. Helical and static-port tomotherapy using the newly-developed dynamic jaws technology for lung cancer, *Technol. Cancer Res. Treat.*, 14(5) 583–591

**[Maryanski *et al.*, 1993]** Maryanski M J, Gore J C, Kennan R P and Schulz R J. 1993. NMR relaxation enhancement in gels polymerised and cross-linked by ionising radiation: a new approach to 3D dosimetry by MRI, *Magnetic Resonance Imaging*, 11, 253-258

**[Massillon *et al.*, 2012]** Massillon-JL G, Chiu-Tsao S, Domingo-Munoz I and Chan M F. 2012. Energy dependence of the new Gafchromic EBT3 Film: dose response curves for 50 kV, 6 and 15 MV X-Ray beams, *Int. J. Med. Phys. Clin. Eng. Rad. Oncol.*, 1, 60-65

**[Mathews *et al.*, 2013]** Mathews J, Forsythe A V, Brady Z, Butler M W, Goergen S K, Byrnes G B, Giles G G, Wallace A B, Anderson P R, Guiver T A, McGale P, Cain T M, Dowty J G, Bickerstaffe A C and Darby S C. 2013. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians, *BMJ*, 346, f236

**[Mayles *et al.*, 2007]** Mayles P, Nahum A and Rosenwald J C. 2007. *Handbook of radiotherapy physics theory and practice* Taylor & Francis Group, CRC Press.

**[Meeks *et al.*, 2002]** Meeks S L, Paulino A C, Pennington E C, Simon J H, Skwarchuk M W and Buatti J M. 2002. In vivo determination of extra-target doses received from serial tomotherapy, *Rad. Onc.*, 63, 217-222

**[Mille *et al.*, 2018]** Mille M M, Jung J W, Lee C, Kuzmin G A and Lee C. 2018. Comparison of normal tissue dose calculation methods for epidemiological studies of radiotherapy patients, *J. Radiol. Prot.*, 38, 775–792

**[Miller *et al.*, 2016]** Miller K D, Siegel R L, Lin C C, Mariotto A B, Kramer J L, Rowland J H, Stein K D, Alteri R and Jemal A. 2016. *Cancer Treatment and Survivorship Statistics*, *Ca. Cancer J. Clin.*, 66, 271–289

**[Modus Medical Devices Inc [Internet] 2016]** MTB TruView multi-use 3D dosimeter: product data sheet. Disponible à : [https://modusqa.com/images/resources/MMDI\\_TrueView\\_PDS.pdf](https://modusqa.com/images/resources/MMDI_TrueView_PDS.pdf)

**[Moignier, 2014]** Moignier C. 2014. *Dosimétrie des faisceaux de photons de petites dimensions utilisés en radiothérapie stéréotaxique : détermination des données dosimétriques de base et évaluation des systèmes de planification de traitement*. Thèse, Paris-Sud.

**[Moignier *et al.*, 2014a]** Moignier C, Huet C, Barraux V, Bassinet C, Baumann M, Sebe-Mercier K, Loiseau C, Batalla A and Makovicka L. 2014. Determination of small field output factors and correction factors using a Monte Carlo method for a 1000 MU/min CyberKnife® system equipped with fixed collimators, *Rad. Measurements*, 71, 287-292

**[Moignier *et al.*, 2014b]** Moignier C, Huet C and Makovicka L. 2014. Determination of the  $k_{clin}$ ,  $f_{msr}$ ,  $Q_{clin}$ ,  $Q_{msr}$  correction factors for detectors used with an 800 MU/min CyberKnife system equipped with fixed collimators and a study of detector response to small photon beams using a Monte Carlo method, *Med. Phys.*, 41(7) 071702

**[Moignier *et al.*, 2016]** Moignier C, Huet C, Barraux V, Fontaine J, Loiseau C, Sebe-Mercier K, Batalla A and Makovicka L. 2016. Development of a protocol for small beam bi-dimensional dose distribution measurements with radiochromic films, *Rad. Measurements*, 89, 107-118

**[Mondlane *et al.*, 2017]** Mondlane G, Gubanski M, Lind P A, Ureba A and Siegbahn A. 2017. Comparative study of the calculated risk of radiation-induced cancer after photon- and proton-beam based radiosurgery of liver metastases, *Phys. Med.*, 42, 263-270

**[Mulrooney *et al.*, 2009]** Mulrooney D A, Yeazel M W, Kawashima T, Mertens A C, Mitby P, Stovall M, Donaldson S S, Green D M, Sklar C A, Robison L L, Leisenring W M. 2009. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort, *BMJ.*, 339: b4606

**[Murphy *et al.*, 2007]** Murphy M J, Balter J, BenComo J A, Das I J, Jiang S B, Ma C-M, Olivera G H, Rodebaugh R F, Ruchala K J, Shirato H and Yin F F. 2007. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75, *Med. Phys.*, 34(10) 4041-4063

**[Mutic and Klein, 1999]** Mutic S and Klein E E. 1999. A reduction in the AAPM TG-36 reported peripheral dose distributions with tertiary multileaf collimation, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 44(4) 947-953

**[Mutic and Low, 1998]** Mutic S and Low D. 1998. Whole-body dose from tomotherapy delivery, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 42, 229-232

**[Nagata *et al.*, 2019]** Nagata H, Sugimoto S, Hongo H, Hashimoto3H, Sato Y, Kawabata T, Watanabe H, Inoue T, Usui K, Kurokawa C and Sasai K. 2019. Patient organ doses from megavoltage computed tomography delivery with a helical tomotherapy unit using a general treatment planning system, *J. Rad. Res.*, 60(3) 401-411

**[Nakamura *et al.*, 2016]** Nakamura M, Nishimura H, Nakayama M, Mayahara H, Uezono H, Harada A, Hasimoto N, Ejima Y, Ishihara T and Sasaki R. 2016. Dosimetric factors predicting radiation pneumonitis after CyberKnife stereotactic body radiotherapy for peripheral lung cancer, *Br. J. Radiol.*, 89, 20160560

**[Neglia *et al.*, 2011]** Neglia J P, Friedman D L, Yasui Y, Mertens A C, Hammond S, Stovall M, Donaldson S S, Meadows A T and Robison L L. 2011. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study, *J. Nat. Cancer Inst.*, 93(8)

**[Newhauser and Durante, 2011]** Newhauser W D and Durante M. 2011. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy, *Nat. Rev. Cancer*, 11(6) 438-448

**[Newton *et al.*, 1991]** Newton W A, Meadows A T, Shimada H, Bunin G R and Vawter G F. 1991. Bones sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer, *Cancer*, 67

**[Nobah *et al.*, 2014]** Nobah A, Aldelaijan A, Devic S, Tomic N, Seuntjens J, Al-Shabanah M and Moftah B. 2014. Radiochromic film-based dosimetry of image-guidance procedures on different radiotherapy modalities, *J. App. Clin. Med. Phys.*, 15(6)

**[Ohnishi *et al.*, 2009]** Ohnishi K, Shioyama Y, Nomoto S, Sasaki T, Ohga S, Yoshitake T, Toba T, Atsumi K, Shiinoki T, Terashima H and Honda H. 2009. Spontaneous pneumothorax after stereotactic radiotherapy for non-small-cell lung cancer, *Japanese J. Rad.*, 27(7) 269-274

**[Okoye *et al.*, 2016]** Okoye C C, Patel R B, Hasan S, Podder T, Khouri A, Fabien J, Zhang Y, Dobbins D, Sohn J W, Yuan J, Yao M, Machtay M, Sloan A E, Miller J and Lo S S. 2016. Comparison of Ray Tracing and Monte Carlo calculation algorithms for thoracic spine lesions treated with Cyberknife-based stereotactic body radiation therapy, *Tech. Cancer Research & Treatment*, 15(1) 196-202

- [Okubo *et al.*, 2017]** Okubo M, Saito T, Mimaki R, Sakurada A, Koizumi K, Itonaga T, Shiraishi S, Nakayama H, Sugahara S and Tokuyue K. 2017. Predicting risk factors for radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for primary or metastatic lung tumors, *Brit. Inst. Radiol.*
- [Oldham *et al.*, 2001]** Oldham M, Siewerdsen J H, Shetty A and Jaffray D A. 2001. High resolution gel dosimetry by optical CT and MR scanning, *Med. Phys.*, 28(7) 1436-1446
- [Oldham and Kim, 2004]** Oldham M and Kim L. 2004. Optical CT gel dosimetry II: Optical artifacts and geometrical distortion, *Med. Phys.*, 31(5) 1093-1104
- [Olding *et al.*, 2010]** Olding T, Holmes O and Schreiner L J. 2010. Cone beam optical computed tomography for gel dosimetry I: scanner characterization, *Phys. Med. Biol.*, 55, 2819-2840
- [Olding *et al.*, 2011]** Olding T and Schreiner L J. 2011. Cone-beam optical computed tomography for gel dosimetry II: imaging protocols. *Phys Med Biol*, 56, 1259–79.
- [Oshiro *et al.*, 2010]** Oshiro Y, Aruga T, Tsuboi K, Marino K, Hara R, Sanayama Y and Itami J. 2010. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors at the pulmonary hilum, *Strahlenther Onkol.*, 186, 274–279
- [Palma *et al.*, 2010]** Palma D A, Senan S, Haasbeek C J, Verbakel W, Vincent A and Lagerwaard F. 2010. Radiological and clinical pneumonitis after stereotactic lung radiotherapy: a matched analysis of three-dimensional conformal and volumetric-modulated arc therapy techniques, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 80(2) 506–513
- [Papanikolaou *et al.*, 1993]** Papanikolaou N, Mackie T R, Meger-Wells C, Gehring M and Reckwerdt P. 1993. Investigation of the convolution method for polyenergetic spectra, *Med. Phys.*, 20(5) 1327-1336
- [Pearce *et al.*, 2012]** Pearce M S, Salotti J A, Little M P, McHugh K, Lee C, Pyo Kim K, Howe N L, Ronckers C M, Rajaraman P, Craft A W, Parker L and Berrington de González A. 2012. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study, published online: DOI:10.1016/S0140- 6736(12)60815-0
- [Pelowitz, 2005]** Pelowitz D B. 2005 MCNPX user's manual version 2.5., Los Alamos National Laboratory
- [Penev and Mequanint, 2015]** Penev K I and Mequanint K. 2015. Methylthymol blue in Fricke gels, *J. Phys: Conf. Ser.*, 573, 012030
- [Penev *et al.*, 2017]** Penev K I, Mequanint K. 2017. Multifactorial study and kinetics of signal development in Ferrous-Methylthymol Blue-Gelatin gel dosimeters, *Med Phys.*, 44(5) 1948–57
- [Pennington, 2014]** Pennington A. 2014. Comparison of treatment plans calculated using RayTracing and Monte-Carlo algorithms for lung cancer patients having undergone radiotherapy with Cyberknife. Thèse, Floride (USA).
- [Petti *et al.*, 2006]** Petti P L, Chuang C F, Smith V and Larson D A. 2006. Peripheral doses in CyberKnife radiosurgery, *Med. Phys.*, 33, 1770
- [Peulen *et al.*, 2011]** Peulen H, Karlsson K, Lindberg K, Tullgren O, Baumann P, Lax I, Lewensohn R and Wersäll P. 2011. Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy, *Rad. Onc.*, 201, 260–266

**[Pottern *et al.*, 1990]** Pottern L M, Kaplan M M, Larsen P R, Silva J E, Koenig R J, Lubin J H, Stovall M and Doice J D. 1990. Thyroid nodularity after childhood irradiation for lymphoid hyperplasia: a comparison of questionnaire and clinical findings, *J. Clin. Epidemiol.*, 43(5) 449-460

**[Preston *et al.*, 2007]** Preston D L, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K and Kodama K. 2007. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998, *Radiat. Res.*, 168(1) 1-64

**[Purdy, 2008]** Purdy J A. 2008. Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques, *Health Physics*, 95(5)

**[Qi *et al.*, 2017]** Qi Y, He L, Wang Z, Liu Y, Huo W, Xu X G and Chen Z. 2017. Evaluation of secondary dose and cancer risk for out-of-field organ in esophageal cancer IMRT in a Chinese hospital using ATOM phantom measurements, *Rad. Prot. Dosimetry*, 177(4) 389-396

**[Ramsey *et al.*, 2006]** Ramsey C R, Seibert R, Mahan S L, Desai D and Chase D. 2006. Out-of-field dosimetry measurements for a helical tomotherapy system, *J. Applied Clin. Med. Phys.*, 7(3)

**[Rancati *et al.*, 2003]** Rancati T, Ceresoli G L, Gagliardi G, Schipani S and Cattaneo G M. 2003. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study, *Rad. Onc.*, 67, 275-283

**[Rapport INCa, 2014]** Institut National du Cancer. 2014. Les cancers en France en 2013. Collection état des lieux et des connaissances.

**[Rapport INCa, 2018]** Institut National du Cancer. 2018. Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données.

**[Rapport IRSN PRP-HOM/SDE n°2013-010]** Mise au point d'un protocole dosimétrique pour la détermination des FOC dans les mini-faisceaux utilisés en radiothérapie. Rapport IRSN PRP-HOM/SDE n°2013-010.

**[Rapport RG21, 2013]** Grall Y. 2013. Rapport du Groupe de Réflexion sur l'Energie et l'Environnement au 21<sup>ème</sup> siècle : Rencontres « Nucléaire, Rayonnements et Santé ».

**[Rapport SFPM 27, 2010]** Société Française de Physique Médicale. 2010. Recommandations pour la mise en service et l'utilisation d'un système de planification de traitement en radiothérapie (TPS).

**[Rapport SFRO, 2007]** Société Française de Radiothérapie Oncologique. 2007. Guide des procédures de radiothérapie externe.

**[Rapport UNSCEAR, 1993]** Rapport de United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR. 1993. United Nations, New York

**[Rapport UNSCEAR, 2006]** Rapport de United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR. 2006. United Nations, New York

**[Reft *et al.*, 2006]** Reft C S, Runkel-Muller R and Myrathopoulos L. 2006. In vivo and phantom measurements of the secondary photon and neutron doses for prostate patients undergoing 18 MV IMRT, *Med. Phys.*, 33, 3734-42

**[Rodriguez *et al.*, 2013]** Rodriguez M, Sempau J and Brualla L. 2013. PRIMO: A graphical environment for the Monte Carlo simulation of Varian and Elekta Linacs, *Strahlenther. Onkol.*, 189 (10), 881-886

**[Rogers *et al.*, 2009]** Rogers D W, Walters B and Kawrakow I. 2009. BEAMnrc User's Manual, National Research Council of Canada Report PIRS-0509(A) revL

**[Ron *et al.*, 1989]** Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M and Boice J D, Jr. 1989. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood, *Radiat. Res.*, 120(3) 516-531

**[Ron, 2003]** Ron E. 2003. Cancer risks from medical radiation, *Health Phys.*, 85(1) 47-59

**[Rossi and Kellerer, 1972]** Rossi H H and Kellerer A M. 1972. Radiation Carcinogenesis at Low Doses, *Science*, 175(4018) 200-202

**[Rowe *et al.*, 2012]** Rowe B P, Boffa D J, Wilson L D, Kim A W, Detterbeck F C and Decker R H. 2012. Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors, *J. Thorac. Oncol.*, 7(9) 1394-9

**[Salvat *et al.*, 2008]** Salvat F, Fernández-Varea J M, and Sempau J. 2008. Penelope-2008: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport, *Workshop Proceedings*

**[Salvat *et al.*, 2009]** Salvat F, and Fernández-Varea J M. 2009. Overview of physical interaction models for photon and electron transport used in Monte Carlo codes, *Metrologia*, 46(2) S112-38

**[Salvat, 2015]** Salvat F. 2015. "Penelope-2014: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport" *Workshop Proceedings*, Barcelona, Spain 29 June-3 July 2015, Nuclear Energy Agency no. 6416, OECD, Paris, France

**[Santin *et al.*, 2003]** Santin G, Strul D, Lazaro D, Simon L, Krieguer M, Vieira Martins M and Breton V. 2003. GATE, a Geant4-based simulation platform for PET integrating movement and time management, *IEEE 2002 NSS/MIC*, Norfolk, United States. pp. 1516-1521.

**[Schneider, 2009]** Schneider U. 2009. Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula, *Med. Phys.*, 36(4) 1138-1143

**[Schneider *et al.*, 2005]** Schneider U, Zwahlen D, Ross D and Kaser-Hotz B. 2005. Estimation of radiation-induced cancer from three-dimensional dose distributions: concept of organ equivalent dose, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 61(5) 1510-1515

**[Schneider *et al.*, 2006]** Schneider U, Lomax A, Pемler P, Besserer J, Ross D, Lombriser N and Kaser-Hotz B. 2006. The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence, *Strahlenther Onkol.*, 182, 647-52

**[Schneider *et al.*, 2014]** Schneider U, Hälgl R A, Hartmann M, Mack A, Storelli F, Joosten A, Möckli R and Besserer J. 2014. Accuracy of out-of-field dose calculation of tomotherapy and Cyberknife treatment planning systems: A dosimetric study, *Z. Med. Phys.*, 24, 211-215

**[Schreiner, 2004]** Schreiner J L. 2004. Review of Fricke gel dosimeters, *J. Phys.: Conf. Ser.*, 3, 9-21

**[Schreiner, 2017]** Schreiner J L. 2017. Reviewing three dimensional dosimetry: basics and utilization as presented over 17 Years of DosGel and IC3Ddose, *J. Phys.: Conf. Ser.*, 847, 012001

**[Schreiner *et al.*, 2010]** Schreiner J L, Olding T and McAuley K B. 2010. Polymer gel dosimetry, *J. Phys.: Conf. Ser.*, 250, 012014

**[Sempau *et al.*, 2011]** Sempau J, Badal A and Brualla L. 2011. A PENELOPE-based system for the automated Monte Carlo simulation of clinacs and voxelized geometries—application to far- from-axis fields, *Med. Phys.*, 38, 5887–5895

**[Seong *et al.*, 2016]** Seong K M, Seo S, Lee D, Kim M-J, Lee S-S, Park S and Jin Y W. 2016. Is the linear no-threshold dose-response paradigm still necessary for the assessment of health effects of low dose radiation?, *Korean Med. Sci.*, 31, S10-23

**[Shah *et al.*, 2008]** Shah A P, Langen K M, Ruchala K J, Cox A, Kupelian P A and Meeks S L. 2008. Patient dose from megavoltage computed tomography imaging, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 70(5) 1579–87

**[Sharma *et al.*, 2006]** Sharma D S, Animesh, Deshpande S S, Phurailatpam R D, Deshpande D D, Shrivastava S K and Dinshaw K A. 2006. Peripheral dose from uniform dynamic multileaf collimation fields: implications for sliding window intensity-modulated radiotherapy, *Brit. J. of Rad.*, 79, 331–335

**[Sheikh-Bagheri *et al.*, 2006]** Sheikh-Bagheri D, Kawrakow I, Walters B and Rogers D. 2006. Monte Carlo simulations: Efficiency improvement techniques and statistical considerations, 2006 AAPM Summer School, *Med. Phys.*, 71-91

**[Shore *et al.*, 1985]** Shore RE, Woodard E, Hildreth N, Dvoretzky P, Hempelmann L and Pasternack B. 1985. Thyroid tumors following thymus irradiation, *J. Natl. Cancer Inst.*, 74(6) 1177-84

**[Shore *et al.*, 2003]** Shore R E, Moseson M, Harley N and Pasternack B S. 2003. Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (*Tinea capitis*), *Health Phys.*, 85(4) 404-408

**[Shultz *et al.*, 2014]** Shultz D B, Trakul N, Maxim P G, Diehn M and Loo B W, Jr. 2014. Vagal and recurrent laryngeal neuropathy following stereotactic ablative radiation therapy in the chest, *Pract. Radiat. Oncol.*, 4, 272–278

**[Siegel *et al.*, 2012]** Siegel R L, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Spillers Cannady R, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A and Ward E. 2012. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012, *Ca. Cancer J. Clin.*, 62, 220-241

**[Siegel *et al.*, 2016]** Siegel R L, Miller K D and Jemal A. 2016. Cancer Statistics, 2016, *CA Cancer J. Clin.*, 66, 7-30

**[Siiskonen, 2016]** Siiskonen T. 2016. Imaging doses in radiotherapy, Workshop Risk of secondary cancer following radiotherapy, Stockholm, disponible à : <http://www.crpr-su.se/smn/program.html>

**[Song *et al.*, 2010]** Song C H, Pyo H, Moon S H, Kim T H, Kim D W and Cho K H. 2010. Treatment-related pneumonitis and acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with chemotherapy and helical tomotherapy, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 78(3) 651–658

**[Song *et al.*, 2013]** Song J H, Shin H-J, Kay C S, Chae S-M and Hyun S. 2013. Comparison of dose calculations between pencil-beam and Monte Carlo algorithms of the iPlan RT in arc therapy using a homogenous phantom with 3DVH software, *Radiat. Oncol.*, 8, 284

**[Stathakis *et al.*, 2007]** Stathakis S, Li J and Ma C C. 2007. Monte Carlo determination of radiation-induced cancer risks for prostate patients undergoing intensity-modulated radiation therapy, *J. Applied Clin. Med. Phys.*, 8(4)

- [Stauder *et al.*, 2011]** Stauder M C, Macdonald O K, Olivier K R, Call J A, Lafata K, Mayo C S, Miller R C, Brown P D, Bauer H J and Garces Y I. 2011. Early pulmonary toxicity following lung stereotactic body radiation therapy delivered in consecutive daily fractions, *Rad. Onc.*, 99, 166–171
- [Stern, 1999]** Stern R L. 1999. Peripheral dose from a linear accelerator equipped with multileaf collimation. *Med. Phys.*, 26, 559
- [Sterpin *et al.*, 2007]** Sterpin E, Tomsej M, De Smedt B, Reynaert N and Vynckier S. 2007. Monte Carlo evaluation of the AAA treatment planning algorithm in a heterogeneous multilayer phantom and IMRT clinical treatments for an Elekta SL25 linear accelerator, *Med. Phys.*, 3(5) 1665-1677
- [Sterzing *et al.*, 2009]** Sterzing F, Uhl M, Hauswald H, Schubert K, Sroka-Perez G, Chen Y, Lu W, Mackie R, Debus J, Herfarth K and Oliveira G. 2009. Dynamic jaws and dynamic couch in helical tomotherapy, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 76(4) 1266-73
- [Stokkevåg *et al.*, 2015]** Stokkevåg C H, Engeseth G M, Hysing L B, Ytre-Hauge K S, Ekanger C and Muren L P. 2015. Risk of radiation-induced secondary rectal and bladder cancer following radiotherapy of prostate cancer, *Acta Onc.*, 54(9) 1317-1325
- [Stovall *et al.*, 1995]** Stovall M, Blackwell C R, Cundiff J, Novack D H, Palta J R, Wagner L K, Webster E W and Shalek R J. 1995. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36, *Med. Phys.*, 22(1)
- [Sugie *et al.*, 2015]** Sugie C, Manabe Y, Hayashi A, Murai T, Takaoka T, Hattori Y, Iwata H, Takenaka R and Shibamoto Y. 2015. Efficacy of the dynamic jaw mode in helical tomotherapy with static ports for breast cancer, *Technol. Cancer Res. Treat.*, 14(4) 459–465
- [Taddei *et al.*, 2013]** Taddei P J, Jalbout W, Howell R M, Khater R, Geara F, Homann K and Newhauser W D. 2013. Analytical model for out-of-field dose in photon craniospinal irradiation, *Phys. Med. Biol.*, 58(21) 7463–7479
- [Taylor *et al.*, 2010]** Taylor M L, McDermott L N, Johnston P N, Haynes M, Ackerly T, Kron T and Franich R D. 2010. Stereotactic fields shaped with a micro-multileaf collimator: systematic characterization of peripheral dose, *Phys. Med. Biol.*, 55, 873-881
- [Tien *et al.*, 2014]** Tien C J, Lee S-W and Dieterich S. 2014. Estimated clinical impact of fractionation scheme and tracking method upon imaging dose in Cyberknife robotic radiosurgery, *Austin J. Nucl. Med. Radiother.*, 1(1) 5
- [Timmerman *et al.*, 2006]** Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, Ewing M, Abdulrahman R, DesRosiers C, Williams M and Fletcher J. 2006. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer, *J. Clin. Onc.*, 24(30) 4833-4839
- [Travis *et al.*, 2002]** Travis L B, Gospodarowicz M, Curtis R E, Clarke E A, Andersson M, Glimelius B, Joensuu T, Lynch C F, van Leeuwen F E, Holowaty E, Storm H, Glimelius I, Pukkala E, Stovall M, Fraumeni J F, Jr., Boice J D, Jr. and Gilbert E. 2003. Lung Cancer Following Chemotherapy and Radiotherapy for Hodgkin's Disease, *J. Nat. Cancer Inst.*, 94(3)
- [Travis *et al.*, 2012]** Travis L B, Ng A K, Allan J M, Pui C H, Kennedy A R, Xu W G, Purdy J A, Applegate K, Yahalom J, Constine L S, Gilbert E S and Boice J D Jr. 2012. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy, *JNCI*, 104(5)

**[Tubiana, 2009]** Tubiana M. 2009. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review, *Rad. Onc.*, 91, 4–15

**[Tucker *et al.*, 1987]** Tucker M A, D'Angio G J, Boice J D Jr, Strong L C, Li F P, Stovall M, Stone B J, Green D M, Lombardi F, Newton W, *et al.* 1987. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children, *N. Engl. J. Med.*, 317(10) 588-93

**[Tucker *et al.*, 1991]** Tucker M A, Jones P H, Boice J D, Jr., Robison L L, Stone B J, Stovall M, Jenkin R D, Lubin J H, Baum E S, Siegel S E, *et al.* 1991. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer, The Late Effects Study Group, *Cancer Res.*, 51(11) 2885-2888

**[Tukenova *et al.*, 2010]** Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, Guérin S, Pacquement H, Aouba A, Hawkins M, Winter D, Bourhis J, Lefkopoulos D, Diallo I and de Vathaire F. 2010. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer, *J. Clin. Onc.*, 28(8) 1308-1315

**[Van den Heuvel *et al.*, 2012]** Van den Heuvel F, Defraene D, Crijns W and Bogaerts R. 2012. Out-of-field contributions for IMRT and volumetric modulated arc therapy measured using gafchromic films and compared to calculations using a superposition/convolution based treatment planning system, *Rad. Onc.*, 105, 127-132

**[Vassiliev *et al.*, 2010]** Vassiliev O N, Wareing T A, McGhee J, Failla G, Salehpour M R and Mourtada F. 2010. Validation of a new grid-based boltzmann equation solver for dose calculation in radiotherapy with photon beams, *Phys. Med. Biol.*, 58(23), 581-98

**[Venselaar *et al.*, 2001]** Venselaar J, Welleweerd H and Mijnheer B. 2001. Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems, *Rad. Onc.*, 60, 191-201

**[Verhaegen and Seuntjeuns, 2003]** Verhaegan F and Seuntjens J. 2003. Monte Carlo modelling of external radiotherapy photon beams, *Phys. Med. Biol.*, 48, R107-64

**[Villarreal-Barajas *et al.*, 2014]** Villarreal-Barajas E J and Khan R F H. 2014. Energy response of EBT3 radiochromic films: Implications for dosimetry in kilovoltage range, *J. of App. Clin. Med. Phys.*, 15(1) 331-8

**[Waddington and McKenzie, 2004]** Waddington S P and McKenzie A L. 2004. Assessment of effective dose from concomitant exposure required in verification of the target volume in radiotherapy, *Br. J. Radiol.*, 77, 557–61

**[Wakeford, 2013]** Wakeford R. 2013. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation: a review, *J. Radiol. Prot.*, 33 (1) 1-25

**[Wang *et al.*, 2017]** Wang K, Eblan M J, Deal A M, Lipner M, Zagar T M, Wang Y, Mavroidis P, Lee C B, Jensen B C, Rosenman J G, Socinski M A, Stinchcombe T E and Marks L B. 2017. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy, *J. Clin. Onc.*, 35

**[Wilcox *et al.*, 2010]** Wilcox E E, Daskalov G M, Lincoln H, Shumway R C, Kaplan B M and Colasanto J M. 2010. Comparison of planned dose distributions calculated by Monte Carlo and Ray-Trace algorithms for the treatment of lung tumors with Cyberknife: a preliminary study in 33 patients, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 77(1) 277-284

- [Wolden *et al.*, 1998]** Wolden S L, Lamborn K R, Cleary S F, Tate D J and Donaldson S S. 1998. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease, *J. Clin. Oncol.*, 16(2) 536-44
- [Wolodzko *et al.*, 1999]** Wolodzko J G, Marsden C and Appleby A. 1999. CCD imaging for optical tomography of gel radiation dosimeters, *Med. Phys.*, 26, 2508-13
- [Wu *et al.*, 2003]** Wu K-L, Jian K-L, Qian H, Wang L-J, Yang H-J, Fu X-L and Zhao S. 2003. Three dimensional conformal radiotherapy for locoregionally recurrent lung carcinoma after external beam radiation: a prospective phase I-II clinical trial, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 57(5) 1345-1350
- [Wu *et al.*, 2013]** Wu V W C, Tam K and Tong S. 2013. Evaluation of the influence of tumor location and size on the difference of dose calculation between Ray Tracing and Fast Monte Carlo algorithm in stereotactic body radiotherapy of non-small cell lung cancer using Cyberknife, *J. Applied Clin. Med. Phys.*, 14(5) 68-78
- [Xia *et al.*, 2006]** Xia T, Li H, Sun Q, Wang Y, Fan N, Yu Y, Li P and Chang J Y. 2006. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer, *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 66(1) 117-125
- [Xu and Wu, 2010]** Xu Y and Wu C S. 2010. Sensitivity calibration procedure in optical-CT scanning of BANG 3 polymer gel dosimeters, *Med Phys.*, 37(2) 861-8
- [Xu *et al.*, 2004]** Xu Y, Wu C S and Maryanski M J. 2004. Performance of a commercial optical CT scanner and polymer gel dosimeters for 3-D dose verification, *Med. Phys.*, 31(11) 3024-33
- [Xu *et al.*, 2008]** Xu X G, Bednarz B and Paganetti H. 2008. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction, *Phys. Med. Biol.*, 53, R193-R241
- [Yamashita *et al.*, 2007]** Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Koyanagi H, Tago M, Igaki H, Shiraishi K, Sasano N and Ohtomo K. 2007. Exceptionally high incidence of symptomatic grade 2-5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors, *Rad. Onc.*, 2(21)
- [Yang, 2016]** Yang L. 2016. Low Level Radiation on Human Health, Submitted as coursework for PH241, Stanford University, Winter 2016. Disponible à : <http://large.stanford.edu/courses/2016/ph241/yang1/>
- [Zabel-du Bois *et al.*, 2009]** Zabel-du Bois A Z, Huber P, Debus J and Zabel S M. 2009. Fractionated stereotactic radiotherapy for optic nerve gliomas, *J. Bras. Neurochirurg.*, 20 (2) 187-191
- [Zhang *et al.*, 2015]** Zhang X, Shin Y K, Zheng Z, Zhu L and Lee I J. 2015. Risk of radiation-induced pneumonitis after helical and static-port tomotherapy in lung cancer patients and experimental rats, *Rad. Onc.*, 10-195
- [Zhao *et al.*, 2017]** Zhao J, Yorke E D, Li L, Kavanagh B D, Li X A, Das S, Miften M, Rimner A, Campbell J, Xue J, Jackson A, Grimm J, Milano M T and Kong F-M. 2017. Simple factors associated with radiation-induced lung toxicity after Stereotactic Body Radiation Therapy of the thorax: A pooled analysis of 88 studies, *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, 95(5) 1357-1366
- [Zimmermann *et al.*, 2006]** Zimmermann F B, Geinitz H, Schill S, Thamm R, Nieder C, Schratzenstaller U and Molls M. 2006. Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC), *Acta Onc.*, 45, 796-801

**[Zorlu *et al.*, 2013]** Zorlu F, Dugel G, Ozyigit G, Hurmuz P, Cengiz M, Yildiz F, Akyol F and Gurkaynak M. 2013. Determination of gonad doses during robotic stereotactic radiosurgery for various tumor sites, *Med. Phys.*, 40, 041703

**[Zytkovicz *et al.*, 2007]** Zytkovicz A, Daftari I, Phillips T L, Chuang C F, Verhey L and Petti P L. 2007. Peripheral dose in ocular treatments with CyberKnife and Gamma Knife radiosurgery compared to proton radiotherapy, *Phys. Med. Biol.*, 52(19)



# VALORISATION DE LA THÈSE

## PUBLICATIONS

Huet C, Colnot J and Clairand I. 2017. Preliminary investigation of the dosimetric properties of ClearView™ dosimeter. J. Phys.: Conf. Ser., 847:012015.

Colnot J, Huet C and Clairand I. 2017. Characterisation of TruView™: a new 3-D reusable radiochromic MethylThymolBlue™ based gel dosimeter for ionising radiations. J. Phys.: Conf. Ser., 847:012017.

Colnot J, Huet C, Gschwind R and Clairand I. 2018. Characterisation of two new radiochromic gel dosimeters TruView™ and ClearView™ in combination with the Vista™ optical CT scanner: A feasibility study. Phys. Med., 52, 154–164.

Colnot J, Garnier G, Zefkili S, Dumas J L, Gschwind R and Huet C. 2019. Development of an experimental 3-D tool based on radiochromic films to determine normal tissue doses in external radiotherapy. J. Phys.: Conf. Ser., 1305:012054.

Colnot J, Barraux V, Loiseau C, Berejny P, Batalla A, Gschwind R, Huet C. 2019. A new Monte Carlo model of a Cyberknife® system for the precise determination of out-of-field doses. Phys. Med. Biol., In press, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab38e5>

## COMMUNICATIONS ORALES ET AFFICHÉES

IC3DDose (Galveston, TX, USA) – Novembre 2016 : Colnot J, Huet C and Clairand I. Characterisation of TruView™: a new 3-D reusable radiochromic MethylThymolBlue™ based gel dosimeter for ionising radiations, *Oral*

SFPM (Lyon, France) – Juin 2017 : Colnot J, Huet C and Clairand I. Caractérisation de TruView™ MTB : un nouveau gel radiochromique 3D, *Oral*

SFPM (Toulouse, France) – Juin 2018 : Colnot J, Garnier G, Zefkili S, Dumas J-L, Gschwind R and Huet C. Développement d'un outil de détermination expérimentale 3D de la dose délivrée aux tissus sains en radiothérapie externe, *Poster*

IC3DDose (Shanghai, Chine) – Septembre 2018 : Colnot J, Garnier G, Zefkili S, Dumas J L, Gschwind R and Huet C. Development of an experimental 3-D tool based on radiochromic films to determine normal tissue doses in external radiotherapy, *Oral*

SFPM (Angers, France) – Juin 2019 : Colnot J, Chiavassa S, Delpon G and Huet C. Contrôles prétraitements personnalisés en stéréotaxie intracrânienne mettant en œuvre la dosimétrie par gel et l'impression 3D de fantôme : étude de faisabilité, *Oral*

SFPM (Angers, France) – Juin 2019 : Colnot J, Barraux V, Loiseau C, Berejny P, Batalla A, Gschwind R and Huet C. Doses aux tissus sains délivrées lors d'un traitement stéréotaxique pulmonaire au Cyberknife : une application de deux méthodes de détermination dosimétrique, *Oral*

AAPM (San Antonio, TX, USA) – Juillet 2019 : Colnot J, Barraux V, Loiseau C, Batalla A, Gschwind R and Huet C. 3-D Validation of a Monte-Carlo model of a Cyberknife system dedicated to the determination of out-of-field doses, *Oral*

## **ENSEIGNEMENT**

Au sein du Master 2 de Radiophysique Médicale, Université Paris-Saclay

### 2017-2018

« Les sources radioactives internes scellées utilisées en curiethérapie : Mode de spécification et Dosimétrie », *Volume horaire : 3h30*

« TD de révision de Dosimétrie pour le concours du DQPRM », *Volume horaire : 6h*

### 2018-2019

« Les sources radioactives internes scellées utilisées en curiethérapie : Mode de spécification et Dosimétrie », *Volume horaire : 3h30*

« Distribution de la dose absorbée dans un milieu : Faisceaux de photons de haute énergie - Modèles de calcul de la dose absorbée », *Volume horaire : 3h30*

« TD de révision de Dosimétrie pour le concours du DQPRM », *Volume horaire : 6h*

# FORMATIONS ET SEMINAIRES SUIVIS

## ECOLE DOCTORALE

« MOOC : Des particules aux étoiles »

« Initiation au calcul et à la propagation des incertitudes »

« Dealing with scientific literature: efficient reading and good note taking habit »

« Introduction à l'éthique de la recherche et intégrité scientifique »

## UNIVERSITE INTERNE IRSN

2017 :

« Construire, développer, utiliser un réseau professionnel » (ABG Association Bernard Grégory)

2018 :

« Elaborer, construire, rédiger son mémoire de thèse » (ABG)

2019 :

« Connaissance de l'entreprise, réussir son insertion post-thèse » (ABG)

2017 - 2018 - 2019 :

Séminaires des Journées des Thèses IRSN





**Titre :** Risques de complications associés à la radiothérapie externe : étude comparative des doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie

**Mots clés :** radiothérapie avancée ; dosimétrie 3D ; simulations Monte-Carlo ; doses aux tissus sains

**Résumé :** Les techniques modernes de radiothérapie externe permettent de délivrer précisément la dose à la tumeur. Ce gain en précision se fait cependant au prix de l'irradiation d'un volume plus important de tissus sains alors susceptibles de développer des lésions radio-induites. Aujourd'hui, les risques de complications représentent un enjeu sociétal important, car l'efficacité des traitements permet aux patients une espérance de vie plus longue, augmentant ainsi la probabilité d'effets secondaires à moyen et à long terme. Cependant, l'estimation des risques est conditionnée par une connaissance précise des doses délivrées aux organes sains, directement corrélées aux risques de complications. Ces doses restent encore méconnues, car renseignées de manière incomplète et imprécise par les systèmes de planification de traitement (TPS). Dans ce contexte, l'objectif de la thèse est d'évaluer avec précision les doses délivrées aux tissus sains par les techniques avancées de radiothérapie. D'une part, une étude comparative des doses délivrées aux tissus sains par différentes techniques avancées a été réalisée et, d'autre part, les performances, en termes d'évaluation des doses aux tissus sains des algorithmes des TPS ont été évaluées. Des méthodes numériques et expérimentales ont donc été développées. Tout d'abord, un modèle Monte-Carlo

PENELOPE de l'accélérateur Cyberknife a été étendu et validé en 1D et 2D pour l'évaluation des doses hors champ. Ce modèle a ensuite été utilisé pour déterminer les doses délivrées aux tissus sains lors d'un traitement de la région pulmonaire. Cette étude a ainsi permis de fournir des données d'entrée pour les modèles de risque et enfin, de mettre en évidence l'apport en précision de la simulation Monte-Carlo détaillée par rapport au TPS. De plus, un outil expérimental de reconstruction de la dose en 3D à partir de mesures par films radiochromiques a été développé. Un protocole de dosimétrie par gel dosimétrique a également été mis en place. Après validation en 2D et en 3D, l'outil de reconstruction a été mis en œuvre pour comparer les doses délivrées aux tissus sains par trois techniques de radiothérapie (conformationnelle, VMAT et tomothérapie) pour un traitement rénal pédiatrique. Bien que les techniques avancées offrent une excellente conformation, les tissus sains reçoivent des doses jusqu'à 3 fois plus élevées en comparaison avec la radiothérapie conformationnelle. La tomothérapie, disposant d'un blindage supplémentaire, épargne mieux les tissus que le VMAT. Finalement, contrairement à Eclipse™, le TPS de la tomothérapie détermine précisément des doses délivrées jusqu'à 30 cm du champ.

**Title:** Complications risk related to external radiotherapy: comparative study of doses delivered to healthy tissues by cutting-edge radiotherapy techniques

**Keywords:** advanced radiotherapy; 3-D dosimetry; Monte-Carlo simulations; normal tissue doses

**Abstract:** Advanced radiotherapy techniques enable highly conformal dose distribution to the tumor. This higher precision is made at the cost of an increased tissue volume receiving low doses. The exposed organs are then susceptible to develop radio-induced lesions. Nowadays, risks of complications represent an important societal challenge as survival rates are increasing due to treatment efficacy and therefore the risk for a subsequent effect also increases. However, risk assessment requires a precise knowledge of the doses delivered to healthy organs, directly correlated to the risk of complications. Those doses are still unknown as calculated incorrectly by the treatment planning systems (TPS). Within this context, this thesis aims at precisely determining the doses delivered to normal tissues by advanced radiotherapy techniques. On the one hand, a comparative study of the doses delivered by different modern techniques was performed and on the other hand, the performance of the TPS dose computation algorithms was evaluated in terms of healthy tissue doses. Thus, numerical and experimental tools have been developed in this work. First, a PENELOPE Monte-Carlo model of a

CyberKnife system has been extended and validated in 1-D and 2-D to determine out-of-field doses. This model was then used to evaluate the doses delivered to healthy tissue by a pulmonary treatment. This study provides requisite dosimetric data to evaluate the risks associated to the treatment and finally, it highlights the important precision of detailed Monte-Carlo simulation in comparison with the TPS. Moreover, an experimental 3-D reconstruction tool was developed thanks to radiochromic film measurements. A protocol of gel dosimetry was also established. After 2-D and 3-D validation, the 3-D tool was applied to compare the doses delivered by three radiotherapy techniques (conformational, VMAT and tomotherapy) in a pediatric renal treatment. While advanced techniques deliver highly conformal dose distribution, the doses to organs located at distance of the target are considerably increased up to a factor 3 in comparison with conformal radiotherapy. The tomotherapy spares the healthy tissues compared to VMAT due to its additional shielding. Finally, unlike Eclipse™, the TPS Tomotherapy enables a precise dose evaluation up to 30 cm from the field edge.

