



# Quantification du mouvement des tumeurs pulmonaires et optimisation de leurs traitements

Milovan Savanovic

## ► To cite this version:

Milovan Savanovic. Quantification du mouvement des tumeurs pulmonaires et optimisation de leurs traitements. Cancer. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASL042 . tel-03714851

**HAL Id: tel-03714851**

**<https://theses.hal.science/tel-03714851>**

Submitted on 6 Jul 2022

**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.

Quantification du mouvement des tumeurs  
pulmonaires et optimisation de leurs  
traitements

*Quantification of lung tumor motion and  
optimization of their treatment*

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

École doctorale n°582 : cancérologie, biologie, médecine, santé (CBMS)  
Spécialité de doctorat : Recherche clinique, innovation technologique,  
santé publique

Unité de recherche : Service d'Oncologie-Radiothérapie, Hôpital Tenon, GHEP  
Réfèrent : Faculté de médecine

**Thèse présentée et soutenue à Paris, le 07 Juin 2021, par**

**Milovan SAVANOVIĆ**

**Composition du Jury**

**Behzad SHARIAT**

Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1

Président

**Luc SIMON**

Physicien médical, HDR, Institut universitaire  
du Cancer de Toulouse – Oncopole,  
Université Paul Sabatier, Toulouse 3

Rapporteur & Examineur

**Jean-Yves GIRAUD**

Physicien médical, HDR, CHU  
Grenoble/RSRM, Université Grenoble Alpes

Rapporteur & Examineur

**Philippe GIRAUD**

PU-PH, Hôpital Européen Georges-Pompidou  
HEGP, Université Paris Descartes

Examineur

**Direction de la thèse**

**Florence HUGUET**

PU-PH, Hôpital Tenon AP-HP, Sorbonne  
Université

Directrice de thèse

**Jean-Noël FOULQUIER**

Physicien médical, Hôpital Tenon, AP-HP,  
Sorbonne Université

Co-Encadrant & Examineur

**Catherine JENNY**

Physicienne médicale, Hôpital Pitié-  
Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université

Invitée

**Myriam AYADI – ZHARA**

Physicienne médicale, CLCC Léon Berard

Invitée

**Titre :** Quantification du mouvement des tumeurs pulmonaires et optimisation de leurs traitements.

**Mots clés :** Cancer pulmonaire, mouvement tumoral, vitesse tumorale, stabilité tumorale.

**Résumé :** Ce travail basé sur les mouvements respiratoires de 70 patients a pour objectif d'évaluer le sens, la direction, la vitesse et l'amplitude du mouvement des tumeurs pulmonaires traitées en condition stéréotaxiques (SBRT), afin de pouvoir déterminer la technique de traitement la plus adéquate.

Les images dynamiques (4D) obtenues pendant les cycles respiratoires nous ont permis d'observer et analyser le mouvement des tumeurs en fonction de leur localisation dans les poumons. Le mouvement dans les lobes inférieurs est prédominant dans la direction cranio-caudale (CC) avec ou sans hystérésis avec un déplacement maximal de 24 mm. Dans les lobes supérieurs, les mouvements sont plus complexes : elliptique, diagonal (plan x, y) et antéro-postérieur (AP), avec un déplacement maximal de 10.1 mm. Les vitesses de déplacement sont plus élevées dans le lobe inférieur par rapport au lobe supérieur, où la vitesse de la tumeur est plus grande dans la région centrale, en particulier dans le poumon gauche (44 mm/s). Sur un cycle, la vitesse de la tumeur varie selon les phases et passe par un minimum où l'accélération est nulle sur plusieurs phases (4 - 5 phases en expiration). La vitesse de la tumeur va déterminer le choix de la technique.

Dans le cas d'une vitesse tumorale  $> 25$  mm/s, sans plage de phases stables (accélération non nulle), la vitesse de la tumeur change pendant le cycle respiratoire et dépend de la phase. Dans certaines phases, la vitesse de la tumeur peut être supérieure à la vitesse des lames du collimateur multi-lames (MLC) et peut, à son tour, introduire une incertitude géométrique supplémentaire pendant l'administration du traitement. Dans ce cas, le traitement doit porter sur l'ITV, de manière à intégrer tous les déplacements de la tumeur durant le cycle respiratoire.

Si vitesse de la lésion est  $< 25$  mm/s, sans phase stable, nous pouvons utiliser la technique de *tracking* à condition que la vitesse de la tumeur ne dépasse pas la vitesse du MLC.

Quand la vitesse de la lésion reste faible ( $< 5$  mm/s) et constante (accélération nulle) durant quelques phases (40% du cycle) la technique de *gating* semble la plus adaptée.

L'objectif est de diminuer le volume du PTV. Dans le parenchyme pulmonaire, le traitement sur l'ITV, génère un volume traité plus important et de faible densité ce qui entraîne une augmentation du nombre d'UM et de la dose aux OARs.

Pour diminuer le volume traité, et limiter à la fois l'importance de la densité et le mouvement des OARs, nous avons évalué la capacité de l'accélérateur Truebeam STx à irradier selon les techniques *gating* basées sur la phase ou l'amplitude, avec des faisceaux 6 MV FFF (IQ : 0,63). En délivrant les doses en mode *gated* et non-*gated*, nous avons trouvé que le facteur de constance du faisceau ne dépasse pas 1,4%. Cette valeur est inférieure à la valeur de 2% recommandée par l'AAPM TG 142. L'écart de dose entre les résultats planifiés et mesurés avec une chambre d'ionisation PinPoint (PTW), dans les deux modes (phase and amplitude) est inférieur à 3% pour une respiration régulière et de 7% pour une respiration irrégulière.

Pour conclure, les tumeurs pulmonaires en SBRT possédant des phases stables dans le cycle respiratoire peuvent être traitées en mode *gating* : en mode phase, sur des phases de 30 à 60% ou en mode amplitude avec un seuil de l'ordre du tiers de l'amplitude maximale. En respiration régulière, le mode amplitude assure un facteur d'utilisation de faisceau élevé (53%) plus élevé qu'en mode phase. En respiration irrégulière, le mode phase paraît le plus adéquat si le niveau d'irrégularité de la courbe porte sur la période ou l'amplitude. En cas de complexités plus élevées cumulant toutes les irrégularités de phase et d'amplitude, aucun mode n'est adapté et un traitement sur l'ITV doit être préconisé.

**Title:** Quantification of lung tumor motion and optimization of their treatment

**Keywords:** Lung cancer, tumor motion, tumor velocity, tumor stability.

**Abstract:** This study is based on the respiratory movements of 70 patients and its aim was to quantify the direction, speed and amplitude of lung tumor motion, treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT), in order to adapt the radiation therapy technique for lung cancer patients.

Dynamic images (4D), which had been obtained during respiratory cycles, have allowed us to observe and analyze the movement of tumors according to their location in the lungs. Movement in the lower lobes is predominant in the cranio-caudal (CC) direction, with or without hysteresis, with a maximum displacement of 24 mm. In the upper lobes, the movements are more complex: elliptical, diagonal (x, y plane) and anteroposterior (AP), with a maximum displacement of 10.1 mm. The tumor velocity is greater in the lower lobe compared to the upper lobe, where tumor velocity is greater in the central region, especially in the left lung (44 mm/s).

If the tumor velocity was not constant and very fast  $> 25$  mm/s, the treatment solution is then based on ITV, taking into account the overall tumor motion through all ten phases. This study found that tumor velocity changed during the respiratory cycle and it depended on the phase. In some phases, the tumor velocity is greater than the velocity of a MLC, and could, in turn, introduce additional geometric uncertainty during treatment delivery. If the tumor velocity is  $< 25$  mm/s, without a stable phase, we can use the tracking technique, provided that the tumor velocity does not exceed the speed of the MLC. In the case of constant and smaller velocity ( $< 5$  mm/s), stable phases can be determined between several phases (40% of the cycle), where velocity decreases and acceleration is reduced to zero.

The aim is to reduce the treatment volume. In the pulmonary parenchyma, treatment with the ITV generates a larger treated volume with a low density, which leads to an increase in the number of MUs and the dose to the OARs.

To reduce the treatment volume, increase the PTV density and decrease the OARs motion, the ability of the Truebeam STx accelerator to irradiate using gating techniques based on phase or amplitude was evaluated, with 6 MV FFF beams (IQ: 0.63). By delivering the doses in gated and non-gated modes, we found that the output constancy is 1.4% less than 2% according to the recommendations of the AAPM TG 142. The dose discrepancy between the planned and measured dose, in both modes (phase and amplitude), is less than 3% for regular breathing and 7% for irregular breathing, using a PinPoint ion chamber (PTW).

To conclude, SBRT lung tumors with stable phases during the respiratory cycle can be treated in gating mode: in phase-gated, between phases 30 and 60%, or in amplitude mode with a threshold of the order of one third of the maximum amplitude. For regular breathing, amplitude mode allows a greater duty cycle (53%) rather than in phase mode. For irregular breathing, the phase mode seems the most suitable if the level of irregularity of the curve depends on the period and the amplitude. In case of an extremely irregular breathing amplitude, cumulating all the phase and amplitude irregularities, treatments could be based on overall tumor motion using ITV volume.

## REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, chef de service d'Oncologie-Radiothérapie de l'hôpital Tenon  
Professeur **Florence Huguet**

Pour son temps et son aide précieuse au niveau des démarches administratives, des conseils scientifiques et expertise médicale. A qui j'exprime ma reconnaissance pour son travail de supervision.

Au Professeur **Emmanuel Touboul**

De m'avoir accepté comme doctorant dans le service d'Oncologie-Radiothérapie de l'hôpital Tenon.

A mon encadrant, physicien médical de l'hôpital Tenon Dr **Jean-Noël Foulquier**

De m'avoir accueilli chaleureusement dans le service de Physique médicale.

Pour sa confiance, sa gentillesse, sa générosité, son soutien, ces conseils pertinents, son expertise et ses encouragements durant ces années de thèse. C'était un immense plaisir d'avoir eu un interlocuteur si riche en connaissances et en expériences. La maîtrise de la physique médicale, le savoir-faire que vous avez, ainsi que le côté humain m'ont permis un apprentissage plus facile de même que la mise en œuvre de toutes les démarches, administratives comme scientifiques. Vos conseils, vos critiques m'ont permis d'améliorer mon travail, ma vision de la physique médicale et ma façon d'appréhender la science.

A tous les membres du jury

Au président du jury Professeur **Behzad Shariat**

Aux rapporteurs, Dr **Luc Simon** et Dr **Jean-Yves Giraud**

A l'examineur, Professeur **Philippe Giraud**

Aux invités, Dr **Myriam Ayadi – Zhara** et Dr **Catherine Jenny**

D'avoir accepté d'être dans le jury et de juger ce travail. Pour votre temps et votre disponibilité.

Pour votre expertise et le temps consacré à ce travail, afin de le rendre meilleur.

Au Dr **Katia Keraudy**

Pour les explications fournies et son aide précieuse pour la planification des traitements des cancers pulmonaires en condition stéréotaxique.

Au Dr **Mauro Loi**

Pour ces conseils sur l'écriture, composition et analyse des articles scientifiques. Pour son amitié et

sa bonne humeur.

A l'équipe des manipulateurs de radiothérapie de l'Hôpital Tenon : **Ibrahim Kirmen, Tiffany Trouillet, Leïla Perce-neige, Mugita Muruhanandam, Sibel Ozturk, Magalie Andre**, de m'avoir aidé pendant la simulation des patients et l'administration des traitements, leurs enthousiasme et bonne humeur. Plus particulièrement un grand merci à **Yoann Marion** pour son aide durant la fabrication des volumes traités.

A mon ami **François Gardavaud**, physicien médical en imagerie

Pour son amitié, son soutien, ses encouragements, ses conseils, son aide, le partage des connaissances durant les contrôles de qualité des machines en imagerie, comme celles pendant l'écriture des articles scientifiques.

Au Professeur **François Cornelis**

Pour son regard, son expérience et son expertise scientifique, qui m'ont permis de publier un article. Pour son soutien et encouragement.

Aux secrétaires de l'école doctorale

A Mme **Cyrille Brigitte**, qui m'a aidé énormément avec les démarches de l'inscription en première et deuxième année.

A Mme **Valerius Lydie**, qui m'a aidé au cours de la troisième année.

A Mme **Poisot Lea**, pour son aide précieuse pendant l'inscription et au cours de la quatrième et cinquième année et pour la soutenance. Sa gentillesse, sa volonté, sa compréhension, sa rapidité, son sérieux m'ont facilité toutes les démarches.

Aux directeurs de l'école doctorale

Au Professeur **Martin Schumberger**

De m'avoir permis l'inscription à l'école doctorale et de m'avoir donné l'opportunité de faire mon doctorat.

Au Professeur **Eric Deutsch**

De m'avoir permis la prolongation des études en 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> année, afin de pouvoir finir mes études et obtenir le diplôme de doctorat.

Au Professeur **Miloš Vicić**

D'avoir consacré son temps à mon encadrement, partagé ces idées et son expertise, de m'avoir aidé à réaliser un travail de recherche clinique. Pour son soutien et ses encouragements.

Je tiens aussi à remercier le centre de radiothérapie **Affidea – IMC Banja Luka**, sans qui cette idée n'aurait pas vu le jour.

A la direction d'**Affidea – IMC Banja Luka**, le directeur **Marjan Bilić**, la directrice des ressources humaines **Dijana Stričić**, le directeur médical **Dušan Mileusnić** et le physicien en chef **Goran Kolarević**, qui m'ont permis d'intégrer un centre de radiothérapie moderne.

Je suis extrêmement reconnaissant à l'équipe des physiciens médicales, **Bojan Štrbac**, **Dražan Jaroš**, **Goran Kolarević**, **Milomir Milaković** et **Zoran Kuzmanović**, et à l'ingénieur **Bojan Mihajlović**, qui m'ont accueilli chaleureusement dans leur équipe. Je leurs suis reconnaissant pour leurs volontés, leur patience et leur talent pour expliquer, simplifier et transférer leurs connaissances que ce soit des manipulations les plus simples aux plus complexes dans la planification des traitements, la dosimétrie, les procédures d'QA, etc.

A l'équipe de manipulateurs en radiothérapie centre de radiothérapie **Affidea – IMC Banja Luka** : **Dejan Ožegović**, **Nikola Bosnić**, **Dušan Drljača**, **Željko Ranogajec**, **Tatjana Bera**, **Aleksandar Kostovski**, **Mladen Milković**, **Radomir Ivanović**, **Vid Vujić**, **Lepir Vedran**, **Mirjana Hrubik**, **Jasmin Višić** et **Siniša Vrekić** ; et les autres membres de l'équipe **Lana Plavšić**, **Jelena Aleksić** et **Nataša Lolić**, pour toute leur aide pendant mon séjour, leur bonne humeur et leur participation dans mon étude.

A l'équipe de médecins : **Oliver Arsovski**, **Božica Vujošević**, **Danijela Trokić**, **Goran Marošević**, **Slavica Marić**, **Pavle Banović**, **Dejan Ćazić** i **Brankica Kreća**, pour leur partage des connaissances médicale, leur collaboration, aide et conseils.

*A mon épouse, qui avait beaucoup de force, de patience et qui a été compréhensive et, a su supporter tous mes caprices.*

# SOMMAIRE

|                                                                                                |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>REMERCIEMENTS.....</b>                                                                      | <b>IV</b>    |
| <b>SOMMAIRE .....</b>                                                                          | <b>VII</b>   |
| <b>LISTE DES FIGURES.....</b>                                                                  | <b>XIII</b>  |
| <b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>                                                                | <b>XVI</b>   |
| <b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>                                                           | <b>XVIII</b> |
| <b>1 INTRODUCTION AUX TRAITEMENTS DES CANCERS PULMONAIRES .....</b>                            | <b>1</b>     |
| 1.1 Le cancer du poumon .....                                                                  | 2            |
| 1.1.1 Origine et diagnostic.....                                                               | 3            |
| 1.1.2 Les types de traitement.....                                                             | 4            |
| 1.2 Les effets biologiques des rayonnements ionisants.....                                     | 5            |
| 1.2.1 Les effets directs des rayonnements ionisants .....                                      | 6            |
| 1.2.2 Les effets indirects des rayonnements ionisants .....                                    | 7            |
| 1.3 Définition des volumes-cibles en radiothérapie.....                                        | 7            |
| 1.3.1 Volume tumoral macroscopique (GTV).....                                                  | 8            |
| 1.3.2 Volume-cible clinique (CTV) .....                                                        | 8            |
| 1.3.3 Volume-cible interne (ITV).....                                                          | 9            |
| 1.3.4 Volume-cible planifié (PTV) .....                                                        | 9            |
| 1.3.5 Volume traité.....                                                                       | 9            |
| 1.3.6 Volume irradié .....                                                                     | 9            |
| 1.3.7 Organe à risque (OAR) .....                                                              | 10           |
| 1.3.8 Volume prévisionnel des organes à risque.....                                            | 10           |
| 1.4 Les étapes du traitement des cancers pulmonaires en radiothérapie de l'hôpital Tenon ..... | 10           |
| 1.4.1 Préparation des traitements des tumeurs mobiles pulmonaires.....                         | 11           |
| 1.4.2 Délinéation .....                                                                        | 13           |
| 1.4.3 Planification .....                                                                      | 14           |
| 1.4.4 Administration de la dose.....                                                           | 16           |
| 1.5 Les techniques de planification du traitement des cancers pulmonaires.....                 | 18           |
| 1.5.1 Radiothérapie conformationnelle 3D .....                                                 | 18           |
| 1.5.2 Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) .....                                   | 19           |
| 1.5.3 Irradiation avec Modulation d'intensité Volumique par Arc Thérapie (VMAT) .....          | 20           |
| 1.5.4 Arc conformationnel dynamique (DCA) .....                                                | 21           |
| 1.5.5 Tomothérapie .....                                                                       | 21           |
| 1.5.6 Cyberknife.....                                                                          | 22           |

|          |                                                                                     |           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2</b> | <b>ANALYSE DU MOUVEMENT RESPIRATOIRE.....</b>                                       | <b>24</b> |
| 2.1      | Mouvement dans la cage thoracique .....                                             | 25        |
| 2.1.1    | Le poumon .....                                                                     | 25        |
| 2.1.2    | Mécanisme de la respiration .....                                                   | 26        |
| 2.2      | Mouvement respiratoire dans la cage thoracique .....                                | 27        |
| 2.2.1    | Mouvement du poumon .....                                                           | 27        |
| 2.2.2    | Mouvement du diaphragme.....                                                        | 28        |
| 2.2.3    | Mouvement du cœur.....                                                              | 30        |
| 2.2.4    | Mouvement des marqueurs .....                                                       | 31        |
| 2.2.4.1  | Mouvement des marqueurs internes .....                                              | 31        |
| 2.2.4.2  | Mouvement des marqueurs externes .....                                              | 32        |
| 2.2.5    | Mouvement des tumeurs pulmonaires.....                                              | 33        |
| 2.2.6    | Prise en compte du mouvement des tumeurs pulmonaires en traitement.....             | 35        |
| 2.3      | La problématique du mouvement respiratoire au cours de la chaîne de traitement..... | 37        |
| 2.3.1    | Limitations pendant l'acquisition des images .....                                  | 37        |
| 2.3.2    | Limitation durant la planification du traitement.....                               | 39        |
| 2.3.3    | Limitation pendant l'administration du traitement .....                             | 39        |
| 2.4      | Les techniques de traitement associées au mouvement respiratoire .....              | 40        |
| 2.4.1    | Blocage volontaire .....                                                            | 40        |
| 2.4.2    | Compression abdominale .....                                                        | 41        |
| 2.4.3    | Tracking .....                                                                      | 42        |
| 2.4.4    | Radiothérapie asservie à la respiration (RAR) .....                                 | 43        |
| 2.5      | Les processus de la radiothérapie asservie à la respiration ( <i>gating</i> ) ..... | 43        |
| 2.5.1    | Acquisition des données pour un traitement en <i>gating</i> .....                   | 46        |
| 2.5.2    | Planification du traitement en <i>gating</i> .....                                  | 47        |
| 2.5.3    | Réalisation du traitement en <i>gating</i> .....                                    | 47        |
| 2.5.4    | Imagerie pendant le traitement en mode <i>gating</i> .....                          | 48        |
| 2.6      | Notre approche .....                                                                | 49        |
| <b>3</b> | <b>QUANTIFICATION DU MOUVEMENT TUMORAL .....</b>                                    | <b>55</b> |
| 3.1      | Méthodologie .....                                                                  | 56        |
| 3.1.1    | Sélection des patients.....                                                         | 56        |
| 3.1.2    | Acquisition des données.....                                                        | 57        |
| 3.1.3    | Délinéation .....                                                                   | 57        |
| 3.1.4    | Analyse des données .....                                                           | 58        |
| 3.2      | Le mouvement tumoral.....                                                           | 59        |

|          |                                                                                                  |           |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3      | La vitesse de la tumeur.....                                                                     | 69        |
| 3.4      | La stabilité dans le mouvement tumoral.....                                                      | 73        |
| 3.5      | Conclusion .....                                                                                 | 74        |
| <b>4</b> | <b>INFLUENCE DU MOUVEMENT TUMORAL EN TRAITEMENT .....</b>                                        | <b>76</b> |
| 4.1      | Evaluation du mouvement des marqueurs internes et externes en fonction du mouvement tumoral..... | 78        |
| 4.1.1    | Méthodologie .....                                                                               | 79        |
| 4.1.1.1  | Sélection des patients.....                                                                      | 79        |
| 4.1.1.2  | Acquisition des données.....                                                                     | 80        |
| 4.1.1.3  | Mouvement des marqueurs internes.....                                                            | 80        |
| 4.1.1.4  | Mouvement des marqueurs externes .....                                                           | 82        |
| 4.1.1.5  | Analyse des données .....                                                                        | 83        |
| 4.1.2    | Résultats .....                                                                                  | 84        |
| 4.1.3    | Discussion .....                                                                                 | 86        |
| 4.1.4    | Conclusion .....                                                                                 | 91        |
| 4.2      | Impact de la respiration dans la séance et d'une séance à l'autre sur le mouvement tumoral ..... | 92        |
| 4.2.1    | Méthodologie .....                                                                               | 92        |
| 4.2.1.1  | Sélection des patients.....                                                                      | 92        |
| 4.2.1.2  | Acquisition des données.....                                                                     | 92        |
| 4.2.1.3  | Délinéation .....                                                                                | 93        |
| 4.2.1.4  | Analyse statistique des données .....                                                            | 94        |
| 4.2.2    | Résultats .....                                                                                  | 94        |
| 4.2.3    | Discussion .....                                                                                 | 98        |
| 4.2.4    | Conclusion .....                                                                                 | 100       |
| 4.3      | La dose délivrée aux OARs en fonction du mouvement tumoral.....                                  | 102       |
| 4.3.1    | Méthodologie .....                                                                               | 103       |
| 4.3.1.1  | Sélection des patients.....                                                                      | 103       |
| 4.3.1.2  | Acquisition des données.....                                                                     | 103       |
| 4.3.1.3  | Délinéation .....                                                                                | 103       |
| 4.3.1.4  | Planification de traitement et les contraintes.....                                              | 103       |
| 4.3.1.5  | Analyse des données .....                                                                        | 104       |
| 4.3.2    | Résultats .....                                                                                  | 105       |
| 4.3.3    | Discussion .....                                                                                 | 107       |
| 4.3.4    | Conclusion .....                                                                                 | 109       |
| 4.4      | Réduction du temps de traitement en utilisant des faisceaux non filtrés (FFF) .....              | 110       |
| 4.4.1    | Méthodologie .....                                                                               | 110       |

|          |                                                                                                                             |            |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.4.1.1  | Sélection des patients.....                                                                                                 | 110        |
| 4.4.1.2  | Acquisition des données.....                                                                                                | 111        |
| 4.4.1.3  | Délinéation .....                                                                                                           | 111        |
| 4.4.1.4  | Planification du traitement.....                                                                                            | 111        |
| 4.4.1.5  | Les faisceaux FFF.....                                                                                                      | 111        |
| 4.4.1.6  | Analyse des données .....                                                                                                   | 113        |
| 4.4.2    | Résultats .....                                                                                                             | 113        |
| 4.4.2.1  | Couverture du PTV.....                                                                                                      | 113        |
| 4.4.2.2  | OARs centraux .....                                                                                                         | 114        |
| 4.4.2.3  | Côtes .....                                                                                                                 | 116        |
| 4.4.2.4  | Temps de traitement.....                                                                                                    | 117        |
| 4.4.3    | Discussion .....                                                                                                            | 118        |
| 4.4.4    | Conclusion .....                                                                                                            | 121        |
| 4.5      | Contribution de l'imagerie à la dose délivrée aux OARs .....                                                                | 122        |
| 4.5.1    | Méthodologie .....                                                                                                          | 123        |
| 4.5.1.1  | Sélection des patients.....                                                                                                 | 123        |
| 4.5.1.2  | Acquisition des données TDM et calcul de dose .....                                                                         | 123        |
| 4.5.1.3  | Acquisition kV-CBCT et calcul de dose.....                                                                                  | 125        |
| 4.5.1.4  | Calcul de l'exposition totale des acquisitions d'imagerie .....                                                             | 127        |
| 4.5.1.5  | Planification du traitement et les contraintes aux OARs .....                                                               | 128        |
| 4.5.1.6  | Analyse des données .....                                                                                                   | 128        |
| 4.5.2    | Résultats .....                                                                                                             | 128        |
| 4.5.3    | Discussion .....                                                                                                            | 131        |
| 4.5.4    | Conclusion .....                                                                                                            | 133        |
| <b>5</b> | <b>TRAITEMENT EN MODE GATING RESPIRATOIRE EN PRESENCE DE RESPIRATIONS<br/>REGULIERES ET IRREGULIERES .....</b>              | <b>135</b> |
| 5.1      | Traitement en mode <i>gating</i> respiratoire avec une respiration régulière en utilisant les fantômes<br>fait maison ..... | 137        |
| 5.1.1    | Méthodologie .....                                                                                                          | 138        |
| 5.1.1.1  | Modification du fantôme à respiration circulaire Varian .....                                                               | 138        |
| 5.1.1.2  | Les fantômes « cibles ».....                                                                                                | 140        |
| 5.1.1.3  | Film EBT 3 .....                                                                                                            | 141        |
| 5.1.1.4  | Les détecteurs.....                                                                                                         | 142        |
| 5.1.1.5  | Acquisition des données.....                                                                                                | 145        |
| 5.1.1.6  | Délinéation .....                                                                                                           | 145        |
| 5.1.1.7  | Planification du traitement.....                                                                                            | 145        |
| 5.1.1.8  | Administration du traitement.....                                                                                           | 146        |

|           |                                                                                                                                      |            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.1.1.9   | Analyse des films .....                                                                                                              | 147        |
| 5.1.1.10  | Analyse des données .....                                                                                                            | 147        |
| 5.1.2     | Résultats .....                                                                                                                      | 148        |
| 5.1.2.1   | Mesures réalisées avec les films EBT 3 .....                                                                                         | 148        |
| 5.1.2.2   | Mesures réalisées avec les détecteurs .....                                                                                          | 150        |
| 5.1.3     | Discussion .....                                                                                                                     | 152        |
| 5.1.4     | Conclusion .....                                                                                                                     | 157        |
| 5.2       | Traitement en mode <i>gating</i> respiratoire avec des respirations régulière et irrégulière en utilisant le fantôme commercial..... | 159        |
| 5.2.1     | Méthodologie .....                                                                                                                   | 160        |
| 5.2.1.1   | Mesures statiques .....                                                                                                              | 160        |
| 5.2.1.1.1 | Planification des mesures statiques .....                                                                                            | 160        |
| 5.2.1.1.2 | Mesure statique des doses en gating .....                                                                                            | 160        |
| 5.2.1.1.3 | Administration des faisceaux statiques.....                                                                                          | 161        |
| 5.2.1.2   | Mesures dynamiques .....                                                                                                             | 161        |
| 5.2.1.2.1 | Acquisition des données.....                                                                                                         | 163        |
| 5.2.1.2.2 | Volume traité.....                                                                                                                   | 163        |
| 5.2.1.2.3 | Délinéation .....                                                                                                                    | 163        |
| 5.2.1.2.4 | Planification du traitement .....                                                                                                    | 163        |
| 5.2.1.2.5 | Contrôle qualité prétraitement.....                                                                                                  | 163        |
| 5.2.1.2.6 | Administration du traitement .....                                                                                                   | 164        |
| 5.2.1.2.7 | Analyse des films .....                                                                                                              | 165        |
| 5.2.1.2.8 | Analyse des données .....                                                                                                            | 165        |
| 5.2.2     | Résultats .....                                                                                                                      | 166        |
| 5.2.2.1   | Résultats des mesures statique obtenus avec les détecteurs.....                                                                      | 166        |
| 5.2.2.2   | Résultats des mesures dynamiques .....                                                                                               | 170        |
| 5.2.2.2.1 | Résultats obtenus avec la chambre PinPoint .....                                                                                     | 170        |
| 5.2.2.2.2 | Résultats obtenus avec les films EBT 3.....                                                                                          | 171        |
| 5.2.2.2.3 | Contraintes dans l'administration du traitement.....                                                                                 | 171        |
| 5.2.2.2.4 | Temps de traitement.....                                                                                                             | 172        |
| 5.2.3     | Discussion .....                                                                                                                     | 173        |
| 5.2.4     | Conclusion .....                                                                                                                     | 177        |
| <b>6</b>  | <b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES .....</b>                                                                                             | <b>179</b> |
| 6.1       | Conclusions.....                                                                                                                     | 180        |
| 6.2       | Perspectives.....                                                                                                                    | 185        |
|           | <b>REFERENCES .....</b>                                                                                                              | <b>186</b> |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| <b>ANNEXE 1 TEST END-TO-END.....</b> | <b>220</b> |
| <b>ANNEXE 2 PUBLICATIONS.....</b>    | <b>225</b> |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Différents types de chirurgies du poumon : résection en coin (a), segmentectomie (b), lobectomie (c) et pneumectomie (d) (Thorpe et al., 2020).....                                                                                                                               | 4  |
| Figure 2. Principaux effets physiques des RX dans la matière (« Principles of Radiation Physics », 2015).....                                                                                                                                                                               | 5  |
| Figure 3. Effets biologiques des rayonnements ionisants (« Radiographie et radiologie dentaires », 2019). ....                                                                                                                                                                              | 6  |
| Figure 4. Les volumes-cibles en radiothérapie présenter selon les recommandations ICRU 50 (gauche) et ICRU 62 (droite) (Stroom & Heijmen, 2002).....                                                                                                                                        | 8  |
| Figure 5. Préparation des patients en fonction de la taille de la tumeur : exemple d'un patient ayant une tumeur de petite taille (a) et d'un patient ayant une tumeur de grande taille (b) sur le scanner TDM 4D. ....                                                                     | 12 |
| Figure 6. Délinéation des volumes-cibles et des organes à risques avec le logiciel de GE Advantage Sim. ....                                                                                                                                                                                | 14 |
| Figure 7. Planification des traitements des cancers pulmonaires en utilisant les faisceaux statiques (a) et les faisceaux dynamiques (b), dans le TPS Pinnacle 9.10. ....                                                                                                                   | 15 |
| Figure 8. Exemple de présentation des doses délivrées à la tumeur et aux OARs en utilisant l'histogramme dose-volume, dans le TPS Pinnacle 9.10.....                                                                                                                                        | 16 |
| Figure 9. Exemple de traitement avec un accélérateur CLINAC 2100C pour les tumeurs de grande taille (a) et avec un accélérateur linéaire TrueBeam STx pour les tumeurs de petite taille (b).....                                                                                            | 17 |
| Figure 10. Comparaison entre les images acquises entre les modes CBCT (gauche) et TDM (droite). ....                                                                                                                                                                                        | 18 |
| Figure 11. Radiothérapie avec modulation d'intensité (Carrie & Ginestet, 2001). ....                                                                                                                                                                                                        | 19 |
| Figure 12. Radiothérapie avec modulation d'intensité volumétrique (VMAT) (Rana, 2013). ....                                                                                                                                                                                                 | 20 |
| Figure 13. Schéma illustrant la double fonction de la source de RX en tomothérapie pour traiter, mais également pour réaliser des images MVCT de repositionnement.....                                                                                                                      | 21 |
| Figure 14. Les principaux éléments du système Cyberknife : caméra optique, tubes à rayons X, accélérateur linéaire, bras robotique, changer des collimateurs, table de traitement robotique, détecteurs à rayons X pour l'imagerie (Gibbs & Loo, 2010). ....                                | 23 |
| Figure 15. Structure des poumons (Porte, 2015). ....                                                                                                                                                                                                                                        | 26 |
| Figure 16. Mécanisme de la respiration (Zhang et al., 2017). ....                                                                                                                                                                                                                           | 27 |
| Figure 17. Acquisition des images TDM 4D chez les patients ayant un mouvement respiratoire important causant les artefacts, volume scindé en deux parties (flèche rouge).....                                                                                                               | 39 |
| Figure 18. Acquisition des images avec le blocage volontaire en utilisant la caméra infrarouge (a) et le block marqueur (b) d'une patiente atteinte d'un cancer du sein gauche. ....                                                                                                        | 41 |
| Figure 19. Compression abdominale. ....                                                                                                                                                                                                                                                     | 42 |
| Figure 20. Courbe du cycle respiratoire divisée en 10 phases identiques en temps. ....                                                                                                                                                                                                      | 44 |
| Figure 21. Exemple de courbe respiratoire qui devient rouge (causé par la toux de patient) dès que la respiration n'est plus régulière ou périodique.....                                                                                                                                   | 45 |
| Figure 22. Reconstruction rétrospective des images TDM 4D. ....                                                                                                                                                                                                                             | 46 |
| Figure 23. Courbe respiratoire insérée dans système de Record and Verify pour définir les seuils de gating.....                                                                                                                                                                             | 47 |
| Figure 24. Vérification de la courbe respiratoire obtenu pendant la simulation (la courbe verte) et le jour du traitement (la courbe noire). ....                                                                                                                                           | 48 |
| Figure 25. Description des poumons en fonction des lobes (inférieur et supérieur pour le poumon gauche et inférieur, moyen et supérieur pour le poumon droit) séparés par des lignes grises pointillé et des régions centrale et périphérique séparées par une ligne noire pointillée. .... | 51 |
| Figure 26. Délinéation des volumes sur le scanner de référence et sur les dix phases du cycle respiratoire (carré rouge) .....                                                                                                                                                              | 52 |
| Figure 27. Mouvements tumoraux observés dans le lobe supérieur avec une trajectoire elliptique pour 6 patients (a), diagonale pour deux patients (b) et antéro-postérieur pour un patient (c).....                                                                                          | 60 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 28. Mouvements tumoraux observés pour cinq patients dans la direction CC sans hystérésis (a) et avec hystérésis (b), dans le LI, pour les petites tumeurs. ....                                                                                                                                                                                                                                        | 61  |
| Figure 29. Mouvement tumoral des petites tumeurs en fonction du volume, selon le lobe LS (haut) et LI (bas) et la région (RC vs RP), pour les petites tumeurs. ....                                                                                                                                                                                                                                           | 64  |
| Figure 30. Amplitude du déplacement de la tumeur avec la distance du cœur pour LS (a) et LI (b) pour les petites tumeurs. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                | 65  |
| Figure 31. Mouvement des tumeurs de petite et grande taille dans les LI en direction CC (les images haut) et LS en elliptique (les images bas). ....                                                                                                                                                                                                                                                          | 68  |
| Figure 32. Mouvement tumoral dans la direction CC dans le lobe supérieur, après une lobectomie. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 69  |
| Figure 33. Vitesse de la tumeur avec une stabilité tumorale entre les phases 30 et 60%, dans la RP dans le lobe inférieur gauche (a), vitesse de la tumeur (la plus élevée) avec une stabilité tumorale entre les phases 30 et 70% dans la RC dans le lobe inférieur gauche (b), et vitesse tumorale avec une stabilité tumorale entre les phases 40 – 70%, dans la RC dans le lobe inférieur droit (c). .... | 70  |
| Figure 34. Mouvement du diaphragme entre les phases 0% et 50%. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 81  |
| Figure 35. Simulation TDM 4D du patient pour un traitement en SBRT, à l'aide du système d'immobilisation BlueBAG BodyFIX, avec les marqueurs externes (neuf billes de verre) positionnées au niveau de la tumeur. ....                                                                                                                                                                                        | 82  |
| Figure 36. Déplacements du marqueur externe (courbe rouge) et de la tumeur (courbe bleue) présentés en fonction du temps pour le LS (a) et (b) vs LI (c) et (d) sans décalage ((a) et (c)) et avec décalage ((b) et (d)) temporel. ....                                                                                                                                                                       | 86  |
| Figure 37. Exemple de reconstruction rétrospective des images 4D avec association des images aux phases correspondantes. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 93  |
| Figure 38. Présentation des amplitudes régulière d'un patient particulier (a) et irrégulière d'un patient particulier (b) sans coaching respiratoire ....                                                                                                                                                                                                                                                     | 95  |
| Figure 39. Comparaison entre l'amplitude respiratoire et le mouvement tumoral entre deux scanners pour un patient ayant une tumeur de petite taille traité en SBRT. En bleu le premier scanner en rouge le second scanner. ....                                                                                                                                                                               | 96  |
| Figure 40. Variation de l'amplitude respiratoire d'un patient scanné trois fois avec le scanner 4D. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 97  |
| Figure 41. Evolution de l'amplitude respiratoire au cours des séances ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 98  |
| Figure 42. Représentation des isodoses en « colorwash » pour des tumeurs localisées dans la région centrale d'un patient (a) et périphérique d'un patient (b). ....                                                                                                                                                                                                                                           | 105 |
| Figure 43. Schéma représentant la production des faisceaux filtrés (FF) et non filtrés (FFF). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 112 |
| Figure 44. Exemple d'HDV du PTV pour les balistiques DCA et FS, en utilisant les techniques FF et FFF, pour un patient. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 114 |
| Figure 45. Exemple d'HDV des OARs centraux représenté pour les balistiques DCA et FS, en utilisant FF et FFF. ...                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 114 |
| Figure 46. Présentation des courbes isodose obtenues en DCA (en haut) et en FS (en bas) avec des faisceaux FF (à gauche) et FFF (à droite). Les flashes rouges indiquent le resserrement des isodoses en FFF dans les volumes. ....                                                                                                                                                                           | 116 |
| Figure 47. Présentation de la dosimétrie d'un PTV situé à une distance : inférieure à 1 cm (a), entre 1 et 2 cm (b), entre 2 et 3 cm (c) et entre 3 et 4 cm (d) des côtes. ....                                                                                                                                                                                                                               | 117 |
| Figure 48. Zone de scan (dans la boîte bleue) pour la TDM hélicoïdale (a), l'acquisition TDM 4D pour la tumeur située dans le lobe supérieur (b) et l'acquisition TDM 4D pour la tumeur située dans le lobe inférieur (c). ....                                                                                                                                                                               | 124 |
| Figure 49. Logiciel de dosimétrie CT (NCICT) du National Cancer Institute, calculant la dose délivrée par une imagerie 4D-CT aux OAR dans la zone de numérisation (rectangle rouge) pour le lobe supérieur (a) et le lobe inférieur (b). ....                                                                                                                                                                 | 125 |
| Figure 50. GUI pour la définition de l'exposition géométrique dans le logiciel PCXMC. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 127 |
| Figure 51. Graphiques des doses délivrées aux OARs évaluées à partir de la TDM hélicoïdale du thorax entier (a) ; du kV-CBCT du thorax entier (b) ; du TDM 4D dans le LS (c) ; et du TDM 4D dans le LI (d). Les lignes pointillées au milieu des graphiques indiquent les médianes et les lignes pointillées indiquent les quartiles. ....                                                                    | 130 |
| Figure 52. Courbe respiratoire avec des cycles réguliers (a), et divisé en dix phases équidistantes (b). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 138 |
| Figure 53. Adaptation du fantôme à respiration circulaire. Le fantôme effectue un mouvement dans la direction antéropostérieure ou z-direction, indiqué par une flèche jaune (a). Un autre disque asservi au disque initial et une autre plate-forme positionnée à 90° à partir de la plate-forme initiale sont ajoutés (b), pour simuler une amplitude                                                       |     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| respiratoire régulière dans la direction AP (flèche jaune) et un mouvement de la tumeur dans la direction CC (flèche orange) (c).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 139 |
| Figure 54. Modification électronique (a) du fantôme à respiration circulaire afin de varier la vitesse de rotation du disque et la puissance, avec la présentation schématique du circuit électronique correspondant (b).....                                                                                                                                                                                                                                                               | 139 |
| Figure 55. Volume traité représenté par une cible (deux demi-sphères, à gauche et à droite) dans un cube en fibres minérales. Le film EBT 3 (cercle noir au milieu) est inséré dans la cible.....                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 140 |
| Figure 56. Volume cible avec l'insert de la chambre d'ionisation PinPoint (a) et le volume traité (b) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 141 |
| Figure 57. Coupe d'un film EBT 3.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 142 |
| Figure 58. Détecteurs utilisés pour mesurer la dose délivrée sur la cible mobile : La chambre d'ionisation Semiflex (a), PinPoint (b) et le détecteur micro Diamant (c).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 143 |
| Figure 59. Comparaison du facteur d'utilisation du faisceau entre les modes phase-gated (a) et amplitude-gated (b). .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 149 |
| Figure 60. Stabilité tumorale pendant l'administration du traitement, avec des paramètres adéquats choisis (fenêtre de gating (30 – 60% phases), cycle respiratoire (3,7 s) et position à l'isocentre) (a), la tumeur est décalée de 3 mm de l'isocentre (b), fenêtre de gating différente (40 à 70%) (c) la tumeur est décalée de l'isocentre de 3 mm avec une fenêtre de gating (40 – 70%) (d) .....                                                                                      | 150 |
| Figure 61. Fantôme QUASAR avec un insert pour les films EBT 3 (à gauche) et l'insert de chambre d'ionisation PinPoint (à droite) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 162 |
| Figure 62. Respiration irrégulière générée avec différents niveaux de complexité : Variation de la période (per) (a) ; de l'amplitude et de niveau d'irrégularité (amp-ir) (b) ; de l'amplitude et de la période (amp-par) (c) et de l'amplitude, la période et du niveau d'irrégularité (amp-per-ir) (d).....                                                                                                                                                                              | 165 |
| Figure 63. Facteur de constance du faisceau mesuré avec la chambre d'ionisation <b>Farmer</b> pour des facteurs d'utilisation du faisceau de 25% (a), 50% (b) et 75% (c) et des périodes respiratoires comprises entre 3 et 6 s .....                                                                                                                                                                                                                                                       | 167 |
| Figure 64. Facteur de constance du faisceau mesuré avec la chambre d'ionisation <b>PinPoint</b> pour des facteurs d'utilisation du faisceau de 25% (a), 50% (b) et 75% (c) et des périodes respiratoires comprises entre 3 et 6 s ..                                                                                                                                                                                                                                                        | 168 |
| Figure 65. Facteur de constance du faisceau mesuré avec le détecteur <b>micro Diamant</b> pour des facteurs d'utilisation du faisceau de 25% (a), 50% (b) et 75% (c) et des périodes respiratoires comprises entre 3 et 6 s .....                                                                                                                                                                                                                                                           | 169 |
| Figure 66. Ecart de dose pour une respiration régulière (phase-gated (a) and amplitude-gated (b)) et une respiration irrégulière (phase-gated (c) and amplitude-gated (d)). La respiration irrégulière est présentée avec différents niveaux de complexité, en prenant en compte les paramètres suivants : amplitude (amp), période (per), amplitude et niveau d'irrégularité (amp-ir) ; amplitude et période (amp-par) ; et amplitude, période et niveau d'irrégularité (amp-per-ir) ..... | 170 |
| Figure 67. Organigramme des traitements des cancers pulmonaires en fonction de leur localisation dans les poumons (lobes et régions) et de la respiration (régulière et irrégulière) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 181 |
| Figure 68. Schéma de la chaîne de traitement et de transfert des images DICOM de la simulation à l'administration du traitement .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 220 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1. Paramètres d'acquisitions des scanners TDM hélicoïdal et TDM 4D .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12  |
| Tableau 2. Mouvement des poumons en respiration libre. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 28  |
| Tableau 3. Mouvement du diaphragme présenté en mm. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 29  |
| Tableau 4. Mouvement du cœur en respiration libre .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 30  |
| Tableau 5. Mouvement des marqueurs internes implantés dans les tumeurs pulmonaires. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 31  |
| Tableau 6. Mouvement des marqueurs externes issue de la littérature. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 32  |
| Tableau 7. Mouvement des tumeurs pulmonaires issue de la littérature.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 33  |
| Tableau 8. Différentes formules de calcul des marges, dont $\Sigma$ – erreur systématique, $\sigma$ – erreur aléatoire, $a$ – erreur d'algorithme du système de planification de traitement, $b$ – erreur du mouvement respiratoire de la cible, $\beta$ – erreur des paramètres du traitement (le nombre et la configuration des faisceaux), $\sigma p$ – erreur due à la pénombre, $\beta\sigma p$ – distance entre le bord de champ et le PTV, $\beta(\sigma - \sigma p)$ – ensemble des erreurs aléatoires, $\sigma IM$ – erreur du mouvement d'organes, $\sigma SU$ – repositionnement du patient, $A$ – amplitude respiratoire..... | 36  |
| Tableau 9. Les caractéristiques des patients. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 57  |
| Tableau 10. Volume et déplacement tumoral (en x, y, z et r) présentés avec une valeur médiane et un intervalle min max, pour les tumeurs de petite et grande taille dans le LS et le LI, et selon la région (RC et RP). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 62  |
| Tableau 11. Les résultats de la vitesse (mm/s) moyenne (minimale et maximale) de la tumeur en fonction du lobe (LS vs LI) et de la région (RC et RP). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 69  |
| Tableau 12. Périodes (s) du cycle respiratoire en fonction des lobes et des régions pour des tumeurs de petites tailles, $p^*$ - p-value entre les RC et RP pour le poumon gauche et $p^+$ - p-value entre les RC et RP pour le poumon droit. ...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 72  |
| Tableau 13. Comparaison du volume de l'ITV (basé sur le mouvement à travers du cycle respiratoire) et de l'IGTV (basé sur les phases stables), pour les petites et grandes tumeurs, en fonction de la localisation tumorale (LS vs. LI). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 73  |
| Tableau 14. Les principales caractéristiques des patients sont présentées avec le nombre, les pourcentages et les volumes. Les valeurs minimales et maximales ont été mentionnées entre les parenthèses.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 79  |
| Tableau 15. Les résultats du mouvement tumoral, du mouvement pulmonaire, du diaphragme, du cœur et du marqueur externe, avec le coefficient de corrélation de Pearson sont présentés avec la valeur médiane et leur intervalle, $p^*$ - p-valeur calculée sur le déplacement entre les LS et LI, $p^+$ - p-valeur calculé pour le PCC entre les LS et LI. ....                                                                                                                                                                                                                                                                            | 84  |
| Tableau 16. Les six plages de stabilité du mouvement du diaphragme sont présentées sur les dix phases du cycle respiratoire, avec les valeurs en gras. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 85  |
| Tableau 17. Comparaison des valeurs médianes des volumes-cibles (GTV, ITV and PTV) entre deux scanners 4D. La significativité des résultats est présentée avec la valeur p.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 96  |
| Tableau 18. Comparaison du mouvement tumoral, de l'amplitude et de la période du cycle respiratoire entre deux scanners 4D consécutifs. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 96  |
| Tableau 19. Amplitudes respiratoires de trois patients sur trois scanners 4D.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 97  |
| Tableau 20. Contraintes de doses sur les OARs pour 3 séances. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 104 |
| Tableau 21. Caractéristiques des tumeurs présentées en fonction des lobes LS et LI selon les régions (RC vs RP).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 105 |
| Tableau 22. Paramètres de la couverture du PTV, de la prescription de dose, de l'indice de conformité (IC) et du nombre d'unité moniteur (UM). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 106 |
| Tableau 23. Dose délivrée aux OARs en fonction des lobes (LS et LI) et des régions (RC et RP). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 106 |
| Tableau 24. Caractéristiques des faisceaux FF et FFF.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 112 |
| Tableau 25. Valeurs médianes des dose maximales calculée par les OARs centraux et le poumon avec les balistiques DCA et FS en utilisant les techniques FF vs FFF. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 115 |
| Tableau 26. $D_{max}$ délivrées aux côtes par DCA et FS avec des faisceaux FF et FFF, en fonction de la distance. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 116 |
| Tableau 27. Etapes de mise en place du traitement des cancers pulmonaires en SBRT. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 117 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 28. Temps d'irradiation en utilisant les balistiques DCA et FS et les techniques FF et FFF. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 118 |
| Tableau 29. Caractéristique des patients. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 123 |
| Tableau 30. Les paramètres kV-CBCT. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 126 |
| Tableau 31. Les contraintes aux OARs. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 128 |
| Tableau 32. Doses moyennes et écart-type des doses moyennes délivrées aux OARs, par les différentes modalités. Les doses totales d'imagerie ont été évalués selon différentes modalités en fonction des régions scannées. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 129 |
| Tableau 33. Valeurs moyennes des doses moyennes et doses maximales (0,1 cc pour la moelle épinière et 0,5 cc pour le cœur et l'œsophage) évaluées à partir du TPS pour la moelle épinière, l'œsophage, les poumons et le cœur, en fonction des lobes LS et LI. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 131 |
| Tableau 34. Comparaison entre les doses moyennes de traitement et la dose moyenne totale délivrée par imagerie aux OAR en fonction des zones LS et LI avec les ratios d'écart relatif (RGR) et les valeurs p associées. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 131 |
| Tableau 35. Caractéristiques des détecteurs PTW. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 143 |
| Tableau 36. Facteur de correction utilisé pour calculer la dose délivrée pour une tension de 400V pour les chambres d'ionisation et de 0 V pour le détecteur micro Diamant, krec – facteur de correction correspondant à la recombinaison des ions, kQQ0- facteur de correction pour la différence entre la réponse de la chambre d'ionisation à la qualité de référence du faisceau Q0 et la qualité réelle de l'utilisateur Q, * - la valeur a été obtenue par une procédure de calibration croisée, en utilisant la chambre d'ionisation PinPoint .... | 144 |
| Tableau 37. Comparaison entre les modes phase et amplitude. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 148 |
| Tableau 38. Comparaison des doses mesurées en phase et amplitude à l'aide de la chambre d'ionisation Semiflex, de la chambre d'ionisation PinPoint et du détecteur micro Diamant, pour tous les cycles respiratoires de 2 à 7 s. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 151 |
| Tableau 39. Temps d'administration du traitement, angle parcouru du bras et facteur d'utilisation du faisceau présentés en fonction des modes phase et amplitude et de la durée de la période respiratoire. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 152 |
| Tableau 40. Résultats des gamma index mesurés avec des films EBT 3 pour des respirations régulières et irrégulières en mode phase et amplitude, pr – valeur p calculée entre les modes phase et amplitude pour une amplitude respiratoire régulière, pir - valeur p calculée entre les modes phase et amplitude pour une amplitude respiratoire irrégulière ....                                                                                                                                                                                          | 171 |
| Tableau 41. Présentation de la variation de l'angle du bras parcouru et le nombre d'UMs par fenêtre de gating, du temps d'administration de dose par arc, en fonction du niveau de complexité pour les modes phase et amplitude, en respiration irrégulière ....                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 172 |
| Tableau 42. Temps d'administration du traitement pour des respirations régulières et irrégulières délivrées en modes phase et amplitude, pr – valeur p calculée entre les modes phase et amplitude pour une amplitude respiratoire régulière, ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 172 |

## LISTE DES ABBREVIATIONS

Dans cet ouvrage, les expressions abrégées sont explicitées la première fois qu'elles apparaissent. La signification en anglais est écrite en italique.

|       |                                                                                    |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 2D    | – Bidimensionnel                                                                   |
| 3D    | – Tridimensionnel                                                                  |
| 4D    | – Quadridimensionnel                                                               |
| AAA   | – <i>Analytical Anisotropic Algorithm</i>                                          |
| AAPM  | – <i>American Association of Physicists in Medicine</i>                            |
| AB    | – Angle de parcours du bras                                                        |
| ADN   | – Acide désoxyribonucléique                                                        |
| ADW   | – <i>Advantage Workstation for Diagnostic Imaging</i>                              |
| AIP   | – <i>Average Intensity Projection</i>                                              |
| Angio | – Angiographie                                                                     |
| AP    | – Antéro-postérieur                                                                |
| ARN   | – Acide ribonucléique                                                              |
| AveIP | – <i>Average Intensity Projection</i> . Projection d'intensité moyenne             |
| BP    | – <i>Breathing period</i> . Période respiratoire.                                  |
| CBPC  | – Cancer bronchique à petites cellules                                             |
| CBNPC | – Cancer bronchique non à petites cellules                                         |
| CBCT  | – <i>Cone-Beam Computed Tomography</i>                                             |
| CC    | – Cranio-caudale                                                                   |
| CCC   | – <i>Collapsed Cone Convolution</i>                                                |
| CCD   | – Caméra de couplage de charge                                                     |
| CDA   | – Couche de demi-atténuation                                                       |
| CTDI  | – <i>Computed Tomography Dose Index</i>                                            |
| CTV   | – <i>Clinical Target Volume</i> . Volume cible clinique                            |
| DCAT  | – <i>Dynamic Conformal Arc Therapy</i> . Arcthérapie conformationnelle dynamique   |
| DIBH  | – <i>Deep Inspiration Breath Hold</i> . Blocage volontaire en inspiration profonde |
| DICOM | – <i>Digital Imaging Communication for Medicine</i>                                |
| DRR   | – <i>Digitally Reconstructed Radiograph</i>                                        |
| DTA   | – <i>Distance-To-Agreement</i>                                                     |
| EBT   | – <i>External Beam Therapy</i>                                                     |

|       |                                                                                           |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ECG   | – Electrocardiogramme                                                                     |
| EORTC | – <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>                       |
| EPID  | – <i>Electronic Portal Imaging Device</i>                                                 |
| FB    | – <i>Free Breathing</i> . Respiration libre                                               |
| FF    | – <i>Flattening Filter</i> . Faisceau filtré avec cône égalisateur                        |
| FFF   | – <i>Flattening Filter Free</i> . Faisceau non filtré sans cône égalisateur               |
| FRO   | – Fils Radio-Opaques                                                                      |
| FS    | – Faisceau Statique                                                                       |
| FUF   | – Facteur d'utilisation du faisceau                                                       |
| GD    | – Gauche-Droite                                                                           |
| GE    | – <i>General Electric</i>                                                                 |
| GTV   | – <i>Gross Tumor Volume</i> . Volume tumoral macroscopique                                |
| GUI   | – <i>Graphical User Interface</i>                                                         |
| HDV   | – Histogramme Dose – Volume                                                               |
| HVL   | – <i>Half-Value Layer</i>                                                                 |
| IC    | – Indice de conformité                                                                    |
| ICRP  | – <i>International Commission on Radiological Protection</i>                              |
| ICRU  | – <i>International Commission on Radiation Unit</i>                                       |
| IGRT  | – <i>Image Guided Radiation Therapy</i> . Radiothérapie guidée par image                  |
| IGTV  | – <i>Internal Gross Target Volume</i>                                                     |
| IH    | – Indice d'homogénéité                                                                    |
| IML   | – <i>Intermammary Line</i> . Ligne inter-mammaire                                         |
| IMC   | – <i>International Medical Center</i>                                                     |
| IMRT  | – <i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i> . Radiothérapie par modulation d'intensité |
| IRM   | – Imagerie par résonance magnétique                                                       |
| ITV   | – <i>Internal Target Volume</i> . Volume cible interne.                                   |
| kV    | – kilo Voltage                                                                            |
| LC    | – Lésion centrale                                                                         |
| LI    | – Lobe inférieur                                                                          |
| LM    | – Lobe moyen                                                                              |
| LPI   | – Lésion périphérique inférieure                                                          |
| LPS   | – Lésion périphérique supérieure                                                          |
| LS    | – Lobe supérieur                                                                          |
| mA    | – milliampère                                                                             |

|       |                                                                                                        |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| min   | – minimum                                                                                              |
| max   | – maximum                                                                                              |
| MIP   | – <i>Maximum Intensity Projection</i> . Projection d'intensité maximale                                |
| MLC   | – <i>Multi-Leaf Collimator</i> . Collimateur multi lame                                                |
| MV    | – Méga Volt                                                                                            |
| MVCT  | – Méga Volt Tomodensitométrie                                                                          |
| MeV   | – Méga électron Volt                                                                                   |
| NCICT | – <i>National Cancer Institute dosimetry system for CT</i>                                             |
| NSCBC | – Non-small cell bronchial carcinoma                                                                   |
| OAR   | – <i>Organ At Risk</i> . Organe à risque                                                               |
| OBI   | – <i>On Board Imaging</i> . Imagerie embarquée                                                         |
| PACS  | – <i>Picture Archive and Communication System</i>                                                      |
| PCC   | – coefficient de corrélation de Pearson                                                                |
| PCXMC | – <i>PC Program for X ray Monte Carlo</i>                                                              |
| PD    | – Poumon droit                                                                                         |
| PG    | – Poumon gauche                                                                                        |
| PMMA  | – Poly méthacrylate de méthyle                                                                         |
| PRV   | – <i>Planning organ at Risk Volume</i> . Volume prévisionnel des organes à risque                      |
| PTV   | – <i>Planning Target Volume</i> . Volume cible planifié                                                |
| RAR   | – Radiothérapie asservie à la respiration                                                              |
| RC    | – Région central                                                                                       |
| ROI   | – <i>Region of Interest</i>                                                                            |
| RGRT  | – <i>Respiratory Gating Radiation Therapy</i> . Radiothérapie asservie à la respiration                |
| RGSC  | – <i>Respiratory Gating for Scanners</i>                                                               |
| RP    | – Région périphérique                                                                                  |
| RPM   | – <i>Real-Time Position Management</i>                                                                 |
| RTC   | – Radiothérapie conformationnelle                                                                      |
| RTOG  | – <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>                                                              |
| RW3   | – polystyrène avec adjuvant d'oxyde de titane                                                          |
| SBRT  | – <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i> . Radiothérapie extracrânienne en condition stéréotaxique |
| SCJ   | – <i>Sterno-Clavicular Joint</i> . Articulation sterno-claviculaire                                    |
| SD    | – <i>Standard Deviation</i>                                                                            |
| SFOV  | – scan field of view                                                                                   |

|      |                                                                                         |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| SGRT | – <i>Surface-Guided Radiation Therapy</i> . Radiothérapie asservie à la surface cutanée |
| TCM  | – <i>Tube Current Modulation</i> . Modulation de courant de tube                        |
| TCP  | – <i>Tumor Control Probability</i> . Probabilité de contrôle tumoral                    |
| TDM  | – Tomodensitométrie                                                                     |
| TG   | – <i>Task Group</i>                                                                     |
| TEP  | – Tomographie par émission de positons                                                  |
| TPS  | – <i>Treatment Planning System</i> . Système de planification de traitement             |
| TSM  | – Taux d'incidence standardisés dans le Monde                                           |
| UH   | – Unité de Hounsfield                                                                   |
| UM   | – Unité moniteur                                                                        |
| VMAT | – <i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i> . Arc thérapie Modulée en Volume              |
| XP   | – <i>Caudal end of Xiphoid Process</i> . Extrémité caudale du processus du xiphoïde     |

# 1 INTRODUCTION AUX TRAITEMENTS DES CANCERS PULMONAIRES

**L**a radiothérapie est une technique qui utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses ou ralentir leur progression afin de contrôler la croissance des tumeurs et assurer leur destruction.

Le but d'un traitement par rayonnement est de délivrer la dose appropriée au volume tumoral en préservant au maximum les tissus sains environnant soit directement en limitant les doses délivrées soit en fractionnant le traitement.

L'utilisation de techniques telles que la radiothérapie avec modulation d'intensité (en anglais : *Intensity Modulated Radiation Therapy* – IMRT), l'irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par Arc Thérapie (en anglais : *Volumetric Modulated Arc Therapy* – VMAT) et l'irradiation guidée par l'image (en anglais : *Image Guided Radiation Therapy* – IGRT), permettent de délivrer plus précisément la dose au niveau de la tumeur. Cependant, certains phénomènes tels que le mouvement des organes pendant la respiration ou la séance (intra- séance) et entre les séances (inter-séance) de traitement, peuvent compromettre les effets de ces techniques, provoquant des sous-dosages de la tumeur et des surdosages des tissus sains environnants.

Le mouvement respiratoire entraîne le mouvement de tous les organes situés dans le thorax et l'abdomen. Les tumeurs portées par un mouvement respiratoire important, comme celles qui se situent près de la symphyse xiphoïde, conduisent avec l'addition de diverses marges géométriques, à l'irradiation d'un grand volume de tissus sains, augmentant le risque de complications radiques et limitant la possibilité d'une augmentation de dose (Keall et al., 2006). En respiration libre, il faut prendre en compte toutes les phases du cycle respiratoire, afin de maintenir la tumeur dans la géométrie de traitement prédéfinie, ce qui augmente le volume de planification. Si l'irradiation porte sur une partie du cycle respiratoire, le volume traité diminue ainsi que le volume de tissus sains.

## 1.1 Le cancer du poumon

Le cancer du poumon est aujourd'hui la première cause de décès par cancer en France et dans le monde (Didkowska et al., 2016). Le « Francim »<sup>1</sup> estime à 46 363 le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en France métropolitaine en 2018, dont 67% chez l'homme. Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le troisième chez la femme. Les taux d'incidence standardisés dans le Monde (TSM) sont de 50,5 cas pour 100 000

---

<sup>1</sup> Réseau français des registres des cancers (Francim), Service de Biostatistique- Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France, Institut national du cancer (INCa), dans le cadre du programme de travail partenarial relatif à la surveillance et à l'observation épidémiologiques des cancers à partir des registres.

personnes-années chez l'homme et de 23,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme. Avec 1,8 million décès dans le monde (dont 33 117 en France) estimé en 2018, le cancer du poumon est au premier rang de décès chez l'homme et au second rang chez la femme. Les taux de mortalité (TSM) sont respectivement de 34,7 et 14,0. Durant ces dernières années, nous pouvons observer qu'il y a une décroissance du cancer pulmonaire chez les hommes, pendant qu'il est en progression constante chez les femmes (Didkowska et al., 2016).

### **1.1.1 Origine et diagnostic**

Le corps humain est constitué des milliards de cellules, et pourtant le cancer peut apparaître à partir d'une seule cellule. La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse entraîne rapidement une prolifération excessive. Cela arrive avec la multiplication incontrôlée de cellules normales de l'organisme (dégénérescence cellulaire), qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication, due à des mutations génétiques (acide désoxyribonucléique (ADN) endommagé). Ces modifications proviennent des interactions entre les facteurs génétiques propres au sujet et des agents extérieurs (l'alimentation, les radiations ionisantes, l'amiante, la fumée du tabac, le radon, l'arsenic, etc.). Le cancer du poumon est particulièrement menaçant, car il est plus apte à se propager dans le reste du corps. En effet, avec l'oxygénation du sang qui passe par les poumons, les cellules cancéreuses peuvent migrer dans les vaisseaux sanguins et coloniser différentes régions du corps.

Nous pouvons distinguer deux types de cancer du poumon, en fonction de sa propagation dans le corps :

- 1) Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) qui représente 20% des cas de cancers du poumon, avec une prolifération très rapide,
- 2) Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui représente environ 80% de cas, se développe plus lentement (l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules indifférenciées).

En général, le diagnostic des cancers pulmonaires est fait généralement à l'aide de radiographies thoraciques. En cas de radiographie anormale (ou de radiographie non significative de la pathologie suspectée par des examens biologiques), une bronchoscopie ou un scanner (tomodensitométrie – TDM ou tomographie par émission de positons – TEP) peuvent donner l'information nécessaire. La bronchoscopie ou la biopsie guidée par scanner sont également utilisées pour identifier le type de

tumeur.

### 1.1.2 Les types de traitement

Le choix du traitement des cancers pulmonaires dépend du stade (degré et dissémination) de la maladie, de la localisation de la tumeur et de l'état général de la santé du patient. Plusieurs approches de traitement entre chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie peuvent être combinées.

La chirurgie est généralement réservée aux cancers de taille relativement limitée (seulement 25% des cas), mais son indication prend en compte de nombreux autres facteurs individuels. L'ablation des cellules cancéreuses par une intervention chirurgicale n'a de sens que si cette ablation conduit à retirer toutes les cellules cancéreuses. En fonction du degré d'évolution du cancer, nous pouvons distinguer une résection en coin (Figure 1(a)), une segmentectomie – un segment du lobe pulmonaire enlevé (Figure 1(b)), une lobectomie – un lobes enlevé (Figure 1(c)), ou une pneumectomie, lorsque le poumon entier est enlevé (Figure 1(d)).

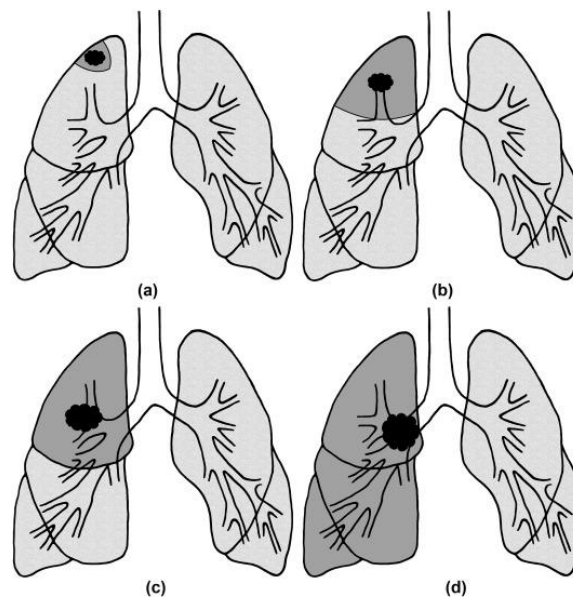


Figure 1. Différents types de chirurgies du poumon : résection en coin (a), segmentectomie (b), lobectomie (c) et pneumectomie (d) (Thorpe et al., 2020).

La chimiothérapie est l'usage de certaines substances chimiques qui permet d'obtenir une réduction du volume tumoral, détruisant ou empêchant le développement des cellules cancéreuses. L'efficacité de ce traitement dépend de cellules saines, qui sont plus nombreuses et plus résistantes que les cellules cancéreuses. Ces médicaments (cytotoxiques) sont très agressifs pour toutes les cellules capables de se diviser, bloquant leurs proliférations et empêchant la synthèse de l'ADN indispensable à la

duplication des cellules. L'utilisation de ces médicaments, leur dosage et leur rythme d'administration dépendent de l'état et de la pathologie du patient. Le choix du traitement par la chimiothérapie est lié à la maladie et au stade de celle-ci. Elle est utilisée en adjuvant pour des tumeurs opérées avec atteintes ganglionnaires ou associé à la radiothérapie pour des tumeurs inopérables ou seule en situation métastatique.

La radiothérapie est une technique thérapeutique (locorégionale) qui utilise les radiations ionisantes de haute énergie, de l'ordre du MegaVolt (MV), afin de détruire les cellules cancéreuses en raison de leurs plus grandes sensibilités aux rayonnements. Elle peut être prescrite seule pour traiter les cancers, ou en complément ou concomitance d'un autre traitement (la chirurgie ou la chimiothérapie). Elle peut être utilisée aussi pour des traitements palliatifs (métastases douloureuses) afin d'améliorer la qualité de vie du patient avec un effet antalgique. Le traitement par radiothérapie dépend du type de tumeur, de son stade, de sa localisation, de la dissémination des cellules tumorales et de l'état général du patient.

## 1.2 Les effets biologiques des rayonnements ionisants

Les rayonnements de haute énergie ( $> 1 \text{ MeV}$ ) traversant la matière, provoquent des effets d'ionisation dans la matière. A haute énergie, selon le spectre des photons incidents, les effets physiques observés dans la matière sont de trois ordres (Figure 2) : l'effet photoélectrique ( $h\nu < 1 \text{ MeV}$ ), l'effet Compton (le plus probable en radiothérapie pour des ( $h\nu > 1 \text{ MeV}$ )) et l'effet de création de paire ( $h\nu > 1.02 \text{ MeV}$ ).

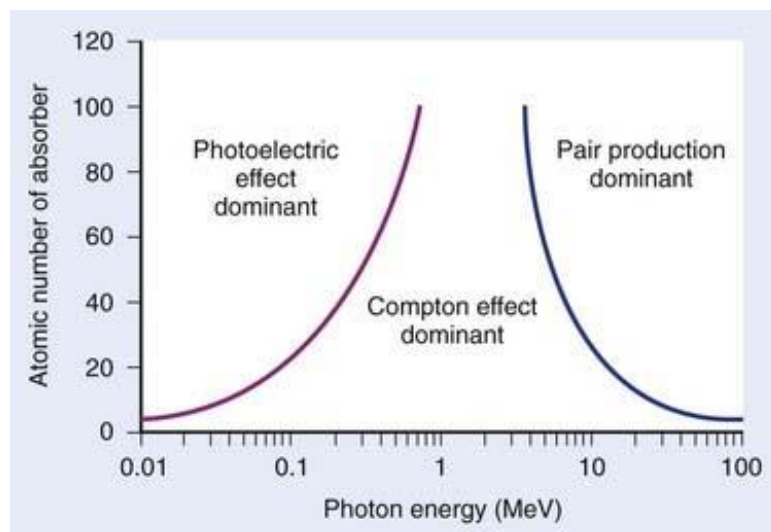


Figure 2. Principaux effets physiques des RX dans la matière (« *Principles of Radiation Physics* », 2015).

Cependant, dans les tissus l'ionisation provoque des changements biologiques profonds qui se produisent peu de temps après l'irradiation. Les effets biologiques des rayonnements dépendent de la durée, de la fréquence (énergie) du rayonnement et de la répartition de la dose dans le corps. Si un rayonnement ionisant est administré à des doses élevées, il peut causer la mort cellulaire, mais aussi la mort des tissus (Figure 3).

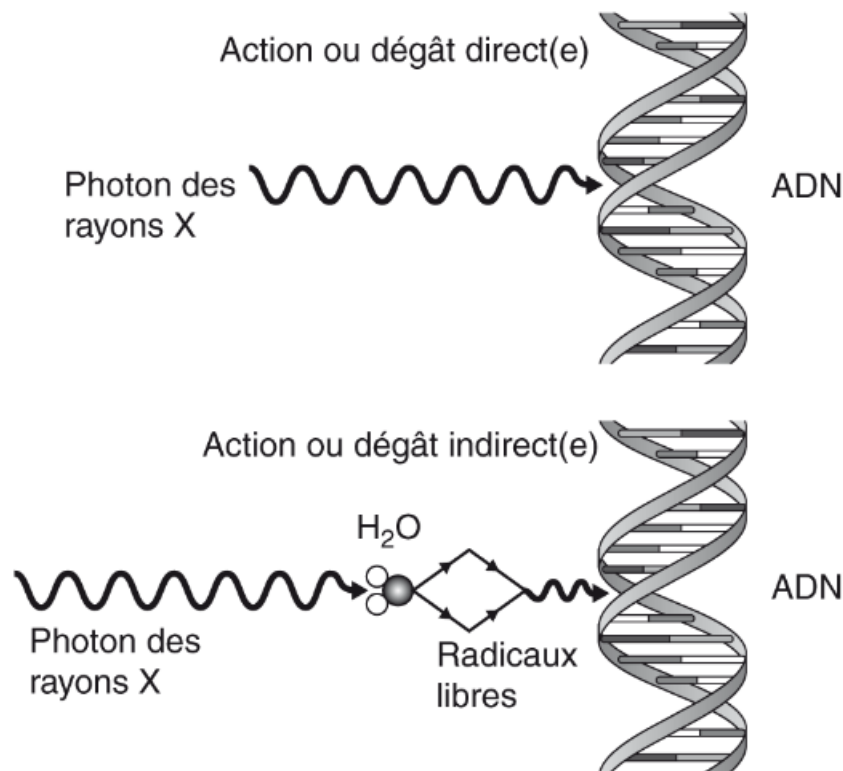


Figure 3. Effets biologiques des rayonnements ionisants (« Radiographie et radiologie dentaires », 2019).

Les rayonnements ionisants peuvent agir de façon directe sur la chaîne ADN ou indirecte par réaction biochimique.

### 1.2.1 Les effets directs des rayonnements ionisants

La structure cellulaire peut être endommagée seulement si elle est affectée directement par les rayonnements ionisants. Les effets du rayonnement sur les macromolécules organiques de l'ADN et de l'acide ribonucléique (ARN) peuvent agir sur le développement des cellules saines et le fonctionnement du corps humain. Les effets directs du rayonnement affectent l'ordre des bases puriques et pyrimidiques dans les molécules d'ADN et d'ARN, perturbant la synthèse des protéines, comme le code génétique, et conduisent à des ruptures visibles de la chaîne ADN. Dans les cellules,

des enzymes sont capables de restaurer la molécule d'ADN, mais si le rayonnement atteint ce gène qui traite le processus de reconstruction, la cellule sera définitivement endommagée. Ceci est très important en radiothérapie, lorsque la dose est insuffisante pour endommager le gène qui se trouve dans le processus de récupération, les tumeurs continuent leur croissance après l'irradiation, ce qui conduit à l'effet inverse désiré (Ng et al., 2013).

### 1.2.2 Les effets indirects des rayonnements ionisants

Les effets des rayonnements ionisants sur le corps humain (en grande partie constitué d'eau) conduisent à la création d'électrons secondaires à partir des molécules d'eau, dont l'énergie de liaison est de 10-70 eV. Les électrons éjectés cèdent leur énergie à d'autres molécules d'eau au cours des interactions, participant à la création d'autres paires d'ions  $H_2O^+$  et  $H_2O^-$  ou  $H^+$  et  $H^-$ , et ceci tant que leur énergie ne chute pas en dessous de 7,4 eV (énergie d'excitation de l'eau).

Lors de l'étape physique, des molécules d'eau excitées,  $H_2O^*$  sont créées.  $H_2O^+$  et  $H_2O^*$  vont également subir des modifications chimiques.

- Les molécules d'eau excitées,  $H_2O^*$ , subissent le plus souvent une dissociation pour conduire à la formation de  $H^*$  et de  $HO^*$ . Les radicaux  $H^*$  et  $OH^*$  sont instables du fait de leurs valences libres, créant d'autres radicaux libres  $HO_2$  et  $H_2O_2$ .
- Les ions  $H^+$  et  $OH^-$  produisent de l'eau.

Les ions et les radicaux libres vont se recombiner (hors du lieu d'interaction du rayonnement), en agissant principalement sur les groupes d'enzymes –SH de la chaîne ADN.

## 1.3 Définition des volumes-cibles en radiothérapie

Selon le rapport ICRU 50 (en anglais : *International Commission on Radiation Unit*) la radiothérapie est principalement basée sur l'administration de la dose prescrite à la région d'intérêt, avec une protection maximale des organes à risque environnants (Landberg et al., 1997). Le développement de la radiothérapie et surtout du radiodiagnostic (TDM, imagerie par résonance magnétique (IRM), TEP), assure une meilleure visualisation et détection des tumeurs par rapport aux tissus sains. La définition des volumes est une condition préalable à la planification du traitement en trois dimensions (3D). Les rapports ICRU 50 et 62 définissent des volumes-cibles prévisionnels (Stroom & Heijmen, 2002). Ces volumes utilisés pour la planification du traitement 3D sont présentés dans la Figure 4. Il s'agit du volume tumoral macroscopique (GTV), le volume-cible clinique (CTV), le volume-cible interne (ITV)

et le volume-cible planifié (PTV).

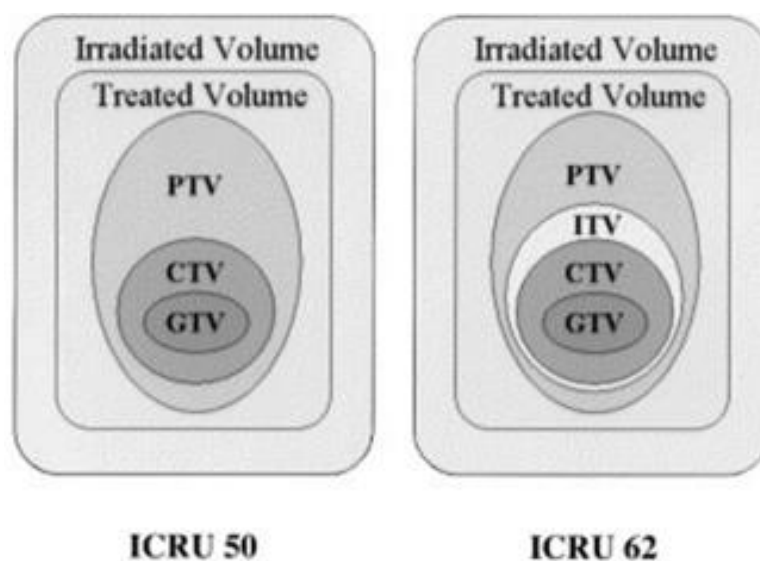


Figure 4. Les volumes-cibles en radiothérapie présenter selon les recommandations ICRU 50 (gauche) et ICRU 62 (droite) (Stroom & Heijmen, 2002).

### 1.3.1 Volume tumoral macroscopique (GTV)

Le volume tumoral macroscopique (en anglais : *Gross Tumor Volume* – GTV) représente la position et la taille de la tumeur visible, que nous pouvons toucher et diagnostiquer. Le développement des équipements de diagnostic a contribué à la définition du GTV, qui correspond au volume de tissu dans lequel nous pouvons localiser la plus grande quantité de cellules malignes (Landberg et al., 1997). L'information concernant le volume et l'histologie du GTV peut être obtenue de plusieurs façons :

- L'imagerie médicale : la TDM, la TEP/TDM, l'IRM, l'échographie ;
- Le diagnostic : les rapports pathologiques et histologiques.

### 1.3.2 Volume-cible clinique (CTV)

Le volume-cible clinique (en anglais : *Clinical Target Volume* – CTV) est défini comme le volume de tissu contenant le GTV avec ou sans l'extension microscopique de la maladie (Landberg et al., 1997). Dans certains cas, le CTV englobe outre la zone autour du GTV, d'autres volumes qui sont considérés comme étant à haut risque et qui nécessitent un traitement spécifique (comme les ganglions lymphatiques positifs). Il peut y avoir plusieurs CTV pour différentes localisations, avec des doses différentes pour un même traitement. Le CTV est un volume clinique-anatomique défini

par un radio oncologue, qui affecte une marge fixe ou variable autour du GTV. Ce volume doit être correctement défini afin d'atteindre l'objectif de la thérapie, le traitement ou le soin palliatif.

### 1.3.3 Volume-cible interne (ITV)

Le volume-cible interne (en anglais : *Internal Target Volume* – ITV) est définie comme le CTV plus les marges internes. Les marges internes prennent en compte les variations de taille et les incertitudes dues aux mouvements de la tumeur. Ces variations sont dues aux mouvements des organes (respiration, remplissage de la vessie, variation du contenu rectal) (Stroom & Heijmen, 2002). La délimitation de l'ITV consiste à délimiter le GTV dans toutes les phases d'un scanner TDM 4D.

### 1.3.4 Volume-cible planifié (PTV)

Le volume-cible planifié (en anglais : *Planning Target Volume* – PTV) est un concept géométrique, qui tient compte de toutes les variations géométriques possibles, de sorte qu'avec certitude toute la dose prescrite sera délivrée au CTV (Landberg et al., 1997).

Le PTV inclut la marge cible interne et la marge d'incertitude sur le positionnement du patient (*set-up*), de la tolérance balistique et des variations intra-séances (Stroom & Heijmen, 2002). Il est décrit comme le CTV plus les marges fixes et/ou variables. Un PTV peut inclure un ou plusieurs CTV ciblés par un groupe de faisceaux. La détermination précise du PTV dépend des systèmes d'immobilisation, mais ne prend pas en compte les marges liées aux caractéristiques dosimétriques des faisceaux de rayonnement (la zone de pénombre et la zone de *build-up*), car ils nécessitent des marges supplémentaires dans la planification du traitement.

### 1.3.5 Volume traité

Il s'agit du volume contenu dans une surface isodose sélectionnée et spécifiée par le radiothérapeute comme appropriée pour traiter la maladie en cause (exemple : 95%). C'est celui effectivement traité qui doit correspondre au mieux au PTV.

### 1.3.6 Volume irradié

C'est le volume qui reçoit tout ou partie de la dose. En effet, les irradiations par photons vont délivrer, autour du volume qu'il faut traiter, une certaine dose aux tissus avoisinants. Il faut l'évaluer en fonction de la dose maximale tolérée aux organes à risques proches, par exemple le volume de

l'isodose correspondant à 80 %, 50 % ou 25 % de la dose prescrite.

### 1.3.7 Organe à risque (OAR)

L'organe à risque (en anglais : *Organ At Risk* – OAR) est l'organe qui est sensible à des doses de rayonnement, et qui ne peut être exposé pendant le traitement. Selon l'architecture des tissus, on distingue les organes dits « en parallèle » et les organes dits « en série ». Concernant les organes en parallèles (poumons, reins, parotides) une partie du volume ne doit pas être irradié au-delà d'une certaine dose (Kong et al., 2011). Les contraintes proposées sont indiquées généralement par la dose moyenne reçue. Si les organes en série (moelle épinière, nerfs optique, chiasma optique, etc.) reçoivent des doses trop élevées, de graves complications peuvent apparaître. L'indicateur de contrainte pour un organe en série est la dose maximale reçue. La toxicité de la dose aux OARs dépend fortement du fractionnement et de l'étalement de la dose. Ces paramètres sont ajustés en fonction des doses reçues par les OARs quand les contraintes fixées sont dépassées.

### 1.3.8 Volume prévisionnel des organes à risque

D'après le rapport ICRU 62, il est recommandé d'ajouter des marges sur les organes à risque (OAR) pour tenir compte de l'incertitude sur la définition du volume, du mouvement des organes et des erreurs de positionnement (*set-up* erreurs) (Stroom & Heijmen, 2002). Ces OARs avec marges sont appelés volumes prévisionnels des organes à risque (en anglais : *Planning organ at Risk Volume* – PRV), par analogie avec le PTV. L'approche générale pour définir la marge OAR-PRV est la même que la définition des marges CTV-PTV.

## 1.4 Les étapes du traitement des cancers pulmonaires en radiothérapie de l'hôpital

### Tenon

Quand ils sont éligibles à un traitement par radiothérapie externe, les cancers pulmonaires sont traités avec des rayonnements de haute énergie (MV) délivrés par un accélérateur linéaire. La technique de traitements des cancers pulmonaires dépend de la taille de la lésion. Les tumeurs pulmonaires peuvent être traitées soit avec une technique conformationnelle (RTC 3D ou IMRT) et un fractionnement qui est conventionnel, soit en condition stéréotaxique avec de fortes doses et peu de séances (moins de 10) (Abreu et al. 2015 ; Teh, Woo, et Butler 1999).

Les étapes du traitement en radiothérapie :

- La phase de « simulation » qui comprend :
  - L'acquisition des volumes (par scanner 3D, 4D, IRM, TEP TDM)
  - Le recalage des images
  - La délinéation des volumes,
- La phase de planification du traitement,
- La vérification du traitement planifié,
  - Le double calcul des doses et des UMs
  - Les contrôles prétraitement
- La vérification du positionnement du patient sous machine par imagerie,
- L'administration du traitement.

#### 1.4.1 Préparation des traitements des tumeurs mobiles pulmonaires

Les patients avec des tumeurs de petite taille sont traités en condition stéréotaxique, avec des fortes doses en hypo fractionnement, ce qui demande un positionnement précis. Pour cela, le système d'immobilisation avec matelas BlueBAG (BodyFIX Medical Intelligence, Schwabmünchen, Germany) est utilisé (Figure 5 (a)). Parfois un système de masque thermoformé 5 points, le système « Posifix » (CIVCO Medical Solutions, Orange City, IA, USA) est choisi pour des lésions des lobes supérieurs.

Les patients ayant des tumeurs de grande taille sont positionnés à l'aide du système d'immobilisation « Posifix » (Figure 5 (b)).

Le marquage référent est tatoué sur la peau du patient et/ou sur le système de fixation (par exemple, le matelas dédié à la stéréotaxie). Les coordonnées d'un isocentre référent sont définies par un ensemble de faisceaux lasers composé de 6 nappes mobiles.

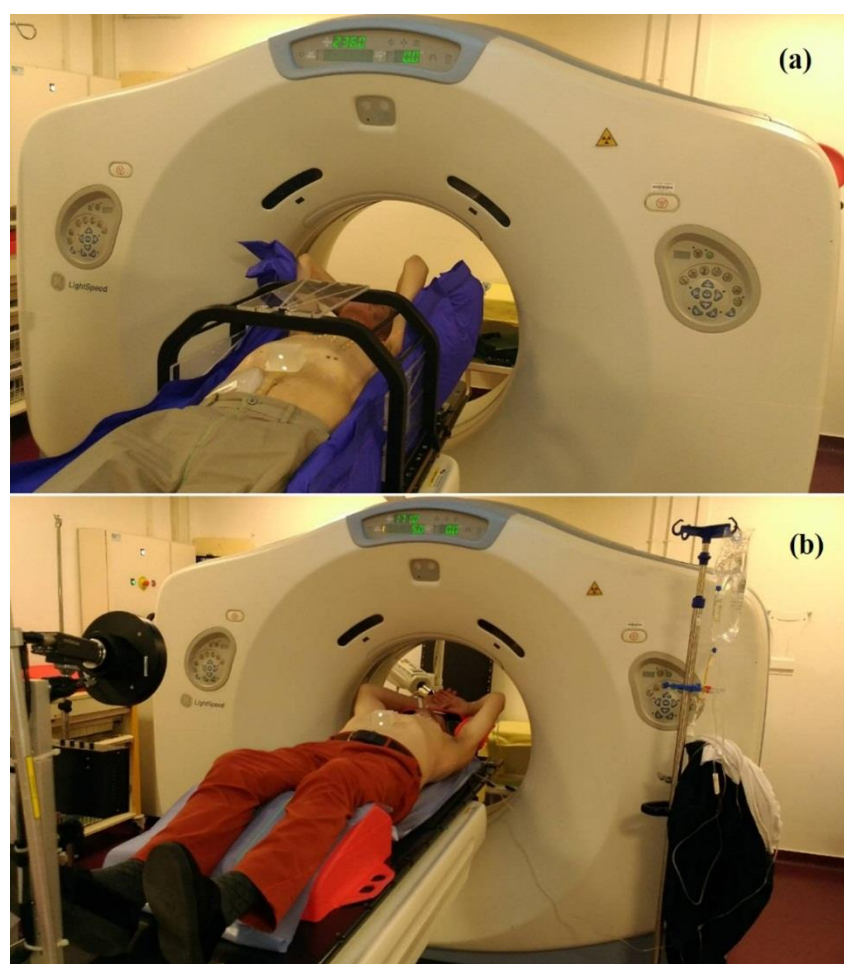


Figure 5. Préparation des patients en fonction de la taille de la tumeur : exemple d'un patient ayant une tumeur de petite taille (a) et d'un patient ayant une tumeur de grande taille (b) sur le scanner TDM 4D.

Les paramètres de l'acquisition de TDM hélicoïdale et du TDM 4D sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Paramètres d'acquisitions des scanners TDM hélicoïdal et TDM 4D

| Paramètres                | TDM hélicoïdal | TDM 4D     |
|---------------------------|----------------|------------|
| Temps de rotation (s)     | 0,7            | 0,7        |
| Pitch                     | 0.938          | /          |
| Images par rotation       | /              | 16         |
| Detector Nb               | 16 (8)         | 16         |
| L'épaisseur de coupe (mm) | 2,5            | 1,25       |
| Collimation (mm)          | 20             | 20         |
| SFOV                      | Large Body     | Large Body |
| kV                        | 120            | 120        |
| mA min                    | 10             | 10         |
| mA max                    | 440            | 440        |
| Index du bruit            | 9,83           | 9,83       |
| AutomA/smartmA            | Yes / Yes      | Yes / Yes  |

La modulation du courant du tube (TCM) est activée. Le champ d'acquisition (FOV) était de 55 cm. 16 détecteurs sont activés par collimation pour les tumeurs de petite taille et de 8 pour les tumeurs volumineuses, afin de conserver la largeur de collimation des faisceaux la plus élevée de 20 mm. La reconstruction rétrospective des images 4D est faite sur la station d'ADW 4D (GEMS).

#### 1.4.2 Délinéation

Les volumes des tumeurs et des organes à risque sont délinéés sur l'ensemble des données 3D ou 4D (Figure 6). Pour les tumeurs pulmonaires, le GTV est défini conformément aux directives consensuelles du groupe Lung & Radiation Oncology de l'EORTC (en anglais : *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) (De Ruysscher et al., 2017). La délinéation des organes à risque a été réalisée conformément à l'atlas du poumon, pour tous les OARs (Kong et al., 2011). Plusieurs systèmes de délinéation sont disponibles, tels que : le système GE Advantage Sim (système médical General Electric, Waukesha, WI, USA), Varian Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA), Mirada DBx Build 1.2.0.59 (64 bits) (Mirada Medical Ltd, Oxford, UK).

Les volumes GTV et CTV sont délinéés sur un scanner de référence. Par contre, l'ITV est créé en délimitant le GTV sur des groupes d'images tels que : projection d'intensité maximale (en anglais : *Maximum Intensity Projection – MIP*), projection d'intensité moyenne (en anglais : *Average Intensity Projection - AveIP*), sur tout le cycle respiratoire, afin de prendre en compte le mouvement tumoral. Le PTV est créé à partir de l'extension de l'ITV avec une marge qui peut être uniforme ou isotropique. L'ajout d'une marge sur l'ITV augmente le volume du PTV, ce qui implique une dose plus élevée délivrée aux OARs. Le risque est alors de devoir limiter la dose au PTV et ainsi de compromettre l'efficacité du rayonnement (Stroom & Heijmen, 2002). Parmi les OARs concernés, nous considérons : le cœur, l'œsophage, la moëlle épinière, le PRV de la moëlle épinière, la carène, la trachée, les bronches, les poumons et la paroi thoracique.



Figure 6. Délimitation des volumes-cibles et des organes à risques avec le logiciel de GE Advantage Sim.

### 1.4.3 Planification

Le système de planification de traitement (en anglais : *Treatment Planning System* – TPS) est un logiciel qui simule la distribution de dose produite par les faisceaux sur les images tomodensitométriques à l'aide d'algorithmes dédiés (par exemple l'algorithme *Collapsed Cone Convolution superposition* (CCC), *Analytical Anisotropic Algorithm* (AAA), *Acuros XB*, *Monte Carlo*). La balistique de traitement est définie en fonction de la localisation tumorale afin de respecter les objectifs de dose sur le PTV et les contraintes de dose sur les OARs.

La planification des traitements dépend de la technique utilisée. Les techniques disponibles dans la plupart des centres de radiothérapie sont les suivantes : RTC 3D, IMRT, VMAT, arc conformationnel dynamique (en anglais : *Dynamic Conformal Arc Therapy* – DCAT). D'autres systèmes proposent des techniques d'irradiation dédiées comme le Cyberknife. Toutes ces techniques sont décrites plus loin dans le chapitre.

Le choix entre les techniques de traitements est déterminé par :

- a) La localisation de la tumeur, la taille de la tumeur, la proximité des OARs, les contraintes aux OARs,

- b) Le nombre de faisceaux, l'incidence des faisceaux, la nature des faisceaux (statiques ou en rotation), l'utilisation d'un MLC (statiques ou dynamiques), la variation du débit de dose, le mode de planification (directe ou inverse), la prescription de la dose.

Les techniques utilisant les faisceaux statiques (Figure 7 (a)) et les faisceaux en rotation avec MLC dynamique (Figure 7 (b)) sont présentées en mode « *room eye view* » en utilisant le TPS Pinnacle 9.10.

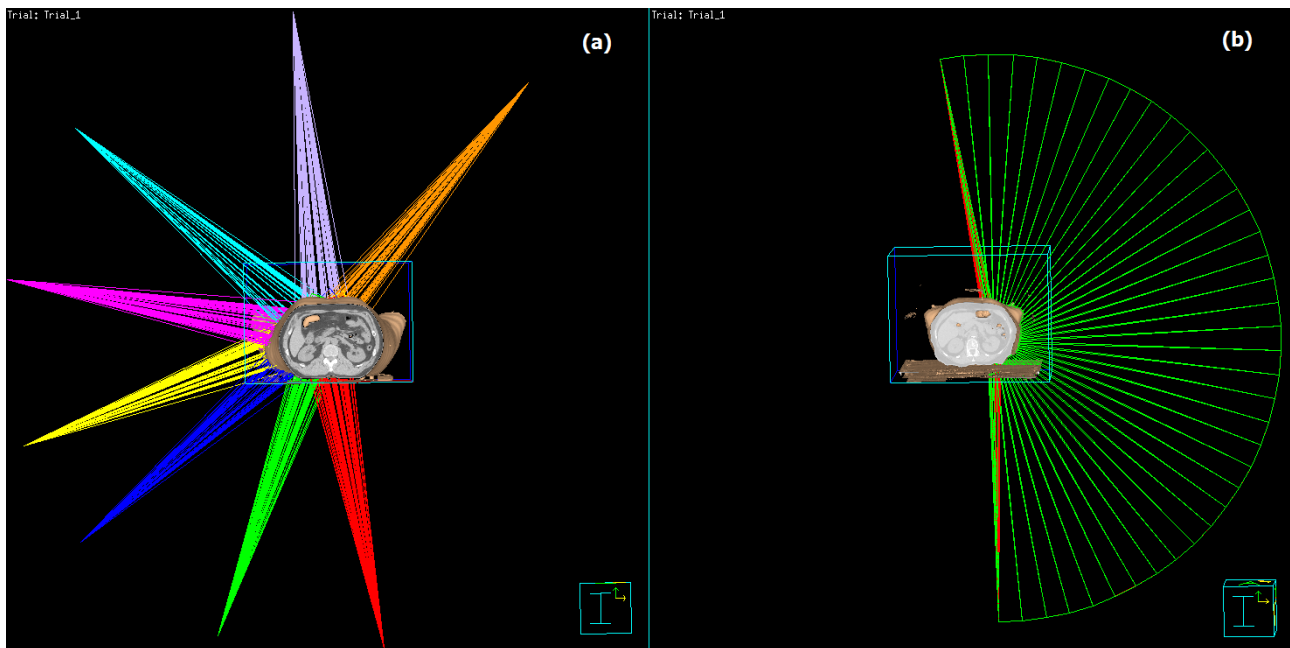


Figure 7. Planification des traitements des cancers pulmonaires en utilisant les faisceaux statiques (a) et les faisceaux dynamiques (b), dans le TPS Pinnacle 9.10.

Les doses délivrées à la tumeur et aux OARs, sont évaluées en utilisant l'histogramme dose - volume – HDV (en anglais : *Dose Volume Histogram – DVH*), comme nous pouvons le voir sur la Figure 8.

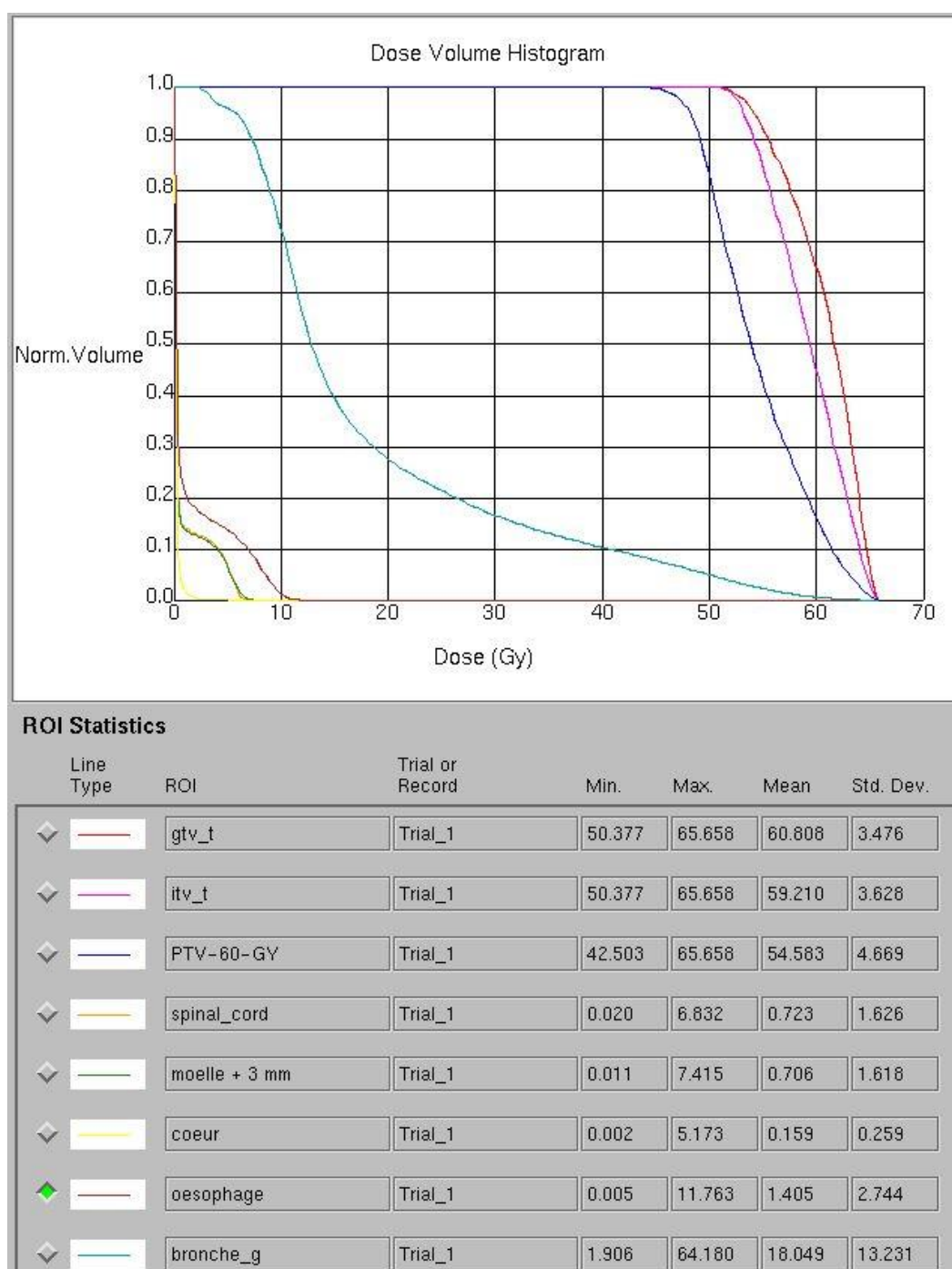


Figure 8. Exemple de présentation des doses délivrées à la tumeur et aux OARs en utilisant l'histogramme dose-volume, dans le TPS Pinnacle 9.10.

#### 1.4.4 Administration de la dose

Après la planification des traitements (et le contrôle de qualité de prétraitement), les patients sont positionnés dans la salle du traitement, en respectant la position élaborée en salle de simulation, notamment en utilisant les lasers externes et les tatouages sur la peau du patient. Ensuite, les images de positionnement sont faites avec les systèmes d'imagerie embarqués utilisant les modes : kV-kV,

MV-MV, kV-CBCT, MV-CBCT, ou externes ExactTrac (Brainlab), camera surfacique, puis recalées avec les images de référence afin d'ajuster précisément le positionnement du patient dans les faisceaux de traitement. L'administration de la dose aux tumeurs de grande taille est faite généralement avec un accélérateur linéaire « non dédié » (Figure 9 (a)), tandis que la dose administrée aux tumeurs de petite taille est faite avec un accélérateur linéaire dédié à la stéréotaxie comme un Novalis TrueBeam STx (Figure 9 (b)), ou un Cyberknife.

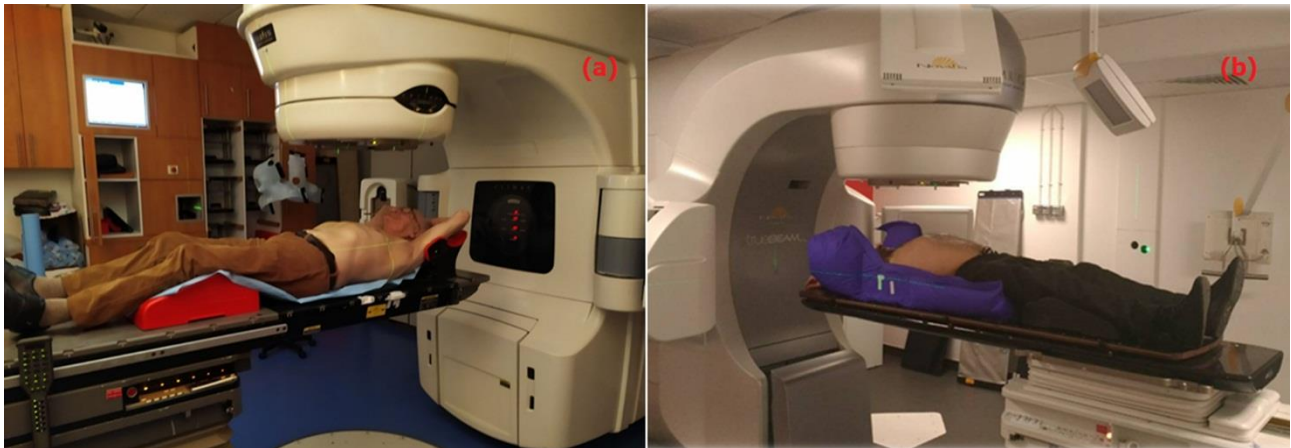


Figure 9. Exemple de traitement avec un accélérateur CLINAC 2100C pour les tumeurs de grande taille (a) et avec un accélérateur linéaire TrueBeam STx pour les tumeurs de petite taille (b).

L'IGRT a pour objectif de contrôler et de corriger la position du volume cible, avant et pendant l'administration du traitement (Verellen et al., 2007). Les accélérateurs linéaires d'aujourd'hui sont équipés d'un détecteur plan produisant des images MV ou imageur portal (en anglais : *Electronic Portal Imaging Device* – EPID), mais aussi d'un système d'imagerie embarquée (en anglais : *On Board Imaging* – OBI) avec une source kV (Figure 10) permettant de réaliser des images planaires ou des coupes en mode CBCT. Les images kV permettent de visualiser les tissus mous (imagerie similaire à la TDM diagnostique), avec une meilleure précision. Les images obtenues avec la source MV sont plus bruitées (il est donc plus difficile d'identifier les limites anatomiques), mais offrent une bonne visualisation de l'anatomie osseuse.

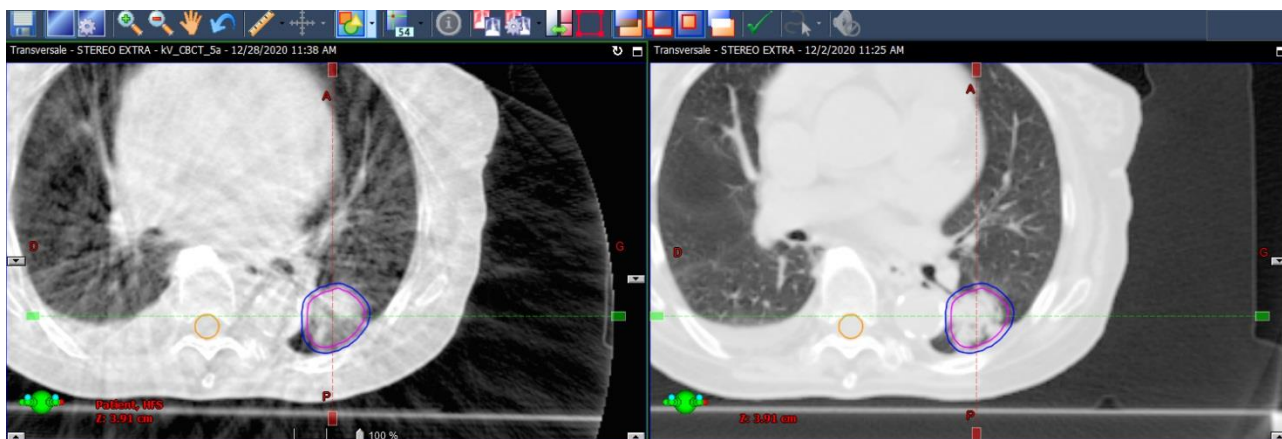


Figure 10. Comparaison entre les images acquises entre les modes CBCT (gauche) et TDM (droite).

## 1.5 Les techniques de planification du traitement des cancers pulmonaires

Les techniques de planification se divisent en deux grandes familles :

- Les techniques à planification directe selon un mode essai-erreur jusqu'à obtenir le meilleur compromis entre la dose au PTV et la dose délivrée aux OARs.
- A partir d'une balistique adaptée, les techniques basées sur le calcul inverse ou les objectifs au PTV et les contraintes aux OARs déterminent la fluence optimale à la meilleure planification, par la génération de faisceaux modulés.

La planification du traitement RTC 3D est directe, quand la fluence est projetée en 3D sur la lésion avec des modificateurs de faisceaux ajustés (caches, MLC, filtres), ou inverse, quand la fluence est calculée à partir des objectifs de dose à la lésion et aux contraintes aux OARs (IMRT, VMAT) (Rosenzweig et al., 2001).

### 1.5.1 Radiothérapie conformationnelle 3D

La radiothérapie conformationnelle (RTC 3D) permet d'obtenir une distribution de dose adaptée à la forme du volume cible, en délivrant la dose prescrite à la tumeur avec une bonne protection des tissus sains environnants.

Le volume cible et les organes à risque sont délimités et identifiés comme une région d'intérêt (en anglais : *Region of Interest* – ROI). Les doses délivrées aux ROIs sont calculées et affichées spatialement sous forme de courbes isodoses superposées sur l'image TDM 3D. Elles sont également représentées quantitativement sous la forme d'HDV. L'HDV permet une évaluation globale de la dose dans un ROI. Il peut être affiché sous deux formes : soit cumulatif, soit différentiel.

### 1.5.2 Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT)

La radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) est une technique de radiothérapie RTC 3D basée sur une optimisation inverse du traitement. Le physicien choisit le nombre, l'orientation et l'énergie des faisceaux, les objectifs sur le volume cible et les contraintes sur les organes à risque dans le but d'obtenir la distribution de dose attendue (Figure 11). Ensuite, il s'agit de projeter la fluence de tous les faisceaux sur les volumes puis lors d'un ensemble d'itérations d'agir sur la fluence afin de minimiser l'écart quadratique entre les doses calculées et prescrites dans le PTV et les OARs. Cette méthode de calcul génère des profils de fluence « théoriques » des faisceaux qui sont transformés en segments par un logiciel « optimiser ». Ces segments sont physiquement construits à l'aide d'un MLC (Song et al., 2007). Lors de chaque séance, l'accélérateur linéaire délivre des balistique statiques modulés en intensité.

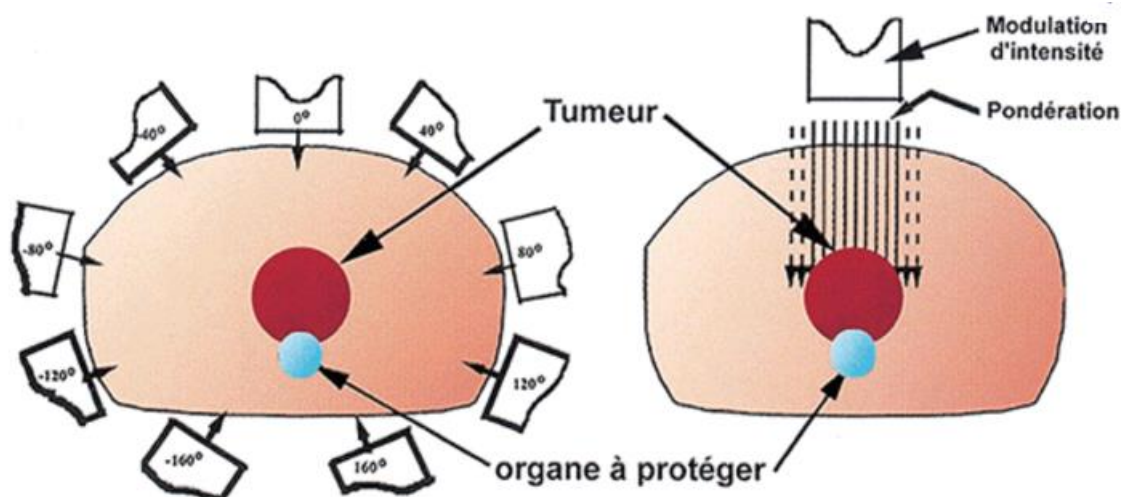


Figure 11. Radiothérapie avec modulation d'intensité (Carrie & Ginestet, 2001).

Le développement de l'IMRT permet à la fois de limiter voire de diminuer la dose aux tissus sains environnants et/ou d'augmenter la dose au volume cible. L'IMRT doit être associée à la radiothérapie guidée par l'image qui fournit une localisation précise du volume cible au moment de l'administration de la dose. La technologie IMRT actuelle offre la capacité de traiter les patients en utilisant plusieurs modes différents : segmenté (*step-and-shoot*) et dynamique (fenêtre glissante - *sliding window*).

- Dans le mode segmenté (*step and shoot*) les lames du MLC génèrent un ensemble de fluences élémentaires par segment de faisceau sur le volume cible. La fluence du faisceau est la somme des fluences des segments individuels.
- Dans le mode fenêtre glissante, le faisceau est délivré en continu pendant un mouvement glissant des lames du MLC à travers le volume traité pour obtenir la dose planifiée.

### 1.5.3 Irradiation avec Modulation d'intensité Volumique par Arc Thérapie (VMAT)

L'irradiation avec modulation d'intensité volumique par arcthérapie (VMAT) est une forme avancée de l'IMRT qui fournit une distribution de dose 3D par arcthérapie plus conformationnelle et plus homogène au sein du volume tumoral grâce à la modulation du débit de dose, de la variation de la vitesse du bras de l'accélérateur et du mouvement glissant des lames du MLC. Le VMAT peut délivrer la dose à la totalité de la tumeur dans une seule rotation de 360 degrés ou avec un ou plusieurs arcs, en un temps très court (Figure 12). L'arcthérapie est générée par l'enchaînement de faisceaux statiques calculés avec un pas de quelques degrés qui sont appelés points de contrôle lors de la planification. La modulation de fluence est obtenue par le déplacement des lames d'un point de contrôle à un autre. Cette grande rapidité d'irradiation est liée à la rotation du bras autour du patient, qui dépend fortement de la variation du débit de dose, tandis que l'homogénéité de dose est liée à la modulation d'intensité, en mode *sliding window* et au nombre important de faisceaux (Teoh et al., 2011). Cette technique demande un contrôle minutieux du positionnement du patient avant chaque séance, avec notamment l'imageur embarqué (OBI) utilisé en mode « *cone beam* » - CBCT, pour mieux visualiser la cible et son environnement.

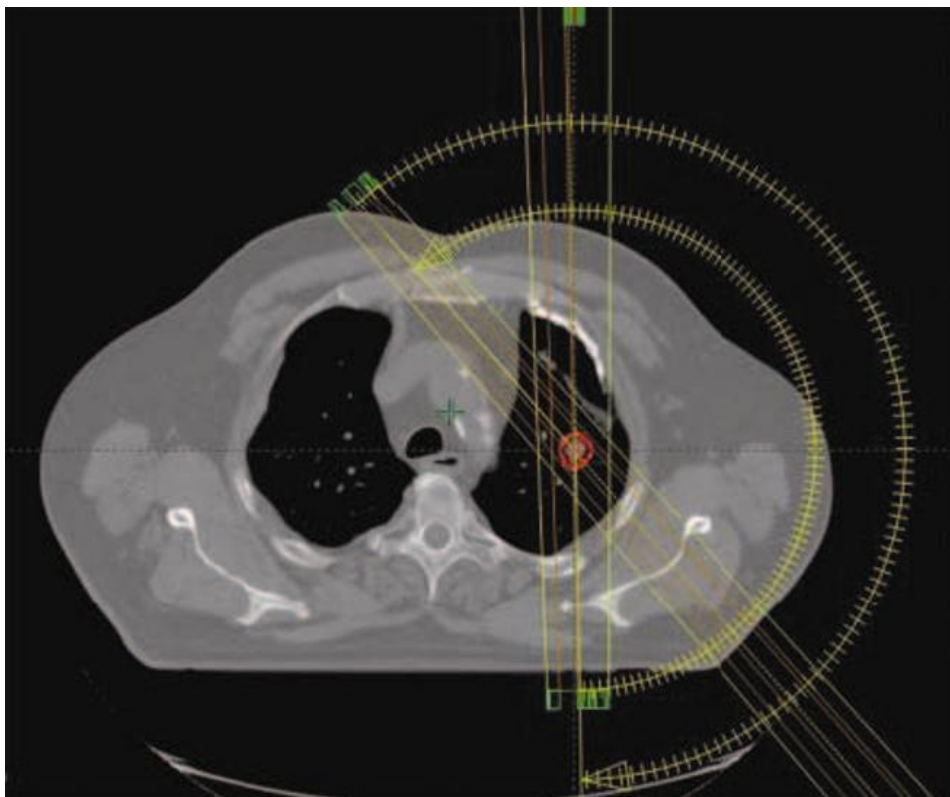


Figure 12. Radiothérapie avec modulation d'intensité volumétrique (VMAT) (Rana, 2013).

#### 1.5.4 Arc conformationnel dynamique (DCA)

L'arc conformationnel dynamique (DCA) est une technique d'arthérapie sans modulation de fluence, avec un mode de collimation dynamique et une vitesse de bras et un débit de dose fixes (Figure 7 (b)) (Jin et al., 2011). La technique DCA raccourcit le temps de traitement car elle peut être effectuée à haut débit de dose. C'est une technique performante pour le traitement de petites lésions sphériques en condition stéréotaxique, notamment les lésions cérébrales ou pulmonaires pour lesquelles la modulation de fluence n'est pas nécessaire.

#### 1.5.5 Tomothérapie

La tomothérapie ou la radiothérapie hélicoïdale est une technique de radiothérapie guidée par l'image qui consiste à coupler un scanner et un accélérateur linéaire miniaturisé, de faible énergie (6 MV). L'administration de dose avec modulation d'intensité s'effectue quand le système tourne en continue dans un anneau autour du patient « en spirale » pendant que la table de traitement se déplace longitudinalement (Figure 13).

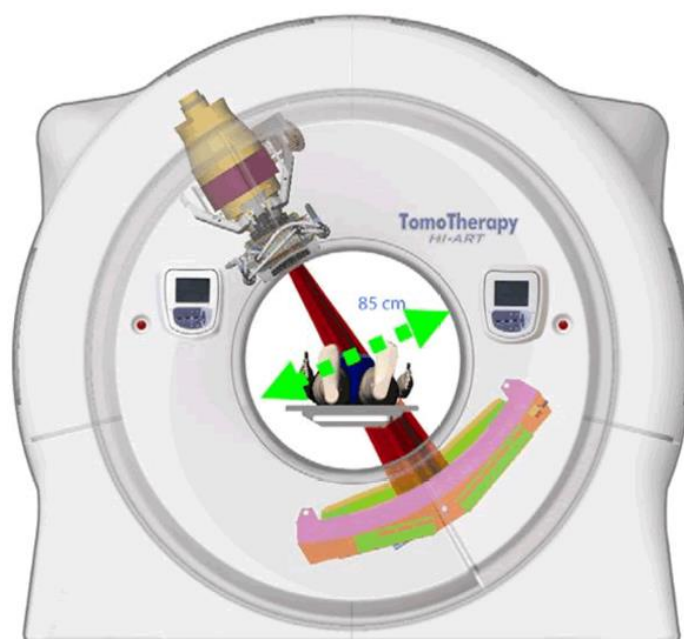


Figure 13. Schéma illustrant la double fonction de la source de RX en tomothérapie pour traiter, mais également pour réaliser des images MVCT de repositionnement.

Le scanner va réaliser une imagerie scanner MVCT afin de vérifier la précision du positionnement du patient et du volume cible, avant chaque séance.

Une collimation fine, associée à un collimateur multilame permet de délivrer très précisément des

faisceaux modulés en fluence (en mode dynamique ou *step and shoot*) sur différentes coupes en rotation sur un angle maximum de 360 °.

Cette technique permet de traiter avec plus de précision des tumeurs de formes complexes, et/ou qui nécessitent de grands champs de traitement, comme le traitement des névrxes (médulloblastome) avec une bonne épargne des tissus sains.

### 1.5.6 Cyberknife

Le Cyberknife est un accélérateur robotisé proposant une irradiation non coplanaire avec 6 degrés de liberté. Il est constitué d'une section accélératrice (6 MV) portée par un bras robotisé spécialement conçu pour délivrer le rayonnement selon de multiples incidences (Figure 14). Le système Cyberknife utilise l'imagerie guidée en temps réel pour cibler le volume tumoral en continue avec une grande précision, notamment pour le suivi des tumeurs mobiles (Brown et al., 2007). Plusieurs modes de suivi sont disponibles :

- En corrigeant automatiquement la position du lit.
- Par acquisition de deux images orthogonales durant les traitements. Elles sont comparées aux images de positionnement (en anglais : *Digitally Reconstructed Radiographs* – DRR) issues du scanner de préparation afin d'apporter les corrections de balistique nécessaires sur six degrés de liberté (trois translations et trois rotations).
- Par localisation optique des marqueurs externes pour suivre le mouvement de la tumeur en temps réel (*tracking*) (Figure 19). Le suivi tumoral s'effectue à l'aide de détecteurs externes (diodes) fixés sur la veste du patient. Le mouvement des diodes est détecté par les caméras et digitalisé afin de corréliser le mouvement du faisceau avec le mouvement de la tumeur, grâce au logiciel *Synchrony Tumor Tracking*. L'algorithme d'anticipation de 200 ms permet de s'affranchir de l'inertie du système
- Par localisation de marqueurs internes (fiduciels) au plus près de la tumeur – *tracking*.

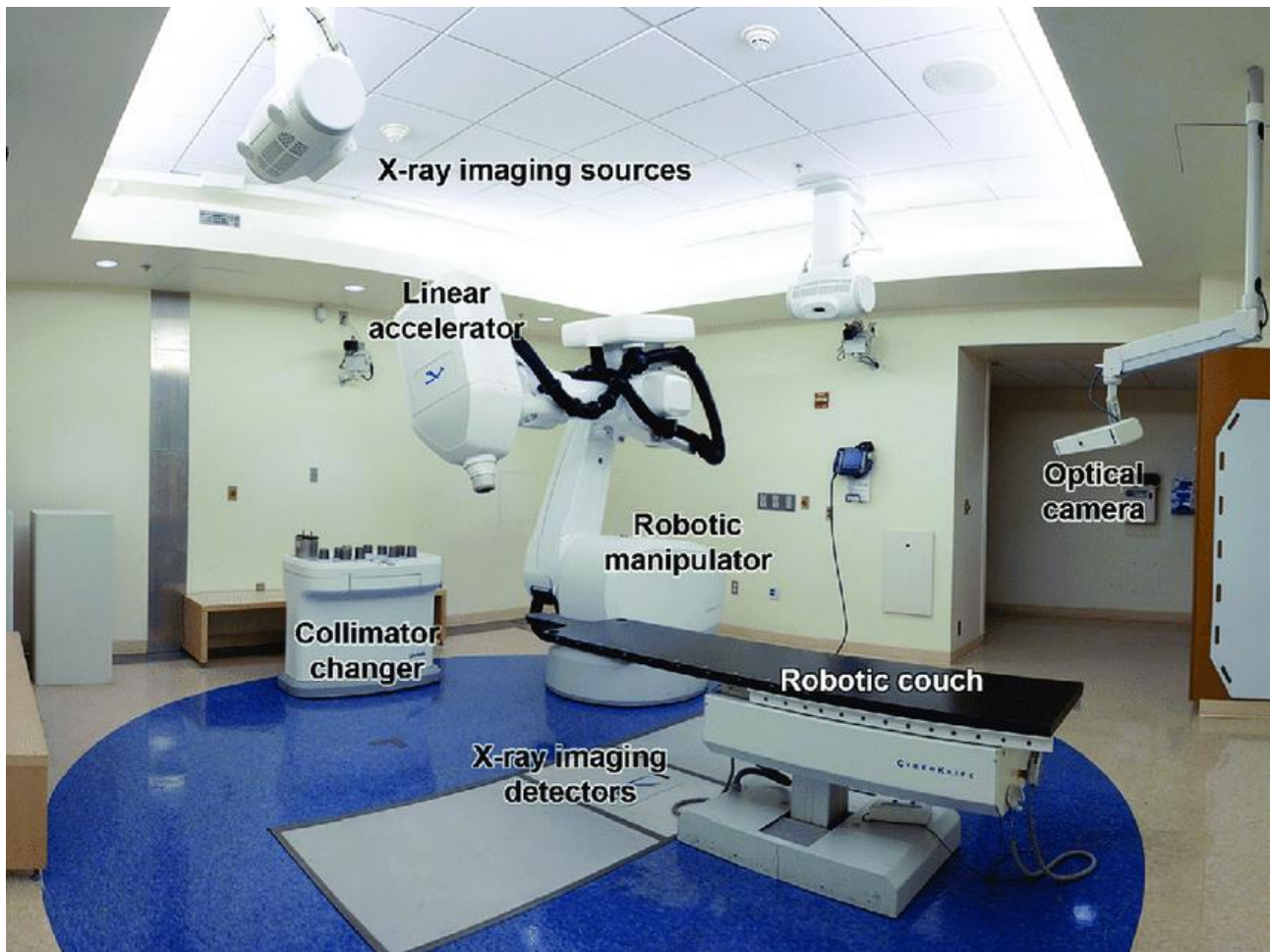


Figure 14. Les principaux éléments du système Cyberknife : caméra optique, tubes à rayons X, accélérateur linéaire, bras robotique, changer des collimateurs, table de traitement robotique, détecteurs à rayons X pour l'imagerie (Gibbs & Loo, 2010).

La dose prescrite et les contrôles effectués en temps réel vont déterminer la durée du traitement. Pour obtenir la distribution de dose souhaitée il faut utiliser un logiciel de planification inverse avec un algorithme qui simule et optimise l'orientation et la pondération des faisceaux.

# 2

## ANALYSE DU MOUVEMENT RESPIRATOIRE

**L**e mouvement respiratoire est provoqué par le mouvement du diaphragme, les muscles intercostaux, le battement du cœur et le système gastro-intestinal (Langen & Jones, 2001). Caractériser le mouvement des organes dans le thorax s'avère complexe, car il faut prendre en compte le mouvement en trois directions, mais aussi les déformations des volumes des organes ou des tumeurs en radiothérapie (Gierga et al., 2004). L'exactitude de la mesure dépend des moyens utilisés en imagerie et de la façon dont sont mesurés les mouvements. Pour cela, il faut utiliser des repères, comme la structure osseuse (choix d'un point fixe durant la respiration), l'origine dans l'image (distance entre l'origine – zéro DICOM (en anglais : *Digital Imaging Communication for Medicine*) et la structure observée) ou le barycentre de la structure (qui peut varier en fonction de la délinéation), afin d'évaluer le mouvement en trois directions  $x$  – axe (gauche-droite),  $y$  – axe (cranio-caudale) et  $z$  – axe (antéro-postérieur).

## **2.1 Mouvement dans la cage thoracique**

### **2.1.1 Le poumon**

Les poumons droit et gauche sont situés dans le thorax. Ils sont le principal organe du système respiratoire. Le poumon droit est divisé en trois lobes, tandis que le poumon gauche est partagé en deux lobes, séparés par des scissures. Ils sont posés sur le diaphragme et protégés par la cage thoracique. Les poumons et la cage thoracique sont séparés par une mince membrane (la plèvre) à deux feuillets, dont l'un tapisse la paroi intérieure du thorax et l'autre enveloppe les poumons. Entre les deux feuillets de la plèvre, une petite quantité de liquide pleural permet aux poumons de glisser à l'intérieur de la cage thoracique durant la respiration. La structure anatomique des poumons est présentée sur la Figure 15.

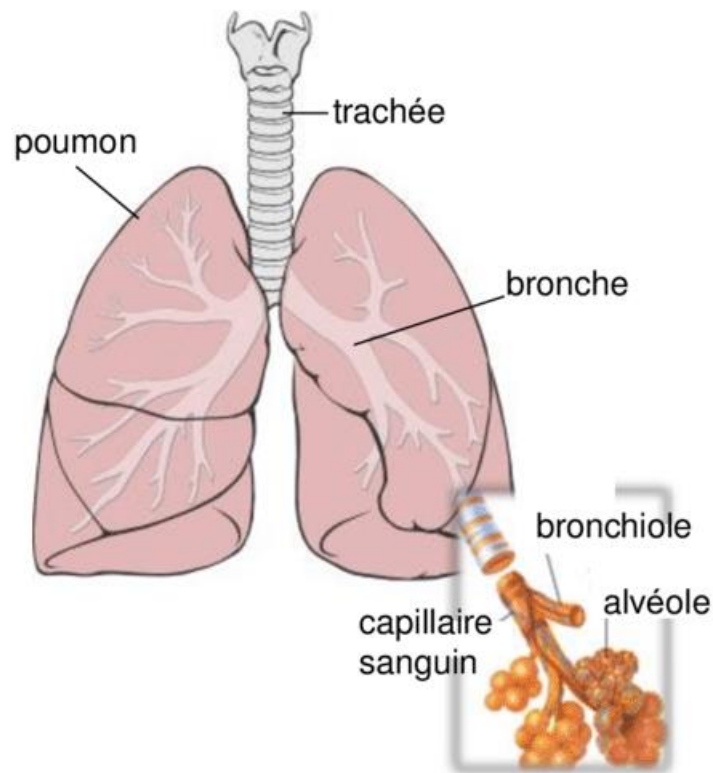


Figure 15. Structure des poumons (Porte, 2015).

Leur rôle est de fournir de l'oxygène dans le sang lors des inspirations et d'évacuer le dioxyde de carbone durant les expirations. Lors d'une inspiration, l'air arrive par la trachée, puis est distribué dans les lobes par les bronches souches, et enfin dans les bronchioles et les alvéoles, pour enrichir le sang en oxygène. L'expiration s'effectue dans le sens inverse et rejette le gaz carbonique.

### 2.1.2 Mécanisme de la respiration

La respiration est un processus complexe qui peut varier d'un patient à l'autre, d'un cycle à l'autre, selon l'état général de la personne, l'activité physique, les émotions, la peur. Les muscles intercostaux entraînent une expansion de la cage thoracique pendant l'inspiration, dans la direction antéro-postérieure, permettant au thorax d'être à la fois flexible et solide. Le mouvement respiratoire implique le déplacement de tous les organes qui sont situés dans le thorax et l'abdomen. Les coupes diaphragmatiques sont responsables de ce mouvement dans la direction cranio-caudale. Ce qui nous permet de distinguer deux types de respiration : la respiration thoracique et la respiration abdominale. Une personne en bonne santé a besoin de 12 à 20 cycles respiratoires par minute pour l'approvisionnement en oxygène et l'élimination du gaz carbonique. Cette fréquence peut varier en

fonction de plusieurs facteurs dont ceux liés aux pathologies pulmonaires.

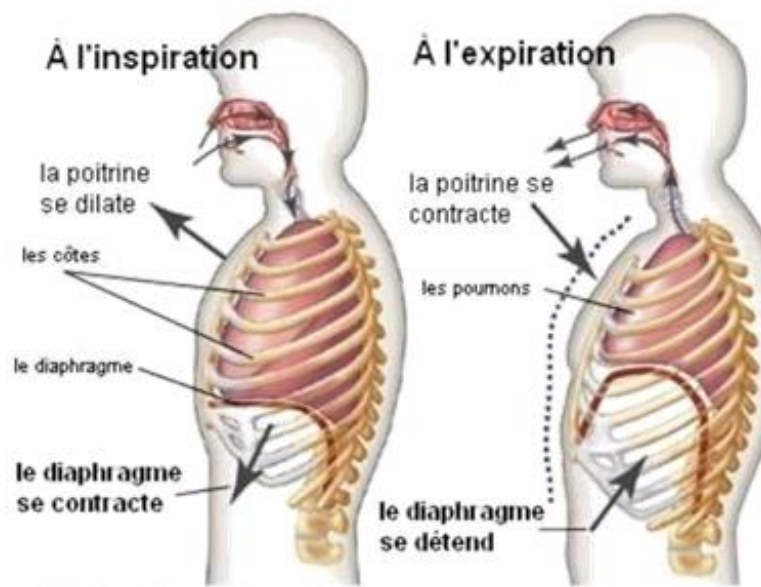


Figure 16. Mécanisme de la respiration (Zhang et al., 2017).

Sur la Figure 16, est présenté un cycle respiratoire, qui comprend la phase d'inspiration et la phase d'expiration. Lors de la phase d'inspiration, le diaphragme se contracte, les côtes s'élargissent et la poitrine se dilate dans la direction antéro-postérieure. La contraction du diaphragme va créer une dépression dans la cage thoracique, remplissant d'air les voies respiratoires. Lors de la phase d'expiration, le diaphragme se relâche et remonte, tandis que la cage thoracique diminue en volume. La pression pulmonaire augmente et l'air s'échappe, permettant à la cage thoracique et aux poumons de revenir à leurs positions initiales.

## 2.2 Mouvement respiratoire dans la cage thoracique

Le mouvement des organes et le mouvement des tumeurs pulmonaires ont été étudiés avec différentes techniques d'imagerie : statique (TDM, tomographie par émission monophotonique (SPECT), PET, IRM et EPID) et dynamique (fluoroscopie, échographie, ciné-EPID, ciné-IRM et TDM 4D). Les mouvements du poumon (Tableau 2), du diaphragme (Tableau 3), du cœur (Tableau 4) et les marqueurs internes (Tableau 5) et externes (Tableau 6) ont été corrélés avec le mouvement des tumeurs pulmonaires (Tableau 7).

### 2.2.1 Mouvement du poumon

Lors de la respiration, le diaphragme va pousser le poumon dans la direction cranio-caudale (CC),

tandis que les muscles intercostaux vont élargir la cage thoracique, permettant aux poumons de se déplacer dans les directions gauche-droite (GD) et antéro-postérieur (AP).

Nous nous sommes intéressés au mouvement des poumons en respiration libre, puisque cette prise en charge est réalisée dans le service d'Oncologie-Radiothérapie de l'hôpital Tenon. Dans la littérature, le mouvement du poumon en respiration libre a été étudié en fonction de différentes techniques d'imageries. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Mouvement des poumons en respiration libre.

| Technique    | Auteur                       | Nb patient | Poumon | Respiration libre (mm) |     |      |       | Axe |
|--------------|------------------------------|------------|--------|------------------------|-----|------|-------|-----|
|              |                              |            |        | Moyenne                | SD  | Min  | Max   |     |
| Fluoroscopie | (Murphy et al., 2007)        | 4          | LM     | 7,0                    |     | 2,0  | 15,0  | CC  |
| EPID         | (Van de Steene et al., 1998) | 16         | LI     | 5,0                    |     |      | 12,7  | GD  |
|              |                              |            |        | 15,6                   |     |      | 22,0  | CC  |
|              |                              |            |        |                        |     |      | 17,6  | GD  |
| TDM          | (Giraud et al., 2006)        | 20         | LS     | 5,8                    | 5,0 |      | 18,7  | AP  |
|              |                              |            |        | 8,0                    | 4,5 |      | 28,2  | CC  |
| TDM-4D       | (Rasheed et al., 2016)       | 17         | Poumon | 9,3                    |     | 7,2  | 11,9  | CC  |
| TDM-4D       | (Fayad et al., 2011)         | 10         | LS     | 3,0                    | 1,2 |      |       |     |
|              |                              |            | LI     | 12,3                   | 8,1 |      |       |     |
| TDM-4D       | (Ehrhardt et al., 2011)      | 17         | PG     |                        |     | 4,99 | 9,67  |     |
|              |                              |            | PD     |                        |     | 3,18 | 11,85 |     |
|              |                              |            |        |                        |     |      | 12,1  | GD  |
| TDM-4D       | (Spadea et al., 2010)        | 12         | Poumon |                        |     |      | 12,2  | AP  |
|              |                              |            |        |                        |     |      | 25,3  | CC  |
|              |                              |            | LS     |                        |     | 0,8  |       | CC  |
|              |                              |            | LI     |                        |     |      | 25,3  | CC  |

Les études présentées dans le Tableau 2 sont principalement évalués avec une imagerie dynamique. L'hétérogénéité des résultats, rend complexe leur interprétation. La variation des valeurs maximales de déplacement allant de 9,67 mm à 28,2 mm peut être liée au fait que ces études étaient limitées en nombre de patient (de 4 à 20 patients).

### 2.2.2 Mouvement du diaphragme

Généralement, il est difficile de visualiser la tumeur avec des images fluoroscopiques ou portales directement pendant l'administration du traitement. C'est pour cela que des chercheurs ont étudié les structures internes, tels que le diaphragme (Tableau 3).

Avant 2000, plusieurs études du mouvement du diaphragme ont été réalisées en utilisant majoritairement la fluoroscopie avec de faibles cohortes de patients (de 5 à 30 patients). Aujourd'hui, cette évaluation se fait plutôt à l'aide de l'échographie ou de la TDM 4D, avec des cohortes de patients plus importantes (entre 48 et 306 patients). Les études et le mouvement du diaphragme sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Mouvement du diaphragme présenté en mm.

| Technique    | Auteur                   | Nb patient | Respiration libre (mm) |     |      |      |
|--------------|--------------------------|------------|------------------------|-----|------|------|
|              |                          |            | Moyenne                | SD  | Min  | Max  |
| Fluoroscopie | (Wade, 1954)             | 10         | 17                     | 3   |      |      |
|              | (Weiss et al., 1972)     | 30         | 13                     | 5   |      |      |
|              | (Balter et al., 1998)    | 12         | 9,1                    | 2,4 |      |      |
|              | (Ford et al., 2002)      | 8          | 20,3                   | 5,8 | 13,5 | 30,8 |
| IRM          | (Korin et al., 1992)     | 15         | 13                     |     |      |      |
| TDM          | (Hanley et al., 1999)    | 5          | 26,4                   |     | 18,8 | 38,2 |
| TDM-4D       | (Liu et al., 2007)       | 152        | 16,5                   | 7,0 |      |      |
| CBCT 4D      | (Rit et al., 2012)       | 33         |                        |     | 3,8  | 32,6 |
| Echographie  | (Davies et al., 1994)    | 9          | 12                     | 7   | 7    | 28   |
|              | (Gignon et al., 2016)    | 52         |                        |     | 25   | 43   |
|              | (Yamada et al., 2017)    | 172        | 14,9                   | 4,6 | 2,2  | 28,5 |
|              | (Boussuges et al., 2009) | 210        | 18                     | 3   |      |      |
|              | (Park et al., 2016)      | 306        | 22,9                   | 6,3 |      |      |

Les résultats du Tableau 3 montrent une large amplitude des valeurs moyennes de déplacement de 9,1 à 26,4 mm. Ces études sont faites avec différentes techniques, à différentes périodes et avec des cohortes de patients différentes. La dispersion des valeurs moyennes présentées montre que ces résultats dépendent fortement de l'anatomie et de la respiration des patients.

Plusieurs études rapportent que le mouvement du diaphragme et des tumeurs pulmonaires situées dans le lobe inférieur devrait avoir un coefficient de corrélation Pearson fort (0,70 – 0,99), en considérant que la tumeur est principalement emportée dans la direction CC avec le mouvement du diaphragme (Vedam et al. 2003 ; Mageras et al. 2001 ; Cerviño et al. 2009). Dans certaines études, pour des patients ayant des anomalies pulmonaires le diaphragme ne peut pas être utilisé comme indicateur de substitution du mouvement de la tumeur pulmonaire même dans les lobes inférieurs (Iwasawa et al., 2000). D'autres observateurs notent que le mouvement du diaphragme n'est pas nécessairement lié au mouvement d'autres organes et structures (Giraud et al., 2001; Ozhasoglu &

Murphy, 2002).

### 2.2.3 Mouvement du cœur

Le cœur est entouré par les poumons, avec sa pointe posée sur le diaphragme. Lors des cycles respiratoires, le cœur est emporté par le mouvement diaphragmatique. Le mouvement cardiaque devient encore plus complexe dès que la composante du battement du cœur est incluse dans le mouvement respiratoire. Nous avons trouvé plusieurs études qui ont évalué le mouvement cardiaque en utilisant différentes techniques d'imageries (Tableau 4).

Tableau 4. Mouvement du cœur en respiration libre

| Technique    | Auteur                    | Nb patient | Respiration libre (mm) |     |     |      | Axe |
|--------------|---------------------------|------------|------------------------|-----|-----|------|-----|
|              |                           |            | Moyenne                | SD  | Min | Max  |     |
| TEP          | (Livieratos et al., 2006) | 6          | 2.5                    | 2,2 | 1,1 | 7,0  | GD  |
|              |                           |            | 2.4                    | 0,9 | 1,3 | 3,7  | AP  |
|              |                           |            | 8.5                    | 4,8 | 4,5 | 16,5 | CC  |
| TDM-4D       | (Rasheed et al., 2016)    | 17         | 8.9                    |     | 6,4 | 11,8 | CC  |
|              |                           |            | 2.2                    | 1,3 |     |      | GD  |
| TDM-4D       | (Guzhva et al., 2019)     | 20         | 2.5                    | 1,2 |     |      | AP  |
|              |                           |            | 4.6                    | 1,9 |     |      | CC  |
| IRM          | (Roujol et al., 2013)     | 27         | 10.2                   | 2,7 | 5,5 | 16,9 | CC  |
| IRM          | (Wang & Amini, 2012)      | 10         | 18.1                   | 9,1 |     |      | CC  |
|              |                           |            | 2.4                    | 1,5 |     |      | AP  |
|              |                           |            | 2.6                    |     |     |      | GD  |
| ECG TDM      | (Levis et al., 2018)      | 8          | 5.0                    |     |     |      | AP  |
|              |                           |            | 6.8                    |     |     |      | CC  |
|              |                           |            | 0.4                    | 2,0 |     |      | GD  |
| Angiographie | (Shechter et al., 2004)   | 10         | 1.3                    | 1,8 |     |      | AP  |
|              |                           |            | 4.9                    | 1,9 |     |      | CC  |
| Ciné Angio   | (Bogren et al., 1977)     | 23         | 15                     |     | 10  | 19   | CC  |

Les mesures du mouvement cardiaque sont généralement évaluées avec des imageries dynamiques. Les résultats du Tableau 4 montrent un mouvement plus important dans la direction CC, ce qui est cohérent en sachant que le cœur est posé sur le diaphragme.

Le battement du cœur a été évalué en moyenne à 67 battements par minutes avec un intervalle de 56 à 89 battements par minute (Lee et al., 2011).

### 2.2.4 Mouvement des marqueurs

Nous avons trouvé dans la littérature plusieurs études évaluant le mouvement des tumeurs pulmonaires et des organes situées dans le thorax, en fonction du mouvement des marqueurs internes (implantés au plus proche de la tumeur - marqueurs fiduciels) et/ou marqueurs externes (positionnés sur la surface du thorax). L'analyse du mouvement des marqueurs internes et des marqueurs externes est présentée dans les chapitres 2.2.4.1 et 2.2.4.2, en sachant que la mise en œuvre des marqueurs internes et externes est différente d'un point de vue médical, dans les traitements des cancers pulmonaires.

#### 2.2.4.1 Mouvement des marqueurs internes

Les études du mouvement des marqueurs internes sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Mouvement des marqueurs internes implantés dans les tumeurs pulmonaires.

| Technique    | Auteur                 | Nb patient | Respiration libre (mm) |     |      |      | Axe |
|--------------|------------------------|------------|------------------------|-----|------|------|-----|
|              |                        |            | Moyenne                | SD  | Min  | Max  |     |
| Fluoroscopie | (Harada et al., 2002)  | 18         | 35,4                   |     | 16,0 | 45,3 |     |
| Fluoroscopie | (Imura et al., 2005)   | 57         |                        | 12  |      | 17   |     |
| Fluoroscopie | (Shirato et al., 2006) | 4          |                        |     | 9,6  | 38,4 |     |
|              |                        |            |                        |     | 0    | 4,0  | GD  |
| Fluoroscopie | (Ionascu et al., 2007) | 10         |                        |     | 1,0  | 11,0 | AP  |
|              |                        |            |                        |     | 6,0  | 20,0 | CC  |
|              |                        |            |                        |     | 5,5  | 10,0 | GD  |
| Fluoroscopie | (Shimizu et al., 2001) | 4          |                        |     | 8,1  | 14,6 | AP  |
|              |                        |            |                        |     | 6,8  | 15,9 | CC  |
| TDM-4D       | (Beddar et al., 2007a) | 8          |                        |     | 7,5  | 17,5 | CC  |
| IRM          | (Plathow et al., 2009) | 16         |                        | 3,0 |      | 11   |     |

Les marqueurs internes doivent être implantés dans la tumeur. Il s'avère que l'implantation des marqueurs internes est invasive et peut comporter des complications médicales telles que : le pneumothorax, l'hémorragie intrapulmonaire focale, l'hémoptysie, l'hémothorax léger, l'embolie gazeuse et le décès (Beddar et al., 2007b).

Par ailleurs, le marqueur peut être mal placé, ou peut migrer vers la plèvre et dans ces deux cas, il va donner une information erronée (une mauvaise corrélation) sur le mouvement de la tumeur (Ohta et al., 2016). Les marqueurs sont spécifiques en fonction de la technique de repérage et varient en dimensions (de 0.75 à 1.1 mm de diamètre sur 5 mm de longueur).

Le mouvement des marqueurs internes a été évalué avec des imageries dynamiques. Le mouvement des marqueurs est prédominant dans la direction CC. La variation des valeurs maximales de déplacement dépend fortement de la localisation et de la distance entre la tumeur et les marqueurs internes associés (Smith et al., 2011). Le coefficient de corrélation entre le mouvement des marqueurs internes et le mouvement des tumeurs pulmonaires est évalué entre 0,7 et 0,97, ce qui justifie l'utilisation de marqueurs internes durant le traitement des cancers pulmonaires. Pour Ionascu et al. 2007 ; Plathow et al. 2009, il existe une forte corrélation intra patient entre le mouvement d'un fiduciel et celui du GTV : valeur médiane (intervalle) : AP : 0,72 (0,28 - 0,97) et SI : 0,92 (0,48 – 0,98).

#### 2.2.4.2 Mouvement des marqueurs externes

Les marqueurs externes sont utilisés pour observer et évaluer la corrélation entre le déplacement interne d'un volume (tumeur ou organe) et le déplacement externe du marqueur. Ces déplacements sont acquis avec des images dynamiques (TDM 4D et fluoroscopie durant les traitements). Les résultats des mesures de mouvement des marqueurs externes issue de la littérature sont présentés dans le Tableau 6. Les valeurs minimales et maximales du déplacement mesuré varient beaucoup entre les études (Tableau 6), ce qui peut s'expliquer par les petites cohortes de patients (de 4 à 10 patients).

Plusieurs études ont montré une corrélation entre le mouvement interne (tumeur) et le mouvement des marqueurs externes (Mageras et al. 2001 ; Gierga et al. 2005 ; Ionascu et al. 2007). Le facteur de corrélation varie de 0,70 à 0,99, en fonction de l'emplacement des marqueurs externes par rapport à position de la tumeur. Ionascu et al., ont trouvé que la corrélation des mouvements interne-externe est importante et peut dépasser la valeur 0,97 (Ionascu et al., 2007).

Tableau 6. Mouvement des marqueurs externes issue de la littérature.

| Technique    | Auteur                     | Nb patient | Respiration libre (mm) |    |      |      | Axe |
|--------------|----------------------------|------------|------------------------|----|------|------|-----|
|              |                            |            | Moyenne                | SD | Min  | Max  |     |
| Fluoroscopie | (Torshabi et al., 2010)    | 10         | 3,4                    |    | 1,4  | 6,0  |     |
| Fluoroscopie | (Mageras et al., 2001)     | 6          |                        |    | 10,0 | 20,0 |     |
| Fluoroscopie | (Gierga et al., 2005)      | 4          |                        |    |      | 3,0  |     |
| Fluoroscopie | (Schweikard et al., 2000)  |            |                        |    | 4,0  | 20,0 |     |
| Fluoroscopie | (Ozhasoglu & Murphy, 2002) | 5          |                        |    | 1,5  | 3,0  | AP  |

## 2.2.5 Mouvement des tumeurs pulmonaires

Plusieurs études ont évalué le mouvement des cancers pulmonaires. Les unes ont étudié le mouvement dans une seule direction, tandis que les autres ont mesuré l'amplitude des tumeurs dans les 3 directions. Certaines études ont étudié le mouvement tumoral en fonction de leur localisation : lobe supérieur (LS), lobe moyen (LM) et lobe inférieur (LI). Les études et les techniques d'imageries statiques et dynamiques utilisées pour déterminer le mouvement des tumeurs pulmonaires sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7. Mouvement des tumeurs pulmonaires issue de la littérature.

| Technique    | Auteur                      | Nb patient | Poumon   | Respiration libre (mm) |     |     |      | Axe |
|--------------|-----------------------------|------------|----------|------------------------|-----|-----|------|-----|
|              |                             |            |          | Moyenne                | SD  | Min | Max  |     |
| Fluoroscopie | (Ohara et al., 1989)        | 7          | Poumon   |                        |     | 1,5 | 3    |     |
|              |                             |            |          | 2,4                    |     | 0   | 5    | GD  |
| Fluoroscopie | (Ekberg et al., 1998)       | 14         | Poumon   | 2,4                    |     | 0   | 5    | AP  |
|              |                             |            |          | 3,9                    |     | 0   | 12   | CC  |
|              |                             |            |          | 7,3                    | 2,7 | 3   | 13   | GD  |
| Fluoroscopie | (Erridge et al., 2003)      | 97         | Poumon   | 9,4                    | 5,2 | 5   | 21   | AP  |
|              |                             |            |          | 12,5                   | 7,3 | 5   | 34   | CC  |
| Fluoroscopie | (Stevens et al., 2001)      | 22         | Poumon   | 4,5                    | 5   | 0   | 22   | CC  |
| Fluoroscopie | (Kanoulas et al., 2007)     | 8          | Poumon   | 17,2                   | 6,5 | 10  | 37   | CC  |
|              |                             |            |          | 2,6                    |     | 0   | 6    | GD  |
| TDM          | (Grills et al., 2003)       | 18         | Poumon   | 4,1                    |     | 0   | 10   | AP  |
|              |                             |            |          | 9,7                    |     | 2   | 30   | CC  |
|              |                             |            |          | 1                      |     | 0   | 1    | GD  |
| TDM          | (Hanley et al., 1999)       | 5          | Poumon   | 5                      |     | 0   | 13   | AP  |
|              |                             |            |          | 12                     |     | 1   | 20   | CC  |
| TDM          | (Barnes et al., 2001)       | 10         | LS et LM | 7,5                    |     | 2   | 10,7 | CC  |
|              |                             |            | LI       | 18,5                   |     | 9,4 | 31,9 | CC  |
|              |                             |            |          | 1,5                    |     | 0   | 3    | GD  |
| TDM          | (Seppenwoolde et al., 2002) | 20         | Poumon   | 2,5                    |     | 0   | 8    | AP  |
|              |                             |            |          | 5,8                    |     | 0   | 25   | CC  |
|              |                             |            |          | 1,2                    |     |     | 7,0  | GD  |
|              |                             |            | LS       | 2,7                    |     |     | 9,0  | AP  |
|              |                             |            |          | 3,1                    |     |     | 16,0 | CC  |
| TDM 4D       | (Sarudis et al., 2017)      | 126        |          | 1,8                    |     |     | 11,0 | GD  |
|              |                             |            | LM       | 2,6                    |     |     | 7,0  | AP  |
|              |                             |            |          | 6,4                    |     |     | 19,0 | CC  |
|              |                             |            | LI       | 1,5                    |     |     | 4,0  | GD  |

|            |                        |     |           |      |     |      |       |
|------------|------------------------|-----|-----------|------|-----|------|-------|
|            |                        |     |           | 2,3  |     | 6,0  | AP    |
|            |                        |     |           | 11,3 |     | 53,0 | CC    |
|            |                        |     |           | 4,0  |     |      | GD    |
| TDM 4D     | (Liu et al., 2007)     | 152 | Poumon    | 5,9  |     |      | AP    |
|            |                        |     |           | 13,4 |     |      | CC    |
| Ultra fast |                        |     |           | 2,1  | 0,1 | 6,5  | GD    |
| TDM        | (Redmond et al., 2009) | 20  | Poumon    | 2,9  | 0,1 | 7,4  | AP    |
|            |                        |     |           | 6,7  | 0,2 | 13,9 | CC    |
|            |                        | 6   | Hile      | 9,2  | 6   | 0    | GD    |
| Ultra Fast |                        | 3   | Médiastin | 8,7  |     | 4    | GD    |
| TDM        | (Ross et al., 1990)    | 6   | LS        | 2,2  |     | 0    | AP    |
|            |                        | 4   | LI        | 10,1 |     | 0    | AP+GD |
|            |                        |     |           | 3,4  | 1,6 | 1,3  | GD    |
|            |                        |     | LS        | 2,8  | 1,3 | 1,2  | AP    |
|            |                        |     |           | 4,3  | 2,4 | 2,6  | CC    |
|            |                        |     |           | 4,3  | 2,4 | 1,5  | GD    |
| IRM        | (Plathow et al., 2009) |     | LM        | 4,3  | 2,2 | 1,9  | AP    |
|            |                        |     |           | 7,2  | 1,8 | 4,3  | CC    |
|            |                        |     |           | 6,0  | 2,8 | 2,9  | GD    |
|            |                        |     | LI        | 6,1  | 3,3 | 2,5  | AP    |
|            |                        |     |           | 9,5  | 4,9 | 4,5  | CC    |

Le mouvement des tumeurs pulmonaires a été évalué avec des imageries statiques et dynamiques (Tableau 7). Tableau 7, le mouvement tumoral a été évalué en fonction : du mouvement minimal et maximal (Ohara et al. 1989 ; Engelsman et al. 2001), du mouvement dans les trois directions (Ekberg et al. 1998 ; Erridge et al. 2003 ; Grills et al. 2003 ; Hanley et al. 1999 ; Seppenwoolde et al. 2002 ; Redmond et al. 2009), et de la localisation de la tumeur dans les poumons (Barnes et al., 2001; Engelsman et al., 2001; Plathow et al., 2009; Ross et al., 1990; Sarudis et al., 2017).

Les résultats du mouvement tumoral observés dans la plupart des études, décrivent une grande amplitude du mouvement tumoral (de 3 à 37 mm). Cependant ces études sont basées sur de petites cohortes de 4 à 20 patients (Tableau 7). Toutefois, nous pouvons distinguer trois études portant sur le mouvement tumoral, avec des cohortes de patients plus importantes : Erridge et al. (97 patients), Sarudis et al. (126 patients) et Liu et al. (152 patients) (Erridge et al. 2003 ; Sarudis et al. 2017 ; Liu et al. 2007). Le mouvement tumoral a une amplitude maximale et minimale de 34 mm et 12,5 mm dans l'étude d'Erridge et al., de 53 mm et 11.3 mm dans l'étude de Sarudis et al., et de 32 mm et 13.4 mm dans l'étude de Liu et al., dans le lobe inférieur et dans la direction CC. Majoritairement, le mouvement tumoral est analysé dans le lobe inférieur à cause de sa plus grande amplitude du mouvement tumoral, et moins étudié dans les deux autres lobes, moyen et supérieur. Plusieurs auteurs

ont estimé que le mouvement tumoral n'est pas remarquable ou inexistant dans le lobe supérieur (Engelsman et al. 2001 ; Stevens et al. 2001 ; Kanoulas et al. 2007).

### 2.2.6 Prise en compte du mouvement des tumeurs pulmonaires en traitement

La translation, la rotation et la déformation induites par le mouvement respiratoire des tumeurs et des OARs peuvent provoquer d'importantes erreurs géométriques et dosimétriques. Les organes bougent et se déforment durant les séances (mouvement intra séance) et entre les séances (mouvement inter séance). L'écart entre la position prévue et la position réelle de la tumeur, peut conduire à une couverture non homogène du GTV. Gierga et al. ont rapporté pour un faible mouvement de la tumeur, pour 3 patients et 5 plans réalisés, que l'HDV du PTV n'était pas dégradé sur 4 des 5 plans mais que pour certains cas le mouvement de la tumeur pouvait dégrader de manière significative l'histogramme dose-volume (28%, pour un mouvement tumoral de 7.4 mm) (Gierga et al., 2004). L'étude de Seco et al. montre des différences de dose négligeables entre les phases du cycle respiratoire et la respiration libre à l'exception de la phase d'inspiration, où le sous-dosage de la tumeur peut atteindre 9,3 Gy par rapport à la respiration libre. La grande différence est due au mouvement / déformation induit par la respiration affectant la densité des tissus mous / pulmonaires et le mouvement des structures osseuses (telles que la cage thoracique) à l'intérieur et à l'extérieur du faisceau. Des différences de dose de - 3 à - 5% ont été observées entre un plan TDM 3D et un plan TDM 4D en utilisant Monte Carlo en 4D. Ces différences sont une conséquence de la contribution plus importante de la phase d'inspiration dans les données 3DCT que dans le 4DCT (Seco et al., 2008). En utilisant le Cyberknife pour délivrer la dose en mode *gating*, l'écart de dose sur la D95% au PTV peut décroître jusqu'à 36% pour la dose délivrée en fraction et 14% pour la dose totale délivrée en continu pour la moitié des patients, même avec des marges supplémentaires sur le volume PTV pour tenir compte du mouvement respiratoire (Zhao et al., 2012).

Pour assurer une bonne couverture du volume cible, il est très important de définir des marges de traitement, qui intègrent le mouvement tumoral (ITV) pour la planification du traitement. Les marges ne doivent pas forcément être isotropiques (GTV-CTV) parce qu'elles dépendent du type de tumeur (volume et forme) et de sa localisation (Hugo et al., 2011). Selon (McKenzie et al., 2002), le PTV devrait être évalué pour chaque technique de traitement en fonction du mouvement de la tumeur, des OARs et de leur proximité, suivant un processus prenant en compte toutes les incertitudes de traitement observées sur un nombre conséquent de patients, minimum 20 patients.

Chaque étape du traitement en radiothérapie possède ses propres incertitudes et erreurs intrinsèques. Nous pouvons distinguer deux principaux types d'erreurs : les erreurs systématiques (affectent

l'ensemble du traitement) et les erreurs aléatoires (apparaissent ponctuellement).

Selon van Herk, les erreurs systématiques sont dues aux erreurs de préparation du traitement. Elles portent sur la délimitation des lésions et des OARs en raison de la position et de la forme des organes pendant la simulation, les artéfacts et effets de volumes partiels sur les images, les erreurs de calcul du système de planification, les erreurs lors des transferts de données, etc. (Marcel van Herk, 2004). Les erreurs aléatoires apparaissent comme des erreurs d'exécution du traitement. Ce sont des erreurs de balistique, des erreurs de positionnement du patient, etc.

Tableau 8. Différentes formules de calcul des marges, dont  $\Sigma$  – erreur systématique,  $\sigma$  – erreur aléatoire,  $a$  – erreur d'algorithme du système de planification de traitement,  $b$  – erreur du mouvement respiratoire de la cible,  $\beta$  – erreur des paramètres du traitement (le nombre et la configuration des faisceaux),  $\sigma_p$  – erreur due à la pénombre,  $\beta\sigma_p$  – distance entre le bord de champ et le PTV,  $\beta(\sigma - \sigma_p)$  – ensemble des erreurs aléatoires,  $\sigma_{IM}$  – erreur du mouvement d'organes,  $\sigma_{SU}$  – repositionnement du patient,  $A$  – amplitude respiratoire

| Etudes                         | Application          | Formule de calcul de la marge du PTV                                 | Description                                                                                                                                    |
|--------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Bel et al., 1996)             | Cible                | $0.7 \sigma$                                                         | L'isodose 95% doit couvrir le CTV                                                                                                              |
| (Antolak & Rosen, 1999)        | Cible                | $1.65 \sigma$                                                        | Couverture de 95% du CTV dépend de type de marge (1D = 1.65 ; 2D = 2.45 ; 3D = 2.8)                                                            |
| (Stroom et al., 1999)          | Cible                | $2 \Sigma + 0.7 \sigma$                                              | 99% du CTV reçoit au moins 95% de la dose prescrite                                                                                            |
| (Vedam et al., 2001)           | Cible                | $1.65 \sqrt{\sigma_{IM}^2 + \sigma_{SU}^2}$                          | Somme quadratique des écarts-types des erreurs de mouvement d'organes et du repositionnement du patient                                        |
| (M. van Herk et al., 2000)     | Cible                | $2.5 \Sigma + 0.7 \sigma$ ou $2.5 \Sigma + 1.64 (\sigma - \sigma_p)$ | 90% des patients reçoivent 98% de la dose uniforme équivalente prescrite                                                                       |
| (McKenzie et al., 2000)        | Cible                | $2.5 \Sigma + a + b + \beta(\sigma - \sigma_p)$                      | L'expansion de la formule de van Herk                                                                                                          |
| (Parker et al., 2002)          | Cible                | $\Sigma + \sqrt{(\sigma^2 + \Sigma^2)}$                              | Minimum 95% de la dose et 100% de dose dans 95% du volume                                                                                      |
| (Marcel van Herk et al., 2002) | Cible                | $2.5 \Sigma + 0.7 \sigma - 3 \text{ mm}$                             | Monte Carlo basé sur le test de perte de 1% de TCP due aux erreurs géométriques                                                                |
| (McKenzie, 2000)               | Respiration          | $A$                                                                  | Marge respiratoire, quand la respiration domine d'autres erreurs                                                                               |
| (Marcel van Herk et al., 2002) | Respiration (poumon) | $0.25 A$ (caudale) et $0.45 A$ (crâniale)                            | Marge pour la respiration (aléatoire) combinée à un aléatoire de 3 mm, lorsque la respiration domine les autres erreurs ( $A > 1 \text{ cm}$ ) |
| (McKenzie et al., 2002)        | OAR                  | $1.3 \Sigma + / - 0.5 \sigma$                                        | Marges pour les petites lésions et/ou organes à risque en série dans la région de dose faible (+) ou élevée (-)                                |

Le mouvement respiratoire est une source potentielle d'erreurs systématiques et aléatoires car il conjugue des erreurs systématiques de repérage et des erreurs aléatoires dans l'administration de la dose en raison du mouvement de la cible durant le traitement.

Pour évaluer ces erreurs, différents auteurs proposent des formules pour calculer les marges. Elles sont présentées dans le Tableau 8.

Les marges ajoutées peuvent provoquer une dose excessive aux organes à risque, alors que les marges trop petites peuvent augmenter l'incertitude géométrique sur la couverture du volume, avec le risque de sous doser une partie de la tumeur (mouvement de la tumeur en dehors du faisceau de rayonnement) (McKenzie et al., 2002).

## **2.3 La problématique du mouvement respiratoire au cours de la chaîne de traitement**

Le mouvement des organes causé par la respiration est une source majeure d'erreurs dans la distribution de dose. Le mouvement peut avoir une amplitude de plusieurs centimètres durant la respiration libre, conduisant à une déformation du volume tumoral et une diminution de la résolution spatiale, augmentant le volume de l'ITV. L'ITV va nous permettre de regrouper toutes les phases du cycle respiration pendant l'acquisition des images TDM 4D, couvrant la trajectoire entière de la tumeur. Les méthodes modernes d'imagerie (IGRT) peuvent nous aider à adapter les marges du PTV. Les problèmes ou les limitations qui se produisent pendant le mouvement des organes au cours du traitement par radiothérapie sont liés à chaque étape du traitement : l'acquisition des images de préparation, la planification dosimétrique et la réalisation du traitement.

### **2.3.1 Limitations pendant l'acquisition des images**

En respiration libre, en mode TDM 4D, la qualité de reconstruction des images va fortement dépendre de la régularité de la respiration, de l'amplitude respiratoire (l'amplitude doit dépasser le seuil de détection (pour une caméra de *gating* respiratoire le seuil doit être supérieur à 4 mm de déplacement du bloc marqueur)), et de l'amplitude du déplacement et de la vitesse de la tumeur (Keall et al., 2006). Cependant, dans la reconstruction des images les artefacts liés aux mouvements respiratoires peuvent apparaître (surestimation des volumes, effet de volume partiel, distorsion du volume cible, diminution de la résolution spatiale) (Watkins et al., 2010). Ces artefacts se produisent en raison du mouvement

des différents organes qui entrent et sortent de la fenêtre d'acquisition 4D définie lors de l'acquisition TDM. Les artefacts sont générés à l'intérieur d'une coupe, car les algorithmes de reconstruction TDM supposent que l'anatomie enregistrée est invariante au moment de l'acquisition des données brutes du scanner.

Trois sources importantes d'incertitude dans la reconstruction TDM 4D sont identifiées. Il s'agit de la résolution temporelle, la largeur de collimation et la précision du tri des images. Ces trois sources entraînent des incertitudes sur la géométrie et la délimitation de la cible.

Le déplacement des volumes pour une vitesse d'acquisition des coupes (résolution temporelle) insuffisante ou inadapté entraîne des artefacts de reconstruction et des effets de volume partiel. Ces phénomènes sont surtout visibles en limite de collimation dans la région où les volumes sont les plus mobiles.

Les effets de volume partiel, existeront cependant toujours en acquisition axiale en mode cinématique lorsqu'un objet est en mouvement pendant une seule rotation du tube, c'est-à-dire soumis à un mouvement résiduel intra coupes.

La résolution spatiale sera toujours limitée par l'épaisseur de coupe du détecteur TDM mais elle peut être améliorée grâce à la conception du détecteur (nombre de barrettes, de cellules, temps de réponse, rémanence, etc.).

Les erreurs de tri se traduiront par des artefacts de volume partiel et par un manque de continuité du mouvement en mode 4D. Li et al. ont proposé une solution potentiellement utile pour résoudre ce problème en établissant une corrélation entre la période respiratoire et l'importance de l'artefact de volume partiel au tri en isolant les discontinuités de mouvement durant l'acquisition 4D (Li et al., 2009).

Park et al. ont clairement montré que l'ITV généré à partir d'images triées par TDM 4D peut entraîner une grande incertitude géométrique (Park et al., 2009). Nakamura et al. ont quantifié les artefacts pour quelques cas de mouvement périodique idéal, concluant que les erreurs sont directement liées à la vitesse de la cible (Nakamura et al., 2009).

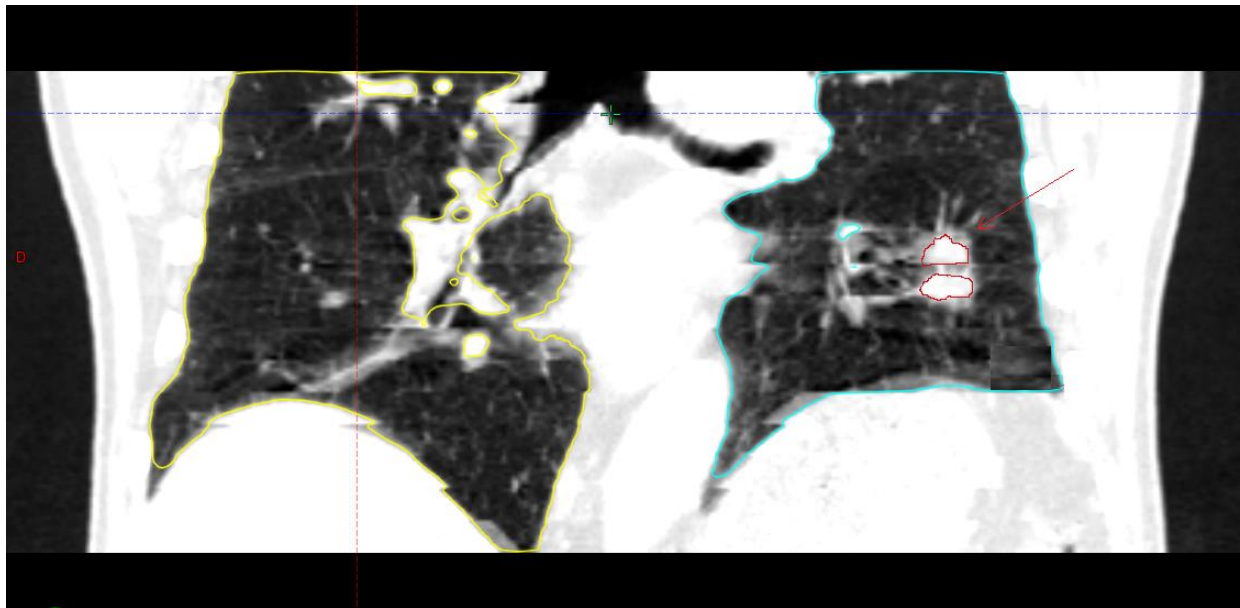


Figure 17. Acquisition des images TDM 4D chez les patients ayant un mouvement respiratoire important causant les artefacts, volume scindé en deux parties (flèche rouge)

Les artefacts dans les images TDM 4D génèrent des erreurs de délimitation entre le volume cible et les tissus sains. Ils entraînent une augmentation des volumes GTV, ITV et PTV, et par conséquent les doses aux OARs. (Figure 17).

### 2.3.2 Limitation durant la planification du traitement

La reconstruction d'un « volume tumoral partiel » va entraîner une diminution de la densité dans le volume traité. Dans ce cas, lors de la planification des traitements, la dose maximale, le nombre d'UM, et la dose aux tissus sains avoisinants peuvent augmenter, ainsi que le risque de complications liées à une irradiation partielle du volume tumoral. Pour avoir un traitement précis, il faut avoir des images de haute qualité (acquisition des images faite sans artefacts) et une délinéation rigoureuse des volumes cibles et des OARs, une respiration de patient reproductible et utiliser une technique de traitements adéquate. Les traitements qui utilisent la modulation de fluence des RX, tels que l'IMRT et le VMAT, peuvent impacter la planification des traitements en raison du mouvement des lames du MLC (Chae et al., 2016).

### 2.3.3 Limitation pendant l'administration du traitement

Pour diminuer les erreurs pendant l'administration de la dose, il faut positionner le patient très précisément par IGRT, utiliser les accessoires de contention adéquats afin de limiter le mouvement du patient pendant le traitement, diminuer le temps de traitement, et irradier avec les techniques les

plus adaptées.

Au cours d'une séance de radiothérapie, le mouvement respiratoire, qui entraîne la mobilité de la tumeur et des organes, peut générer une différence entre la distribution de dose planifiée sur des volumes statiques et celle réellement délivrée sur des volumes mobiles.

En radiothérapie RTC 3D, le gradient de dose trouvé dans le centre du faisceau, peut être assez faible sur une cible figée. En réalité, la distribution de dose devient floue, causée par le mouvement tumoral près des bords des faisceaux, en augmentant le gradient de dose et la pénombre du faisceau. Cet effet est encore accentué avec des techniques utilisant le MLC dynamique (*sliding window*). Les mouvements des lames du MLC, superposés au mouvement tumoral perpendiculaire aux faisceaux produisent des artefacts connus comme l'effet « *interplay* » (Riley et al., 2014).

Les traitements par radiothérapie asservie à la respiration des tumeurs pulmonaires permettent de limiter les effets décrits dans le paragraphe précédent, comme l'effet « *interplay* ». Pour prendre en compte le mouvement tumoral, il faut mettre en œuvre des techniques de gestion du mouvement, qui sont décrites dans le prochain chapitre.

## 2.4 Les techniques de traitement associées au mouvement respiratoire

Différentes méthodes ont été développées pour réduire l'impact du mouvement respiratoire en radiothérapie. Nous pouvons les classer selon 4 catégories : la technique du blocage volontaire, la respiration sous compression abdominale, la technique de radiothérapie asservie à la respiration (RAR) en *tracking* et en *gating* autorisant la respiration libre (Keall et al., 2006).

### 2.4.1 Blocage volontaire

La technique du blocage volontaire (en anglais : *Deep Inspiration Breath Hold* – DIBH) est utilisée pour diminuer le mouvement des organes et/ou éloigner les organes du volume ciblé. L'administration du rayonnement est déclenchée (*beam on*) lorsque le patient bloque sa respiration à la fin d'une inspiration profonde. Avec la respiration profonde le diaphragme entraîne le cœur et les poumons vers le bas, les éloignant de la cage thoracique. Cette situation morphologique réduit l'exposition aux rayonnements des organes comme l'artère coronaire descendante gauche, le cœur et les tissus pulmonaires (l'augmentation du volume pulmonaire diminue la densité des tissus pulmonaires) (Jaros et al., 2019). Le patient visualise l'amplitude respiratoire sur un moniteur placé

face à lui ou dans des lunettes, afin de l'aider à maintenir sa respiration dans une amplitude prédéfinie. L'application de cette technique nécessite une formation stricte et un accompagnement des patients pour les aider à maintenir le seuil de blocage. Bien que le concept s'avère très efficace et souhaitable en raison de la réduction des doses aux organes à risque, cette technique n'est pas toujours réalisable pour beaucoup de patients qui sont incapables de répondre aux exigences physiques demandées (Jaros et al., 2019). Cette technique est couramment utilisée pour les traitements des tumeurs pulmonaires et des tumeurs du sein gauche (Figure 18).



Figure 18. Acquisition des images avec le blocage volontaire en utilisant la caméra infrarouge (a) et le block marqueur (b) d'une patiente atteinte d'un cancer du sein gauche.

#### 2.4.2 Compression abdominale

La compression abdominale s'utilise pour diminuer l'amplitude respiratoire, chez les patients ayant des rythmes respiratoires très irréguliers, mais aussi pour diminuer le mouvement des tumeurs, notamment, celles situées dans le lobe inférieur (en général dans la direction CC). Dans le cas des traitements des cancers pulmonaires situés dans les lobes inférieurs et les cancers du foie, la compression abdominale est recommandée, pour des mouvements tumoraux supérieurs à 5 mm (Van Gelder et al. 2018 ; Keall et al. 2006).



Figure 19. Compression abdominale.

L'immobilisation et le positionnement s'effectuent à l'aide d'un cadre stéréotaxique et d'un système d'immobilisation avec matelas BlueBAG (BodyFIX Medical Intelligence, Schwabmünchen, Germany) adapté à chaque patient. Une plaque de compression est placée entre les arcs costaux au niveau de l'abdomen (Figure 19). La compression maximale tolérée par le patient est mise en place pendant la simulation et le traitement. La position de la plaque est contrôlée par une vis graduée, afin d'appliquer une valeur reproductible de compression abdominale de manière à limiter le déplacement du diaphragme. L'imagerie de vérification quotidienne (CBCT) est nécessaire pour s'assurer de la reproductibilité du mouvement respiratoire sous compression.

#### 2.4.3 Tracking

La technique du *tracking* consiste à suivre et traiter la tumeur en temps réel c'est-à-dire suivre continuellement la cible durant tous les cycles respiratoires, avec un système d'imagerie synchronisé à la respiration. Pour les tumeurs pulmonaires, c'est une approche intéressante afin de délivrer la dose de façon dynamique avec un suivi du faisceau et de sa collimation tout au long des changements de position de la tumeur durant la respiration (Shimizu et al., 2001). Dans le cas idéal, le suivi continu en temps réel peut éviter l'utilisation des marges liées au mouvement tumoral, tout en maintenant une irradiation continue sur 100% du cycle respiratoire. Pour que cette méthode soit appliquée, il est nécessaire de satisfaire quatre conditions :

- 1) déterminer la position de la tumeur en temps réel ;
- 2) anticiper le mouvement de la tumeur pour gérer la réponse rapidement du système de positionnement du faisceau ;

- 3) repositionner les faisceaux ;
- 4) adapter la dosimétrie en cas de changement de la forme du volume cible et de la position des OARs au cours des cycles respiratoires.

#### 2.4.4 Radiothérapie asservie à la respiration (RAR)

L'objectif de la radiothérapie asservie à la respiration (en anglais : *Respiratory Gated Radiation Therapy* – RGRT) est de « limiter » le mouvement effectif de l'anatomie interne en déclenchant l'administration du rayonnement lorsque la cible a atteint sa position la plus géométriquement stable au sein du cycle respiratoire (Giraud & Garcia, 2010). La fenêtre de tir autour de cette position est appelée « *gate* » (portail). La position et la largeur de la fenêtre dans le cycle respiratoire sont déterminées par la période et l'amplitude du cycle respiratoire du patient. Le signal respiratoire externe, est obtenu à l'aide d'un système de camera associé au mouvement d'un bloc marqueur ou d'un système radiologique suivant le mouvement de marqueurs implantés. Étant donné que le faisceau n'est pas délivré en mode continu, les procédures de prise en charge des patients et le traitement en mode *gating* sont plus longs que dans le cas de traitements RTC 3D.

### 2.5 Les processus de la radiothérapie asservie à la respiration (*gating*)

Le processus que nous allons décrire dans les paragraphes suivants est celui que nous avons suivi pour réaliser le travail de thèse. Il est basé sur la technique du « *gating* respiratoire » qui est une technique validée et disponible sur les accélérateurs linéaires du service d'Oncologie-Radiothérapie de l'hôpital Tenon.

Le système de *gating* proposé par la société Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) repose sur une méthode non-invasive mettant en œuvre une caméra infrarouge (en anglais : *Real-Time Position Management* - RPM). La caméra à couplage de charge (en anglais : *Charge-Coupled Device* – CCD) détecte le mouvement d'un bloc marqueur, dont la position dépend de la localisation de la tumeur (par exemple : au niveau du processus xiphoïde pour le traitement des tumeurs localisées dans l'abdomen et les lobes inférieurs). Le system RPM enregistre le mouvement du bloc marqueur et affiche la courbe respiratoire des patients sur l'écran de contrôle (Figure 21). Pour cela, le bloc marqueur doit toujours être placé au même endroit, pendant la simulation comme pendant le traitement.

La mise en œuvre du *gating* nécessite la maîtrise d'au moins 5 paramètres : le mode de *gating*, les seuils de *gating*, la valeur du filtre prédictif de la respiration et des paramètres d'environnement associés à la respiration du patient comme l'utilisation de l'audio guidage et/ou du vidéo guidage.

Les deux modes de *gating* utilisables à partir du signal respiratoire sont la phase et l'amplitude.

### Phase

Le *gating* basée sur la phase utilise un intervalle de temps (plusieurs phases) durant un cycle respiratoire pour déclencher les faisceaux du traitement. Si la forme de la courbe respiratoire est régulière, on pourra la considérer comme un modèle sinusoïdal. En divisant cette courbe sinusoïdale en un nombre fixe d'intervalles de temps, il est possible d'associer à chaque intervalle une quantité d'images. Le cycle respiratoire est divisé en 10 phases identiques, avec un incrément de 10% entre chaque phase (Figure 20). Le cycle respiratoire est défini au travers des phases de la manière suivante :

- 0% - fin d'inspiration ;
- 50% - fin d'expiration ;
- 100% - cycle complet.

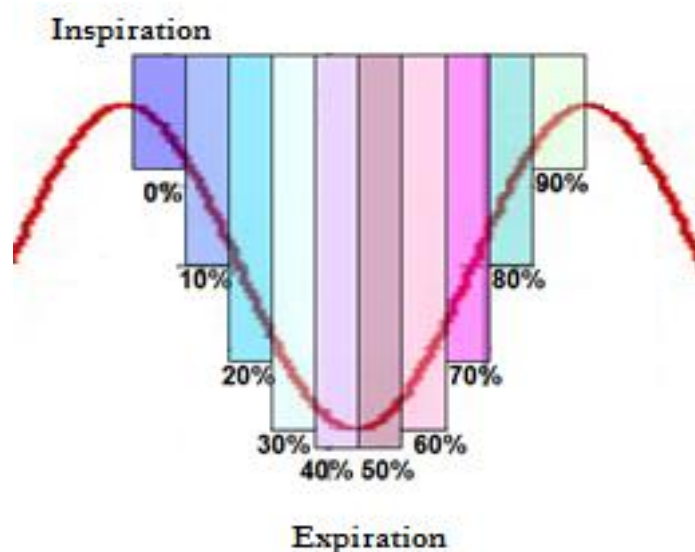


Figure 20. Courbe du cycle respiratoire divisée en 10 phases identiques en temps.

La partie ascendante de la courbe correspond à l'inspiration, tandis que la partie descendante correspond à l'expiration. Cette représentation permet au système de gérer les images par cycle. Le temps est normalisé sur chaque cycle respiratoire sur une période de 0 à  $2\pi$ , qui correspond à 100% du cycle respiratoire. Les images sont attribuées aux phases par un algorithme prédictif qui se base sur les cycles précédents (cinq premiers cycles).

Des seuils d'asservissement respiratoire (lignes orange et bleue dans la Figure 21) peuvent être définis pour sélectionner une fenêtre d'acquisition ou de tir. Les seuils d'asservissement respiratoire sont également affichés sous la forme de pourcentage du cycle respiratoire complet. Si les seuils maximum et minimum ont la même valeur, le système considère que la fenêtre d'acquisition ou de tir est entièrement ouverte.

## Amplitude

Le *gating* basé sur l'amplitude repose sur la forme de la courbe respiratoire générée par le mouvement du bloc de marqueur placé à la surface du thorax ou l'abdomen. La forme de la courbe respiratoire représente ici le relevé de l'amplitude respiratoire externe par rapport au temps. Les seuils d'asservissement respiratoire sont également affichés sous la forme d'une échelle millimétrique.

Le contrôle de la régularité de la respiration, aussi appelée périodicité de la respiration, est constamment réalisé pendant l'acquisition TDM 4D. L'acquisition des images et le faisceau du traitement, sont automatiquement désactivés dès que la périodicité dépasse le seuil prédéfini. Le seuil dépend du filtre prédictif, qui contrôle la sensibilité du système aux variations de la nature périodique de la respiration du patient. Il peut varier de 0 (pas de filtrage) à 100 (filtre beaucoup plus strict, très sensible aux variations de la période et de l'amplitudes, et qui induit beaucoup d'interruptions de faisceau). La désactivation des seuils se produit si la respiration devient irrégulière, ou en cas de mouvement du patient, de problèmes respiratoires, ou de toux (Figure 21).

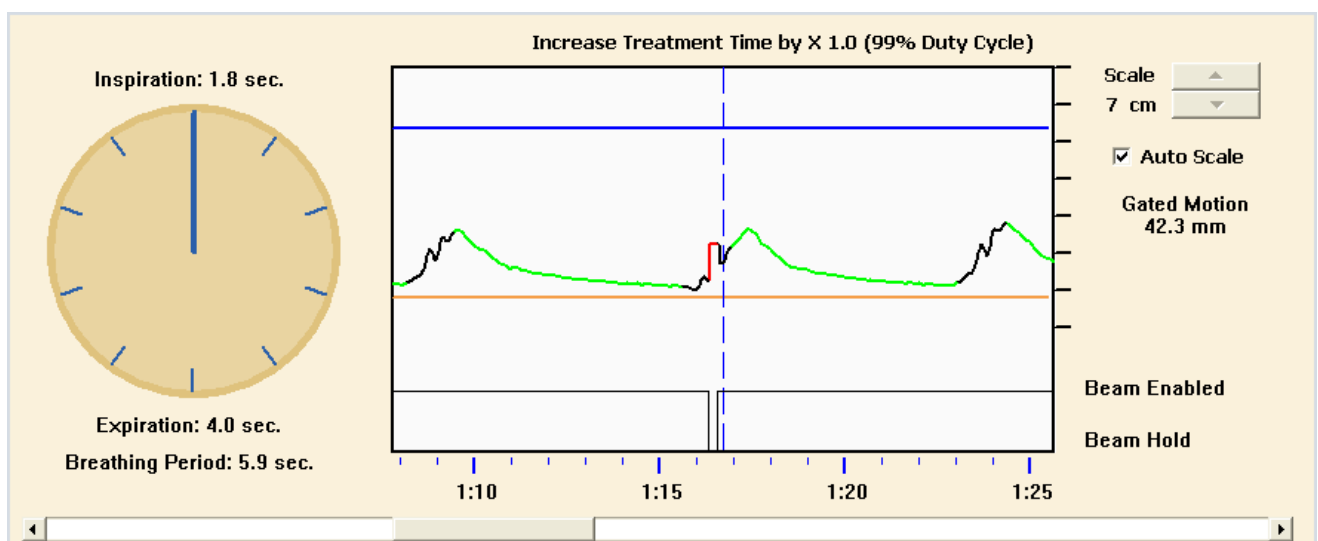


Figure 21. Exemple de courbe respiratoire qui devient rouge (causé par la toux de patient) dès que la respiration n'est plus régulière ou périodique

L'utilisation de *gating* respiratoire impose des exigences concernant l'acquisition des images et des données des courbes respiratoires, la planification de traitement, le mode d'administration du traitement et l'imagerie dédiée à la synchronisation respiratoire.

### 2.5.1 Acquisition des données pour un traitement en *gating*

L'acquisition des images de préparation peut se faire selon 2 modes : prospectif ou rétrospectif.

En mode prospectif, un ensemble d'images est obtenu sur une ou plusieurs phases choisies du cycle respiratoire d'un patient pour une position de table du scanner. Ce processus est réitéré pour différentes positions de table jusqu'à la couverture complète de la zone à imager. Ce mode n'est pas utilisé dans la suite du travail.

En mode rétrospectif, les images sont collectées en continu, pour une position de table, et pour toutes les phases. Le processus est réitéré à chaque nouvelle position de table jusqu'à la couverture complète de la région d'intérêt. Ainsi, le volume du patient est reconstruit dans chaque phase du cycle respiratoire. L'enchaînement des phases représente le volume dynamique, permettant d'accéder à la trajectoire réelle du volume cible et à la représentation 4D. Les images et la courbe respiratoire sont envoyées vers la station d'ADW (GE, Medical Systems, Waukesha, WI, USA), où les images sont triées en fonction des phases respiratoires (Figure 22).

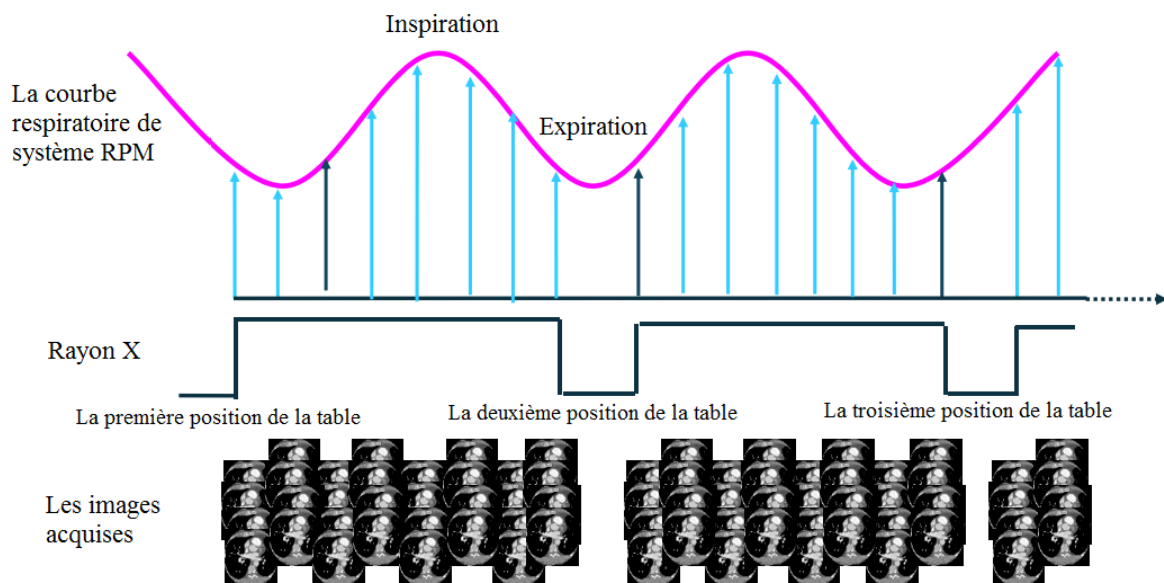


Figure 22. Reconstruction rétrospective des images TDM 4D.

### 2.5.2 Planification du traitement en gating

La planification du traitement se fait sur une phase de référence (Li et al., 2013) déterminée pendant la délinéation des volumes cibles et des OARs. Cette phase est choisie parmi l'ensemble des phases reconstruites et correspond aux images de moindre mobilité de la cible. Le processus de planification porte sur le volume imagé de la phase choisie ou sur le volume AIP. La planification de traitement en mode *gating* respiratoire est similaire à une planification de traitement réalisé sur un scanner 3D, en respectant les mêmes contraintes.

A l'issu de la planification du traitement, il est nécessaire d'intégrer dans le processus de radiothérapie la courbe respiratoire enregistrée lors de la préparation du traitement. Cette courbe initiale sur laquelle la préparation du traitement devient la courbe de référence et va orienter la technique d'irradiation, qui est basée soit sur « la phase » du cycle soit sur l'amplitude respiratoire (Figure 23). De ce choix dépend la largeur temporelle de la fenêtre de tir des faisceaux (les seuils de *gating*).

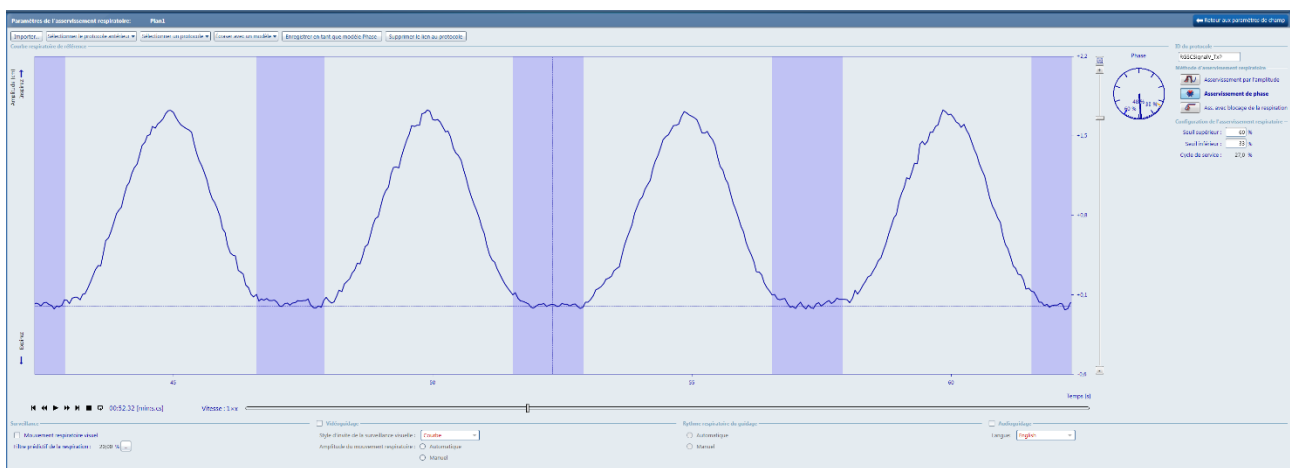


Figure 23. Courbe respiratoire insérée dans système de *Record and Verify* pour définir les seuils de *gating*.

### 2.5.3 Réalisation du traitement en gating

L'administration du traitement nécessite un positionnement minutieux (et identique à sa position durant la préparation) du bloc marqueur sur le patient. Une fois le patient et le bloc marqueur positionné, la séance démarre par l'acquisition de la courbe respiratoire.

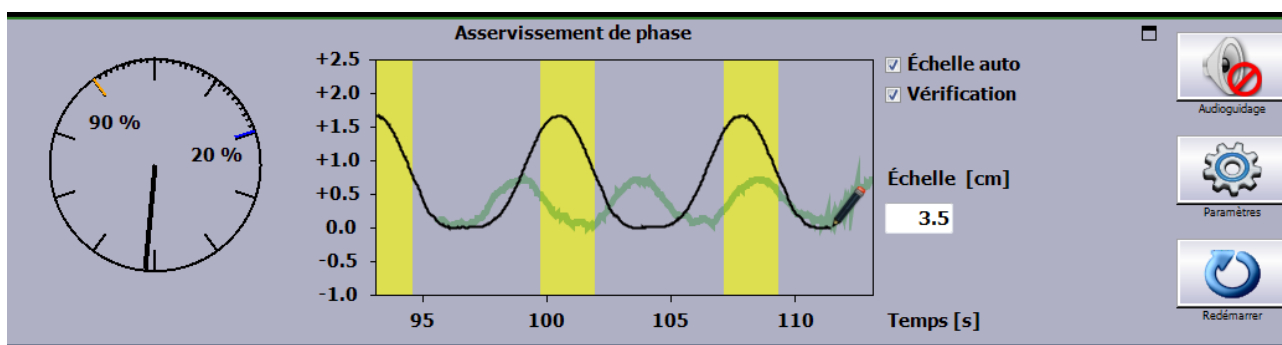


Figure 24. Vérification de la courbe respiratoire obtenu pendant la simulation (la courbe verte) et le jour du traitement (la courbe noire).

L'option de vérification activée, la courbe respiratoire du jour et celle de référence obtenue pendant la simulation vont s'afficher. (Figure 24). Cette option permet d'observer l'évolution de la respiration des patients. Une analyse des différences des rythmes respiratoires et du choix de la technique d'asservissement respiratoire sera faite dans le chapitre 4.2.

En cours de traitement, le mouvement du bloc marqueur est analysé en temps réel par le logiciel qui commande l'activation du rayonnement (grille de la triode) sur l'accélérateur (TrueBeam STx). Le déclenchement des faisceaux est basé sur la fenêtre *gating* prédéfinie lors de la planification du traitement. Par conséquent, le faisceau peut être mis en pause, soit parce que la courbe respiratoire sort de la fenêtre de *gating*, soit parce que la respiration devient trop irrégulière et n'est plus synchronisée avec le système de *gating*. La dose totale est délivrée en petites fractions de quelques unités moniteur et la durée du traitement va dépendre du nombre d'interruption de faisceaux de rayonnement. Pour les patients ayant une respiration irrégulière ou des problèmes respiratoires, l'audio guidage est une aide à privilégier. Le coaching utilise un enregistrement audio diffusé par les haut-parleurs de la salle et impose aux patients un rythme respiratoire défini.

Le vidéo guidage est utilisé pour les patients ayant une respiration irrégulière. Le patient visualise un écran positionné au-dessus de sa tête. Un schéma respiratoire lui est proposé et il doit essayer d'adapter sa respiration afin d'obtenir une courbe respiratoire régulière et exploitable par le système de *gating*.

#### 2.5.4 Imagerie pendant le traitement en mode *gating*

Pour le *gating* respiratoire l'acquisition se fait avec des images radiologiques kV et/ou MV.

Les images kV « déclenchées » peuvent être acquises avant, pendant et après l'administration du traitement. Par contre, il est impossible de déclencher des images MV en cours de traitement.

Les images MV (mode « *Fluoro* » ou mode *Ciné*) permettent de visualiser la tumeur dans la fenêtre de *gating* respiratoire, pendant l'administration du traitement. Ce mode d'imagerie présente le plus grand intérêt pour la technique de *gating* respiratoire.

## 2.6 Notre approche

Le traitement des cancers pulmonaires s'avère parmi les traitements les plus complexes en radiothérapie. 8 paramètres influencent la qualité du traitement. Ils sont à prendre en compte afin de délivrer un traitement conforme au protocole médical et aux règles de bonne pratique. Ce sont : l'état du patient ; l'insuffisance respiratoire ; la douleur dans les épaules ; l'amplitude respiratoire ; la localisation de la tumeur, son mouvement et sa vitesse ; le mouvement des organes inter et intra-séances.

Depuis plusieurs années le mouvement tumoral est l'un des sujets les plus investigués, comme c'est décrit dans le chapitre 2.2.5.

L'amplitude du mouvement respiratoire dépend, outre de la respiration intrinsèque de chaque patient, de la technique de respiration qui peut être libre ou bloquée (blocage volontaire). Le mouvement des tumeurs pulmonaires est induit par le mouvement respiratoire et le mouvement des OARs tels que le cœur (Tableau 4), qui peut agir sur l'amplitude et la direction du mouvement tumoral. Cependant, le mouvement respiratoire reste prépondérant. La force exercée par le diaphragme (Tableau 3) va entraîner les poumons (Tableau 2) et la tumeur (Tableau 7).

Le mouvement des OARs influence la planification des traitements. En effet, les structures des OARs et du PTV peuvent se chevaucher durant le cycle respiratoire et être exposées à la dose totale de prescription. Pour diminuer les risques radiques aux OARs et optimiser les traitements il faut utiliser les techniques adéquates pour la préparation et l'administration du traitement afin de :

- S'assurer que les images de préparation ne sont pas affectées par le mouvement cinétique des volumes, permettant une délinéation précise de la tumeur et des tissus sains ;
- De calculer les bonnes marges (Tableau 8) en fonction de la localisation des volumes.

***L'objectif principal de ce travail est de quantifier le mouvement (trajectoire, direction et sens), la vitesse et l'amplitude respiratoire de la tumeur pulmonaire, pour les tumeurs de petit taille ( $\leq 5$  cm) et les tumeurs de grande taille ( $> 5$  cm) sur la base des données acquises sur 70 patients.***

***Les observations et les mesures faites sur les mouvements des tumeurs, permettront de déterminer***

**la meilleure approche technique pour optimiser leur traitement. Pour cela, des fantômes ont été développés pour évaluer la faisabilité technique du traitement avec les données du mouvement respiratoire recueilli sur les patients.**

132 patients (85 hommes et 47 femmes) ont été traités par SBRT pour une tumeur bronchique entre janvier 2013 et juillet 2017, à l'hôpital Tenon. Les tumeurs pulmonaires sont majoritairement localisées dans le lobe supérieur 72% (42% gauche et 30% droit), dans le lobe inférieur 22% (11% par lobe), et seulement 6% dans le lobe moyen.

Cette thèse, porte sur l'étude du mouvement d'une cohorte de 50 patients ayant des tumeurs de petite taille et de 20 patients ayant des tumeurs de grande taille traités entre mars 2017 et octobre 2018. L'étude du mouvement des tumeurs de grandes et de petites tailles, prend en compte les recommandations du groupe de travail (GT) AAPM 76, qui préconise d'utiliser des techniques de gestion du mouvement, pour toutes les tumeurs ayant un déplacement supérieur à 5 mm (Keall et al., 2006).

### **Les équipements**

Une chaîne d'équipements principaux a été mise en œuvre et optimisée pour traiter les cancers pulmonaires en mode *gating* et en condition stéréotaxique. Elle comprend le scanner LS RT 16 TDM 4D associé aux cameras RPM et RGSC (en anglais : *Respiratory Gating for Scanners*) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA), les systèmes de planification des traitements Eclipse v13.7 (Varian) et Pinnacle 9.10, 16.2 et 16.4 (Philips) et pour les traitements, l'accélérateur linéaire TrueBeam STx (Varian). Les configurations matérielles et logicielles précises, nécessaires à chaque étude, sont décrites dans les chapitres suivantes.

### **Quantification du mouvement**

A partir d'une respiration libre pendant l'acquisition des images TDM 4D rétrospectif, nous avons analysé le mouvement tumoral (amplitude, direction, trajectoire, vitesse, stabilité) et l'amplitude respiratoire fournie par le RPM en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur dans le poumon. La description anatomique des poumons en fonction des lobes et des régions est présentée sur la Figure 25.

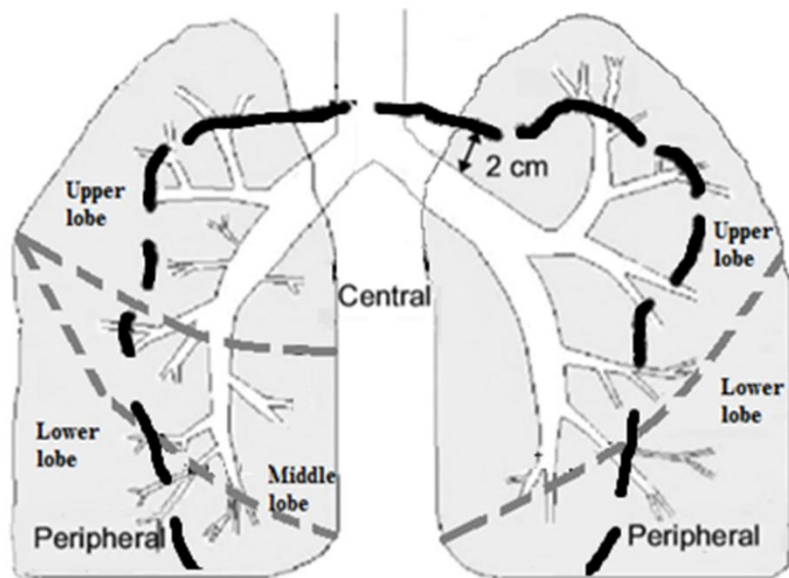


Figure 25. Description des poumons en fonction des lobes (inférieur et supérieur pour le poumon gauche et inférieur, moyen et supérieur pour le poumon droit) séparés par des lignes grises pointillé et des régions centrale et périphérique séparées par une ligne noire pointillée.

Pour quantifier et déterminer le mouvement et la vitesse des tumeurs du poumon dans les lobes supérieur et inférieur, les GTV ont été délinées sur le scanner de référence (70 scanners) et les dix phases du cycle respiratoire pour tous les patients (700 phases) (soit au total 770 sets de coupes délinées), en utilisant une version test du système de planification de traitement (TPS) Eclipse version 13.7 (T-box, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA).

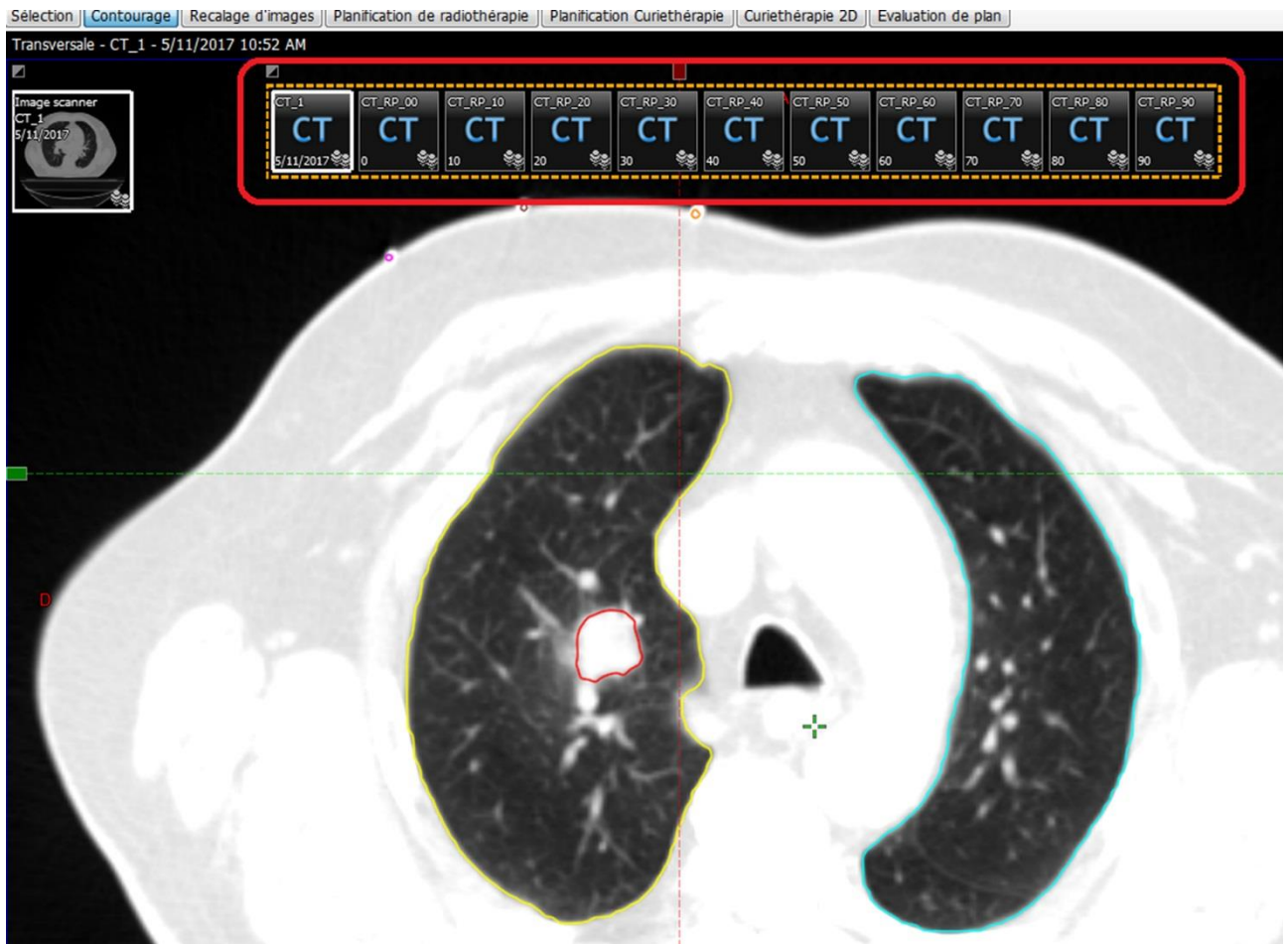


Figure 26. Délimitation des volumes sur le scanner de référence et sur les dix phases du cycle respiratoire (carré rouge)

Le même système de planification a été utilisé pour délimiter les poumons et le cœur, afin de déterminer leur mouvement. Le mouvement de la tumeur, des poumons, du cœur (avec ses battements) est évalué dans toutes les directions ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) et selon la norme du vecteur de déplacement résultant  $\left\| \vec{r} \right\|$  (décrit dans le chapitre 3.1.4).

### Vitesse tumorale

La vitesse tumorale impacte la préparation du traitement et la délivrance de la dose. Les tumeurs ayant une vitesse importante, créent des artefacts sur les images TDM 4D reconstruites ce qui amène à surestimer le volume tumoral (Nakamura et al., 2009). Par ailleurs, la vitesse de la tumeur peut nous limiter au niveau du choix de la technique.

Dans cette étude la vitesse de la tumeur est estimée à partir de la norme du vecteur  $\left\| \vec{r} \right\|$ .

### L'amplitude respiratoire

L'amplitude respiratoire est mesurée avec le système RPM. Les données recueillies sont enregistrées

au format "vxp file". Ces données permettent d'analyser l'amplitude, la période et la reproductibilité des courbes respiratoires des patients inter et intra-séances (chapitre 4.2).

### **Impact de la qualité des images sur le processus de traitement**

La qualité d'image est très importante pour la délinéation de la tumeur et des OARs. Avec des images de mauvaise qualité, due à la présence d'artefacts, les volumes tumoraux peuvent être sûrs ou sous-estimés, ce qui peut avoir un impact géométrique et dosimétrique. Dans le cas où le volume de la tumeur est sous-estimé, l'irradiation sera partielle, et l'apparition de récurrence est fort probable (15% de patients) (Guerra et al., 2014). Si le volume tumoral est surestimé, la dose aux OARs va augmenter ce qui peut générer des complications graves notamment des crises cardiaques (le risque de mortalité est multiplié par trois pour la radiothérapie thoracique), des œsophagites (50% pour le grade 2), des myélopathies radiques (5%) (Chang et al., 2014; Doyen et al., 2010; Nuytens et al., 2016; Schultheiss et al., 1995).

### **Gating respiratoire**

Nous avons pu voir dans le chapitre 2.5, que le *gating* respiratoire est l'une des techniques qui prend en compte le mouvement tumoral. La possibilité de diviser le cycle respiratoire en plusieurs phases en fonction de l'amplitude (temps entre deux inspirations – *peak-to-peak*), a permis à Ohara et al. de développer la technique de *gating* respiratoire (Ohara et al., 1989).

Passer d'un volume ITV construit sur la totalité du cycle respiratoire à un IGTV basé sur quelques phases du cycle, permet de réduire le volume traité et d'« augmenter » la densité moyenne des tissus contenus dans l'IGTV. Cette approche doit également améliorer la couverture dosimétrique des tumeurs et apparaît pertinente pour les traitements des cancers pulmonaires en conditions stéréotaxiques, où des fortes doses de 7.5 Gy à 20 Gy sont délivrées à la tumeur à chaque séance. En revanche, il faut s'assurer par l'imagerie que la tumeur reste dans la fenêtre de tir, en sachant que dans la plupart des cas la réirradiation ne sera pas possible à cause des doses délivrées aux OARs.

### **Les fantômes**

Les fantômes sont fabriqués dans le but d'évaluer la réalisation des traitements en *gating* respiratoire. Pour reproduire les mouvements et les vitesses observées sur les cas cliniques, nous avons développé des fantômes mécaniques reproduisant les milieux (thoraciques) et des lésions de densités différentes. Ces fantômes mécaniques (respiration régulière ou irrégulière) sont commandés par une électronique qui est capable de simuler différentes périodes et amplitudes respiratoires, et de modifier la fréquence et l'amplitude des cycles en cours de traitement. Nous avons également utilisé le fantôme QUASAR

dont le mouvement respiratoire est programmable, pour évaluer la capacité de l'accélérateur à délivrer précisément la dose sur les phases ou des fenêtres de tir prédéfinies, notamment en respiration irrégulière.

### **Evaluation des doses liées à l'imagerie**

Nous avons décidé d'évaluer la contribution des doses aux OARs qui provient de l'imagerie pendant la préparation (TDM et TDM 4D scans) et l'administration (CBCT et mode ciné – fluoroscopie) des traitements.

Pour réaliser ce travail de thèse, nous allons étudier tous les paramètres qui influencent le traitement des cancers pulmonaires avec et sans asservissement respiratoire à chaque étape de la prise en charge du patient. Dans le cas des traitements avec asservissement respiratoire en mode *gating*, nous évaluerons sur fantôme les techniques qui offrent la meilleure réalisation du traitement et la précision dosimétrique, pour la chaîne de matériels précédemment décrite.

Nous avons travaillé à partir des données cliniques des patients traités des tumeurs pulmonaires sur 7 axes principaux :

- a) L'évaluation du mouvement des marqueurs interne et externe en fonction du mouvement tumoral,
- b) L'impact de la respiration dans la séance et d'une séance à l'autre sur le mouvement tumoral,
- c) La dose délivrée aux OARs en fonction du mouvement tumoral,
- d) La réduction du temps de traitement en utilisant les faisceaux non filtrés (FFF),
- e) La contribution de l'imagerie à la dose délivrée aux OARs.
- f) Adapter le mode de traitement en *gating* en fonction de la respiration des patients,
- g) Evaluer dosimétriquement la qualité du traitement en mode *gating* (la couverture dosimétrique, le volume traité, le facteur de constance du faisceau) avec des fantômes « faits maison » et commercial.

# 3

## QUANTIFICATION DU MOUVEMENT TUMORAL

En respiration libre, la participation des patients est réduite. Les traitements basés sur la respiration libre, tels que le *gating* et le *tracking* peuvent théoriquement diminuer le volume traité et mieux épargner les tissus sains (Giraud et al. 2011 ; van der Voort van Zyp et al. 2009). Le choix de la modalité de traitement (*gating* ou *tracking*) peut être influencé par la taille, la localisation et le mouvement de la tumeur (Korreman, 2015).

Le mouvement des tumeurs pulmonaires a déjà été étudié dans plusieurs études où l'utilisation de différentes techniques d'imagerie a montré une grande dispersion des amplitudes du mouvement tumoral (Tableau 7). Deux études ont utilisé des scanners TDM 4D pour évaluer le mouvement tumoral tridimensionnel (3D), en fonction du volume tumoral et de sa localisation dans les lobes (Sarudis et al. 2017 ; Liu et al. 2007).

Dans notre étude, le mouvement, la vitesse et la stabilité de la tumeur pulmonaire vont être quantifiés en fonction de la localisation de la tumeur (région centrale (RC)  $\leq 2$  cm du médiastin ou de la région périphérique (RP)  $> 2$  cm de médiastin), du lobe (supérieur (LS) ou inférieur (LI)) et du poumon (gauche ou droit).

Les objectifs de notre étude sont :

- D'évaluer le mouvement des tumeurs pulmonaires pour les tumeurs de petite taille ( $\leq 5$  cm) et les tumeurs de grandes tailles ( $> 5$  cm), en fonction de la localisation de la tumeur,
- De déterminer la vitesse de la tumeur,
- De déterminer la stabilité tumorale sur toutes les phases.

### 3.1 Méthodologie

#### 3.1.1 Sélection des patients

Les patients ayant des cancers pulmonaires ont été traités avec différentes modalités de traitement en fonction de la taille de la tumeur (Chang & Roth, 2007). Selon les pratiques institutionnelles, les patients ayant des tumeurs de petite taille ( $\leq 5$  cm) ont été traités en SBRT, tandis que les patients ayant des tumeurs de grande taille ( $> 5$  cm) ont été traités par IMRT.

L'étude a été menée sur une cohorte consécutive de 70 patients, traités entre mars 2017 et octobre 2018. Parmi ces 70 patients, 50 patients (28 hommes et 22 femmes) avec une tumeur de petite taille ( $\leq 5$  cm) sont traités par SBRT, et 20 patients masculins avec une tumeur de grande taille ( $> 5$  cm) sont traités par IMRT. Tous les patients inclus dans cette étude étaient fumeurs de tabac définis comme consommant plus de 15-20 paquet-année.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9. Les caractéristiques des patients.

| Caractéristique des patients    |            |
|---------------------------------|------------|
| Age                             |            |
| Médian                          | 67         |
| Intervalle                      | 38-90      |
| Sexe (n ; %)                    |            |
| Homme                           | 48 (68,5%) |
| Femme                           | 22 (31,5%) |
| Localisation de la tumeur       |            |
| Poumon droit                    | 38 (54%)   |
| Lobe supérieur                  | 26 (68%)   |
| Lobe inférieur                  | 12 (32%)   |
| Poumon gauche                   | 32 (46%)   |
| Lobe supérieur                  | 15 (47%)   |
| Lobe inférieur                  | 17 (53%)   |
| Taille de la tumeur (n ; %)     |            |
| ≤ 5 cm                          | 50 (71,5%) |
| > 5 cm                          | 20 (28,5%) |
| Technique de traitement (n ; %) |            |
| SBRT                            | 50 (71,5%) |
| IMRT                            | 20 (28,5%) |

### 3.1.2 Acquisition des données

Selon le protocole Institutionnel, tous les patients ont bénéficié d'un scanner TDM 4D, GE Lightspeed 16 barrettes (General Electric Medical Systems, Waukesha, WI, USA) équipé du système RPM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Pour les traitements par SBRT, deux scanners hélicoïdaux (avec et sans cadre stéréotaxique) et un scanner 4D ont été réalisés.

Les paramètres d'acquisition au scanner, pour les tumeurs pulmonaires de petites tailles, sont décrits dans le chapitre 1.4.1.

### 3.1.3 Délinéation

Pour déterminer l'amplitude du mouvement de la tumeur et quantifier sa trajectoire, le TPS *Varian Eclipse* 13,7 est utilisé. La délinéation a été effectuée sur les images du scanner de référence sans

injection (grosses tumeurs - IMRT) ou sur le scanner de référence sans cadre stéréotaxique (petites tumeurs - SBRT) ainsi que pour les dix phases pour chacun des 70 patients (soit au total 770 sets de coupes délinées).

Le volume de l'ITV est défini à partir du GTV. Le contour du GTV est projeté sur les dix phases de cycle respiratoire, pour prendre en compte le mouvement tumoral. L'ajustement du contour du GTV sur le cycle respiratoire génère le volume ITV. Ensuite, les phases dont le mouvement du GTV est minimum sont définies comme les « phases stables ». Le GTV est délinéé sur toutes les phases stables, créant le volume IGTV.

#### 3.1.4 Analyse des données

Le mouvement de la tumeur a été évalué à partir du centre de masse, à l'aide de l'outil « 4D statistique du volume / Structure de référence » dont les spécifications de la structure (volume, changement du volume, décalage du centre de masse (x, y et z directions) et indice de similarité de Dice) sont analysés à partir des images DICOM. Le mouvement est calculé avec la norme du vecteur directeur  $\left\| \vec{r} \right\|$  en trois dimensions, calculé à partir des coordonnées dans chaque direction :

$$\left\| \vec{r} \right\| = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \quad \text{Équation (1)}$$

Où x est le déplacement dans la direction gauche-droite (LR), y le déplacement dans la direction antéro-postérieure (AP) et z le déplacement dans la direction cranio-caudale (CC).

Le mouvement tumoral va être analysé et présenté en fonction du volume tumoral. Les trajectoires de la tumeur sont représentées à l'aide du logiciel statistique OriginPro version 8.6 (Northampton, MA, USA).

Afin de calculer la vitesse tumorale, nous avons calculé le temps nécessaire à l'acquisition TDM 4D à partir de la période du cycle respiratoire (BC) :

$$t = \frac{BC}{10} \quad \text{Équation (2)}$$

D'après l'Équation (3), la vitesse instantanée de la tumeur est :

$$v_i = \frac{s_i}{t_i} \quad \text{Équation (3)}$$

Où  $s_i$  représente la distance de déplacement du GTV et  $t_i$  le temps entre deux phases adjacentes.

La comparaison des valeurs médianes des données a été réalisée à l'aide d'un test multivariable (significativité :  $p < 0,05$ ). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SEM (Mirefleurs, France).

### 3.2 Le mouvement tumoral

Le mouvement tumoral avec sa trajectoire a été évalué en fonction de la localisation de la tumeur dans les poumons (LS versus LI), dans toutes les directions (en tenant compte du mouvement tumoral représenté avec la norme du vecteur directeur  $\left\| \vec{r} \right\|$ ), présenté sur les Figure 27 et Figure 28.

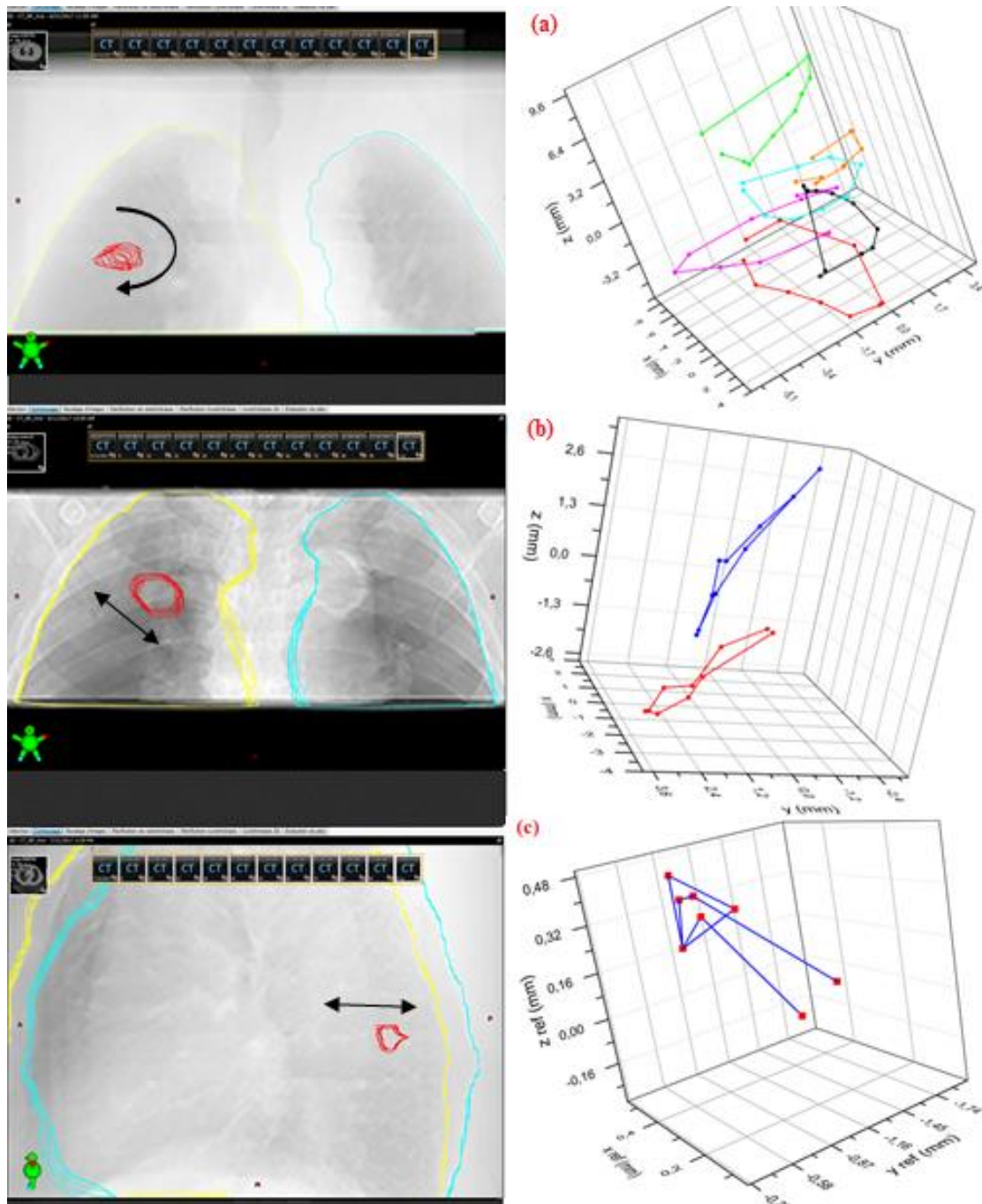


Figure 27. Mouvements tumoraux observés dans le lobe supérieur avec une trajectoire elliptique pour 6 patients (a), diagonale pour deux patients (b) et antéro-postérieure pour un patient (c).

Il s'avère que le mouvement tumoral dans le LS peut être complexe. Les différentes formes de trajectoires (pour les tumeurs de petite taille), sont présentées sur la Figure 27. 94% des tumeurs ont un mouvement elliptique (présenté pour six patients), 4% ont un mouvement en diagonale (deux patients) et 2% un mouvement dans la direction antéro-postérieure (un patient).

L'amplitude et l'orientation du mouvement elliptique dépendent de la localisation de la tumeur et de la distance au cœur. Les amplitudes de mouvement sont représentées dans le poumon gauche dans les directions x (de 0,5 à 7,5 mm) et y (de 1,8 à 4,2 mm), et dans le poumon droit x (de 0,6 à 4,4 mm)

et y (de 1,6 à 9,8 mm) (Tableau 10).

Dans le LI, le mouvement tumoral est prédominant dans la direction CC, où 44% des tumeurs se déplacent avec hystérésis (la différence entre la trajectoire d'inspiration et d'expiration de la tumeur) (Figure 28 a) et 56% des tumeurs se déplacent sans hystérésis (Figure 28 b).

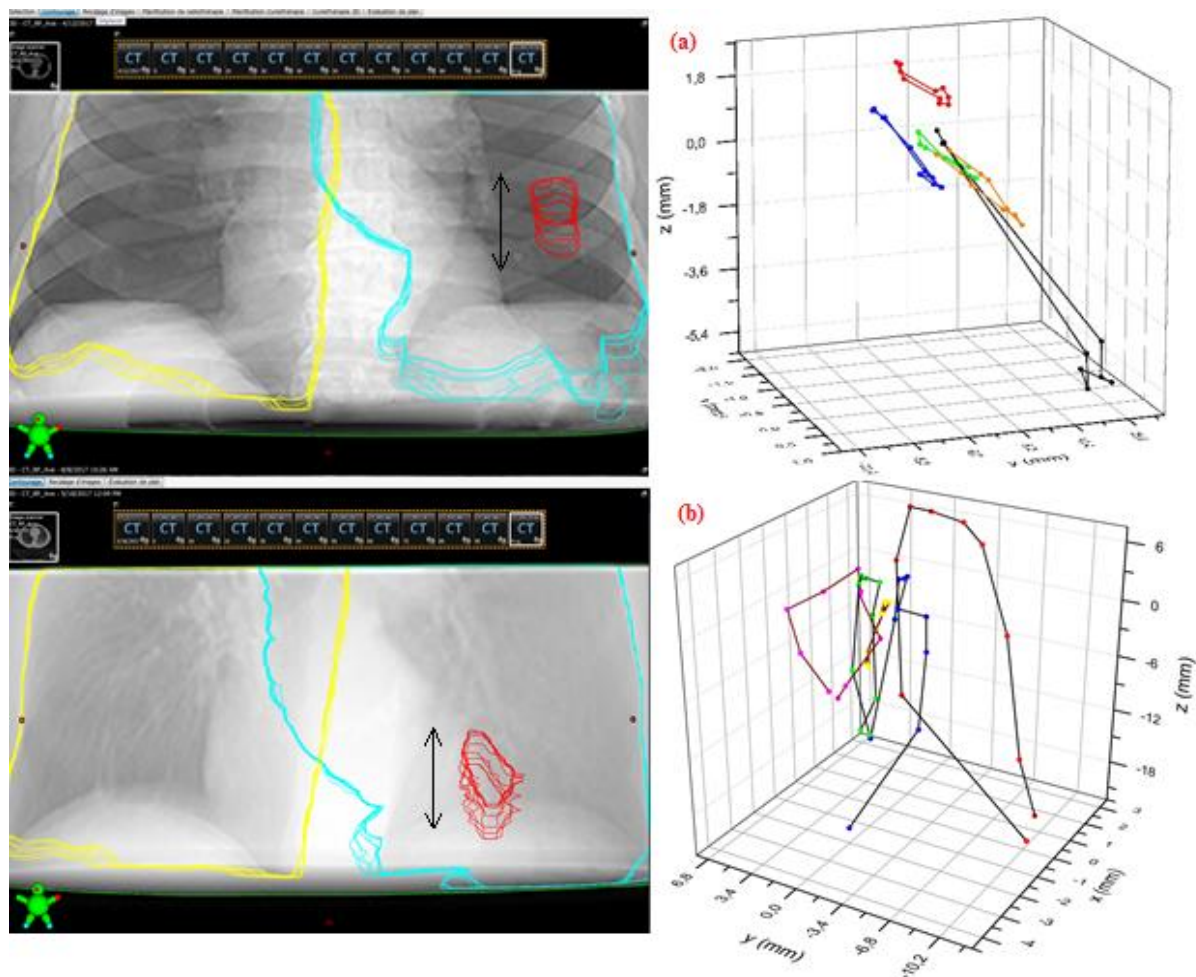


Figure 28. Mouvements tumoraux observés pour cinq patients dans la direction CC sans hystérésis (a) et avec hystérésis (b), dans le LI, pour les petites tumeurs.

Un exemple de trajectoire des tumeurs de petite taille dans le LI est présenté sur la Figure 28. Le mouvement a été évalué dans la direction CC pour les cinq patients, dans les deux régions (RC et RP). Dans la RC, le mouvement tumoral était avec hystérésis, dû à la contribution cardiaque.

Le bilan des mouvements observés des tumeurs est présenté dans le Tableau 10, en fonction des lobes (LI vs LS), du poumon (le poumon gauche versus le poumon droit), et des régions (RC et RP) pour les tumeurs de petite taille ( $\leq 5$  cm) et en fonction du poumon (gauche versus droit), pour les tumeurs de grande taille ( $> 5$  cm).

Tableau 10. Volume et déplacement tumoral (en  $x$ ,  $y$ ,  $z$  et  $r$ ) présentés avec une valeur médiane et un intervalle min max, pour les tumeurs de petite et grande taille dans le LS et le LI, et selon la région (RC et RP).

| Lobe                            | Petite taille    |                  |               |                | Grande taille      |                   |
|---------------------------------|------------------|------------------|---------------|----------------|--------------------|-------------------|
|                                 | Centrale         |                  | Périphérique  |                |                    |                   |
|                                 | Gauche           | Droit            | Gauche        | Droit          | Gauche             | Droit             |
| <b>Lobe supérieur</b>           |                  |                  |               |                |                    |                   |
| Volume (cc)                     | 3,6 (0,9-8,1)    | 3,7 (0,7-8,6)    | 2,3 (0,7-9,3) | 2,4 (0,4-16,5) | 96,8 (41,5-119,7)  | 94,3 (11,2-479,3) |
| x (mm)                          | 2,3 (0,5-7,5)    | 2,9 (0,6-4,4)    | 0,7 (0,5-1,1) | 0,7 (0,5-1,5)  | 2,3 (0,9-2,6)      | 1,1 (0,1-3,3)     |
| y (mm)                          | 2,7 (1,8-4,2)    | 3,8 (1,6-9,8)    | 1,6 (0,6-2,4) | 1,2 (0,3-2,3)  | 1,4 (0,7-2,4)      | 1,8 (0,2-3,6)     |
| z (mm)                          | 3,1 (1,5-5,4)    | 2,8 (0,1-3,7)    | 1,2 (1,1-1,3) | 1,3 (0,4-2,8)  | 0,4 (0,3-2,4)      | 1,4 (0,2-3,5)     |
| $\left\  \vec{r} \right\ $ (mm) | 4,3 (3,2-10,0)   | 5,4 (3,5-10,1)   | 2,2 (1,2-2,5) | 2,0 (0,6-2,8)  | 2,7 (1,2-3,6)      | 2,5 (0,2-4,8)     |
| <b>Lobe inférieur</b>           |                  |                  |               |                |                    |                   |
| Volume (cc)                     | 3,4 (1,3-6,2)    | 1,2 (0,5-1,8)    | 1,6 (0,6-9,3) | 5,0 (3,5-11,9) | 298,6 (14,6-582,6) | 98,2 (44,4-194,0) |
| x (mm)                          | 2,1 (1,2-3,0)    | 2,5 (1,2-3,8)    | 0,8 (0,4-2,2) | 1,0 (0,6-1,3)  | 1,7 (0,7-2,6)      | 1,0 (0,5-2,0)     |
| y (mm)                          | 2,1 (0,8-10,3)   | 3,8 (2,5-5,0)    | 1,8 (0,5-2,7) | 1,0 (0,9-1,2)  | 2,1 (1,8-2,4)      | 1,2 (0,7-2,9)     |
| z (mm)                          | 12,3 (10,7-21,7) | 10,8 (5,6-15,9)  | 6,5 (0,4-8,9) | 6,5 (3,8-8,7)  | 6,5 (6,2-6,7)      | 4,5 (1,5-6,5)     |
| $\left\  \vec{r} \right\ $ (mm) | 12,5 (10,9-24,0) | 11,3 (10,0-16,6) | 7,7 (1,9-9,2) | 6,6 (4,0-8,6)  | 7,0 (6,4-7,3)      | 4,8 (2,5-6,5)     |

Le déplacement de la tumeur est plus important dans la RC que dans la RP, de 63% dans le LS et 50% dans le LI pour le poumon droit, et de 49% dans le LS et 38% dans le LI pour le poumon gauche. L'amplitude du mouvement tumoral est plus importante dans le LI (de 2,1 à 3,5 fois) que dans le LS, tant pour les petites que pour les grandes tumeurs.

En utilisant l'analyse multivariable, les résultats sont significativement différents ( $p < 0,05$ ) dans la direction  $x$  ( $p < 0,0001$ ) et la direction  $y$  ( $p < 0,0001$ ) entre RC et RP, pour des tumeurs de petite taille. La direction  $z$  est significativement différente en comparant le poumon gauche au poumon droit  $p=0,001$ ; LS vs LI  $p=0,0001$  ; et les tumeurs de petite taille vs grande taille  $p=0,036$ . La norme du vecteur directeur  $\left\| \vec{r} \right\|$  est significativement différent en comparant les tumeurs centrales vs périphériques  $p < 0,0001$  ; poumon gauche vs poumon droit  $p=0,003$  ; LS vs LI  $p < 0,0001$  ; et tumeurs de petite taille vs grande taille  $p=0,031$ .

En analysant les résultats du Tableau 10, nous avons constaté que l'amplitude du mouvement tumoral  $\left\| \vec{r} \right\|$  diminue d'un facteur 2, dans la RP par rapport à la RC, pour les deux poumons et les deux lobes. Dans le LS le déplacement tumoral est très homogène dans toutes les directions dans la RC. Dans la RP, le déplacement tumoral est homogène en  $y$  et en  $z$ , (environ 3 fois moins élevé que dans la RC) et beaucoup plus faible en  $x$  sans doute à cause du mouvement cardiaque plus distant.

Dans le LI, le déplacement prépondérant est observé dans la direction  $z$ . Il est environ 4 à 6 fois plus élevé que les déplacements en  $x$  et en  $y$  dans la RC et la RP avec cependant une amplitude de mouvement plus faible de l'ordre de 40% en RP par rapport à la RC.

Chez les patients ayant des tumeurs de petite taille, le déplacement tumoral observé est supérieur à 10 mm chez 22% des patients et à 5 mm chez 32% des patients. Concernant les patients ayant des tumeurs de grande taille, 20% avaient un mouvement tumoral supérieur à 5 mm. Selon le rapport AAPM TG 76, la technique RAR peut être utilisée lorsque le mouvement de la tumeur dépasse 5 mm (Keall et al., 2006). Dans l'étude de Wang et al, seulement 23% des patients présentent des tumeurs dont le mouvement est supérieur à 5 mm (Wang et al., 2013). Liu et al utilisent l'algorithme d'enregistrement des images déformable (développé en interne) pour évaluer le mouvement tumoral. Ils ont constaté que seulement 10% à 12% des tumeurs se déplacent sur moins de 10 mm (Liu et al., 2007).

### Tumeurs de petite taille

Le mouvement tumoral  $\left\| \vec{r} \right\|$  et le volume tumoral ont été présentés dans la Figure 29, pour les petites

tumeurs, en fonction des lobes (LS et LI) et des régions (RC vs RP).

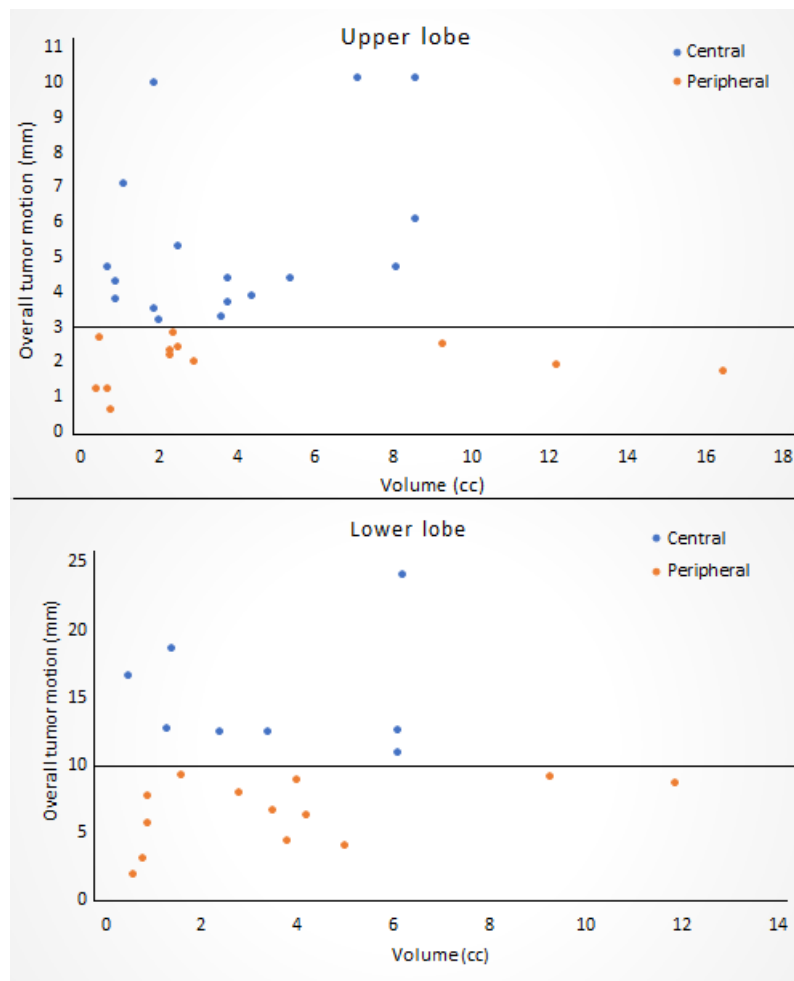


Figure 29. Mouvement tumoral des petites tumeurs en fonction du volume, selon le lobe LS (haut) et LI (bas) et la région (RC vs RP), pour les petites tumeurs.

À partir de la Figure 29, nous pouvons clairement distinguer la limite du mouvement tumoral  $\left\| \vec{r} \right\|$  dans les RC et RP du LS et du LI.

Dans le LS, cette limite se situe à 3 mm. Dans la RC, elle correspond au déplacement minimum de la tumeur 3 mm qui s'étend jusqu'à 10 mm. **Dans la RP, elle correspond au déplacement maximum de la tumeur à 3 mm qui peut diminuer jusqu'à 0,4 mm.**

Dans le LI, cette limite se situe à 10 mm. Dans la RC, elle correspond au déplacement minimum de la tumeur 10 mm qui s'étend jusqu'à 24 mm. **Dans la RP, elle correspond au déplacement maximum de la tumeur à 10 mm qui peut diminuer jusqu'à 2 mm.**

Dans le LS, les déplacements médian et maximum sont de 2 mm et 3 mm dans la RP et de 6 mm et

10 mm dans la RC. Dans le LI, nous avons trouvé des déplacements médian et maximum de 6 mm et 9,2 mm dans la RP et de 15 mm et 24 mm dans la RC.

Nous avons constaté que la contribution du mouvement cardiaque est plus prononcée dans le LS, en particulier dans la RC.

Pour les petites tumeurs, la contribution du cœur est plus prononcée dans le RC que dans le RP. 2,7 fois dans le LS et de 1,7 fois dans le LI pour le poumon droit, et de 2 fois dans le LS et de 1,6 fois dans le LI pour le poumon gauche (Figure 29). Ces résultats confirment que la contribution du cœur dépend de la distance au cœur et non de la latéralité dans le poumon (gauche vs droite) (Figure 30).

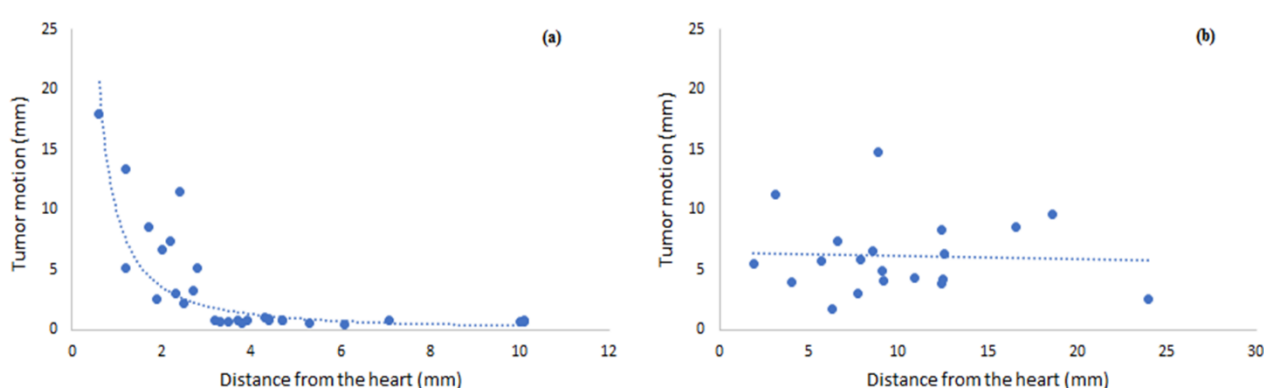


Figure 30. Amplitude du déplacement de la tumeur avec la distance du cœur pour LS (a) et LI (b) pour les petites tumeurs.

Dans le LS, l'amplitude du déplacement de la tumeur diminue de manière exponentielle lorsque la distance au cœur augmente (Figure 30a). Ces faits sont plus prononcés pour les tumeurs situées dans la RP. Dans le LI, il est difficile d'évaluer la contribution du mouvement cardiaque (Figure 30b) car le mouvement de la tumeur est généralement plus influencé par le mouvement du diaphragme.

Des résultats similaires concernant le mouvement des tumeurs pulmonaires ont été présentés dans d'autres études. Wang et al. ont trouvé une plus grande amplitude du mouvement tumoral dans la direction AP, pour les tumeurs médiastinales, due au battement du cœur (Wang et al., 2013). Ils ont constaté que le mouvement de la tumeur dépend de la taille du GTV, de l'attachement à la structure rigide et surtout de la localisation de la tumeur. Dennis et al. ont évalué le mouvement tumoral dans le lobe supérieur droit – LSD ( $3,8 \pm 2,0$  mm), le lobe moyen droit – LMD ( $4,7 \pm 2,8$  mm), le lobe inférieur droit – LID ( $6,6 \pm 2,6$  mm), le lobe supérieur gauche – LSG ( $3,8 \pm 2,4$  mm) et le lobe inférieur gauche – LIG ( $4,7 \pm 2,5$  mm) (Dennis et al., 2017). Ils n'ont trouvé aucune relation entre le mouvement de la tumeur et la taille de la tumeur. Van Sörnsen et al. ont évalué le mouvement tumoral à l'aide

d'une grille thoracique dans les trois directions, y compris le vecteur directeur, qui passe de 8,0 mm pour une tumeur apicale à 14,4 mm pour une tumeur supra diaphragmatique (van Sörnsen de Koste et al., 2003). Cette étude rapporte que le mouvement de la tumeur ne dépend pas de sa localisation anatomique. Dans l'étude de Miura et al., le mouvement tumoral est représenté par le vecteur directeur du mouvement tumoral d'une amplitude de 2,8 mm (intervalle de 0,1 à 9,9 mm) dans le LS et de 6,3 mm (intervalle de 0,1 à 22,0 mm) dans le LI (Miura et al., 2013).

En observant les trajectoires de la tumeur, nous avons constaté qu'en général, les tumeurs pulmonaires suivaient un mouvement elliptique, dont l'excentricité est plus ou moins prononcée. L'amplitude, l'orientation et la forme du mouvement elliptique dépendent de la localisation de la tumeur dans les poumons, mais également des pourcentages de contribution du mouvement cardiaque, du mouvement du diaphragme et de l'expansion des poumons.

Si l'origine ( $x, y, z = 0$ ) de la trajectoire est la phase 0, l'axe  $x$  : Droite –Gauche,  $y$  : Antéro-Postérieure et  $z$  : Pied-Tête, le barycentre de la tumeur va décrire des trajectoires elliptiques dans des plans ( $x, y$ ), ( $x, z$ ) et ( $y, z$ ) avec  $x, y$  et  $z$  les coordonnées de la trajectoire ;  $h$  représente la contribution du mouvement cardiaque,  $l$  représente l'expansion pulmonaire durant le cycle respiratoire et  $d$  représente la contribution du mouvement diaphragmatique. Ces trajectoires peuvent être inclinées d'un angle  $\vartheta_x$ ,  $\vartheta_y$  et  $\vartheta_z$  par rapport aux axes  $x, y$  et  $z$ .

Plusieurs exemples de trajectoires tumorales dans le LS, pour des tumeurs de petite taille, ont été présentés sur la Figure 27, à travers les dix phases du cycle :

- a) 94% des tumeurs situées dans le LS, quelle que soit la latéralité du poumon, droit ou gauche, ont un mouvement elliptique. Dans ce cas, les tumeurs sont soumises aux forces différentes mais conjointes exercées par le cœur, le diaphragme et les muscles inter-costaux ( $h = d = l$ ). Dans ce cas le barycentre de la tumeur suit un mouvement circulaire et oblique par rapport aux 3 plans ( $x, y$  et  $z$ ). 38% des tumeurs se déplacent avec une amplitude supérieure à 10 mm, en raison de la contribution de ces forces dans la région centrale.
- b) Les tumeurs situées dans la partie inférieure du LS ont un mouvement dans une direction diagonale (Figure 27 (b)) en lien direct avec la force résultante des mouvements du diaphragme et du cœur. La trajectoire selon l'axe  $y$  s'aplatie, décrivant un mouvement elliptique dans un plan oblique ( $x, z$ ) selon l'équation :

$$\frac{x^2}{h^2} + \frac{z^2}{d^2} = 1 \quad \text{Équation (4)}$$

- c) Un petit volume tumoral situé dans le LS près de la partie supérieure du cœur, a un mouvement dans la direction antéro-postérieure portée par l'expansion du poumon  $l$  et le mouvement du cœur (Figure 27 (c)).

$$\frac{x^2}{h^2} + \frac{y^2}{l^2} = 1 \quad \text{Équation (5)}$$

- d) Les tumeurs situées dans le LI en RP, ont un mouvement prédominant dans la direction craniale-caudale (CC), en raison du mouvement diaphragmatique  $d$  et de l'expansion du poumon  $l$ , quelle que soit la taille de la tumeur (Figure 28 (a)).

$$\frac{y^2}{l^2} + \frac{z^2}{d^2} = 1 \quad \text{Équation (6)}$$

Dans la RC, le mouvement tumoral est impacté par le battement et le mouvement du cœur, en gardant les mêmes propriétés de mouvement dans la direction CC, mais avec hystérésis (Figure 28 (b)). Le mouvement avec hystérésis est décrit également avec l'Équation (4).

Dans notre étude, 44% des patients ont un mouvement tumoral avec hystérésis. Le phénomène d'hystérésis peut aussi être lié à la relation de la tumeur avec son milieu. La compression de la tumeur dans un milieu peu dense et hétérogène peut aussi favoriser ce mouvement. Le mouvement avec hystérésis donne une plus grande amplitude au mouvement de la tumeur, augmentant le volume irradié et l'incertitude « géographique » pendant le traitement (Seppenwoolde et al., 2002).

### Tumeurs de grande taille

Les tumeurs de grandes tailles ont un mouvement similaire aux tumeurs de petites tailles en RP, c'est à dire elliptique dans le LS et CC dans le LI (Figure 31). Dans le poumon gauche, l'amplitude du mouvement tumoral la plus importante a été observée dans le LI pour 62% des cas. En revanche, dans le poumon droit, l'amplitude du mouvement tumoral est plus importante pour 48% des cas dans le LS. L'analyse des mouvements des tumeurs de grandes tailles montre que ce n'est pas la dimension du volume qui affecte le mouvement de la tumeur, mais sa localisation (Figure 29).

**Remarque :** Concernant l'étude du mouvement des tumeurs volumineuses, il n'a pas été possible de

les analyser selon les RC et RP dans les différents lobes.

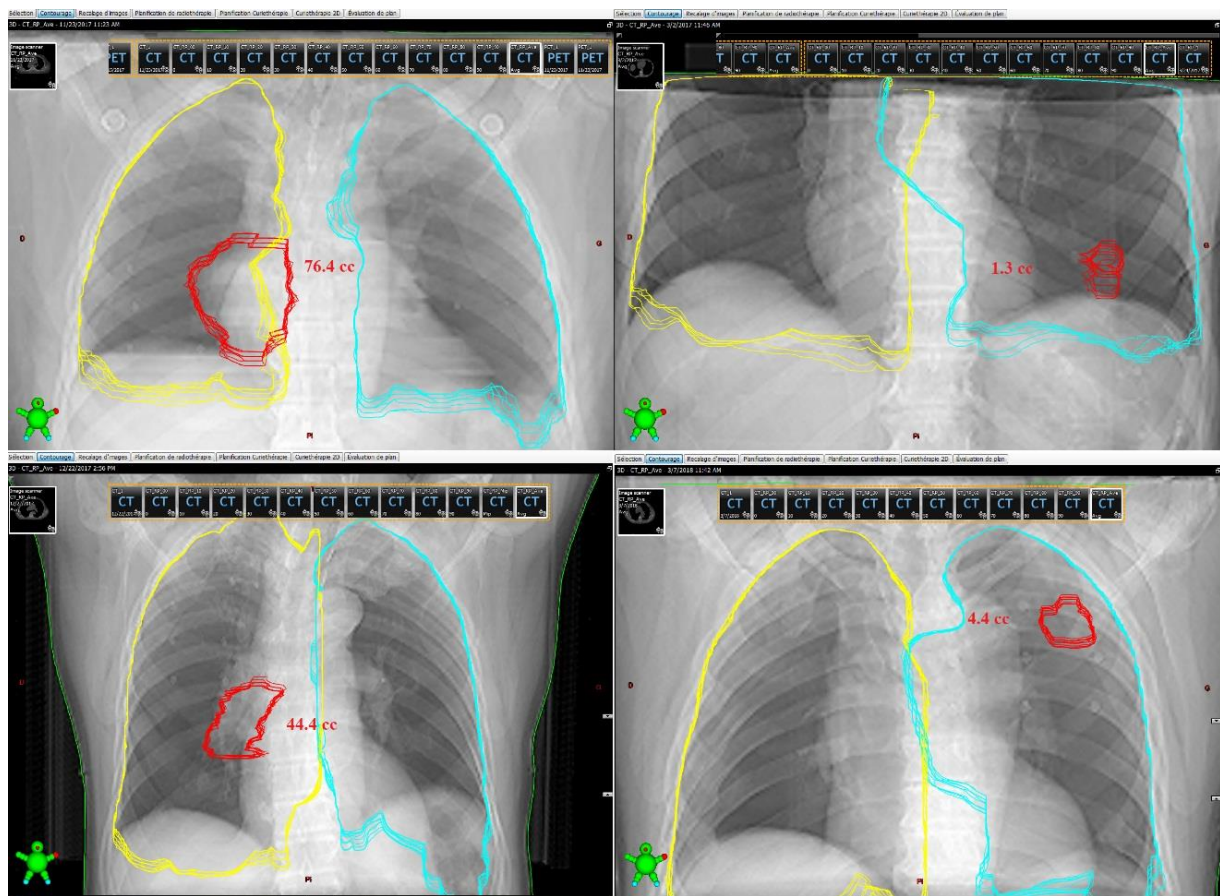


Figure 31. Mouvement des tumeurs de petite et grande taille dans les LI en direction CC (les images haut) et LS en elliptique (les images bas).

### Cas particulier :

Après une lobectomie du lobe supérieur (4 cas de lobectomie du lobe supérieur observés), le lobe inférieur s'étend et comble le vide pulmonaire laissé par la lobectomie. Les tumeurs localisées dans le LI changent de localisation géographique mais conservent les mêmes propriétés de mouvement observées dans le LI (mouvement dans la direction CC), dans le LS (Figure 32).

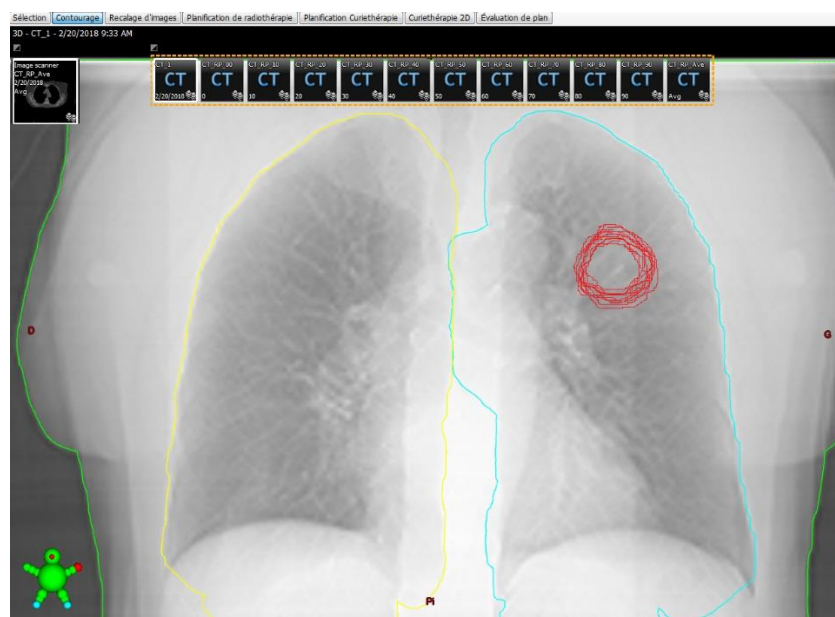


Figure 32. Mouvement tumoral dans la direction CC dans le lobe supérieur, après une lobectomie.

Cependant, l'amplitude du déplacement est divisée par  $2,6 \pm 0,3$ , à cause de la distance plus importante entre la tumeur et le diaphragme. La limitation du mouvement est due à la moindre expansion de la cage thoracique et à la variation de la densité du poumon.

### 3.3 La vitesse de la tumeur

Les vitesses pour les tumeurs de petite taille ont été évaluées en fonction du lobe (LS et LI), de la région (RC et RP) et des poumons (gauche et droit), tandis que la vitesse des tumeurs volumineuses a été évaluée en fonction des lobes (LS et LI) et des poumons (gauche vs droit). Les résultats des vitesses sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11. Les résultats de la vitesse (mm/s) moyenne (minimale et maximale) de la tumeur en fonction du lobe (LS vs LI) et de la région (RC et RP).

| Lobe | Petite taille   |                |                |                | Grande taille |               |
|------|-----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
|      | Centrale        |                | Périphérique   |                | Gauche        | Droit         |
|      | Gauche          | Droit          | Gauche         | Droit          |               |               |
| LS   | 6,8 (1,2-11,0)  | 4,3 (0,9-10,0) | 1,4 (0,3-3,6)  | 3,1 (0,3-4,3)  | 1,4 (0,4-3,6) | 3,3 (0,4-6,7) |
| LI   | 18,5 (1,8-44,1) | 3,4 (1,7-20,2) | 9,1 (0,7-15,0) | 6,0 (0,4-10,9) | 3,2 (0,4-6,3) | 4,9 (0,6-9,4) |

La vitesse est significativement différente entre le poumon gauche et le poumon droit ( $p=0,006$ ), et entre le LS et le LI ( $p < 0,0001$ ), et des tumeurs de petite et grande taille ( $p=0,031$ ).

La vitesse de la tumeur dans les dix phases du cycle respiratoire, est présentée sur la Figure 33.

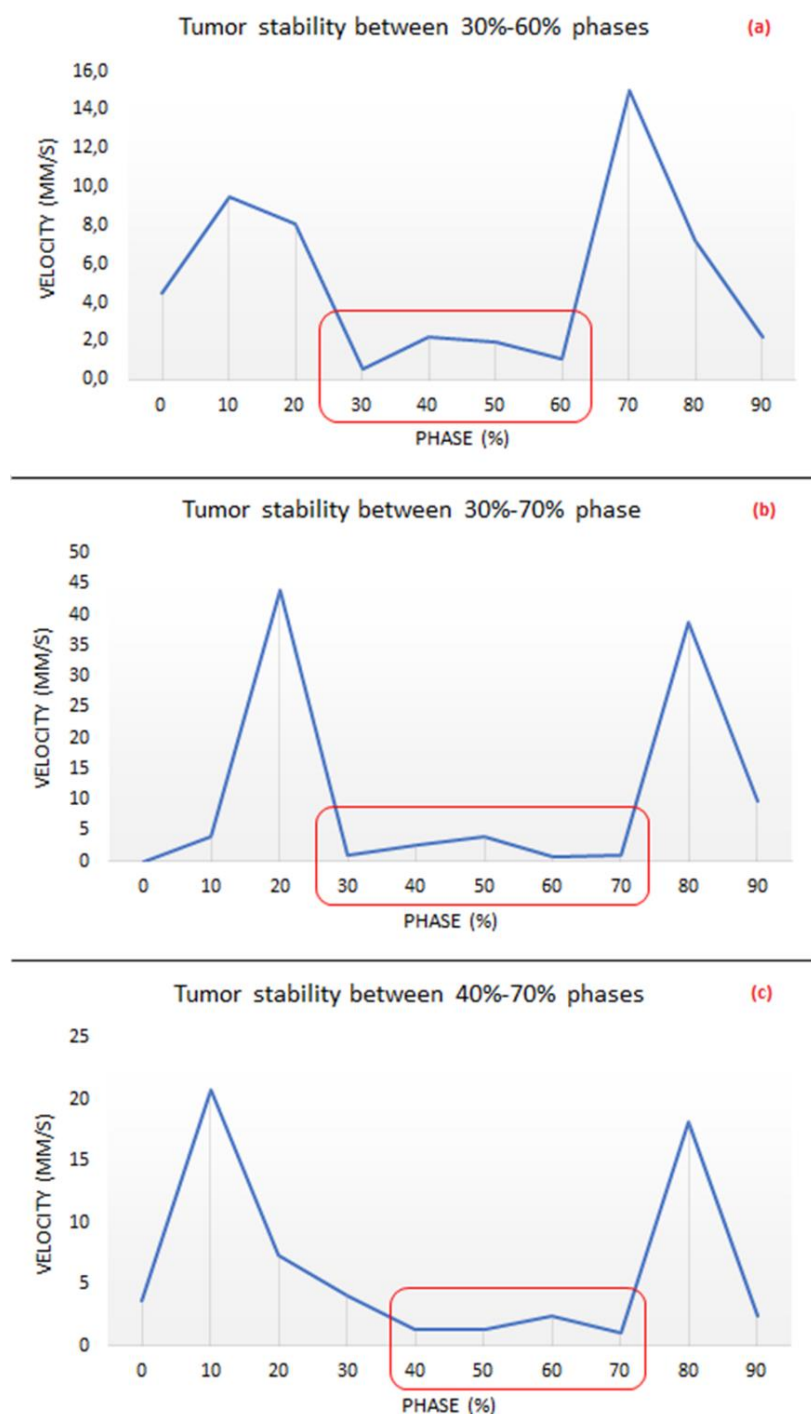


Figure 33. Vitesse de la tumeur avec une stabilité tumorale entre les phases 30 et 60%, dans la RP dans le lobe inférieur gauche (a), vitesse de la tumeur (la plus élevée) avec une stabilité tumorale entre les phases 30 et 70% dans la RC dans le lobe inférieur gauche (b), et vitesse tumorale avec une stabilité tumorale entre les phases 40 – 70%, dans la RC dans le lobe inférieur droit (c).

Sur la Figure 33, la vitesse de la tumeur est présentée durant le cycle respiratoire, en fonction des phases pour trois patients. Nous pouvons constater que la vitesse de la tumeur varie selon les phases de 0 à 44 mm/s. Sur un cycle, la vitesse de la tumeur passe par un minimum où l'accélération est nulle sur plusieurs phases (4 - 5 phases en expiration : 30 – 60%, 30 – 70% et 40 – 70%). La vitesse peut être très faible mais n'est jamais nulle ce qui indique un mouvement permanent de la lésion. Durant ces phases, la vitesse varie de 0,3 à 4,1 mm/s au maximum. Cette « stabilité dans le mouvement tumoral » sera associée au terme de « phases stables » car le mouvement résiduel maximum de la tumeur observé (il s'agit des déplacements successifs du barycentre du GTV suite à une déformation du GTV entre les phases stables), est inférieur à 3 mm quelle que soit la durée du cycle.

En analysant les vitesses de la tumeur, nous avons trouvé une plus grande vitesse dans le LI que dans le LS (pour les deux types de tumeurs, petites et grandes tailles). La vitesse tumorale la plus élevée était trouvée dans la RC, en particulier dans le LIG (44.1 mm/s).

L'observation de la vitesse de la tumeur donne des informations précises pour déterminer la technique de traitement, la plus appropriée.

- a) Dans le cas d'une vitesse tumorale  $> 25$  mm/s, sans phase stable, nous avons constaté que la vitesse de la tumeur change pendant le cycle respiratoire et dépend de la phase. Dans certaines phases, la vitesse de la tumeur peut être supérieure à la vitesse des lames du MLC et peut, à son tour, introduire une incertitude géométrique sur le positionnement des lames du MLC pendant l'administration du traitement. Dans notre étude, 10% des patients avaient une vitesse tumorale supérieure à la vitesse des lames du MLC (25 mm/s sur le TrueBeam Novalis STx), dans le LIG de la RC. Tous les MLC dont la vitesse des lames est inférieure à 25 mm/s, sont inadaptés pour faire le « *tracking* ». Dans l'étude de Shirato et al, 29% des tumeurs des patients avaient une vitesse maximale de 33 mm/s, évaluée à partir de la vitesse des marqueurs fiduciels (Shirato et al., 2006). Pour notre part, la vitesse tumorale la plus élevée a été trouvée dans la RC du LIG (44.1 mm/s) ce qui nécessite un MLC dont la vitesse des lames est supérieure à 45 mm/s.

Toutefois, une limitation de la vitesse de déplacement de la tumeur peut se faire à l'aide de la compression abdominale. Cependant, dans ce cas, le traitement doit porter sur l'ITV, de manière à intégrer tous les déplacements de la tumeur durant le cycle respiratoire.

- b) Dans le cas où la vitesse de la lésion est  $< 25$  mm/s et sans phase stable, nous pouvons utiliser la technique de « *tracking* ». En sachant que la technique de traitement « *tracking* » se

fait avec le collimateur multi-lames (MLC), la vitesse de la tumeur ne doit pas dépasser la vitesse des lames du MLC.

- c) Quand la vitesse de la lésion reste faible (< 5 mm/s) et constante (accélération nulle) durant quelques phases (40% du cycle) la technique de *gating* semble la mieux adaptée. Pour 98% de nos patients ayant des tumeurs de petites tailles, la « stabilité tumorale » a été trouvée à la fin de l'expiration et pour 2% à la fin de l'inspiration.

### Définition des marges en fonction de la vitesse

Les variations de forme et de volume du GTV dans les phases stables (Figure 33) proviennent de la déformation tumorale, ce qui change la position du barycentre du GTV dans les images DICOM, créant un mouvement résiduel entre les phases. Le mouvement résiduel diminue entre les phases stables lorsque la vitesse diminue. Il semble que la technique *gating* soit la meilleure solution pour ce cas de traitement, avec une fenêtre de *gating* basée sur des phases stables. Pour prendre en compte le mouvement résiduel sur les phases stables, la marge à l'intérieur de la fenêtre de *gating* peut être calculée à partir de la vitesse de la tumeur :

$$\Delta x = \Delta(T * \frac{n}{10}) * v_{min} \quad \text{Équation (7)}$$

Où  $\Delta x$  est la marge calculée,  $T$  est le temps du cycle respiratoire,  $n$  – le nombre de phases stables, et  $v_{min}$  – la vitesse minimale (qui correspond à la vitesse moyenne minimale du GTV dans la plage des phases stables) du mouvement tumoral.

Les vitesses minimales du mouvement tumoral sont présentées dans le Tableau 11, alors que les périodes (médiane, min et max) du cycle respiratoire pour des tumeurs de petites tailles sont présentées dans le Tableau 12.

Tableau 12. Périodes (s) du cycle respiratoire en fonction des lobes et des régions pour des tumeurs de petites tailles,  $p^*$  - p-value entre les RC et RP pour le poumon gauche et  $p^+$  - p-value entre les RC et RP pour le poumon droit.

| Lobe | Centrale        |                 | Périphérique    |                 | p - value |         |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|---------|
|      | Gauche (s)      | Droite (s)      | Gauche (s)      | Droite (s)      | $p^*$     | $p^+$   |
| LS   | 3,2 (2,8 – 6,5) | 5,3 (3,3 – 9,2) | 3,7 (3,2 – 5,3) | 3,3 (2,7 – 4,0) | = 0,162   | < 0,005 |
| LI   | 3,8 (2,4 – 5,7) | 4,3 (2,4 – 6,2) | 3,5 (1,7 – 9,6) | 3,2 (3,1 – 5,3) | = 0,715   | = 0,661 |

La période du cycle respiratoire entre les lobes gauche et droit sont de 3,2 s vs 3,4 s ( $p = 0,552$ ) pour les tumeurs de grande taille.

### 3.4 La stabilité dans le mouvement tumoral

Chez 85% de nos patients, la stabilité de la tumeur a été constatée sur 4 phases. Dans le poumon droit (23 patients – 46%), les tumeurs étaient plus stables dans le LS (70%) que dans le LI (30%). En revanche, les tumeurs situées dans le poumon gauche (27 patients – 54%) étaient plus stables dans le LI (56%) que dans le LS (44%). Dans le LS, la stabilité a été trouvée entre les phases 30 – 60%, mais elle évolue vers les phases 40 – 70%, selon la localisation de la tumeur (fissure oblique - limite entre les LS et LI). En général, les tumeurs situées dans la partie supérieure du LS sont stables entre les phases 30 – 60%. Dans la partie inférieure du LI, la stabilité des phases diminue de 30 – 70% à 40 – 70% avec une respiration irrégulière. Lee et al. utilisent généralement une plage du cycle respiratoire située entre les phases 40 – 60% et qui passe à 30 – 70% pour une respiration régulière et stable (S. Y. Lee et al., 2017).

Tableau 13. Comparaison du volume de l'ITV (basé sur le mouvement à travers du cycle respiratoire) et de l'IGTV (basé sur les phases stables), pour les petites et grandes tumeurs, en fonction de la localisation tumorale (LS vs. LI).

| Taille de la tumeur | Lobe | Patient | Phase   | ITV   | IGTV | $\frac{ITV - IGTV}{ITV} \times 100$ |
|---------------------|------|---------|---------|-------|------|-------------------------------------|
|                     |      | %       | %       | cc    | cc   | %                                   |
| Petite taille       | LS   | 52      | 30 – 60 | 4,3   | 2,1  | 51                                  |
|                     |      | 25      | 30 – 70 | 2,1   | 1,5  | 29                                  |
|                     |      | 23      | 40 – 70 | 11,2  | 7,9  | 29                                  |
|                     | LI   | 33      | 30 – 60 | 14,6  | 2,5  | 83                                  |
|                     |      | 22      | 30 – 70 | 1,8   | 0,9  | 50                                  |
|                     |      | 45      | 40 – 70 | 11,6  | 6,4  | 49                                  |
| Grande taille       | LS   | 80      | 30 – 60 | 248,5 | 82,8 | 67                                  |
|                     |      | 20      | 30 – 70 | 317,1 | 99,1 | 69                                  |
|                     | LI   | 43      | 30 – 60 | 195,1 | 45,6 | 77                                  |
|                     |      | 57      | 30 – 70 | 59,0  | 19,4 | 67                                  |

L'intérêt d'évaluer les phases stables dans le mouvement tumoral est de diminuer le volume traité.

Ainsi, au lieu de planifier le traitement sur un cycle respiratoire complet, où le volume est défini par l'ITV, nous définissons le volume IGTV délinée sur les phases stables (Figure 33). La différence entre les volumes ITV et IGTV est présentée en fonction des lobes (LS vs LI), pour les tumeurs de petites et grandes tailles, dans le Tableau 13.

En comparant les volumes ITV et IGTV, des différences significatives sont trouvées pour toutes les fenêtres du *gating* (définies par les phases 30 – 60%, 30 – 70% et 40 – 70%)  $p < 0,001$ , entre les LS vs. LI  $p < 0,0001$ , et petites vs. grandes tumeurs  $p < 0,0001$ .

En utilisant la technique *gating* sur 4 ou 5 phases stables, nous obtenons une différence significative ( $p < 0.001$ ) en comparant le volume IGTV avec le volume ITV. Le meilleur gain est trouvé dans le LI, en raison d'un ITV plus important, en raison notamment d'une plus grande amplitude du mouvement tumoral. Une réduction importante des volumes traités (de 29 à 83%) a été trouvée, pour les tumeurs de petites et grandes tailles, en utilisant le volume du IGTV sur les phases stables (Tableau 13). Underberg et al ont délinée et déterminé le PTV pour les phases stables et le PTV total (Underberg et al., 2005). Le gain obtenu entre les volumes du PTVt et PTVps est de plus de 30% dans 38% des tumeurs et de plus de 50% dans 15% des tumeurs.

### 3.5 Conclusion

Dans ce chapitre, le déplacement, la vitesse et la stabilité des tumeurs pulmonaires ont été étudiés en fonction du lobe, du poumon et de la région pulmonaire. Le mouvement de la tumeur est prédominant selon un mouvement elliptique dans le LS et dans la direction CC dans le LI. Le déplacement tumoral est plus important dans la RC, à la fois pour les lobes et les poumons. L'amplitude et la direction du mouvement tumoral dépendent de la distance au cœur. Les différences entre le mouvement des tumeurs situées dans la RC et la RP, pour les deux poumons, proviennent de la contribution cardiaque. Ce mouvement peut être utilisé pour prédire le volume de l'ITV et pour déterminer la forme et la direction de la marge du PTV. En raison des différentes formes de déplacement de la tumeur, le PTV doit être étendu dans la direction CC (sans hystérésis) et CC+GD (avec hystérésis) dans le LI et de manière uniforme dans le LS.

La vitesse de la tumeur est influencée par sa localisation et est variable selon les phases du cycle respiratoire. 85 % des tumeurs ont durant plusieurs phases (30 – 70 %) du cycle respiratoire des vitesses qui diminuent fortement jusqu'à 10 % de leur vitesse maximale. Cette plage de phases offre

l'opportunité de mettre en place un traitement en *gating*. Lorsque la vitesse diminue, la tumeur devient plus stable ce qui permet de déterminer un IGTV et une marge adaptée en fonction de la vitesse minimale.

Pour 15 % tumeurs qui ont des vitesses élevées et continues, notamment celles se trouvant dans les LI, il y a deux alternatives : celles dont la vitesse est inférieure à la vitesse des lames du MLC, pourront recevoir un traitement par *tracking*, pour celles ayant des vitesses plus élevées, un traitement basé sur l'ITV doit être proposé pour éviter tout risque d'irradiation aléatoire.

# 4

## INFLUENCE DU MOUVEMENT TUMORAL EN TRAITEMENT

Une fois quantifié le mouvement des tumeurs pulmonaires dans les 2 lobes (LS et LI) et dans les 2 régions (RC et RP), son influence est évaluée sur le traitement. Tous les paramètres qui peuvent potentiellement agir sur la planification et l'administration du traitement sont étudiés. A savoir :

- 1) L'évaluation du mouvement des marqueurs interne et externe en fonction du mouvement tumoral,
- 2) L'impact de la respiration dans la séance et d'une séance à l'autre sur le mouvement tumoral,
- 3) La dose délivrée aux OARs en fonction du mouvement tumoral,
- 4) La réduction du temps de traitement en utilisant les faisceaux non filtrés (FFF),
- 5) La contribution de l'imagerie à la dose délivrée aux OARs.

#### 4.1 Evaluation du mouvement des marqueurs internes et externes en fonction du mouvement tumoral

Les marqueurs externes et les marqueurs internes sont utilisés pour le *tracking* des tumeurs pulmonaires. Un modèle de mouvement tumoral est créé à partir de la corrélation de marqueurs externes avec des images stéréoscopiques orthogonales de ces fiduciels implantés dans ou près du volume cible à l'aide du système *Synchrony Respiratory Tracking System* (Accuray Oncology, Sunnyvale, CA, USA). Ce modèle permet à l'accélérateur linéaire robotisé Cyberknife (Accuray Oncology, Sunnyvale, CA, USA) de suivre la cible, en prenant en compte le mouvement des tumeurs ou des tissus sains (Schroeder et al., 2010).

L'amplitude mesurée du déplacement de la tumeur et l'amplitude mesurée des marqueurs internes et externes dépendent du système d'imagerie utilisé. L'imagerie peut être réalisée en mode statique (TDM, SPECT, PET et IRM) et/ou en mode dynamique (fluoroscopie, ultrasons, TDM 4D). Le mode d'imagerie statique représente une capture d'écran instantanée de l'anatomie du patient à un instant donné, tandis que le mode d'imagerie dynamique permet de présenter le mouvement de la tumeur, des marqueurs internes (fiduciel et OAR) et externes pendant le cycle respiratoire. Le mode dynamique peut avoir un impact sur la résolution et le niveau du bruit dans les images (Wanet et al., 2014).

Différents substituts, comme le mouvement du diaphragme, le volume du poumon et les marqueurs externes, ont été utilisés pour évaluer la corrélation entre le mouvement des marqueurs internes et externes avec le mouvement tumoral (Nankali et al. 2015 ; Vedam et al. 2001 ; Gierga et al. 2005 ; Lee et al. 2017). Les substituts ont été utilisés pour prédire le mouvement tumoral, afin d'effectuer les traitements en mode *gating* ou en mode *tracking* de la tumeur.

Le but de cette étude est d'utiliser une méthode non invasive pour trouver une corrélation entre le mouvement de la tumeur du poumon et le mouvement d'un marqueur interne (le mouvement du poumon, le mouvement du diaphragme et le mouvement du cœur) et le mouvement d'un marqueur externe (billes de verre de 3 mm), afin d'évaluer ce substitut potentiel, pour les traitements des cancers pulmonaires en SBRT.

### 4.1.1 Méthodologie

#### 4.1.1.1 Sélection des patients

Rétrospectivement, cette étude a été menée sur une cohorte consécutive de patients, entre mars 2017 et juin 2019.

L'analyse primaire a été menée sur 58 patients atteints d'un cancer du poumon (34 hommes et 24 femmes). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14. Les principales caractéristiques des patients sont présentées avec le nombre, les pourcentages et les volumes. Les valeurs minimales et maximales ont été mentionnées entre les parenthèses.

| Caractéristiques des patients     |                  |
|-----------------------------------|------------------|
| Nombre de patients                | 58               |
| Age (ans)                         | 68 (56 – 90)     |
| Sexe (n ; %)                      |                  |
| Masculin                          | 34 (59%)         |
| Féminin                           | 24 (41%)         |
| Localisation de la tumeur (n ; %) |                  |
| Lobe supérieur                    | 35 (60%)         |
| Lobe gauche                       | 12 (34%)         |
| Lobe droit                        | 23 (66%)         |
| Lobe inférieur                    | 23 (40%)         |
| Lobe gauche                       | 5 (22%)          |
| Lobe droit                        | 18 (78%)         |
| GTV volume (cc)                   |                  |
| Lobe supérieur                    | 2.3 (0.4 – 16.5) |
| Lobe inférieur                    | 2.4 (0.5 – 11.9) |
| Cycle respiratoire (s)            | 3.8 (2.1 – 7.6)  |
| Temps de scan TDM 4D (s)          | 36 (29 – 57)     |

La cohorte comprenait initialement 60 patients atteints d'un cancer du poumon (35 hommes et 25 femmes) ayant une tumeur de petit volume ( $\leq 5$  cm). La sélection des patients a été faite à partir de

critères d'inclusion : l'état général des patients, la régularité de la respiration, la reproductibilité de la respiration et d'exclusion : les problèmes respiratoires, la masse corporelle du patient et la douleur insupportable dans certaines positions. Seuls deux patients du groupe des 60 ont été exclus de cette étude :

- a) Un patient a été exclu en raison de problèmes respiratoires, car son amplitude respiratoire n'était pas suffisamment grande pour être capturée avec la caméra CCD.
- b) Une patiente a été exclue en raison de sa masse corporelle (le volume de son abdomen a empêché le positionnement du cadre stéréotaxique) et de douleurs aux épaules lorsque ses bras étaient au-dessus de sa tête.

Dans cette cohorte de patients, il n'y a pas de patients atteints d'un cancer localisé dans le lobe moyen.

#### 4.1.1.2 Acquisition des données

Les paramètres d'acquisition au scanner, pour les tumeurs pulmonaires de petites tailles, sont décrits dans le chapitre 1.4.1. Le protocole d'acquisition est décrit dans le chapitre 3.1.2.

#### 4.1.1.3 Mouvement des marqueurs internes

Dans cette étude, les structures du poumon, du diaphragme et du cœur sont utilisées comme des marqueurs internes. Le mouvement de ces marqueurs internes est évalué et analysé en fonction du mouvement tumoral, afin de trouver une corrélation.

##### a) Mouvement du poumon

Le mouvement du poumon dépend de la latéralité du poumon, en raison des différentes structures anatomiques qui le composent. Dans le poumon droit (jaune) nous avons trois lobes (supérieur, moyen et inférieur) ayant un volume plus important que celui du poumon gauche (cyan) avec deux lobes (supérieur et inférieur), présenté sur la Figure 34. En sachant que le volume tumoral fait partie du poumon, le mouvement du poumon pendant la respiration va entraîner le mouvement de la tumeur. Pour déterminer le mouvement du poumon et sa corrélation avec le mouvement tumoral pendant les dix phases du cycle respiratoire, les deux poumons ont été délinéés automatiquement dans le TPS Varian Eclipse 13,7, et les contours ont été retouchés manuellement. Le déplacement du poumon a été évalué à partir du centre de masse, à l'aide de l'outil « 4D statistique du volume / Structure de référence ».

b) Mouvement du diaphragme

Le mouvement du diaphragme a été mesuré dans le plan coronal, en positionnant la ligne de repère (cercle rouge) en haut de la coupole du diaphragme (quel que soit la coupole, gauche ou droite). La valeur du mouvement de la coupole a été lue sur le plan axial (cercle blanc), pour toutes les phases et pour les deux coupoles (Figure 34). La différence de mesure des valeurs de hauteurs de coupe entre les phases donne la valeur du mouvement du diaphragme pendant le cycle respiratoire.

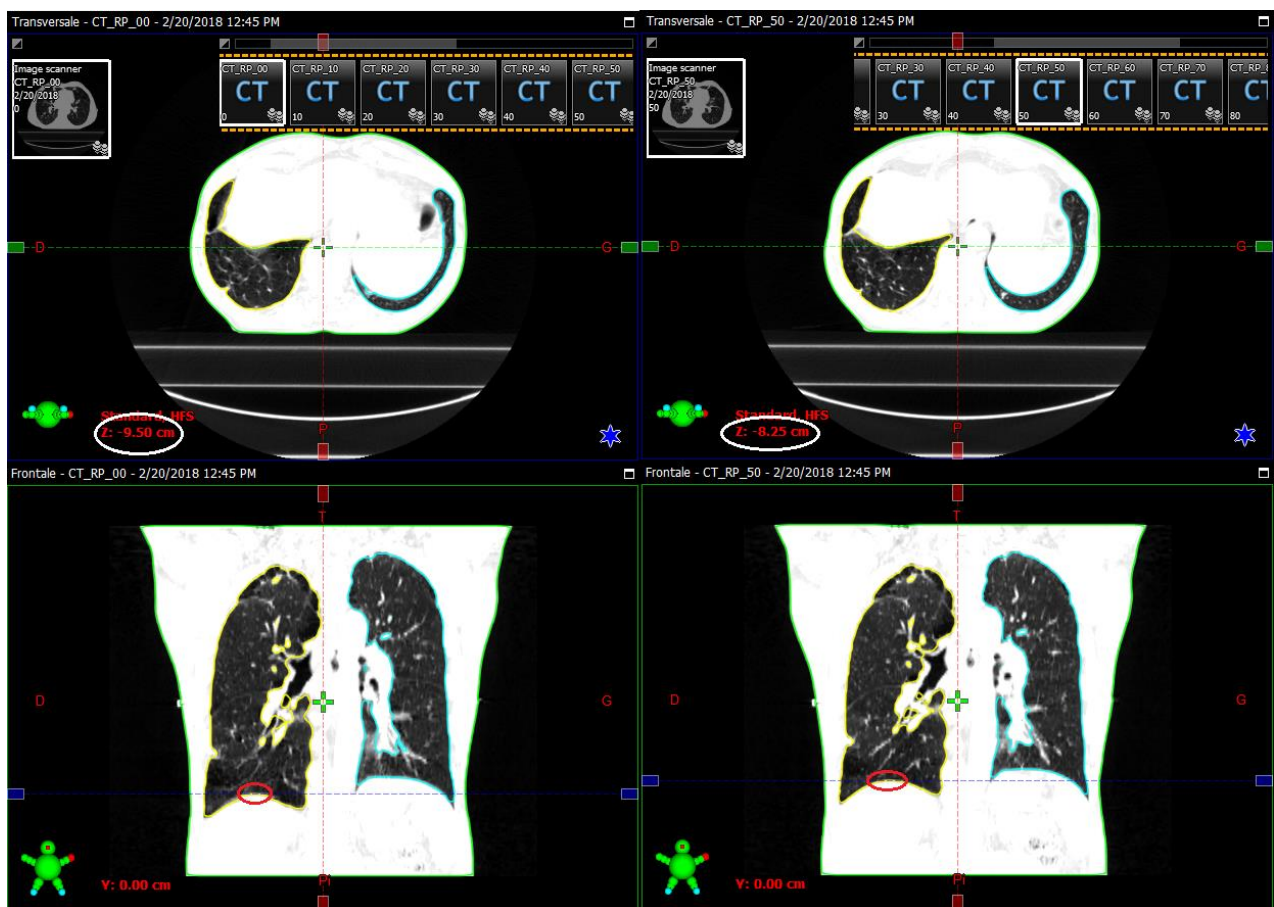


Figure 34. Mouvement du diaphragme entre les phases 0% et 50%.

c) Mouvement cardiaque

Le mouvement cardiaque est involontaire, induit par la contraction du cœur et la respiration. Les mouvements du cœur provoqués par la respiration ont un impact sur l'acquisition d'images et peuvent considérablement influencer l'efficacité du traitement (Ablitt et al. 2004 ; George et al. 2003). Même si, le mouvement du cœur est mal évalué en radiothérapie, son impact sur le mouvement de la tumeur va générer une dérive de la trajectoire principale de la tumeur, connue sous le nom d'effet d'hystérésis (Cole et al., 2014; Dennis et al., 2017; Guzhva et al., 2019; Seppenwoolde et al., 2002). L'étude du



lignes anatomiques suivantes : la ligne para sternale, la ligne médio-claviculaire et la ligne axillaire antérieure.

En plaçant plusieurs marqueurs sur le thorax du patient, on s'assure qu'au moins un marqueur se trouve à proximité de la tumeur, « couvrant » la trajectoire de la tumeur quelle que soit sa direction. De plus, plusieurs marqueurs externes nous ont permis d'évaluer la déformation de la surface thoracique pendant la respiration du patient et la corrélation potentielle entre un ou plusieurs marqueurs externes et le mouvement interne de la tumeur.

#### 4.1.1.5 Analyse des données

Sur l'acquisition 4D, la délinéation est faite sur le scanneur de référence et les dix phases du cycle respiratoire pour les structures suivantes : la tumeur, les poumons, le cœur et pour les neuf marqueurs, en utilisant le TPS Varian Eclipse 13,7. Le mouvement de chaque volume d'intérêt a été évalué à partir du centre de masse, en utilisant des outils « 4D statistique du volume / Structure de référence » du TPS Eclipse 13,7 (4D) à partir d'images DICOM.

L'amplitude du déplacement a été calculée selon le vecteur directeur décrit dans l'Équation (1).

Les données obtenues sur le mouvement de la tumeur, le mouvement des marqueurs internes (poumon, diaphragme et cœur) et le mouvement des marqueurs externes ont été analysées en fonction de la localisation de la tumeur (LS vs LI).

La corrélation entre le mouvement de la tumeur du poumon et le mouvement des marqueurs internes et externes a été analysée avec le coefficient de corrélation de Pearson (PCC). Pour un PCC=0 pas de corrélation. Idéalement la corrélation est considérée pour un PCC=1. Dans cette étude, la bonne corrélation est considérée pour une valeur de  $PCC \geq 0.7$ .

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de la version 7.00 du GraphPad Prism (SD, CA, USA). Le mouvement de la tumeur a été comparé au mouvement des marqueurs internes et externes entre LS et LI, en utilisant un t-test non apparié. Aussi, le PCC a également été comparé entre le LS et le LI, à l'aide d'un autre t-test non apparié. Les écarts entre les valeurs ont été considérés comme statistiquement significatives à  $p < 0,05$ .

Les résultats sont présentés avec des valeurs médianes et leurs intervalles de confiance, car les valeurs extrêmes entraînent une forte dispersion dans les valeurs moyennes.

### 4.1.2 Résultats

Les valeurs médianes, minimales et maximales du déplacement tumoral, du déplacement des marqueurs internes (diaphragme, poumon et cœur) et du déplacement du marqueur externe (bille de verre), sont présentées dans le Tableau 15, en fonction de la localisation de la tumeur (LS vs LI). La corrélation entre le mouvement tumoral et tous les marqueurs est présentée avec le PCC.

Tableau 15. Les résultats du mouvement tumoral, du mouvement pulmonaire, du diaphragme, du cœur et du marqueur externe, avec le coefficient de corrélation de Pearson sont présentés avec la valeur médiane et leur intervalle, p\* - p-valeur calculée sur le déplacement entre les LS et LI, p+ - p-valeur calculé pour le PCC entre les LS et LI.

| Paramètres       | LS<br>(mm)      | PCC<br>LS        | LI<br>(mm)      | PCC<br>LI        | p*     | p+     |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|--------|--------|
| Tumeur           | 3,2 (0,6–11,0)  | -                | 8,6 (4,0–24,0)  | -                | <0,001 | -      |
| Poumon           | 2,0 (0,3–9,1)   | 0,46 (0,30–0,95) | 6,0 (2,8–13,9)  | 0,79 (0,50–0,94) | <0,001 | <0,001 |
| Diaphragme       | 11,9 (2,5–16,3) | 0,68 (0,11–0,93) | 12,5 (5,0–22,5) | 0,89 (0,30–0,99) | =0,616 | <0,005 |
| Cœur             | 3,9 (2,5–6,3)   | 0,49 (0,20–0,70) | 7,6 (4,5–8,6)   | 0,59 (0,36–0,83) | <0,05  | =0,736 |
| Marqueur externe | 2,5 (0,9–7,4)   | 0,54 (0,09–0,96) | 2,3 (1,0–5,9)   | 0,73 (0,27–0,94) | =0,403 | <0,01  |

L'amplitude du déplacement du poumon gauche 5,6 (1,2-13,9) mm est supérieure à l'amplitude du mouvement du poumon droit 2,0 (0,3-9,5) mm ( $p < 0,05$ ). Dans le LS, le mouvement du poumon est inférieur à 10 mm pour tous les patients. Le PCC est supérieur à 0,70 pour huit patients (0,74 et 0,94), dont quatre ont un PCC (0,91 et 0,95) supérieur à 0,90.

Dans le LI, trois patients avaient un mouvement des poumons supérieur à 10 mm (10,4 mm à 13,9 mm). Seize patients ont un PCC supérieur à 0,70 (0,72 à 0,94), dont sept patients avec un PCC supérieur à 0,90 (0,91 à 0,94).

Un seul patient présente un mouvement du diaphragme supérieur à 20 mm (22,5 mm). Le PCC est supérieur à 0,70 pour 18 patients (0,71 à 0,99), dont 11 ont un PCC supérieur à 0,90 dans le LI (0,91 à 0,99), tandis que 8 patients ont un PCC (0,72 à 0,93) supérieur à 0,70 et 3 patients ont un PCC supérieur à 0,90 dans le LS (0,91 à 0,93).

L'analyse des résultats du mouvement du diaphragme dans le cycle respiratoire, donne des valeurs identiques du mouvement sur plusieurs phases (valeurs en gras dans le Tableau 16). Ces valeurs correspondent aux plages de la stabilité tumorale dans le cycle respiratoire. La stabilité peut se trouver sur les plages de fin d'expiration 30-60% et 30-70%, dans les limites des phases d'expiration sur les

plages 20-50%, 40-70% et 50-80%, et sur des phases d'inspiration 90-20%.

Tableau 16. Les six plages de stabilité du mouvement du diaphragme sont présentées sur les dix phases du cycle respiratoire, avec les valeurs en gras.

| Phase (%) | 20-50%      | 30-60%      | 30-70%      | 40-70%      | 50-80%      | 90-20%      |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 0         | 9,82        | 3,60        | 2,98        | 7,75        | 7,48        | <b>2,70</b> |
| 10        | 9,70        | 2,98        | 2,48        | 7,75        | 7,35        | <b>2,70</b> |
| 20        | <b>8,82</b> | 2,35        | 2,23        | 7,50        | 6,85        | <b>2,70</b> |
| 30        | <b>8,82</b> | <b>1,98</b> | <b>1,48</b> | 7,25        | 5,73        | 2,08        |
| 40        | <b>8,82</b> | <b>1,98</b> | <b>1,48</b> | <b>7,00</b> | 5,48        | 1,57        |
| 50        | <b>8,82</b> | <b>1,98</b> | <b>1,48</b> | <b>7,00</b> | <b>5,35</b> | 1,20        |
| 60        | 9,20        | <b>1,98</b> | <b>1,48</b> | <b>7,00</b> | <b>5,35</b> | 1,95        |
| 70        | 9,33        | 2,35        | <b>1,48</b> | <b>7,00</b> | <b>5,35</b> | 2,33        |
| 80        | 9,70        | 2,23        | 2,23        | 7,25        | <b>5,35</b> | 2,33        |
| 90        | 9,82        | 3,35        | 2,98        | 7,75        | 6,23        | <b>2,70</b> |

Le mouvement maximal du cœur est de 8,6 mm dans le LI, tandis que le PCC n'est supérieur à 0,70 que pour quatre patients (0,71 et 0,83), avec un PCC maximal de 0,83 pour un patient, alors que le battement cardiaque est mesuré une phase sur deux (variation des composantes x et y du mouvement cardiaque jusqu'à 2 mm).

Le mouvement des marqueurs externes est supérieur à 5 mm pour quatre patients (de 5,6 mm à 7,4 mm) dans le LS et un patient (5,9 mm) dans le LI. Dix patients présentent un PCC supérieur à 0,70 (0,71 à 0,96) dans le LS (un seul patient présente un PCC de 0,96 supérieur à 0,90), tandis que quatorze patients présentent un PCC supérieur à 0,70 (0,72 à 0,94) dans le LI (deux patients présentent un PCC supérieur à 0,90 (0,91 et 0,94)).

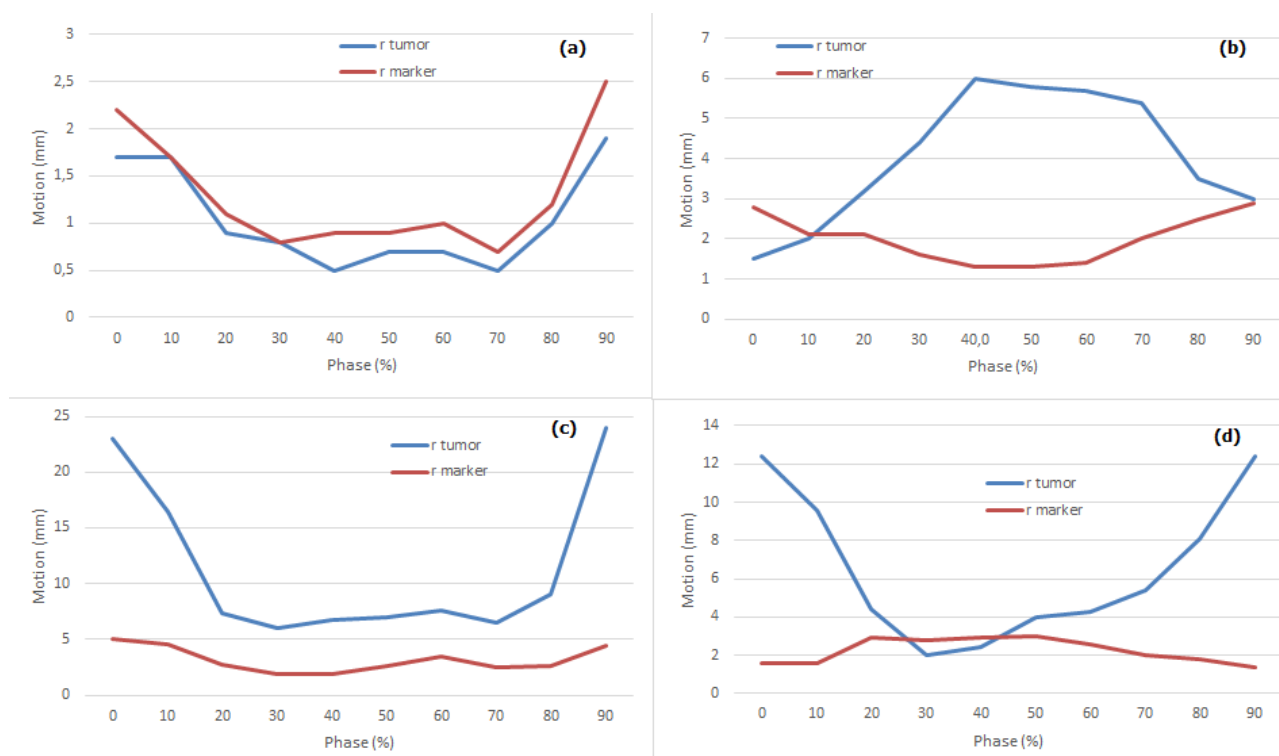


Figure 36. Déplacements du marqueur externe (courbe rouge) et de la tumeur (courbe bleue) présentés en fonction du temps pour le LS (a) et (b) vs LI (c) et (d) sans décalage ((a) et (c)) et avec décalage ((b) et (d)) temporel.

Le déplacement de la tumeur et le déplacement du marqueur externe le plus proche de la tumeur, sont présentés sur la Figure 36, en fonction du lobe pulmonaire. Les trajectoires de la tumeur et du mouvement du marqueur externe sont présentées sans et avec le décalage temporel selon le LS (Figure 36 (a) et Figure 36 (b)) vs LI (Figure 36 (c) et Figure 36 (d)). Le décalage temporel correspond à un décalage dans le temps du mouvement de la tumeur et du mouvement du marqueur.

### 4.1.3 Discussion

Dans cette étude, cinquante-huit patients atteints de cancers pulmonaires avec des tumeurs de petite taille, ont été scannés et planifiés pour un traitement en SBRT. Nous avons examiné la corrélation entre le déplacement des tumeurs pulmonaires et le déplacement de marqueurs internes (les poumons, le diaphragme et le cœur) et de marqueurs externes (les neuf billes de verre), en fonction du lobe pulmonaire (LS vs LI).

En valeurs médianes, nous avons trouvé que le déplacement tumoral est 2,7 fois plus important dans le LI que dans le LS ( $p < 0,001$ ). L'amplitude du mouvement tumoral est supérieure à 5 mm chez 21% des patients dans le LS vs 52% dans le lobe LI ( $p < 0,001$ ). L'amplitude du mouvement tumoral est supérieure à 10 mm chez 12% des patients dans le LS vs 30% dans le LI ( $p < 0,001$ ). Des résultats

similaires ont été trouvés dans l'étude de Liu et al. (Liu et al., 2007). Ils ont rapporté qu'environ 40% des tumeurs pulmonaires se déplaçaient de plus de 5 mm et qu'environ 12% se déplaçaient de plus de 10 mm.

Une meilleure corrélation entre le mouvement de la tumeur et les marqueurs internes et externes a été constatée dans le LI plutôt que dans le LS. La PCC la plus élevée est trouvée pour le diaphragme (0,89), plutôt que pour le poumon (0,79), le marqueur externe (0,73) et enfin le cœur (0,59).

L'amplitude du mouvement du poumon gauche est 2,8 fois supérieure à celle du poumon droit ( $p < 0,05$ ). Ehrhardt et al. ont trouvé un mouvement 1,2 fois plus important dans le poumon droit que dans le poumon gauche (Ehrhardt et al., 2011). En analysant le mouvement du poumon entre les LS et LI, nous avons trouvé que le mouvement du poumon est 3 fois plus important dans le LI que dans le LS ( $p < 0,001$ ). Une différence plus importante (4,1 fois) a été constatée dans l'étude de Fayad et al., réalisée avec une cohorte de dix patients (Fayad et al., 2011).

### **Le mouvement pulmonaire**

Dans le LI, le mouvement pulmonaire est affecté par le déplacement du diaphragme, poussant les poumons vers le haut du thorax. Ce déplacement s'accompagne de l'expansion de la cage thoracique dans la partie inférieure du thorax pendant la respiration libre, générant un mouvement plus important que dans les LS.

Dans le LS, le mouvement pulmonaire est réduit, en raison de la limitation de l'expansion de la partie supérieure de la cage thoracique (Savanović et al., 2021), de la compression des poumons due au mouvement du diaphragme. L'ensemble de ces forces diminuent l'élasticité des tissus agissant directement sur le déplacement tumoral en réduisant son amplitude.

Ces données sur la mobilité pulmonaire sont cohérentes avec les mesures d'amplitude du mouvement tumoral qui montrent que l'amplitude médiane du mouvement tumoral est 2,7 fois plus importante dans le LI que dans le LS. Nous avons observé une meilleure corrélation (PCC) avec le mouvement pulmonaire dans le LI, environ 1,7 fois plus élevée que dans le LS ( $p < 0,01$ ). Dans le LI, 70% des patients ont un PCC supérieur à 0,70 et 30% supérieur à 0,90. Dans le LS 23% ont un PCC supérieur à 0,70 et 11% supérieur à 0,90.

La mesure du mouvement des poumons avec une valeur de PCC élevée ( $\geq 0,90$ ) peut être utilisée comme substitut au mouvement de la tumeur soit dans notre étude 30% des patients ayant une tumeur dans le LI et 11% dans le LS.

### **Le diaphragme**

Le mouvement du diaphragme pendant la respiration, est associé au mouvement des organes situés

dans l'abdomen. Les différences d'amplitude du mouvement diaphragmatique ne sont pas significativement différentes ( $p=0,339$ ) entre la coupole gauche et la coupole droite. Une petite différence de moins de 5%, a été constatée en comparant le mouvement du diaphragme entre les patients ayant les tumeurs dans lobes LS et LI ( $p < 0,005$ ). Nous retrouvons des résultats similaires concernant le mouvement du diaphragme (13 mm) dans l'étude de Weiss et al., utilisant l'imagerie par fluoroscopie sur 30 patients et dans l'étude de Korin et al. avec l'IRM sur 15 patients (Weiss, Baker, et Potchen 1972 ; Korin et al. 1992).

L'amplitude du mouvement diaphragmatique est supérieure à celle du mouvement tumoral dans les deux lobes, 73% dans le LS ( $p < 0,005$ ) et 31% dans le LI ( $p < 0,001$ ). Des résultats similaires sont rapportés dans l'étude de Liu et al, où le mouvement moyen du diaphragme (16,5 mm) est supérieur au mouvement tumoral (13,4 mm) dans la direction CC, fortement corrélé au mouvement du diaphragme (Liu et al., 2007).

Cependant, chez 14% des patients ayant des tumeurs situées dans le LI, le mouvement tumoral a une plus grande amplitude que celle du mouvement du diaphragme. Il faut en déduire, qu'il existe d'autres forces qui participent au mouvement tumoral (le mouvement du cœur, le battement du cœur et l'expansion du poumon).

Un PCC plus élevé a été constaté entre le déplacement de la tumeur et le mouvement du diaphragme dans le LI (26%) plutôt que dans le LS ( $p < 0,005$ ). En comparant les corrélations dans le LS vs LI, le PCC est supérieur à 0,70 pour 23% des patients dans le LS contre 78% dans le LI. 11% des patients dans le LS ont un PCC supérieur à 0,90 contre 48% dans le LI.

Dans les études de Vedam et al. et de Mageras et al. le mouvement du diaphragme et le mouvement des marqueurs externes ont été utilisés comme substituts potentiels du mouvement des tumeurs pulmonaires (Vedam et al. 2003 ; Mageras et al. 2001). Ils ont trouvé une forte corrélation (de 0,79 à 0,95) entre le mouvement du marqueur externe et le mouvement du diaphragme. Cervino et al. ont évalué la corrélation entre le mouvement du diaphragme et le mouvement de la tumeur dans la direction CC, en utilisant les images fluoroscopiques sur dix patients (Cerviño et al., 2009). Ils ont obtenu un fort facteur de corrélation de 0,94 et 0,98 en appliquant un modèle linéaire simple et un modèle linéaire plus complexe prenant en compte le retard de phase entre les deux mouvements. Ces différences entre résultats peuvent provenir des techniques d'imagerie différentes et d'une cohorte de patients plus petite que la nôtre dans les études citées.

L'analyse du mouvement du diaphragme, montre que sa stabilité sur plusieurs phases (4 à 5 phases) du cycle respiratoire correspond à la stabilité du déplacement de la tumeur sur les mêmes phases Tableau 16. L'observation du mouvement du diaphragme permet de confirmer le choix de la fenêtre de *gating*. Le mouvement du diaphragme peut être un substitut pour les traitements en mode *gating*

( $PCC \geq 0,70$ ).

### Le cœur

Dans le LI, l'influence du mouvement cardiaque sur le déplacement tumoral est plus importante (49%) ( $p < 0.05$ ), avec un PCC plus grand de 17% ( $p=0.736$ ) que dans le LS. En comparant les valeurs médianes, nous avons constaté que l'amplitude du mouvement cardiaque est supérieure de 18% à l'amplitude du mouvement de la tumeur dans le LS, contrairement au LI où le mouvement de la tumeur est supérieur de 11% à l'amplitude du mouvement cardiaque. Dans l'étude de Rasheed et al., le mouvement du cœur était 15% plus grand que le mouvement de la tumeur (Rasheed et al., 2016). Le mouvement cardiaque a un impact sur le déplacement tumoral, surtout dans la RC, où le mouvement de la tumeur se déplace avec hystérésis (32% des cas dans notre étude), élargissant le volume traité et réduisant le PCC. Ces résultats corroborent ceux de Seppenwoolde et al., où 30% des patients présentent également un mouvement tumoral avec hystérésis en raison du battement cardiaque (Seppenwoolde et al., 2002).

Avec un faible PCC ( $< 0,60$ ), le cœur ne constitue pas un substitut pour le mouvement tumoral quelle que soit la région et les lobes.

La technique de *gating* peut être utilisée pour réduire le volume du cœur recevant des doses significatives par rapport au volume traité et épargner le cœur des doses élevées, alors que la technique DIBH peut être utilisée pour « geler » le mouvement du cœur pendant le traitement, en réduisant la dose au cœur (De La Fuente Herman et al. 2010 ; Mani et al. 2018).

### Les marqueurs externes

L'amplitude des mouvements de marqueurs externes (billes de verre) est plus importante dans le LS (10%) que dans le LI ( $p=0,403$ ). Le déplacement des marqueurs externes est supérieur à 5 mm chez 9% des patients. Le PCC est plus grand de 26% dans le LI.

Le PCC entre la tumeur et le déplacement du marqueur externe est supérieur à 0,70 pour 29% des patients dans le LS contre 61% dans le LI, ce qui signifie qu'une faible différence d'amplitude de mouvement des marqueurs externes (2,5 vs 2,3 mm) n'affecte pas le PCC entre la tumeur et le marqueur externe. Nous avons constaté une diminution des valeurs de PCC lorsque les trajectoires de la tumeur et du mouvement des marqueurs externes sont différentes. Dans la Figure 36, les trajectoires de la tumeur (courbe bleue) et des marqueurs externes (courbe rouge) sont présentées dans toutes les phases du cycle respiratoire dans le LS (Figure 36 (a) et (b)) et le LI (Figure 36 (c) et (d)). Lorsque le scanner de référence (TDM hélicoïdal sans cadre stéréotaxique) a été acquis sans décalage temporel, les trajectoires de la tumeur et du mouvement des marqueurs externes correspondent, avec la même

forme et un PCC élevé (Figure 36 (a) et (c)). Les valeurs de PCC dépendent fortement de l'amplitude et de la localisation de la tumeur et du marqueur externe. Dans le cas d'un décalage temporel (Figure 36 (b) et (d)), les trajectoires de la tumeur et du marqueur externe ne correspondent pas, ce qui se traduit par une diminution du PCC. Une meilleure corrélation a été obtenue entre la tumeur et le marqueur le plus proche de la tumeur, pour tous les patients ( $PCC > 0,70$ ).

Le coefficient de corrélation dépend fortement de la phase respiratoire où le scanner de référence (TDM hélicoïdal sans cadre stéréotaxique) est acquis, de la trajectoire de la tumeur, du mouvement du marqueur externe, de sa localisation et du décalage temporel (Figure 36). Gierga et al. ont rapporté des résultats similaires (Gierga et al., 2005). Ils ont constaté que le mouvement de la tumeur (25 mm) était plus important que le mouvement du marqueur externe (2 à 9 mm), et que la corrélation dépend de la position de la tumeur par rapport à la position du marqueur externe.

### **Les marqueurs internes**

Notre étude ne porte pas sur le mouvement des marqueurs internes, parce que leur implantation n'était pas réalisable en routine clinique dans le service d'Oncologie-radiothérapie de l'hôpital Tenon. L'utilisation de marqueurs fiduciels apporte une meilleure corrélation avec le mouvement de la tumeur car ceux-ci sont insérés au plus près de la tumeur. De ce fait, les incertitudes dues au décalage temporel sont exclues. Cependant, les problèmes clés restants, sont : la localisation et la distance entre la tumeur et le marqueur fiduciel. Smith et al. ont rapporté que le coefficient de corrélation est affecté (diminue) lorsque la distance entre la tumeur et le fiduciel augmente (Smith et al., 2011). L'utilisation de marqueurs fiduciels est cependant limitée car elle peut entraîner des complications telles que le pneumothorax, l'hémorragie intrapulmonaire focale, l'hémoptysie, l'hémothorax léger, l'embolie gazeuse et la mort (Jung et al. 2015 ; Bhagat et al. 2010).

Par ailleurs l'analyse de la corrélation entre les mouvements de la tumeur et les mouvement des marqueurs interne et externe peut être fortement affectée par la technique d'imagerie, qui peut générer des images de mauvaise qualité, « polluées » par des artefacts liés aux marqueurs (Wanet et al., 2014). La délinéation de structures basée sur une mauvaise qualité d'image peut sous-estimer ou surestimer le volume tumoral, les OARs, la localisation et le mouvement des marqueurs internes (fiduciel et OAR) et externes, créant ainsi un chevauchement entre les structures (Dou et al., 2015). L'utilisation d'une technique d'imagerie adéquate et/ou de méthodes de respiration, telles que la DIBH ou la compression abdominale, peuvent prendre en compte ou réduire le mouvement induit par la respiration (Keall et al., 2006). D'autre part, un système d'immobilisation adéquat peut assurer un positionnement précis et confortable du patient, réduisant les mouvements inter et intra-séances

(Hubie et al., 2017).

Compte-tenu des études précédentes sur l'utilisation des marqueurs internes ou externes, et des contre-indications potentielles, une solution peut consister à traiter les tumeurs mobiles sans substitut. Cela peut être fait en utilisant aujourd'hui un accélérateur linéaire guidé par imagerie par résonance magnétique (IRM-LINAC). Cependant, l'utilisation de l'IRM-LINAC est limitée par la disponibilité des IRM en radiothérapie et des contre-indications médicales à l'utilisation de l'IRM (Pathmanathan et al., 2018).

#### 4.1.4 Conclusion

Dans cette étude, la corrélation entre le mouvement des tumeurs pulmonaires et les marqueurs internes (poumon, cœur et diaphragme) et externes a été étudiée. Une meilleure corrélation a été trouvée dans le LI pour tous les marqueurs, internes et externes.

Les tumeurs pulmonaires et les marqueurs internes se déplacent sans décalage temporel, ce qui a permis d'obtenir un PCC plus élevé. Il apparaît, que même, si le diaphragme a le déplacement le plus important, il assure un PCC plus élevé que le poumon et le cœur et correspond au meilleur substitut pour les lésions situées dans le LI. La stabilité du mouvement du diaphragme sur certaines phases (Tableau 16) peut également être utilisée comme substitut pour réaliser la technique de *gating*, réduisant le volume traité et épargnant les OARs.

Le poumon peut être utilisé comme substitut, mais le mouvement du poumon dépend fortement de l'état général du patient, de ses problèmes respiratoires et de la physiologie pulmonaire.

Même si le cœur a une plus grande amplitude de mouvement que le poumon, il n'est pas conseillé de l'utiliser comme substitut en raison d'un PCC plus faible que celui du poumon. En effet, dans la RC, le battement cardiaque génère un mouvement d'hystérésis de la tumeur qui diminue la corrélation entre le mouvement tumoral et le mouvement d'un marqueur externe.

L'utilisation d'un ou plusieurs marqueurs externes présente un intérêt pour le suivi du mouvement tumoral. Cependant, la corrélation entre le mouvement tumoral et le mouvement d'un marqueur externe est d'autant plus grande que :

- la distance entre la tumeur et le marqueur est plus petite,
- les amplitudes de mouvement de la tumeur et du marqueur sont faibles,
- pas de décalage temporel entre le mouvement tumoral et celui du marqueur.

## **4.2 Impact de la respiration dans la séance et d'une séance à l'autre sur le mouvement tumoral**

Un traitement précis, en asservissement respiratoire, est basé sur une simulation précise, qui peut être influencée par la sélection des patients (en fonction l'état général des patients et de leurs respirations), leurs positionnements, la coopération et/ou le coaching des patients durant la simulation. Pour minimiser l'incertitude du mouvement tumoral lors de la simulation, plusieurs études ont évaluées l'impact de l'amplitude de la respiration sur le mouvement tumoral, avec et sans coaching, entre 2 à 4 scanners TDM 4D successifs pris avant et pendant le traitement (Kini et al. 2003 ; Goossens et al. 2014 ; Guckenberger et al. 2007 ; Michalski et al. 2008).

Dans notre étude, deux scans TDM 4D consécutifs ont été effectués pendant la simulation, avec une semaine d'intervalle. L'objectif de l'étude est d'évaluer les variations inter- et intra-séance de l'amplitude respiratoire, du mouvement de la tumeur, du positionnement du patient et des volumes traités.

### **4.2.1 Méthodologie**

#### **4.2.1.1 Sélection des patients**

Cette étude a été menée, sur une cohorte consécutive de 55 patients (32 hommes et 23 femmes) ayant des tumeurs de petite taille ( $\leq 5$  cm) traités en SBRT. 52 patients ont été scannés 2 fois (selon le protocole Institutionnel – chapitre 3.1.2) et 3 patients ont été scannés 3 fois consécutivement (à cause d'une respiration irrégulière et inexploitable) en 4D. Le mouvement tumoral a été évalué pour 20 patients (12 hommes et 8 femmes) entre deux scans consécutifs. Les tumeurs sont réparties selon :

- les lobes : 10 tumeurs sont situées dans le LS et 10 tumeurs sont situées dans le LI,
- la région (centrale ou périphérique) : 12 tumeurs sont situées dans la RC et 8 tumeurs sont situées dans la RP.

#### **4.2.1.2 Acquisition des données**

Les paramètres d'acquisition au scanner, pour les tumeurs pulmonaires de petites tailles, sont décrits dans le chapitre 1.4.1. Le protocole d'acquisition est décrit dans le chapitre 3.1.2. L'association des images de chaque phase est faite en mode rétrospectif (Figure 37), à partir des courbes respiratoires,

acquises par le suivi du mouvement du marqueur externe. Pour une amplitude respiratoire régulière, les images sont correctement associées aux phases (affichage de points blancs et bleus). Pour une respiration irrégulière, l'association des images de chaque phase (affichage de points jaunes et rouges), n'est pas toujours automatique ni juste (car corrigée manuellement), conduisant à l'apparition d'artefacts dans les images 4D. Pour cela, les patients ayant une respiration irrégulière ont été entraînés à respirer le plus régulièrement possible. Les données décrivant l'amplitude respiratoire sont acquises dans le système RPM au format de fichier vxp, et sont étudiées pour évaluer la forme des courbes respiratoire, leur répétabilité et leur reproductibilité.

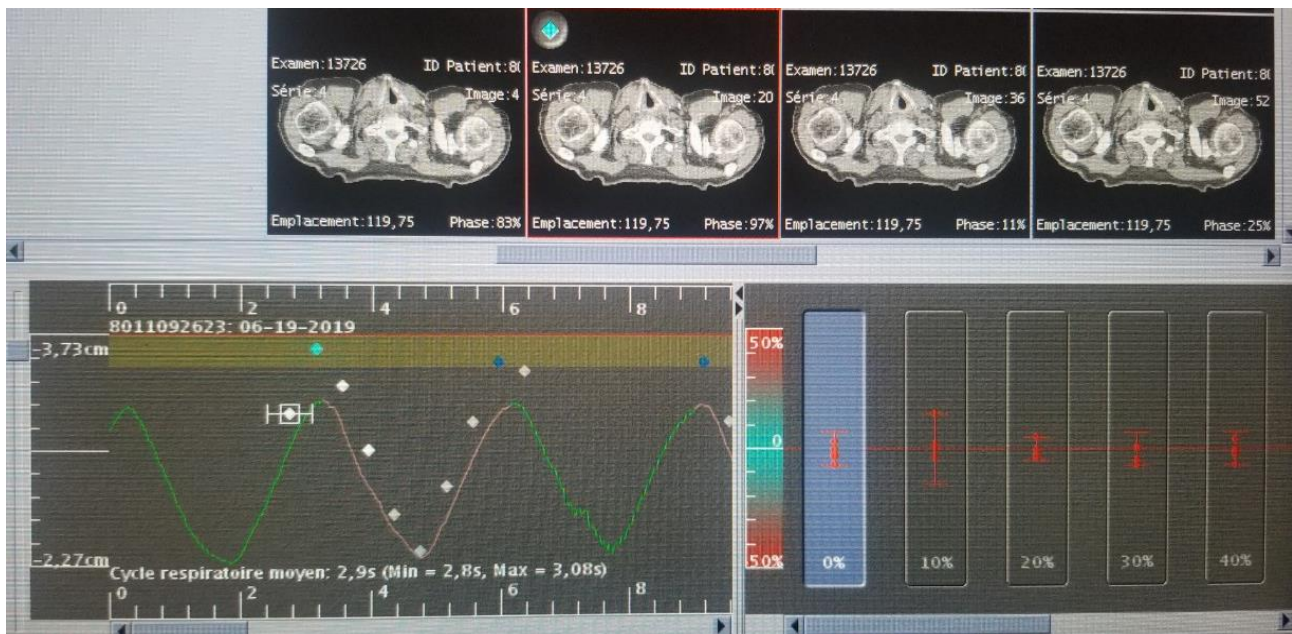


Figure 37. Exemple de reconstruction rétrospective des images 4D avec association des images aux phases correspondantes.

Un second scanner 4D est acquis, avec une semaine d'intervalle dans les mêmes conditions que le premier scanner, afin de vérifier la reproductibilité du positionnement des patients et des mouvements inter et intra-séance. Il s'agit essentiellement de vérifier si le volume de l'ITV du second scanner est couvert par le PTV du premier scanner. Une fusion d'images entre le premier et le second scanner en respiration libre, sans cadre stéréotaxique, a été réalisée pour évaluer le positionnement du patient en utilisant les structures osseuses rigides (vertèbres et côtes).

#### 4.2.1.3 Délinéation

La délinéation du GTV est réalisée sur la station de simulation virtuel ADW Sim 4.5 (General Electric Medical Systems, Waukesha, WI, USA) sur les coupes du premier scanner sans cadre stéréotaxique.

L'ITV, qui prend en compte toute la trajectoire de la tumeur, a été délinée en utilisant la série MIP (projection d'intensité maximale), créée à partir des images 4D. Le PTV est défini à partir d'une marge isotrope de 3 mm sur l'ITV (selon le protocole Institutionnel). La délinéation des volumes cibles (GTV, ITV et PTV) a été réalisée par un oncologue radiothérapeute, qui ont été examinés conjointement avant le traitement.

Pour évaluer le mouvement des tumeurs, une version test (T-box) du TPS Eclipse version 13.7 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) a été utilisée dans cette étude. Le GTV a été délinée pour les 20 derniers patients de cette cohorte, parce que les phases des 35 premiers patients ont été écrasées en raison du changement du PACS (en anglais : *Picture Archive and Communication System*). La délinéation a été faite sur le scanner en respiration libre sans cadre stéréotaxique (scanner de référence) et sur les dix phases du cycle respiratoire (11 sets de coupes par patient), acquises avec le scanner 4D. La délinéation a été effectuée par un physicien médical supervisé par un oncologue radiothérapeute sur l'ensemble des 220 sets de coupes délinées par scanner, avec 440 sets de coupes délinées au total pour les deux scanners 4D.

#### 4.2.1.4 Analyse statistique des données

Le déplacement du barycentre du GTV a été calculé à l'aide de l'Équation (1). L'amplitude respiratoire a été calculée comme étant la différence entre les positions minimale et maximale du déplacement du marqueur externe pendant la respiration. La corrélation entre les deux scans consécutifs a été évaluée en utilisant le PCC.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel statistique OriginPro version 8.6 (Northampton, MA, USA). Les données ont été considérées comme statistiquement significatives à  $p < 0,05$ . Le mouvement tumoral, l'amplitude respiratoire et le cycle respiratoire ont été comparés entre le premier et le deuxième scan en utilisant le *Wilcoxon signed rank test*. L'amplitude respiratoire a été comparée sur les trois scanners des trois patients.

#### 4.2.2 Résultats

L'amplitude respiratoire et le cycle respiratoire sont observés et analysés sur 55 patients sur les deux scanners consécutifs. La valeur médiane de l'amplitude respiratoire est de 14,3 (8,1-25,6) mm vs. 11,9 (7,7-22,6) mm ( $p < 0,001$ ), et du cycle respiratoire de 3,6 (1,7-9,6) s vs. 3,4 (2,5-5,5) s ( $p=0,412$ ),

entre le premier et le deuxième scanner. 22 patients ont une amplitude respiratoire naturellement régulière (Figure 38 (a)), contre 33 patients ayant une amplitude respiratoire irrégulière (Figure 38 (b)). Pour 17 patients ayant une amplitude respiratoire faible ou irrégulière, le coaching a augmenté l'amplitude respiratoire de 3 à 8 mm, diminuant les périodes du cycle respiratoire jusqu'à 4 s.

La période respiratoire passe de 2 à 6 s inter-séance, quelle que soit l'amplitude respiratoire régulière ou irrégulière.

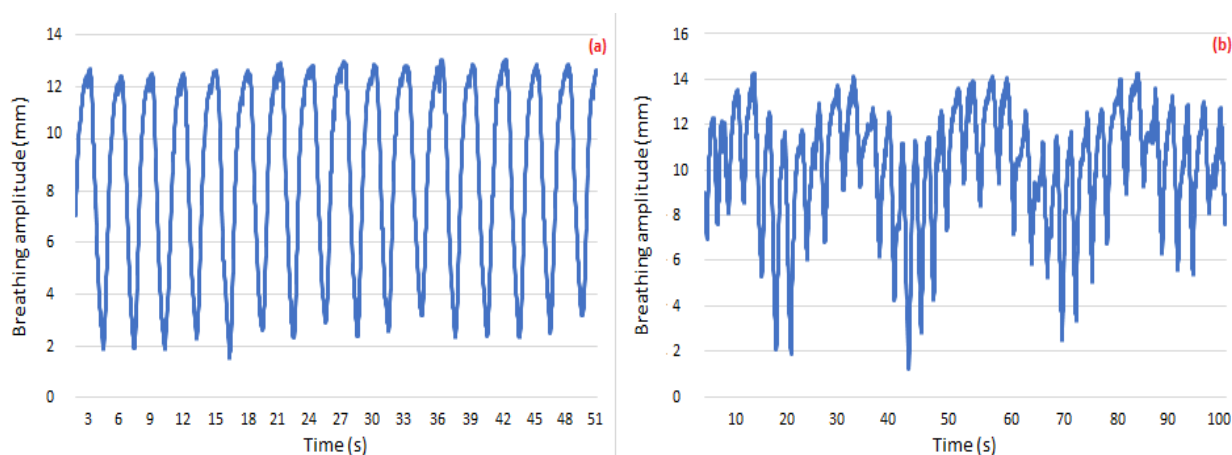


Figure 38. Présentation des amplitudes régulières d'un patient particulier (a) et irrégulières d'un patient particulier (b) sans coaching respiratoire

Des variations intra-séance sont observées sur l'amplitude, le cycle et la période respiratoire, pour les deux amplitudes, régulière et irrégulière (Figure 38). Les variations de l'amplitude respiratoire (décalage de base) étaient inférieures à 2 mm pour une respiration régulière. Elles sont plus importantes pour une respiration irrégulière, de 3 à 8 mm.

Le cycle respiratoire varie d'environ 1 s chez les patients ayant une respiration régulière contre 2 à 8 s chez les patients ayant une respiration irrégulière. Les périodes respiratoires étaient inférieures à 2 s pour les respirations régulières, tandis que les périodes des respirations irrégulières variaient de 3 à 10 s.

La différence de positionnement du patient entre des scanners consécutifs était plus importante dans la direction CC de 0,8 (0,6-1,2) mm, alors que le déplacement global était de 1,1 (0,6-1,4) mm.

Les valeurs des volumes GTV, ITV et PTV ont été comparées entre les deux scanners TDM 4D consécutifs. Les résultats sont présentés avec des valeurs médianes, tandis que la significativité des résultats est présentée avec la valeur p dans le Tableau 17.

Tableau 17. Comparaison des valeurs médianes des volumes-cibles (GTV, ITV and PTV) entre deux scanners 4D. La significativité des résultats est présentée avec la valeur p.

| Volume tumoral | Premier scanner   | Deuxième scanner  | p       |
|----------------|-------------------|-------------------|---------|
| GTV (cc)       | 2,1 (0,4 – 16,5)  | 2,0 (0,2 – 15,6)  | =0,411  |
| ITV (cc)       | 3,8 (0,6 – 19,8)  | 3,8 (0,4 – 19,2)  | =0,902  |
| PTV (cc)       | 10,3 (2,8 – 38,3) | 11,2 (1,6 – 38,0) | <0,0001 |

Les résultats du mouvement tumoral, de l'amplitude et de la période du cycle respiratoire ont été évalués entre les deux scans, pour les patients avec des tumeurs de petite taille (Tableau 18).

Tableau 18. Comparaison du mouvement tumoral, de l'amplitude et de la période du cycle respiratoire entre deux scanners 4D consécutifs.

| Paramètres                  | Premier scan      | Deuxième scan     | p       |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Mouvement tumoral (mm)      | 12,0 (0,9 - 24,0) | 8,8 (0,5 - 11,0)  | =0,02   |
| Amplitude respiratoire (mm) | 13,3 (6,7 - 22,6) | 10,7 (3,3 - 17,7) | <0,0001 |
| Cycle respiratoire (s)      | 3,5 (2,4 - 9,2)   | 3,4 (2,4 - 8,2)   | <0,0001 |

L'amplitude respiratoire médiane inter-séances diminue de 3,6 mm (3,4-4,9), ramenant le déplacement tumoral à 3,2 mm (0,4-5,0) (Tableau 18). Le PCC entre les deux scanners est de 0,90 pour le mouvement tumoral, de 0,89 pour l'amplitude respiratoire et de 0,99 pour le cycle respiratoire. La différence entre l'amplitude respiratoire et l'amplitude du mouvement tumoral entre deux scanners consécutifs est illustrée sur la Figure 39.

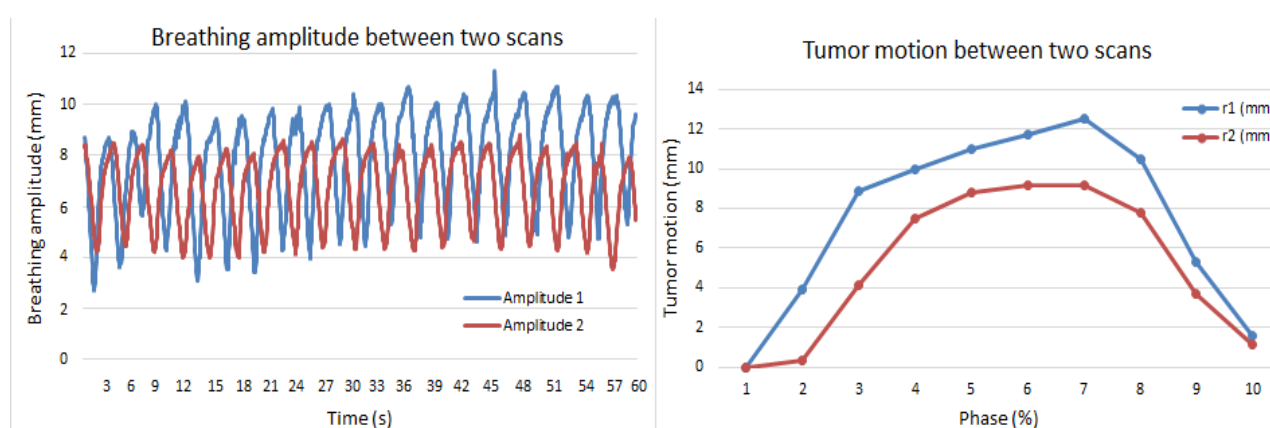


Figure 39. Comparaison entre l'amplitude respiratoire et le mouvement tumoral entre deux scanners pour un patient ayant une tumeur de petite taille traité en SBRT. En bleu le premier scanner en rouge le second scanner.

La Figure 39 montre une diminution de l'amplitude respiratoire et de l'amplitude du mouvement tumoral entre deux scanners 4D.

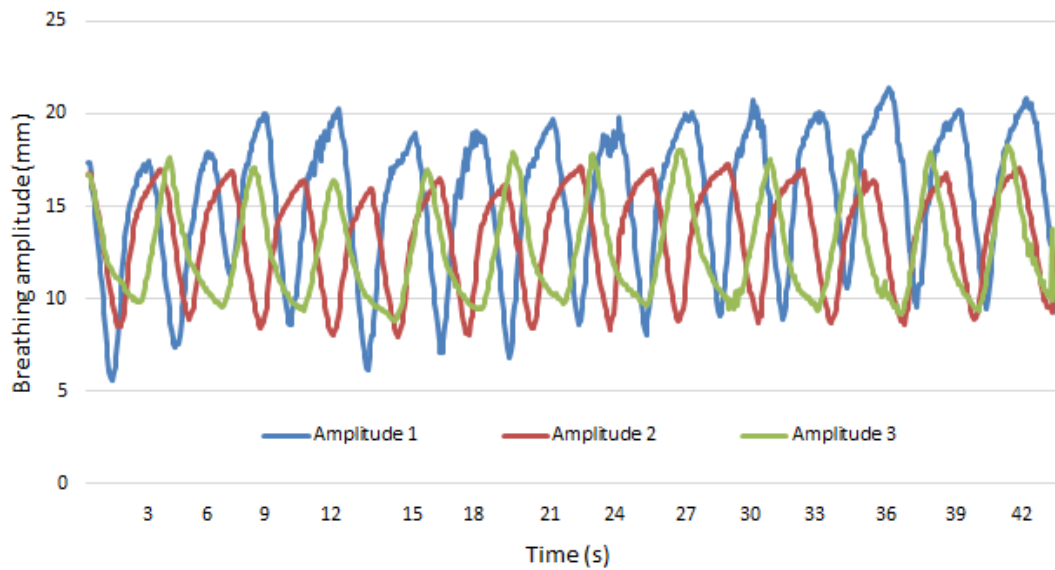


Figure 40. Variation de l'amplitude respiratoire d'un patient scanné trois fois avec le scanner 4D.

La forme de l'amplitude respiratoire, obtenue sur trois scanners 4D consécutifs, est présentée sur la Figure 40. La courbe respiratoire bleue représente les données du premier scanner 4D, la courbe respiratoire rouge représente les données du deuxième scanner 4D et la courbe respiratoire verte représente les données du troisième scanner 4D. On observe que l'amplitude respiratoire diminue progressivement entre le premier et le troisième scanner. Parallèlement, la période des cycles reste stable (3,5-3,4 s).

Les résultats des trois amplitudes respiratoires sont présentés pour les trois patients scannés trois fois, dans le Tableau 19.

Tableau 19. Amplitudes respiratoires de trois patients sur trois scanners 4D.

| Amplitude respiratoire | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Premier scan (mm)      | 11,5      | 16,4      | 22,6      |
| Deuxième scan (mm)     | 10,8      | 14,2      | 14,8      |
| Troisième scan (mm)    | 9,4       | 11,8      | 11,1      |

D'après les résultats présentés dans le Tableau 19, l'amplitude respiratoire diminue à chaque séance de 0,7 mm, 2,2 mm et 7,8 mm entre le premier et deuxième scanner et de 1,4 mm, 2,4 mm et 3,7 mm entre le deuxième et troisième scan. La période augmente de 2 à 4 s.

On peut observer que le niveau d'amplitude pour les 3 patients tend vers une valeur moyenne de l'ordre de 10,8 mm avec un écart-type de 1,2 mm (Figure 41).

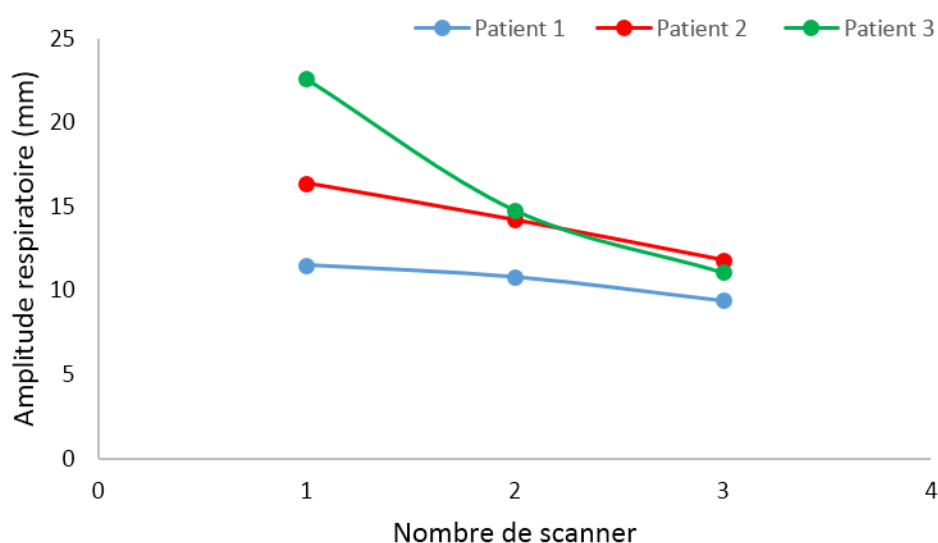


Figure 41. Evolution de l'amplitude respiratoire au cours des séances

#### 4.2.3 Discussion

Des scanners 4D successifs ont été effectués pour 55 patients ayant des cancers pulmonaires de petites tailles traités en condition stéréotaxique.

Des variations d'amplitudes respiratoires ont été constatées au sein de la cohorte inter-patients. Elles dépendent de l'état général du patient, notamment de la physiologie des poumons, des problèmes respiratoires, de la douleur et/ou de la peur de l'irradiation. La respiration des patients est plus irrégulière (60%), que régulière (40%). La variation d'amplitude à l'intérieur du cycle respiratoire est inférieure à 5% pour une respiration régulière et peut aller jusqu'à 32% pour une respiration irrégulière.

Des variations d'amplitude et de période inter et intra-séances ont été trouvées, à l'intérieur du cycle respiratoire. La variation inter-séances de l'amplitude respiratoire dépend de la respiration initiale du patient et peut varier de plusieurs millimètres (de 1 à 8 mm). En évaluant la variabilité des modèles de patients en TDM 4D, Sonke et al. ont trouvé que la valeur moyenne de la variation de l'amplitude respiratoire quotidienne était de 3,9 mm (Sonke et al., 2008).

Le coaching a amélioré la régularité et augmenté l'amplitude respiratoire (chez 30% des patients), gardant sa forme initiale, indépendamment de la respiration régulière ou irrégulière. D'après l'étude de Hau et al, la variation d'amplitude du cycle respiratoire peut être minimisée à l'aide de l'audio coaching (Hau et al., 2014). Kini et al. ont constaté la variabilité de l'amplitude et de la fréquence du cycle respiratoire s'améliore après le coaching du patient (Kini et al., 2003). George et al. ont

démontré que le coaching complété par un guidage audio et visuel, avait un impact sur la stabilité et la reproductibilité de la respiration du patient (George et al., 2006). D'après l'étude de Goossens et al. la régularité de la respiration peut augmenter à l'aide de l'audio coaching accompagné d'un retour visuel en temps réel (Goossens et al., 2014).

Le positionnement du patient inter-séances est crucial dans les traitements par SBRT. La différence négligeable des résultats obtenus lors du positionnement du patient entre 2 scanners 4D valide l'utilisation du système d'immobilisation BlueBAG BodyFIX, qui a permis de réduire les mouvements du patient pendant le traitement en SBRT. Hubi et al. ont rapporté que le système d'immobilisation BlueBAG BodyFIX est le plus approprié pour obtenir un meilleur positionnement du patient, mais aussi le plus confortable selon les patients (Hubie et al., 2017). Dans l'étude de Guckenberger et al., le mouvement du patient a été évalué en utilisant un cadre stéréotaxique (SBF, Elekta, Crawly, Royaume-Uni) (Guckenberger et al., 2007). Cette étude présente des résultats similaires pour le déplacement moyen (1 mm) et le déplacement maximum du patient (1,5 mm).

En comparant les volumes cibles délinée inter-séances, de petites différences ont été constatées pour le GTV (2,4%) et le PTV (8,7%), tandis que le volume de l'ITV est identique entre deux scanners. Ces petites différences de volumes sont négligeables et confirment que la marge de l'ITV et du PTV (3 mm) sont assez larges pour absorber l'ensemble des mouvements de la tumeur inter et intra-séances. Dans l'étude de Van der Geld et al., les volumes cibles générés présentaient des différences similaires ( $1,4 \pm 1,0$  mm) entre le centre de masse des 2 PTV pour une couverture dosimétrique similaire à partir d'un seul TDM 4D sans coaching, plutôt que ce qui a été obtenu en utilisant 2 scans consécutifs (van der Geld et al., 2006).

L'impact de la variation de l'amplitude respiratoire sur le mouvement des tumeurs pulmonaires a été évalué pour vingt patients, à partir de deux scanners 4D consécutifs. Les différences entre les deux scanners sont statistiquement significatives pour  $p < 0,05$  (comme présenté dans le Tableau 18). Nous avons constaté que l'amplitude respiratoire diminue de 25,2% (4,8%-50,7%), tandis que le mouvement de la tumeur diminue de 26,7% (2,3%-56,7%). Notre étude a révélé une plus grande différence que celle de Goossens et al. où l'amplitude respiratoire (+16,3%) et le mouvement de la tumeur (+10,7%) ont été évalués entre des TDM 4D successifs en utilisant le coaching audiovisuel (Goossens et al., 2014). Michalski et al. ont rapporté que la reproductibilité du mouvement de la cible inter-séances semble être présente dans 87% des cas (22 patients) entre des scanners 4D consécutifs (Michalski et al., 2008).

Notre étude a également montré que lorsque l'amplitude respiratoire diminue, la durée de la période augmente de 17% (12,6%-21,4%), avec un léger changement du cycle respiratoire de 6,7% (0%-14,7%) entre les séances pour tous les patients. Cela peut s'expliquer par les changements de comportement des patients pendant et après le premier scanner, puisque les patients se sont familiarisés avec les personnels et les équipements de radiothérapie et sont donc devenus plus détendus et convaincus de la poursuite de leur traitement.

Trois patients ont eu trois acquisitions TDM 4D. Nous avons constaté que l'amplitude respiratoire diminuait entre les scans (6%, 13% et 35% entre le premier et le deuxième scan et 13%, 17% et 25% entre le deuxième et le troisième scan), tandis que la durée de la respiration s'allongeait (de 25,6% à 50,8%). L'amplitude respiratoire a diminué constamment à chaque séance, indépendamment de la forme des amplitudes respiratoires régulières ou irrégulières.

Cela peut avoir un impact sur le choix du traitement (traitement par *gating* basé sur l'amplitude), où le décalage de base doit être modifié et adaptée inter-séances (Figure 38 (b)). Malgré les variations de l'amplitude respiratoire, nous pouvons utiliser le traitement par *gating* basé sur la phase, sachant que le cycle respiratoire reste sous une forme constante (dix phases de 0% à 90%) de pic à pic. Korreman et al. ont rapporté que la variation de la respiration des patients inter-séances peut avoir un impact sur la technique de *gating*, pendant qu'ils évaluent la réduction de la marge en utilisant le traitement de *gating* combiné avec le guidage d'images corrélées avec la respiration (Korreman et al., 2008).

#### 4.2.4 Conclusion

Les analyses de cohorte inter-patients ont montré que l'amplitude de la respiration diminue entre deux scanners, corrélée à une diminution de l'amplitude du mouvement de la tumeur. Lorsque l'amplitude respiratoire diminue, la période respiratoire augmente. Cependant, la délinéation des volumes (ITV et PTV) de traitement reste reproductible sur les scanners successifs, couvrant le mouvement de la tumeur avec la marge prescrite.

Les intra-scan ont montré des variations de l'amplitude et de la période respiratoire, en particulier lors d'une respiration irrégulière. Malgré la diminution de l'amplitude respiratoire et une période respiratoire plus longue, la forme de l'amplitude respiratoire ne change pas, restant dans sa forme initiale pour des respirations régulières et irrégulières. Une période de respiration plus longue peut

réduire la durée du traitement pour le traitement basé sur le *gating*. Cependant, une amplitude régulière devient un excellent indicateur pour le traitement des patients atteints de cancer pulmonaire en utilisant la technique de *gating*, en particulier le *gating* basé sur l'amplitude.

Le coaching est recommandé pour diminuer la variation de l'amplitude respiratoire et pour assurer la stabilité, la reproductibilité et la régularité de la respiration des patients.

L'utilisation d'un système d'immobilisation pendant la simulation et l'administration du traitement réduit les incertitudes dues au positionnement du patient, permettant un positionnement inter-séance précis et reproductible.

### 4.3 La dose délivrée aux OARs en fonction du mouvement tumoral

L'amplitude du mouvement tumoral augmente le volume traité, conduisant à une irradiation d'un grand volume de tissus sains (Barnes et al., 2001). En raison de doses plus élevées, les traitements en SBRT sont réalisés avec une dosimétrie hautement conforme, réduisant les courbes isodoses et la dose délivrée aux OARs. Des surdosages pendant les SBRT, peuvent générer des toxicités sur les OARs, provoquant par exemple des œsophagites, des pneumonies, des douleurs à la paroi thoracique et des fractures des côtes (Kang et al. 2015 ; De Rose et al. 2017). Le mouvement des OARs doit donc être pris en considération lors de la planification des traitements car tous les organes situés dans le thorax bougent avec la respiration (Keall et al., 2006). Concernant la prescription, la dose et le nombre de séances sont adaptés en fonction de la localisation de la tumeur et de la proximité des OARs (Kang et al., 2015).

Plusieurs études ont évalué le mouvement des organes à l'aide de différentes techniques d'imagerie. Le diaphragme est l'organe qui possède le déplacement le plus important allant de 28 à 43 mm (Tableau 3). Le mouvement du cœur est plus important dans la direction CC, où l'amplitude du mouvement du cœur varie de 11,8 mm à 19,0 mm (Tableau 4). Le mouvement de l'œsophage a été évalué en fonction du niveau œsophagien proximal, moyen et distal, avec un mouvement extrême de 6,5 mm à 13,8 mm dans la direction CC pour l'œsophage distal (Doi et al. 2018 ; Hoffmann et al. 2019 ; Yamashita et al. 2011).

Pour réduire l'incertitude du traitement pendant le traitement en SBRT, des recommandations sont proposées concernant l'utilisation de marges étroites, de systèmes d'immobilisation du patient plus contraignant, un guidage précis des rayons par l'imagerie (Molitoris et al., 2018).

Plusieurs techniques de traitement ont été développées et intégrées dans les pratiques cliniques : la compression abdominale, le *gating* et le *tracking* des tumeurs mobiles. Ces techniques prennent en compte le mouvement tumoral et des OARs, avec l'intention de diminuer la dose délivrée aux OARs (Bouilhol et al. 2014 ; Giraud et al. 2011 ; Barrett, Taylor, et Rock 2017).

Le but de notre étude est d'évaluer l'impact du mouvement tumoral sur la dose délivrée aux OARs (le cœur, la moelle épinière, l'œsophage, la carène, les bronches et les poumons) en fonction des lobes LS et LI et des régions RC et RP. Les traitements sont planifiés en SBRT et les faisceaux sont délivrés en arthrothérapie dynamique (DCA).

### 4.3.1 Méthodologie

#### 4.3.1.1 Sélection des patients

L'étude a été menée sur une cohorte consécutive de patients ayant une seule tumeur pulmonaire, traitée en SBRT entre mars 2017 et mars 2019. 55 patients (30 hommes et 25 femmes) avec un diamètre de GTV  $\leq 5$  cm, ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été regroupés en fonction de la localisation tumorale dans les lobes et de la région centrale ou périphérique. 32 avaient une lésion localisée dans le LS et 23 patients dans le LI. Pour 28 patients, la lésion était localisée dans la région centrale et pour 27 patients dans la région périphérique. Aucun patient n'avait de tumeur localisée dans le lobe moyen. Le choix de séparer les patients en fonction des régions permet d'évaluer la contribution du cœur qui est très importante dans la RC.

#### 4.3.1.2 Acquisition des données

Dans cette étude la simulation des traitements est faite en respiration libre (FB), le volume-cible interne (ITV) est créé en prenant en compte la trajectoire de la tumeur. Les paramètres d'acquisition au scanner, pour les tumeurs pulmonaires de petites tailles, sont décrits dans le chapitre 1.4.1. Le protocole d'acquisition est décrit dans le chapitre 3.1.2.

#### 4.3.1.3 Délinéation

Les OARs délimités sont les suivants : le cœur, l'œsophage, la moelle épinière, le volume prévisionnel (PRV) de la moelle épinière, la carène, les bronches et les poumons (Kong et al., 2011).

Le TPS Varian Eclipse 13,7 a été utilisé pour évaluer le mouvement de la tumeur et le mouvement du cœur tout au long du cycle respiratoire, délimités dans les 11 sets de coupes par patient (scanner hélicoïdal sans cadre stéréotaxique et dix phases du cycle respiratoire), pour tous les patients. Les amplitudes des mouvements de la tumeur et du cœur ont été déterminées en mesurant le déplacement du GTV et du cœur, en utilisant les outils statistiques des images DICOM pour évaluer le mouvement du centre de masse des volumes d'intérêt.

#### 4.3.1.4 Planification de traitement et les contraintes

La planification du traitement a été réalisée avec le TPS Pinnacle 9.10 et calculée à l'aide de l'algorithme CCC avec une grille de 2 mm (Ahnesjö, 1989). Les plans SBRT ont été établis en respiration libre sur le scanner sans cadre, avec deux à quatre arcs conformationnels dynamiques partiels, à l'énergie nominale de 6 MV (IQ : 0,66) et pour un débit de 600 UM/min. La dose prescrite de 60 Gy est délivrée en 3 à 8 séances sur une isodose  $\geq 80\%$ . Les contraintes pour la couverture du PTV sont  $D_{98\%} > 95\%$  et  $D_{95\%} \geq 100\%$ . Les contraintes aux OARs sont données pour 3 séances, dans le Tableau 20, selon la recommandation de Timmerman et al. (Timmerman et al., 2010).

Tableau 20. Contraintes de doses sur les OARs pour 3 séances.

| Organes             | Contraintes                |
|---------------------|----------------------------|
| Moelle épinière     | $D_{\max} < 15 \text{ Gy}$ |
| PRV moelle épinière | $D_{\max} < 18 \text{ Gy}$ |
| Cœur                | $D_{\max} < 30 \text{ Gy}$ |
| Œsophages           | $D_{\max} < 27 \text{ Gy}$ |
| Carène              | $D_{\max} < 30 \text{ Gy}$ |
| Bronches            | $D_{\max} < 30 \text{ Gy}$ |
| Poumon-PTV          | $V_{20} < 10 \%$           |
|                     | $V_{16} < 20 \%$           |

#### 4.3.1.5 Analyse des données

Les vecteurs directeurs du mouvement tumoral et du cœur ont été calculés à partir des coordonnées dans chaque direction (x, y, z) à l'aide d'un vecteur 3D, selon l'Équation (1).

La qualité des plans de traitement est évaluée en utilisant l'indices de conformité (IC). L'IC est calculé selon l'Équation (8) :

$$IC = \frac{V_{iso \text{ prescription}}}{V_{PTV}} \quad \text{Équation (8)}$$

C'est le ratio entre le volume de l'isodose de prescription et le volume cible planifié.

L'analyse statistique de l'impact du mouvement tumoral sur la dose délivrée aux OARs en fonction des LS et LI et des régions RC et RP, a été effectuée en utilisant le test *paired sample t test* (significativité :  $p < 0,05$ ) en utilisant le logiciel OriginPro 8.6 (Northampton, MA, USA).

### 4.3.2 Résultats

L'impact du mouvement tumoral sur la dose délivrée aux OARs a été évalué pour 55 patients avec un âge médian de 70 ans, de 38 à 90 ans. Sur la Figure 42 sont présentées les isodoses en *colorwash*, pour des tumeurs situées dans la RC (exemple d'une tumeur dans la RC Figure 42a) et la RP (exemple d'une tumeur dans la RP Figure 42b).

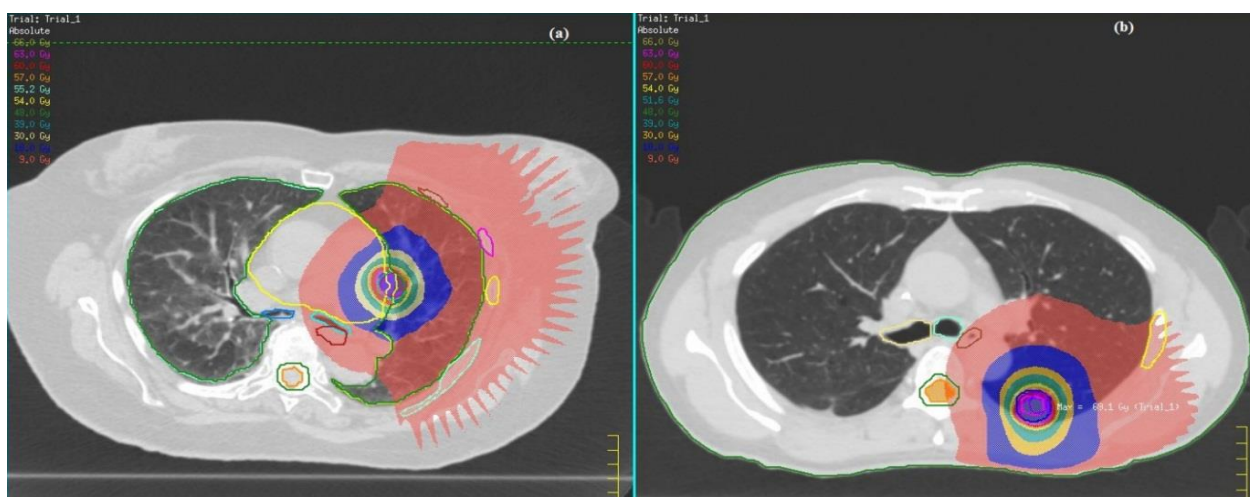


Figure 42. Représentation des isodoses en « colorwash » pour des tumeurs localisées dans la région centrale d'un patient (a) et périphérique d'un patient (b).

Les caractéristiques tumorales sont présentées dans le Tableau 21, avec des valeurs moyennes et un écart type sur les volumes GTV, ITV et PTV, le diamètre du PTV, le mouvement tumoral.

Tableau 21. Caractéristiques des tumeurs présentées en fonction des lobes LS et LI selon les régions (RC vs RP).

| Tumeur                 | LS Centrale | LS Périphérique | p     | LI Centrale | LI Périphérique | p     |
|------------------------|-------------|-----------------|-------|-------------|-----------------|-------|
| GTV (cc)               | 4,46±3,96   | 3,11±3,60       | 0,495 | 3,96±2,35   | 1,61±1,33       | 0,062 |
| ITV (cc)               | 7,41±5,85   | 4,98±4,49       | 0,240 | 10,80±7,67  | 4,06±3,16       | 0,078 |
| PTV (cc)               | 16,94±10,84 | 12,85±9,14      | 0,305 | 22,08±12,65 | 10,86±6,53      | 0,039 |
| Diamètre du PTV (mm)   | 39,58±11,90 | 33,82±8,17      | 0,165 | 41,00±10,76 | 30,55±8,77      | 0,049 |
| Mouvement tumoral (mm) | 4,97±2,46   | 3,00±1,50       | 0,026 | 14,19±4,22  | 6,86±2,90       | 0,010 |

La plus grande amplitude de mouvement tumoral est trouvée dans la RC plutôt que dans la RP. Les valeurs médianes (intervalle) de l'amplitude du mouvement observées sont de 12,45 (10,70-24,00) mm vs. 7,00 (1,90-10,60) mm ( $p < 0,05$ ) dans le LI et de 4,45 (2,70-10,10) mm vs. 2,20 (0,60-6,10) mm ( $p < 0,05$ ) dans le LS. L'amplitude du mouvement tumoral augmente fortement le volume de

l'ITV dans la RC par rapport au RP, 9,06 (2,14-27,46) cc vs. 3,52 (0,82-10,34) cc ( $p < 0,05$ ) dans le LI et 5,68 (0,64-18,36) cc vs. 3,45 (0,56-17,33) cc ( $p > 0,05$ ) dans le LS. Dans la RC, le plus grand mouvement de la tumeur est induit par la contribution du cœur. La valeur médiane du mouvement du cœur est de 6,8 (3,6-10,2) mm, tandis que la contraction du cœur est constatée toutes les deux phases.

Les caractéristiques dosimétriques de la planification du traitement sont présentées dans le Tableau 22.

Tableau 22. Paramètres de la couverture du PTV, de la prescription de dose, de l'indice de conformité (IC) et du nombre d'unité moniteur (UM).

| Paramètres                  | LS centrale | LS périphérique | p     | LI centrale | LI périphérique | p     |
|-----------------------------|-------------|-----------------|-------|-------------|-----------------|-------|
| Isodose de prescription (%) | 84±6        | 84±4            | 0,337 | 87±5        | 85±7            | 0,356 |
| Couverture du PTV (%)       | 97,71±1,28  | 97,89±1,51      | 0,178 | 98,81±1,96  | 98,28±1,04      | 0,583 |
| IC                          | 1,48±0,16   | 1,55±0,23       | 0,491 | 1,52±0,20   | 1,49±0,11       | 0,647 |
| UM                          | 1982±593    | 2194±365        | 0,280 | 1499±485    | 2062±560        | 0,038 |

La dose délivrée aux OARs est présentée en fonction des lobes (LS vs LI) et des régions (RC vs RP) dans le Tableau 23.

Tableau 23. Dose délivrée aux OARs en fonction des lobes (LS et LI) et des régions (RC et RP).

| Organes                    | LS centrale         | LS périphérique    | p     | LI centrale         | LI périphérique    | p     |
|----------------------------|---------------------|--------------------|-------|---------------------|--------------------|-------|
| Moelle épinière (Gy)       | 6,67 (2,60-11,25)   | 8,88 (5,18-14,07)  | 0,018 | 9,07 (2,60-10,98)   | 11,75 (6,98-13,68) | 0,044 |
| PRV m é (Gy)               | 7,11 (2,73-17,33)   | 9,67 (5,49-17,79)  | 0,010 | 9,20 (2,73-15,17)   | 13,01 (7,53-15,43) | 0,033 |
| Œsophage (Gy)              | 11,70 (10,29-25,86) | 10,80 (6,47-12,73) | 0,047 | 14,90 (11,99-44,93) | 8,76 (4,62-26,97)  | 0,046 |
| Cœur (Gy)                  | 15,23 (4,14-65,27)  | 0,57 (0,07-2,13)   | 0,007 | 22,38 (9,22-63,88)  | 7,61 (0,28-15,95)  | 0,002 |
| Carène (Gy)                | 10,02 (0,22-42,00)  | 11,50 (0,27-13,51) | 0,076 | 3,43 (0,22-7,26)    | 6,92 (5,00-8,64)   | 0,067 |
| Bronche G (Gy)             | 13,02 (0,70-30,94)  | 4,11 (0,15-11,29)  | 0,071 | 17,90 (11,89-23,98) | 12,45 (0,09-17,61) | 0,058 |
| Bronche D (Gy)             | 9,13 (0,75-24,52)   | 3,87 (0,20-17,05)  | 0,064 | 7,21 (4,25-17,51)   | 5,21 (0,08-7,05)   | 0,072 |
| V <sub>20</sub> Poumon (%) | 4,10 (2,10-10,40)   | 2,80 (0,60-7,85)   | 0,185 | 5,30 (2,20-9,30)    | 2,50 (0,55-6,11)   | 0,021 |
| V <sub>16</sub> Poumon (%) | 5,50 (3,70-14,01)   | 4,00 (1,49-9,83)   | 0,049 | 6,90 (3,20-12,64)   | 3,70 (0,81-8,31)   | 0,009 |

La dose délivrée aux OAR est supérieure aux contraintes prescrites pour le cœur, l'œsophage, les bronches et le V20 Lung-PTV, dans la RC. Un dépassement de la contrainte dosimétrique au cœur est observé chez quatre patients : deux patients (31,31 Gy et 42,61 Gy) dans le LI et deux patients

(63,88 Gy et 65,27 Gy) dans le LS. La dose reçue par l'œsophage dépasse la contrainte de dose pour un patient (44,93 Gy) dans le LS. Un dépassement de la contrainte aux bronches est observé chez deux patients (30,20 Gy et 30,94 Gy) dans le LS. Pour un patient, la contrainte  $V_{20}$  Lung-PTV (10,4%) n'est pas respectée pour une lésion dans le LS.

### 4.3.3 Discussion

Dans cette étude, nous avons évalué la dose délivrée aux OARs en fonction du mouvement tumoral. Le volume du PTV est environ 5 fois plus grand que le volume du GTV initial, du fait du mouvement de la tumeur et de la marge géométrique supplémentaire. Le diamètre du PTV est plus grand dans la RC, 14% dans le LS vs. 26% dans le LI. La marge entre l'ITV et le PTV augmente le volume traité, ce qui augmente la dose aux OARs. Dans le cas contraire, si la marge n'est pas suffisante, le risque de sous dosage de la tumeur devient important (Stroom et Heijmen 2002 ; Koo et al. 2015).

Une plus grande différence de dose reçue par les OARs, entre la RC et la RP a été trouvée dans le LS plutôt que dans le LI : 96% vs. 66% pour le cœur ; 68% vs. 30% pour la bronche gauche ; 58% vs. 28% pour la bronche droite ; et 25% vs. 22% pour la moelle épinière. Ces différences sont causées par la contribution du cœur, la proximité entre la tumeur et l'organe et l'expansion horizontale du PTV (Figure 42a).

Pour les autres OARs, cette différence est du côté du LI par rapport au LS, 41% vs. 8% pour l'œsophage ; 53% vs. 32% pour le poumon  $V_{20}$  ; 46% vs. 27% pour le poumon  $V_{16}$  ; et 29% vs. 26% pour le PRV de la moelle épinière. Cette différence de dose reçue par les OARs provient d'un mouvement tumoral plus important dans la direction CC, créant un plus grand volume traité, mais aussi de la proximité avec les OARs. L'amplitude du mouvement tumoral peut également entraîner un chevauchement du PTV avec les OARs.

La comparaison de la dose reçue aux OAR entre RC et RP est significative ( $p < 0,05$ ), en excluant les bronches et la carène pour les deux lobes et le poumon  $V_{20Gy}$  dans le LS ( $p > 0,05$ ).

En comparant la différence de dose délivrée aux OARs, dans la RC entre le LI et le LS, la dose la plus élevée est trouvée dans le LI : 26% pour la moelle épinière, 23% pour le PRV de la moelle épinière, 21% pour l'œsophage, 32% pour le cœur, 27% pour la bronche gauche, 23% pour le poumon  $V_{20Gy}$ , et 20% pour le poumon  $V_{16}$ . La dose délivrée aux OARs dans la RC, est plus élevée en raison d'un mouvement tumoral plus important dans le LI.

D'autres auteurs ont trouvé que la dose délivrée aux OARs dépend du mouvement tumoral. Al-Ward et al. ont trouvé que l'utilisation du suivi des tumeurs pulmonaires en région centrale avec l'IRM-linac peut diminuer la dose aux OARs (cœur, moelle épinière, œsophage, trachée et poumons), mais la dose délivrée dépend aussi de l'amplitude du mouvement de la tumeur et du mouvement relatif des OARs (Al-Ward et al., 2018). Dans l'étude de Modiri et al., la planification conformationnelle inverse des tumeurs pulmonaires en SBRT, utilisant l'optimisation « swarm », permet une réduction importante de la dose maximale au cœur, à l'œsophage, à la moelle épinière et au poumon, lorsque la marge due au mouvement de la tumeur est exclue (Modiri et al., 2016).

Les résultats de notre étude, réalisée en respiration libre, avec génération de l'ITV ont été comparés aux études utilisant des techniques de gestion du mouvement. Dans l'étude de Kontrisoa et al., la compression abdominale a réduit le volume moyen du CTV de 5% et le volume moyen du PTV de 22%, réduisant ainsi les mouvements de la tumeur (Kontrisoa et al., 2006). La dose moyenne délivrée au poumon ipsilatéral diminue en utilisant la compression abdominale plutôt que la respiration libre, mais reste supérieure aux résultats de notre étude : 43% vs. 28% pour le  $V_{16Gy}$  et 46% vs. 34% pour la  $V_{20Gy}$ . Cela peut être dû à la différence de simulation, de délinéation et de planification du traitement, à une marge différente entre le CTV et le PTV et/ou à une différence dans l'analyse du volume pulmonaire (poumon ipsilatéral vs. poumon droit + poumon gauche - PTV).

Mani et al. ont rapporté que l'ITV diminue de 1,45 fois en utilisant le DIBH (Mani et al., 2018). Par rapport à la dose médiane plus élevée administrée aux OARs dans notre étude, une dose médiane plus élevée a été administrée avec le DIBH de : 58,9% au poumon ipsilatéral ( $V_{20Gy}$ ), 29,5% au cœur, 43,4% à l'œsophage, 25,9% à la moelle épinière et 56,8% aux bronches. Ces différences peuvent être dues à des ITV (4,7 fois) et des PTV (4,2 fois) plus importants chez les patients traités en DIBH que chez nos patients et à la différence de techniques en utilisant des arcs complets en VMAT pour les patients en DIBH par rapport à des arcs dynamiques partiels dans notre étude.

Dans l'étude de la Fuente Herman et al., l'impact dosimétrique du *gating* respiratoire sur la tumeur et les OARs pour des lésions périphériques inférieures (LPI), des lésions périphériques supérieures (LPS) et des lésions centrales (LC) a été évalué pour les patients atteints des cancers pulmonaires traités en SBRT (De La Fuente Herman et al., 2010). Par rapport à la dose maximale administrée aux OARs dans notre étude, une dose plus élevée a été administrée à la moelle épinière pour toutes les localisations tumorales (5% dans les LPS, 10,8% dans les LPI et 33,2% dans les LC), au cœur (34,2% dans les LPI et 91,2% dans les LPS), à l'œsophage (1,5% dans les LPI et 33,5% dans les LC) et au  $V_{20Gy}$  (28,6% dans les LPS et 29,3% dans les LC). Une dose plus faible a été administrée à l'œsophage

(25,7% dans le LPS), au  $V_{20Gy}$  (55,4% dans le LPI) et au cœur (66,2% dans le LC). Ces différences de doses sont dues à des volumes plus élevés de l'ITV (1,7 fois) et du PTV (2,7 fois), à une dose plus élevée par séances, 3 séances vs. 3 à 8 séances, et à des techniques de traitement différentes (5 à 7 faisceaux statiques vs. 2 à 4 arcs conformationnels dynamiques partiels).

Les techniques de traitement utilisant la gestion du mouvement « réduisent le volume traité », ce qui peut réduire la dose délivrée aux OARs. Néanmoins, la réduction de dose n'est pas systématique et dépend du volume de traitement, de la localisation de la tumeur (proximité entre les OARs et la tumeur), du mode respiratoire et de la technique de traitement. Mechalakos et al. ont rapporté que le mouvement respiratoire a un impact sur la réponse dosimétrique et radiobiologique de la tumeur, en diminuant la probabilité de contrôle de la tumeur (TCP) de 10% dans le traitement avec *gating* et de 40% dans le traitement sans *gating*, pour les grandes respirations (Mechalakos et al., 2004). Dans l'étude de Siochi et al., la réduction de la TCP de 11,9% a été constatée pour les mouvements supérieurs à 5 mm, en utilisant le *gating* respiratoire (Siochi et al., 2014).

#### 4.3.4 Conclusion

L'amplitude du mouvement tumoral et son impact sur la dose délivrée aux OARs en fonction des lobes (LS vs. LI) et des régions (RC vs. RP) ont été étudiés. L'amplitude du mouvement de la tumeur est plus importante dans la RC, influencée par la contribution cardiaque.

Le mouvement tumoral agit sur les OARs selon leur mobilité en produisant des chevauchements de contours entre le PTV et les OARs, et en augmentant la dose aux OARs centraux, et en particulier au cœur.

Pour une administration du traitement adéquate, tous les traitements devraient être personnalisés pour n'importe quel patient, en fonction de la localisation de la tumeur. Dans le LS en RP, une marge de 3 mm est suffisamment large pour absorber le mouvement de la tumeur. Pour des tumeurs situées dans la RC, le DIBH est recommandée pour épargner les tissus sains, afin de « geler » le mouvement des OARs, et de diminuer la contribution du cœur au mouvement respiratoire.

Dans le LI, l'amplitude respiratoire élevée nécessite l'apport de techniques de gestion de mouvement. Le *gating* peut être utilisée dans la RP, avec un traitement limité à certaines phases du cycle respiratoire, réduisant le volume traité et l'exposition des OARs. La compression abdominale peut être utilisée dans la RC, en diminuant l'amplitude du mouvement de la tumeur et des OARs environnants malgré la contribution résiduelle du cœur.

## 4.4 Réduction du temps de traitement en utilisant des faisceaux non filtrés (FFF)

La SBRT est mise en œuvre dans le traitement de petites lésions avec des doses élevées allant jusqu'à 20 Gy par séance. Pour les tumeurs mobiles, le choix de la technique de traitement se pose entre un traitement sur un volume ITV associé à un volume de tissu sain important ou un traitement en *gating* sur une partie du cycle respiratoire afin de diminuer les doses aux tissus sains (Chan et al., 2018). Dans tous les cas, le temps nécessaire pour délivrer la dose est long (20 Gy en SBRT vs 2 Gy pour un traitement en RTC 3D) et d'autant plus si la technique de *gating* est choisie. Pour réaliser cette dernière, il faut pouvoir délivrer des doses élevées en des temps très courts afin de diminuer la durée des séances et limiter le bouger des patients, malgré l'utilisation de systèmes de contention. Il faut donc utiliser les débits les plus élevés disponibles sur l'accélérateur.

En mode filtré (FF), le débit de dose d'un faisceau de 6 MV d'un accélérateur Truebeam STx peut aller jusqu'à 6 Gy/min. Le temps de traitement peut être long. Ainsi, pendant le temps de délivrance du faisceau, le patient peut être sujet à des mouvements (Li et al., 2011). Les faisceaux non filtrés (en anglais : *Flattening Filter Free* – FFF, sans cône égalisateur) peuvent atteindre un débit de dose de 14 Gy/min. L'utilisation de la technique FFF réduit la dose hors champ et diminue l'exposition des tissus sains (Kragl et al. 2009 ; Cashmore 2008 ; Vassiliev et al. 2006).

La plupart des études citées concernent l'utilisation des faisceaux FFF dans différentes localisations de tumeurs (prostate, abdomen, vertèbres et poumons), pour des techniques de traitement (IMRT et VMAT ou RapidArc), pour des prescriptions de doses (de 48 à 75 Gy) avec un nombre de séance (de 3 à 8 séances) (Thomas et al. 2013 ; Reggiori et al. 2012 ; Hrbacek et al. 2014 ; Aoki et al. 2018 ; Ong et al. 2012). À notre connaissance, aucune publication n'a comparé les différences de planification des faisceaux FFF vs FF en routine clinique pour les techniques de traitement en faisceau statique (FS) et avec l'arc conformationnel dynamique (DCA) pour les traitements des cancers pulmonaires en SBRT.

Les objectifs de cette étude sont d'évaluer, en utilisant des faisceaux FFF, les indices de couverture du PTV, les gains dosimétriques sur les OARs et les gains potentiels de temps pendant l'administration du traitement, pour chaque technique (FS et DCA).

### 4.4.1 Méthodologie

#### 4.4.1.1 Sélection des patients

Dans cette étude rétrospective, 100 patients ayant une seule tumeur pulmonaire ont été sélectionnés. Tous les patients sont atteints d'un cancer NSCBC de stade T1-T2, N0, M0. Ils sont soit non opérables soit ont refusé la chirurgie. Le plus grand axe tumoral est inférieur à 5 cm. Les patients ont été séparés en deux groupes en fonction de la technique de traitement : 50 patients traités par FS et 50 patients traités par DCA. 40 patients avaient des tumeurs situées dans la RC et 60 patients dans la RP.

#### 4.4.1.2 Acquisition des données

Les paramètres d'acquisition au scanner, pour les tumeurs pulmonaires de petites tailles, sont décrits dans le chapitre 1.4.1. Le protocole d'acquisition est décrit dans le chapitre 3.1.2.

#### 4.4.1.3 Délinéation

La délinéation des tumeurs et des OARs, a été décrite dans le chapitre 4.3.1.3.

#### 4.4.1.4 Planification du traitement

Une dose de 60 Gy est prescrite au PTV en 4 à 8 séances, sur l'isodose qui couvre 95% du PTV ( $\geq 80\%$ ) suivant la proximité des OARs (cœur, gros vaisseaux, moëlle épinière, œsophage, côtes).

Pour les tumeurs situées dans la RC, la dose de 60 Gy est prescrite en 8 séances et est délivrée avec 3 à 4 arcs partiels ou 8 à 9 faisceaux statiques. Pour les tumeurs situées dans la RP, la dose de 60 Gy est prescrite en 4 séances à l'aide de 2 arcs partiels ou 7 faisceaux statiques.

Les contraintes concernant la couverture du PTV et la dose autorisée au OARs, ont été décrites dans le chapitre 4.3.1.4.

Les traitements sont préparés sur le TPS Pinnacle 9.10. Les plans sont calculés avec l'algorithme CCC avec une grille de calcul de 2 mm (Ahnesjö, 1989).

#### 4.4.1.5 Les faisceaux FFF

L'accélérateur Novalis TrueBeam STx (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, US) permet de réaliser des traitements en conditions stéréotaxiques avec une énergie nominale de 6 MV avec des faisceaux FF et FFF.

La différence entre les faisceaux FF et FFF ne se trouve pas dans la production des photons au niveau de la cible mais au niveau de leur filtration (Figure 43). L'utilisation d'un cône égalisateur permet de

produire un faisceau homogène et symétrique et a pour conséquence d'absorber les photons de basse énergie et de générer des électrons de contamination. Pour les faisceaux non filtrés le cône égalisateur est enlevé ce qui permet d'obtenir de forts débits de dose. Il est remplacé par une fine plaque de laiton (de 0,8 mm) qui absorbe les électrons de contamination. Cependant, la fluence des photons est très élevée sur l'axe central et diminue progressivement en s'éloignant de l'axe, ce qui explique la diminution de la transmission sur les bords des faisceaux FFF. On obtient ainsi des profils de fluence inhomogènes en forme de cloche.

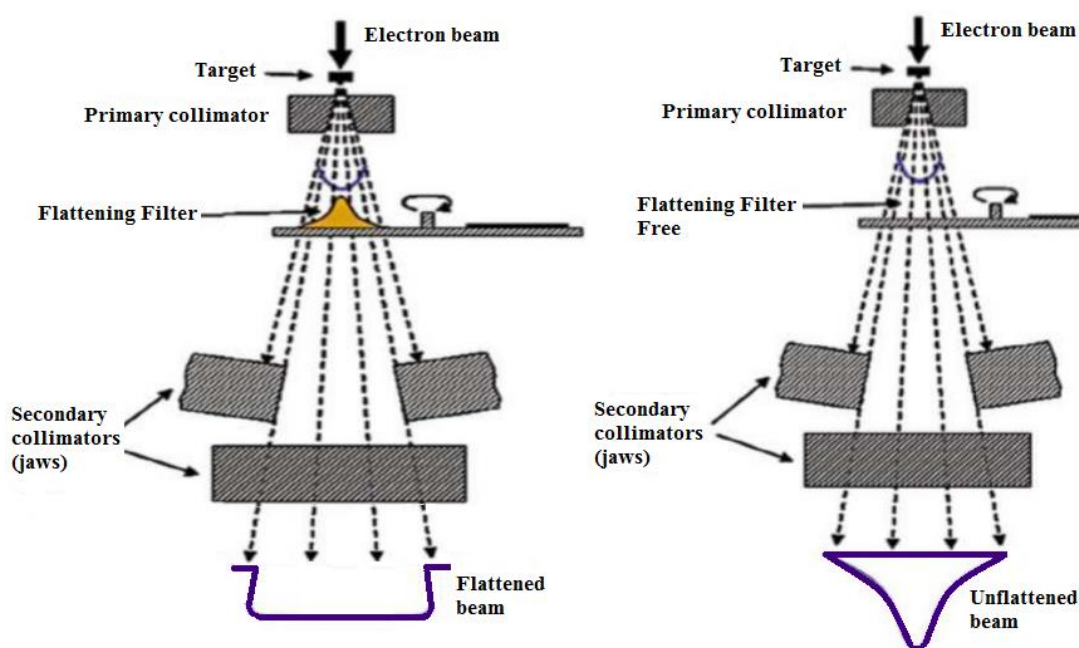


Figure 43. Schéma représentant la production des faisceaux filtrés (FF) et non filtrés (FFF).

Les caractéristiques des faisceaux FF et FFF disponibles sur notre accélérateur Novalis Truebeam STx sont présentées dans le Tableau 24.

Tableau 24. Caractéristiques des faisceaux FF et FFF.

| Type de Faisceau               | DCA / FS |      |
|--------------------------------|----------|------|
|                                | FF       | FFF  |
| IQ                             | 0,67     | 0,63 |
| Débit de dose maximum (UM/min) | 600      | 1400 |

Pour pouvoir comparer les balistiques entre les faisceaux FF et FFF nous avons conservé les balistiques initiales FF (nombre d'arcs ou nombre de faisceaux statiques, l'angulation du bras, du collimateur et la pondération des faisceaux). Seules les prescriptions ont été uniformisées pour qu'elles soient comparables. Tous les dossiers de l'étude ont été replanifiés pour les 2 énergies

nominales 6MV FF et 6MV FFF.

#### 4.4.1.6 Analyse des données

L'indice dosimétriques IC est calculé selon l'Équation (8). Le gain entre les faisceaux FF et FFF est calculé selon Équation (9)

$$Gain = \frac{X_{FFF} - X_{FF}}{X_{FF}} \quad \text{Équation (9)}$$

Pour que les résultats soient plus lisibles, nous les avons classés en deux groupes. Le premier groupe comporte les organes centraux : le cœur, la moelle épinière, le PRV de la moelle épinière, l'œsophage et les poumons-PTV et dans le deuxième groupe les côtes. Pour chaque OARs, nous avons présenté les résultats en fonction des balistiques (DCA et FS) et des techniques (FF et FFF).

La comparaison des valeurs médianes des volumes et des doses est effectuée en utilisant le *Wilcoxon signed rank test*, avec une significativité :  $p < 0,05$ . Les analyses statistiques sont faites à l'aide du logiciel SEM (Mirefleurs, France).

### 4.4.2 Résultats

#### 4.4.2.1 Couverture du PTV

La valeur médiane du volume PTV est de 10,55 cc (1,99-37,08 cc). En utilisant la balistique DCA avec les techniques FF et FFF, nous avons obtenu une couverture du PTV de 98,9% vs. 98,4% ( $p=0,312$ ). Nous avons trouvé la même différence de couverture entre les deux techniques (FF et FFF) pour la balistique FS, qui est 98,8% vs. 98,3% ( $p=0,282$ ). Avec l'utilisation des faisceaux FFF l'indice de conformité (IC) diminue de 1,46 à 1,36, et l'indice d'homogénéité (IH) de 0,18 à 0,16, pour les deux balistiques (FS et DCA).

La couverture du PTV réalisée avec les balistiques DCA et FS, en utilisant les techniques FF et FFF est présentée sur la Figure 44.

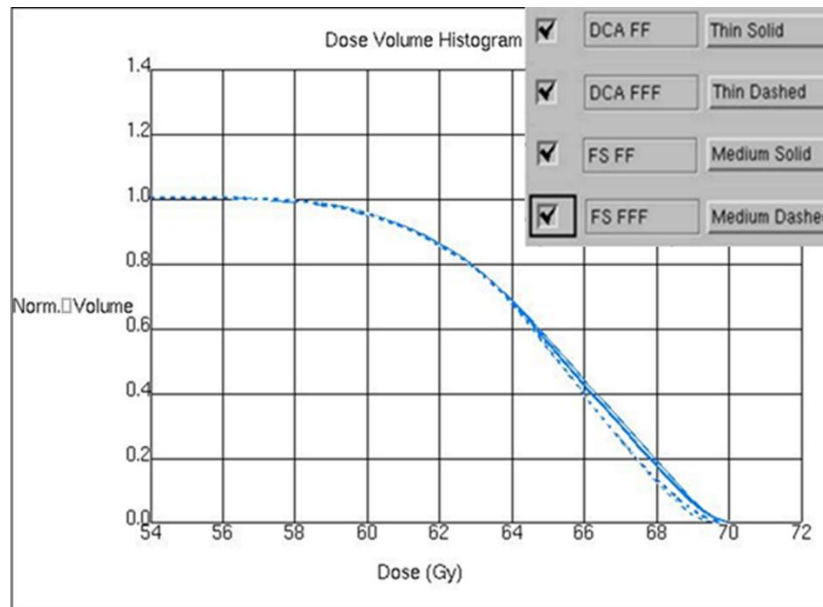


Figure 44. Exemple d'HDV du PTV pour les balistiques DCA et FS, en utilisant les techniques FF et FFF, pour un patient.

#### 4.4.2.2 OARs centraux

La distribution de dose aux OARs centraux (le cœur, la moëlle épinière, PRV moëlle épinière et l'œsophage) est présentée sous la forme de HDV, selon les balistiques DCA et FS en utilisant les techniques FF et FFF (Figure 45).

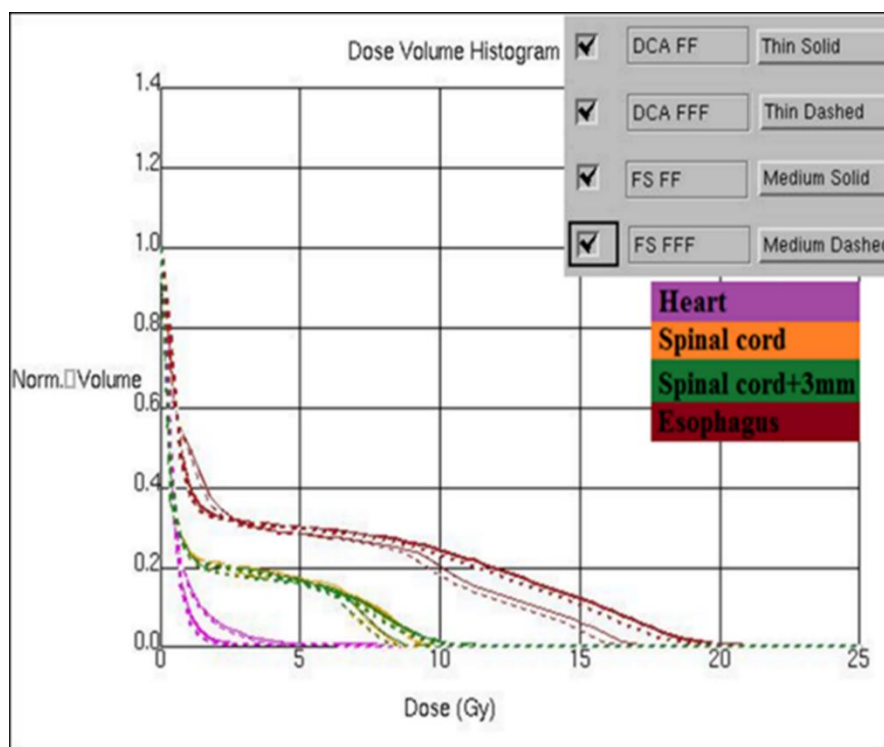


Figure 45. Exemple d'HDV des OARs centraux représenté pour les balistiques DCA et FS, en utilisant FF et FFF.

En analysant les HDV, nous avons trouvé que la technique FFF (en pointillé), assure une meilleure protection des OARs. Les valeurs médianes des doses maximales reçues par les OARs centraux et le poumon sont présentées dans le Tableau 25, pour toutes les techniques avec leurs gains en pourcentage.

Tableau 25. Valeurs médianes des dose maximales calculée par les OARs centraux et le poumon avec les balistiques DCA et FS en utilisant les techniques FF vs FFF.

| OAR               | Technique | Tumeurs centrales  |       |         |          | Tumeurs périphériques |      |         |          |
|-------------------|-----------|--------------------|-------|---------|----------|-----------------------|------|---------|----------|
|                   |           | Dose calculée (Gy) |       | p       | Gain (%) | Dose calculée (Gy)    |      | p       | Gain (%) |
|                   |           | FF                 | FFF   |         |          | FF                    | FFF  |         |          |
| Cœur              | DCA       | 14,90              | 13,38 | =0,0002 | 10       | 0,96                  | 0,83 | =0,0004 | 14       |
|                   | FS        | 40,26              | 39,15 | =0,0004 | 3        | 4,27                  | 3,28 | <0,0001 | 23       |
| Moëlle épinière   | DCA       | 9,26               | 8,83  | =0,0001 | 5        | 5,22                  | 4,78 | =0,0001 | 8        |
|                   | FS        | 11,59              | 10,92 | <0,0001 | 6        | 6,87                  | 6,27 | <0,0001 | 9        |
| Moëlle épinière+3 | DCA       | 10,96              | 10,43 | <0,0001 | 5        | 6,14                  | 5,86 | <0,0001 | 5        |
|                   | FS        | 14,08              | 12,93 | <0,0001 | 8        | 7,77                  | 7,24 | <0,0001 | 7        |
| Œsophage          | DCA       | 12,74              | 12,15 | =0,005  | 5        | 8,01                  | 7,86 | =0,004  | 2        |
|                   | FS        | 17,60              | 17,10 | <0,0001 | 5        | 4,54                  | 4,23 | <0,0001 | 7        |
| Lung-PTV V20<10%  | DCA       | 4,50               | 4,17  | =0,0001 | 7        | 2,20                  | 2,16 | <0,0001 | 2        |
|                   | FS        | 8,09               | 7,68  | =0,0342 | 5        | 3,14                  | 3,06 | <0,0001 | 3        |
| V16<20%           | DCA       | 6,20               | 5,96  | <0,0001 | 4        | 3,30                  | 3,20 | <0,0001 | 3        |
|                   | FS        | 10,70              | 10,10 | <0,0001 | 6        | 4,40                  | 4,20 | <0,0001 | 5        |

Avec les faisceaux FFF, les courbes isodoses sont plus serrées, ce qui permet de réduire le volume irradié. L'analyse du volume de l'isodose 18 Gy (volume bleu) montre que pour la technique DCA, la valeur médiane de la différence entre les volumes de l'isodose 18 Gy avec FF et FFF est de 67 cc avec un gain médian de 11% (de 6% à 17%). Pour la technique FS, elle est de 30 cc avec un gain médian de 7% (de 4% à 11%).

De plus, les faisceaux FFF réduisent le volume de l'isodose 30 Gy (volume jaune) de 13% (de 8% à 18%) avec la technique DCA et de 5% (de 2% à 10%) avec la technique FS. Le volume de l'isodose 48 Gy (volume vert) est réduit de 11% (de 6% à 15%) en DCA et de 2% (de 0% à 5%) en FS.

Nous présentons l'analyse d'un cas sur la Figure 46.

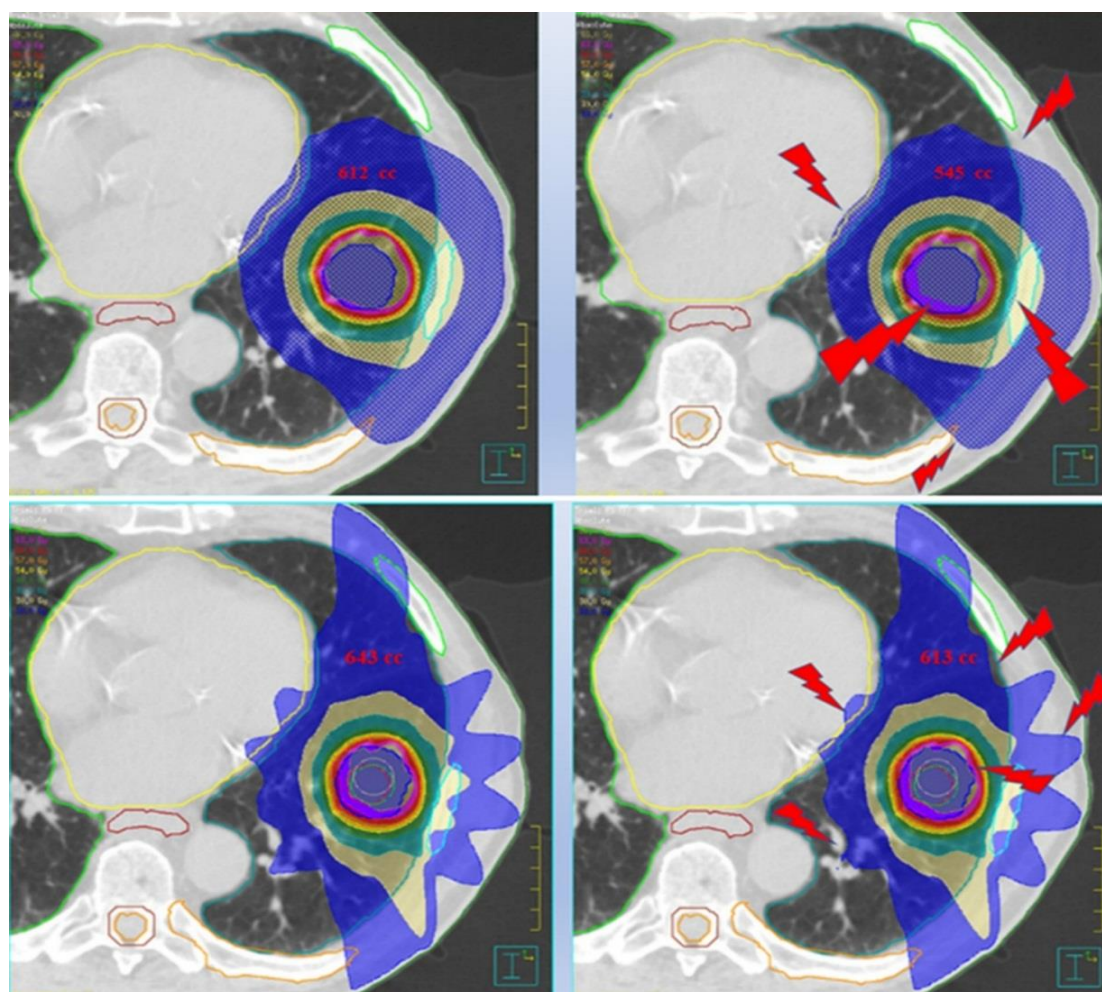


Figure 46. Présentation des courbes isodose obtenues en DCA (en haut) et en FS (en bas) avec des faisceaux FF (à gauche) et FFF (à droite). Les flashes rouges indiquent le resserrement des isodoses en FFF dans les volumes.

#### 4.4.2.3 Côtes

Les doses reçues par les côtes avec les techniques DCA et le FS en FF et FFF, sont présentées selon la distance entre la tumeur et les côtes (Tableau 26).

Tableau 26.  $D_{\max}$  délivrées aux côtes par DCA et FS avec des faisceaux FF et FFF, en fonction de la distance.

| Distance    | DCA  |      | p       | Gain<br>(%) | FS   |      | p       | Gain<br>(%) |
|-------------|------|------|---------|-------------|------|------|---------|-------------|
|             | FF   | FFF  |         |             | FF   | FFF  |         |             |
| $\leq 1$ cm | 71,2 | 68,5 | =0,0001 | 4           | 70,1 | 67,5 | <0,0001 | 4           |
| 1 – 2 cm    | 47,6 | 44,9 | <0,0001 | 6           | 44,6 | 42,5 | =0,0001 | 5           |
| 2 – 3 cm    | 38,5 | 36,7 | <0,0001 | 5           | 37,7 | 35,2 | <0,0001 | 7           |
| 3 – 4 cm    | 28,8 | 28,0 | =0,0001 | 3           | 25,6 | 25,2 | =0,0001 | 2           |

La dose aux côtes diminue rapidement quand la distance à la tumeur augmente. On peut également

observer un gain dosimétrique supplémentaire allant jusqu'à 7%, pour une distance des côtes jusqu'à 3 cm, avec l'utilisation des faisceaux FFF. La Figure 47 présente des courbes isodose en *colorwash* (pour quatre dosimétries), en fonction de la distance entre le PTV et les côtes.

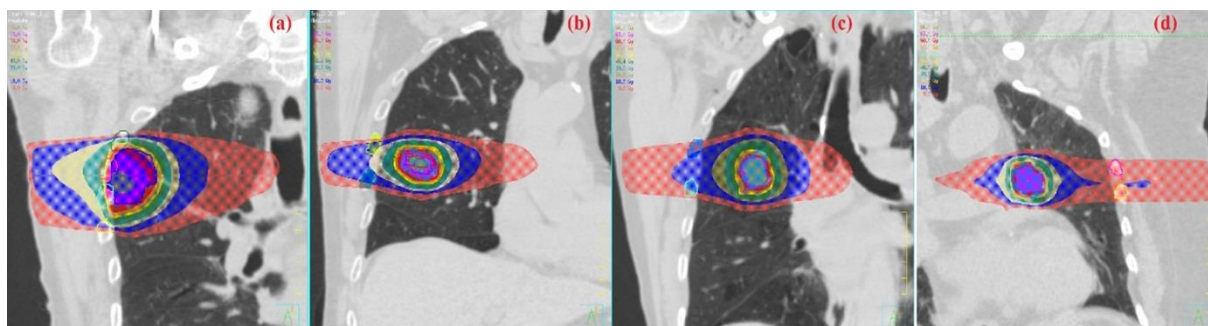


Figure 47. Présentation de la dosimétrie d'un PTV situé à une distance : inférieure à 1 cm (a), entre 1 et 2 cm (b), entre 2 et 3 cm (c) et entre 3 et 4 cm (d) des côtes.

Une diminution de dose de 6% est apportée par le FFF (entre 1% à 11%). Lorsque la distance entre la tumeur et les côtes augmente (2, 3 et 4 cm), la dose diminue d'environ 10 Gy par centimètre.

#### 4.4.2.4 Temps de traitement

Le temps de traitement peut se décomposer en deux périodes : le temps de préparation de l'irradiation qui comprend les étapes de prise en charge du patient, de positionnement et de contrôle par imagerie du positionnement et le temps de faisceau ou temps d'irradiation.

Les temps moyens de préparation avec leur écart type sont présentés dans le Tableau 27. Ces valeurs sont identiques pour les deux balistiques DCA et FS.

Tableau 27. Etapes de mise en place du traitement des cancers pulmonaires en SBRT.

| Etape de traitement                          | Temps (s) |
|----------------------------------------------|-----------|
| Préparation de la table et des contentions   | 90,0±8,6  |
| Installation du patient                      | 150±12,3  |
| Acquisition CBCT                             | 60        |
| Analyse CBCT - manipulateur                  | 130±11,4  |
| Analyse CBCT – médecin                       | 75±9,2    |
| Déplacement de la table entre deux faisceaux | 120±7,8   |

Ce qui change pour les deux balistiques (DCA et FS) c'est le temps d'irradiation. Il est évalué une fois que le premier Arc/Faisceau a été déclenché Tableau 28.

Tableau 28. Temps d'irradiation en utilisant les balistiques DCA et FS et les techniques FF et FFF.

| DCA    | FF (s) | FFF (s) | p       | FF-FFF (s) | SF          | FF (s) | FFF (s) | p       | FF-FFF (s) |
|--------|--------|---------|---------|------------|-------------|--------|---------|---------|------------|
| 2 arcs | 144    | 89      | <0.0001 | 55         | 7 faisceaux | 346    | 238     | <0.0001 | 108        |
| 3 arcs | 290    | 163     | <0.0001 | 127        | 8 faisceaux | 414    | 274     | <0.0001 | 140        |
| 4 arcs | 373    | 206     | <0.0001 | 167        | 9 faisceaux | 436    | 299     | <0.0001 | 137        |

La valeur médiane du temps de traitement FFF ou FF des cancers pulmonaires en SBRT, en prenant en compte le temps de mise en place du patient, la réalisation de l'imagerie et l'irradiation est de  $1032 \pm 132$  s (744 s à 1485 s).

#### 4.4.3 Discussion

Le faisceau d'énergie 6 MV FFF (IQ : 0.63) (Varian, CA, USA) se rapproche d'un faisceau qui aurait une énergie nominale de 4 MV (IQ : 0.63). Avec la diminution de l'énergie moyenne des photons du faisceau FFF, il y a moins de diffusé dans la tête de l'accélérateur, une transmission entre les lames plus faible et moins de rayonnement diffusé dans le milieu, ce qui entraîne un fort gradient de dose hors du PTV. Pour obtenir la même couverture du PTV en FFF il faut prescrire sur une isodose plus faible jusqu'à 4%. Alors, l'écart de couverture du PTV entre les balistiques DCA et FS est de l'ordre de 0,1% et pour les deux techniques FF et FFF, l'écart est de 0,5%. Des valeurs similaires concernant la couverture du PTV sont présentées dans l'étude de Smith et al. (Smith et al., 2015). Cependant, avec les faisceaux FFF, l'indice de conformité au PTV est amélioré de 7%, avec une diminution de la dose maximale de 4 Gy. D'autres auteurs ont également observé une diminution de la dose maximale au sein du PTV (Rieber et al. 2016 ; Thomas et al. 2013 ; A. Smith et al. 2015). Ceci s'explique encore, par un moindre durcissement des faisceaux en l'absence de cône égalisateur et donc à une proportion de photons de basse énergie plus importante.

La différence entre les techniques FF et FFF est plutôt visible au niveau des basses isodoses en dessous de 80% de la dose prescrite. En utilisant la balistique DCA avec les faisceaux FFF les isodoses sont plus serrées, circulaires, avec une réduction du volume irradié (Figure 46). Les réductions des volumes (18 Gy, 30 Gy et 48 Gy) permettent une meilleure protection des côtes et du cœur.

Nous avons 8 patients traités en FS et 4 patients traités en DCA, dont la tumeur était à une distance

inférieure à 1 cm du cœur. La dose reçue par le cœur a dépassé largement notre contrainte ( $D_{\max} < 30$  Gy) et a atteint jusqu'à 66,27 Gy, à cause du chevauchement des structures de la tumeur et du cœur de 0,5 cc. Cependant, la dose minimale au cœur est de 0.11 Gy quand la distance entre la tumeur et le cœur est de 10 cm. Le gain apporté au niveau du cœur par les faisceaux FFF dans les tumeurs centrales varie de 1 à 25% pour la balistique DCA et de 1 à 7% pour la balistique FS. Pour les tumeurs périphériques, la dose reçue par le cœur en DCA est réduite de 5 à 19% avec des faisceaux FFF, tandis qu'avec la balistique FS ce gain est de 5 à 30%. En FFF nous obtenons toujours des gains de dose sur les OARs qui augmentent en fonction de la distance à la tumeur. Dans l'étude de Reggiori et al. et Hrbacek et al., le gain entre FF et FFF n'est pas significatif ( $< 1\%$ ) sur le cœur (Reggiori et al. 2012 ; Hrbacek et al. 2014). Néanmoins, Aoki et al. ont trouvé un gain de 33% sur le cœur lors des traitements en faisceaux FFF (Aoki et al., 2018).

Ces différences de doses délivrées aux OARs décrites dans ces travaux proviennent des différences de prescription des doses, de la planification, des contraintes liées au nombre de séances et des faibles cohortes de patients inclus dans les études.

Bien que rare, l'irradiation de la moelle épinière au-dessus de la contrainte autorisée, peut être grave, entraînant des douleurs, des paresthésies, des déficits sensoriels, une paralysie (Schultheiss et al., 1995). La contrainte sur la dose reçue par la moelle épinière avec les balistiques DCA et FS en utilisant les faisceaux FF et FFF a toujours été respectée pour tous les patients. Pour des tumeurs centrales, le gain sur la moelle en FFF, en traitement par DCA, se situe entre 2 et 11% et pour les FS entre 1 et 10%. Pour les tumeurs périphériques, le gain se situe entre 1 et 15% en DCA et entre 2 et 18% en FS. Les études de Reggiori et al. et Aoki et al. montrent également que la dose sur la moelle épinière diminue en utilisant les faisceaux FFF, pour 3% et 16% respectivement (Reggiori et al. 2012 ; Aoki et al. 2018). Cependant Hrbacek et al. et Ong et al., observent que la dose reçue sur la moelle épinière augmente en utilisant les faisceaux FFF pour 2% et 6%, respectivement (Hrbacek et al. 2014 ; Ong et al. 2012).

Les toxicités œsophagiennes de haut grade après SBRT sont rares, et ont été décrites dans quelques articles sur les tumeurs pulmonaires et non pulmonaires (Nuytens et al., 2016). Chang et al. ont suggéré une limite de dose telle que la  $V_{30Gy} \leq 1$  cc (en 4 séances) après avoir observé une œsophagite de grade 2 chez seulement 4% des patients (Chang et al., 2014). Dans notre étude, la dose maximum reçue par l'œsophage est de 54,10 Gy, parce que la tumeur et l'œsophage se chevauchent avec un volume commun de 3,84 cc. Cependant, la dose minimale est de 3,18 Gy, à une distance de 11 cm entre la tumeur et l'œsophage. En utilisant les faisceaux FFF sur les tumeurs centrales, les gains

obtenus sur la dose reçue par l'œsophage se situent entre 1 et 9% en DCA et de 1 à 10% en FS. Sur les tumeurs périphériques, le gain est de 1 à 6% en DCA et de 3 à 16% en FS.

Un autre avantage de la technique FFF est une réduction de la dose dans les poumons, en provoquant un fort gradient de dose à la périphérie de la tumeur (Vassiliev et al. 2006 ; Zhang et al. 2011). Dans notre étude, les contraintes sur le poumon sont respectées, sauf pour 5 patients traités en FS et 3 traités en DCA. C'est surtout la contrainte  $V_{20} < 10\%$  qui a été dépassée pour ces patients. La dose reçue par le poumon est toujours plus élevée en utilisant la balistique FS (qui permet d'éviter d'autres OARs). Dans l'étude de Zhang et al., il n'y a pas de différence ( $< 1\%$ ) dans l'irradiation des poumons entre les techniques FF et FFF (Zhang et al., 2011). Dans les études de Hrbascek et al. et d'Aoki et al., les gains sont de 5% et 3% respectivement avec des faisceaux FFF (Hrbacek et al. 2014 ; Aoki et al. 2018). Ces différences de gains entre les études citées résultent des différences dans les techniques de traitement, dans la prescription de doses, la qualité de la planification et le nombre de patients.

La dose reçue par les côtes a été observée en fonction de la distance entre les côtes et la tumeur (Figure 47). Dans notre cohorte de patients, les tumeurs sont majoritairement à proximité des côtes ( $< 1$  cm), (50% des tumeurs traitées avec la balistique DCA et 40% avec la balistique FS). Pour les tumeurs situées sur les côtes ou adjacentes à une distance inférieure à 1 cm, la dose reçue par les côtes est largement au-dessus de notre contrainte ( $D_{\max} < 50$  Gy). La dose max peut ainsi atteindre 1,4 fois la contrainte de dose chez certains patients. Une réduction importante de 10 Gy par centimètre a été constatée quand la distance augmente entre la tumeur et les côtes. Hrbascek et al ont comparé la dose moyenne reçue par les côtes entre les techniques FF et FFF (Hrbacek et al., 2014). Leurs résultats ne montrent pas de différence ( $< 1\%$ ). Ils ont trouvé, chez deux patients sur onze, que la dose aux côtes a dépassé la contrainte car les côtes faisaient partie ou étaient adjacentes au PTV.

En raison des doses élevées utilisées en SBRT, le facteur temps de traitement est très important. Une durée de séance trop longue peut compromettre la précision des traitements délivrant de fortes doses (Hoogeman et al., 2008). Dans ces cas-là, l'utilisation des faisceaux FFF avec un débit de dose plus élevé que celui des FF (1 400 vs 600 UM/min) permet de réduire le temps d'irradiation (*beam-on time*). Dans la présente étude, le traitement par SBRT en mode FFF s'est « virtuellement » avéré efficace, en réduisant le temps d'irradiation d'un facteur de 1,4 à 1,8 par rapport à un traitement en mode FF pour les deux balistiques (DCA et FS). D'autres études ont également confirmé le gain de temps d'irradiation en utilisant la technique FFF (Navarria et al. 2013 ; Prendergast et al. 2013 ; Lang et al. 2013). En termes de temps de traitement, l'administration de la dose est plus rapide en utilisant

la balistique DCA que FS. Le gain de temps est estimé à environ 2 minutes. En plus, si on automatise l'enchaînement des faisceaux sur la console de l'accélérateur TrueBeam STx, nous allons encore diminuer le temps de traitement de 2 minutes.

#### **4.4.4 Conclusion**

Dans cette analyse rétrospective sur 100 patients, nous avons démontré que l'utilisation des faisceaux 6MV FFF (IQ= 0.63) en routine clinique pour les traitements des cancers pulmonaires non à petites cellules, en SBRT permet d'obtenir une bonne couverture des PTV tout en procurant des gains dosimétriques sur les OARs et un temps de traitement plus court. La couverture du PTV entre deux plans FF et FFF est quasiment identique. Les faisceaux FFF apportent un bénéfice dosimétrique pour tous les patients indépendamment de la localisation tumorale. L'avantage de l'utilisation d'un faisceau FFF est la diminution de la dose périphérique influencée par une moindre transmission inter-lames permettant une meilleure protection des tissus sains.

Il s'avère que l'administration des traitements avec une balistique basée sur l'arc conformationnel dynamique (DCA) avec des faisceaux FFF est beaucoup plus rapide, avec une meilleure protection des organes à risque et un volume irradié beaucoup plus petit qu'avec la technique FS. Le temps d'administration de la dose réduit les inexactitudes du traitement dues au mouvement du patient et aux mouvements internes de la cible.

## 4.5 Contribution de l'imagerie à la dose délivrée aux OARs

Nous avons mentionné auparavant, que les traitements en SBRT sont délivrés à la tumeur avec des fortes doses en peu de séances. Ces traitements nécessitent une optimisation du volume traité, tout en limitant le taux de complications. Cela demande une délinéation précise de la tumeur et des OARs, et le positionnement précis du patient pour assurer le contrôle local de la tumeur et pour limiter l'exposition des OAR aux radiations. Pour les traitements des cancers pulmonaires en SBRT, la TDM hélicoïdale et la TDM 4D sont utilisées pendant la simulation (Lambrecht et al., 2018). Pour assurer le positionnement du patient pendant l'administration du traitement, le *cone beam CT* (kV-CBCT) est recommandée pour réduire les incertitudes dues au positionnement du patient, aux mouvements inter et intra-séances (Molitoris et al. 2018 ; Srinivasan, Mohammadi, et Shepherd 2014 ; Goyal et Kataria 2014).

Cependant, bien que l'imagerie de positionnement (kV et MV) joue un rôle important dans l'amélioration de la sécurité et de l'efficacité des traitements en SBRT, elle peut augmenter la dose aux OARs en dehors des faisceaux thérapeutiques (Ding et al. 2018 ; Guckenberger et al. 2006). L'imagerie kV peut augmenter le risque de cancers secondaires, en particulier pour les organes hors du champ de traitement (Dzierma et al. 2018 ; Zhou et al. 2018 ; Kim, Chung, et Yoon 2013). Selon le rapport d'AAPM TG 180, la dose liée à l'imagerie doit être incluse dans la planification du traitement lorsqu'elle est supérieure à 5% de la dose prescrite (Ding et al., 2018). Elle nécessite de connaître la précision du calcul et de l'administration de la dose, la proximité entre la tumeur et les OARs, les tolérances de dose pour les organes critiques, la technique de traitement et la faisabilité dans la pratique clinique pour assurer le contrôle local de la tumeur et une meilleure protection des OARs (Ding et al., 2018).

Seules trois études, deux avec le kV-CBCT et une avec le TDM 4D, ont évalué la dose d'imagerie chez les patients adultes atteints de cancers pulmonaires (Spezi et al. 2012 ; Nakamura et al. 2018 ; Yang et al. 2018). Dans notre étude, la dose d'imagerie spécifique au patient a été évaluée sur tout le traitement des cancers pulmonaires en SBRT. Cela inclus la dose délivrée pendant la simulation en utilisant la TDM hélicoïdale et la TDM 4D, et avant chaque séance de traitement, la dose délivrée par la réalisation d'un kV-CBCT. L'objectif de cette étude est d'étudier la dose reçue aux organes par l'imagerie durant les traitements des cancers pulmonaires en SBRT et d'évaluer sa contribution à la dose totale du traitement.

### 4.5.1 Méthodologie

#### 4.5.1.1 Sélection des patients

Dans cette étude rétrospective, un total de 100 patients, traités pour des tumeurs pulmonaires de petite taille ( $\leq 5$  cm) en SBRT ont été inclus. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 29.

Tableau 29. Caractéristique des patients.

| Caractéristique des patients  |                     |
|-------------------------------|---------------------|
| Nombre de patient             | 100                 |
| Age (ans)                     | 70 (38 – 90)        |
| Sexe (n ; %)                  |                     |
| Homme                         | 58 (58%)            |
| Femme                         | 42 (42%)            |
| Localisation tumorale (n ; %) |                     |
| Lobe supérieur                | 68 (68%)            |
| Lobe inférieur                | 32 (32%)            |
| Taille de la tumeur (mm)      |                     |
| Lobe supérieur                | 32 (17 – 50)        |
| Lobe inférieur                | 37 (21 – 49)        |
| Poids (kg)                    | 63,5 (39,0 – 106,0) |
| Taille (m)                    | 1,68 (1,48 – 1,86)  |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )      | 23,0 (15,2 – 35,9)  |

#### 4.5.1.2 Acquisition des données TDM et calcul de dose

Les paramètres d'acquisition au scanner, pour les tumeurs pulmonaires de petites tailles, sont décrits dans le chapitre 1.4.1.

L'évaluation de la dose au scanner avec l'index de dose CT volumique (CTDI<sub>vol</sub>) dépend notamment de la région anatomique scannée. Pour les scanners hélicoïdaux, l'acquisition a été réalisée du cartilage cricoïde à la deuxième vertèbre lombaire (Figure 48a). Tandis que, l'acquisition TDM 4D a été réalisée avec quinze coupes au-dessous et au-dessus de la tumeur (exemple dans le lobe supérieur Figure 48b) et le lobe inférieur Figure 48c).

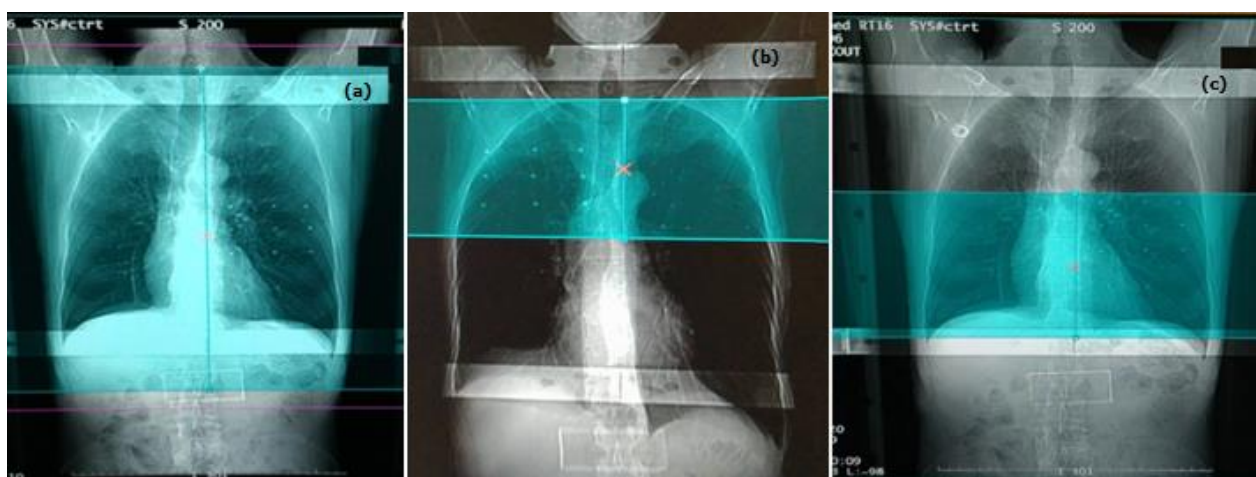


Figure 48. Zone de scan (dans la boîte bleue) pour la TDM hélicoïdale (a), l'acquisition TDM 4D pour la tumeur située dans le lobe supérieur (b) et l'acquisition TDM 4D pour la tumeur située dans le lobe inférieur (c).

Pour toutes les acquisitions TDM, le CTDIvol a été extrait automatiquement des images DICOM à l'aide de scripts maison dédiés avec le logiciel MATLAB R2020a (MathWorks, Natick, Massachusetts).

La dose aux OAR a été calculée pour chaque patient (voir les caractéristiques anatomiques des patients dans le Tableau 29) avec les paramètres de tomодensitométrie (Tableau 1), le lobe supérieur et inférieur (Figure 49) à l'aide d'un logiciel d'évaluation dosimétrique basé sur des techniques de convolution Monte-Carlo nommé NCICT (en anglais : *National Cancer Institute dosimetry system for CT*) v2.1, (NIH, Bethesda, Maryland, USA) (Lee et al., 2015). Lorsque la dose délivrée par le scanner hélicoïdal est simulée dans le logiciel NCICT, la région scannée comprend chaque fois l'ensemble du poumon (Figure 48 (a)), tandis que pour l'examen TDM 4D la dose est évaluée en respectant la région scannée, en fonction de la localisation tumorale : LS ou LI (Figure 49). La longueur de la région scannée est différente pour chaque patient (selon la taille de la tumeur) et l'habitus corporel du patient a été adapté pour chaque patient avec le logiciel NCICT grâce à des fantômes de référence adultes ICRP (en anglais : *International Commission on Radiological Protection*) (Menzel, Clement, et DeLuca 2009 ; Lee, Lamart, et Moroz 2013). Tous les paramètres scanner affichés dans le (Tableau 1) ont été intégrés dans le logiciel NCICT pour déterminer la dose délivrée aux OARs, sauf pour la modulation de courant du tube (en anglais : *Tube Current Modulation – TCM*) où la valeur moyenne des mA a été spécifiée pour chaque examen. En effet, NCICT v2.1 n'offre pas la possibilité dans l'interface utilisateur graphique (*Graphical User Interface – GUI*) de prendre en considération le mode TCM.

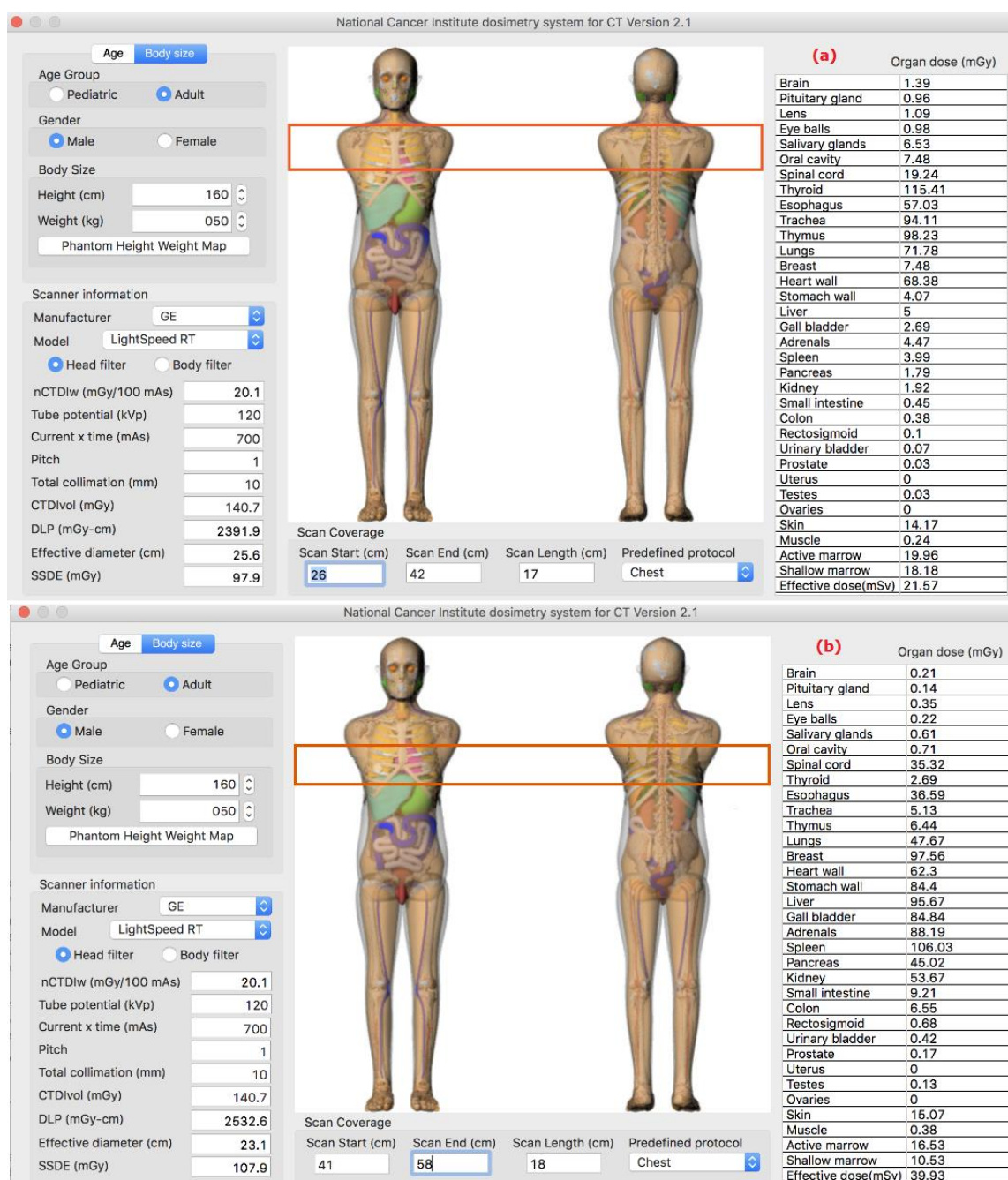


Figure 49. Logiciel de dosimétrie CT (NCICT) du National Cancer Institute, calculant la dose délivrée par une imagerie 4D-CT aux OAR dans la zone de numérisation (rectangle rouge) pour le lobe supérieur (a) et le lobe inférieur (b).

#### 4.5.1.3 Acquisition kV-CBCT et calcul de dose

Avant chaque irradiation (5 séances en moyen pour cette cohorte de patient), sur le Novalis TrueBeam STx, le positionnement du patient est vérifié à l'aide du système *On Board Imager kV-CBCT*. Les images kV-CBCT sont acquises en mode *half-fan full scan* (360°). Les paramètres kV-CBCT sont présentés dans le Tableau 30.

Tableau 30. Les paramètres kV-CBCT.

| Angle<br>d'anode | Taille de<br>champs | Type<br>de Fan | kV  | mAs | CTDI <sub>vol</sub> | Projection | Temps<br>d'exposition |
|------------------|---------------------|----------------|-----|-----|---------------------|------------|-----------------------|
| (°)              | (cm)                |                |     |     | (mGy)               |            | (s)                   |
| 14               | 20*26,5             | Half           | 125 | 270 | 4.0                 | 900        | 61                    |

Pour toutes les acquisitions kV-CBCT, l'index de dose CTDI<sub>vol</sub> a été extrait automatiquement des images DICOM à l'aide de scripts maison dédiés avec MATLAB R2020a.

La mesure du kerma dans l'air et de la couche moyenne de demi-atténuation CDA (en anglais : *Half-Value Layer* – HVL) est réalisée avec le détecteur Piranha (RTI Electronics Inc, NJ, USA). Il est fixé sur le panneau du détecteur plan par du ruban adhésif, à une distance de 150 cm. Le kerma dans l'air est mesuré en 3 positions sur le détecteur plan (haut, milieu et bas), pour les deux zones de filtre papillon (fine et épaisse).

Le programme Monte Carlo (PCXMC, v2.0, Stuk, Helsinki, Finland) est utilisé en mode *batch*, pour calculer la dose reçue aux OARs délivrée par le kV-CBCT (Tapiovaara & Siiskonen, 2008). Chaque forme corporelle du patient a été adaptée dans le logiciel PCXMC. La capture d'écran de l'interface graphique PCXMC est montrée sur la Figure 50 pour le patient le plus mince. L'exposition en rotation a été calculée en utilisant le mode *batch*.

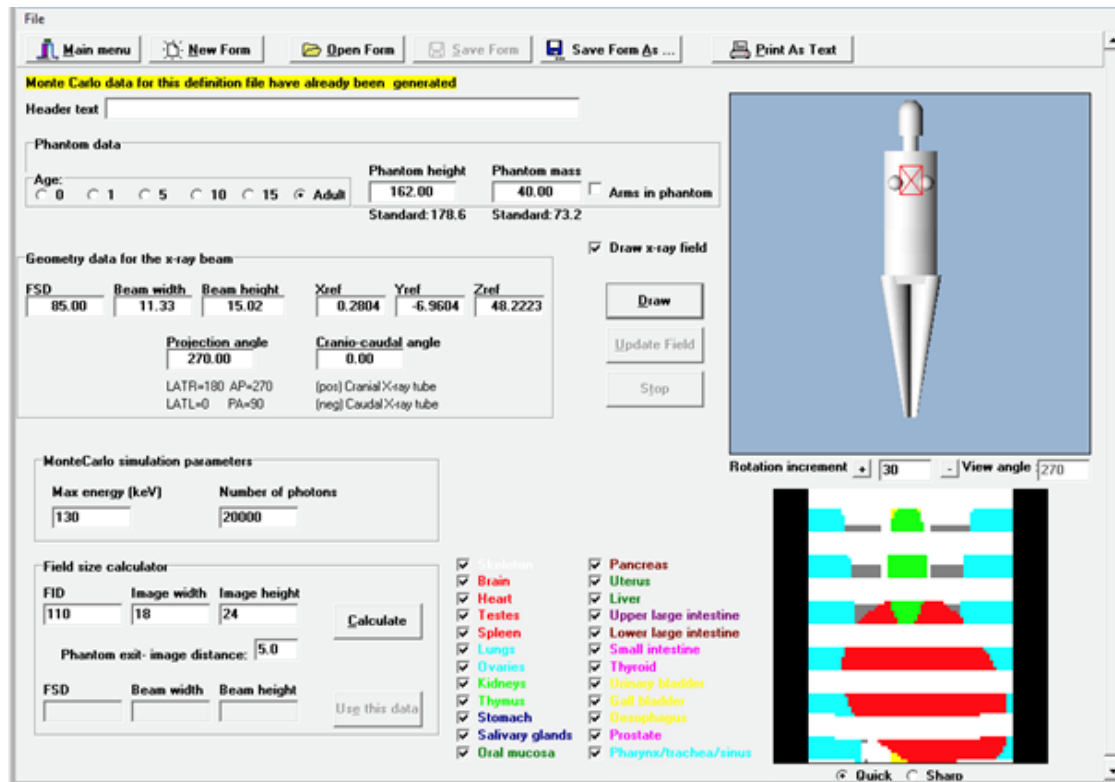


Figure 50. GUI pour la définition de l'exposition géométrique dans le logiciel PCXMC.

#### 4.5.1.4 Calcul de l'exposition totale des acquisitions d'imagerie

La dose totale d'imagerie délivrée aux OARs est la somme totale des doses délivrées aux OAR de toutes les modalités : TDM hélicoïdale, TDM 4D et kV-CBCT pendant le traitement en SBRT des cancers pulmonaires. Pour la TDM hélicoïdale et le kV-CBCT, l'évaluation de la dose a été effectuée à partir du thorax entier. La dose en TDM 4D a été évaluée à partir de la région d'intérêt scannée (rectangle rouge Figure 49), en fonction du lobe, supérieur ou inférieur.

En pratique, la dose totale d'imagerie cumule les doses provenant de deux scanners TDM hélicoïdaux, un scanner TDM 4D en mode *ciné* et 5 kV-CBCT (5 étant une valeur moyenne calculée sur l'ensemble des séances des patients).

La dose totale délivrée aux OARs a été présentée par l'Équation (10) :

$$D_t(\text{organe}_i) = (a * D_{\text{hTDM}}(\text{organe}_i)) + D_{\text{TDM 4D}}(\text{organe}_i) + (b * D_{\text{kV-CBCT}}(\text{organe}_i)) \quad \text{Équation (10)}$$

Où  $D_t$  – dose totale délivrée à l'organe d'intérêt,  $a$  – nombre de séquences TDM hélicoïdale,  $D_{\text{hTDM}}$  – dose délivrée par la TDM hélicoïdal,  $D_{\text{TDM 4D}}$  - dose délivrée avec la TDM 4D,  $b$  - nombre de séquences kV-CBCT,  $D_{\text{kV-CBCT}}$  - dose délivrée avec le kV-CBCT.

## 4.5.1.5 Planification du traitement et les contraintes aux OARs

La planification des traitements des cancers pulmonaires de petites tailles et les contraintes de la couverture du PTV sont décrites dans le chapitre 4.3.1.4. Les contraintes aux OAR sont basées sur les recommandations du rapport ICRU 91 utilisant la dose maximale ( $D_{\max}$ ) dans le Tableau 31 (Wilke et al., 2019).

Tableau 31. Les contraintes aux OARs.

| Organes         | Contraintes                        |
|-----------------|------------------------------------|
| Moelle épinière | $D_{0,1\text{ cc}} < 15\text{ Gy}$ |
| Cœur            | $D_{0,5\text{ cc}} < 30\text{ Gy}$ |
| Œsophages       | $D_{0,5\text{ cc}} < 27\text{ Gy}$ |
| Poumon-PTV      | $V_{20\text{Gy}} < 10\%$           |
|                 | $V_{16\text{Gy}} < 20\%$           |

Des HDV sont générés pour le PTV et tous les OARs. Les doses aux OARs sont évaluées en utilisant la dose moyenne ( $D_{\text{moy}}$ ) et la  $D_{\max}$ , respectivement. Les doses délivrées aux OAR ont été extraites manuellement des HDV pour les 100 patients.

## 4.5.1.6 Analyse des données

L'analyse statistique et la présentation en *violin plot* de la distribution de dose aux OARs (moelle épinière, œsophage, poumons et cœur) par la chaîne d'imagerie ont été évalués à l'aide de la version 8.1.2 de GraphPad Prism (SD, Californie, États-Unis). Pour comparer les résultats entre toutes les modalités, le test de *Kruskal Wallis* a été utilisé. La dose totale maximale délivrée par l'imagerie est comparée à la dose totale reçue en cours de traitement à l'aide du *paired t test*. Les données sont considérées comme statistiquement significatives si  $p < 0,05$ .

## 4.5.2 Résultats

Les valeurs moyennes du  $\text{CTDI}_{\text{vol}}$  sont de  $23,1 \pm 3,8\text{ mGy}$  et  $55,6 \pm 13,3\text{ mGy}$  ( $p < 0,0001$ ) lors des scanners TDM hélicoïdaux et cinématiques TDM 4D respectivement (avec un rapport de 2,4), tandis que le  $\text{CTDI}_{\text{vol}}$  du kV-CBCT est resté constant à  $4\text{ mGy}$ . La valeur moyenne du kerma dans l'air est

de  $13,8 \pm 0,3$  mGy. La CDA est de  $4,88 \pm 0,01$  mmAl et la filtration moyenne du faisceau est de  $10,12 \pm 0,01$  mmAl. La dose moyenne d'imagerie délivrée aux OARs et la dose efficace associée sont présentées dans le Tableau 32.

Tableau 32. Doses moyennes et écart-type des doses moyennes délivrées aux OARs, par les différentes modalités. Les doses totales d'imagerie ont été évalués selon différentes modalités en fonction des régions scannées.

| Technique      | Zone | Moelle épinière<br>(mGy) | Œsophage<br>(mGy) | Poumons (mGy)      | Cœur (mGy)         |
|----------------|------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| TDM hélicoïdal | TE   | $11,54 \pm 3,05$         | $21,08 \pm 4,30$  | $29,02 \pm 5,40$   | $29,40 \pm 5,76$   |
| kV-CBCT        | TE   | $7,14 \pm 1,46$          | $3,52 \pm 1,66$   | $4,50 \pm 2,11$    | $6,86 \pm 2,41$    |
| TDM 4D         | LS   | $11,80 \pm 5,40$         | $32,07 \pm 8,19$  | $46,45 \pm 12,67$  | $38,44 \pm 12,07$  |
|                | LI   | $17,77 \pm 6,64$         | $21,67 \pm 6,77$  | $30,20 \pm 9,42$   | $39,69 \pm 12,46$  |
| Total          | LS   | $74,40 \pm 15,72$        | $94,47 \pm 13,87$ | $130,14 \pm 19,19$ | $135,97 \pm 20,89$ |
|                | LI   | $77,26 \pm 16,59$        | $80,29 \pm 14,77$ | $109,57 \pm 18,67$ | $131,91 \pm 23,59$ |

Les résultats présentés dans le Tableau 32 sont tous statistiquement significatifs en comparant les doses moyennes reçues par les techniques d'imageries utilisées ( $p < 0,01$ ).

Les doses totales maximales délivrées par l'ensemble des systèmes d'imagerie sont de : 117 mGy pour la moelle épinière, 127 mGy pour l'œsophage, 176 mGy pour les poumons et 193 mGy pour le cœur.

Les doses d'imagerie les plus élevées sont délivrées au cœur 41,05 mGy avec la TDM hélicoïdale ( $p < 0,0001$ ), à la moelle épinière 9,74 mGy avec le kV-CBCT ( $p < 0,0001$ ), au poumon 83,48 mGy avec la TDM 4D dans le LS ( $p < 0,0001$ ) et au cœur 68,60 mGy avec la TDM 4D dans le LI ( $p < 0,0001$ ).

Les doses d'imagerie délivrées aux OARs (moelle épinière, œsophage, poumons et cœur) sont présentées sur la Figure 51.

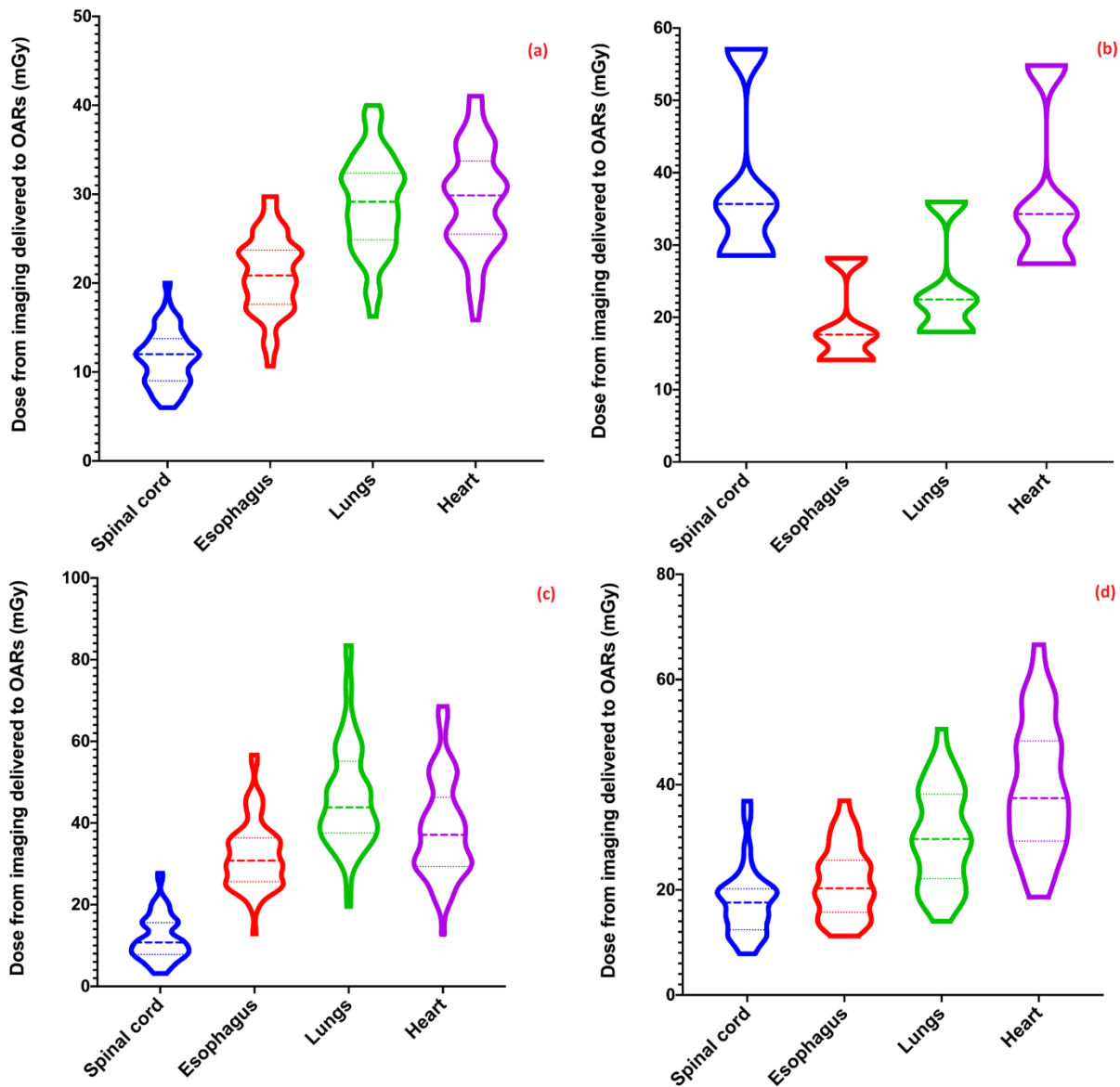


Figure 51. Graphiques des doses délivrées aux OARs évaluées à partir de la TDM hélicoïdale du thorax entier (a) ; du kV-CBCT du thorax entier (b) ; du TDM 4D dans le LS (c) ; et du TDM 4D dans le LI (d). Les lignes pointillées au milieu des graphiques indiquent les médianes et les lignes pointillées indiquent les quartiles.

La couverture du PTV pour les contraintes  $D_{98\%} > 95\%$  et  $D_{95\%} \geq 100\%$  est de  $98,5 \pm 0,6\%$  et  $100,06 \pm 1,1\%$ . Les doses moyennes ( $D_{\text{moy}}$ ) et les doses maximales ( $D_{\text{max}}$ ) délivrées aux OARs sont évaluées dans un volume de 0,1 cc pour la moelle épinière et de 0,5 cc pour le cœur et l'œsophage. Elles sont présentées en fonction des lobes LS et LI dans le Tableau 33.

Tableau 33. Valeurs moyennes des doses moyennes et doses maximales (0,1 cc pour la moelle épinière et 0,5 cc pour le cœur et l'œsophage) évaluées à partir du TPS pour la moelle épinière, l'œsophage, les poumons et le cœur, en fonction des lobes LS et LI.

| Lobe | Dose                  | Moelle épinière | Œsophage    | Poumon               |           | Cœur        |
|------|-----------------------|-----------------|-------------|----------------------|-----------|-------------|
|      |                       |                 |             | V <sub>20</sub> <10% | V16<20%   |             |
| LS   | D <sub>moy</sub> (Gy) | 1,24±0,93       | 2,84±2,42   | 3,49±1,84            |           | 0,93±1,86   |
|      | D <sub>max</sub> (Gy) | 10,19±6,31      | 14,93±11,97 | 4,62±3,13            | 6,05±3,96 | 8,74±16,18  |
| LI   | D <sub>moy</sub> (Gy) | 1,54±1,27       | 2,52±1,33   | 3,88±2,37            |           | 3,27±3,35   |
|      | D <sub>max</sub> (Gy) | 11,02±6,20      | 10,94±3,64  | 5,11±3,46            | 6,84±4,42 | 16,54±14,51 |

La comparaison des doses moyennes de traitement avec les doses moyennes totale de l'imagerie, en fonction des régions LS et LI est présentée dans le Tableau 34 avec les ratios d'écart relatif (RGR) et les valeurs p associées. Le RGR est le rapport entre la dose délivrée par l'imagerie MV et la dose délivrée par l'imagerie kV.

Tableau 34. Comparaison entre les doses moyennes de traitement et la dose moyenne totale délivrée par imagerie aux OAR en fonction des zones LS et LI avec les ratios d'écart relatif (RGR) et les valeurs p associées.

| OARs     | Lobe supérieur |            |      |         | Lobe inférieur |            |       |         |
|----------|----------------|------------|------|---------|----------------|------------|-------|---------|
|          | MV             | Imagerie   | RGR  | p       | MV             | Imagerie   | RGR   | p       |
|          | (mGy)          | (mGy)      |      |         | (mGy)          | (mGy)      |       |         |
| Moelle   | 1240±930       | 74,4±15,7  | 16,7 | <0,0001 | 11020±6200     | 77,3±16,6  | 121   | <0,0001 |
| Œsophage | 2840±2420      | 94,5±13,9  | 30,1 | <0,0001 | 10940±3640     | 80,3±14,8  | 137,6 | <0,0001 |
| Poumon   | 3490±760       | 130,1±19,2 | 26,8 | <0,0001 | 6840±4420      | 109,6±18,7 | 52,9  | <0,0001 |
| Cœur     | 930±1840       | 136,0±20,9 | 6,8  | <0,0001 | 16540±14510    | 131,9±23,6 | 106,9 | <0,0001 |

### 4.5.3 Discussion

La dose totale d'imagerie est évaluée comme la somme des doses délivrées aux OAR par deux scanners TDM hélicoïdaux, un scanner TDM 4D et cinq acquisitions kV-CBCT. La dose maximale reçue au cœur est de 193 mGy, aux poumons de 176 mGy, à l'œsophage de 127 mGy et à la moelle épinière de 117 mGy. Ces doses peuvent être négligées par rapport à la dose totale délivrée de 60 Gy lors d'un traitement en SBRT pendant les traitements des cancers pulmonaires. En effet, la dose totale d'imagerie n'a contribué qu'à hauteur de 0,3% de la dose totale de 60 Gy délivrée.

Ce résultat corrobore les données actuellement disponibles dans la littérature qui indiquent que la dose d'imagerie lors du guidage de l'image est généralement inférieure à 5% de la dose thérapeutique (Ding et Munro 2013; Stock et al. 2012 ; Nelson et Ding 2014). L'AAPM, recommande d'ailleurs que la dose totale d'imagerie soit inférieure à 5% de la dose de traitement. Il convient alors de

considérer que la dose totale d'imagerie délivrée est insuffisante pour avoir un effet sur le contrôle local de la tumeur (nécrose) et/ou les dommages aux OAR.

Cependant, comme le montre notre étude, la dose délivrée aux OARs dépend de la modalité d'imagerie. Les doses les plus élevées sont délivrées au cœur par la TDM hélicoïdale ( $p < 0,0001$ ), à la moelle épinière par la kV-CBCT ( $p < 0,0001$ ), aux poumons dans le LS par la TDM 4D ( $p < 0,0001$ ), et au cœur dans le LI par la TDM 4D ( $p < 0,0001$ ).

Comme le cœur est un organe central dans le thorax, il est l'organe le plus exposé principalement avec la TDM hélicoïdale avec un grand champ (thorax entier), la TDM 4D plutôt dans le LI.

Pour la même raison, il est également le deuxième organe le plus exposé avec le kV-CBCT (après la moelle épinière) et lors de la TDM 4D dans le LS (après les poumons). On peut observer que le cœur reçoit la dose totale maximale d'imagerie pour les 2 lobes.

La kV-CBCT délivre une dose plus élevée à la moelle épinière car la technique d'acquisition est séquentielle sans déplacement du plateau de la table, contrairement à l'acquisition par TDM hélicoïdale qui génère un déplacement du plateau de la table. Les poumons sont les plus exposés dans le LS avec la TDM 4D en raison de leur volume plus important que celui du cœur (Figure 48).

Les OAR reçoivent des doses plus élevées avec la TDM 4D qu'avec la TDM hélicoïdale. En comparant les acquisitions par TDM hélicoïdale et TDM 4D, les doses les plus élevées dans le LS ont été délivrées avec la TDM 4D à l'œsophage (32%), au poumon (33%) et au cœur (20%), tandis que la TDM hélicoïdale délivre des doses plus élevées à la moelle épinière (9%) que la TDM 4D. Dans le LI, la TDM 4D délivre à la moelle épinière des doses plus élevées (33%) que la TDM hélicoïdale, tandis que la TDM hélicoïdale délivre des doses plus élevées au cœur (20%). Une différence plus faible entre les doses reçues par l'œsophage (3%) et le poumon (2%) a été constatée en comparant la TDM hélicoïdale et la TDM 4D dans le LI. Ces différences de doses entre plusieurs modalités pourraient s'expliquer par le fait que la TDM hélicoïdale est effectuée sur le thorax entier, alors que la TDM 4D affecte une zone « limitée » en fonction de la localisation de la tumeur dans les LS et LI (Figure 48). Dans l'étude de Yang et al., les doses aux OARs sont comparées entre la TDM hélicoïdale et la TDM 4D (Yang et al., 2018). Ils ont rapporté que la TDM 4D délivrait les doses les plus élevées aux OARs par rapport à la TDM hélicoïdale : cœur 103,0 vs. 8,0 mGy ; poumons bilatéraux 94,6 vs. 7,1 mGy ; moelle épinière 94,2 vs. 7,4 mGy ; œsophage 103,7 vs. 7,9 mGy. Contrairement à l'étude de Yang et al., nous avons observé que les doses les plus élevées sont délivrées aux OARs par la TDM hélicoïdale (de 1,5 à 3,5 fois), alors que la TDM 4D délivre des doses plus faibles aux OARs (de 2 à 5 fois). Ces différences de doses peuvent s'expliquer par les caractéristiques des scanners

TDM, des paramètres d'acquisition des TDM hélicoïdales et 4D (kV, charge, épaisseur de coupes) et surtout de la longueur des régions imagées, notamment en TDM 4D.

En comparant la TDM hélicoïdale au kV-CBCT, les doses délivrées aux OARs sont plus élevées en TDM hélicoïdale : 1,7 fois à la moelle épinière, 5,9 fois à l'œsophage, 6,5 fois aux poumons, 4,4 fois au cœur.

Spezi et al. ont évalué les doses délivrées aux poumons et à la moelle épinière, pour six patients, imagés avec un CBCT thoracique sur un accélérateur linéaire Elekta Synergy (Elekta, Crawley, UK) (Spezi et al., 2012). Ils ont rapporté que les doses délivrées aux poumons et à la moelle épinière étaient inférieures à 40 et 50 mGy respectivement. Dans l'étude de Nakamura et al., les doses moyennes d'imagerie sont inférieures à 26 mGy pour les tissus mous (tels que le poumon, la moelle épinière et le cœur) à partir de scans 3D-CBCT pour neuf patients atteints de cancers pulmonaires (Nakamura et al., 2018). Ces mêmes OARs ont reçu des doses moyennes légèrement plus élevées dans des études précédentes en raison de différences entre les paramètres d'acquisition d'imagerie et ceux de notre étude.

Malgré ces données comparatives, notre étude est limitée par le logiciel de calcul dosimétrique d'imagerie, car seule la dose moyenne est disponible. De plus il s'agit de dose sur fantôme qui ne sont pas les vrais patients. Ainsi, les doses thérapeutiques ont été comparées à la dose d'imagerie par des valeurs moyennes au lieu de valeurs maximales, parce que les logiciels commerciaux de simulation dosimétrique d'imagerie ne permettent pas aux utilisateurs de calculer la dose sur chaque voxel du fantôme.

D'un point de vue biologique, les effets radiques sur les organes exposés à basse énergie (kV) et à haute énergie (MV) sont différents en raison du flux et du parcours des électrons secondaires. Dans le domaine de l'imagerie diagnostique, le parcours des électrons secondaires est court. Avec un faisceau de photons de l'ordre du mégavoltage, la portée des électrons secondaires augmente. Cela conduit à des régions de *build-up* qui ne sont pas à l'équilibre électronique, ce qui augmente le risque biologique (Murphy MJ, 2007).

#### 4.5.4 Conclusion

En conclusion, la dose délivrée aux OARs est plus élevée en utilisant la TDM 4D que les autres modalités d'imagerie et dépend du volume imagé et de la localisation de la tumeur. La dose totale maximale d'imagerie représente 0,3% de la dose totale délivrée en traitement des cancers pulmonaires par SBRT. Elle est très inférieure au seuil recommandé par l'AAPM (5%) et ne doit pas être incluse

dans la planification du traitement.

**Remarque :** *Le rôle des physiciens médicaux et des médecins est de délivrer la dose nécessaire pour attendre l'objectif clinique. Mais en imagerie, le rôle des physicien médicaux est minimiser autant que possible l'exposition aux rayonnements des TDM et/ou TDM 4D.*

*La réalisation d'un nombre d'images diagnostique suffisant va certes apporter des doses faibles sur de grands volumes de tissu mais va aussi permettre de réduire les incertitudes de positionnement. Ainsi, des doses très élevées délivrées hors du PTV seront évitées, réduisant le volume irradié et les toxicités potentielles.*

*Il est recommandé de bien rédiger les protocoles institutionnels et de les adapter régulièrement en fonction du retour d'expérience. Ces recommandations devront prendre en compte : l'état général du patient, ses comorbidités associées, le rythme respiratoire et la technique de traitement choisie afin de limiter les doses liées à l'imagerie et d'assurer la prise en charge de traitement la plus adaptée.*

# 5

## TRAITEMENT EN MODE GATING RESPIRATOIRE EN PRESENCE DE RESPIRATIONS REGULIERES ET IRREGULIERES

Dans ce chapitre, nous avons évalué la réponse de l'accélérateur linéaire (TrueBeam, Varian) pour des traitements en mode *gating* respiratoire pour des schémas de respiration réguliers et irréguliers sur des fantômes anthropomorphiques et commerciaux.

Cette approche doit nous permettre d'optimiser les paramètres de la machine pour une meilleure prise en charge des patients traités. Les modes *gating* respiratoire en phase et en amplitude vont être comparés suivant les rythmes respiratoires observés sur la cohorte de patients ayant des cancers pulmonaires de petite taille et traités en SBRT et pour laquelle le mouvement des tumeurs a été étudié. Concernant l'aspect dosimétrique, nous avons évalué plusieurs détecteurs, afin de trouver celui ou ceux qui sont le(s) plus pertinent(s) en fonction des balistiques des faisceaux et du milieu étudié.

Plusieurs configurations cliniques, techniques et matérielles sont étudiées :

- 1) Avec le fantôme Varian modifié et un volume fait maison en respiration régulière
  - a) Les mesures sont faites avec des films GafChromic EBT 3,
  - b) Les mesures sont faites avec trois détecteurs de marque PTW : la chambre d'ionisation Semiflex 0,3 cc, la chambre d'ionisation PinPoint 0,016cc et le détecteur micro Diamant,
- 2) Avec le fantôme QUASAR en respiration régulière et irrégulière
  - a) Les mesures statiques sont faites dans l'explorateur de faisceau « Blue Phantom » avec trois détecteurs de marque PTW : la chambre d'ionisation Farmer 0,6 cc, la chambre d'ionisation PinPoint 0,016cc et le détecteur micro Diamant, en respiration régulière,
  - b) Les mesures dynamiques sont faites dans le fantôme « QUASAR » avec la chambre d'ionisation PinPoint 0,016 cc et le film GafChromic EBT 3 en respiration régulière et irrégulière.

## 5.1 Traitement en mode *gating* respiratoire avec une respiration régulière en utilisant les fantômes fait maison

Pour reproduire les mouvements et les vitesses observées sur les cas cliniques, nous avons développé des fantômes mécaniques reproduisant les milieux (thoraciques) et des lésions de densités différentes. Ces fantômes mécaniques (respiration régulière et irrégulière) sont commandés par une électronique qui est capable de simuler différentes périodes et amplitudes respiratoires et de modifier la fréquence et l'amplitude des cycles en cours de traitement. Cette mise au point de fantômes est nécessaire pour évaluer la capacité de l'accélérateur à délivrer précisément la dose durant les cycles respiratoires cliniques. Certaines études suggèrent le développement de fantômes « fait maison » avec différentes densités (similaires à la densité du corps humain) pour simuler un traitement réel (Gurjar, Paliwal, et Mishra 2017; Lee et al. 2019 ; Savanović et al. 2019). Les mesures dans ces conditions « réelles » doivent être évaluées avec des détecteurs qui sont adaptés en fonction de l'énergie, des types (FF ou FFF), et des dimensions des faisceaux (petits ou grands faisceaux).

Les fantômes commerciaux ont souvent des densités homogènes sur de grands volumes, ce qui n'est pas le cas du corps humain, et notamment dans la région du thorax où les volumes ont des densités très hétérogènes (Senthilkumar, 2014).

Dans cette étude, l'un des fantômes thoraciques est développé afin de mesurer la dose avec le film Gafchromic EBT 3, et deux autres fantômes sont développés pour mesurer la dose ponctuellement avec 3 détecteurs.

Nous allons mesurer des doses absolues dans des faisceaux de 6 MV FFF de  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  dans un milieu de densités différent de celui de l'eau ou du PMMA. Le choix de 3 détecteurs provient du fait que nous irradiions avec des faisceaux FFF des cibles dans un fantôme thoracique « fait maison » avec des mini faisceaux dans un milieu où le manque d'équilibre électronique influence la mesure. (Budgell et al., 2016) ont souligné l'importance d'utiliser des détecteurs adaptés à la taille des faisceaux.

Ces 3 détecteurs sont utilisés dans les conditions différents en radiothérapie. La chambre d'ionisation Semiflex étalonnée par le laboratoire d'étalonnage primaire est utilisée comme chambre de référence pour la mesure du débit de dose de l'accélérateur mais son volume de 0,3 cc peut s'avérer trop grand pour des mesures dans des faisceaux FFF inférieurs à  $4 \times 4 \text{ cm}^2$ . La chambre d'ionisation PinPoint est recommandée pour des mesures dans les mini faisceaux comme le détecteur micro Diamant. Cependant la géométrie de ce dernier nécessitant un positionnement vertical de la diode peut s'avérer

difficile pour des mesures dans un fantôme.

### 5.1.1 Méthodologie

La forme et l'amplitude de la courbe respiratoire dépend de la respiration du patient (Yoganathan et al., 2017). La respiration du patient peut être régulière et irrégulière, comme nous avons vu dans le chapitre 4.2. Nous nous sommes d'abord intéressés aux patients ayant une respiration régulière (Figure 52a).

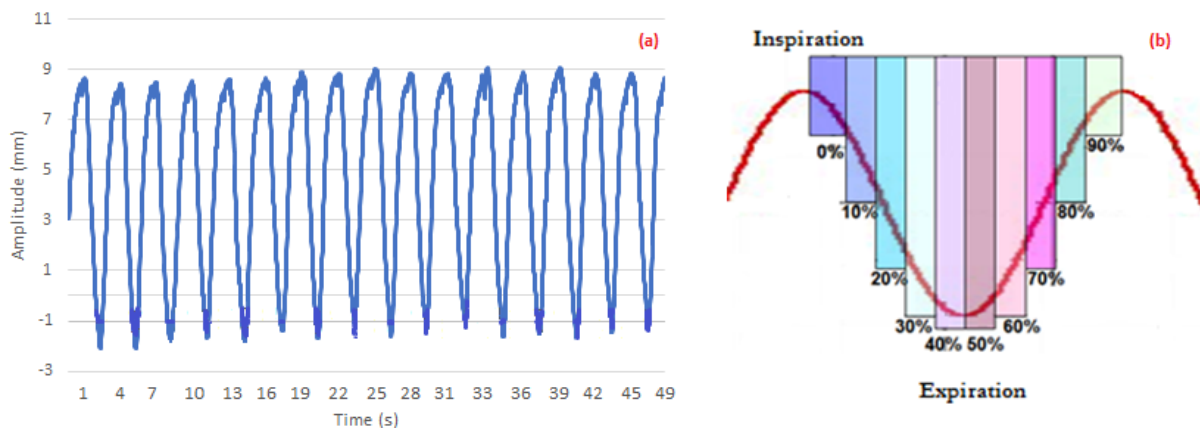


Figure 52. Courbe respiratoire avec des cycles réguliers (a), et divisé en dix phases équidistantes (b).

La Figure 52a, représente une courbe respiratoire d'un patient particulier avec une respiration régulière (effectuée lors de l'acquisition TDM 4D) et extraite du système RPM version 1.7.

#### 5.1.1.1 Modification du fantôme à respiration circulaire Varian

Le sens du mouvement du fantôme à respiration circulaire est orienté dans une direction, antéro-postérieure ou z – direction (Figure 53 a). Pour simuler à la fois l'amplitude respiratoire et le mouvement tumoral, nous avons besoin de deux systèmes synchronisés. Pour cela, nous avons modifié le fantôme à respiration circulaire :

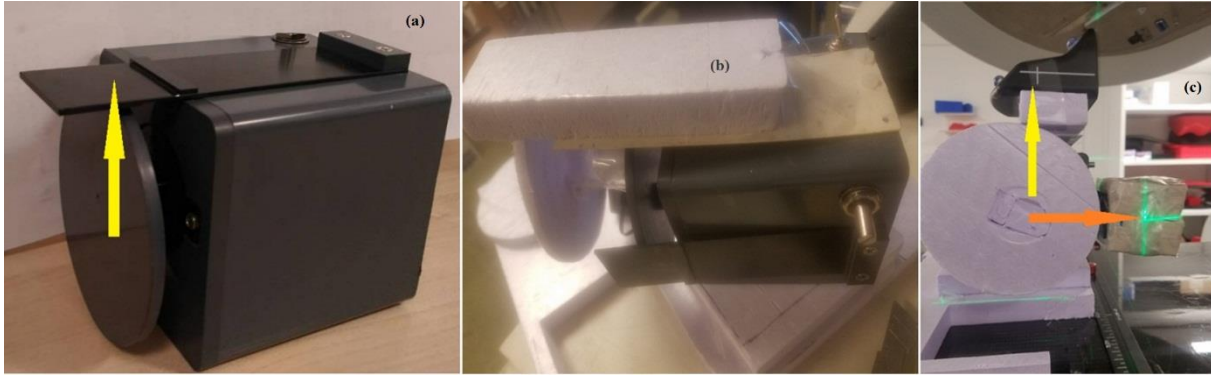


Figure 53. Adaptation du fantôme à respiration circulaire. Le fantôme effectue un mouvement dans la direction antéropostérieure ou z-direction, indiqué par une flèche jaune (a). Un autre disque asservi au disque initial et une autre plate-forme positionnée à  $90^\circ$  à partir de la plate-forme initiale sont ajoutés (b), pour simuler une amplitude respiratoire régulière dans la direction AP (flèche jaune) et un mouvement de la tumeur dans la direction CC (flèche orange) (c).

- Une modification physique qui consiste à associer un second disque et asservie au premier, et une seconde plate-forme positionnée à  $90^\circ$  par rapport à la plate-forme initial (Figure 53b).
- Une modification électronique est effectuée en ajoutant un potentiomètre de dix tours ( $10\text{ k}\Omega$ ) et un d'adaptateur variable transformant la tension alternative de  $220\text{ V}$  en tension continue de  $3$  à  $12\text{ V}$ , afin d'augmenter la puissance et la fréquence de mouvement de la plate-forme (Figure 54a et Figure 54b). Cette modification permet ainsi d'adapter l'amplitude du mouvement tumoral, l'amplitude respiratoire et la période du cycle respiratoire.

Ces modifications ont permis de créer une simulation synchronisée entre le mouvement du bloc marqueur dans la direction AP (z – direction), et le mouvement tumoral dans la direction CC, pour une respiration régulière (Figure 53 c). Elle sera utilisée pour évaluer la qualité des irradiations sur cible mobile pour les deux modes (phase et amplitude).

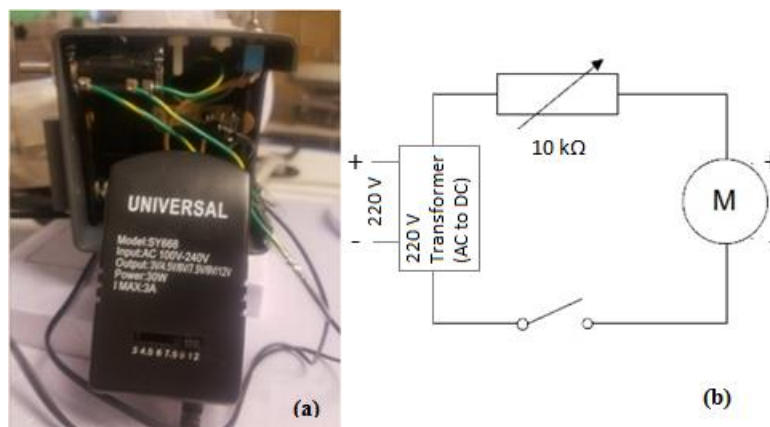


Figure 54. Modification électronique (a) du fantôme à respiration circulaire afin de varier la vitesse de rotation du disque et la puissance, avec la présentation schématique du circuit électronique correspondant (b).

### 5.1.1.2 Les fantômes « cibles »

Deux fantômes cibles sont développés afin de recevoir des films EBT 3 et différentes chambres d'ionisation.

#### a) Fantôme « cible cubique »

Pour mesurer la distribution de dose par films EBT 3, un fantôme cible cubique a été fabriqué. Il est composé de fibres minérales de densité moyenne  $0,34 \text{ g/cm}^3$ , qui correspondent à la densité moyenne du poumon trouvé chez nos patients. A l'intérieur est inséré un volume cible comprenant deux demi-sphères de 26 mm. La cible (composée de 2 demi-sphères) est fabriquée en copolymère de méthacrylate de méthyle, le Palavit, de densité  $1,32 \text{ g/cm}^3$ . Le film EBT 3 est inséré dans le volume cible GTV et ajusté à sa section, afin de pouvoir mesurer les doses délivrées au GTV (Figure 58).



Figure 55. Volume traité représenté par une cible (deux demi-sphères, à gauche et à droite) dans un cube en fibres minérales. Le film EBT 3 (cercle noir au milieu) est inséré dans la cible.

#### b) Les fantômes « cibles sphériques »

Ils sont développés pour l'étude dosimétrique utilisant des chambres d'ionisations. Les deux cibles fabriquées sont les sphères de diamètre 35 mm en copolymère de méthacrylate de méthyle, (Palavit), de densité  $1,32 \text{ g/cm}^3$  (elles correspondent à la valeur moyenne des diamètres des tumeurs observées chez 100 patients traités en SBRT (Figure 56)). Une cible est adaptée à la forme de la chambre d'ionisation Pin point et une cible est adaptée à la chambre d'ionisation Semiflex et au détecteur micro Diamant de 7 mm de diamètre. Un tube en plastique de 10 mm a été fixé à la cible (Figure 56b), permettant l'insertion des détecteurs à l'intérieur de la cible pour mesurer la dose délivrée. Pour assurer l'équilibre électronique, un

gel échographique est utilisé pour combler l'espace entre le détecteur et l'intérieur de la cible. Ensuite, le volume traité est recouvert de vinyle stretch dont la densité moyenne est de  $0,64 \text{ g/cm}^3$  et de fibres minérales de densité moyenne de  $0,34 \text{ g/cm}^3$ . Enfin, le volume traité est recouvert d'un bolus de 0,5 cm d'épaisseur, de densité moyenne  $1 \text{ g/cm}^3$  (Figure 56b).



Figure 56. Volume cible avec l'insert de la chambre d'ionisation PinPoint (a) et le volume traité (b)

Ces fantômes sont fixés sur la plate-forme du fantôme à respiration circulaire adaptée pour effectuer un mouvement dans la direction CC. Ils sont adaptés aux densités trouvées chez les patients ayant des cancers pulmonaires, traités en SBRT dans le service d'Oncologie-Radiothérapie de l'hôpital Tenon. Ce qui n'est pas le cas avec les fantômes commerciaux.

### Les moyens de mesure

Les mesures de doses en modes phase et amplitude, sont réalisées à l'aide de film EBT 3 (Ashland Specialty Ingredients G.P., Bridgewater, NJ, USA) et 3 détecteurs :

- la chambre Semiflex (PTW-Freiburg, type 31013),
- la chambre PinPoint (PTW-Freiburg, type 31016)
- le détecteur micro Diamant (PTW-Freiburg, type 60019)).

#### 5.1.1.3 Film EBT 3

Les films utilisés ici sont les films EBT 3 (*External Beam Therapy*). Ils sont composés d'une couche active de  $28 \mu\text{m}$  et de deux couches (sensitive layer) de  $120 \mu\text{m}$  chacune (Figure 57).

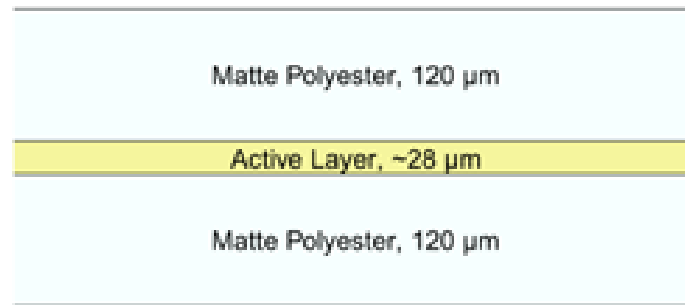


Figure 57. Coupe d'un film EBT 3

La couche active est composée de monomères qui polymérisent sous l'effet de l'irradiation et entraînent un changement de propriétés optiques du film. Ces modifications optiques sont d'autant plus importantes que la dose est importante et la modification de l'absorption de la couche active est la plus marquée pour les longueurs d'onde dans le rouge. Il est à noter que la structure des films EBT 3 est symétrique, permettant ainsi s'affranchir de la dépendance dans l'orientation du film lors du scan. Les films EBT 3 sont donnés par le constructeur pour mesurer dans une gamme de 10 mGy à 40 Gy.

#### 5.1.1.4 Les détecteurs

Dans le domaine médical, la détection des rayonnements repose principalement sur trois principes de mesure, réalisés par trois types de détecteurs différents : la chambre d'ionisation, le détecteur à diode de silicium et le détecteur à diode de diamant synthétique.

La chambre d'ionisation 31013 Semiflex est idéale pour des mesures de doses précises, augmentant le niveau de signal et la résolution spatiale le long de l'axe de la chambre. La chambre d'ionisation 31016 PinPoint est recommandée pour des mesures de dose dans les petits champs, mais peut également être utilisée pour les mesures dans les grands champs, en raison du temps de collecte des ions court et d'un faible effet de polarité.

Le détecteur micro Diamant est constitué d'un volume sensible équivalent tissu de  $0,004 \text{ mm}^3$  en diamant synthétique. Un détecteur à semi-conducteur en silicium ou en diamant synthétique se compose d'un disque de silicium en couches avec des fils de contact avec l'instrument de mesure. Celui-ci est encastré horizontalement ou verticalement dans un matériau de protection et/ou matériau de *build-up*, selon l'application prévue (Musolino, 2001).

Ces trois détecteurs sont présentés sur la (Figure 58).



Figure 58. Détecteurs utilisés pour mesurer la dose délivrée sur la cible mobile : La chambre d'ionisation Semiflex (a), PinPoint (b) et le détecteur micro Diamant (c)

Les caractéristiques des trois détecteurs de marque PTW sont présentées dans le Tableau 35.

Tableau 35. Caractéristiques des détecteurs PTW.

| Paramètres                         | Semiflex        | PinPoint        | micro Diamant |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Référence                          | 31013           | 31016           | 60019         |
| Rayon (mm)                         | 2,75            | 1,45            | 1,1           |
| Longueur (mm)                      | 16,25           | 2,90            | 45,50         |
| Volume sensible (mm <sup>3</sup> ) | 300             | 16              | 0,004         |
| Paroi du volume sensible           | 0,55 (PMMA)     | 0,57 (PMMA)     | 0,3 (RW3)     |
| (mm)                               | 0,15 (graphite) | 0,09 (graphite) | 0,6 (Epoxy)   |

La charge collectée par le détecteur est mesurée avec un électromètre de type UNIDOS (PTW), connecté au détecteur. La dose absorbée dans l'eau, pour les faisceaux de photons de haute énergie, est calculée à l'aide de l'Équation (11), proposée dans le rapport de l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) TRS 398 (Musolino, 2001) :

$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} \quad \text{Équation (11)}$$

Où  $D_w$  est la dose absorbée dans l'eau,  $N_{D,w,Q_0}$  est le facteur d'étalonnage de la dose absorbée dans l'eau pour un faisceau de qualité  $Q_0$  ( $^{60}\text{Co}$ ),  $k_{Q,Q_0}$  est le facteur de correction de la différence entre la

réponse de la chambre d'ionisation à la qualité de référence du faisceau  $Q_0$  et à la qualité réelle du faisceau de l'utilisateur  $Q$ .  $M_Q$  est la lecture de l'électromètre corrigée de facteurs caractéristiques de la qualité du faisceau  $Q$  et des caractéristiques de la chambre d'ionisation. La lecture corrigée  $M_{corr}$  est influencée par plusieurs paramètres, calculés à partir de la lecture non corrigée  $M_{uncorr}$  et de la lecture sans rayonnement  $M_0$  à l'aide de l'Équation (12) :

$$M_{corr} = (M_{uncorr} - M_0) k_{rec} k_{TP} k_{pol} \quad \text{Équation (12)}$$

Où  $k_{rec}$  est le facteur de correction correspondant à la recombinaison des ions,  $k_{TP}$  est le facteur de correction de la température et de la pression,  $k_{pol}$  est le facteur de correction de la polarité.

Les valeurs des facteurs de correction et du facteur d'étalonnage sont présentés dans le Tableau 36, en fonction des détecteurs utilisés.

Tableau 36. Facteur de correction utilisé pour calculer la dose délivrée pour une tension de 400V pour les chambres d'ionisation et de 0 V pour le détecteur micro Diamant,  $k_{rec}$  – facteur de correction correspondant à la recombinaison des ions,  $k_{QQ_0}$  – facteur de correction pour la différence entre la réponse de la chambre d'ionisation à la qualité de référence du faisceau  $Q_0$  et la qualité réelle de l'utilisateur  $Q$ , \* - la valeur a été obtenue par une procédure de calibration croisée, en utilisant la chambre d'ionisation PinPoint

| Facteur                      | Semiflex | PinPoint | micro Diamant |
|------------------------------|----------|----------|---------------|
| Facteur d'étalonnage (Gy/nc) | 0,09418  | 2,4745   | 0,75218*      |
| $k_{rec}$                    | 1,005    | 1,002    | /             |
| $k_{QQ_0}$                   | 0,996    | 0,997    | /             |

Le facteur d'étalonnage du détecteur micro Diamant est déterminé au moyen d'une procédure d'étalonnage croisée avec une chambre d'ionisation PinPoint donnée par l'Équation (13):

$$N_{D,w,Q_{cross}}^x = \frac{M_{Q_{cross}}^{PinPoint}}{M_{Q_{cross}}^x} N_{D,w,Q_0}^{PinPoint} k_{Q_{cross},Q_0}^{PinPoint} \quad \text{Équation (13)}$$

Où  $M_{Q_{cross}}^{PinPoint}$  et  $M_{Q_{cross}}^x$  sont les lectures de dose de la chambre PinPoint et de la chambre en cours d'étalonnage, respectivement, corrigées pour les grandeurs d'influence, la température et la pression et la recombinaison des ions. L'effet de polarité  $k_{pol} = 1$  est spécifié dans le certificat d'étalonnage

du détecteur.  $N_{D,w,Q_0}^{PinPoint}$  est le facteur d'étalonnage exprimé en terme de dose absorbée dans l'eau pour la chambre PinPoint à la qualité  $Q_0$  et  $k_{Q_{cross},Q_0}^{PinPoint}$  est le facteur de correction de la qualité du faisceau pour la chambre PinPoint (Musolino, 2001).

### Mesure de l'écart de dose

Les mesures faites avec les détecteurs suivant le protocole AIEA TRS 398 sont comparées aux calculs faits sur le TPS. L'écart de dose est calculé à l'aide de l'Équation (14) :

$$\%Difference = \frac{Measured\ dose - Calculated\ dose}{Calculated\ dose} \times 100 \quad \text{Équation (14)}$$

#### 5.1.1.5 Acquisition des données

Les paramètres d'acquisition au scanner, pour les tumeurs pulmonaires de petites tailles, sont décrits dans le chapitre 1.4.1.

#### 5.1.1.6 Délinéation

Afin de réduire les incertitudes, nous avons déterminé des phases stables dans le mouvement du GTV sur les images TDM 4D.

La délinéation du GTV a été réalisée sur la phase 50% à la fin de l'expiration. Pour tenir compte de la déformation tumorale et/ou de l'instabilité tumorale entre les phases les plus stables, un volume IGTV est créé en prenant en compte le mouvement observé entre les phases 30 et 60%. Un PTV est créé à partir de l'IGTV en ajoutant une marge isotrope de 3 mm.

#### 5.1.1.7 Planification du traitement

Le traitement est réalisé par archthérapie dynamique avec des faisceaux de 6 MV FF et 6 MV FFF, qui traitent le « fantôme cible » porté par le fantôme à respiration circulaire modifié (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA).

Les traitements sont planifiés avec deux DCA partiels entre 0° à 179,9° avec une collimation adaptée tous les 5°. La dose est calculée en utilisant l'algorithme CCC avec une grille de calcul de 2 mm. La dose prescrite est de 60 Gy au PTV en quatre séances de 15 Gy, sur l'isodose de prescription 80%.

- a) **Etude avec les films EBT 3** : Le traitement est planifié avec le TPS Pinnacle 9.10 sur la phase 50%. Un champ de traitement de  $5 \times 5 \text{ cm}^2$ , correspondant à la valeur médiane des champs de traitement évalués pour 100 patients traités en SBRT, est défini par le MLC avec les mâchoires en regard afin de réduire les fuites entre les lames. La dose planifiée au GTV mobile est de 16,21 Gy par séance délivrée avec 890 UM avec une énergie de 6 MV FF et un débit de dose de 600 MU/min.
  
- b) **Etude avec les détecteurs** : La planification du traitement est effectuée séparément pour l'ensemble du cycle respiratoire (de 2 à 7 s) et pour les deux modes, phase-gated et amplitude-gated (12 plans de traitement par volume traité, soit au total 24 plans de traitement). Le traitement est planifié avec le TPS Pinnacle 16.2. La taille du champ de traitement est de  $4 \times 4 \text{ cm}^2$ . L'énergie 6 MV FFF est utilisée avec un débit de dose de 1400 MU/min.

#### 5.1.1.8 Administration du traitement

Le traitement est délivré sur l'accélérateur linéaire TrueBeam Novalis STx (Varian). L'irradiation est déclenchée sur la cible en mode phase ou en mode amplitude. L'irradiation des films EBT3 est réalisée sur une seule séance de 15 Gy (par rapport aux 60 Gy prescrits) permettant de rester dans la plage de sensibilité du film EBT 3, et en évitant à la machine de longues mesures. Pour assurer la stabilité de la tumeur dans la fenêtre prédéterminée de *gating*, le mode *Ciné* est activé pour observer et suivre la position de la cible durant l'administration du traitement.

Nous avons introduit les caractéristiques des données respiratoires des patients pour évaluer la capacité de l'accélérateur à délivrer précisément la dose à la cible mobile.

Dans un groupe de 80 patients, nous avons constaté que 46 (58%) avaient une respiration irrégulière, tandis que 34 (42%) avaient une respiration régulière. Leur amplitude respiratoire variait de 15 à 22 mm avec un cycle respiratoire médian de 4,3 (2,6-8,2) s. L'amplitude du mouvement de la cible trouvée chez nos patients était de 5 à 25 mm.

Pour le mode phase, quatre phases sont utilisées, généralement situées à la fin d'expiration, entre les phases 30% et 60%. En mode amplitude, les traitements sont délivrés dans une fenêtre de *gating* basée sur l'amplitude respiratoire de 7 (6 - 8) mm, ce qui correspond à un tiers des amplitudes respiratoires observées dans la cohorte de patients (de 15 à 22 mm). Le cycle respiratoire variait de 2 à 8 s, en fonction des patients.

- a) Pour l'étude avec les films, quatre-vingts plans de traitement, 40 en mode phase et 40 en mode amplitude ont été délivrés, afin de comparer les doses reçues entre les deux modes.
- b) Les traitements sont délivrés dix fois pour chaque période respiratoire, de 2 à 7 s, pour les deux modalités (au total 240 arcs par détecteur), dans le but d'évaluer la précision, la stabilité et la répétabilité des mesures avec 3 détecteurs.

Pour comparer les modes de *gating* nous avons mesuré :

- La dose délivrée à la cible mobile,
- Le facteur d'utilisation du faisceau, qui est le temps utile où le faisceau est activé,
- Le temps d'administration du traitement,
- L'angle parcouru du bras,
- Le nombre d'unité moniteur,
- Et évaluer la largeur de la fenêtre de *gating*.

#### 5.1.1.9 Analyse des films

Le film EBT 3 inséré à l'intérieur de la cible est exposé en mode phase et amplitude. La dose délivrée au film EBT 3 a été analysée entre 24 h à 48 h après l'irradiation. Les films sont numérisés sur le scanner couleur Epson 11000XL (Seiko Epson Corporation, Nagano, Japan) et analysés avec le logiciel Film QA Pro. Les doses minimales, médianes et maximales délivrées à la cible mobile ont été évaluées.

#### 5.1.1.10 Analyse des données

Les analyses de gamma index sont effectuées avec une tolérance en dose ( $r$ ) et en distance ( $d$ ) (Équation (15)) et avec un seuil de 10% du maximum.

$$\gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{(r_m - r_c)^2}{\delta r_m^2} + \frac{(d_m - d_c)^2}{\delta d_m^2}} < 1 \quad \text{Équation (15)}$$

Où  $\delta r_m$  – critère de distance,  $\delta d_m$  - critère de différence de dose,  $m$  – dose mesurée,  $c$  – dose calculée.

L'analyse statistique des doses délivrées en mode phase et amplitude est évaluée à l'aide de l'algorithme de statistique GraphPad Prism (SD, Californie, USA), version 7. La dose calculée est comparée à l'aide du TPS, entre les modes phase et amplitude, en utilisant le *Student t-test*. La dose délivrée est comparée entre les modes phase et amplitude, en utilisant une analyse multivariée. Les paramètres d'administration du traitement, tels que le temps de traitement, l'angle parcouru du bras par cycle et le facteur d'utilisation du faisceau, sont comparés entre les modes phase et amplitude à l'aide de *student t-test*. Les données sont considérées comme statistiquement significatives pour  $p < 0,05$ .

## 5.1.2 Résultats

### 5.1.2.1 Mesures réalisées avec les films EBT 3

Le Tableau 37 présente et compare les valeurs médianes des paramètres du traitement pour les 2 modes phase et amplitude.

Tableau 37. Comparaison entre les modes phase et amplitude

| Paramètres                      | Phase                 | Amplitude             | p       |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| Dose (Gy)                       | 15,97 (13,04 – 17,50) | 16,41 (13,82 – 17,99) | <0,0001 |
| Temps (s)                       | 1587 (1353 – 1942)    | 801 (712 – 926)       | <0,0001 |
| Facteur d'utilisation (%)       | 30 (26 – 32)          | 54 (43 – 78)          | <0,0001 |
| Angle bras parcouru (°)         | 2 (1,2 – 3)           | 4 (3 – 6)             | <0,0001 |
| (UM) / fenêtre de <i>gating</i> | 8 (6 – 13)            | 20 (12 – 32)          | <0,0001 |

Les changements d'amplitude respiratoire et de période du cycle respiratoire (de 2 à 8 s), augmentent le facteur d'utilisation du faisceau ( $30 \pm 4\%$  vs  $59 \pm 12\%$ ), influençant le temps de traitement ( $1664 \pm 202$  s vs  $823 \pm 79$  s), en particulier la différence d'angulation du bras ( $2 \pm 1^\circ$  vs  $5 \pm 1^\circ$ ) et le nombre d'UM ( $10 \pm 3$  UM vs  $24 \pm 7$  UM) par fenêtre de *gating*, en comparant les modes phase et amplitude.

Le facteur d'utilisation du faisceau entre les modes phase et amplitude est représenté par une plage d'utilisation jaune sur la courbe respiratoire (Figure 59).

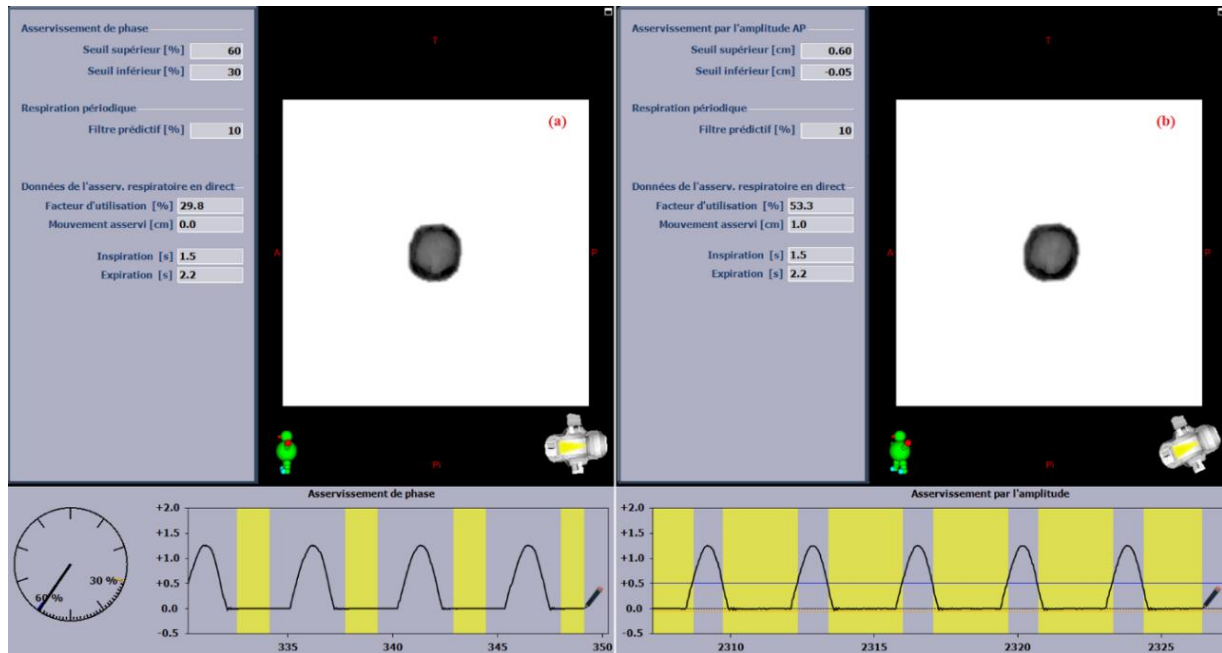


Figure 59. Comparaison du facteur d'utilisation du faisceau entre les modes *phase-gated* (a) et *amplitude-gated* (b).

En choisissant une amplitude respiratoire de 8 mm, nous obtenons un facteur d'utilisation du faisceau de 53,3% en mode amplitude, qui est plus important que celui obtenu en mode phase 29,8% (phases 30% et 60%), pour la même période respiratoire de 2,7 s (Figure 59).

La couverture de la cible par le faisceau est observée dans la fenêtre prédéterminée de *gating* (30%-60%), pour la période respiratoire (3,7 s). Dans ce cas, la cible reste au milieu de la fenêtre de *gating* (Figure 60a).

Si la fenêtre « adéquate » n'est pas respectée ou si la cible est décalée de 3 mm de l'isocentre par exemple, nous observons sur la Figure 60b un mouvement de la tumeur vers l'extérieur de la fenêtre de *gating*.

Sur la Figure 60b et la Figure 60c, la cible est décalée dans la fenêtre de *gating*, en restant dans le volume traité et reçoit la dose planifiée. Pour des paramètres inadéquats tels qu'une fenêtre de *gating* de 40% à 70% et un décalage de l'isocentre de 3 mm, le mouvement de la cible est en dehors de la fenêtre de *gating* (Figure 60d), et reçoit une dose de 9,72 Gy très inférieure à la dose prescrite.

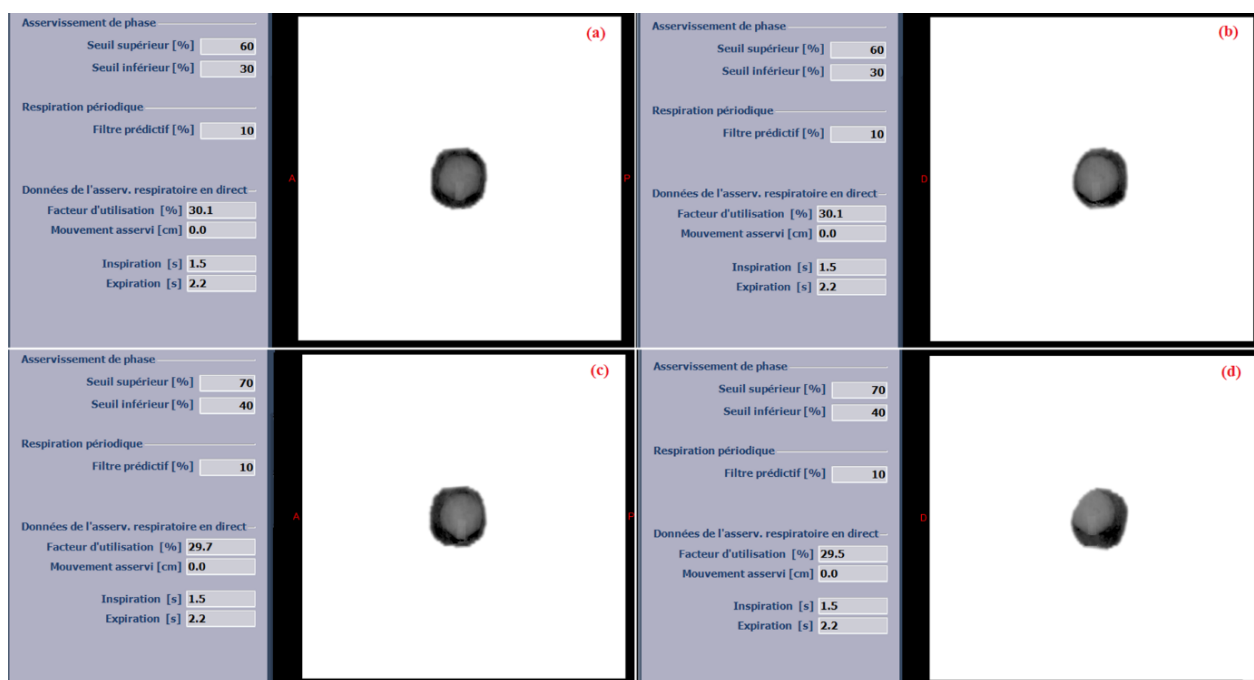


Figure 60. Stabilité tumorale pendant l'administration du traitement, avec des paramètres adéquats choisis (fenêtre de *gating* (30 – 60% phases), cycle respiratoire (3,7 s) et position à l'isocentre) (a), la tumeur est décalée de 3 mm de l'isocentre (b), fenêtre de *gating* différente (40 à 70%) (c) la tumeur est décalée de l'isocentre de 3 mm avec une fenêtre de *gating* (40 – 70%) (d)

#### 5.1.2.2 Mesures réalisées avec les détecteurs

Le facteur d'étalonnage du détecteur micro Diamant est de 0,75218 Gy/nC, obtenu par la procédure d'étalonnage croisé avec la chambre d'ionisation PinPoint.

La dose calculée par séance est de  $16,31 \pm 0,4$  Gy en mode phase et de  $16,34 \pm 0,3$  Gy en mode amplitude ( $p=0,042$ ).

Les plans de prétraitement AQ sont comparés entre la dose planifiée et la dose mesurée pour le traitement effectué avec des modes *gated* et *non-gated*. En mode *non-gated*, la dose absolue mesurée à l'aide de la chambre d'ionisation PinPoint est de  $16,39 \pm 0,06$  Gy avec un écart moyen de  $0,4 \pm 0,2\%$  par rapport à la dose calculée avec le TPS. En mode phase, la dose absolue mesurée est de  $16,44 \pm 0,10$  Gy avec un écart absolu moyen de  $0,8 \pm 0,3\%$  par rapport à la dose calculée, tandis qu'en mode amplitude, la dose absolue mesurée est de  $16,48 \pm 0,8$  Gy avec un écart absolu moyen de  $0,9 \pm 0,3\%$ .

La synthèse des mesures de dose absolue obtenus avec les 3 détecteurs (chambre d'ionisation Semiflex, chambre d'ionisation PinPoint et le détecteur micro Diamant) et en modes phase et amplitude, selon le cycle respiratoire entre 2 et 7 s, est présentée dans le Tableau 38.

Tableau 38. Comparaison des doses mesurées en phase et amplitude à l'aide de la chambre d'ionisation Semiflex, de la chambre d'ionisation PinPoint et du détecteur micro Diamant, pour tous les cycles respiratoires de 2 à 7 s.

| BP (s) | Phase-gated |            |            | Amplitude-gated |            |            |
|--------|-------------|------------|------------|-----------------|------------|------------|
|        | SF (Gy)     | PP (Gy)    | mD (Gy)    | SF (Gy)         | PP (Gy)    | mD (Gy)    |
| 2      | 16,55±0,02  | 16,26±0,01 | 16,30±0,01 | 16,54±0,01      | 16,34±0,01 | 16,35±0,02 |
| 3      | 16,55±0,01  | 16,24±0,02 | 16,31±0,02 | 16,57±0,03      | 16,30±0,02 | 16,39±0,03 |
| 4      | 16,50±0,03  | 16,20±0,04 | 16,28±0,03 | 16,58±0,03      | 16,32±0,03 | 16,37±0,01 |
| 5      | 16,54±0,02  | 16,22±0,06 | 16,28±0,03 | 16,54±0,02      | 16,34±0,02 | 16,37±0,03 |
| 6      | 16,56±0,03  | 16,24±0,07 | 16,29±0,03 | 16,55±0,02      | 16,35±0,04 | 16,36±0,04 |
| 7      | 16,58±0,04  | 16,20±0,11 | 16,27±0,4  | 16,58±0,04      | 16,35±0,03 | 16,36±0,01 |

En mode phase, la variation des résultats obtenus pour différentes périodes respiratoires est plus importante avec la chambre d'ionisation Semiflex (0,08 Gy), par rapport à la chambre d'ionisation PinPoint (0,06 Gy) et au détecteur micro Diamant (0,04 Gy), alors que la même variation de 0,04 Gy est observée pour tous les détecteurs en mode amplitude.

L'analyse multivariée montre des résultats significatifs sur la dose absolue mesurée avec la chambre d'ionisation PinPoint ( $p < 0,0001$ ) en mode amplitude, et le détecteur micro Diamant ( $p < 0,001$ ) en mode phase. Les mesures effectuées avec la chambre d'ionisation PinPoint en mode amplitude sont significatives pour tous les cycles respiratoires, par rapport à la chambre d'ionisation Semiflex ( $p < 0,001$ ) et au détecteur micro Diamant ( $p < 0,001$ ) pour les deux modes, phase et amplitude. Les mesures effectuées avec le détecteur micro Diamant sont significatives par rapport aux autres détecteurs en mode phase ( $p < 0,001$ ) et en mode amplitude ( $p < 0,001$ ).

Les mesures de dose absolue obtenues avec la chambre d'ionisation Semiflex en mode phase vs. amplitude ne sont pas significatives ( $p=0,614$ ).

L'écart relatif moyen le plus faible entre la dose mesurée et la dose planifiée est de -0,1 (-0,2 à 0)%, obtenu avec la chambre d'ionisation PinPoint en mode amplitude et le détecteur micro Diamant en mode phase. L'écart relatif moyen le plus faible a été constaté avec le détecteur micro Diamant utilisé en mode amplitude -0,3 (-0,4 à -0,1)% et la chambre d'ionisation PinPoint utilisée en mode phase -0,5 (-0,7 à -0,3)%. L'écart relatif moyen le plus élevé est observé en utilisant la chambre d'ionisation Semiflex, avec une faible différence entre les modes phase 1,5 (1,2 à 1,7)% et amplitude 1,4 (1,2 à 1,5)%.

Le Tableau 39 présente pour les modes phase et amplitude les temps d'administration du traitement,

l'angle parcouru du bras et le facteur d'utilisation du faisceau (FUF), pour différentes périodes respiratoires.

Tableau 39. Temps d'administration du traitement, angle parcouru du bras et facteur d'utilisation du faisceau présentés en fonction des modes phase et amplitude et de la durée de la période respiratoire.

| BP (s) | Phase     |          |         | Amplitude |          |         | p      |          |           |
|--------|-----------|----------|---------|-----------|----------|---------|--------|----------|-----------|
|        | Temps (s) | AB (°)   | FUF (%) | Temps (s) | AB (°)   | FUF (%) | $p_t$  | $p_{AB}$ | $p_{FUF}$ |
| 2      | 450±8     | 2,0±0,5  | 27±2    | 180±3     | 4,0±0,4  | 49±4    | <0,001 | <0,001   | <0,001    |
| 3      | 350±6     | 3,0±0,7  | 28±2    | 210±4     | 5,0±0,6  | 51±5    | <0,001 | <0,001   | <0,001    |
| 4      | 300±4     | 4,0±0,9  | 29±2    | 180±3     | 6,0±0,7  | 56±5    | <0,001 | <0,001   | <0,001    |
| 5      | 240±4     | 6,0±1,2  | 30±2    | 124±3     | 8,0±0,8  | 62±6    | <0,001 | <0,001   | <0,001    |
| 6      | 180±3     | 8,0±1,8  | 31±2    | 90±2      | 14,0±1,1 | 64±7    | <0,001 | <0,001   | <0,001    |
| 7      | 140±3     | 10,0±2,0 | 32±2    | 80±2      | 19,0±2,0 | 68±7    | <0,001 | <0,001   | <0,001    |

Une période respiratoire passant de 2 à 7 s assure une irradiation sur un angle de déplacement du bras 5 fois plus important et un cycle respiratoire 1,4 fois plus long, et augmente le facteur d'utilisation du faisceau de 19% en phase et de 39% en amplitude ce qui réduit le temps d'administration du traitement d'un facteur 3. Des différences significatives ( $p < 0,001$ ) sont obtenues pour tous les résultats du Tableau 39, en comparant les modes phase et amplitude.

### 5.1.3 Discussion

Nous avons évalué la dose délivrée sur la cible en mouvement pour 80 plans de traitement et pour 2 modes phase et amplitude. Le mode phase, a été appliqué sur quatre phases 30% et 60%. Pour le mode amplitude, nous avons pris une fenêtre d'amplitude de 7 (6 – 8) mm qui correspond au tiers de l'amplitude respiratoire maximale médiane des patients.

#### Avec les films EBT 3, nous avons utilisé des périodes respiratoires de 3 à 6 secondes.

- En mode phase, la dose délivrée à la cible est sous-estimée de 1,5% (0,24 Gy) par rapport à la dose planifiée (16,21 Gy). Nous avons observé que pour les différents cycles respiratoires, que l'angulation du bras varie de 1,8 °, le nombre d'UM de 7 UM, le FUF de 6%, pour une variation du temps d'administration de la dose de 589 s.
- En mode amplitude, nous surestimons la dose délivrée de 1,2% (0,20 Gy) par rapport à la dose planifiée. Cependant, dans ce mode nous obtenons une variation de l'angle parcouru du bras

de 3 °, une variation de 20 UM, avec un FUF de 25%, pour un temps d'administration de la dose de 214 s.

- Le mode amplitude permet en moyenne une administration du traitement plus courte de 49%, un facteur d'utilisation du faisceau plus important de 44%, un mouvement de l'angle parcouru du bras plus grand de 50%, en délivrant plus d'UM (+61%), que le mode phase. Nous avons trouvé ces résultats statistiquement significatifs, en utilisant le *paired-samples t-test* avec un niveau significatif :  $p < 0,05$ . La Figure 59 montre un exemple comparatif des modes phase et amplitude où le facteur d'utilisation du faisceau (FUF) est plus important avec le mode amplitude (53,3%) qu'avec le mode phase (29,8%).

L'étude dosimétrique montre également que les doses médianes mesurées à la cible sont proches entre les 2 modes : amplitude (16,41 Gy) et phase (15,97 Gy) pour une prescription de 15 Gy sur l'isodose 84% (17,86 Gy). Le mode amplitude permet de délivrer des doses plus proches de cette valeur cible.

Des résultats similaires aux nôtres sont mentionnés dans la littérature. Lee et al, comparent les résultats dosimétrique et l'administration du traitement en mode phase par rapport à amplitude avec la technique VMAT en SBRT, à l'aide d'un fantôme pulmonaire imprimé en 3D (Lee et al., 2019). Ils ont rapporté que le temps d'administration du traitement était plus long en utilisant le mode phase (366 s) que le mode amplitude (183 s), en raison de l'interruption fréquente du faisceau et du délai de reprise du faisceau. D'un point de vue dosimétrique l'étude par gamma index, montre un taux de passage de 98,3% pour un critère de 3% / 3 mm pour le mode phase et de 98.7% pour le mode amplitude. Saito et al, ont comparé le *gating* à la fin de l'expiration par rapport à la fin de l'inspiration, pour les cancers pulmonaires (Saito et al., 2009). Ils ont constaté que l'utilisation de la phase permet de réduire la dose au poumon, indépendamment de la fin d'inspiration ou de la fin d'expiration. Dans les deux cas, la réduction de dose au poumon est trouvée similaire pour le *gating* basé sur la phase. Le temps de traitement est plus long pour le *gating* basé sur l'amplitude à la fin de l'inspiration (64 s), qu'à la fin de l'expiration (26 s). Cette différence est négligeable, pour le mode phase (Biancia et al., 2005).

Biancia et al, comparent les paramètres dosimétriques du *gating* à la fin de l'inspiration par rapport à la fin de l'expiration en utilisant l'IMRT sur des cancers pulmonaires (Biancia et al., 2005). De meilleurs résultats sont trouvés pour la dose moyenne au poumon (15.4 Gy vs. 16.3 Gy) et la dose  $V_{20Gy}$  au poumon (23.8% vs. 25.3%), à la fin de l'inspiration par rapport à la fin de l'expiration. Wu et al, ont évalué la dose délivrée au poumon en SBRT, avec le *gating* à la fin de l'inspiration par rapport à la fin de l'expiration (Wu et al., 2008). La différence de dose délivrée au poumon, la dose

moyenne et la dose au  $V_{20Gy}$ , n'était pas significative.

**Avec les détecteurs, nous avons utilisé des périodes respiratoires de 2 à 7 secondes. Nous observons :**

- a) En mode phase, plus la période respiratoire augmente plus l'angle parcouru du bras est important (jusqu'à 8 °), diminuant jusqu'à 3 fois le temps d'administration de la dose. La valeur du FUF varie très peu de 5% conformément aux observations déjà faites sur des périodes allant de 3 à 6 s.
- b) En mode amplitude, lorsque la période respiratoire augmente, l'angle parcouru du bras augmente d'un facteur 5, le FUF de 20%, tandis que le temps d'administration de la dose diminue de 62%. Le temps d'administration du traitement pour une période de 2 s est plus court que celui obtenu pour une période de 3 s. Cela est lié au mode de fonctionnement de l'accélérateur. Le temps entre deux points de contrôles successifs est trop court pour libérer le faisceau et la dose est délivrée un cycle sur deux.

La comparaison entre ces modes montre de meilleurs résultats obtenus avec le mode amplitude. Un angle de bras parcouru plus grand de 50%, un FUF de 53% ce qui permet de diminuer le temps d'administration de la dose de 60%.

Nous avons comparé les mesures de dose absolue de 3 détecteurs (chambre d'ionisation Semiflex, chambre d'ionisation PinPoint et détecteur micro Diamant) dans un milieu non équivalent eau exposé à des faisceaux de 6 MV FFF. L'écart entre la dose mesurée et la dose calculée, en utilisant les 3 détecteurs, est inférieur à 2%. Ce résultat obtenu dans un fantôme fait maison (avec des densité réalistes) montre que les mesures de dose absolue sont homogènes et en bon accord avec les calculs. Ce résultat est également satisfaisant, comparé aux autres études réalisées avec des "fantômes" commerciaux, où l'écart est supérieur à 3% (Kumar et al. 2007 ; Baek et al. 2015).

L'écart maximum entre la dose calculée par le TPS et la dose absolue mesurée est de -0,4% avec le détecteur micro Diamant et de -0,7% avec la chambre d'ionisation PinPoint. Ces détecteurs semblent être pertinents pour estimer la dose absolue sur des cibles mobiles avec des faisceaux FFF dans le poumon, traitées en modes phase ou amplitude.

Selon (Budgell et al., 2016), des chambres d'ionisation « sphériques » de petit volume, inférieur à 0,2 cc, sont recommandées pour mesurer les forts gradients de dose et limiter des effets de recombinaison liés aux forts débits de dose dans les mini-faisceaux FFF.

Cependant, même avec un écart relatif plus important, en surestimant la dose de 1,7%, l'utilisation de la chambre d'ionisation Semiflex reste acceptable dans un champ de traitement de  $4 \times 4 \text{ cm}^2$ . Laub et al., ont trouvé également une différence entre la dose absolue calculée et mesurée de 6% avec la chambre d'ionisation Farmer ( $0,6 \text{ cm}^3$ ), et de moins de 2% avec la chambre d'ionisation PinPoint (Laub & Wong, 2003).

### Marge

L'efficacité du système *gating* repose sur la capacité à figer la cible dans la fenêtre de *gating* choisie. La stabilité de la tumeur et sa présence dans la fenêtre *gating* sont évaluées en utilisant l'acquisition TDM 4D, et l'imagerie *Ciné* pendant l'administration du traitement.

En choisissant des paramètres médians de respiration, un cycle respiratoire 3,7 s, un positionnement précis, une fenêtre en phases de 30 à 60%, la tumeur est stable à l'intérieur de la fenêtre de *gating* pendant l'administration du traitement (Figure 60a).

Si nous déplaçons la tumeur de l'isocentre (3 mm dans ce cas), la tumeur sera instable et se déplacera à l'intérieur de la fenêtre de *gating* en recevant la dose prescrite (Figure 60b). Dans ces conditions, ce résultat, qui ne porte que sur la technique d'irradiation, tend à valider le choix d'une marge de 3 mm sur l'IGTV.

En changeant la fenêtre de *gating* sur des phases de 40 à 70%, nous avons observé une instabilité mais un mouvement tumoral toujours à l'intérieur de la fenêtre de *gating* (Figure 60c), la marge prédéfinie sur l'IGTV restant suffisante.

Cependant, lorsque la tumeur est écartée de l'isocentre de 3 mm et lorsque les phases 40 - 70% sont sélectionnées, la tumeur se déplace en dehors de la fenêtre de *gating*, et ne reçoit que 60% de la dose planifié (16,21 Gy) (Figure 60d). Dans ce cas-là, la marge prédéfinie de 3 mm n'est pas suffisante pour couvrir le mouvement de la cible.

Cette étude montre que le choix de la fenêtre de *gating* est très important pour délivrer correctement la dose sur la cible. Ainsi, une erreur de positionnement de la cible inférieure ou égale à 3 mm doit pouvoir être admise sans risque de sous-dosage de la cible. Un choix de fenêtre inadéquat est délétère dans la précision du traitement.

### Temps

L'irradiation en mode *gating* est très consommatrice de temps. Un des objectifs est de limiter au maximum la durée des traitements de façon à limiter les risques de bouger des patients. Deux

solutions peuvent être proposées en jouant sur les couples nombre de phases - débit de dose et niveau d'amplitude - débit de dose.

- a) La première consiste à prendre en compte plus de phases dans la fenêtre de *gating*. Cependant, le mouvement tumoral est observé en dehors de la fenêtre de *gating*, en particulier si la plage de phases est étendue à 20% et 70%. Cela est dû à un nombre de phases plus important, qui se trouve en dehors de la plage de fin de l'expiration, où les tumeurs deviennent instables. Le même effet a été trouvé, pour le mode amplitude, en changeant l'amplitude de 2 à 8 mm. Dans ces conditions, il faut augmenter la marge sur l'IGTV ou la cible, mais cela revient à définir une marge comparable à la définition d'un ITV, ce qui va à l'encontre de l'objectif fixé.
- b) La seconde approche consiste à rester sur une fenêtre de phases stables (dans l'intervalle 30 à 60%) ou un niveau d'amplitude de 33% et d'utiliser un débit de dose très élevé, afin de délivrer un maximum d'unité moniteur sur la fenêtre choisie. Cette approche permet de diminuer le temps de traitement, qui est déjà élevé du fait des doses importantes à délivrer par séance. Un autre avantage de cette approche, si le positionnement de la cible est parfait, est de pouvoir diminuer les marges sur l'IGTV si l'on considère la cible « immobile ».

Il apparaît nécessaire d'utiliser des débits supérieurs à 600 UM/min pour délivrer la dose quelle que soit la durée, ou la séance de la période du cycle respiratoire. Si on considère que la dose est délivrée sur 4 phases soit environ 40% du cycle, il faut, pour conserver un temps d'irradiation au minimum comparable à un temps de traitement sur le cycle entier, augmenter le débit d'un facteur 2,5, soit 1500 UM/min. Ce facteur pourrait être de 5 pour 2 phases, etc. (Équation (16)).

$$\text{Période} * \dot{D}_{FFF} * FUF \approx \text{Période} * \dot{D}_{FF} \quad \text{Équation (16)}$$

Où  $\dot{D}_{FFF}$  – débit de dose pour les faisceaux FFF et  $\dot{D}_{FF}$  – débit de dose pour les faisceaux FF, FUF – facteur d'utilisation du faisceau.

**Remarque :** Le débit de dose maximum pour un faisceau FF sur le TrueBeam Novalis STx est de 600 UM/min. En mode phase, avec le débit maximum et un cycle respiratoire inférieur à 3 s, l'accélérateur n'est pas capable de délivrer toute la dose à chaque point de contrôle suivant la durée des pulses. En arthrothérapie, le bras de l'accélérateur se met à osciller. L'accélérateur passe, soit en mode sécurité

et affiche une erreur sur la génération de faisceau (BGM) soit, si on augmente la durée des pulses, le traitement est délivré un cycle respiratoire sur deux, mais cela augmente la durée du traitement.

L'utilisation des faisceaux FFF avec des débits supérieurs ou égaux à 1400 UM/min semble fournir une solution adéquate pour délivrer la dose en mode *gating* tout en minimisant les durées de traitement (ou les rendre identiques à des irradiations non asservies à la respiration).

La notion de temps d'administration du traitement est très importante en radiothérapie, en particulier le temps entre le premier faisceau et le dernier faisceau de traitement. Si la durée du traitement devient supérieure à 15 minutes, l'efficacité du traitement peut être compromise et entraîner la perte de l'effet biologique, ce qui peut affecter la survie des cellules (Fowler et al., 2004; Karan et al., 2013).

Alors quel mode et quelle fenêtre choisir ?

Nous avons démontré dans le chapitre 3.4 que les traitements devraient être délivrés à la fin de l'expiration. Pour rappel, 98% des patients ont les phases stables à la fin de l'expiration.

Dans le cas d'une respiration régulière, en choisissant le mode amplitude avec une fenêtre de l'ordre de 33% de l'amplitude maximum, nous pouvons délivrer précisément une dose de RX durant un temps plus long ce qui a pour intérêt de diminuer la durée de traitement. Une durée de traitement plus courte

peut réduire le risque de bouger du patient et la position intra-séances de la tumeur (Agazaryan et al. 2008 ; S. Kim et al. 2009).

En mode phase dans une fenêtre 30 - 60%, le traitement reste très précis mais la durée du traitement est plus longue.

#### 5.1.4 Conclusion

Nous avons étudié la dose délivrée à une cible mobile à l'aide des films EBT 3, en comparant les deux modes de *gating*, phase et amplitude, pour une respiration régulière. En utilisant le mode amplitude, nous avons obtenu une dose plus élevée sur la cible mobile.

La précision de la dose délivrée a été étudiée sur une cible mobile à l'aide de 3 détecteurs, en mode phase et amplitude, pour une configuration des traitements des cancers pulmonaires en SBRT. Les mesures absolues de la dose montrent une bonne concordance entre la dose calculée par le TPS et par les détecteurs. La variation de dose absolue mesurée est négligeable (moins de 0,10 Gy) pour les

différentes périodes respiratoires, pour les 3 détecteurs et pour les deux modes, phase et amplitude. Le détecteur micro Diamant est moins affecté par les interruptions fréquentes du faisceau (il a la meilleure réponse) et montre des écarts de dose plus faibles, dans les deux modes phase et amplitude, par rapport aux autres détecteurs. D'un point de vue pratique, il n'est pas proposé d'insérer dans les fantômes commerciaux pour ce détecteur, à cause de son effet directionnel « vertical ». Avec une différence maximale de 0,5 Gy quel que soit le mode de *gating*, la chambre d'ionisation PinPoint reste efficace et plus facile à utiliser pour les mesures, mais également dans un programme d'AQ quotidien, que le détecteur micro Diamant.

L'efficacité de *gating* est évaluée pour les deux modes, phase et amplitude. En choisissant une fenêtre adéquate en phase (dans l'intervalle 30 – 60%) ou en amplitude (33%), et malgré le mouvement de la tumeur à l'intérieur de la fenêtre de *gating*, la cible reste dans la fenêtre de tir, en recevant la dose planifiée. Il est important de noter qu'un mauvais choix de fenêtre de *gating* et un mauvais positionnement de la cible peuvent entraîner un sous-dosage de la cible. L'utilisation de débits très élevés, supérieurs à 600 UM/min, permet d'augmenter les doses délivrées durant les phases ou sur le niveau d'amplitude choisis, de réduire le temps de traitement et potentiellement les marges ( $< 3$  mm). Le mode amplitude sur une fenêtre de 33% de l'amplitude permet d'obtenir un facteur d'utilisation du faisceau, et un angle parcouru par le bras plus grand, et de délivrer un nombre d'UM plus important par fenêtre de *gating*, réduisant le temps de traitement, pour les faisceaux FF et FFF.

## 5.2 Traitement en mode *gating* respiratoire avec des respirations régulière et irrégulière en utilisant le fantôme commercial

La mise en place des traitements en mode *gating* respiratoire, nécessite des mesures statiques et dynamiques. Les mesures statiques, sont réalisées dans différentes études dans des fantômes d'eau (Hill, 2013; Klein et al., 2009; Kriminski et al., 2006). Les profondeurs de mesures sont différentes selon les auteurs, les objectifs de recherche, et les équipements utilisés. Dans l'étude de (Hill, 2013), les mesures sont faites avec des faisceaux de référence de 6 MV FF de dimension  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  avec une chambre d'ionisation Exradin A14P de 0,003 cc. Le détecteur est placé à 4,5 cm de profondeur pour mesurer la constance du faisceau. (Kriminski et al., 2006) utilisent une chambre d'ionisation Farmer de 0,6 cc avec les faisceaux de référence de 6 MV FF de dimension  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  à 5 cm de profondeur pour mesurer la constance du faisceau. (Klein et al., 2009) ont réalisé des mesures à 10 et 20 cm de profondeur pour mesurer à la fois la constance du faisceau et la constance en énergie.

Plusieurs auteurs ont réalisé des mesures dynamiques, dans des "fantômes" commerciaux avec la chambre d'ionisation Exradin A14P de 0,003 cc (Hill, 2013), la chambre d'ionisation Semiflex PTW 0,125 cc (Kumar et al., 2007), la chambre d'ionisation PinPoint de 0,015 cc (Baek et al., 2015), et les film Gafchromic (Klein et al., 2009; Kriminski et al., 2006; M. Lee et al., 2019), afin d'évaluer la dose délivrée en mode phase-gated et amplitude-gated, pour des respirations régulières et irrégulières.

Dans notre étude, nous voulons valider les traitements en *gating* par des mesures réalisées dans les conditions cliniques et physiques sur les fantômes dédiés. Il s'agit de traiter des cibles en condition stéréotaxique dans un milieu dont les densités sont similaires à celles trouvées chez les patients à l'aide d'un accélérateur TrueBeam STx avec des faisceaux 6 MV FFF. Cependant des mesures statiques sont réalisées dans l'eau pour tester spécifiquement la constance des faisceaux.

Pour cela,

- a) Nous avons réalisé des mesures statiques avec l'explorateur de faisceau « Blue Phantom » pour évaluer la dose délivrée en mode *gating* et non *gating*. Trois détecteurs, sont mis en œuvre afin d'évaluer leur réponse en fonction de la taille des faisceaux ( $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ,  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  et  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ ), des profondeurs (5 cm, 10 cm et 20 cm) et des conditions des mesures (température et pression), pour des faisceaux de 6MV FFF, et une respiration régulière. Les faisceaux de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  et  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  qui correspondent à la taille moyenne des tumeurs pulmonaires 3,5 cm (Tableau 29), dans cette étude, sont proches des mini faisceaux. Ces

mesures peuvent être influencées par la nature et la dimension des faisceaux FFF à la profondeur de mesure choisie en raison des phénomènes de recombinaisons dans le volume de détection lors de forts débits de dose (Budgell et al., 2016).

- b) Nous avons réalisé des mesures dynamiques avec le fantôme « QUASAR » pour valider la technique de traitement en *gating* respiratoire. Les mesures dynamiques sont réalisées avec la chambre d'ionisation PinPoint et le film Gafchromic EBT 3, en mode phase-gated vs amplitude-gated avec des respirations régulières et irrégulières. Les mesures réalisées et présentées dans le chapitre 5.1 montrent que la chambre d'ionisation PinPoint par son volume et sa réponse est adéquate pour des mesures dynamiques dans les mini-faisceaux FFF. De plus, elle s'adapte parfaitement dans l'insert du fantôme « QUASAR ».

### 5.2.1 Méthodologie

#### 5.2.1.1 Mesures statiques

##### 5.2.1.1.1 Planification des mesures statiques

Les traitements sont planifiés avec des faisceaux 6MV FFF et un débit de dose 1400 MU/min avec l'algorithme CCC et une grille de calcul de 2 mm. L'angle du bras parcouru et du collimateur sont fixés à 0°, les nombres d'UM sont à 300 et 900 UM, et les tailles de champ sont de 10 x 10 cm<sup>2</sup>, 4 x 4 cm<sup>2</sup> et 3 x 3 cm<sup>2</sup>. Ces paramètres (dimensions des faisceaux, nombre d'UM) et les périodes respiratoires sont des données observées sur 100 patients atteints des cancers pulmonaires et ayant subi un traitement en SBRT dans le service d'Oncologie-Radiothérapie de l'hôpital Tenon.

##### 5.2.1.1.2 Mesure statique des doses en gating

Les mesures de dose sont effectuées dans un faisceau statique dans l'explorateur de faisceaux Blue Phantom d'IBA (IBA Dosimetry, Schwarzenbruck, Allemagne) avec 3 détecteurs, la chambre d'ionisation Farmer (PTW-Freiburg, type 30010), la chambre d'ionisation PinPoint (PTW-Freiburg, Allemagne, type 31016), et le détecteur micro Diamant (PTW-Freiburg, type 60019) associés à l'électromètre UNIDOS (PTW-Freiburg, Allemagne).

Les mesures sont effectuées à trois profondeurs différentes (5 cm, 10 cm et 20 cm), en évaluant le facteur de constance du faisceau (FC) entre les traitements délivrés avec et sans *gating*.

#### *5.2.1.1.3 Administration des faisceaux statiques*

Les mesures statiques sont administrées avec l'accélérateur linéaire Novalis TrueBeam STx (Varian, Palo Alto, CA, USA) en mode amplitude. Deux mesures sont effectuées pour les dimensions de faisceaux ( $10 \times 10 \text{ cm}^2$ ,  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  et  $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ), les périodes respiratoires (entre 3 et 6 s) et les UM (300 et 900 UM), à trois profondeurs (5 cm, 10 cm et 20 cm) et avec différents facteurs d'utilisation du faisceau (25%, 50% et 75%), pour les trois détecteurs (Farmer, PinPoint et micro Diamant), à la distance source-surface (SSD) de 100 cm. 540 mesures ont été effectuées par les détecteurs, soit 1620 mesures au total.

#### *5.2.1.2 Mesures dynamiques*

Les mesures dynamiques sont effectuées en respiration régulière et irrégulière, en utilisant le fantôme QUASAR (Modus Medical Devices, London, ON, Canada). Nous avons fait varier l'amplitude et la période respiratoire et introduits des irrégularités dans le cycle respiratoire de façon à augmenter la complexité du traitement. Les mesures de dose sont réalisées avec la chambre d'ionisation PinPoint et des films EBT 3 (Figure 61).

Le fantôme QUASAR synchronise le mouvement du bloc marqueur avec le mouvement de la cible. Une plate-forme mobile portant le bloc marqueur simule l'amplitude respiratoire, tandis que le mouvement de la cible est simulé par le mouvement d'un cylindre se déplaçant dans la direction CC.

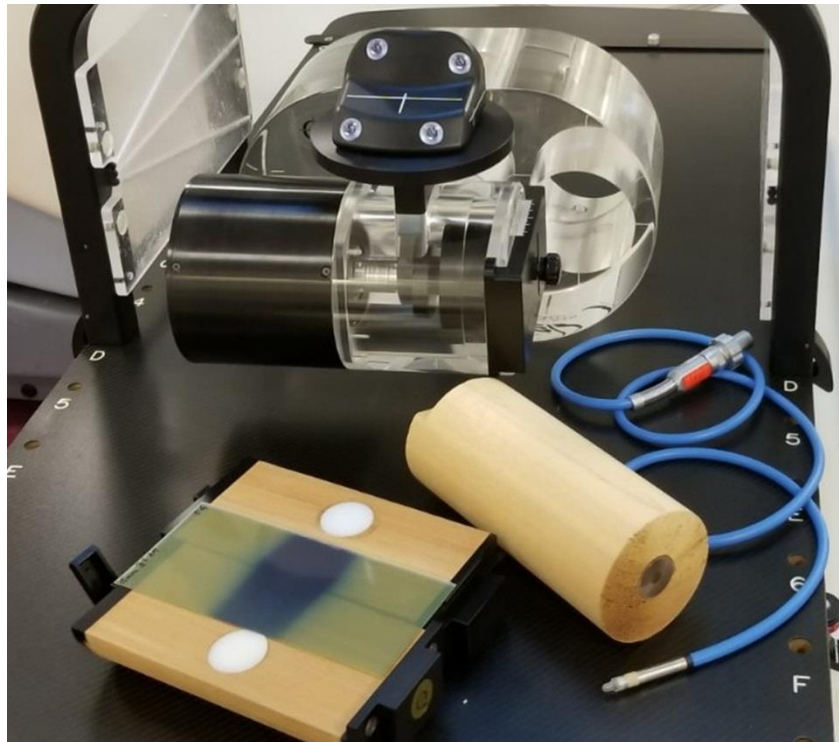


Figure 61. Fantôme QUASAR avec un insert pour les films EBT 3 (à gauche) et l'insert de chambre d'ionisation PinPoint (à droite)

Le fantôme QUASAR utilisé pour ce travail ne fournit qu'un mouvement de la cible, dans la direction CC, et il ne dispose que d'un insert pouvant recevoir la chambre d'ionisation PinPoint.

Le logiciel du fantôme QUASAR est programmé, soit :

- a) Pour simuler une amplitude respiratoire régulière, avec une amplitude du mouvement de la cible allant de 5 à 25 mm, par incrément de 5 mm et pour des périodes respiratoires allant de 3 à 6 s.
- b) Pour simuler une respiration irrégulière en important des amplitudes respiratoires irrégulières « copiées » sur des patients atteints des cancers pulmonaires, pour une amplitude du mouvement similaire de la cible de 5 à 25 mm. La respiration irrégulière comporte des variations d'amplitude et de périodes respiratoire et intègrent des « degrés d'irrégularité » d'intensités variables.

L'amplitude minimale du mouvement de la cible est choisie sur la base du rapport du AAPM TG 76, où il est recommandé d'utiliser le *gating* pour des traitements de tumeurs mobiles dont l'amplitude de mouvement est  $\geq 5$  mm (Keall et al., 2006). La limite supérieure du mouvement de la cible de 25 mm est choisie comme valeur maximale de l'amplitude du mouvement tumoral observée sur 100 patients.

#### *5.2.1.2.1 Acquisition des données*

Les paramètres d'acquisition au scanner, pour les tumeurs pulmonaires de petites tailles, sont décrits dans le chapitre 1.4.1.

#### *5.2.1.2.2 Volume traité*

Le fantôme QUASAR, comporte pour la partie mobile un cylindre en cèdre de densité  $0,33 \text{ g/cm}^3$  comportant deux inserts pour le film et pour la chambre d'ionisation. L'insert film est constitué de deux demi-sphères de diamètre 30 mm et d'une densité de  $0,97 \text{ g/cm}^3$ . La dosimétrie par films est réalisée à l'aide de films EBT 3 de dimension de  $17 \times 7,5 \text{ cm}$ . L'insert qui reçoit la chambre d'ionisation PinPoint est en plastique adapté à la forme de la chambre d'ionisation, avec un diamètre de  $19,6 \times 2 \text{ cm}$  et de densité  $1,09 \text{ g/cm}^3$ .

#### *5.2.1.2.3 Délinéation*

La délinéation du GTV est effectuée à l'aide du logiciel Mirada DBx. La phase 50% est choisie comme phase de référence pour tous les plans de traitement pour délimiter le GTV (Chung et al., 2018). L'IGTV a été créé pour prendre en compte le mouvement résiduel et la déformation de la cible lors des phases stables 30 – 60% et 40 - 70% (van der Geld et al., 2006). Une marge uniforme de 3 mm est placée autour de l'IGTV, afin de créer le PTV.

#### *5.2.1.2.4 Planification du traitement*

La planification du traitement a été décrite dans le chapitre 5.1.1.7. Les traitements sont planifiés à l'aide de TPS Pinnacle 16.4.1. La planification du traitement est réalisée sur chaque position de la cible de 5 à 25 mm, dans l'insert film et l'insert chambre d'ionisation (10 plans de traitement par insert, 20 plans de traitement au total).

La taille du champ de traitement dépend de l'insert utilisé. Pour l'insert chambre d'ionisation, la taille du champ est de  $2 \times 3 \text{ cm}^2$  (pour les directions x et y), et de  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  pour l'insert film.

#### *5.2.1.2.5 Contrôle qualité prétraitement*

Le contrôle de qualité prétraitement est réalisé avec le fantôme Delta 4. Les doses planifiées et mesurées sont comparées et évaluées pour le traitement effectué en mode *gating*, avec une tolérance de 3% / 3 mm pour plus de 95% des pixels.

#### *5.2.1.2.6 Administration du traitement*

La dose est délivrée à l'aide de l'accélérateur linéaire TrueBeam Novalis STx, déclenché pour irradier la cible uniquement en mode phase ou en mode amplitude. Une seule séance de 15 Gy est délivrée sur le volume cible. Pour le mode phase, quatre phases sont utilisées de 30 à 60% et de 40 à 70%, selon la stabilité de la cible. Dans le mode amplitude, un tiers de l'amplitude respiratoire est utilisée, soit de 5 à 8 mm.

En respiration régulière, deux mesures sont faites pour chaque plan de traitement, pour des périodes respiratoires de 3 à 6 s et des amplitudes de mouvement de la cible de 5 à 25 mm pour les deux modes (80 arcs pour 160 mesures au total).

En respiration irrégulière, nous avons fait varier l'amplitude de mouvement de la cible de 5 à 25 mm et la période de 3 à 6 s. Nous avons en outre ajouté des irrégularités, augmentant la complexité de la respiration pour chaque mesure Figure 62. Le schéma de complexité est le suivant :

- Amp – variation de l'amplitude des harmoniques,
- Per – variation de la période des harmoniques,
- Amp-per – variation de l'amplitude et de la période des harmoniques,
- Amp-ir – variation de l'amplitude et introduction des irrégularités dans les harmoniques,
- Amp-per-ir – variation de l'amplitude, de la période et introduction des irrégularités dans les harmoniques.

Pour 20 cas avec des respirations différentes et irrégulières, nous avons effectué 80 mesures au total.

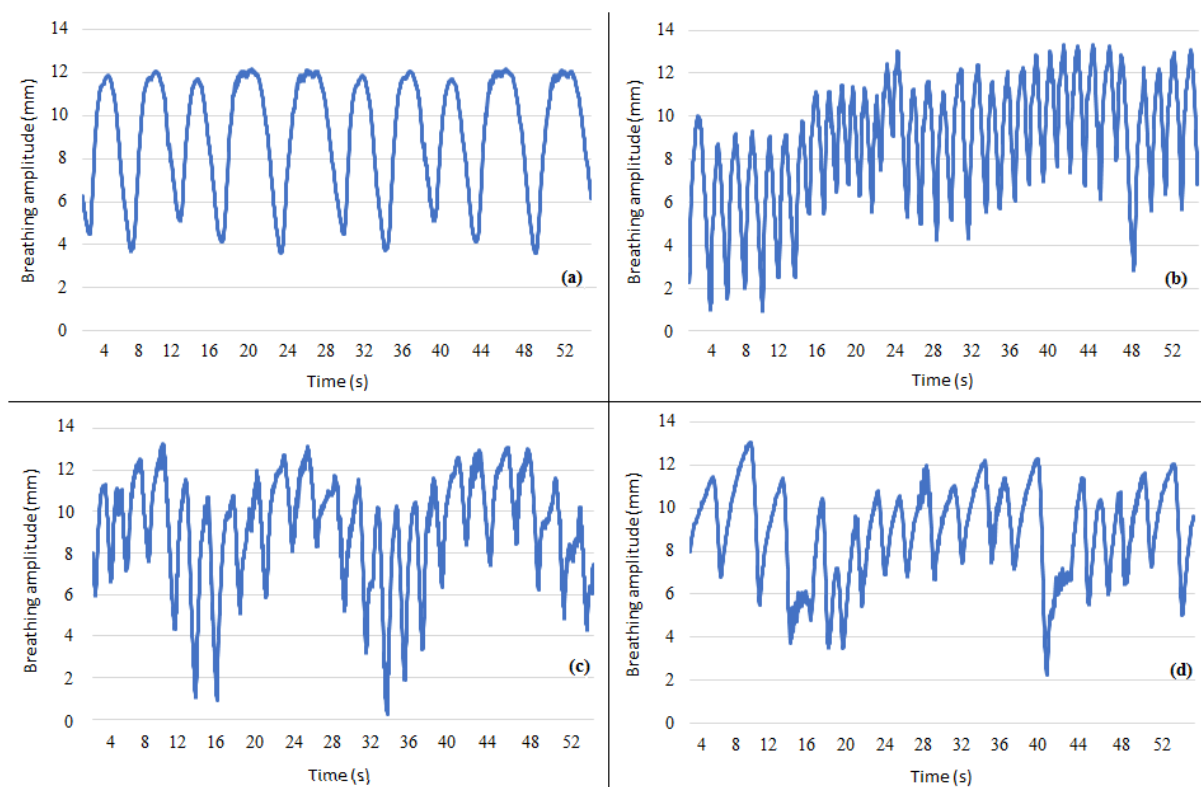


Figure 62. Respiration irrégulière générée avec différents niveaux de complexité : Variation de la période (per) (a) ; de l'amplitude et de niveau d'irrégularité (amp-ir) (b) ; de l'amplitude et de la période (amp-par) (c) et de l'amplitude, la période et du niveau d'irrégularité (amp-per-ir) (d)

Pour ces conditions respirations nous avons réalisé des mesures en mode phase et amplitude, avec :

- La chambre d'ionisation PinPoint : l'FC ou la déviation de dose est évalué entre la dose mesurée et la dose planifiée en fonction de la complexité de traitement pour les respiration régulière et irrégulière. Nous avons effectué 240 mesures au total.
- Par film EBT 3 : La dosimétrie est réalisée sur 10 plans du traitement avec des respirations régulières et 10 plans de traitement avec des respirations irrégulières. Au total, 40 films sont irradiés. Le gamma index pour 95% de passage des mesures est évalué selon les critères : 3% / 3 mm, 3% / 2 mm, 3% / 1 mm et 2% / 2 mm.

#### 5.2.1.2.7 Analyse des films

L'analyse des films a été décrit dans le chapitre 5.1.1.9.

#### 5.2.1.2.8 Analyse des données

Le FC est calculé, selon la formule de (Kriminski et al., 2006). C'est le rapport de la différence entre

la charge collectée en mode *gating* ( $C_g$ ) et la charge collectée en mode *non-gating* ( $C_{ng}$ ), sur la charge collectée en mode *non-gating* ( $C_{ng}$ ), relativement à 100 :

$$FC = \frac{C_g - C_{ng}}{C_{ng}} \times 100\% \quad \text{Équation (17)}$$

Selon les recommandations du rapport AAPM TG 142, le FC doit être inférieur à 2% entre les mesures en mode *gating* et les mesures en mode *non-gating* (Klein et al., 2009).

L'écart de dose a été calculé à l'aide de l'Équation (14). Le calcul du gamma index a été décrite dans le chapitre 5.1.1.10 avec l'Équation (15).

L'analyse statistique des doses délivrées en mode phase versus amplitude ont été évaluées à l'aide du logiciel GraphPad Prism (SD, Californie, USA) version 7. Les résultats ont été comparés entre les traitements en mode *gating* vs *non-gating* pour tous les détecteurs, en utilisant une analyse multivariée. Les données de l'administration du traitement, tels que le temps d'administration du traitement, l'angle parcouru du bras durant un cycle et les gamma index ont été comparés entre les modes phase et amplitude, en utilisant *Student t-test*. Les données sont considérées comme statistiquement significatives à  $p < 0,05$ .

## 5.2.2 Résultats

### 5.2.2.1 Résultats des mesures statique obtenus avec les détecteurs

Les résultats du FC sont présentés pour les profondeurs (5, 10 et 20 cm), les tailles de champ (10 x 10 cm<sup>2</sup>, 4 x 4 cm<sup>2</sup> et 3 x 3 cm<sup>2</sup>), les périodes respiratoires (3 s, 4 s, 5 s et 6 s) et les facteurs d'utilisation du faisceau (25%, 50% et 75%), et pour les détecteurs : Farmer (Figure 63), PinPoint (Figure 64) et micro Diamant (Figure 65).

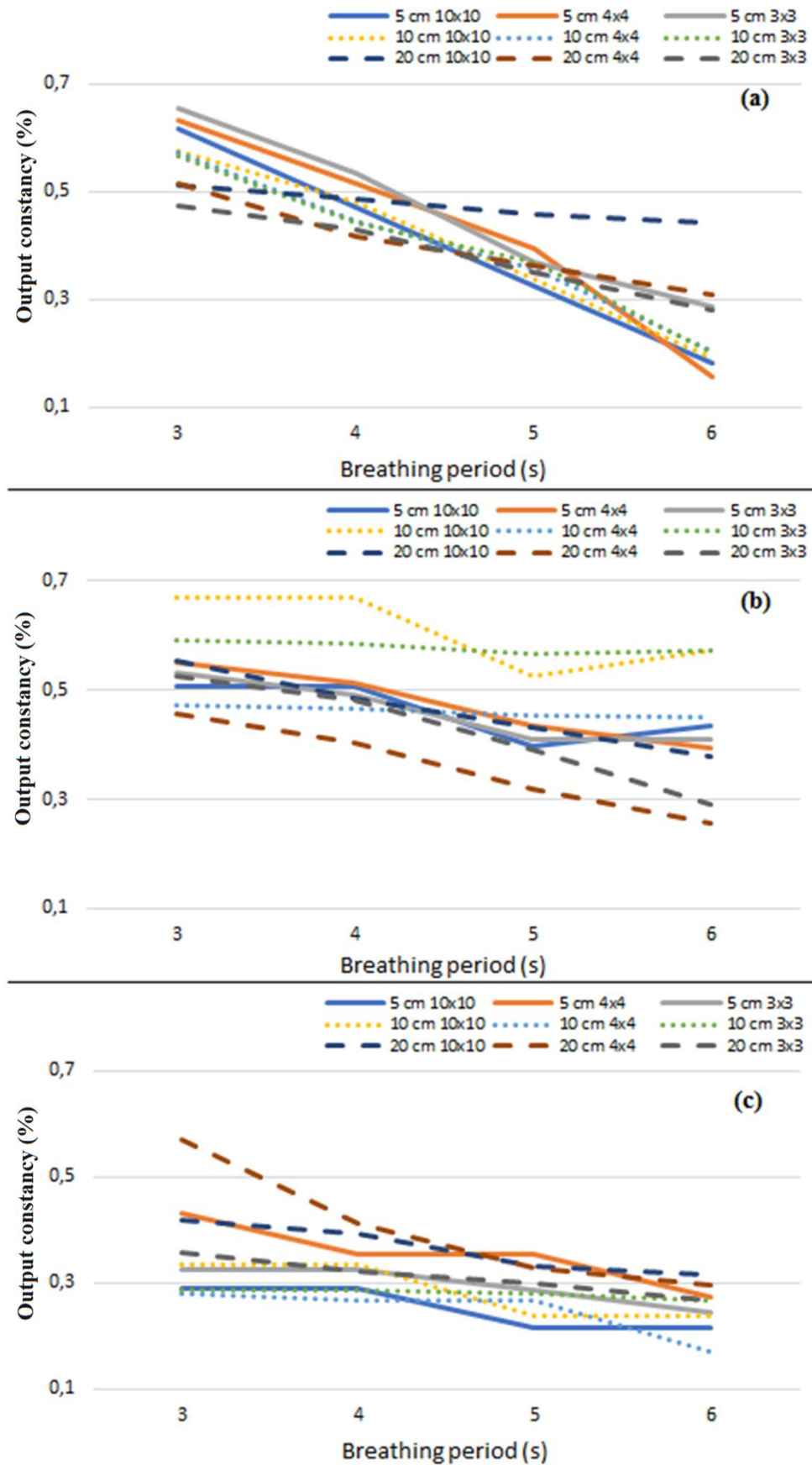


Figure 63. Facteur de constance du faisceau mesuré avec la chambre d'ionisation **Farmer** pour des facteurs d'utilisation du faisceau de 25% (a), 50% (b) et 75% (c) et des périodes respiratoires comprises entre 3 et 6 s

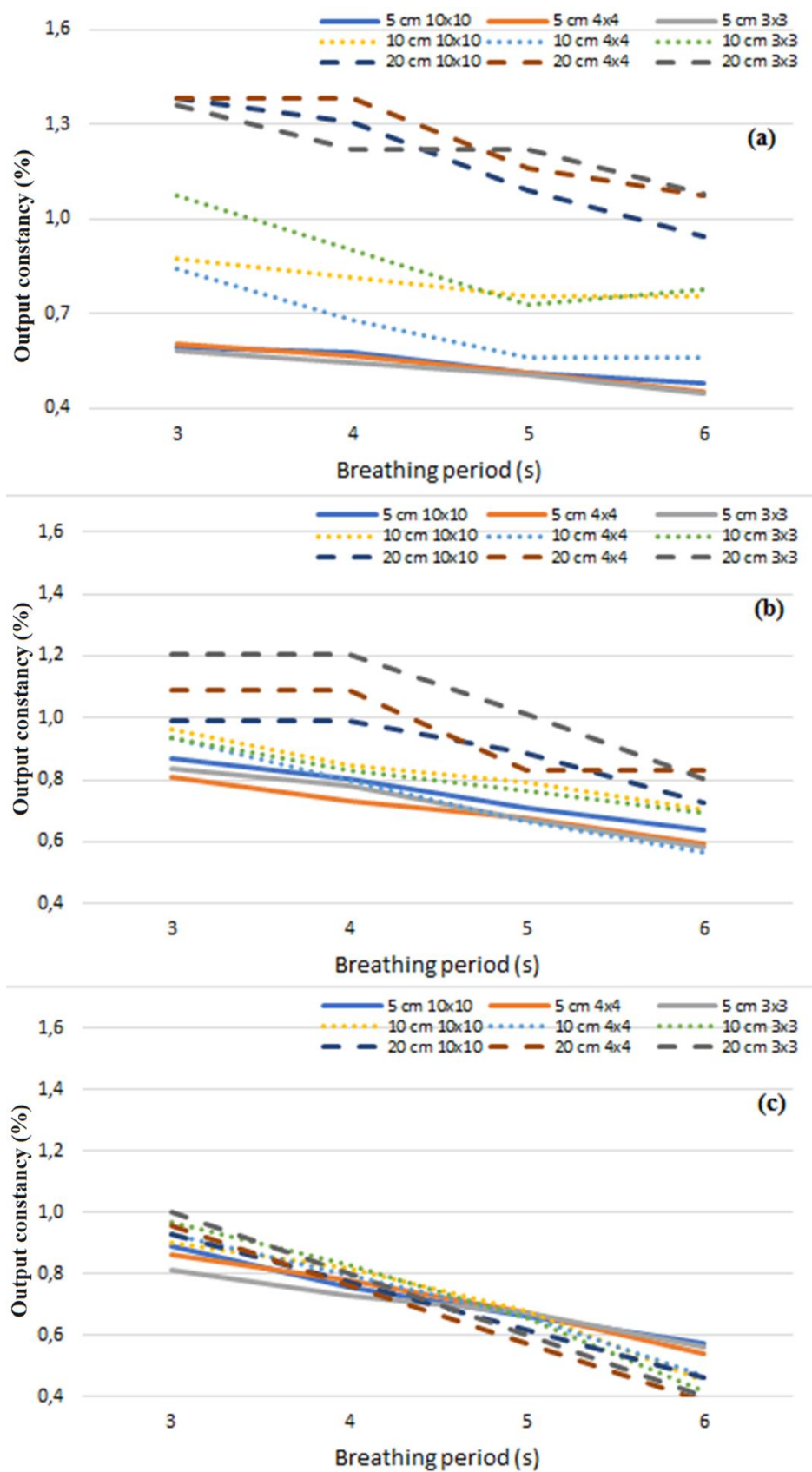


Figure 64. Facteur de constance du faisceau mesuré avec la chambre d'ionisation **PinPoint** pour des facteurs d'utilisation du faisceau de 25% (a), 50% (b) et 75% (c) et des périodes respiratoires comprises entre 3 et 6 s

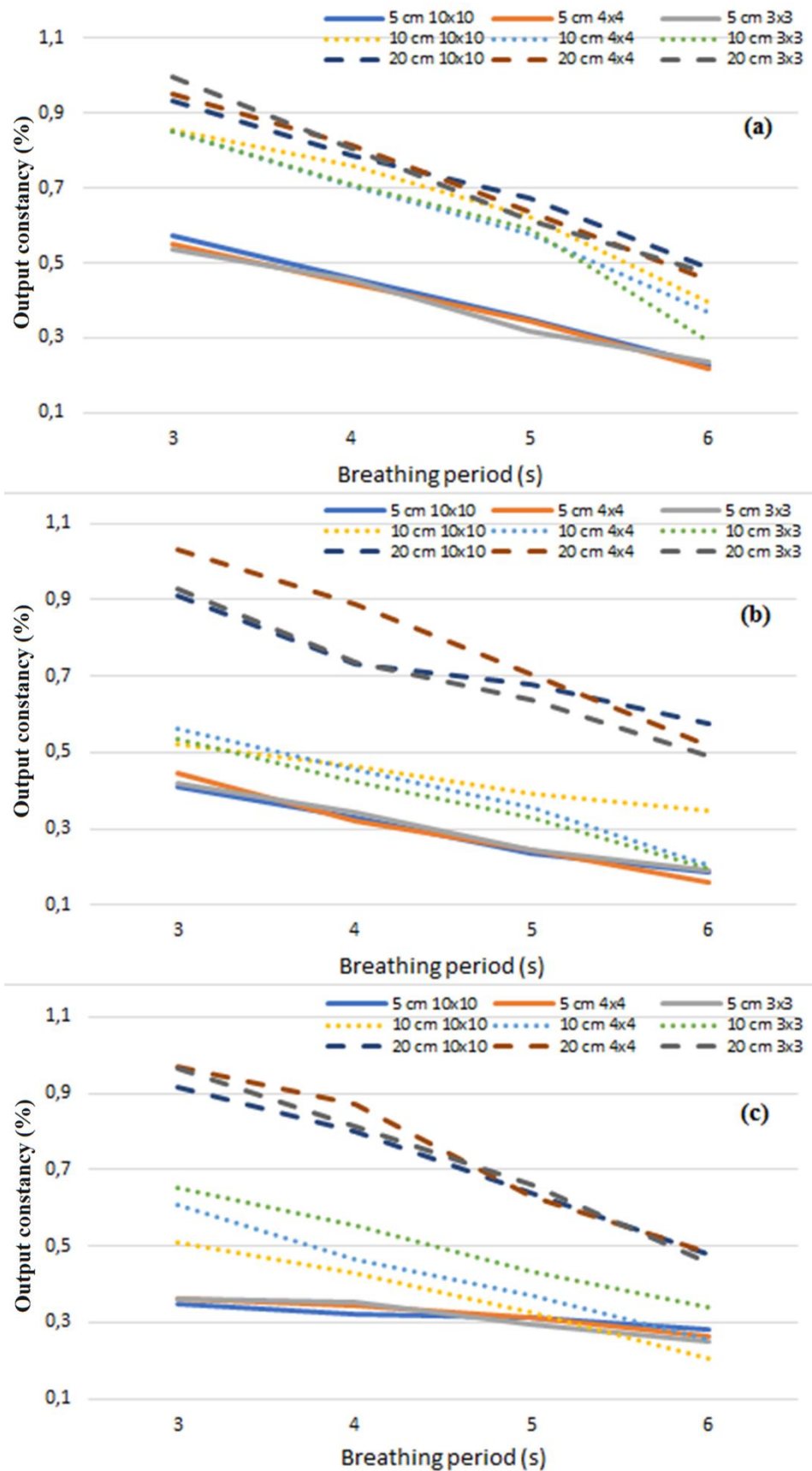


Figure 65. Facteur de constance du faisceau mesuré avec le détecteur **micro Diamant** pour des facteurs d'utilisation du faisceau de 25% (a), 50% (b) et 75% (c) et des périodes respiratoires comprises entre 3 et 6 s

Quelques soient les détecteurs, les tailles des champs, les profondeurs, les périodes respiratoires et le facteur d'utilisation du faisceau, le FC reste inférieur à 2% et de 1% pour les profondeurs de 5 et 10 cm. Il diminue quand le facteur d'utilisation et la période respiratoire augmentent.

### 5.2.2.2 Résultats des mesures dynamiques

#### 5.2.2.2.1 Résultats obtenus avec la chambre PinPoint

Pour des respirations régulières et irrégulières, avec les deux modes (phase et amplitude) nous présentons sur la Figure 66 les écarts de dose entre les résultats planifiés et mesurés avec la chambre d'ionisation PinPoint.

- En respiration régulière, les écarts sont présentés en fonction du mouvement de la tumeur (de 5 à 25 mm) et la période respiratoire (de 3 à 6 s).
- En respiration irrégulière, les écarts sont présentés en fonction de 5 niveaux d'irrégularités de la courbe respiratoire. Nous avons en outre superposé 4 cas de respirations complexes de patients, du moins complexe vers plus complexe.

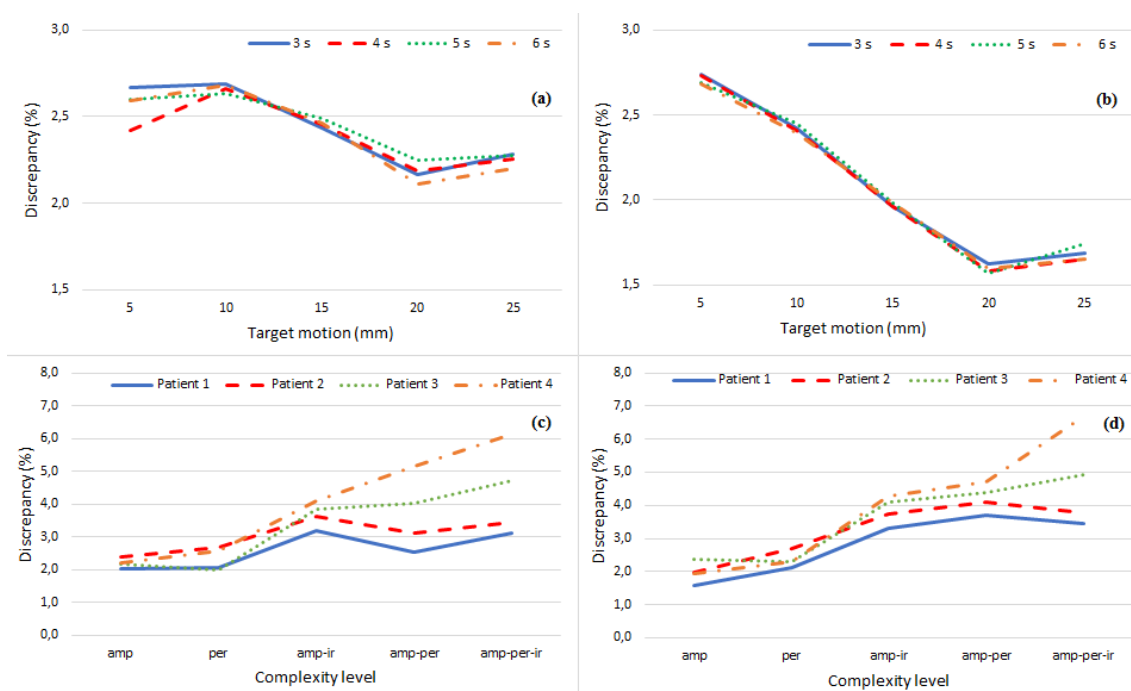


Figure 66. Ecart de dose pour une respiration régulière (phase-gated (a) and amplitude-gated (b)) et une respiration irrégulière (phase-gated (c) and amplitude-gated (d)). La respiration irrégulière est présentée avec différents niveaux de complexité, en prenant en compte les paramètres suivants : amplitude (amp), période (per), amplitude et niveau d'irrégularité (amp-ir) ; amplitude et période (amp-par) ; et amplitude, période et niveau d'irrégularité (amp-per-ir)

Pour une respiration régulière, l'écart de dose est de  $2,42 \pm 0,21\%$  (2,11 à 2,69%) en mode phase et de  $2,08 \pm 0,48\%$  (1,57 à 2,74%) en mode amplitude ( $p=0,02$ ). Dans les deux cas, l'écart de dose diminue quand l'amplitude du mouvement de la cible augmente.

Pour une respiration irrégulière, l'écart de dose est de  $3,26 \pm 0,99\%$  (2,00 à 6,14%) en mode phase et de  $3,42 \pm 1,24\%$  (1,58 à 6,69%) en mode amplitude ( $p=0,04$ ). Quand les irrégularités de respirations se superposent (amplitude, période, niveau irrégularité) l'écart dépasse 6% alors qu'il reste entre 2 et 3% si une seule composante d'irrégularité est appliquée.

#### 5.2.2.2.2 Résultats obtenus avec les films EBT 3

Les doses mesurées à l'aide des films EBT 3 pour différents critères : 3% / 3 mm, 3% / 2 mm, 3% / 1 mm et 2% / 2 mm sont présentes en fonction de la respiration (régulière et irrégulière) et du mode de *gating* (phase et amplitude) dans le Tableau 40.

Tableau 40. Résultats des gamma index mesurés avec des films EBT 3 pour des respirations régulières et irrégulières en mode phase et amplitude,  $p_r$  – valeur p calculée entre les modes phase et amplitude pour une amplitude respiratoire régulière,  $p_{ir}$  - valeur p calculée entre les modes phase et amplitude pour une amplitude respiratoire irrégulière

| Taux de passage | Respiration régulière |                |         | Respiration irrégulière |                |          |
|-----------------|-----------------------|----------------|---------|-------------------------|----------------|----------|
|                 | Phase%                | Amplitude%     | $p_r$   | Phase                   | Amplitude      | $p_{ir}$ |
| 3%/3mm          | $99,4 \pm 0,3$        | $99,2 \pm 0,2$ | = 0,04  | $97,2 \pm 2,1$          | $98,0 \pm 1,1$ | = 0,331  |
| 3%/2mm          | $98,2 \pm 1,1$        | $98,2 \pm 0,6$ | = 0,234 | $95,1 \pm 2,9$          | $95,6 \pm 2,2$ | = 0,241  |
| 3%/1mm          | $88,2 \pm 3,4$        | $89,0 \pm 2,5$ | = 0,424 | $85,6 \pm 3,0$          | $85,6 \pm 3,0$ | = 0,09   |
| 2%/2mm          | $96,4 \pm 1,4$        | $96,3 \pm 0,7$ | = 0,06  | $92,9 \pm 2,9$          | $93,2 \pm 2,9$ | = 0,124  |

Pour une respiration régulière, les critères de gamma-index sont respectés pour 95% des points sauf pour une DTA de 1 mm. En revanche, en respiration irrégulière, les critères de gamma-index ne sont respectés pour 95% des points que pour des critères de 3% / 2 mm.

#### 5.2.2.2.3 Contraintes dans l'administration du traitement

Le Tableau 41 présente la capacité de l'accélérateur à délivrer le traitement en fonction des niveaux d'irrégularité de la respiration. Il présente les résultats médians réalisés pour les 2 modes de *gating* sur l'angle parcouru du bras et le nombre d'UM délivré dans la fenêtre de *gating* et le temps

d'administration de la dose par arc.

Tableau 41. Présentation de la variation de l'angle du bras parcouru et le nombre d'UMs par fenêtre de *gating*, du temps d'administration de dose par arc, en fonction du niveau de complexité pour les modes phase et amplitude, en respiration irrégulière

| Niveau de complexité | Respiration irrégulière |            |                  |             |            |                  |
|----------------------|-------------------------|------------|------------------|-------------|------------|------------------|
|                      | Phase                   |            |                  | Amplitude   |            |                  |
|                      | AB (°)                  | UM         | Temps (s)        | AB (°)      | UM         | Temps (s)        |
| Per                  | 2 (1-3)                 | 10 (7-14)  | 420 (300-610)    | 3 (2-4)     | 17 (14-20) | 600 (360-820)    |
| Amp                  | 2,5 (1,5-3,5)           | 12 (11-14) | 660 (480-900)    | 3 (1,5-4,5) | 16 (6-20)  | 840 (600-1140)   |
| Amp-ir               | 3 (1,5-4,5)             | 16 (10-26) | 1080 (840-1200)  | 6 (3-9)     | 32 (16-46) | 1440 (1200-1620) |
| Amp-per              | 3,5 (2-5)               | 22 (10-34) | 1260 (1020-1440) | 8 (5-12)    | 51 (22-74) | 1560 (1320-1800) |
| Amp-per-ir           | 4 (2-6)                 | 27 (11-40) | 1440 (1200-1740) | 10 (6-14)   | 66 (36-92) | 1800 (1440-2160) |

L'analyse statistique montre que les résultats de l'angle du bras parcouru durant un cycle, le nombre d'UMs et le temps d'administration de dose (*beam-on*) comparés entre les modes phase et amplitude sont statistiquement significatifs ( $p < 0,0001$ ), pour tous les niveaux de complexités.

#### 5.2.2.2.4 Temps de traitement

La complexité du rythme respiratoire décrit précédemment, influence le nombre d'UM délivré, l'angle parcouru du bras durant un cycle et le temps de traitement. Les temps de traitement sont évalués dans le Tableau 42 pour tous les types de respirations (régulières et irrégulières) et les modes de *gating* (phase et amplitude) en fonction de la période respiratoire.

Tableau 42. Temps d'administration du traitement pour des respirations régulières et irrégulières délivrées en modes phase et amplitude,  $p_r$  – valeur p calculée entre les modes phase et amplitude pour une amplitude respiratoire régulière,  $p_{ir}$  – valeur p calculée entre les modes phase et amplitude pour une amplitude respiratoire irrégulière

| Période respiratoire (s) | Respiration régulière |               |         | Respiration irrégulière |               |          |
|--------------------------|-----------------------|---------------|---------|-------------------------|---------------|----------|
|                          | Phase (s)             | Amplitude (s) | $p_r$   | Phase (s)               | Amplitude (s) | $p_{ir}$ |
| 3                        | 380 ± 4               | 220 ± 3       | < 0,001 | 1160 ± 133              | 1351 ± 156    | < 0,001  |
| 4                        | 310 ± 4               | 200 ± 3       | < 0,001 | 855 ± 82                | 1046 ± 102    | < 0,001  |
| 5                        | 240 ± 2               | 150 ± 2       | < 0,001 | 623 ± 58                | 802 ± 74      | < 0,001  |
| 6                        | 170 ± 2               | 90 ± 2        | < 0,001 | 310 ± 26                | 502 ± 48      | < 0,001  |

Des résultats significatifs sont obtenus en comparant les résultats entre les respirations régulière et

irrégulière, avec une valeur  $p < 0,0001$  pour les deux modes, phase et amplitude.

### 5.2.3 Discussion

Dans cette étude, toutes nos mesures sont basées sur des modèles de courbes respiratoires issues de nos patients afin d'être dans les conditions de mesures les plus proches de la réalité clinique. Pour des fenêtres de *gating* prédéfinies, nous avons réalisé des irradiations en faisceaux de 6 MV (IQ=0,63) dans un fantôme commercial 4D. Nous avons mesuré avec différents détecteurs chambres et films, les FC (comparé les mesures aux calculs), évalué les contraintes sur les faisceaux pour différentes complexités de respiration (les facteurs d'utilisation des faisceaux, le nombre d'UM, l'angle du bras parcouru), les gamma index et enfin évalué les temps de traitements associés.

#### **Facteur de constance du faisceau**

Ce facteur mesuré reste positif et toujours inférieur à 2%, pour tous les paramètres utilisés et avec les trois détecteurs. La valeur de le FC la plus faible est obtenue avec la chambre d'ionisation Farmer ( $> 0,8\%$ ), comparé au détecteur micro Diamant (1%) ( $p > 0,001$ ) et à la chambre d'ionisation PinPoint ( $> 1,4\%$ ) ( $p > 0,001$ ).

- a) La chambre Farmer : Il y a peu d'effets sur le FC observés liés à la taille du champ, à la profondeur de mesure, au FUF (de faibles variations de dose, moins de 2%, sont constatées à différentes profondeurs (5, 10 et 20 cm)). Le FC diminue quand la période respiratoire augmente,
- b) La chambre PinPoint : La taille du champ n'agit pas sur le FC sauf pour le FUF à 25%. Le FC diminue quand la profondeur de mesure diminue, le FUF et la période augmentent.
- c) Le détecteur micro Diamant : le FC diminue quand la profondeur de mesure diminue, et la période augmentent. Le FUF et la taille du champ n'agissent pas sur le FC. Trois niveaux différents du FC sont clairement observables pour les trois profondeurs de mesure et périodes respiratoires. Pour un FUF de 75%, et une période de 3s, le FC augmente d'un facteur 2 entre 5 et 10 cm de profondeur et d'un facteur 3 fois entre 5 et 20 cm de profondeur.

La chambre Farmer, du fait de son volume sensible élevé reste peu discriminante quel que soit le FUF mais offre le FC le plus faible. Cependant, compte-tenu des recommandations de l'AIEA, les valeurs de le FC mesurée pour des champs inférieurs à  $6 \times 6 \text{ cm}^2$  doivent sous-évaluer les doses mesurées notamment avec des faisceaux FFF (Palmans et al., 2018). Il ne faut pas les prendre en compte.

Les plus grandes variations du FC sont observées en utilisant la chambre d'ionisation PinPoint de

0,9% pour un FUF de 25% et 0,1% pour un FUF de 75%.

La chambre PinPoint est sensible au FUF pour des profondeurs de mesure  $> 10$  cm. Cette observation est certainement liée à la fois à la multiplication des fractions de faisceaux et à sa sensibilité aux composantes de basse énergie (20 cm). Nous observons les mêmes résultats avec le détecteur micro Diamant qui est sensible au FUF et qui discrimine également les mesures faites à différentes profondeurs.

Ainsi, la chambre PinPoint et le détecteur micro Diamant restent les détecteurs les plus appropriés en raison de leur volume sensible et de plus adapté pour les traitements en faisceaux FFF de dimensions  $\leq 4 \times 4$  cm<sup>2</sup> (Palmans et al., 2018).

Le fait d'obtenir un FC positif montre que la dose mesurée en mode *gating* reste supérieure à celle mesurée en mode *non-gating*. Un résultat similaire a été obtenu par (Hill, 2013) avec une chambre d'ionisation Exradin A14P (0.003cm<sup>3</sup>), qui a trouvé un FC de 1,795%. (Kriminski et al., 2006), ont utilisé différentes fréquences respiratoires pour évaluer le FC pour les traitements *gating* avec des faisceaux de photons de 6 MV. Même avec une fréquence respiratoire irréaliste pour une respiration humaine (0,5 Hz, T=2 s), ils ont trouvé un FC inférieur à 1,5%, avec une chambre d'ionisation Baldwin-Farmer (0,6 cm<sup>3</sup>).

Cependant, la variation des résultats dans les études précédemment citées, est due aux différentes méthodologies utilisées : la chambre d'ionisation (Baldwin-Farmer, PinPoint et Exradin A14P), le nombre d'UM (de 25 à 500 UM), la technique de traitement utilisée (IMRT et VMAT), le TPS (Eclipse (AAA) et Pinnacle) et la machine (TreuBeam Varian et Siemens ONCOR Avant-Garde).

Toutefois, nos mesures et les résultats publiés semblent montrer qu'en mode *gating*, la dose par fenêtre de *gating* est légèrement plus élevée qu'en mode continu, du fait de la compensation des temps d'interruption des faisceaux par l'accélérateur.

## Différences entre mesures dynamiques et calculs

### a) Avec la chambre Pin Point 3D

Les mesures dynamiques de doses sont réalisées dans le fantôme QUASAR avec la chambre d'ionisation PinPoint. Les mesures obtenues avec cette chambre montrent une sous-estimation de la dose mesurée par rapport à la dose planifiée de 3%. Les différences moyennes sont négligeables entre les modes phase et amplitude, 0,34% pour une respiration régulière et 0,16% pour une respiration irrégulière.

Pour une respiration régulière, pour différentes périodes et différentes amplitudes du mouvement de la chambre, nous obtenons un écart stable autour de 2,5% en phase et entre 1,8 et 2,8% en amplitude. La variation des mesures provient essentiellement du nombre d'interruptions du faisceau pendant

l'administration du traitement, car la collecte des charges est régulière durant chaque cycle.

En respiration irrégulière, la plus grande variation des mesures entre 2 et 6% en phase et entre 1,5 et 6,7% en amplitude dépend de la complexité de la respiration d'un cycle respiratoire à l'autre (quatre niveaux de complexité présentés dans la Figure 66). Ces résultats montrent que la variation de l'amplitude respiratoire est le paramètre le plus influent sur l'écart de dose.

L'écart de dose entre respirations régulière et irrégulière est de l'ordre de 4%. Cet écart est bien corrélé à la complexité des courbes respiratoire et donc de l'amplitude irrégulière du mouvement de la chambre d'ionisation dans le fantôme (Figure 66).

Dans une étude sur l'IMRT, Hill a constaté que l'écart de dose calculé mesuré est de 5,24%, en utilisant une chambre d'ionisation Exradin A14P, en rapportant que la source d'erreur provient du gradient de dose élevée lorsque la chambre d'ionisation bouge durant la collecte des charges (Hill, 2013). Pour Sande et al., l'écart de dose est de 4,5% pour 15 Gy délivrés par séance, en fonction de la complexité du plan et de l'importance du mouvement de la cible (Sande et al., 2020). Dans Cervino et al., la différence entre les doses planifiées et mesurées est de 6% pour la chambre hors axe et de 4% pour la chambre placée sur l'axe (Cerviño et al., 2019).

#### b) Avec les films

L'étude du gamma index pour des critères de 3% / 3 mm, 3% / 2 mm, 3% / 1 mm et 2% / 2 mm montre :

- Une faible différence de 0,8% sur le gamma index entre les modes phase et amplitude, pour des respirations irrégulières et de 0,2% pour des respirations régulières. Les différences entre gamma index sont plus importantes jusqu'à 3% entre des respirations régulières et irrégulières.
- Que le gamma index diminue quand le DTA diminue de 3 à 1 mm pour les deux respirations et les deux modes entre 10 et 13% maximum. Une variation de 3 à 2% en dose pour un DTA de 2 mm diminue le gamma index de 2% pour les deux modes et les deux respirations.

Les gamma index sont meilleurs en respiration régulière. Toutefois, les faibles écarts observés en respiration irrégulière de l'ordre de 3% sur des critères de 3% / 2 mm montrent que les modes de *gating* choisis sont performants pour délivrer la dose. Le gamma index est supérieur à 95% pour les 2 respirations, pour des critères de 3% / 2 mm et de 90% pour des critères de 2% / 2 mm. Ces résultats confirment que le choix d'une marge de 3 mm en mode phase ou amplitude est suffisant et que l'on pourrait réduire la marge encore de 1 mm.

D'autres auteurs ont obtenu des gamma index du même ordre mais avec des critères de tolérances

moins stricts et d'autres techniques d'irradiations. Pan et al. ont trouvé gamma index élevé ( $> 98,5\%$ ) pour  $3\% / 1\text{ mm}$  pour des plans statiques dans la région de la cible, qui diminue à  $92,2\% \pm 5,7\%$  pour des plans délivrés en mode *gating* sur l'AIP et le MIP  $85,8\% \pm 9,5\%$  (Pan et al., 2019). Chung et al. utilisent un critère de  $3\% / 3\text{ mm}$ , et ont obtenu un gamma index moyen de  $97,6 \pm 4,8\%$  pour des tumeurs pulmonaires, sauf pour deux cas:  $86,9\%$  et  $90,6\%$ . Cette différence de gamma index provient d'un mouvement global plus important, résultant du décalage de la ligne de base pendant l'administration du traitement (Chung et al., 2018). Dans l'étude de Qian et al., le gamma index est supérieur à  $95\%$  en VMAT pour une respiration régulière (Qian et al., 2011). L'étude de Riley et al., en respiration irrégulière, présente de mauvais résultats dosimétriques dans trois cas sur dix pour des traitements VMAT en SBRT, avec des critères de  $3\% / 3\text{ mm}$  estimé trop strict (Riley et al., 2014). Pour ces trois cas, le pourcentage de pixels dans la région de la cible échouant aux statistiques gamma était de  $7,4$  ;  $19,5$  et  $28,8\%$ , ce qui a entraîné une déviation de dose de  $-2,3$  ;  $-8,2$  et  $-10,7\%$ .

Les variations de l'amplitude et de la période durant un cycle génèrent un mouvement aléatoire de la cible, ici la chambre d'ionisation ou le film, dans la fenêtre de *gating*. Dans les deux cas, les détecteurs ne sont pas irradiés de façon homogène dans un milieu plastique et bois qui ne correspond pas aux conditions d'étalonnage des détecteurs utilisés : Dans la chambre d'ionisation, des effets de moyennage du signal et de la position du point de mesure peuvent expliquer le sous-dosage mesuré. Avec le film, nous avons une bonne précision dans la distribution de la dose, mais par contre, plus la surface de lecture est petite et plus l'incertitude est grande sur sa mesure (Dufreneix, 2014). Par ailleurs, les films EBT 3 sont indépendants du débit de dose absorbée sur la plage étudiée (de  $0$  à  $20\text{ Gy}$ ).

### Etude de la complexité du traitement

L'analyse des paramètres d'irradiation en arthrothérapie dynamique et en respiration irrégulière a été faite en augmentant la complexité des courbes respiratoires. Cette étude montre en phase, que plus la complexité de la respiration augmente plus l'angle du bras parcouru durant un cycle augmente d'un facteur 2, le nombre d'UM d'un facteur 3 et le temps d'un facteur 3. En mode amplitude, l'angle du bras parcouru durant un cycle augmente d'un facteur 3, le nombre d'UM d'un facteur 4 et le temps d'un facteur 3.

Lorsque le mouvement respiratoire devient irrégulier et complexe, le temps d'administration du traitement augmente. D'un cycle à l'autre, l'angle parcouru du bras, pour délivrer un nombre d'UM devient aléatoire pouvant délivrer peu ou beaucoup d'UM. On observe en effet que les valeurs augmentent avec la complexité. Cependant si on ramène le nombre d'UM au temps nécessaire pour

les délivrer, on s'aperçoit que le nombre d'UM est inférieur à 1 MU/s par cycle et qu'il sera très difficile de réaliser le traitement. Par ailleurs, cette étude montre que dans des conditions de cycle irrégulier, la meilleure technique pour délivrer plus rapidement les UM est le mode phase surtout si seulement la période des cycles est irrégulière.

**Remarque :** *D'un point de vue technique, les traitements en respiration irrégulière peuvent affecter les performances de la machine et générer des pannes en raison de la mise sous tension très longue de l'appareil et de la sollicitation d'éléments (klystron, magnétron, thyatron, etc.).*

### **Analyse du temps de traitement en respiration irrégulière**

Le temps de traitement dépend de la période respiratoire. Le temps d'administration du traitement diminue de 2,2 à 3,8 fois quand la période respiratoire augmente quel que soit le mode de *gating* (phase ou amplitude) et la rythme respiratoire (régulier ou irrégulier). Pour une respiration régulière, le temps de traitement est plus court en mode amplitude (de 35 à 47%), alors qu'en respiration irrégulière, le temps de traitement est plus court de 14 à 38% en mode phase. Cervino et al. ont rapporté que le temps d'irradiation est de 1,5 min pour un fractionnement conventionnel délivré à 200/240 cGy, comparé à 10,5 min pour un traitement en SBRT en mode *gating* délivré à 800/900 cGy, avec les faisceaux FFF et une respiration irrégulière (Cerviño et al., 2019). En outre, ils ont indiqué que le temps de traitement avec les faisceaux FFF était 2 à 3 fois plus court, en fonction de la fenêtre de *gating* et de la respiration (Cerviño LI, 2019).

Cette étude permet de confirmer qu'en respiration irrégulière le mode phase est le plus adapté pour délivrer de traitement notamment quand la période est irrégulière.

#### **5.2.4 Conclusion**

Les mesures statiques du facteur de constance du faisceau montrent des résultats qui dépendent du détecteur utilisé. La chambre PinPoint et le détecteur micro Diamant donnent les résultats les plus discriminants sur les effets de la dimension des faisceaux et sur la profondeur de mesure. L'augmentation du FUF et de la période respiratoire permettent de diminuer le FC. D'un point de vue technique, ces observations montrent que plus les interruptions des faisceaux sont importantes plus le FC augmente. Le temps de mise en place de la grille sur la triode du canon (0,4 à 0,5 ms) est compensé autant de fois qu'il y a des interruptions et explique pourquoi pour un faisceau donné, la dose fractionnée délivrée en *gating* est légèrement plus élevée que la dose délivrée en continue.

Les mesures dynamiques montrent un bon accord entre la dose planifiée et la dose délivrée en respiration régulière, en utilisant deux inserts pour le film et la chambre d'ionisation PinPoint dans le fantôme dynamique QUASAR. En respiration irrégulière, les doses mesurées sont légèrement sous-estimées avec le film et la chambre d'ionisation, à cause du mouvement résiduel de la cible à l'intérieur de la fenêtre de *gating* prédéfinie (point de mesure instable), affectée par le décalage de la ligne de base, la variation de l'amplitude et de la période respiratoire.

Nous avons vérifié en respiration irrégulière que les seuils déterminés en respiration régulière pour les modes phase et amplitude étaient également utilisables.

La respiration irrégulière nécessite des temps de traitement importants pour délivrer les UM, surtout en mode amplitude pouvant amener à des incidents techniques dans la gestion des faisceaux. De plus, l'écart de dose entre le calcul et la mesure est plus important avec l'augmentation de la complexité de l'amplitude. Aussi, dans ces conditions, seul le mode phase peut être utilisé.

L'augmentation de la période respiratoire diminue le temps de traitement quel que soit le mode. Le temps de traitement le plus court est obtenu en utilisant le mode amplitude en respiration régulière. En respiration irrégulière, en raison de la variation de l'amplitude respiratoire et du décalage de la ligne de base, le mode phase permet d'avoir le temps de traitement le plus court.

# 6 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

## 6.1 Conclusions

Les mouvements des tumeurs pulmonaires ont été analysés, et l'optimisation de leurs traitements est proposé dans cette étude. Nous avons trouvé que le mouvement tumoral était prédominant dans la direction CC avec ou sans hystérésis dans le LI (déplacement maximal de 24 mm), pour les mouvements plus complexes : elliptique, diagonal (plan  $x, y$ ) et antéro-postérieur (AP), dans le LS (déplacement maximal de 10.1 mm). Les tumeurs de grandes tailles ont une amplitude du mouvement similaire aux tumeurs de petites tailles en RP, c'est à dire elliptique dans le LS et CC dans le LI. L'amplitude du mouvement tumoral est plus importante dans la RC, à la fois pour les lobes des deux poumons. Les différences entre le mouvement des tumeurs situées dans la RC et la RP, dans les deux poumons, proviennent, outre du mouvement du diaphragme et de la contribution cardiaque dans la RC (de 1,6 à 2,7 fois). L'amplitude et la direction du mouvement tumoral dépendent de la distance au cœur. Quand la distance au cœur est faible le mouvement de la tumeur devient complexe dans ses mouvements augmentant la valeur des marges à définir sur le PTV.

Lors d'un traitement d'une lésion pulmonaire, la dose reçue par les OARs dépend de l'amplitude du mouvement tumoral et du mouvement relatif des OARs, en raison du mouvement respiratoire. Ces interactions entre volumes dépendent des lobes (LS vs. LI) et des régions (RC vs. RP).

Aussi, avec une technique appropriée (*gating* respiratoire), par un choix de phase ou de seuil d'amplitude, il est possible de choisir une amplitude de mouvement de la tumeur qui limite le chevauchement entre les structures et diminue la dose aux OAR.

Le choix du traitement peut être déterminé à partir de la vitesse de la tumeur et de sa stabilité qui est atteinte au maximum de l'expansion du diaphragme. La vitesse de la tumeur est influencée par la localisation de la tumeur (LIG – 44 mm/s) et des phases choisies dans le cycle respiratoire. Lorsque la vitesse diminue dans certaines phases ( $< 5$  mm/s), le mouvement de la tumeur se stabilise permettant de justifier la technique de *gating* (85% des patients). Pour les tumeurs qui n'ont pas de phase stable (10% des patients), le choix du traitement peut être le *tracking*, si la vitesse de la tumeur ne dépasse pas la vitesse des lames du MLC (25 mm/s sur un accélérateur Varian). Dans le cas où la vitesse de déplacement de la lésion est très variable et dépasse la vitesse des lames du MLC, le traitement doit être basé sur l'ITV (5% des patients).

Les résultats obtenus aux chapitres (3.4) montrent que la technique de *gating* respiratoire est l'une des techniques, la plus adéquate, pour le traitement des cancers pulmonaires en SBRT, chez la plupart des patients dont la respiration a été analysée dans ce travail.

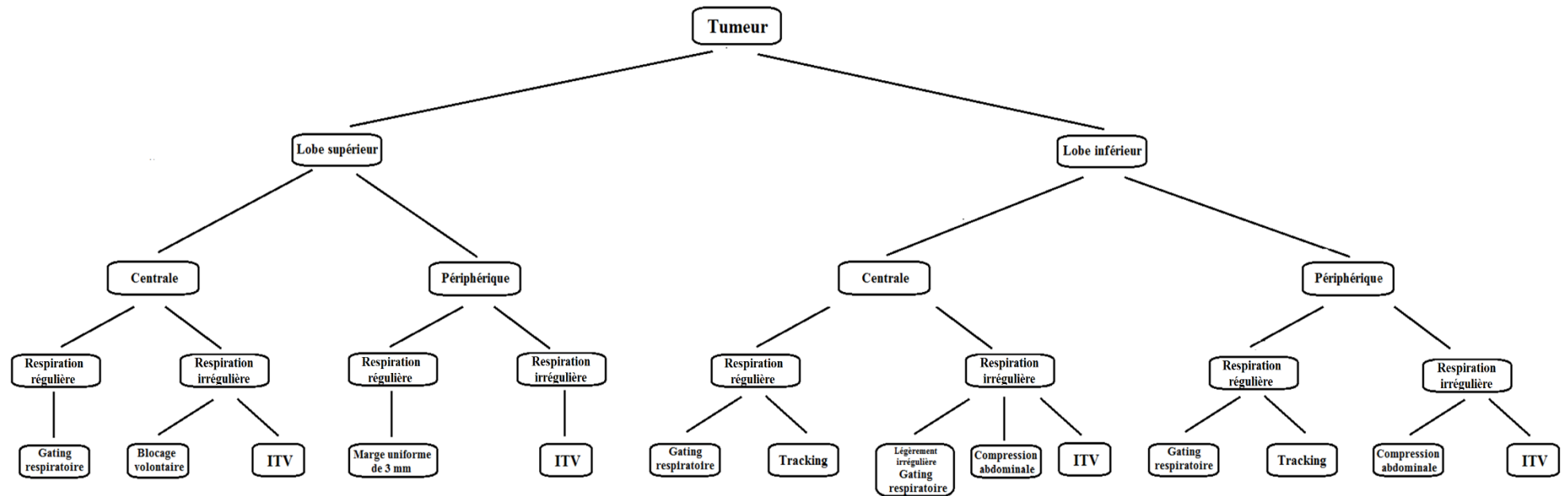


Figure 67. Organigramme des traitements des cancers pulmonaires en fonction de leur localisation dans les poumons (lobes et régions) et de la respiration (régulière et irrégulière)

A partir des observations faites sur le mouvement tumoral, en fonction des lobes (supérieur et inférieur), des régions (centrale et périphérique) et des rythmes respiratoires nous proposons un organigramme (Figure 67) pour choisir une technique de traitement des cancers pulmonaires de petite taille.

Dans la RC du LS, pour une respiration régulière, le traitement en mode *gating* est la meilleure solution, à cause d'une amplitude de mouvement plus grand (10,1 mm) et de phases stables (minimum 4 phases stables). Pour la respiration irrégulière, le blocage volontaire est une option si le patient est en mesure de retenir sa respiration au minimum 15 s, et d'avoir une expansion de la cage thoracique au minimum de 1 cm. Sinon, le traitement doit rester basé sur l'ITV.

Dans la RP du LS, pour une respiration régulière, une marge uniforme de 3 mm est suffisante, en sachant que le mouvement maximal est de 2,8 mm. Pour une respiration irrégulière, le traitement devrait se faire sur l'ITV.

Dans la RC du LI, pour une respiration régulière, le *gating* respiratoire s'avère la meilleure solution de traitement (4 à 5 phases stable). Mais, le *tracking* peut également être proposé permettant à un bras robotisé de suivre la cible plus facilement. Le traitement devient plus compliqué pour une respiration irrégulière. Si l'amplitude respiratoire est légèrement irrégulière avec des phases stables, il est possible de traiter en mode *gating* respiratoire. Dans le cas où l'amplitude respiratoire est irrégulière et sans phase stable, la compression abdominale peut être utilisée pour limiter le mouvement tumoral. Si, le patient n'est pas en mesure de supporter la compression abdominale, le traitement doit rester basé sur l'ITV.

Dans la RP du LI, pour une respiration régulière, les deux techniques de suivi, le *gating* et le *tracking*, peuvent être utilisés pour le traitement. Avec un petit mouvement tumoral (maximum 9,2 mm), et des phases stables le traitement est fait en mode *gating* et sans phases stables le mode *tracking* est plus adapté. Pour une respiration irrégulière, la compression abdominale peut être utilisée pour les tumeurs qui bougent de plus de 5 mm. Sinon, le traitement doit rester basé sur l'ITV.

Pour les tumeurs de grande taille, le *gating* respiratoire est utile pour les traitements des tumeurs pulmonaires dans le LI, ce qui peut significativement diminuer le volume traité de 67% à 77% au maximum. Dans le LS, pour 90% des patients, une marge de 3 mm est suffisante pour prendre en compte le mouvement tumoral et de 5 mm pour 10% des patients.

En comparant les volumes cibles définis sur l'ITV (toutes les phases) et ceux définis sur l'IGTV (sur 4 ou 5 phases stables), nous avons observé une importante diminution des volumes.

L'amplitude respiratoire médiane diminue au fil des séances de 25,2% entraînant une diminution de l'amplitude du mouvement de la tumeur de 26,7% et l'augmentation de la période respiratoire de

17%. Les scanners intra-séances montrent des variations d'amplitude (3 à 8 mm) et de périodes respiratoires (3 à 10 s), en particulier pour des respirations irrégulières. Avec le temps, l'amplitude respiratoire devient plus « régulière », mais la forme initiale de l'amplitude respiratoire ne change pas, quelle que soit la respiration, régulière ou irrégulière. Pour des traitements de radiothérapie en mode *gating*, sur des cycles de période respiratoire longue, il est possible de diminuer le temps de traitement, en utilisant le *gating* basée sur l'amplitude. Pour cela, le coaching est donc recommandé, afin d'aider les patients à limiter les variations d'amplitude respiratoire et à garantir une reproductibilité et une régularité respiratoire des patients.

Pour évaluer le fonctionnement des traitements en mode *gating*, nous avons étudié la dose délivrée à la cible mobile, dans les deux modes de *gating*, phase et amplitude pour une respiration régulière. Nous avons fixé le seuil de *gating* au tiers de l'amplitude respiratoire maximale en mode amplitude et une fenêtre de phase entre 30 et 60% du cycle en mode phase en prenant en compte un mouvement résiduel de la tumeur ( $\leq 3$  mm) à l'intérieur de la fenêtre.

Le mode amplitude assure une meilleure couverture de la cible mobile avec un facteur d'utilisation du faisceau plus important et un temps d'administration du traitement plus court. L'angle du bras parcouru ( $3^\circ$ ) et le nombre d'UM (20 UM) sont plus importants par fenêtre de *gating* en utilisant le mode amplitude.

En mode phase, la cible est bien couverte dans la fenêtre de *gating* prédéfinie mais le temps de traitement est plus long. Il est important de noter qu'un mauvais choix de fenêtre ( $> 5$  phases) de *gating* et/ou un mauvais positionnement de la cible ( $> 3$  mm) peut entraîner un sous-dosage de la cible mobile. Une limitation portant sur la délivrance des UM a été trouvée en mode phase, pour un cycle respiratoire inférieur à 3 s et un débit de dose de 600 UM/min, en raison des courtes durées d'impulsion.

Il s'avère que l'administration des traitements en utilisant comme balistique l'arc conformationnel dynamique (DCA) avec des faisceaux de 6 MV FFF (IQ = 0,63) de 14 Gy/min est beaucoup plus rapide (2,33 fois), diminue le volume irradié et assure une meilleure protection des OARs jusqu'à 23%. Ces résultats sont liés aux propriétés des faisceaux FFF, qui du fait de leurs profils de fluence, produisent moins de diffusion. Le temps d'irradiation plus court peut réduire les inexactitudes de traitement dues aux mouvements du patient et aux mouvements internes de la cible.

Les mesures dosimétriques réalisées en respiration régulière et irrégulière montrent que le TrueBeam a pu maintenir un FC assez stable ( $< 1\%$ ) lors de l'administration du traitement en mode *gating* mais que le FC augmente avec le nombre d'interruption de faisceaux. La légère différence du FC (+1,4%) entre les modes *gating* et *non-gating* montre que les interruptions de faisceau sont compensées par le

logiciel de l'accélérateur.

Nous avons observé un bon accord entre la dose planifiée et la dose délivrée pour la respiration régulière, en utilisant deux inserts, le film et la chambre d'ionisation ( $< 3\%$ ). Pour une respiration irrégulière, les doses mesurées sont sous-estimées (jusqu'à  $7\%$ ) pour les deux inserts, le film et la chambre d'ionisation, à cause du mouvement résiduel de la cible à l'intérieur de la fenêtre de *gating* prédéfinie (cible instable), affectée par le décalage de la ligne de base, la variation de l'amplitude et la période respiratoire.

En respiration régulière, le temps d'administration du traitement est plus court ( $47\%$ ) en mode amplitude, mais les traitements peuvent être administrés avec les deux modes phase et amplitude.

Pour une respiration irrégulière le temps de traitement est plus court ( $38\%$ ) en mode phase. Cependant, selon le degré de complexité de la période et de l'amplitude, le mode phase ne pourra être utilisé que si le fonctionnement de l'accélérateur n'est pas altéré ou si la durée de traitement est acceptable. Dans le cas d'une amplitude respiratoire extrême et irrégulière ( $< 1 \text{ UM/s/cycle}$ ), les traitements doivent être basés sur le mouvement global de la tumeur en utilisant le volume de l'ITV.

Ces traitements nécessitent des imageries de préparation et de traitement (IGRT) et IGRT 4D afin de s'assurer de la présence de la tumeur dans la fenêtre de *gating*. En sachant que l'imagerie va augmenter la dose totale, le choix de l'imagerie ne doit pas impacter le traitement, ni augmenter les risques radiques pour les patients. L'exposition dépend des paramètres d'acquisition spécifiques à chaque modalité d'imagerie. Les doses délivrées aux OARs sont plus élevées de  $20$  à  $33\%$  en utilisant la TDM 4D que les autres modalités d'imagerie et dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur. Notre étude montre que la dose totale maximale apportée par l'imagerie (deux scanners hélicoïdaux, un scanner 4D et cinq acquisitions CBCT) représente  $0,3\%$  de la dose en SBRT des tumeurs pulmonaires. Cette dose est inférieure au seuil recommandé par l'AAPM ( $5\%$ ).

Pour conclure, nous avons optimisé le traitement des cancers pulmonaires en fonction de leur mouvement, vitesse, stabilité et localisation dans les poumons. En sachant que  $85\%$  des patients avaient 4 ou 5 phases stables, avec une vitesse de la tumeur inférieure à  $5 \text{ mm/s}$ , il s'avère que la technique de *gating* est bien adaptée pour les traitements des cancers pulmonaires en SBRT.

Les résultats de notre étude montrent qu'en utilisant des équipements comparables à ceux dont dispose le service d'Oncologie-Radiothérapie de l'hôpital Tenon, il est possible d'assurer un traitement sûr, précis et efficace des tumeurs pulmonaires en SBRT en mode *gating*. Pour contrôler l'ensemble de la chaîne de traitement, il est recommandé de mettre en place un test « *end-to-end* » (ANNEXE 1 TEST END-TO-END).

## 6.2 Perspectives

L'étude sur le mouvement tumoral doit servir de guide pour choisir la meilleure technique de traitement. Le travail effectué sur la vitesse de déplacement tumoral permet de déterminer des marges personnalisées pour chaque patient traité pour des cancers pulmonaires.

Cependant des actions d'amélioration peuvent encore être développées à différentes étapes de prise en charge des patients pour optimiser le volume irradié.

En préparation pour diminuer les artefacts de reconstruction des volumes :

- Le coaching doit être mis en place systématiquement chez les patients ayant une courbe respiratoire irrégulière ou chez les patients stressés à cause de leur maladie, avec des systèmes vidéo interactifs intégrés sur toute la chaîne de traitement.
- Un travail de « *post traitement* » sur les images scanner pourrait se faire postérieurement avant la délimitation des volumes cibles, afin d'améliorer la qualité des images (visibilité des tumeurs et OARs, diminution du bruit et des artefacts et des effets de volume partiel) dans les phases.
- La possibilité d'adapter la valeur du filtre prédictif en fonction de la respiration des patients peut également participer à l'amélioration de la qualité des reconstructions 4D.
- La mise en œuvre d'un scanner avec une collimation plus large et une meilleure résolution temporelle.
- L'étude des TDM 4D consécutifs a montré l'importance de plusieurs scanners. En sachant que le rythme respiratoire diminue et que la période augmente au fil des séances, le protocole actuel peut être modifié en ajoutant un nouveau scan 4D, ou en faisant un scanner à blanc. C'est un moyen de familiariser le patient à l'environnement médico technique, afin de limiter les variations d'amplitude et de période d'une séance à l'autre.

En traitement :

- Utiliser la compression abdominale pour les patients ayant une respiration très irrégulière et pour lesquels les tumeurs bougent continuellement avec une grande amplitude de mouvement.
- Envisager de faire des traitements en blocage volontaire pour les traitements des tumeurs localisées dans le LS pour limiter la contribution cardiaque.
- Utiliser un débit de dose supérieur à 14 Gy/min. Actuellement, il est possible de traiter avec un débit de dose de 24 Gy/min à une énergie de 10 MV. Cependant, il faut prendre en compte l'aspect physique et clinique de cette énergie.

De nouveaux fantômes anthropomorphique adaptés à la radiothérapie, type Kyoto Kagaku, intégrant différents détecteurs pourraient être développés afin de déterminer la dose dans des conditions cliniques.

## REFERENCES

- Ablitt, N. A., Gao, J., Keegan, J., Stegger, L., Firmin, D. N., & Yang, G.-Z. (2004). Predictive cardiac motion modeling and correction with partial least squares regression. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(10), 1315-1324.  
<https://doi.org/10.1109/TMI.2004.834622>
- Abreu, C. E. C. V., Ferreira, P. P. R., de Moraes, F. Y., Neves, W. F. P., Gadia, R., & Carvalho, H. de A. (2015). Stereotactic body radiotherapy in lung cancer : An update \*. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41(4), 376-387. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000034>
- Agazaryan, N., Tenn, S. E., Desalles, A. A. F., & Selch, M. T. (2008). Image-guided radiosurgery for spinal tumors : Methods, accuracy and patient intrafraction motion. *Physics in Medicine and Biology*, 53(6), 1715-1727. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/6/015>
- Ahnesjö, A. (1989). Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Medical Physics*, 16(4), 577-592. <https://doi.org/10.1118/1.596360>
- Al-Ward, S. M., Kim, A., McCann, C., Ruschin, M., Cheung, P., Sahgal, A., & Keller, B. M. (2018). The development of a 4D treatment planning methodology to simulate the tracking of central lung tumors in an MRI-linac. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 19(1), 145-155. <https://doi.org/10.1002/acm2.12233>
- Antolak, J. A., & Rosen, I. I. (1999). Planning target volumes for radiotherapy : How much margin is needed? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 44(5), 1165-1170. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00117-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00117-0)
- Aoki, S., Yamashita, H., Haga, A., Nawa, K., Imae, T., Takahashi, W., Abe, O., & Nakagawa, K. (2018). Flattening filter-free technique in volumetric modulated arc therapy for lung stereotactic body radiotherapy : A clinical comparison with the flattening filter technique. *Oncology Letters*, 15(3), 3928-3936. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7809>

- Baek, J. G., Jang, H. S., Kim, E. C., Lee, Y. H., Oh, Y. K., & Kim, S. K. (2015). Evaluation of the applicability of pinpoint ion chambers for SRS dosimetric quality assurance. *Journal of the Korean Physical Society*, 66(11), 1771-1776. <https://doi.org/10.3938/jkps.66.1771>
- Bailey, D. W., Spaans, J. D., Kumaraswamy, L. K., & Podgorsak, M. B. (2016). The MapCHECK Measurement Uncertainty function and its effect on planar dose pass rates. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(2), 165-173.  
<https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i2.5995>
- Balter, J. M., Lam, K. L., McGinn, C. J., Lawrence, T. S., & Ten Haken, R. K. (1998). Improvement of CT-based treatment-planning models of abdominal targets using static exhale imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 41(4), 939-943. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00130-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00130-8)
- Barnes, E. A., Murray, B. R., Robinson, D. M., Underwood, L. J., Hanson, J., & Roa, W. H. (2001). Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 50(4), 1091-1098.  
[https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01592-9](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01592-9)
- Barrett, S., Taylor, A., & Rock, L. (2017). Evaluation of a reproducible breath hold technique for the SABR treatment of lower lobe lung tumours. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 16(3), 311-318. <https://doi.org/10.1017/S1460396917000097>
- Beddar, A. S., Kainz, K., Briere, T. M., Tsunashima, Y., Pan, T., Prado, K., Mohan, R., Gillin, M., & Krishnan, S. (2007a). Correlation between internal fiducial tumor motion and external marker motion for liver tumors imaged with 4D-CT. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 67(2), 630-638. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.10.007>
- Beddar, A. S., Kainz, K., Briere, T. M., Tsunashima, Y., Pan, T., Prado, K., Mohan, R., Gillin, M., & Krishnan, S. (2007b). Correlation between internal fiducial tumor motion and external marker motion for liver tumors imaged with 4D-CT. *International Journal of Radiation*

- Oncology, Biology, Physics*, 67(2), 630-638. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.10.007>
- Bel, A., van Herk, M., & Lebesque, J. V. (1996). Target margins for random geometrical treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Medical Physics*, 23(9), 1537-1545.  
<https://doi.org/10.1118/1.597745>
- Bhagat, N., Fidelman, N., Durack, J. C., Collins, J., Gordon, R. L., LaBerge, J. M., & Kerlan, R. K. (2010). Complications Associated with the Percutaneous Insertion of Fiducial Markers in the Thorax. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 33(6), 1186-1191.  
<https://doi.org/10.1007/s00270-010-9949-0>
- Biancia, C. D., Yorke, E., Chui, C.-S., Giraud, P., Rosenzweig, K., Amols, H., Ling, C., & Mageras, G. S. (2005). Comparison of end normal inspiration and expiration for gated intensity modulated radiation therapy (IMRT) of lung cancer. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 75(2), 149-156.  
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.01.008>
- Bogren, H. G., Lantz, B. M., Miller, R. R., & Mason, D. T. (1977). Effect of respiration on cardiac motion determined by cineangiography. Implications concerning three-dimensional heart reconstruction using computer tomography. *Acta Radiologica: Diagnosis*, 18(6), 609-620.  
<https://doi.org/10.1177/028418517701800601>
- Bouilhol, G., Ayadi, M., Pinho, R., Rit, S., & Sarrut, D. (2014). Motion artifact detection in four-dimensional computed tomography images. *Journal of Physics: Conference Series*, 489, 012024. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/489/1/012024>
- Boussuges, A., Gole, Y., & Blanc, P. (2009). Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography : Methods, reproducibility, and normal values. *Chest*, 135(2), 391-400.  
<https://doi.org/10.1378/chest.08-1541>
- Brown, W. T., Wu, X., Fayad, F., Fowler, J. F., Amendola, B. E., García, S., Han, H., de la Zerda, A., Bossart, E., Huang, Z., & Schwade, J. G. (2007). CyberKnife radiosurgery for stage I

lung cancer : Results at 36 months. *Clinical Lung Cancer*, 8(8), 488-492.

<https://doi.org/10.3816/CLC.2007.n.033>

Budgell, G., Brown, K., Cashmore, J., Duane, S., Frame, J., Hardy, M., Paynter, D., & Thomas, R.

(2016). IPEM topical report 1 : Guidance on implementing flattening filter free (FFF)

radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 61(23), 8360-8394.

<https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/23/8360>

Carrie, C., & Ginestet, C. (2001). Techniques et méthodes nouvelles en radiothérapie transcutanée.

*Bulletin du Cancer*, 88(1), 59-65.

Cashmore, J. (2008). The characterization of unflattened photon beams from a 6 MV linear

accelerator. *Physics in Medicine and Biology*, 53(7), 1933-1946.

<https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/7/009>

Cerviño, L. I., Chao, A. K. Y., Sandhu, A., & Jiang, S. B. (2009). The diaphragm as an anatomic

surrogate for lung tumor motion. *Physics in Medicine and Biology*, 54(11), 3529-3541.

<https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/11/017>

Cerviño, L. I., Soultan, D., Advani, S. J., Cornell, M., Yock, A., Pettersson, N., Song, W. Y.,

Aguilera, J., Murphy, J., Hoh, C., James, C., Paravati, A., Coope, R., Gill, B., & Moiseenko,

V. (2019). An in vitro study for the dosimetric and radiobiological validation of respiratory

gating in conventional and hypofractionated radiotherapy of the lung : Effect of dose, dose

rate, and breathing pattern. *Physics in Medicine and Biology*, 64(13), 135009.

<https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab2940>

Chae, S.-M., Lee, K. W., & Son, S. H. (2016). Dosimetric impact of multileaf collimator leaf width

according to sophisticated grade of technique in the IMRT and VMAT planning for pituitary adenoma lesion. *Oncotarget*, 7(47), 78119-78126.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12974>

Chan, M., Wong, M., Leung, R., Cheung, S., & Blanck, O. (2018). Optimizing the prescription

isodose level in stereotactic volumetric-modulated arc radiotherapy of lung lesions as a potential for dose de-escalation. *Radiation Oncology (London, England)*, 13.

<https://doi.org/10.1186/s13014-018-0965-6>

Chang, J. Y., Li, Q.-Q., Xu, Q.-Y., Allen, P. K., Rebueno, N., Gomez, D. R., Balter, P., Komaki, R., Mehran, R., Swisher, S. G., & Roth, J. A. (2014). Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer : How to fly in a « no fly zone ». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 88(5), 1120-1128. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.022>

Chang, J. Y., & Roth, J. A. (2007). Stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Thoracic Surgery Clinics*, 17(2), 251-259.  
<https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2007.03.011>

Chung, H., Jung, J., Jeong, C., Kwak, J., Park, J.-H., Kim, S. S., Yoon, S. M., Song, S. Y., Kim, J. H., Choi, E. K., Cho, S., & Cho, B. (2018). Evaluation of delivered dose to a moving target by 4D dose reconstruction in gated volumetric modulated arc therapy. *PloS One*, 13(9), e0202765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202765>

Cole, A. J., Hanna, G. G., Jain, S., & O'Sullivan, J. M. (2014). Motion Management for Radical Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Clinical Oncology*, 26(2), 67-80.  
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2013.11.001>

Davies, S. C., Hill, A. L., Holmes, R. B., Halliwell, M., & Jackson, P. C. (1994). Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *The British Journal of Radiology*, 67(803), 1096-1102. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-67-803-1096>

De La Fuente Herman, T., Vlachaki, M. T., Herman, T. S., Hibbitts, K., Stoner, J. A., & Ahmad, S. (2010). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) and respiratory gating in lung cancer : Dosimetric and radiobiological considerations. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 11(1), 3133. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v11i1.3133>

- De Rose, F., Franceschini, D., Reggiori, G., Stravato, A., Navarria, P., Ascolese, A. M., Tomatis, S., Mancosu, P., & Scorsetti, M. (2017). Organs at risk in lung SBRT. *Physica Medica*, 44, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.04.010>
- De Ruysscher, D., Faivre-Finn, C., Moeller, D., Nestle, U., Hurkmans, C. W., Le Péchoux, C., Belderbos, J., Guckenberger, M., Senan, S., & Lung Group and the Radiation Oncology Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). (2017). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 124(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.06.003>
- Dennis, M., Jorge, G., & Harish K, M. (2017). A Quantitative Assessment of Lung Tumor Motion under Abdominal Compression using 4D-CT Imaging. *Annals of Lung Cancer*, 1(1). <https://doi.org/10.36959/571/713>
- Didkowska, J., Wojciechowska, U., Mańczuk, M., & Łobaszewski, J. (2016). Lung cancer epidemiology : Contemporary and future challenges worldwide. *Annals of Translational Medicine*, 4(8). <https://doi.org/10.21037/atm.2016.03.11>
- Ding, G. X., Alaei, P., Curran, B., Flynn, R., Gossman, M., Mackie, T. R., Miften, M., Morin, R., Xu, X. G., & Zhu, T. C. (2018). Image guidance doses delivered during radiotherapy : Quantification, management, and reduction: Report of the AAPM Therapy Physics Committee Task Group 180. *Medical Physics*, 45(5), e84-e99. <https://doi.org/10.1002/mp.12824>
- Ding, G. X., & Munro, P. (2013). Radiation exposure to patients from image guidance procedures and techniques to reduce the imaging dose. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 108(1), 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.034>

- Doi, Y., Murakami, Y., Imano, N., Takeuchi, Y., Takahashi, I., Nishibuchi, I., Kimura, T., & Nagata, Y. (2018). Quantifying esophageal motion during free-breathing and breath-hold using fiducial markers in patients with early-stage esophageal cancer. *PloS One*, 13(6), e0198844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198844>
- Dou, T. H., Thomas, D. H., O'Connell, D., Bradley, J. D., Lamb, J. M., & Low, D. A. (2015). Technical Note : Simulation of 4DCT tumor motion measurement errors. *Medical Physics*, 42(10), 6084-6089. <https://doi.org/10.1118/1.4931416>
- Doyen, J., Giraud, P., & Belkacemi, Y. (2010). Dose de tolérance des tissus sains : Le cœur. *Cancer/Radiothérapie*, 14(4), 319-326. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2010.02.006>
- Dufreneix, S. (s. d.). *Etablissement de références dosimétriques dans les faisceaux de rayons X de hautes énergies et de très petites sections (< 1cm<sup>2</sup>) pour la radiothérapie*. 135.
- Dzierma, Y., Mikulla, K., Richter, P., Bell, K., Melchior, P., Nuesken, F., & Rübe, C. (2018). Imaging dose and secondary cancer risk in image-guided radiotherapy of pediatric patients. *Radiation Oncology*, 13(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1109-8>
- Ehrhardt, J., Werner, R., Schmidt-Richberg, A., & Handels, H. (2011). Statistical Modeling of 4D Respiratory Lung Motion Using Diffeomorphic Image Registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(2), 251-265. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2076299>
- Ekberg, L., Holmberg, O., Wittgren, L., Bjelkengren, G., & Landberg, T. (1998). What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 48(1), 71-77. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(98\)00046-2](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(98)00046-2)
- Erridge, S. C., Seppenwoolde, Y., Muller, S. H., van Herk, M., De Jaeger, K., Belderbos, J. S. A., Boersma, L. J., & Lebesque, J. V. (2003). Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology*

- and *Oncology*, 66(1), 75-85. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00287-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00287-6)
- Fayad, H., Pan, T., Clément, J.-F., & Visvikis, D. (2011). Technical note : Correlation of respiratory motion between external patient surface and internal anatomical landmarks. *Medical Physics*, 38(6), 3157-3164. <https://doi.org/10.1118/1.3589131>
- Ford, E. C., Mageras, G. S., Yorke, E., Rosenzweig, K. E., Wagman, R., & Ling, C. C. (2002). Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 52(2), 522-531. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02681-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02681-5)
- Fowler, J. F., Welsh, J. S., & Howard, S. P. (2004). Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 59(1), 242-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.01.004>
- George, R., Keall, P. J., Kini, V. R., Vedam, S. S., Siebers, J. V., Wu, Q., Lauterbach, M. H., Arthur, D. W., & Mohan, R. (2003). Quantifying the effect of intrafraction motion during breast IMRT planning and dose delivery. *Medical Physics*, 30(4), 552-562. <https://doi.org/10.1118/1.1543151>
- George, Rohini, Chung, T. D., Vedam, S. S., Ramakrishnan, V., Mohan, R., Weiss, E., & Keall, P. J. (2006). Audio-visual biofeedback for respiratory-gated radiotherapy : Impact of audio instruction and audio-visual biofeedback on respiratory-gated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 65(3), 924-933. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.02.035>
- Gibbs, I. C., & Loo, B. W. (2010). CyberKnife Stereotactic Ablative Radiotherapy for Lung Tumors. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 9(6), 589-596. <https://doi.org/10.1177/153303461000900607>
- Gierga, D. P., Brewer, J., Sharp, G. C., Betke, M., Willett, C. G., & Chen, G. T. Y. (2005). The correlation between internal and external markers for abdominal tumors : Implications for

- respiratory gating. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 61(5), 1551-1558. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.013>
- Gierga, D. P., Chen, G. T. Y., Kung, J. H., Betke, M., Lombardi, J., & Willett, C. G. (2004). Quantification of respiration-induced abdominal tumor motion and its impact on IMRT dose distributions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 58(5), 1584-1595. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.077>
- Gignon, L., Roger, C., Bastide, S., Alonso, S., Zieleskiewicz, L., Quintard, H., Zoric, L., Bobbia, X., Raux, M., Leone, M., Lefrant, J.-Y., & Muller, L. (2016). Influence of Diaphragmatic Motion on Inferior Vena Cava Diameter Respiratory Variations in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*, 124(6), 1338-1346. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001096>
- Giraud, P., De Rycke, Y., Dubray, B., Helfre, S., Voican, D., Guo, L., Rosenwald, J. C., Keraudy, K., Housset, M., Touboul, E., & Cosset, J. M. (2001). Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer : Analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 51(4), 1081-1092. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01766-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01766-7)
- Giraud, P., & Garcia, R. (2010). [Respiratory gating for radiotherapy : Main technical aspects and clinical benefits]. *Bulletin Du Cancer*, 97(7), 847-856. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1143>
- Giraud, P., Yorke, E., Jiang, S., Simon, L., Rosenzweig, K., & Mageras, G. (2006). Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique*, 10(5), 269-282. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2006.05.009>
- Giraud, Philippe, Morvan, E., Claude, L., Mornex, F., Le Pechoux, C., Bachaud, J.-M., Boisselier, P., Beckendorf, V., Morelle, M., Carrère, M.-O., & STIC Study Centers. (2011). Respiratory gating techniques for optimization of lung cancer radiotherapy. *Journal of Thoracic*

- Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 6(12), 2058-2068. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182307ec2>
- Goossens, S., Senny, F., Lee, J. A., Janssens, G., & Geets, X. (2014). Assessment of tumor motion reproducibility with audio-visual coaching through successive 4D CT sessions. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 15(1), 4332. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i1.4332>
- Goyal, S., & Kataria, T. (2014). Image guidance in radiation therapy : Techniques and applications. *Radiology Research and Practice*, 2014, 705604. <https://doi.org/10.1155/2014/705604>
- Grills, I. S., Yan, D., Martinez, A. A., Vicini, F. A., Wong, J. W., & Kestin, L. L. (2003). Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer : A comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 57(3), 875-890. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)00743-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)00743-0)
- Guckenberger, M., Meyer, J., Wilbert, J., Baier, K., Mueller, G., Wulf, J., & Flentje, M. (2006). Cone-beam CT based image-guidance for extracranial stereotactic radiotherapy of intrapulmonary tumors. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 45(7), 897-906. <https://doi.org/10.1080/02841860600904839>
- Guckenberger, M., Wilbert, J., Meyer, J., Baier, K., Richter, A., & Flentje, M. (2007). Is a single respiratory correlated 4D-CT study sufficient for evaluation of breathing motion? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 67(5), 1352-1359. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.025>
- Guerra, L., Meregalli, S., Zorz, A., Niespolo, R., De Ponti, E., Elisei, F., Morzenti, S., Brenna, S., Crespi, A., Gardani, G., & Messa, C. (2014). Comparative evaluation of CT-based and respiratory-gated PET/CT-based planning target volume (PTV) in the definition of radiation treatment planning in lung cancer : Preliminary results. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(4), 702-710. <https://doi.org/10.1007/s00259-013->

2594-5

- Gurjar, O. P., Paliwal, R. K., & Mishra, S. P. (2017). A Dosimetric Study on Slab-pine-wood-slab Phantom for Developing the Heterogeneous Chest Phantom Mimicking Actual Human Chest. *Journal of Medical Physics*, 42(2), 80-85. [https://doi.org/10.4103/jmp.JMP\\_125\\_16](https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_125_16)
- Guzhva, L., Flampouri, S., Mendenhall, N. P., Morris, C. G., & Hoppe, B. S. (2019). Intrafractional Displacement of Cardiac Substructures Among Patients With Mediastinal Lymphoma or Lung Cancer. *Advances in Radiation Oncology*, 4(3), 500-506.  
<https://doi.org/10.1016/j.adro.2019.03.008>
- Hanley, J., Debois, M. M., Mah, D., Mageras, G. S., Raben, A., Rosenzweig, K., Mychalczak, B., Schwartz, L. H., Gloeggler, P. J., Lutz, W., Ling, C. C., Leibel, S. A., Fuks, Z., & Kutcher, G. J. (1999). Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors : The potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 45(3), 603-611. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00154-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00154-6)
- Harada, T., Shirato, H., Ogura, S., Oizumi, S., Yamazaki, K., Shimizu, S., Onimaru, R., Miyasaka, K., Nishimura, M., & Dosaka-Akita, H. (2002). Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. *Cancer*, 95(8), 1720-1727. <https://doi.org/10.1002/cncr.10856>
- Hau, E., Rains, M., Pham, T., Muirhead, R., & Yeghiaian Alvandi, R. (2014). Potential benefits and pitfalls of respiratory-gated radiotherapy in the treatment of thoracic malignancy. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 10(2), e13-20. <https://doi.org/10.1111/ajco.12053>
- Hill, N. L. (2013). *Dosimetric verification of respiratory-gated radiation therapy using a dynamic phantom for commissioning the Varian real-time position management system*. Undefined.  
</paper/Dosimetric-verification-of-respiratory-gated-using-Hill/f534907d1c4fc58f3349ef934b129f20df9a7098>

- Hoffmann, L., Poulsen, P. R., Ravkilde, T., Bertholet, J., Kruhlikava, I., Helbo, B. L., Schmidt, M. L., & Nordsmark, M. (2019). Setup strategies and uncertainties in esophageal radiotherapy based on detailed intra- and interfractional tumor motion mapping. *Radiotherapy and Oncology*, 136, 161-168. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.014>
- Hoogeman, M. S., Nuyttens, J. J., Levendag, P. C., & Heijmen, B. J. M. (2008). Time dependence of intrafraction patient motion assessed by repeat stereoscopic imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(2), 609-618. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.066>
- Hrbacek, J., Lang, S., Graydon, S. N., Klöck, S., & Riesterer, O. (2014). Dosimetric comparison of flattened and unflattened beams for stereotactic ablative radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer. *Medical Physics*, 41(3), 031709. <https://doi.org/10.1118/1.4866231>
- Hubie, C., Shaw, M., Bydder, S., Lane, J., Waters, G., McNabb, M., Kearvell, R., Concannon, A., Bharat, C., & Appleyard, R. (2017). A randomised comparison of three different immobilisation devices for thoracic and abdominal cancers. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 64(2), 90-96. <https://doi.org/10.1002/jmrs.202>
- Hugo, G. D., Weiss, E., Badawi, A., & Orton, M. (2011). Localization accuracy of the clinical target volume during image-guided radiotherapy of lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(2), 560-567. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.032>
- Imura, M., Yamazaki, K., Shirato, H., Onimaru, R., Fujino, M., Shimizu, S., Harada, T., Ogura, S., Dosaka-Akita, H., Miyasaka, K., & Nishimura, M. (2005). Insertion and fixation of fiducial markers for setup and tracking of lung tumors in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63(5), 1442-1447. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.04.024>
- Ionascu, D., Jiang, S. B., Nishioka, S., Shirato, H., & Berbeco, R. I. (2007). Internal-external

- correlation investigations of respiratory induced motion of lung tumors. *Medical Physics*, 34(10), 3893-3903. <https://doi.org/10.1118/1.2779941>
- Iwasawa, T., Yoshiike, Y., Saito, K., Kagei, S., Gotoh, T., & Matsubara, S. (2000). Paradoxical motion of the hemidiaphragm in patients with emphysema. *Journal of Thoracic Imaging*, 15(3), 191-195. <https://doi.org/10.1097/00005382-200007000-00007>
- Jaros, D., Kolarevic, G., Savanovic, M., & Maric, S. (2019). Deep inspiration breath-hold radiotherapy for left-sided breast cancer after conserving surgery : Dose reduction for organs at risk. *Vojnosanitetski pregled*, 77, 9-9. <https://doi.org/10.2298/VSP181123009J>
- Jin, J.-Y., Wen, N., Ren, L., Glide-Hurst, C., & Chetty, I. J. (2011). Advances in Treatment Techniques : Arc-Based and Other Intensity Modulated Therapies. *The Cancer Journal*, 17(3), 166-176. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31821f8318>
- Jung, I.-H., Song, S. Y., Jung, J., Cho, B., Kwak, J., Je, H. U., Choi, W., Jung, N. H., Kim, S. S., & Choi, E. K. (2015). Clinical outcome of fiducial-less CyberKnife radiosurgery for stage I non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology Journal*, 33(2), 89-97. <https://doi.org/10.3857/roj.2015.33.2.89>
- Kang, K. H., Okoye, C. C., Patel, R. B., Siva, S., Biswas, T., Ellis, R. J., Yao, M., Machtay, M., & Lo, S. S. (2015). Complications from Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Cancers*, 7(2), 981-1004. <https://doi.org/10.3390/cancers7020820>
- Kanoulas, E., Aslam, J. A., Sharp, G. C., Berbeco, R. I., Nishioka, S., Shirato, H., & Jiang, S. B. (2007). Derivation of the tumor position from external respiratory surrogates with periodical updating of the internal/external correlation. *Physics in Medicine and Biology*, 52(17), 5443-5456. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/17/023>
- Karan, T., Moiseenko, V., Gill, B., Horwood, R., Kyle, A., & Minchinton, A. I. (2013). Radiobiological effects of altering dose rate in filter-free photon beams. *Physics in Medicine and Biology*, 58(4), 1075-1082. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/4/1075>

- Keall, P. J., Mageras, G. S., Balter, J. M., Emery, R. S., Forster, K. M., Jiang, S. B., Kapatoes, J. M., Low, D. A., Murphy, M. J., Murray, B. R., Ramsey, C. R., Van Herk, M. B., Vedam, S. S., Wong, J. W., & Yorke, E. (2006). The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Medical Physics*, 33(10), 3874-3900.  
<https://doi.org/10.1118/1.2349696>
- Kim, D. W., Chung, W. K., & Yoon, M. (2013). Imaging doses and secondary cancer risk from kilovoltage cone-beam CT in radiation therapy. *Health Physics*, 104(5), 499-503.  
<https://doi.org/10.1097/HP.0b013e318285c685>
- Kim, S., Jin, H., Yang, H., & Amdur, R. J. (2009). A study on target positioning error and its impact on dose variation in image-guided stereotactic body radiotherapy for the spine. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 73(5), 1574-1579.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.023>
- Kini, V. R., Vedam, S. S., Keall, P. J., Patil, S., Chen, C., & Mohan, R. (2003). Patient training in respiratory-gated radiotherapy. *Medical Dosimetry: Official Journal of the American Association of Medical Dosimetrists*, 28(1), 7-11. [https://doi.org/10.1016/S0958-3947\(02\)00136-X](https://doi.org/10.1016/S0958-3947(02)00136-X)
- Klein, E. E., Hanley, J., Bayouth, J., Yin, F.-F., Simon, W., Dresser, S., Serago, C., Aguirre, F., Ma, L., Arjomandy, B., Liu, C., Sandin, C., & Holmes, T. (2009). Task Group 142 report : Quality assurance of medical accelerators. *Medical Physics*, 36(9Part1), 4197-4212.  
<https://doi.org/10.1118/1.3190392>
- Kong, F.-M. S., Ritter, T., Quint, D. J., Senan, S., Gaspar, L. E., Komaki, R. U., Hurkmans, C. W., Timmerman, R., Bezjak, A., Bradley, J. D., Movsas, B., Marsh, L., Okunieff, P., Choy, H., & Curran, W. J. (2011). Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy : Atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(5), 1442

-1457. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.1977>

Kontriso, K., Stock, M., Dieckmann, K., Bogner, J., Pötter, R., & Georg, D. (2006). Dosimetric comparison of stereotactic body radiotherapy in different respiration conditions : A modeling study. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 81(1), 97-104.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.08.006>

Koo, J., Yoon, M., Chung, W. K., & Kim, D. W. (2015). Retrospective estimate of the quality of intensity-modulated radiotherapy plans for lung cancer. *Journal of the Korean Physical Society*, 67(1), 136-141. <https://doi.org/10.3938/jkps.67.136>

Korin, H. W., Ehman, R. L., Riederer, S. J., Felmlee, J. P., & Grimm, R. C. (1992). Respiratory kinematics of the upper abdominal organs : A quantitative study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 23(1), 172-178. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910230118>

Korreman, S. S. (2015). Image-guided radiotherapy and motion management in lung cancer. *The British Journal of Radiology*, 88(1051), 20150100. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150100>

Korreman, Stine S., Juhler-Nøttrup, T., & Boyer, A. L. (2008). Respiratory gated beam delivery cannot facilitate margin reduction, unless combined with respiratory correlated image guidance. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 86(1), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.10.038>

Kragl, G., af Wetterstedt, S., Knäusl, B., Lind, M., McCavana, P., Knöös, T., McClean, B., & Georg, D. (2009). Dosimetric characteristics of 6 and 10MV unflattened photon beams. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 93(1), 141-146. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.06.008>

Kriminski, S., Li, A. N., & Solberg, T. D. (2006). Dosimetric characteristics of a new linear accelerator under gated operation. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 7(1), 65-76. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v7i1.2162>

- Kumar, A., Mukherjee, G., Yadav, G., Pandey, V., & Bhattacharya, K. (2007). Optimized point dose measurement : An effective tool for QA in intensity-modulated radiotherapy. *Journal of Medical Physics / Association of Medical Physicists of India*, 32(4), 156-160.  
<https://doi.org/10.4103/0971-6203.37480>
- Lambrecht, M., Sonke, J.-J., Nestle, U., Peulen, H., Weber, D. C., Verheij, M., & Hurkmans, C. W. (2018). Quality assurance of four-dimensional computed tomography in a multicentre trial of stereotactic body radiotherapy of centrally located lung tumours. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 8, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2018.10.003>
- Landberg, T., Wambersie, A., Akanuma, A., Brahme, A., Chavaudra, J., Dobbs, J., Gerard, J. P., Hanks, G., Horiot, J. C., Johansson, K. A., Naudy, S., Möller, T., Purdy, J., Suntharalingam, N., & Svensson, H. (1997). Introducing a new ICRU report : Prescribing, recording and reporting electron beam therapy. *Reports of Practical Oncology*, 2(2), 38.  
[https://doi.org/10.1016/S1428-2267\(97\)70112-1](https://doi.org/10.1016/S1428-2267(97)70112-1)
- Lang, S., Shrestha, B., Graydon, S., Cavelaars, F., Linsenmeier, C., Hrbacek, J., Klöck, S., Studer, G., & Riesterer, O. (2013). Clinical application of flattening filter free beams for extracranial stereotactic radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 106(2), 255-259.  
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.12.012>
- Langen, K. M., & Jones, D. T. (2001). Organ motion and its management. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 50(1), 265-278. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01453-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01453-5)
- Laub, W. U., & Wong, T. (2003). The volume effect of detectors in the dosimetry of small fields used in IMRT. *Medical Physics*, 30(3), 341-347. <https://doi.org/10.1118/1.1544678>
- Lee, A. B., Nandurkar, D., Schneider-Kolsky, M. E., Crossett, M., Seneviratne, S. K., Cameron, J. D., & Troupis, J. M. (2011). Coronary Image Quality of 320-MDCT in Patients With Heart

- Rates Above 65 Beats per Minute : Preliminary Experience. *American Journal of Roentgenology*, 196(6), W729-W735. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5252>
- Lee, C., Kim, K. P., Bolch, W. E., Moroz, B. E., & Folio, L. (2015). NCICT : A computational solution to estimate organ doses for pediatric and adult patients undergoing CT scans. *Journal of Radiological Protection: Official Journal of the Society for Radiological Protection*, 35(4), 891-909. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/35/4/891>
- Lee, C., Lamart, S., & Moroz, B. E. (2013). Computational lymphatic node models in pediatric and adult hybrid phantoms for radiation dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 58(5), N59-82. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/5/N59>
- Lee, M., Yoon, K., Cho, B., Kim, S. S., Song, S. Y., Choi, E. K., Ahn, S., Lee, S.-W., & Kwak, J. (2019). Comparing phase- and amplitude-gated volumetric modulated arc therapy for stereotactic body radiation therapy using 3D printed lung phantom. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(2), 107-113. <https://doi.org/10.1002/acm2.12533>
- Lee, S. Y., Lim, S., Ma, S. Y., & Yu, J. (2017). Gross tumor volume dependency on phase sorting methods of four-dimensional computed tomography images for lung cancer. *Radiation Oncology Journal*, 35(3), 274-280. <https://doi.org/10.3857/roj.2017.00444>
- Levis, M., De Luca, V., Fiandra, C., Veglia, S., Fava, A., Gatti, M., Giorgi, M., Bartoncini, S., Cadoni, F., Garabello, D., Ragona, R., Filippi, A. R., & Ricardi, U. (2018). Plan optimization for mediastinal radiotherapy : Estimation of coronary arteries motion with ECG-gated cardiac imaging and creation of compensatory expansion margins. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 127(3), 481-486. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.04.014>
- Li, F., Li, J., Zhang, Y., Xu, M., Shang, D., Fan, T., Liu, T., & Shao, Q. (2013). Geometrical differences in gross target volumes between 3DCT and 4DCT imaging in radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Journal of Radiation Research*, 54(5), 950-956.

<https://doi.org/10.1093/jrr/rrt017>

Li, R., Lewis, J. H., Cerviño, L. I., & Jiang, S. B. (2009). 4D CT sorting based on patient internal anatomy. *Physics in Medicine and Biology*, 54(15), 4821-4833.

<https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/15/012>

Li, W., Purdie, T. G., Taremi, M., Fung, S., Brade, A., Cho, B. C. J., Hope, A., Sun, A., Jaffray, D. A., Bezjak, A., & Bissonnette, J.-P. (2011). Effect of immobilization and performance status on intrafraction motion for stereotactic lung radiotherapy : Analysis of 133 patients.

*International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(5), 1568-1575.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.035>

Liu, H. H., Balter, P., Tutt, T., Choi, B., Zhang, J., Wang, C., Chi, M., Luo, D., Pan, T., Hunjan, S., Starkschall, G., Rosen, I., Prado, K., Liao, Z., Chang, J., Komaki, R., Cox, J. D., Mohan, R., & Dong, L. (2007). Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(2), 531-540.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.066>

Livieratos, L., Rajappan, K., Stegger, L., Schafers, K., Bailey, D. L., & Camici, P. G. (2006).

Respiratory gating of cardiac PET data in list-mode acquisition. *European Journal of*

*Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 33(5), 584-588. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-0031-0>

Mageras, G. S., Yorke, E., Rosenzweig, K., Braban, L., Keatley, E., Ford, E., Leibel, S. A., & Ling, C. C. (2001). Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2(4), 191-200.

<https://doi.org/10.1120/jacmp.v2i4.2596>

Mageras, Gig S., Pevsner, A., Yorke, E. D., Rosenzweig, K. E., Ford, E. C., Hertanto, A., Larson, S. M., Lovelock, D. M., Erdi, Y. E., Nehmeh, S. A., Humm, J. L., & Ling, C. C. (2004).

- Measurement of lung tumor motion using respiration-correlated CT. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 60(3), 933-941.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.021>
- Mani, K. R., Bhuiyan, M. A., Alam, M. M., Ahmed, S., Sumon, M. A., Sengupta, A. K., Rahman, M. S., & Islam, M. S. M. A. (2018). Dosimetric comparison of deep inspiration breath hold and free breathing technique in stereotactic body radiotherapy for localized lung tumor using Flattening Filter Free beam. *Polish Journal of Medical Physics and Engineering*, 24(1), 15-24. <https://doi.org/10.2478/pjmpe-2018-0003>
- McKenzie, A., Herk, M. van, & Mijnheer, B. (2002). Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 62(3), 299-307.  
[https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00015-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00015-4)
- McKenzie, A. L. (2000). How should breathing motion be combined with other errors when drawing margins around clinical target volumes? *The British Journal of Radiology*, 73(873), 973-977. <https://doi.org/10.1259/bjr.73.873.11064651>
- McKenzie, A. L., van Herk, M., & Mijnheer, B. (2000). The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Physics in Medicine and Biology*, 45(11), 3331-3342.  
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/11/315>
- Mechalakos, J., Yorke, E., Mageras, G. S., Hertanto, A., Jackson, A., Obcemea, C., Rosenzweig, K., & Clifton Ling, C. (2004). Dosimetric effect of respiratory motion in external beam radiotherapy of the lung. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 71(2), 191-200.  
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.01.011>
- Menzel, H.-G., Clement, C., & DeLuca, P. (2009). ICRP Publication 110. Realistic reference phantoms : An ICRP/ICRU joint effort. A report of adult reference computational phantoms. *Annals of the ICRP*, 39(2), 1-164. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2009.09.001>

- Michalski, D., Sontag, M., Li, F., de Andrade, R. S., Uslene, I., Brandner, E. D., Heron, D. E., Yue, N., & Huq, M. S. (2008). Four-dimensional computed tomography-based interfractional reproducibility study of lung tumor intrafractional motion. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 71(3), 714-724.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.038>
- Miura, H., Masai, N., Oh, R.-J., Shiomi, H., Sasaki, J., & Inoue, T. (2013). Approach to dose definition to the gross tumor volume for lung cancer with respiratory tumor motion. *Journal of Radiation Research*, 54(1), 140-145. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrs054>
- Modiri, A., Gu, X., Hagan, A., Bland, R., Iyengar, P., Timmerman, R., & Sawant, A. (2016). Inverse 4D conformal planning for lung SBRT using particle swarm optimization. *Physics in Medicine and Biology*, 61(16), 6181-6202. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/16/6181>
- Molitoris, J. K., Diwanji, T., Snider, J. W., Mossahebi, S., Samanta, S., Badiyan, S. N., Simone, C. B., & Mohindra, P. (2018). Advances in the use of motion management and image guidance in radiation therapy treatment for lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*, 10(Suppl 21), S2437-S2450. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.155>
- Murphy, M. J., Balter, J., Balter, S., BenComo, J. A., Das, I. J., Jiang, S. B., Ma, C. M., Olivera, G. H., Rodebaugh, R. F., Ruchala, K. J., Shirato, H., & Yin, F.-F. (2007). The management of imaging dose during image-guided radiotherapy : Report of the AAPM Task Group 75. *Medical Physics*, 34(10), 4041-4063. <https://doi.org/10.1118/1.2775667>
- Musolino, S. V. (2001). Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy : An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water; Technical Reports Series No. 398,. *Health Physics*, 81(5), 592-593.
- Nakamura, M., Ishihara, Y., Matsuo, Y., Iizuka, Y., Ueki, N., Iramina, H., Hirashima, H., & Mizowaki, T. (2018). Quantification of the kV X-ray imaging dose during real-time tumor tracking and from three- and four-dimensional cone-beam computed tomography in lung

- cancer patients using a Monte Carlo simulation. *Journal of Radiation Research*, 59(2), 173-181. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx098>
- Nakamura, M., Narita, Y., Sawada, A., Matsugi, K., Nakata, M., Matsuo, Y., Mizowaki, T., & Hiraoka, M. (2009). Impact of motion velocity on four-dimensional target volumes : A phantom study. *Medical Physics*, 36(5), 1610-1617. <https://doi.org/10.1118/1.3110073>
- Nankali, S., Esmaili, A., Samadi Miandoab, P., & Baghizadeh, A. (2015). Investigation on Performance Accuracy of Different Surrogates in Real Time Tumor Tracking at External Beam Radiotherapy. *Frontier in Biomedical Technologies*, 2, 381-387.
- Navarria, P., Ascolese, A. M., Mancosu, P., Alongi, F., Clerici, E., Tozzi, A., Iftode, C., Reggiori, G., Tomatis, S., Infante, M., Alloisio, M., Testori, A., Fogliata, A., Cozzi, L., Morengi, E., & Scorsetti, M. (2013). Volumetric modulated arc therapy with flattening filter free (FFF) beams for stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with medically inoperable early stage non small cell lung cancer (NSCLC). *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 107(3), 414-418. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.04.016>
- Nelson, A. P., & Ding, G. X. (2014). An alternative approach to account for patient organ doses from imaging guidance procedures. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 112(1), 112-118. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.05.019>
- Ng, W.-L., Huang, Q., Liu, X., Zimmerman, M., Li, F., & Li, C.-Y. (2013). Molecular mechanisms involved in tumor repopulation after radiotherapy. *Translational cancer research*, 2(5), 442-448. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2013.10.03>
- Nuytens, J. J., Moiseenko, V., McLaughlin, M., Jain, S., Herbert, S., & Grimm, J. (2016). Esophageal Dose Tolerance in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 26(2), 120-128.

- <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2015.11.006>
- Ohara, K., Okumura, T., Akisada, M., Inada, T., Mori, T., Yokota, H., & Calaguas, M. J. (1989). Irradiation synchronized with respiration gate. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 17(4), 853-857. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90078-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90078-3)
- Ohta, K., Shimohira, M., Murai, T., Nishimura, J., Iwata, H., Ogino, H., Hashizume, T., & Shibamoto, Y. (2016). Percutaneous fiducial marker placement prior to stereotactic body radiotherapy for malignant liver tumors : An initial experience. *Journal of Radiation Research*, 57(2), 174-177. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrv099>
- Ong, C. L., Verbakel, W. F. A. R., Dahele, M., Cuijpers, J. P., Slotman, B. J., & Senan, S. (2012). Fast arc delivery for stereotactic body radiotherapy of vertebral and lung tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83(1), e137-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.014>
- Ozhasoglu, C., & Murphy, M. J. (2002). Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 52(5), 1389-1399. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02789-4](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02789-4)
- Palmans, H., Andreo, P., Huq, M. S., Seuntjens, J., Christaki, K. E., & Meghzifene, A. (2018). Dosimetry of small static fields used in external photon beam radiotherapy : Summary of TRS-483, the IAEA–AAPM international Code of Practice for reference and relative dose determination. *Medical Physics*, 45(11), e1123-e1145. <https://doi.org/10.1002/mp.13208>
- Pan, C.-H., Shiau, A.-C., Li, K.-C., Hsu, S.-H., & Liang, J.-A. (2019). The irregular breathing effect on target volume and coverage for lung stereotactic body radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(7), 109-120. <https://doi.org/10.1002/acm2.12663>
- Park, K., Huang, L., Gagne, H., & Papiez, L. (2009). Do maximum intensity projection images truly capture tumor motion? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 73(2), 618-625. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.008>

- Park, Y., Lee, J., Seo, J., Jee, S., Suh, K. S., Lim, C., Kim, C., Park, D.-I., Chung, C.-U., Lee, J.-E., Park, H., Jung, S., Kim, J.-O., Kim, S., & Moon, J. Y. (2016). Diaphragm motion of healthy adults studied by ultrasonography M-mode. *European Respiratory Journal*, 48(suppl 60).  
<https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA2210>
- Parker, B. C., Shiu, A. S., Maor, M. H., Lang, F. F., Liu, H. H., White, R. A., & Antolak, J. A. (2002). PTV margin determination in conformal SRT of intracranial lesions. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 3(3), 176-189. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v3i3.2561>
- Pathmanathan, A. U., van As, N. J., Kerkmeijer, L. G. W., Christodouleas, J., Lawton, C. A. F., Vesprini, D., van der Heide, U. A., Frank, S. J., Nill, S., Oelfke, U., van Herk, M., Li, X. A., Mittauer, K., Ritter, M., Choudhury, A., & Tree, A. C. (2018). Magnetic Resonance Imaging-Guided Adaptive Radiation Therapy : A « Game Changer » for Prostate Treatment? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 100(2), 361 - 373. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.10.020>
- Plathow, C., Schoebinger, M., Herth, F., Tuengerthal, S., Meinzer, H.-P., & Kauczor, H.-U. (2009). Estimation of pulmonary motion in healthy subjects and patients with intrathoracic tumors using 3D-dynamic MRI : Initial results. *Korean Journal of Radiology*, 10(6), 559-567.  
<https://doi.org/10.3348/kjr.2009.10.6.559>
- Porte, R. (2015). *Caractérisation des propriétés anti-infectieuses de la flagelline, agoniste du Toll-like receptor 5*.
- Prendergast, B. M., Fiveash, J. B., Popple, R. A., Clark, G. M., Thomas, E. M., Minnich, D. J., Jacob, R., Spencer, S. A., Bonner, J. A., & Dobelbower, M. C. (2013). Flattening filter-free linac improves treatment delivery efficiency in stereotactic body radiation therapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 14(3), 4126. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v14i3.4126>
- Principles of Radiation Physics. (2015, avril 9). *Clinical Gate*. <https://clinicalgate.com/principles-of-radiation-physics/>
- Qian, J., Xing, L., Liu, W., & Luxton, G. (2011). Dose verification for respiratory-gated volumetric

modulated arc therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(15), 4827-4838.

<https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/15/013>

*Radiographie et radiologie dentaires*. (s. d.). Consulté 8 mai 2021, à l'adresse <https://www.elsevier-masson.fr/radiographie-et-radiologie-dentaires-9782294743528.html>

Rana, S. (2013). Volumetric intensity modulated arc therapy in lung cancer : Current literature review. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 2, 9. <https://doi.org/10.4103/2278-0513.110758>

Rasheed, A., Jabbour, S. K., Rosenberg, S., Patel, A., Goyal, S., Haffty, B. G., Yue, N. J., & Khan, A. (2016). Motion and volumetric change as demonstrated by 4DCT : The effects of abdominal compression on the GTV, lungs, and heart in lung cancer patients. *Practical Radiation Oncology*, 6(5), 352-359. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2015.12.006>

Redmond, K. J., Song, D. Y., Fox, J. L., Zhou, J., Rosenzweig, C. N., & Ford, E. (2009). Respiratory motion changes of lung tumors over the course of radiation therapy based on respiration-correlated four-dimensional computed tomography scans. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 75(5), 1605-1612. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.05.024>

Reggiori, G., Mancosu, P., Castiglioni, S., Alongi, F., Pellegrini, C., Lobefalo, F., Catalano, M., Fogliata, A., Arcangeli, S., Navarria, P., Cozzi, L., & Scorsetti, M. (2012). Can volumetric modulated arc therapy with flattening filter free beams play a role in stereotactic body radiotherapy for liver lesions? A volume-based analysis. *Medical Physics*, 39(2), 1112-1118. <https://doi.org/10.1118/1.3679858>

Rieber, J., Tonndorf-Martini, E., Schramm, O., Rhein, B., König, L., Adeberg, S., Meyerhof, E., Mohr, A., Kappes, J., Hoffmann, H., Debus, J., & Rieken, S. (2016). Establishing stereotactic body radiotherapy with flattening filter free techniques in the treatment of pulmonary lesions—Initial experiences from a single institution. *Radiation Oncology*, 11(1),

80. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0648-0>

Riley, C., Yang, Y., Li, T., Zhang, Y., Heron, D. E., & Huq, M. S. (2014). Dosimetric evaluation of the interplay effect in respiratory-gated RapidArc radiation therapy. *Medical Physics*, 41(1), 011715. <https://doi.org/10.1118/1.4855956>

Rit, S., van Herk, M., Zijp, L., & Sonke, J.-J. (2012). Quantification of the variability of diaphragm motion and implications for treatment margin construction. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 82(3), e399-407. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1986>

Rosenzweig, K. E., Dladla, N., Schindelheim, R., Sim, S. E., Braban, L. E., Venkataraman, E. S., & Leibel, S. A. (2001). Three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) for early-stage non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer*, 3(2), 141-144. <https://doi.org/10.3816/clc.2001.n.025>

Ross, C. S., Hussey, D. H., Pennington, E. C., Stanford, W., & Doornbos, J. F. (1990). Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 18(3), 671-677. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90076-v](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90076-v)

Roujol, S., Anter, E., Josephson, M. E., & Nezafat, R. (2013). Characterization of Respiratory and Cardiac Motion from Electro-Anatomical Mapping Data for Improved Fusion of MRI to Left Ventricular Electrograms. *PLOS ONE*, 8(11), e78852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078852>

Saito, T., Sakamoto, T., & Oya, N. (2009). Comparison of gating around end-expiration and end-inspiration in radiotherapy for lung cancer. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 93(3), 430-435. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.09.002>

Sande, E. P. S., Acosta Roa, A. M., & Hellebust, T. P. (2020). Dose deviations induced by respiratory motion for radiotherapy of lung tumors : Impact of CT reconstruction, plan

- complexity, and fraction size. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 21(4), 68-79.  
<https://doi.org/10.1002/acm2.12847>
- Sarudis, S., Karlsson Hauer, A., Nyman, J., & Bäck, A. (2017). Systematic evaluation of lung tumor motion using four-dimensional computed tomography. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 56(4), 525-530. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1274049>
- Savanović, M., Jaroš, D., Huguet, F., & Foulquier, J. N. (2019). 11 Phase versus amplitude-gated therapy for lung SBRT with regular breathing patterns. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*, 68, 7. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.09.092>
- Savanović, Milovan, Štrbac, B., Mihajlović, B., Trokić, D., Jaroš, D., Kolarević, G., Vičić, M., & Foulquier, J.-N. (2021). Evaluation of thoracic surface motion during the free breathing and deep inspiration breath hold methods. *Medical Dosimetry*.  
<https://doi.org/10.1016/j.meddos.2021.02.006>
- Schroeder, C., Hejal, R., & Linden, P. A. (2010). Coil spring fiducial markers placed safely using navigation bronchoscopy in inoperable patients allows accurate delivery of CyberKnife stereotactic radiosurgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 140(5), 1137-1142. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.085>
- Schultheiss, T. E., Kun, L. E., Ang, K. K., & Stephens, L. C. (1995). Radiation response of the central nervous system. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 31(5), 1093-1112. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00655-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00655-5)
- Schweikard, A., Glosser, G., Bodduluri, M., Murphy, M. J., & Adler, J. R. (2000). Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. *Computer Aided Surgery: Official Journal of the International Society for Computer Aided Surgery*, 5(4), 263-277.  
[https://doi.org/10.1002/1097-0150\(2000\)5:4<263::AID-IGS5>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0150(2000)5:4<263::AID-IGS5>3.0.CO;2-2)
- Seco, J., Sharp, G. C., Wu, Z., Gierga, D., Buettner, F., & Paganetti, H. (2008). Dosimetric impact of motion in free-breathing and gated lung radiotherapy : A 4D Monte Carlo study of

intrafraction and interfraction effects. *Medical Physics*, 35(1), 356-366.

<https://doi.org/10.1118/1.2821704>

Senthilkumar, S. (2014). Design of homogeneous and heterogeneous human equivalent thorax phantom for tissue inhomogeneity dose correction using TLD and TPS measurements. *International Journal of Radiation Research*, 12(2), 169-178.

Seppenwoolde, Y., Shirato, H., Kitamura, K., Shimizu, S., van Herk, M., Lebesque, J. V., & Miyasaka, K. (2002). Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 53(4), 822-834. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)02803-1](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02803-1)

Shechter, G., Ozturk, C., Resar, J. R., & McVeigh, E. R. (2004). Respiratory Motion of the Heart From Free Breathing Coronary Angiograms. *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 23(8), 1046-1056. <https://doi.org/10.1109/TMI.2004.828676>

Shimizu, S., Shirato, H., Ogura, S., Akita-Dosaka, H., Kitamura, K., Nishioka, T., Kagei, K., Nishimura, M., & Miyasaka, K. (2001). Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 51(2), 304-310. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01641-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01641-8)

Shirato, H., Suzuki, K., Sharp, G. C., Fujita, K., Onimaru, R., Fujino, M., Kato, N., Osaka, Y., Kinoshita, R., Taguchi, H., Onodera, S., & Miyasaka, K. (2006). Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 64(4), 1229-1236. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.11.016>

Siochi, R. A., Kim, Y., & Bhatia, S. (2014). Tumor control probability reduction in gated radiotherapy of non-small cell lung cancers : A feasibility study. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16(1), 4444. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i1.4444>

- Smith, A., Kim, S., Serago, C., Hintenlang, K., Hintenlang, D., & Heckman, M. (2015). Use of flattening filter free photon beams for off-axis targets in conformal arc stereotactic body radiation therapy. In D. A. Jaffray (Éd.), *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, June 7-12, 2015, Toronto, Canada* (p. 448-451). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-19387-8\\_109](https://doi.org/10.1007/978-3-319-19387-8_109)
- Smith, R. L., Yang, D., Lee, A., Mayse, M. L., Low, D. A., & Parikh, P. J. (2011). The correlation of tissue motion within the lung : Implications on fiducial based treatments. *Medical Physics*, 38(11), 5992-5997. <https://doi.org/10.1118/1.3643028>
- Song, Y., Muller, B., Burman, C., & Mychalczak, B. (2007). From intensity modulated radiation therapy to 4D radiation therapy—An advance in targeting mobile lung tumors. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2007*, 226-229. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2007.4352264>
- Sonke, J.-J., Lebesque, J., & van Herk, M. (2008). Variability of four-dimensional computed tomography patient models. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(2), 590-598. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.067>
- Spadea, M. F., Peroni, M., Preve, E., Riboldi, M., Baroni, G., Chen, G. T. Y., & Sharp, G. C. (2010). Uncertainties in lung motion prediction relying on external surrogate : A 4DCT study in regular vs. irregular breathers. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 9(3), 307-316. <https://doi.org/10.1177/153303461000900310>
- Spezi, E., Downes, P., Jarvis, R., Radu, E., & Staffurth, J. (2012). Patient-specific three-dimensional concomitant dose from cone beam computed tomography exposure in image-guided radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83(1), 419-426. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1972>
- Srinivasan, K., Mohammadi, M., & Shepherd, J. (2014). Applications of linac-mounted kilovoltage

- Cone-beam Computed Tomography in modern radiation therapy : A review. *Polish Journal of Radiology*, 79, 181-193. <https://doi.org/10.12659/PJR.890745>
- Stevens, C. W., Munden, R. F., Forster, K. M., Kelly, J. F., Liao, Z., Starkschall, G., Tucker, S., & Komaki, R. (2001). Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 51(1), 62-68. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01621-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01621-2)
- Stock, M., Palm, A., Altendorfer, A., Steiner, E., & Georg, D. (2012). IGRT induced dose burden for a variety of imaging protocols at two different anatomical sites. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 102(3), 355-363. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.10.005>
- Stroom, J. C., Boer, H. C. J. de, Huizenga, H., & Visser, A. G. (1999). Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 43(4), 905-919. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00468-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00468-4)
- Stroom, J. C., & Heijmen, B. J. M. (2002). Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiotherapy and Oncology*, 64(1), 75-83. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00140-8](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00140-8)
- Tapiovaara, M., & Siiskonen, T. (2008). A PC-based Monte Carlo program for calculating patient doses in medical x-ray examinations.
- Teh, B. S., Woo, S. Y., & Butler, E. B. (1999). Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) : A New Promising Technology in Radiation Oncology. *The Oncologist*, 4(6), 433-442. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.4-6-433>
- Teoh, M., Clark, C. H., Wood, K., Whitaker, S., & Nisbet, A. (2011). Volumetric modulated arc therapy : A review of current literature and clinical use in practice. *The British Journal of Radiology*, 84(1007), 967-996. <https://doi.org/10.1259/bjr/22373346>

- Thomas, E. M., Popple, R. A., Prendergast, B. M., Clark, G. M., Dobelbower, M. C., & Fiveash, J. B. (2013). Effects of flattening filter-free and volumetric-modulated arc therapy delivery on treatment efficiency. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 14(6), 4328.  
<https://doi.org/10.1120/jacmp.v14i6.4328>
- Thorpe, A., Rodrigues, J., Kavanagh, J., Batchelor, T., & Lyen, S. (2020). Postoperative complications of pulmonary resection. *Clinical Radiology*, 75(11), 876.e1-876.e15.  
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.05.006>
- Timmerman, R., Paulus, R., Galvin, J., Michalski, J., Straube, W., Bradley, J., Fakiris, A., Bezjak, A., Videtic, G., Johnstone, D., Fowler, J., Gore, E., & Choy, H. (2010). Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*, 303(11), 1070-1076.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2010.261>
- Torshabi, A. E., Pella, A., Riboldi, M., & Baroni, G. (2010). Targeting accuracy in real-time tumor tracking via external surrogates : A comparative study. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 9(6), 551-562. <https://doi.org/10.1177/153303461000900603>
- Underberg, R. W. M., Lagerwaard, F. J., Slotman, B. J., Cuijpers, J. P., & Senan, S. (2005). Benefit of respiration-gated stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer : An analysis of 4DCT datasets. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 62(2), 554-560.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.032>
- Van de Steene, J., Van den Heuvel, F., Bel, A., Verellen, D., De Mey, J., Noppen, M., De Beukeleer, M., & Storme, G. (1998). Electronic portal imaging with on-line correction of setup error in thoracic irradiation : Clinical evaluation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 40(4), 967-976. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00925-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00925-5)
- van der Geld, Y. G., Lagerwaard, F. J., van Sörnsen de Koste, J. R., Cuijpers, J. P., Slotman, B. J., & Senan, S. (2006). Reproducibility of target volumes generated using uncoached 4-

- dimensional CT scans for peripheral lung cancer. *Radiation Oncology (London, England)*, 1, 43. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-1-43>
- van der Voort van Zyp, N. C., Prévost, J.-B., Hoogeman, M. S., Praag, J., van der Holt, B., Levendag, P. C., van Klaveren, R. J., Pattynama, P., & Nuyttens, J. J. (2009). Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer : Clinical outcome. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 91(3), 296-300. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.02.011>
- Van Gelder, R., Wong, S., Le, A., Podreka, A., Briggs, A., Haddad, C., & Hardcastle, N. (2018). Experience with an abdominal compression band for radiotherapy of upper abdominal tumours. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 65(1), 48-54. <https://doi.org/10.1002/jmrs.254>
- van Herk, M., Remeijer, P., Rasch, C., & Lebesque, J. V. (2000). The probability of correct target dosage : Dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 47(4), 1121-1135. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00518-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00518-6)
- van Herk, Marcel. (2004). Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 14(1), 52-64. <https://doi.org/10.1053/j.semradonc.2003.10.003>
- van Herk, Marcel, Remeijer, P., & Lebesque, J. V. (2002). Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 52(5), 1407-1422. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02805-x](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02805-x)
- van Sörnsen de Koste, J. R., Lagerwaard, F. J., Nijssen-Visser, M. R. J., Graveland, W. J., & Senan, S. (2003). Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors : A 3D analysis of data generated from multiple CT scans. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 56(2), 348-354. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)04467-x](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04467-x)
- Vassiliev, O. N., Titt, U., Pönisch, F., Kry, S. F., Mohan, R., & Gillin, M. T. (2006). Dosimetric

- properties of photon beams from a flattening filter free clinical accelerator. *Physics in Medicine and Biology*, 51(7), 1907-1917. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/7/019>
- Vedam, S. S., Keall, P. J., Kini, V. R., & Mohan, R. (2001). Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Medical Physics*, 28(10), 2139-2146. <https://doi.org/10.1118/1.1406524>
- Vedam, S. S., Kini, V. R., Keall, P. J., Ramakrishnan, V., Mostafavi, H., & Mohan, R. (2003). Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a noninvasive external marker. *Medical Physics*, 30(4), 505-513. <https://doi.org/10.1118/1.1558675>
- Verellen, D., De Ridder, M., Linthout, N., Tournel, K., Soete, G., & Storme, G. (2007). Innovations in image-guided radiotherapy. *Nature Reviews. Cancer*, 7(12), 949-960. <https://doi.org/10.1038/nrc2288>
- Wade, O. L. (1954). Movements of the thoracic cage and diaphragm in respiration. *The Journal of Physiology*, 124(2), 193-212.
- Wanet, M., Sterpin, E., Janssens, G., Delor, A., Lee, J. A., & Geets, X. (2014). Validation of the mid-position strategy for lung tumors in helical TomoTherapy. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 110(3), 529-537. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.025>
- Wang, H., & Amini, A. A. (2012). Cardiac Motion and Deformation Recovery From MRI : A Review. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31(2), 487-503. <https://doi.org/10.1109/TMI.2011.2171706>
- Wang, Y., Bao, Y., Zhang, L., Fan, W., He, H., Sun, Z.-W., Hu, X., Huang, S.-M., Chen, M., & Deng, X.-W. (2013). Assessment of respiration-induced motion and its impact on treatment outcome for lung cancer. *BioMed Research International*, 2013, 872739. <https://doi.org/10.1155/2013/872739>
- Watkins, W. T., Li, R., Lewis, J., Park, J. C., Sandhu, A., Jiang, S. B., & Song, W. Y. (2010).

Patient-specific motion artifacts in 4DCT. *Medical Physics*, 37(6), 2855-2861.

<https://doi.org/10.1118/1.3432615>

Weiss, P. H., Baker, J. M., & Potchen, E. J. (1972). Assessment of hepatic respiratory excursion. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 13(10), 758-759.

Wijenayake, U., & Park, S.-Y. (2017). Real-Time External Respiratory Motion Measuring Technique Using an RGB-D Camera and Principal Component Analysis. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 17(8). <https://doi.org/10.3390/s17081840>

Wilke, L., Andratschke, N., Blanck, O., Brunner, T. B., Combs, S. E., Grosu, A.-L., Moustakis, C., Schmitt, D., Baus, W. W., & Guckenberger, M. (2019). ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams : Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]*, 195(3), 193-198. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1416-x>

Wu, J., Li, H., Shekhar, R., Suntharalingam, M., & D'Souza, W. (2008). An evaluation of planning techniques for stereotactic body radiation therapy in lung tumors. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 87(1), 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.02.010>

Yamada, Y., Ueyama, M., Abe, T., Araki, T., Abe, T., Nishino, M., Jinzaki, M., Hatabu, H., & Kudoh, S. (2017). Time-Resolved Quantitative Analysis of the Diaphragms During Tidal Breathing in a Standing Position Using Dynamic Chest Radiography with a Flat Panel Detector System (« Dynamic X-Ray Phrenicography ») : Initial Experience in 172 Volunteers. *Academic Radiology*, 24(4), 393-400.  
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.11.014>

Yamashita, H., Kida, S., Sakumi, A., Haga, A., Ito, S., Onoe, T., Okuma, K., Ino, K., Akahane, M.,

- Ohtomo, K., & Nakagawa, K. (2011). Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial markers during 320-multislice computed tomography scanning of thoracic esophageal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 79(2), 588-595. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.045>
- Yang, C., Liu, R., Ming, X., Liu, N., Guan, Y., & Feng, Y. (2018). Thoracic Organ Doses and Cancer Risk from Low Pitch Helical 4-Dimensional Computed Tomography Scans. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8927290>
- Yoganathan, S. A., Maria Das, K. J., Agarwal, A., & Kumar, S. (2017). Magnitude, Impact, and Management of Respiration-induced Target Motion in Radiotherapy Treatment : A Comprehensive Review. *Journal of Medical Physics*, 42(3), 101-115. [https://doi.org/10.4103/jmp.JMP\\_22\\_17](https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_22_17)
- Zhang, G. G., Ku, L., Dilling, T. J., Stevens, C. W., Zhang, R. R., Li, W., & Feygelman, V. (2011). Volumetric modulated arc planning for lung stereotactic body radiotherapy using conventional and unflattened photon beams : A dosimetric comparison with 3D technique. *Radiation Oncology (London, England)*, 6, 152. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-152>
- Zhang, K., Wei, J., & Wang, L. (2017). Effect on HRV of archer athletes one day before competition after three different abdominal respiratory frequency. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(8), 1810-1814. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.11.018>
- Zhao, B., Yang, Y., Li, T., Li, X., Heron, D. E., & Huq, M. S. (2012). Dosimetric effect of intrafraction tumor motion in phase gated lung stereotactic body radiotherapy. *Medical Physics*, 39(11), 6629-6637. <https://doi.org/10.1118/1.4757916>
- Zhou, L., Bai, S., Zhang, Y., Ming, X., Zhang, Y., & Deng, J. (2018). Imaging Dose, Cancer Risk and Cost Analysis in Image-guided Radiotherapy of Cancers. *Scientific Reports*, 8(1), 10076. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28431-9>

## ANNEXE 1 TEST END-TO-END

L'objectif de ce chapitre est de valider la chaîne de traitement et les propositions concernant la préparation et les approches techniques proposées pour la réalisation des traitements des cancers pulmonaires asservis à la respiration en SBRT.

Pour cela nous proposons un test *end-to-end* sur un traitement en technique de *gating*, incluant dans la chaîne de traitement, les systèmes suivants, dans l'ordre de leur mise en œuvre :

- Le fantôme QUASAR, pour la simulation des mouvements respiratoires réguliers et irréguliers,
- Le scanner LSRT16 (GE) et la station ADW 4D,
- La caméra RGSC (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) version 1.1,
- Le logiciel de délinéation Mirada DBx Build 1.2.0.59 (64 bits) (Mirada Medical Ltd, Oxford, UK),
- Le système de planification du traitement Pinnacle 16.4 (Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Pays-Bas),
- La technique de traitement par arc conformationnel dynamique (DCA) avec des faisceaux FFF,
- Le fantôme Delta 4 (Scandidos, Uppsala, Sweden) pour évaluer la qualité de plan de traitement – contrôle pré-traitement,
- L'accélérateur linéaire Novalis Truebeam STX (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) version MR2.5,
- La chambre d'ionisation PinPoint et les films EBT 3.

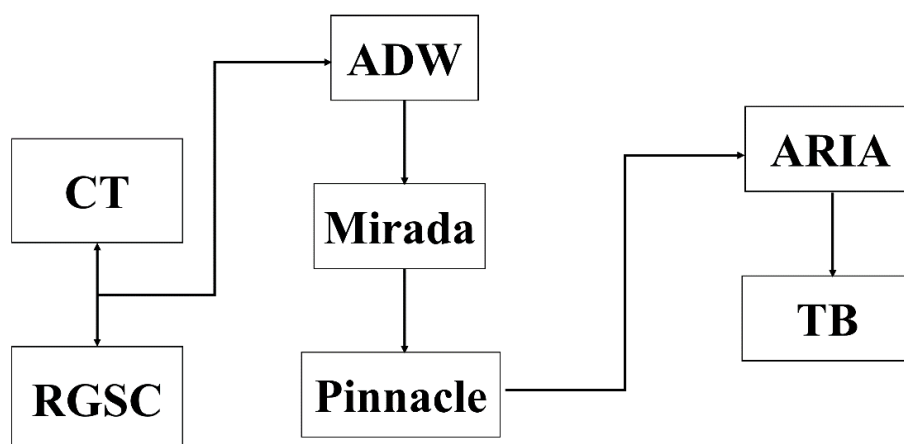


Figure 68. Schéma de la chaîne de traitement et de transfert des images DICOM de la simulation à l'administration du traitement

Dans un test end-to-end, la chaîne de traitement est évaluée de la simulation du traitement à l'administration du traitement. Le transfert des données au format DICOM, entre tous les systèmes participant à la chaîne est également évalué de manière à vérifier que le cheminement des données est adéquat (Figure 68).

### **Le fantôme QUASAR**

Ce fantôme nous permet de simuler le mouvement de la cible jusqu'à 30 mm dans la direction CC. Il est possible de simuler les courbes respiratoires régulière et irrégulière avec les différents degrés de complexité (variation de l'amplitude et de la période respiratoire).

**Pour le mouvement respiratoire :** L'affichage de la courbe respiratoire au niveau du centrage et sa reproductibilité au niveau du TrueBeam sont évalués à l'aide d'une règle graduée. La valeur programmée de l'amplitude respiratoire correspond parfaitement au mouvement de la plate-forme du fantôme QUASAR.

**Pour le mouvement de la cible :** L'amplitude du mouvement de la cible est programmée à l'aide de l'échelle graduée existante sur le fantôme. Cette valeur programmée est également évaluée à l'aide d'une règle graduée en mesurant le mouvement de l'insert pour la chambre d'ionisation PinPoint et de l'insert, film (Figure 61).

Deux respirations régulière et irrégulière sont programmées sur le fantôme QUASAR :

- Respiration régulière (Figure 52),
- Respiration irrégulière (Figure 62).

### **Le scanner GE LightSpeed**

Ce scanner est utilisé lors de simulation des traitements pour des cancers pulmonaires en mode hélicoïdal et en mode 4D. Les acquisitions sont décrites dans le chapitre 1.4.1. Le fantôme est placé dans le système BodyFIX avec le cadre stéréotaxique afin d'assurer la reproductibilité du positionnement. La précision du repositionnement du fantôme à chaque étape est inférieure à **1 mm**.

### **Le système RGSC**

Le système RGSC est associé à l'acquisition des images cinétique 4D. La reproductibilité du positionnement du bloc marqueur est évalué avec l'option « *Calibration/Vérification* » du système RGSC. Selon les recommandations du constructeur Varian, le décalage doit être inférieur à 5 mm dans les trois directions. En repérant par un contour le bloc marqueur sur le fantôme (ou le patient), la reproductibilité du positionnement du bloc marqueur est plus précise et inférieure à **1 mm** dans les

trois directions.

L'affichage de la courbe respiratoire (mm) sur le système RGSC est vérifié. L'amplitude mesurée sur la plate-forme du bloc marqueur du fantôme QUASAR à l'aide d'une règle graduée pendant la simulation est comparée à la valeur affichée par le système RGSC. Ces valeurs correspondent parfaitement (précision < **1 mm**).

Après l'acquisition du mode ciné, l'échantillonnage des pics d'inspiration est vérifié et ajusté sur la station RGSC afin d'aider le système Advantage 4D à mieux associer les images aux phases et à diminuer l'erreur dans l'échantillonnage.

### **Le système ADW**

L'échantillonnage des phases réalisé les images 4D et la courbe respiratoire sont envoyées sur la station ADW Advantage 4D. Le logiciel Advantage 4D nous donne la tolérance sur l'échantillonnage des images dans les phases.

Pour une respiration régulière nous obtenons une tolérance de  $\pm 5\%$  et pour une respiration irrégulière supérieure à  $\pm 20\%$ , ce qui en général génère des artefacts dans les images cinétiques.

Le mouvement de la cible est mesuré avec les outils de mesure ADW sur le système Advantage 4D. Cette mesure correspond parfaitement à la mesure du mouvement programmé sur le fantôme avec une précision inférieure à **1 mm**.

La stabilité tumorale est fixée entre les phases **30 et 60%** pour des respirations régulière et irrégulière.

### **Le système de délinéation Mirada DBx**

Les volumes cibles sont délinéés à l'aide du système Mirada DBx, sur la phase **50%** (fin d'expiration), choisie comme phase de référence.

Les contours des volumes cibles sont transférés de Mirada vers le TPS Pinnacle 16.4. Les contours et leurs volumes sont conservés après l'export de Mirada vers Pinnacle.

### **Le système de planification Pinnacle 16.4**

Le TPS Pinnacle est utilisé pour planifier les traitements pour les deux respirations, régulière et irrégulière. La phase **50%** (fin d'expiration) est utilisée pour planifier le traitement.

Nous utilisons

- Deux demi DCA de 0 à 180 °, qui se conforme à la cible chaque 5 °,
- Des faisceaux FFF avec un débit de dose de 1 400 UM/min,
- Le logiciel CCC,
- Une grille de calcul de 2 mm,

- La prescription – 15 Gy sur l'isodose **86%**

Pour les deux modes respiratoires, les objectifs de dose au PTV sont 98% du volume reçoit > 95% de la dose, et 95% du volume reçoit  $\geq$  100% de la dose.

La dose planifiée à l'isocentre doit être de :

- **17,64 Gy** pour une respiration régulière,
- **17,65 Gy** pour une respiration irrégulière.

### Le système d'ARIA IOS 13.6

Ce système assure le transfert des paramètres de traitement et des images entre le TPS Pinnacle et l'accélérateur TrueBeam. Ce sont tous les objets DICOM (RT dose, RT plan, RT structure, DICOM images). Ils sont vérifiés avec ceux du TPS Pinnacle. En consultant le R&V, nous avons constaté qu'il n'y a pas d'écart entre les paramètres planifiés et délivrés.

Pour programmer les traitements en mode *gating*, il faut activer dans ARIA l'option *gating* dans le « *Treatment Preparation* ». Pour cela il faut :

- Activer la case « *Utiliser asserv. respiratoire* »,
- Dans les paramètres de *gating*, il faut choisir le protocole et les seuils. En définissant les seuils de *gating*, le FUF va s'afficher.
- Ces paramètres sont vérifiés sur l'accélérateur TrueBeam,
- Nous avons programmé le mode *Ciné* comme imagerie associée au traitement, afin de visualiser la cible dans la fenêtre de *gating*.

### L'administration de dose avec l'accélérateur TrueBeam STx

Les paramètres de traitement et ceux de *gating* sont vérifiés sur la console de TrueBeam, et ils correspondent parfaitement.

Le fantôme QUASAR est repositionné sur la table de traitement de l'accélérateur selon le même protocole que celui utilisé durant le centrage.

L'option de vérification est utilisée pour comparer la trace des courbes acquise pendant la simulation et celle obtenu le jour de traitement. Les deux courbes se superposent parfaitement (Figure 24).

Le nombre d'interruptions dépend de l'amplitude respiratoire, de sa forme (régulière ou irrégulière), de la période respiratoire et de la fenêtre de *gating*.

Pour une respiration régulière, le même nombre d'UM est délivré pour le même mouvement du bras de l'accélérateur. Le temps de *beam-on* reste assez constant à **85 (84-88) ms** par fenêtre de *gating*

Pour une respiration irrégulière ces paramètres varient en fonction de l'amplitude et de la période respiratoire. Le temps de *beam-on* subit d'importantes variations (**8-188 ms**) par fenêtre de *gating*,

médiane à 48 ms.

Le temps court de déclenchement du faisceau permet de s'assurer de la stabilité de la cible dans la fenêtre de tir prédéterminée. Entre le début et la fin du faisceau, la cible reste stable dans la fenêtre de *gating* pendant *beam-on*.

### La chambre PinPoint et le film EBT 3

Pour les deux modes, *gated* et *non-gated*, les résultats obtenus dans le fantôme QUASAR avec

- a) **La chambre PinPoint** montrent un bon accord (moins de **1,0%** de différence) entre les doses calculées et mesurées.
  - En comparant les modes phase et amplitude, une petite différence dans les doses absolues de **0,05 Gy** est observée (supérieur en mode amplitude),
  - La chambre d'ionisation PinPoint sous-estime la dose mesurée par rapport à la dose planifiée, de **2,67%** pour une respiration régulière et de **6,69%** pour une respiration irrégulière.
- b) **Les films EBT 3** montrent bon accord entre la mesure et calcul. Les gamma index sont de **99,4%** pour une respiration régulière et **97,2%** pour une respiration irrégulière, en respectant le critère de 3% / 3 mm, avec un seuil de 10%.

### L'imagerie associée au traitement

La position de la cible et sa stabilité dans la fenêtre prédéterminée de *gating* sont assurées en utilisant le mode *Ciné* pendant l'administration du traitement. La déviation de la position de la cible est évaluée comme la différence entre le centre de la fenêtre de *gating* prédéterminée et le centre de la cible, pendant l'administration du faisceau (*beam-on*) à 0 et 90 °.

Cette déviation du positionnement de la cible est inférieure à **1 mm** pour une respiration régulière, et jusqu'à **3 mm** en respiration irrégulière, ce qui peut expliquer un écart de dose de **7%**.

## ANNEXE 2 PUBLICATIONS

### PUBLICATIONS

- [1] M. Savanović, D. Jaroš, J.N. Foulquier. Comparison of dose delivery to a moving target with regular breathing patterns using phase- versus amplitude-gated radiation therapy. *J Med Phys.* 2020. XXXX;X(X)
- [2] Milovan Savanović, Bojan Štrbac, Bojan Mihajlović, Danijela Trokić, Dražan Jaroš, Goran Kolarević, Miloš Vičić, Jean-Noël Foulquier. Evaluation of Thoracic Surface Motion During the Free Breathing and Deep Inspiration Breath Hold Methods. *Medical Dosimetry.* 2021. XXXX;X(X)
- [3] M. Savanovic, F. Gardavaud, D. Jaros, B. Lonkuta, M. Barral, F.H. Cornelis, J.N. Foulquier. Contribution of imaging to organs at risk dose during lung stereotactic body radiation therapy. *Journal of Biomedical Physics and Engineering.* 2021 Apr 1;11(2):125-134.
- [4] M. Savanović, D. Jaroš, J.N. Foulquier. The assessment of consecutive 4D-CT scans during simulation for lung stereotactic body radiation therapy patients. *Polish Journal of Medical Physics and Engineering.* 2020. 26(4):193-199.
- [5] Savanovic, M., Strbac, B., Jaros, D. et al. Impact of lung tumor motion on dose delivered to organ at risk in lung stereotactic body radiation therapy. *J Radiat Oncol.* 2020. 9 :191–198.
- [6] SAVANOVIC, M., Strbac, B., Jaros, D., Cazic, D., Kolarevic, G., Foulquier, J. (2020). Assessment of Internal and External Surrogates for Lung Stereotactic Body Radiation Therapy. *Iranian Journal of Medical Physics*, (), -. doi: 10.22038/ijmp.2020.50131.1820.
- [7] Jaroš, D., Kolarević, G., Kostovski, A., Savanović, M., Čazić, D., Marošević, G., Todorović, N., & Mirjanić, D. (2020). Evaluation of patient specific quality assurance of gated field in field radiation therapy technique using two-dimensional detector array. *Journal of Health Sciences*, 10(2), 109–114. <https://doi.org/10.17532/jhsci.2020.886>.
- [8] M. Savanović, D. Jaroš, K. Keraudy, F. Huguet, J.N. Foulquier. 86 Impact of the PTV density on the treatment planning for lung SBRT patient. *Physica Medica.* 2019 Dec 1. 68(1):52.
- [9] M. Savanović, D. Jaroš, F. Huguet, J.N. Foulquier. 11 Phase- versus amplitude-gated therapy for lung SBRT with regular breathing patterns. *Physica Medica.* 2019 Dec 1. 68(1):7.
- [10] Jaroš D, Kolarević G, Savanović M, Marić S. Deep inspiration breath-hold radiotherapy for left-sided breast cancer after conserving surgery: dose reduction for organs at risk. *Vojnosanitetski pregled* 2019; Online First January, 2019. doi.org/10.2298/VSP181123009J.

- [11] M. Savanovic, J.N. Foulquier. 6 Tumor motion for SBRT and IMRT treatment of lung cancer. *Physica Medica*. 2018 Dec. 56(1):43.
- [12] M. Savanovic, A. Orthuon, K. Keraudy, S. Maroubi, D. Brevier, J.N. Foulquier. 26 Dosimetric comparison of dynamic conformal arc therapy with flattened beams and flattening filter free beams for SBRT lung cancer. *Physica Medica*. 2018 Dec. 56(1):15-16.
- [13] M. Savanovic, A. Orthuon, K. Keraudy, M. Loi, F. Huguet, J.N. Foulquier. Traitement des cancers pulmonaires par SBRT : Etude de la réduction des doses au niveau des organes à risques en utilisant les faisceaux FFF. *Cancer Radiothérapie*. 2018 Oct. 22(6-7):728.

#### PUBLICATIONS SOUMISES

- [1] M. Savanovic, D. Jaros, P. Chauchat, J.N. Foulquier. Absolute dose estimating from gated delivery for stereotactic body radiation therapy treatments using three detectors. *Radiation Physics and Chemistry*. 2021.
- [2] M. Savanović, D. Jaroš, J.N. Foulquier. Planning Target Volume Density Impact on Treatment Planning for Lung Stereotactic Body Radiation Therapy. *Acta Oncologica*. 2021.
- [3] M. Savanović, S. Allali, D. Jaroš, J.N. Foulquier. Is Irregular Breathing Impact on Respiratory Gated Radiation Therapy of Lung Stereotactic Body Radiation Therapy Treatments. *Medical dosimetry*. 2021.
- [4] Milovan Savanović, Bojan Štrbac, Dražan Jaroš, Mauro Loi, Florence Huguet, Jean-Noël Foulquier. Quantification of Lung Tumor Motion and Optimization of Their Treatment. *Journal of Biomedical Physics and Engineering*. 2021.

#### PRESENTATION ORALE

- [1] M. Savanović, D. Jaroš, F. Huguet, J.N. Foulquier. Phase- versus amplitude-gated therapy for lung SBRT with regular breathing patterns – 58èmes journées scientifiques de la SFPM, Angers, 2019.
- [2] Savanović M, Orthuon A, Keraudy K, Maroubi S, Brevier D, Foulquier JN. Dosimetric comparison of dynamic conformal arc therapy with flattened beams and flattening filter free beams for SBRT lung cancer – 57èmes journées scientifiques de la SFPM, Toulouse, 2018.

#### POSTER PRESENTATION

- [1] Savanović M., Foulquier J.N. Impact of the PTV density on the treatment planning for lung SBRT patient – 58èmes journées scientifiques de la SFPM, Angers. 2019.

- [2] Savanović M., Foulquier J.N. Quantification of lung tumor motion – 15èmes journées scientifiques de l'école doctorale de cancérologie, Roscoff. 2019.
- [3] M. Savanovic, A. Orthuon, K. Keraudy, M. Loi, F. Huguet, J.N. Foulquier. Traitement des cancers pulmonaires par SBRT : Etude de la réduction des doses au niveau des organes à risques en utilisant les faisceaux FFF – 29ème congrès de la SFRO, Paris. 2018.
- [4] Savanović M., Foulquier J.N. Tumor motion for SBRT and IMRT treatment of lung cancer – 57èmes journées scientifiques de la SFPM, Toulouse. 2018.
- [5] Savanović M., Foulquier J.N. Corrélation entre le mouvement de la tumeur et les marqueurs externes - 14èmes journées scientifiques de l'école doctorale de cancérologie, Roscoff. 2018.

#### AUTRES PUBLICATIONS

- [1] Milovan Savanović, Bojan Štrbac. Assessment of robustness of institutional applied clinical target volume (CTV) to planning target volume (PTV) margin in cervical cancer using biological models. Medical Dosimetry. Online 2020 Aug 29. doi.org/10.1016/j.meddos.2020.07.007.
- [2] Marija Janković, Dragana Todorović, Milovan Savanović. Radioactivity measurements in soil samples collected in the Republic of Srpska. Radiation Measurements. 2008. 43(8):1448-1452.

#### AUTRES PRESENTATION ORALE

- [1] Jaroš D., Kolarević G., Savanović M. Dosimetric comparison of deep inspiration breath-hold and free breathing technique for left-breast cancer radiotherapy, 7ème Alpe-Adria Medical Physics Meeting, Zagreb, Croatie, 2016.
- [2] Todorović D., Savanović M. Radioactivity of the soil in Republic of Srpska, 2ème Congrès International d'Écologie et Santé, Banja Luka, Bosnie et Herzégovine, 2006.