



**HAL**  
open science

# Développement d'une méthode de dosimétrie 3D par gel avec lecture optique pour la mise en place de contrôles qualité end-to-end en radiothérapie stéréotaxique

Alice Rousseau

► **To cite this version:**

Alice Rousseau. Développement d'une méthode de dosimétrie 3D par gel avec lecture optique pour la mise en place de contrôles qualité end-to-end en radiothérapie stéréotaxique. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASP082 . tel-04054732

**HAL Id: tel-04054732**

**<https://theses.hal.science/tel-04054732v1>**

Submitted on 1 Apr 2023

**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.

# Développement d'une méthode de dosimétrie 3D par gel avec lecture optique pour la mise en place de contrôles qualité *end-to-end* en radiothérapie stéréotaxique

*Development of a 3D dosimetric method by gel and optical readout for the implementation of end-to-end quality assurance in stereotactic radiotherapy*

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

École doctorale n° 576 PHENIICS : Particules Hadrons Energie et Noyau :  
Instrumentation, Imagerie, Cosmos et Simulation  
Spécialité de doctorat : Radio et hadron-thérapies  
Graduate School : Physique. Référent : Faculté des sciences d'Orsay

Thèse préparée dans l'unité de recherche **Institut LIST (Université Paris-Saclay, CEA)**, sous la direction de **Valentin BLIDEANU**, directeur de recherche et le co-encadrement de **Christel STIEN**, ingénieure de recherche

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 21 septembre 2022, par

**Alice ROUSSEAU**

## Composition du Jury

### Loïc DE CARLAN

Directeur de recherche, CEA,  
Paris-Saclay

Président

### Jean-François ADAM

Maître de conférences, HDR,  
Université Grenoble Alpes

Rapporteur & Examinateur

### Régine GSCHWIND

Professeure des universités, Université  
de Franche-Comté

Rapporteur & Examinatrice

### Sophie CHIAVASSA

Physicienne médicale, HDR, Institut de  
Cancérologie de l'Ouest, Nantes

Examinatrice

### Christelle HUET

Docteure en physique, HDR, IRSN,  
Paris-Saclay

Examinatrice

### Valentin BLIDEANU

Directeur de recherche, CEA,  
Paris-Saclay

Directeur de thèse



**Titre :** Développement d'une méthode de dosimétrie 3D par gel avec lecture optique pour la mise en place de contrôles qualité *end-to-end* en radiothérapie stéréotaxique

**Mots clés :** Gel de Fricke – Tomographie optique – Contrôle qualité – Radiothérapie stéréotaxique – Dosimétrie 3D

**Résumé :** Les techniques modernes de radiothérapie externe, telles que la radiothérapie stéréotaxique qui utilise des petits faisceaux d'irradiation, permettent aujourd'hui de délivrer précisément de fortes doses à la tumeur tout en épargnant les tissus sains adjacents. Cette amélioration s'accompagne cependant d'une complexification des plans de traitement délivrés. Il est alors nécessaire de sécuriser les traitements par la mise en place de contrôles qualité adaptés à ces nouvelles techniques. Parmi ceux-ci, les contrôles qualité *end-to-end* permettent de tester l'ensemble de la chaîne de traitement rencontrée par les patients à l'hôpital. Les gels dosimétriques, encore à l'état de recherche, pourraient permettre une meilleure mise en place de ce type de contrôles car ils sont actuellement les seuls dosimètres capables de mesurer des distributions de dose en 3D avec une haute résolution spatiale. Le gel *Fricke-Xylenol orange-Gelatin* (FXG) associé à une lecture par tomographie optique a déjà été utilisé dans la littérature pour réaliser des contrôles qualité *end-to-end*, cependant sa gamme de dose d'utilisation était limitée à 4 Gy et ne permettait pas son utilisation pour des applications stéréotaxiques. Dans cette étude, la composition du gel FXG a été optimisée et une méthode

de double lecture optique a été développée afin d'envisager l'utilisation de cette méthode dosimétrique sur une gamme de dose représentative des traitements stéréotaxiques ([0,25 ; 10] Gy). Cette méthode a été caractérisée et validée dans des petits champs d'irradiation. Plusieurs contrôles qualité *end-to-end* ont ensuite été mis en place en milieu clinique pour le traitement de tumeurs intracrâniennes par stéréotaxie sur les accélérateurs Novalis TrueBeam STx (Varian) et CyberKnife (Accuray). Les distributions de dose mesurées par gel et celles planifiées ont été comparées en utilisant différents outils d'analyse tels que le gamma-index et la superposition de courbes isodoses, de profils de dose et d'histogrammes dose-volume. Des mesures ponctuelles et planaires avec d'autres dosimètres ont aussi été effectuées pour compléter cette comparaison. Les résultats obtenus ont montré que la méthode de contrôle qualité 3D *end-to-end* par gel FXG et double lecture optique est précise, adaptée à la radiothérapie stéréotaxique et apporte des informations supplémentaires aux contrôles qualité actuellement effectués en routine clinique avec des méthodes dosimétriques plus conventionnelles.

**Title :** Development of a 3D dosimetric method by gel and optical readout for the implementation of end-to-end quality assurance in stereotactic radiotherapy

**Keywords :** Fricke-based gel – Optical CT scanner – Quality assurance – Stereotactic radiotherapy – 3D dosimetry

**Abstract :** Modern external radiotherapy techniques, such as stereotactic radiotherapy which uses small radiation beams, enable to deliver precisely high doses to the tumor, while sparing adjacent healthy tissues. However, this improvement goes with increasing complexity of the treatment plans delivered and it is, therefore, necessary to ensure the safety of these treatments through adapted quality assurance. End-to-end quality assurance is a unique tool to test the whole treatment chain encountered by patients in hospitals. Dosimetric gels, which are still in the research stage, could enable a better implementation of this type of quality assurance as they are currently the only dosimeters able of measuring 3D dose distributions with high spatial resolution. Fricke-Xylenol orange-Gelatin (FXG) gel read by optical computed tomography has already been used in the literature to perform end-to-end quality assurance, however on a dose range restricted to 4 Gy, which is not adapted to stereotactic treatments. In this study, the composition of the FXG gel has been optimized and a dual-wavelength reading method has been

developed in order to span an absorbed dose range representative of stereotactic treatments (0.25 – 10 Gy). This method has been characterized and validated in small irradiation fields. Then, end-to-end quality assurance tests have been implemented in a clinical setting for the treatment of intracranial tumors by stereotactic radiotherapy on the Novalis TrueBeam STx (Varian) and the CyberKnife (Accuray) accelerators. The planned and measured dose distributions have been compared using different analysis tools, such as gamma-index and superposition of isodose curves, dose profiles and dose-volume histograms. Point and planar measurements with other dosimeters have also been performed to extend this comparison. The results obtained have shown that the 3D end-to-end quality assurance method using FXG gel and dual-wavelength optical readout is accurate, appropriated for stereotactic radiotherapy and provides additional information to the quality assurance currently performed in clinical routine with more conventional dosimetric methods.

# Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier les membres du jury, Régine Gschwind et Jean-François Adam, qui ont accepté de rapporter ma thèse, ainsi que Loïc de Carlan, Sophie Chiavassa et Christelle Huet pour avoir assisté à ma soutenance en tant que président du jury et examinatrices.

Je tiens ensuite à remercier Isabelle Aubineau-Lanièce et Attila Vérès, respectivement chefs du Laboratoire National Henri Becquerel et du Laboratoire de Métrologie de la Dose, pour m'avoir accueilli dans leur équipe. J'adresse aussi un grand merci à Valentin Blideanu pour avoir dirigé mes travaux de thèse et m'avoir fait confiance dans ce que j'entreprenais.

Je tiens à remercier tout particulièrement Christel Stien qui a encadré ces travaux. Après le sujet de thèse en lui-même, la deuxième chose qui m'a motivée à faire cette thèse était de savoir que tu serais mon encadrante. J'ai énormément appris à tes côtés, et toujours dans la bienveillance. La confiance que tu m'as accordée durant ces trois années m'a rendue autonome à la fin de ma thèse et je me sens désormais prête à travailler dans de futurs projets de recherche sans être encadrée.

Je voudrais remercier Isabelle Chabert et Stéphane Dufreneix de m'avoir accompagné dans la mise en place des contrôles qualité *end-to-end* par gel dans leurs centres hospitaliers respectifs. Vous m'avez transmis de nombreuses connaissances sur les aspects pratiques de la clinique en radiothérapie, et grâce à vous j'ai pu sortir ma méthode dosimétrique du laboratoire et la tester sur des cas cliniques.

Je ne peux pas parler de mise en place de contrôle qualité en milieu clinique sans remercier Marion Baumann qui m'a accompagné dans chacune des expériences à l'hôpital. On a eu des galères pour transporter tout le matériel dans la camionnette de service ou à l'hôpital, mais on s'en est toujours sorties grâce à ton sang-froid et ta bonne humeur (dans ces moments, j'étais surtout stressée à l'idée que mes expériences ratent, je ne gérais pas la situation aussi bien que toi !).

Je tiens aussi à adresser un grand merci à Jean-Marc Bordy qui m'a aidé sur divers aspects techniques au cours de la thèse, ainsi qu'à Jean Gouriou pour son aide précieuse concernant les simulations Monte-Carlo. Je remercie également Guillaume Boissonnat qui m'a accompagné pour le traitement des données des contrôles qualité en Python, sans ton aide jamais je n'aurais eu d'aussi beaux graphiques !

Enfin, je tiens à remercier l'ensemble des collègues qui m'ont aidé ponctuellement sur des aspects scientifiques et/ou ont fait de ces trois années passées au laboratoire des années joyeuses (et gourmandes) : Dominique Cutarella, Julien Jurczak, Valérie Detey, Frank Delaunay, Marie-Noëlle Amiot, Jérôme Henri, Charlotte Dutilleul, Sylvain Bondiguel, Maiwenn Le Roy, Benjamin Rapp, Johann Plagnard, Mathieu Agelou, Anne-Catherine Simon, Benoit Sabot, Valérie Lourenço, Christophe Bobin, Romuald Woo, Richard Au Appavou, Estelle Guyard, Johanna Lauret, Clément Besnard-Vauterin et Zineb Maallem. Ce fut un plaisir de vous côtoyer !

Je souhaite finalement remercier ma famille et mes ami.es qui m'ont toujours soutenu et m'ont permis d'en arriver là. Enfin, merci à toi Antoine d'avoir été à mes côtés pendant toute cette période, que ce soit dans les bons moments comme dans les moins bons (pleins de stress). Je n'aurais pas pu avoir meilleur soutien que toi !

# Sigles et abréviations

**1D** : une dimension  
**2D** : deux dimensions  
**3D** : trois dimensions  
**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique  
**CBCT** : *Cone-Beam Computed Tomography*  
**CCD** : *Charged-Coupled Device*  
**CIRS** : *Computerized Imaging Reference Systems*  
**CMOS** : *Complementary Metal Oxide – Semiconductor*  
**CT** : *Computed Tomography*  
**CTV** : *Clinical Target Volume*  
**DICOM** : *Digital Imaging and Communications in Medicine*  
**DPI** : *Dots Per Inch*  
**DTA** : *Distance-To-Agreement*  
**EG** : *Estimate Glare*  
**EGS** : *Electron Gamma Shower*  
**FDK** : *Feldkamp – Davis – Kress*  
**FEP** : *Fluorinated Ethylene Propylene*  
**FFF** : *Flattening Filter Free*  
**FXG** : *Fricke – Xylenol orange – Gelatin*  
**GR** : *Gustave Roussy*  
**Gy** : *gray*  
**HDV** : *Histogramme Dose-Volume*  
**IAEA** : *International Atomic Energy Agency*  
**ICO** : *Institut de Cancérologie de l'Ouest*  
**IMRT** : *Intensity-Modulated Radiation Therapy*  
**IRM** : *Imagerie par Résonance Magnétique*  
**JSON** : *JavaScript Object Notation*  
**LED** : *Light-Emitting Diode*  
**LINAC** : *Linear particle accelerator (accélérateur linéaire médical)*  
**LMG** : *LeucoMalachite Green*  
**LMH** : *Largeur à Mi-Hauteur*  
**LNHB** : *Laboratoire National Henri Becquerel*  
**MAGIC** : *Methacrylic and Ascorbic acid in Gelatin Initiated by Copper*  
**MAR** : *Metal Artifact Reduction*  
**MLC** : *Multi-Leaf Collimator (collimateur multi-lames)*  
**MV** : *Mega Voltage*  
**NIPAM** : *N-IsoPropyl-Acrylamide*  
**OAR** : *Organe A Risque*  
**OSC-TV** : *Ordered Subsets Convex algorithm via Total Variation minimization*  
**PAG** : *PolyAcrylamide Gel*  
**PAGAT** : *PolyAcrylamide Gelatin gel fabricated at Atmospheric conditions*  
**PMMA** : *PolyMéthAcrylate de Méthyle*  
**PNG** : *extension de fichier au format Portable Network Graphics*  
**PSF** : *Point Spread Function*  
**PTV** : *Planning Target Volume*  
**RC3D** : *Radiothérapie Conformationnelle 3D*

**RCMI** : Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité  
**ROI** : *Region Of Interest* (région d'intérêt)  
**RPC** : *Radiological Physics Center*  
**SBRT** : *Stereotactic Body Radiation Therapy*  
**SHANE** : *Shoulders, Head And Neck, End-to-end*  
**STEEV** : *STereotactic End-to-End Verification*  
**s.u.** : sans unité  
**TLD** : *ThermoLuminescent Dosimeter*  
**TPR** : *Tissue-Phantom Ratio*  
**TPS** : *Treatment Planning System* (système de planification de traitement)  
**TRS** : *Technical Reports Series*  
**u.a.** : unité arbitraire  
**UH** : Unité Hounsfield  
**UM** : Unité Moniteur  
**V2I** : extension de fichier au format *Norton Ghost Virtual Volume Image*  
**VFF** : extension de fichier au format *Sun TAAC Graphic*  
**VMAT** : *Volumetric Modulated Arc Therapy* (arcthérapie dynamique)  
**WFF** : *With Flattening Filter*



# Table des matières

REMERCIEMENTS .....	4
SIGLES ET ABREVIATIONS.....	6
TABLE DES MATIERES .....	8
INTRODUCTION.....	12
CHAPITRE 1 : DOSIMETRIE 3D PAR GEL POUR LA RADIOTHERAPIE EXTERNE.....	17
<b>1.1 Introduction .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2 Radiothérapie externe et techniques de traitement modernes .....</b>	<b>19</b>
1.2.1 Radiothérapie externe .....	19
1.2.1.1 Principes .....	19
1.2.1.2 Déroulement d'un traitement .....	19
1.2.1.3 Conditions de référence pour la mesure de dose absorbée dans l'eau .....	20
1.2.2 Evolution des techniques de traitement .....	21
1.2.2.1 Radiothérapie conformationnelle 3D .....	21
1.2.2.2 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.....	21
1.2.2.3 Radiothérapie stéréotaxique .....	22
1.2.2.3.1 Principe.....	22
1.2.2.3.2 Novalis® TrueBeam™ STx (Varian) .....	23
1.2.2.3.3 CyberKnife® (Accuray) .....	24
1.2.2.4 Radiothérapie guidée par l'image .....	25
1.2.2.5 Nécessité de contrôles qualité .....	25
1.2.3 Contrôle qualité <i>end-to-end</i> .....	26
1.2.4 Dosimètres utilisés en routine clinique et limitations.....	27
<b>1.3 Dosimétrie 3D par gel .....</b>	<b>28</b>
1.3.1 Principe.....	28
1.3.2 Gels dosimétriques dans la littérature .....	28
1.3.2.1 Gels de Fricke .....	29
1.3.2.2 Gels polymères .....	29
1.3.2.3 Plastique radiochromique PRESAGE™ .....	30
1.3.3 Méthodes de lecture des gels dosimétriques .....	30
1.3.3.1 Imagerie par Résonance Magnétique.....	30
1.3.3.2 Tomographie optique .....	30
1.3.3.2.1 Principe de la tomographie optique .....	31
1.3.3.2.1.1 Méthode d'acquisition des projections.....	31
1.3.3.2.1.2 Reconstruction par rétroprojection filtrée .....	32
1.3.3.2.1.3 Reconstruction par méthode itérative .....	33
1.3.3.2.2 Géométries des scanners optiques.....	34
1.3.3.2.2.1 Scanner optique à faisceau simple de type <i>laser beam</i> .....	34
1.3.3.2.2.2 Scanner optique à faisceau large de type <i>cone-beam</i> .....	34
1.3.3.2.2.3 Scanner optique à faisceau large de type <i>parallel-beam</i> .....	35
<b>1.4 Gel FXG et lecture par scanner optique Vista16™.....</b>	<b>36</b>
1.4.1 Scanner optique Vista16™ .....	36
1.4.1.1 Géométrie .....	36
1.4.1.2 Méthode d'acquisition des projections .....	38
1.4.1.3 Méthodes de reconstruction .....	38
1.4.2 Gel FXG dans la littérature .....	39
1.4.2.1 Etude de la composition chimique .....	39
1.4.2.2 Applications cliniques .....	40
1.4.3 Limites actuelles.....	40
1.4.4 Objectifs .....	42
<b>1.5 Applications cliniques par dosimétrie par gel.....</b>	<b>42</b>
1.5.1 Dosimétrie par gel pour la mesure absolue de distributions de dose .....	43
1.5.2 Dosimétrie par gel pour la mesure relative de distributions de dose.....	45

1.5.3	Outils d'analyse pour la comparaison des distributions de dose mesurée et calculée.....	46
1.5.3.1	Analyse gamma-index .....	46
1.5.3.2	Courbes isodose et profils de dose .....	47
1.5.3.3	Histogrammes dose-volume.....	47
1.5.3.4	Niveaux de tolérance pour les contrôles qualité.....	48
1.5.4	Exemples d'applications cliniques et discussion .....	49
1.5.4.1	Contrôle qualité 3D <i>end-to-end</i> pour la radiothérapie stéréotaxique.....	49
1.5.4.2	Contrôle qualité 3D <i>end-to-end</i> pour la RCMI .....	50
<b>1.6</b>	<b>Objectifs de la thèse .....</b>	<b>53</b>
<b>CHAPITRE 2 : CARACTERISATION DU GEL FXG ET VALIDATION D'UNE METHODE DE DOUBLE LECTURE PAR TOMOGRAPHIE OPTIQUE .....</b>		
<b>2.1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>57</b>
<b>2.2</b>	<b>Préparation du gel FXG et irradiations.....</b>	<b>57</b>
<b>2.3</b>	<b>Optimisation de la composition du gel FXG pour la mesure de dose absorbée en radiothérapie stéréotaxique et dynamique .....</b>	<b>59</b>
2.3.1	Influence du pH .....	60
2.3.2	Influence de la gélatine .....	60
2.3.3	Influence de l'orange de xylénol .....	61
2.3.4	Influence du sel de Mohr .....	62
2.3.5	Composition finale du gel FXG .....	62
<b>2.4</b>	<b>Intérêt d'utilisation d'une méthode de double lecture optique .....</b>	<b>63</b>
<b>2.5</b>	<b>Paramètres et conditions d'utilisation du scanner optique Vista16™ .....</b>	<b>64</b>
2.5.1	Temps de chauffe .....	65
2.5.2	Réponse de la caméra à l'intensité lumineuse.....	66
2.5.3	Paramètres d'utilisation .....	69
2.5.3.1	Temps d'attente avant utilisation.....	69
2.5.3.2	Paramètres pour l'acquisition et la reconstruction .....	69
<b>2.6</b>	<b>Développement et caractérisation d'une méthode de dosimétrie 3D par gel FXG et double lecture optique.....</b>	<b>70</b>
2.6.1	Temps de réaction.....	70
2.6.2	Diffusion ionique .....	71
2.6.2.1	Modèle mathématique.....	71
2.6.2.2	Détermination du coefficient de diffusion des ions ferriques .....	72
2.6.2.3	Calcul de largeur de pénombre .....	75
2.6.3	Réponse et résolution en dose.....	76
2.6.3.1	Détermination théorique de la résolution en dose .....	76
2.6.3.2	Expérience .....	77
2.6.4	Auto-oxydation.....	79
2.6.4.1	Auto-oxydation avant irradiation .....	79
2.6.4.2	Auto-oxydation après irradiation .....	80
2.6.5	Seuil de dose .....	81
2.6.6	Dépendances en énergie et en débit de dose.....	82
2.6.7	Résumé.....	84
<b>2.7</b>	<b>Mise en place et validation de la méthode de double lecture du gel FXG par tomographie optique : mesures de profils de champs d'irradiation de petite section .....</b>	<b>85</b>
2.7.1	Détecteur <i>microDiamond</i> (PTW).....	85
2.7.2	Méthode de double lecture du gel FXG par scanner optique : mise en place et validation .....	85
2.7.2.1	Etablissement des courbes d'étalonnage .....	86
2.7.2.2	Correction d'auto-oxydation pour l'étalonnage.....	86
2.7.2.3	Mesure des profils de dose .....	87
2.7.2.4	Correction d'auto-oxydation pour les flacons de mesure .....	88
2.7.2.5	Traitement des données.....	89
2.7.3	Comparaison des résultats .....	89
2.7.4	<i>Photon starvation artifact</i> .....	92
<b>2.8</b>	<b>Bilan d'incertitudes.....</b>	<b>94</b>
2.8.1	Temps de lecture.....	95

2.8.2	Diffusion .....	95
2.8.3	Correction d'auto-oxydation .....	95
2.8.4	Repositionnement des flacons lors de la lecture .....	95
2.8.5	Homogénéité dans les flacons non irradiés .....	96
2.8.6	Température du gel lors de la lecture .....	96
2.8.7	Température du gel lors de l'irradiation .....	97
2.8.8	Dépendances en énergie et en débit de dose.....	98
2.8.9	Reproductibilités intra-bain et inter-bain .....	98
2.8.10	Reproductibilité intra-échantillon .....	99
2.8.11	Courbes d'étalonnage .....	99
2.8.11.1	Irradiation des flacons de gel.....	99
2.8.11.2	Incertitude sur l'atténuation optique d'un flacon étalon .....	100
2.8.11.3	Courbe d'étalonnage .....	100
2.8.11.4	Incertitude sur la dose absorbée due à l'étalonnage .....	100
2.8.11.5	Mise en application : mesure de profil .....	101
<b>2.9</b>	<b>Conclusions et perspectives d'optimisation de la méthode de double lecture.....</b>	<b>103</b>
<b>CHAPITRE 3 : MISE EN PLACE DE CONTROLES QUALITE 3D END-TO-END PAR DOSIMETRIE PAR GEL</b>		
	.....	<b>106</b>
<b>3.1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>107</b>
<b>3.2</b>	<b>Conditions d'étude pour la mise en place de contrôles qualité 3D end-to-end par dosimétrie par gel .....</b>	<b>107</b>
3.2.1	Choix des fantômes anthropomorphes et des inserts pour la dosimétrie par gel.....	107
3.2.2	Déroulement des contrôles qualité end-to-end mis en place.....	109
<b>3.3</b>	<b>Vérification de l'indépendance du coefficient d'étalonnage de la dose absorbée dans le gel pour différentes conditions d'irradiation .....</b>	<b>110</b>
3.3.1	Conditions d'étalonnage du gel FXG et problématique .....	110
3.3.2	Théorie .....	111
3.3.3	Expérience.....	113
3.3.4	Simulations Monte-Carlo .....	113
3.3.4.1	Géométrie du TrueBeam de DOSEO.....	114
3.3.4.2	Modélisation des géométries .....	115
3.3.4.2.1	Modélisation du fantôme tête.....	115
3.3.4.2.2	Modélisation de la cuve à eau .....	117
3.3.4.3	Détermination de la composition élémentaire et de la masse volumique du gel FXG .....	118
3.3.4.3.1	Composition élémentaire .....	118
3.3.4.3.2	Masse volumique.....	118
3.3.4.4	Résultats et comparaison expérience/simulation .....	119
<b>3.4</b>	<b>Elaboration des plans de traitement.....</b>	<b>120</b>
3.4.1	Acquisition des images CT .....	120
3.4.2	Plan par arcs conformationnels.....	121
3.4.3	Plan par VMAT.....	122
3.4.4	Plan pour le CyberKnife .....	122
<b>3.5</b>	<b>Système d'imagerie pour la radiothérapie guidée par l'image .....</b>	<b>124</b>
3.5.1	Description .....	124
3.5.2	Dépôt de dose dans le gel par le système d'imagerie.....	124
<b>3.6</b>	<b>Analyse des distributions de dose mesurées.....</b>	<b>125</b>
3.6.1	Application de la méthode de double lecture du gel FXG.....	125
3.6.2	Méthode de recalage .....	127
3.6.3	Outils d'analyse pour la comparaison entre mesure et planification .....	128
3.6.4	Bilan d'incertitudes spatiales et dosimétriques .....	129
3.6.5	Résultats : plan par arcs conformationnels.....	130
3.6.6	Résultats : plan par VMAT .....	133
3.6.7	Comparaison avec d'autres dosimètres .....	136
3.6.7.1	Mesures par films EBT3 .....	136
3.6.7.1.1	Etalonnage des films EBT3 .....	137
3.6.7.1.2	Mise en place des contrôles qualité 2D .....	137

3.6.7.1.3	Analyse des résultats .....	137
3.6.7.1.4	Résultats : plan par arcs conformationnels .....	138
3.6.7.1.5	Résultats : plan par VMAT .....	140
3.6.7.2	Mesures par chambre d'ionisation.....	142
3.6.8	Validation du contrôle qualité 3D <i>end-to-end</i> .....	143
3.6.9	Résultats : plan au CyberKnife.....	145
<b>3.7</b>	<b>Vers une mise en place de la méthode de dosimétrie 3D par gel FXG et double lecture optique en milieu clinique.....</b>	<b>148</b>
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>151</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>155</b>
<b>LISTE DES COMMUNICATIONS .....</b>		<b>163</b>

# Introduction

La radiothérapie est l'une des techniques de traitement du cancer les plus utilisées en France avec environ 50 % des patients traités par cette technique. Elle repose sur l'utilisation d'un faisceau de rayonnements ionisants dont la configuration permet de cibler la tumeur, afin de détruire les cellules cancéreuses, et d'épargner les tissus sains environnants. Depuis les années 1990, de nouvelles techniques de traitement ont émergé, telles que la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et la radiothérapie stéréotaxique qui génèrent des distributions de dose absorbée complexes avec de forts gradients. Il est alors nécessaire de sécuriser les traitements délivrés avec ces techniques et la mise en place de contrôles qualité des traitements est systématiquement effectuée en milieu hospitalier. Parmi ces contrôles qualité, le contrôle dit *end-to-end* permet de tester et de valider la chaîne de traitement complète que les patients rencontrent à l'hôpital. Idéalement, la mise en place de ce contrôle doit permettre de vérifier la bonne délivrance de la dose absorbée au volume tumoral et aux organes à risque environnants. Cependant, les dosimètres actuellement utilisés en milieu clinique sont peu adaptés pour effectuer ce type de contrôle car ils ne permettent pas la mesure de distributions de dose absorbée en trois dimensions (3D) avec une haute résolution spatiale.

En revanche, les gels dosimétriques sont capables de répondre à cette problématique. Il en existe différents types qui ont été étudiés dans la littérature depuis les années 1990 (gels de Fricke, polymères, etc.). Ces gels peuvent être associés à différentes méthodes de lecture (Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), tomographie optique, etc.). Cependant, ils ne sont pas encore répandus en milieu clinique en raison de leur manque de praticité (difficultés de préparation de certains gels, manque d'accès aux machines IRM pour la lecture de gels dosimétriques, problèmes de mesure absolue de distributions de dose absorbée dans certains cas, etc.).

L'IRM est la première technique d'imagerie à avoir été associée à la lecture de gels dosimétriques. Elle a l'avantage de permettre la lecture de gels de formes diverses, mais elle est difficilement accessible en milieu clinique, le personnel doit être formé pour l'utiliser et elle est source d'importantes incertitudes sur la mesure de dose absorbée. La tomographie optique est une technique d'imagerie plus accessible puisque l'instrument de mesure associé, le scanner optique, est construit ou acheté pour une utilisation spécifique à la dosimétrie par gel. En outre, sa prise en main est facile et la mesure de distributions de dose absorbée avec cette technique génère moins de bruit que par lecture IRM. Le Laboratoire National Henri Becquerel (LNHB) a fait l'acquisition du dernier modèle de scanner optique de type *cone-beam* commercialisé par la société canadienne ModusQA, le Vista16™, qui permet d'effectuer une lecture de gels dosimétriques en un temps très court (moins de cinq minutes). Ce modèle de scanner est particulièrement adapté à la lecture de gels radiochromiques qui absorbent la lumière dans le domaine du visible.

En tant que laboratoire national pour la métrologie des rayonnements ionisants, le LNHB a pour mission de mettre en place des références métrologiques pour les grandeurs dosimétriques, notamment dans le domaine de la radiothérapie. La réalisation de ces références pour les techniques de traitement modernes s'avère difficile compte tenu de la complexité des faisceaux de traitement qui induit des conditions d'irradiation très éloignées des protocoles usuels. Dans le cadre de ses missions et afin d'apporter aux utilisateurs des solutions de qualité métrologique, y compris dans ce contexte, le LNHB a mené ces dernières années des travaux de recherche ayant comme objectif la mise en place de méthodes fiables pour la mesure de dose absorbée en radiothérapie stéréotaxique et dynamique, notamment par dosimétrie par gel.

Le gel de Fricke a ainsi été étudié au LNHB depuis plus d'une dizaine d'années. Ce gel dosimétrique peut être lu par IRM ou par méthode optique, et il présente l'intérêt d'être facile à préparer, d'être reproductible et de ne pas nécessiter l'incorporation de constituants toxiques dans sa composition chimique. Lors d'études précédentes au LNHB, une méthode de lecture par IRM a été développée et associée au gel de Fricke. Dans le cadre de cette thèse, l'intérêt a été porté sur le gel radiochromique *Fricke-Xylenol orange-Gelatin* (FXG) qui est un gel de Fricke dont la composition chimique a été modifiée par l'ajout d'un colorant, l'orange de xylénol, afin de pouvoir être lu par méthode optique. Du fait de ses propriétés d'absorption de la lumière, la lecture de ce gel peut être facilement mise en œuvre sur le scanner optique Vista16™ disponible au LNHB.

L'objectif de cette thèse est de développer une méthode dosimétrique par gel FXG avec une lecture par tomographie optique pour la mesure de distributions de dose 3D sur une gamme de dose adaptée aux techniques de traitement stéréotaxiques et dynamiques de l'ordre de 10 Gy. En effet, le gel FXG associé à une lecture optique n'a été utilisé auparavant dans la littérature que sur des gammes de dose restreintes entre 0,25 Gy et 4 Gy. Cette nouvelle méthode dosimétrique développée au LNHB devrait permettre la mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* pour les traitements dynamiques et stéréotaxiques, avec pour objectif de compléter les contrôles qualité déjà utilisés au sein des services de radiothérapie. Pour cela, cette méthode doit permettre de mesurer des distributions de dose 3D de haute résolution spatiale (de l'ordre submillimétrique). Elle doit aussi être précise, robuste et présenter des incertitudes sur la mesure de dose absorbée inférieures à 5 % afin de répondre aux critères de tolérance admis en radiothérapie [1]. Pour pouvoir mesurer la dose absorbée simultanément dans le volume tumoral et dans les organes à risque, elle doit être utilisable sur une gamme de dose comprise entre 0,25 Gy et 10 Gy. Enfin, afin d'envisager sa future utilisation en milieu clinique, cette méthode doit être facile à prendre en main et peu chronophage.

Ce manuscrit se divise en trois grandes parties :

- Le premier chapitre introduit le contexte en présentant les techniques modernes de radiothérapie et l'importance de la mise en place de contrôles qualité, dont les contrôles *end-to-end*, en milieu hospitalier. Les différents types de gels dosimétriques et méthodes de lecture associées sont ensuite décrits, avant de détailler le principe de la tomographie optique puis la géométrie et le fonctionnement du scanner optique Vista16™. L'ensemble des applications cliniques réalisées avec le gel FXG associé à une lecture optique est passé en revue et les limites actuelles quant à l'utilisation de cette méthode dosimétrique pour des applications cliniques en radiothérapie dynamique et stéréotaxique sont présentées. Enfin, l'état de l'art portant sur la mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel est dressé. Les limites des études existantes sont relevées afin d'établir les améliorations qui pourraient y être apportées.
- Le deuxième chapitre porte sur l'optimisation de la composition du gel FXG et le développement d'une nouvelle méthode de double lecture par tomographie optique afin d'étendre la gamme de dose d'utilisation du gel jusqu'à 10 Gy et envisager son utilisation pour des applications cliniques en radiothérapie stéréotaxique et dynamique. La méthode dosimétrique obtenue, c'est-à-dire le gel FXG associé à la méthode de double lecture optique, a été caractérisée. La validation de la méthode de double lecture a ensuite été réalisée avec la

mesure de profils de dose de champs d'irradiation de petite section. Enfin, un bilan d'incertitudes exhaustif pour la mesure de la dose absorbée avec cette méthode dosimétrique a été dressé.

- Le troisième et dernier chapitre détaille la mise en place de plusieurs contrôles qualité 3D *end-to-end* en conditions cliniques avec la méthode dosimétrique présentée dans le Chapitre 2. Ces contrôles ont été réalisés pour le traitement de tumeurs intracrâniennes, dans des fantômes anthropomorphes de type tête par radiothérapie stéréotaxique et dynamique, sur les accélérateurs linéaires médicaux Novalis TrueBeam STx (Varian) de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) d'Angers et CyberKnife de l'Institut Gustave Roussy (GR) de Villejuif. L'indépendance du coefficient d'étalonnage de la dose absorbée dans le gel pour différentes conditions d'irradiation a été vérifiée. L'analyse des distributions de dose mesurées par gel a été effectuée et ces dernières ont été comparées aux distributions de dose calculées par le logiciel de planification de traitement (TPS) et aux mesures ponctuelles et planaires réalisées par d'autres dosimètres plus conventionnels (respectivement une chambre d'ionisation et des films radiochromiques).

L'ensemble de ce travail aura montré l'intérêt, les limites et les pistes d'amélioration de la nouvelle méthode dosimétrique développée au LNHB, qui associe le gel FXG à une méthode de double lecture optique sur le scanner Vista16™, pour la mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* par rapport aux performances dosimétriques atteintes avec les méthodes actuellement utilisées à l'hôpital et celles établies par dosimétrie par gel dans le cadre d'autres travaux.





# **Chapitre 1 : Dosimétrie 3D par gel pour la radiothérapie externe**

## 1.1 Introduction

Depuis les années 1990, l'apparition de nouvelles techniques de traitement de radiothérapie externe à l'hôpital a nécessité la mise en place de contrôles qualité adaptés afin d'éviter tout surdosage des tissus sains ou sous-dosage de la tumeur lors des traitements. Parmi l'ensemble des contrôles qualité disponibles, le contrôle *end-to-end* permet de valider la chaîne de traitement complète que les patients rencontrent à l'hôpital. Les dosimètres actuellement utilisés en clinique pour ce type de contrôle, tels que les films radiochromiques ou les réseaux de dosimètres ponctuels (diodes ou chambres d'ionisation), sont cependant peu adaptés : ils ne mesurent que des distributions de dose 2D pour les premiers, ou des distributions de dose 3D de faible résolution spatiale pour les seconds [2], ce qui peut empêcher la détection d'une défaillance entre la planification et le traitement délivré dans les régions de dose non mesurées.

Les gels dosimétriques associés à une méthode de lecture (Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou scanner optique de reconstruction tomographique) apparaissent alors comme des candidats prometteurs pour mettre en place ce type de contrôle puisqu'ils peuvent mesurer des distributions de dose 3D de haute résolution spatiale. Néanmoins, leur utilisation en milieu clinique n'est pas encore répandue en raison de problèmes de stabilité de la composition chimique de certains gels, de conditions de préparation difficiles à mettre en œuvre à l'hôpital, d'un manque d'accès aux appareils de lecture (machines IRM utilisées en priorité pour les patients et scanners optiques construits ou spécialement achetés pour la dosimétrie par gel), ou encore de résultats insuffisants par rapport aux besoins auxquels ils doivent répondre (incertitudes sur la mesure de dose absorbée trop élevées, gammes de dose d'utilisation de certains gels restreintes par rapport à leurs applications, etc.).

Dans le cadre de cette étude, le scanner optique Vista16™ (ModusQA) a été utilisé comme appareil de lecture et est associé au gel *Fricke-Xylenol orange-Gelatin* (FXG). Ce dernier est un gel de Fricke dont la composition chimique a été modifiée pour permettre sa lecture par méthode optique et dont la préparation est simple et reproductible. Cette méthode dosimétrique a déjà été utilisée dans la littérature afin de mettre en place des contrôles qualité 3D *end-to-end* en radiothérapie stéréotaxique et dynamique, mais les gammes de dose étudiées par dosimétrie par gel ([0,25 ; 4] Gy) n'étaient pas représentatives des gammes de dose utilisées avec ces techniques de traitement, qui vont généralement jusqu'à des doses absorbées de l'ordre de 10 Gy.

Ainsi, l'objectif de cette étude est de mettre en place des contrôles qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel FXG et lecture par tomographie optique sur une gamme de dose représentative des techniques de traitement stéréotaxiques et de situer cette méthode dosimétrique par rapport aux méthodes de dosimétrie par gel qui ont été présentées auparavant dans la littérature.

## 1.2 Radiothérapie externe et techniques de traitement modernes

### 1.2.1 Radiothérapie externe

#### 1.2.1.1 Principes

Aujourd'hui, la radiothérapie externe est l'une des techniques de traitement du cancer les plus utilisées, conjointement à la chirurgie et à la chimiothérapie, avec environ 50 % des patients qui sont traités par cette technique. Elle repose sur l'utilisation des rayonnements ionisants afin de détruire les cellules cancéreuses. Très souvent, ce sont des photons de haute énergie (rayons X) qui sont dirigés sur la tumeur après avoir traversé la peau et les tissus. En interagissant avec la matière, ces photons transfèrent aux électrons du milieu une partie de leur énergie par effet Compton, par effet photo-électrique et par création de paires. Au niveau cellulaire, ils fragmentent l'ADN des cellules cancéreuses et entraînent leur destruction. Des dommages sont aussi infligés aux cellules saines de la zone irradiée, mais ces dernières étant moins radiosensibles que les cellules cancéreuses, elles présentent une meilleure capacité de réparation des lésions. Le plan de traitement de radiothérapie externe est donc fractionné en plusieurs séances afin de permettre une meilleure régénération des tissus sains entre chaque séance.

Les rayonnements ionisants utilisés en radiothérapie externe sont le plus souvent produits par un accélérateur linéaire médical (LINAC). Ce dernier génère un faisceau d'électrons d'énergie élevée comprise entre 4 MeV et 25 MeV. Ce faisceau peut être directement utilisé pour traiter des lésions superficielles ou il peut venir frapper une cible en tungstène afin de produire un faisceau de photons (d'énergie maximale comprise entre 4 MeV et 25 MeV) qui pourra traiter des tumeurs plus profondes. Dans le cadre de cette thèse, seuls les faisceaux de photons sont utilisés sur les accélérateurs médicaux. En radiothérapie, la grandeur physique d'intérêt est la dose absorbée dans l'eau en un point. Elle représente le dépôt d'énergie par le rayonnement ionisant par unité de masse et s'exprime en gray (Gy) :  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ .

#### 1.2.1.2 Déroulement d'un traitement

Le déroulement d'un traitement de radiothérapie externe à l'hôpital s'articule en plusieurs étapes. Tout d'abord, une équipe pluridisciplinaire décide du traitement à appliquer en fonction de chaque patient (technique de traitement, nombre de séances, etc.). Des images volumétriques 3D du patient, au niveau de la région corporelle où la tumeur est localisée, sont ensuite acquises à l'aide d'une modalité d'imagerie, le plus souvent par scanner CT (*Computed Tomography*).

La planification du traitement est par la suite effectuée sur ces images 3D à l'aide d'un système de planification de traitement, le TPS (*Treatment Planning System*). Le volume cible tumoral est segmenté sur ces images : il est notamment défini par le volume cible anatomoclinique (CTV pour *Clinical Target Volume*), qui tient compte du volume macroscopique de la tumeur et de ses extensions microscopiques, et aussi par le volume cible prévisionnel (PTV pour *Planning Target Volume*), qui est lui-même constitué du CTV et d'une marge additionnelle afin de prendre en compte l'ensemble des variations géométriques possibles de la tumeur (incertitudes de positionnement du patient, tolérances du LINAC, etc.). Lors de la planification, la dose est prescrite au PTV.

Des organes à risque (OARs), très radiosensibles, peuvent aussi être segmentés sur les images 3D en fonction de la région corporelle étudiée. Afin de respecter les limites de dose imposées à ces volumes, une modification de la configuration des faisceaux d'irradiation ou un changement de dose de prescription peut être nécessaire. Le plan de traitement généré est constitué d'un certain nombre de faisceaux d'irradiation, dont les paramètres sont précisément définis, et d'une distribution de dose absorbée 3D calculée. Il est optimisé afin de répondre aux objectifs et contraintes de dose appliqués à ces volumes d'intérêt, de manière à cibler le volume tumoral et épargner autant que possible les tissus sains environnants.

Un ou plusieurs contrôles prétraitements sont ensuite effectués afin de s'assurer que le plan de traitement généré peut être correctement délivré. Une fois ces contrôles validés, le patient peut être traité. Ce dernier est installé sur la table de traitement et son positionnement est vérifié et corrigé par une technique d'imagerie intégrée à l'accélérateur médical. Le plan de traitement est ensuite délivré, avec la possibilité, dans certains cas, d'ajuster le positionnement du patient lors du traitement. L'évolution du volume tumoral est évaluée pendant et après le traitement et le patient reste suivi après la fin de son traitement. Le schéma de la [Figure 1.1](#) récapitule les différentes étapes du parcours suivi par le patient, pendant et après son traitement par radiothérapie externe.

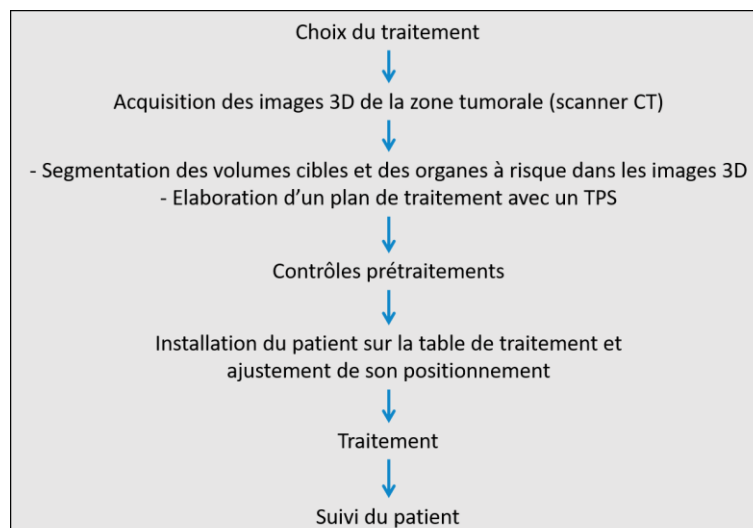


Figure 1.1 : Schéma représentatif du déroulement d'un traitement de radiothérapie externe.

### 1.2.1.3 Conditions de référence pour la mesure de dose absorbée dans l'eau

Les conditions de référence pour la détermination de la dose absorbée délivrée par un faisceau de photons en radiothérapie externe sont définies dans le protocole international de l'IAEA TRS 398 [3]. La mesure de dose absorbée dans l'eau doit s'effectuer dans le volume d'un détecteur placé dans une cuve à eau de dimensions minimales  $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ , dans un faisceau de photons de taille de champ  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , avec une distance source-détecteur de 100 cm et une profondeur massique du détecteur dans la cuve à eau de  $10 \text{ g.cm}^{-2}$ .

Le nombre d'Unités Moniteur par minute (UM.min<sup>-1</sup>) du faisceau de photons est sélectionné par l'opérateur et permet de paramétrer la durée de l'irradiation et donc la dose délivrée. Il est mesuré à l'aide de deux chambres d'ionisation placées dans la tête de l'accélérateur médical, dites chambres moniteur, qui mesurent le débit de dose du faisceau d'irradiation. Leur sensibilité électronique est en général ajustée de telle sorte que 100 UM correspondent à une dose absorbée dans l'eau de 1 Gy dans les conditions de référence.

## 1.2.2 Evolution des techniques de traitement

Depuis les années 1990, de nouvelles techniques de traitement ont émergé en radiothérapie externe, telles que la radiothérapie conformationnelle 3D, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou encore la radiothérapie stéréotaxique. Ces techniques ont été développées afin de cibler plus précisément les tumeurs et épargner le mieux possible les tissus sains environnants. Les sections suivantes présentent ces différentes techniques de traitement.

### 1.2.2.1 Radiothérapie conformationnelle 3D

La radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D) a été introduite au début des années 1990 en France. Elle est rendue possible par les avancées en imagerie médicale qui permettent de visualiser les corps et les organes des patients en trois dimensions, et les progrès technologiques qui rendent capables la simulation des dépôts de dose sur les images volumétriques du patient. Pour cette technique de traitement, une méthode de planification directe est utilisée avec le TPS. L'opérateur va sélectionner un certain nombre de faisceaux fixes d'irradiation et définir les paramètres qui leur sont associés (orientation, forme, taille, etc.) pour calculer une distribution de dose initiale. Il modifie ces paramètres jusqu'à obtenir une distribution de dose optimisée qui permette d'atteindre les objectifs de dose prescrits au volume cible et les contraintes de dose à appliquer aux OARs.

Avec cette technique, la forme des faisceaux d'irradiation est conformée au volume du PTV, ce qui permet d'épargner les tissus sains environnants grâce à l'utilisation d'un collimateur multi-lames (MLC). Ces lames ont une position fixe pour chaque faisceau. Cette technique est encore utilisée à l'hôpital pour des volumes cibles simples, par exemple pour des cancers du sein. Néanmoins, pour des tumeurs de forme plus complexe, elle est peu adaptée puisqu'elle ne peut pas moduler suffisamment l'intensité du faisceau d'irradiation pour permettre un équilibre entre les objectifs de dose élevée à la tumeur et les objectifs de dose faible aux OARs. D'autres techniques de traitement ont depuis été développées pour traiter les tumeurs qui ne peuvent pas être prises en charge par la RC3D.

### 1.2.2.2 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI ou IMRT pour *Intensity-Modulated Radiation Therapy*) est une technique de traitement plus avancée que la RC3D. Elle permet de moduler en cours de séance l'intensité des faisceaux d'irradiation afin de conformer la distribution de dose délivrée à la forme du volume du PTV et d'épargner les tissus sains adjacents. Cette modulation d'intensité est réalisée grâce aux mouvements des lames du MLC. Le champ d'irradiation

est découpé en de multiples sous-champs, appelés segments, qui ont chacun une intensité propre. Cette technique de traitement est désormais l'approche standard utilisée en radiothérapie externe pour de nombreuses localisations. Elle repose sur une méthode de planification inverse du TPS (par opposition à la méthode de planification directe de la RC3D) : un opérateur spécifie les objectifs de dose dans les volumes cibles et dans les OARs, et le plan est optimisé par le TPS qui définit les positions des lames du MLC. Trois techniques principales de RCMI peuvent être utilisées :

- Le mode *step and shoot* (RCMI segmentée) :  
Les faisceaux d'irradiation sont délivrés à une angulation donnée de la tête de l'accélérateur selon une séquence de segments, chacun d'entre eux présentant une intensité uniforme. En d'autres termes, l'irradiation n'a lieu que lorsque les lames du MLC sont fixes et positionnées selon le segment considéré.
- Le mode *sliding window* (RCMI dynamique) :  
Les faisceaux d'irradiation sont toujours délivrés à une angulation donnée, mais cette fois l'ouverture du faisceau est formée par chaque paire de lames opposées du MLC qui balayent le volume cible pendant que le faisceau est délivré.
- L'arthérapie dynamique ou VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) :  
Cette technique reprend les mêmes principes d'irradiation que ceux de la RCMI dynamique et y ajoute une rotation de la tête de l'accélérateur lorsque le traitement est délivré. Pour cela, un ou plusieurs arcs d'amplitude restreinte ou complète sont utilisés et il est possible de faire varier le débit de dose et la vitesse de rotation du bras de l'accélérateur.

### 1.2.2.3 Radiothérapie stéréotaxique

#### 1.2.2.3.1 Principe

La radiothérapie stéréotaxique est une technique de traitement qui s'est largement développée ces dix dernières années en France. Initialement utilisée pour le traitement de tumeurs intracrâniennes, elle est désormais appliquée à d'autres localisations. Cette technique permet de délivrer des doses élevées en utilisant des faisceaux de petite taille de champ d'irradiation (en général  $\leq 2 \times 2 \text{ cm}^2$ ). L'objectif est d'irradier avec de fortes doses des volumes cibles de petite taille qui ne peuvent pas être irradiés avec les techniques de traitement présentées précédemment, tout en épargnant les tissus sains adjacents à la tumeur. La dose délivrée par fraction est très supérieure à celle des autres techniques de traitement, permettant de réduire le nombre de séances par traitement : on parle d'hypo-fractionnement. Une distinction est faite entre la radiochirurgie stéréotaxique, pour laquelle le traitement est délivré en une seule fraction, et la radiothérapie stéréotaxique qui s'effectue en plusieurs séances.

Pour le traitement de tumeurs intracrâniennes, un masque de contention est appliqué au patient pour permettre son repositionnement sur la table de traitement (par rapport aux images CT sur lesquelles le plan de traitement est généré) avant le début de la séance et son immobilisation durant la séance. Les doses délivrées aux volumes cibles étant nettement supérieures à celles délivrées avec d'autres techniques de traitement, il est crucial de s'assurer de la bonne délivrance spatiale du

traitement afin d'éviter tout surdosage des tissus sains, qui aurait pour conséquence des effets plus néfastes qu'avec une technique de traitement classique.

Historiquement, des filtres égalisateurs étaient placés dans les têtes des accélérateurs linéaires médicaux afin de générer des profils de dose plats et uniformes, qui permettaient de faciliter l'élaboration de plans de traitement lorsque les calculs n'étaient pas encore faits sur ordinateur [4]. Ces faisceaux sont aujourd'hui nommés « faisceaux WFF » pour *With Flattening Filter*. Cependant, avec l'évolution des techniques de radiothérapie externe comme la stéréotaxie, l'IMRT ou la VMAT, des distributions de dose complexes et non uniformes, caractérisées par de forts gradients de dose, sont désormais générées par les TPS. L'utilisation de filtres égalisateurs dans les faisceaux d'irradiation est alors peu pertinente et des faisceaux sans filtre égalisateur, dits « faisceaux FFF » (*Flattening Filter Free*) sont de plus en plus utilisés avec ces techniques de traitement. C'est notamment le cas en VMAT et en radiothérapie stéréotaxique, où l'utilisation de faisceaux FFF permet d'augmenter le débit de dose des faisceaux et donc de diminuer le temps de traitement des patients.

Les accélérateurs médicaux conventionnels peuvent être utilisés en radiothérapie stéréotaxique moyennant l'emploi de petits faisceaux d'irradiation et d'un MLC avec des lames fines ( $\leq 5$  mm de largeur). D'autres machines dédiées à la radiothérapie stéréotaxique sont aussi disponibles sur le marché, comme le Gamma Knife® (Elekta, Stockholm, Suède) ou le CyberKnife® (Accuray, Sunnyvale, CA, USA). Les accélérateurs médicaux Novalis® TrueBeam™ STx (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) et CyberKnife® sont décrits plus en détail dans les sections suivantes car ils ont été utilisés dans le cadre de cette étude.

#### **1.2.2.3.2 Novalis® TrueBeam™ STx (Varian)**

Le Novalis® TrueBeam™ STx est un accélérateur médical conventionnel qui peut utiliser des petits faisceaux d'irradiation de 6 MV WFF, 16 MV WFF et 6 MV FFF afin de permettre le traitement de tumeurs par radiothérapie stéréotaxique (Figure 1.2). Son utilisation en milieu clinique a débuté dans les années 2010. Il est équipé d'un MLC 120HD constitué successivement de 14 paires de lames de 5 mm de largeur, de 30 paires de lames de 2,5 mm de largeur et à nouveau de 14 paires de lames de 5 mm de largeur. Cet accélérateur est associé à la technique d'imagerie ExacTrac® de Brainlab [5], qui permet de vérifier et corriger le positionnement du patient avant et pendant toute la durée du traitement, en appliquant les translations et rotations nécessaires à la table de traitement (voir Section 1.2.2.4). Cette technique repose sur deux systèmes d'imagerie : le premier est constitué de deux caméras infrarouges capables de suivre le mouvement de marqueurs réfléchissants positionnés sur un cadre fixé sur le support du masque de contention du patient, et le second système repose sur l'utilisation de deux tubes à rayons X placés au plafond de la salle de traitement qui font l'acquisition d'images.





Figure 1.2 : Novalis® TrueBeam™ STx (Varian) et système d'imagerie embarqué ExacTrac® (Brainlab).

### 1.2.2.3.3 CyberKnife® (Accuray)

Le CyberKnife® est un accélérateur linéaire miniature de 6 MV FFF monté sur un bras robotisé (Figure 1.3). Il a été développé à la fin des années 1990 afin d'offrir une alternative aux autres techniques utilisées en radiothérapie stéréotaxique qui nécessitaient à l'époque l'utilisation d'un cadre stéréotaxique [6]. Il est capable de délivrer des faisceaux d'irradiation non-isocentriques et non-coplanaires avec une haute précision spatiale (en-dessous du millimètre). Cette dernière est atteinte grâce à un système d'imagerie intégré qui contrôle et suit en temps réel le positionnement du patient lors de la séance de traitement, et applique les corrections nécessaires à la table de traitement avant le début de la séance ou au bras robotisé pendant la séance (voir Section 1.2.2.4). Ce système d'imagerie est constitué de deux tubes à rayons X installés au plafond qui permettent l'acquisition d'images toutes les 30 à 60 secondes. Douze collimateurs circulaires de diamètre compris entre 0,5 cm et 6 cm peuvent être utilisés sur le CyberKnife®, ainsi que le système de collimation Iris™ qui permet de changer le diamètre d'ouverture du faisceau d'irradiation sans l'intervention d'un opérateur.

La géométrie du CyberKnife® ne permet pas de réaliser des mesures de dose absorbée dans l'eau dans les conditions de référence définies par le TRS 398. De nouvelles références spécifiques à cette machine ont alors été décrites dans un protocole plus récent de l'IAEA portant sur la dosimétrie des petits champs statiques pour la radiothérapie externe, le TRS 483 [7]. La mesure de référence s'effectue toujours dans une cuve à eau à 10 g.cm<sup>-2</sup> de profondeur, mais la distance source-détecteur est de 80 cm et le faisceau de photons présente une taille de champ circulaire de 6 cm de diamètre (correspondant à la taille maximale de collimateur disponible sur la machine).



Figure 1.3 : CyberKnife® (accélérateur linéaire miniature sur son bras robotique) et système de changement de collimateurs (Gustave Roussy).

#### 1.2.2.4 Radiothérapie guidée par l'image

La radiothérapie externe utilisée actuellement à l'hôpital sur les accélérateurs médicaux est guidée par l'image, c'est-à-dire qu'un système d'imagerie est disponible en salle de traitement. Ce système permet de faire l'acquisition d'images du patient, par exemple avec des tubes à rayons X (comme pour le Novalis® TrueBeam™ STx et le CyberKnife® dans les Sections 1.2.2.3.2 et 1.2.2.3.3) ou d'une imagerie de type scanner (CBCT pour *Cone-Beam Computed Tomography*), pour permettre le repositionnement du patient par rapport à son positionnement lors de l'acquisition des images CT par le scanner de planification, sur lesquelles le plan de traitement a été généré. Cet outil est devenu indispensable pour minimiser les erreurs de positionnement du patient, ce qui peut permettre de réduire la marge additionnelle du PTV.

#### 1.2.2.5 Nécessité de contrôles qualité

Comparé à la radiothérapie conformationnelle 3D, le risque d'irradier partiellement ou de ne pas irradier le volume cible lors d'un traitement en IMRT, en VMAT ou en radiothérapie stéréotaxique augmente à cause de la complexification des distributions de dose délivrées. Des erreurs de positionnement du patient, de mouvement d'organe ou de petites fluctuations dans la délivrance du traitement peuvent survenir [8] et le risque de surdosage des tissus sains et de sous-dosage du volume tumoral ne peut être négligé. En outre, pendant la mise en service d'appareils dédiés à l'IMRT ou à la VMAT, des erreurs systématiques peuvent ne pas être détectées avec les métriques habituelles [9]. Des contrôles qualité sur les composantes techniques de l'unité de traitement et du TPS doivent donc être réalisées, ainsi que des contrôles qualité spécifiques aux patients (*patient-specific*) et des contrôles qualité *end-to-end*. Ces derniers sont plus amplement détaillés dans la section suivante.

### 1.2.3 Contrôle qualité *end-to-end*

Un contrôle qualité *end-to-end* peut être utilisé en milieu clinique afin de tester et valider la chaîne de traitement complète que les patients rencontrent à l'hôpital. Il est généralement effectué de façon annuelle sur les accélérateurs médicaux utilisés pour le traitement des patients et lors de la mise en place d'une nouvelle technique de traitement sur un accélérateur médical. Ce contrôle qualité est particulièrement important pour les techniques de traitement dynamiques et stéréotaxiques, étant donné que ces dernières reposent sur des processus automatiques, tels que la planification inverse de traitement, le transfert de données sur différents postes de travail et à différents opérateurs, ou encore l'utilisation d'un MLC avec une variation possible de la vitesse de rotation du bras de l'accélérateur médical et du débit de dose [10]. Ce contrôle s'articule en plusieurs étapes successives (illustrées dans la [Figure 1.4](#) pour le cas du traitement d'une tumeur intracrânienne) :

- Un fantôme anthropomorphe est utilisé afin de représenter la région corporelle du patient à traiter (tête, thorax, abdomen...). Un ou plusieurs dosimètres sont insérés dans ce fantôme.
- Un scan CT du fantôme et des dosimètres est acquis à l'aide d'un scanner de planification.
- Les volumes du PTV et des OARs sont segmentés sur ces images CT et un plan de traitement est élaboré en tenant compte des objectifs et des contraintes de dose applicables.
- Le fantôme est aligné sur la table de traitement, puis son positionnement est vérifié et corrigé si nécessaire à l'aide d'une technique d'imagerie intégrée à l'accélérateur médical.
- La distribution de dose planifiée est délivrée.
- Les dosimètres sont retirés du fantôme afin d'être analysés. Les distributions de dose mesurées peuvent ensuite être comparées à celle qui a été planifiée, afin d'évaluer la capacité de l'ensemble de la chaîne de traitement à délivrer la distribution de dose prévue.

Un exemple de contrôle qualité *end-to-end* mené à grande échelle a été rapporté dans la littérature par [Ibbott 2010](#) [11]. Il présente les incohérences observées entre les distributions de dose planifiée et mesurée lors de procédures d'accréditation en IMRT pour les régions de la tête et du cou par le *Radiological Physics Center* (RPC, Etats-Unis) entre 2001 et 2009. Au départ, 472 institutions avaient reçu un fantôme anthropomorphe de type tête qui contenait un certain nombre de dosimètres (huit TLDs (*Thermoluminescent Dosimeters*) et deux films radiochromiques) et des inserts avec des structures représentant les volumes cibles et les OARs. Les institutions devaient effectuer l'acquisition des images CT du fantôme, créer un plan de traitement en IMRT avec les doses prescrites par le RPC, irradier le fantôme selon le plan de traitement et retourner la distribution de dose planifiée et les dosimètres au RPC. Les critères d'accréditation étaient 7 % d'écart de dose et 4 mm de *Distance-To-Agreement* (terme expliqué en Section 1.5.3.1). Sur les 752 irradiations analysées par le RPC, seulement 78 % parmi elles remplissaient ces critères. Cet exemple permet de constater que des erreurs dosimétriques peuvent facilement se produire dans l'ensemble de la chaîne de traitement avec les nouvelles techniques de traitement telles que l'IMRT, et qu'il est important de s'assurer que la distribution de dose planifiée est délivrée de manière sûre aux patients.

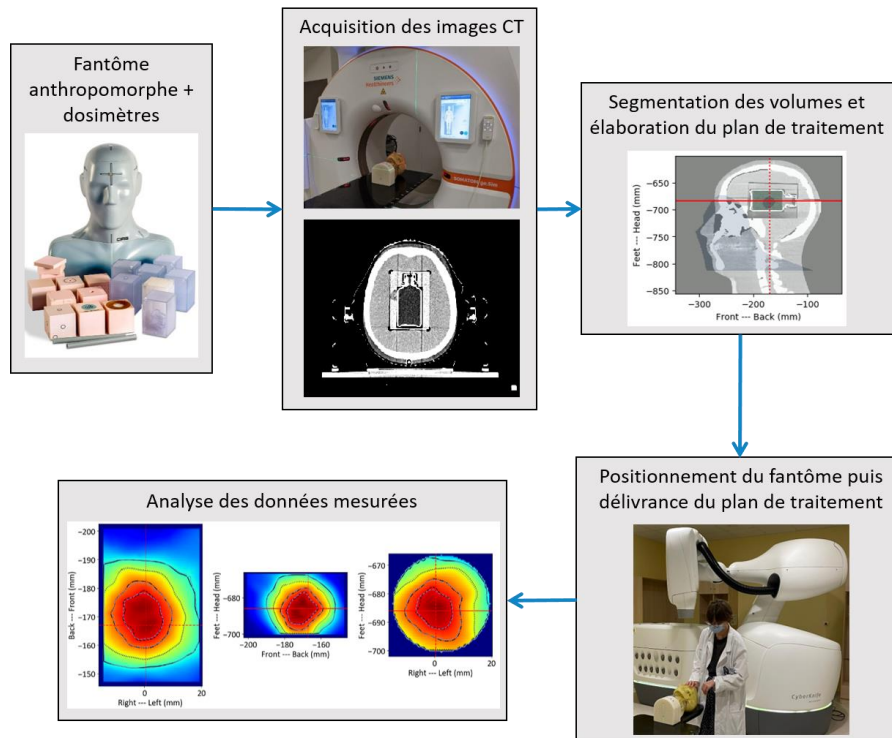


Figure 1.4 : Schéma représentant la mise en place d'un contrôle qualité *end-to-end* et illustré dans le cas d'un fantôme anthropomorphe de type tête.

#### 1.2.4 Dosimètres utilisés en routine clinique et limitations

Les dosimètres couramment utilisés en routine clinique sont les chambres d'ionisation, les TLDs, les diodes et les films radiochromiques. Des mesures de dose ponctuelle (par chambre d'ionisation, TLD ou diode) ou planaire (par film) sont réalisées. Ces détecteurs peuvent aussi être assemblés en réseaux avec un espacement de quelques millimètres entre deux détecteurs, afin de fournir des distributions de dose 2D ou 3D. Les réseaux de diodes Delta4® (ScandiDos, Uppsala, Suède) et ArcCheck® (Sun Nuclear Inc., Melbourne, FL, USA) sont des exemples de ce type de réseaux. Cependant, ces configurations fournissant des distributions de dose de basse résolution spatiale [2], une défaillance entre la planification et l'irradiation peut ne pas être détectée dans les régions qui n'ont pas été mesurées et des calculs d'interpolation doivent être effectués pour obtenir une distribution de dose 3D complète.

Ainsi, il n'existe pas actuellement, en routine clinique, de dosimètre qui puisse effectuer des mesures de distributions de dose 3D avec une haute résolution spatiale. La dosimétrie 3D par gel peut en revanche répondre à ce besoin, mais des travaux de recherche doivent être poursuivis pour envisager, dans un futur proche, la mise en place de cette technique en milieu clinique lorsque la mesure de distributions de dose 3D est nécessaire.

## 1.3 Dosimétrie 3D par gel

### 1.3.1 Principe

Un gel dosimétrique est un dosimètre dans lequel des réactions chimiques sont induites sous l'effet des rayonnements ionisants. Les produits de réaction sont fixés spatialement dans une matrice 3D, et ils peuvent être quantifiés et reliés à la dose absorbée qui a été délivrée par différentes techniques d'imagerie, telles que l'IRM, la tomographie optique, ou encore la tomographie par rayons X [12–14]. Malgré une haute résolution spatiale et une très bonne équivalence à l'eau [15], les gels dosimétriques ne sont pas encore utilisés en routine clinique pour diverses raisons [8]. Parmi celles-ci peuvent être citées un manque de stabilité chimique dans le temps de certains gels, des conditions de préparation des gels qui peuvent être difficilement mises en œuvre dans les hôpitaux, ou encore un manque de disponibilité des appareils d'imagerie pour la lecture des gels, tels que les appareils IRM utilisés en priorité pour les patients.

Cependant, lors de la mise en place d'un contrôle qualité spécifique aux patients ou celle d'un contrôle qualité *end-to-end*, les gels dosimétriques peuvent se révéler très utiles : ils peuvent être utilisés pour représenter le volume d'une tumeur et les tissus sains qui l'entourent, et être conçus pour être insérés dans des fantômes anthropomorphes utilisés en hôpital [16].

### 1.3.2 Gels dosimétriques dans la littérature

Différents types de gels dosimétriques ont été étudiés dans la littérature depuis plus d'une trentaine d'années. Parmi eux, les plus connus sont les gels de Fricke, les gels polymères et les plastiques radiochromiques [15, 16]. La Figure 1.5 résume les méthodes de lecture, les avantages et les inconvénients de chaque grande famille de gels dosimétriques sur lesquels nous revenons plus en détail dans les parties suivantes.

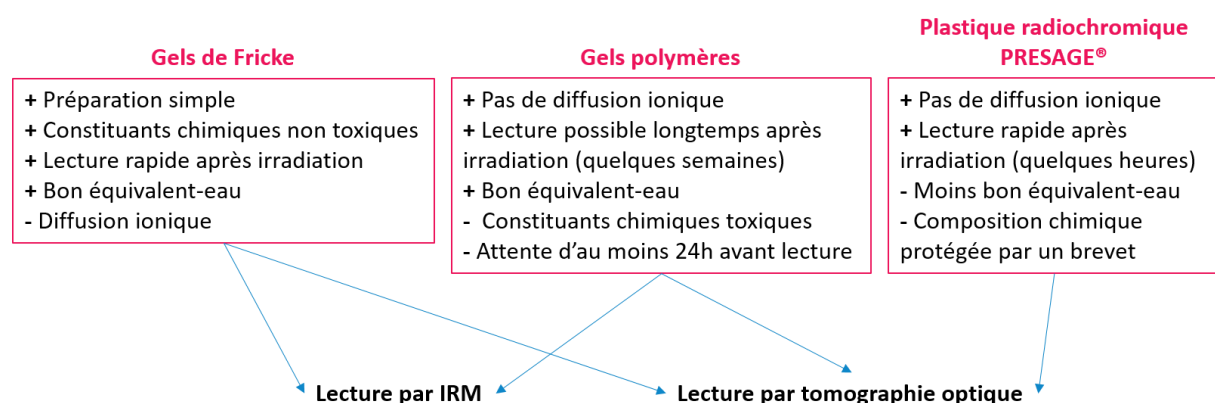


Figure 1.5 : Vue d'ensemble des grandes familles de gels utilisées pour la dosimétrie 3D, principaux avantages et inconvénients pour chacune d'entre elles et méthodes de lecture associées.

### 1.3.2.1 Gels de Fricke

Les gels de Fricke ont été introduits pour la première fois dans l'article de [Gore et al. 1984](#) [12]. Ils sont en général constitués d'eau ultra-pure dé-ionisée (ce qui fait d'eux des hydrogels), d'ions  $\text{Fe}^{2+}$  (provenant d'une solution de sulfate d'ammonium ferreux hexahydraté), d'acide sulfurique et d'un agent gélifiant (comme la gélatine, l'agarose ou l'alcool polyvinylique [17]). Ce dernier permet de capturer la distribution spatiale de dose en trois dimensions. Les réactions radio-induites dans les gels de Fricke correspondent à l'oxydation des ions  $\text{Fe}^{2+}$  en ions  $\text{Fe}^{3+}$ . Ces produits de réaction peuvent être quantifiés en étudiant les temps de relaxation longitudinal ( $T_1$ ) ou transversal ( $T_2$ ) des noyaux d'hydrogène contenus dans le gel par IRM. Les gels de Fricke présentent de nombreux avantages : ils sont faciles à préparer, leurs constituants ne sont pas toxiques, ils sont équivalents à l'eau sur une gamme d'énergie de faisceau de photons de l'ordre du MeV [17] et ils peuvent être lus en un temps très court après irradiation. Cependant, après avoir été irradiés, ils ne conservent pas une distribution spatiale de dose stable dans le temps à cause du phénomène de diffusion des ions  $\text{Fe}^{3+}$  qui se produit dans la matrice de gel [15]. Ainsi, la lecture de ces gels doit être effectuée rapidement, en général dans les deux heures suivant l'irradiation [17]. Cette contrainte de temps constitue une vraie limitation pour l'utilisation des gels de Fricke en routine clinique.

Afin de réduire cet effet de diffusion ionique, des indicateurs d'ions métalliques peuvent être ajoutés dans la composition du gel de Fricke [18]. Le plus utilisé d'entre eux est l'orange de xylénol qui forme un complexe avec les ions  $\text{Fe}^{3+}$ , appelé XO-Fe(III) [19]. Ce complexe absorbe autour de 585 nm et fait passer la couleur du gel du jaune au violet-brun, induisant un déplacement de la longueur d'onde de quantification des ions  $\text{Fe}^{3+}$  du domaine de l'ultra-violet [12] au domaine du visible [19]. Dès lors, le gel FXG – pour *Fricke-Xylenol orange-Gelatin* – peut être lu par spectrophotométrie ou par tomographie optique.

### 1.3.2.2 Gels polymères

La première composition de gel polymère a été proposée dans l'article de [Maryanski et al. 1994](#) [20]. Elle est basée sur la polymérisation de monomères d'acrylamide et de N,N'-méthylène-bis-acrylamide qui ont été incorporés dans une matrice aqueuse de gélatine. Cette composition d'hydrogel a par la suite été commercialisée sous l'acronyme BANG™ par la société MGS Research. D'autres compositions de gel PAG (pour *Polyacrylamide Gels*) ont depuis été développées [21, 22]. Les réactions radio-induites dans les gels polymères se caractérisent par la polymérisation et la réticulation de bis-acrylamide et d'acrylamide.

Ces gels ont été proposés comme alternative aux gels de Fricke car ils ne présentent pas d'effets de diffusion ionique, étant donné que les chaînes de polymère qui se forment dans leur matrice de gel sont trop volumineuses pour diffuser [23]. Même s'ils sont équivalents à l'eau [15], plusieurs raisons ont pu limiter leur utilisation en routine clinique. Ils sont notamment composés de constituants toxiques et leur réponse sous irradiation est inhibée par la présence d'oxygène, ce qui nécessite de les préparer dans un environnement anoxique [24]. Ce dernier problème a pu être résolu par l'ajout de piègeurs d'oxygène (comme l'acide ascorbique et le cuivre) dans la composition des gels polymères [25] : l'oxygène atmosphérique se lie en un complexe métallo-organique de telle manière que ces gels polymères, appelés gels normoxiques, peuvent être préparés sous des conditions

atmosphériques normales. De nouvelles formulations de gels normoxiques sont ainsi apparues, telles que celle du gel MAGIC (*Methacrylic and Ascorbic acid in Gelatin Initiated by Copper*) [26], du gel PAGAT (*PolyAcrylamide Gelatin gel fabricated at ATmospheric conditions*) [27] ou encore du gel NIPAM (*N-IsoPropyl-AcrylaMide*) [28].

Les gels polymères peuvent être lus par IRM étant donné que les temps de relaxation des noyaux d'hydrogène varient en fonction de la quantité de chaînes de polymère produites dans leur environnement, ou par méthode optique, puisque ces mêmes chaînes induisent une extinction de la lumière, rendant le gel plus ou moins opaque [23].

### 1.3.2.3 Plastique radiochromique PRESAGE™

PRESAGE™ est un matériau plastique radiochromique constitué d'une matrice solide et transparente de polyuréthane et d'un leuco-colorant, le LMG (*Leucomalachite Green*) [29]. Sous irradiation, le LMG s'oxyde en *malachite green* et induit un changement de couleur du dosimètre qui va présenter un pic d'absorption à 633 nm. Ainsi, PRESAGE™ est un dosimètre lu par tomographie optique. Sa composition chimique est plus stable que celle des gels de Fricke ou des gels polymères car elle est insensible à l'oxygène, n'est pas soumise à des effets de diffusion ionique et ses produits de réaction sont très stables dans le temps. Néanmoins, PRESAGE n'est pas un aussi bon équivalent-eau que les gels de Fricke et les gels polymères [30], sa composition chimique est protégée par un brevet d'invention [31] et elle n'est pas aussi simple à reproduire en laboratoire qu'un gel de Fricke.

## 1.3.3 Méthodes de lecture des gels dosimétriques

Plusieurs techniques de lecture des gels dosimétriques ont été proposées dans la littérature. Les plus couramment utilisées sont l'IRM et la tomographie optique.

### 1.3.3.1 Imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM a été la première technique d'imagerie à être utilisée pour la lecture de gels de Fricke et de gels polymères, ceux-ci présentant des propriétés paramagnétiques qui changent sous l'effet d'irradiations. Les distributions 3D de vitesse de relaxation transversale ( $R_2 = 1/T_2$ ) ou longitudinale ( $R_1 = 1/T_1$ ) sont mesurées puis converties en distributions 3D de dose absorbée à l'aide d'un étalonnage de la réponse en dose du gel établi préalablement [32, 33]. Avec cette technique d'imagerie, il est difficile de générer des images avec peu de bruit et une haute résolution spatiale, ce qui entraîne des incertitudes de mesure importantes. De plus, les appareils IRM ne sont pas facilement accessibles à des fins de recherche à l'hôpital.

### 1.3.3.2 Tomographie optique

La tomographie optique repose sur l'utilisation de scanners de reconstruction tomographique de différentes géométries. Le changement de couleur se produisant dans des dosimètres radiochromiques (tels que PRESAGE™ ou le gel FXG) ou l'opacité qui se forme par polymérisation dans

les gels polymères permet de mesurer l'atténuation de la lumière dans le dosimètre avec cette méthode de lecture. Des distributions 3D de variation de coefficient d'atténuation sont mesurées avec les scanners optiques et sont converties en distributions 3D de dose absorbée à l'aide d'un étalonnage préalable [34]. Les scanners optiques sont moins chers que les IRM et leur utilisation est dédiée à la lecture de gels dosimétriques, ce qui les rend facilement accessibles aux services de radiothérapie pour la réalisation de contrôles qualité par gels dosimétriques. Le principe de la tomographie optique est détaillé dans la section suivante.

### 1.3.3.2.1 Principe de la tomographie optique

La tomographie optique repose sur des mesures de variation de coefficient d'atténuation optique par transmission. Son principe est semblable à celui de la tomographie par rayons X, avec pour principale différence l'utilisation d'interactions non ionisantes de la lumière du visible.

#### 1.3.3.2.1.1 Méthode d'acquisition des projections

La tomographie optique par transmission est une technique qui consiste à reconstruire la distribution 3D de variation de coefficient d'atténuation dans un objet, ici un gel dosimétrique, à partir de projections 2D de ce dernier (avant et après son irradiation). Ces projections sont obtenues par intégration de l'atténuation de la lumière par le gel dosimétrique le long du trajet optique sous différents angles de vue par rotation du flacon de gel. Dans une projection, l'atténuation de l'intensité lumineuse provoquée par le dosimètre à une position  $x$  est décrite par la loi de Beer-Lambert (Figure 1.6) :

$$I(x) = I_0 \times e^{-\int_0^L \mu(x,y) dy} \quad (1.1)$$

avec  $I_0$  l'intensité de la lumière incidente,  $I$  l'intensité de la lumière transmise à travers le dosimètre,  $\mu(x, y)$  le coefficient d'atténuation linéaire aux coordonnées  $x$  et  $y$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) et  $L$  le trajet optique dans le dosimètre (cm) [35].

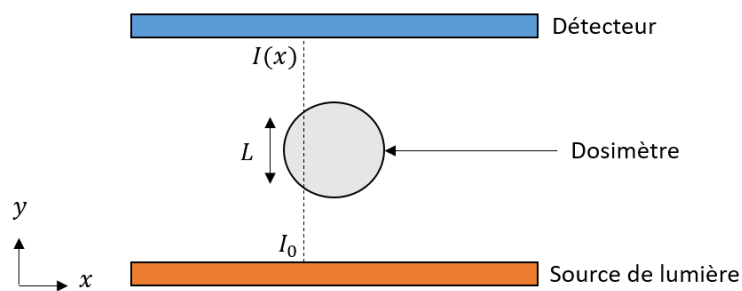


Figure 1.6 : Schéma représentant l'intensité lumineuse traversant le dosimètre étudié (objets non à l'échelle).

Au lieu d'effectuer une rotation du détecteur et de la source lumineuse comme lors de l'utilisation d'un scanner CT à rayons X, c'est le gel dosimétrique en tomographie optique qui va tourner sur lui-même. Sa rotation s'effectue sur  $360^\circ$ , les projections du dosimètre étant acquises pour différents angles. Ces projections sont ensuite enregistrées et stockées sous forme de sinogrammes



(information relative à une coupe du volume à reconstruire pour tous les angles de projection) [35]. Pour une rotation d'un angle  $\theta$ , la transformation du repère fixe du laboratoire  $\{xOy\}$  au repère tournant  $\{uOv\}$  s'effectue par (Figure 1.7) :

$$u = x \cos(\theta) + y \sin(\theta) \quad (1.2)$$

$$v = -x \sin(\theta) + y \cos(\theta) \quad (1.3)$$

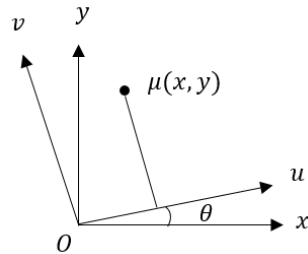


Figure 1.7 : Repères fixe et tournant après rotation d'un angle  $\theta$  du dosimètre.

La projection du coefficient d'atténuation aux coordonnées  $(x, y)$  après rotation de l'angle  $\theta$  est définie par :

$$p_\theta(u) = \int_{-\infty}^{+\infty} \mu(x, y) dv \quad (1.4)$$

et le « signal de projection » est donné par [35] :

$$I_\theta(u) = I_0 \times e^{-\int_{-\infty}^{+\infty} \mu(x, y) dv} \quad (1.5)$$

Ainsi, les valeurs de projections sont obtenues selon l'expression :

$$p_\theta(u) = -\ln\left(\frac{I_\theta(u)}{I_0}\right) \quad (1.6)$$

Le jeu complet de projections  $p_\theta(u)$  correspond à la transformée de Radon des coefficients d'atténuation  $\mu(x, y)$  du domaine spatial. Le principe de la reconstruction tomographique va permettre de remonter aux valeurs de variation de coefficient d'atténuation  $\Delta\mu(x, y)$  pour un flacon de gel avant et après qu'il ait été irradié.

### 1.3.3.2.1.2 Reconstruction par rétroprojection filtrée

La rétroprojection filtrée est une méthode de reconstruction qui consiste à inverser analytiquement la transformée de Radon. En considérant la transformée de Fourier monodimensionnelle de la projection  $p_\theta$  :

$$P_\theta(k) = \int_{-\infty}^{+\infty} p_\theta(u) e^{-2i\pi k u} du \quad (1.7)$$

et en définissant

$$k_x = k \times \cos(\theta) \quad (1.8)$$

$$k_y = k \times \sin(\theta) \quad (1.9)$$

alors :

$$P_\theta(k) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \mu(x, y) e^{-2i\pi k_x x} e^{-2i\pi k_y y} dx dy \quad (1.10)$$

Il apparaît ainsi que la transformée de Fourier monodimensionnelle de la projection par rapport à  $u$  est égale à la transformée de Fourier bidimensionnelle de la distribution de coefficient d'atténuation à reconstruire : c'est le théorème de la coupe centrale. En effectuant la transformée de Fourier inverse de la dernière expression, on obtient :

$$\mu(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} P_{\theta}(k) e^{2i\pi k_x x} e^{2i\pi k_y y} dk_x dk_y \quad (1.11)$$

En utilisant le changement de variable  $(k_x, k_y) \rightarrow (k, \theta)$ , donnant  $dk_x dk_y = k dk d\theta$ , on a alors :

$$\mu(x, y) = \int_0^{2\pi} \int_0^{+\infty} k P_{\theta}(k) e^{2i\pi k u} dk d\theta = \int_0^{2\pi} P'_{\theta}(u) d\theta \quad (1.12)$$

avec  $P'_{\theta}(u) = \int_0^{+\infty} k P_{\theta}(k) e^{2i\pi k u} dk$  correspondant aux projections filtrées et où  $k$  est appelé filtre rampe. Ce filtre permet de réduire les artefacts se formant sur les images reconstruites. Cependant, il a pour inconvénient d'amplifier les hautes fréquences, et donc d'amplifier le bruit au sein des images. La méthode de rétroprojection filtrée est une méthode de reconstruction tomographique rapide, mais qui ne tient pas compte des fluctuations statistiques et des perturbations physiques (comme la diffusion) pouvant se produire lors de l'acquisition des projections [36]. L'utilisation d'un filtrage est aussi une source inévitable de bruit dans les volumes reconstruits.

### 1.3.3.2.1.3 Reconstruction par méthode itérative

Pour s'affranchir des limitations observées lors de l'utilisation de la rétroprojection filtrée, des méthodes de reconstruction itératives ont été développées. Ces méthodes sont connues pour améliorer la qualité des images reconstruites et sont désormais employées de façon systématique pour la tomographie par rayons X [36]. Le principe des algorithmes itératifs consiste à rechercher une solution exacte par une suite d'itérations. Chaque itération débute par une reconstruction du volume 3D, puis ce volume est reprojété afin d'obtenir une estimation des projections. La différence entre les projections initiales et celles estimées permet de corriger la reconstruction lors de l'itération suivante. Cette boucle s'arrête lorsqu'un critère de fin est atteint, tel qu'un nombre d'itérations ou un seuil de différence minimale entre deux itérations [37]. Le principe de la reconstruction itérative est illustré dans la Figure 1.8.

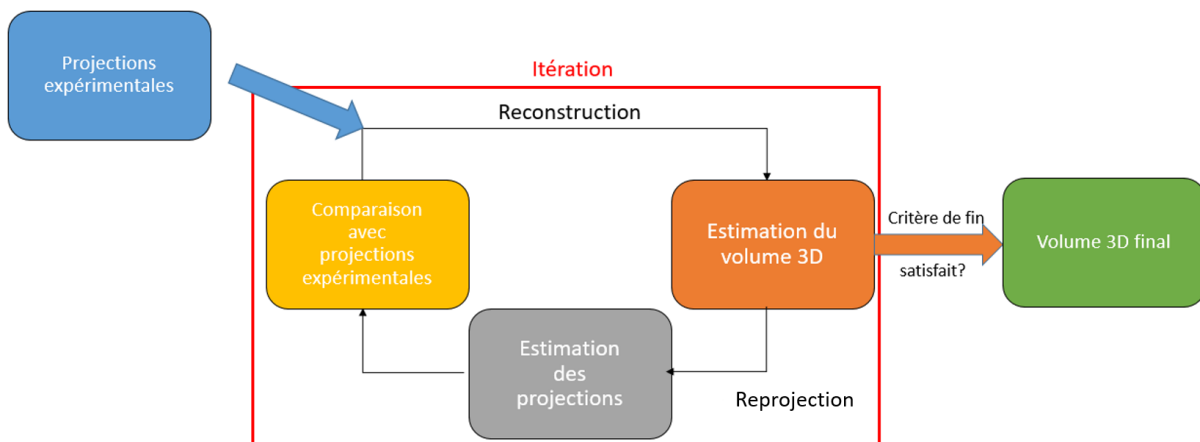


Figure 1.8 : Principe de la reconstruction itérative (d'après [37]).

### 1.3.3.2.2 Géométries des scanners optiques

Différentes géométries de scanners optiques ont été développées pour la lecture de gels dosimétriques dans la littérature. Les principales caractéristiques de chacune de ces géométries sont présentées dans les sections suivantes.

#### 1.3.3.2.2.1 Scanner optique à faisceau simple de type *laser beam*

Les scanners optiques à faisceau simple sont les premiers scanners optiques à avoir été mis au point pour la dosimétrie par gel. Ils reposent sur l'utilisation d'un laser comme source de lumière. Le premier prototype a été présenté dans [Gore et al. 1996](#) [13] et utilise un laser He-Ne émettant à 632 nm pour balayer par translation un dosimètre cylindrique de gel ([Figure 1.9](#)). Une fois qu'une projection 2D a été acquise à la suite d'un cycle complet de translations, une rotation d'un faible angle est appliquée au dosimètre et ce processus est répété jusqu'à ce que le dosimètre ait tourné de 180°. Dans cette géométrie, chaque ligne d'atténuation est acquise par une photodiode unique. Ces types de scanner optique génèrent des images de grande qualité car ils sont les plus efficaces pour éliminer la lumière diffusée dans les projections acquises. Cependant, les temps de lecture sont très longs ( $\approx 16$  heures pour obtenir un jeu complet de projections) [35]. Le seul scanner optique à faisceau simple actuellement commercialisé est l'OCTOPUS™ de MGS Research.

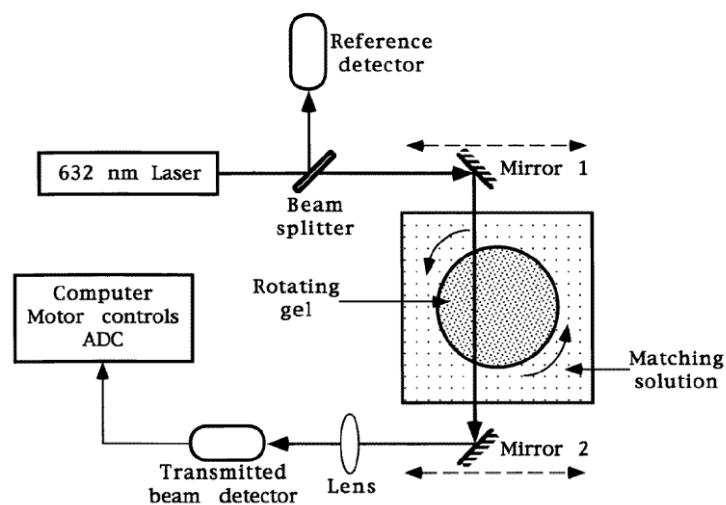


Figure 1.9 : Schéma du premier scanner optique à faisceau simple (d'après [Gore et al. 1996](#) [13]).

#### 1.3.3.2.2.2 Scanner optique à faisceau large de type *cone-beam*

D'autres scanners optiques ont par la suite été développés afin d'imager des gels dosimétriques dans des délais plus courts et mieux adaptés à la clinique. Le scanner optique à faisceau large de géométrie *cone-beam* repose sur l'utilisation d'une source de lumière convergente et d'une caméra CCD (*Charged-Coupled Device*) ou d'un détecteur CMOS (*Complementary Metal-Oxide-Semiconductor*) afin d'obtenir en une seule fois une projection 2D complète du dosimètre. Le premier scanner de ce type a été introduit par [Wolodzko et al. 1999](#) [38] ([Figure 1.10](#)). Ces scanners sont moins chers que ceux à faisceau simple, ils sont plus compacts et peuvent imager des dosimètres plus

larges [35]. Cependant, ils présentent une précision moindre car leur géométrie est plus sensible aux artefacts de lumière diffusée. La société ModusQA (London, Ontario, Canada) commercialise ce type de scanner sous le nom Vista™. Leur dernier modèle, le Vista16™, est disponible au LNHB et a été utilisé dans le cadre de cette thèse.

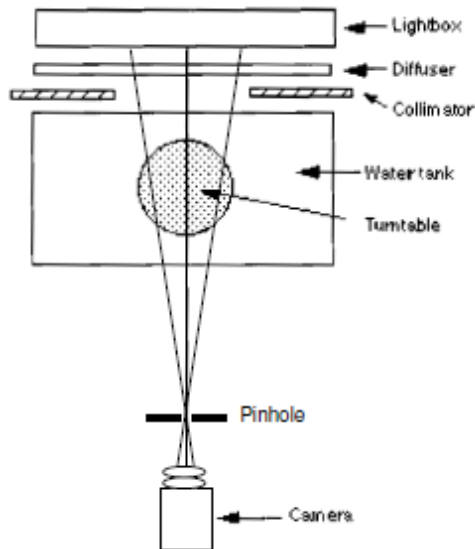


Figure 1.10 : Schéma du premier scanner optique à faisceau large de géométrie *cone-beam* présenté dans Wolodzko *et al.* 1999 [38].

### 1.3.3.2.3 Scanner optique à faisceau large de type *parallel-beam*

Un autre type de scanner optique à faisceau large est le *parallel-beam* présenté dans Krstajic *et Doran* 2006 [39] qui utilise des lentilles télécentriques (Figure 1.11) pour obtenir un faisceau de lumière parallèle. Ce scanner est bien plus cher que celui de type *cone-beam* de par l'ajout de ces lentilles, mais il présente une meilleure précision car la lumière diffusée est largement supprimée lors de l'acquisition des projections.

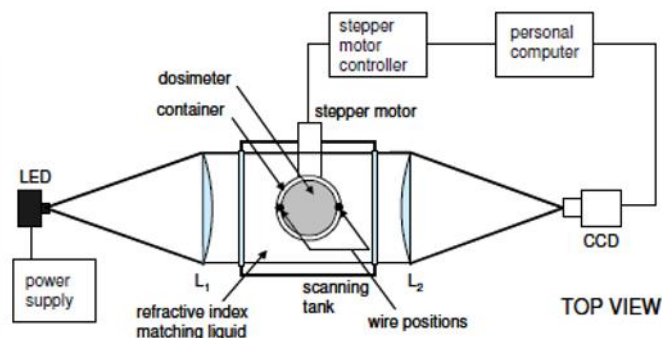


Figure 1.11 : Schéma de scanner optique à faisceau large de géométrie *parallel-beam* présenté dans Krstajic *et Doran* 2006 [39].

## 1.4 Gel FXG et lecture par scanner optique Vista16™

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés au gel FXG car c'est un gel de préparation simple et reproductible utilisant des constituants non toxiques. De par l'introduction d'un indicateur d'ions métalliques, l'orange de xylénol, le phénomène de diffusion ionique qui se produit dans la matrice de gel est réduit par rapport aux gels de Fricke classiques [17]. Enfin, ce gel absorbe la lumière et la diffuse très peu, ce qui le rend particulièrement adapté à une lecture optique par transmission, telle que celle proposée par le scanner optique de type *cone-beam* Vista16™ de ModusQA. Dans la section suivante, le Vista16™ est présenté en détail.

### 1.4.1 Scanner optique Vista16™

#### 1.4.1.1 Géométrie

Le scanner optique de reconstruction tomographique Vista16™ est la version la plus récente de scanner optique commercialisée par la société ModusQA pour la lecture de gels dosimétriques. Ce système optique est de géométrie *cone-beam* et peut lire des flacons de gel cylindriques allant jusqu'à 15 cm de diamètre et 12 cm de hauteur (Figure 1.12). Il est constitué de plusieurs éléments (voir Figure 1.13 (a)) :

- Un bloc de lumière contenant :
  - o 3 x 4 LEDs présentant un pic d'émission à une longueur d'onde donnée,
  - o 4 éléments d'optique de focalisation (*focusing optics*),
  - o 4 filtres passe-bande permettant de réduire la largeur à mi-hauteur du pic d'émission fourni par les LEDs,
  - o Un écran diffuseur de 10,2 cm de long et 4,5 cm de large constitué d'acrylique blanc de 3 mm d'épaisseur.

Le LNHB dispose de trois blocs de lumière émettant à 530 nm (dans le vert), 590 nm (orange) et 633 nm (rouge).

- Une paire de lentilles plano-convexes en plastique qui focalise la lumière émise par la source lumineuse. La combinaison bloc de lumière – lentilles permet d'obtenir un faisceau de lumière convergent.
- Le faisceau de lumière traverse ensuite l'aquarium qui présente deux fenêtres transparentes légèrement polarisées. Le dosimètre à imager est suspendu dans cet aquarium par une plaque mobile reliée à un bras moteur. Le bras moteur est connecté à un ordinateur et peut effectuer des rotations du dosimètre de façon continue sur 360°. Le reste de l'aquarium est rempli d'un *matching liquid*, c'est-à-dire une solution d'indice de réfraction proche de celui du gel dosimétrique et de son contenant pour minimiser le nombre de réflexions et réfractions se produisant aux interfaces solution/contenant et contenant/gel. Le volume total de *matching liquid* contenu dans l'aquarium est d'environ 7,5 L.

- Une fois l'aquarium traversé, le faisceau de lumière converge sur une caméra CMOS (BFLY-U3-23S6M-C, FLIR Integrated Imaging Solutions, Richmond, BC, Canada) équipée d'une lentille de longueur focale 35 mm (Navitar NMV-35M23).



Figure 1.12 : Vue d'ensemble du scanner optique Vista16™ disponible au LNHB.

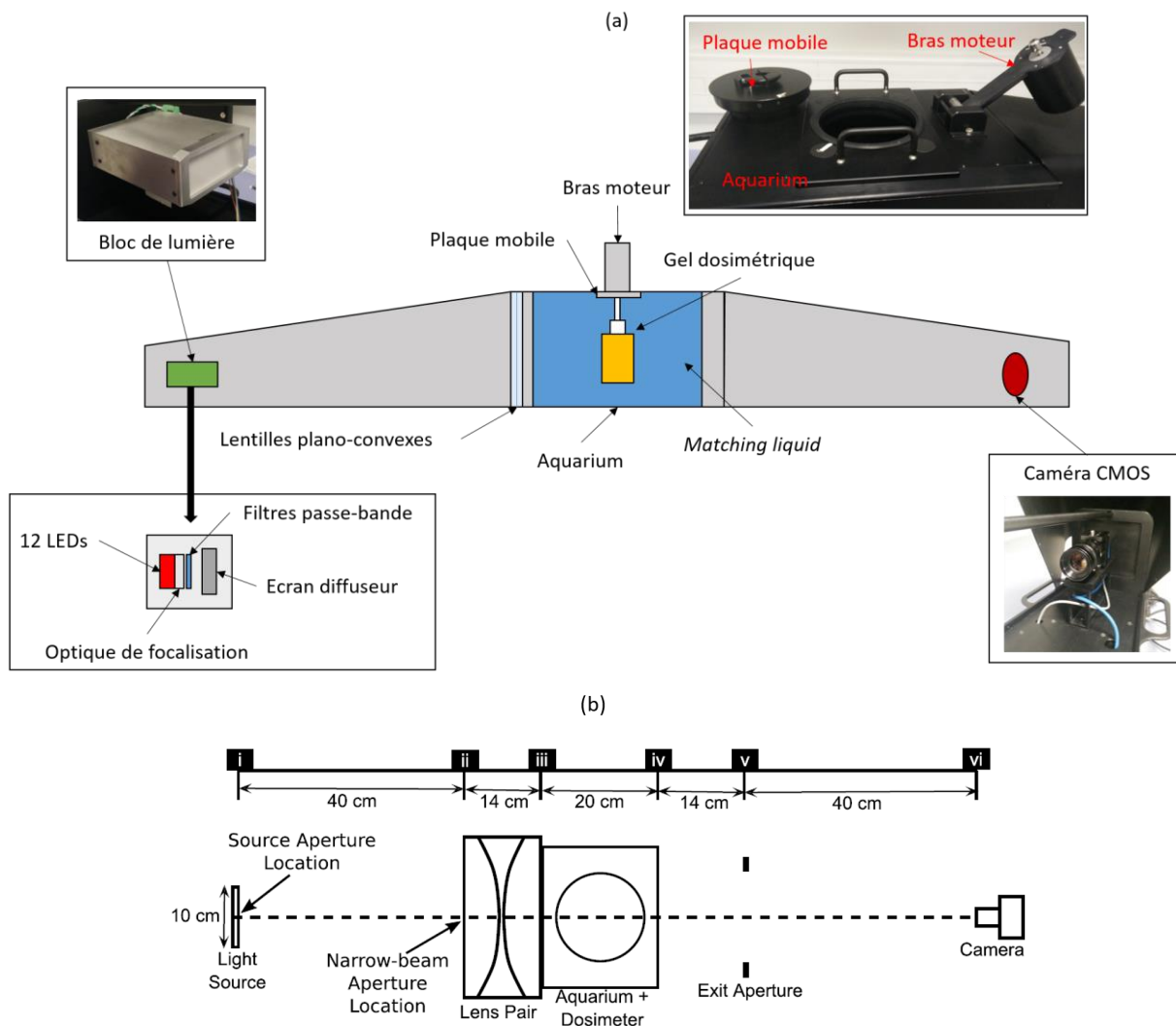


Figure 1.13 : (a) Schéma du scanner optique Vista16™ et (b) distances séparant les éléments constitutifs du scanner (extrait de Dekker *et al.* 2018 [40]).

Chaque constituant du scanner optique doit être nettoyé et propre avant toute utilisation. En effet, toute impureté (poussière ou bulle d'air dans le *matching liquid*, égratignure sur les parois du dosimètre, etc.) peut être source d'artefacts dans les images du volume reconstruit. Les distances séparant chaque constituant du scanner sont données dans la [Figure 1.13 \(b\)](#).

Le scanner optique est commandé par le logiciel VistaScan (v 2.2.8). Il permet d'acquérir l'ensemble des projections du dosimètre sur 360°, puis de reconstruire le volume du dosimètre. Ces projections ont le format initial V2I (*Virtual Volume Image*) et peuvent être exportées au format PNG (*Portable Network Graphics*). Les volumes reconstruits portent l'extension VFF (format *Sun TAAC Graphic*). Ce logiciel comprend deux modules principaux, l'un concernant l'acquisition des projections et l'autre la reconstruction tomographique.

#### 1.4.1.2 Méthode d'acquisition des projections

Le module d'acquisition des projections du logiciel VistaScan permet à l'utilisateur de contrôler les paramètres du système lors de l'acquisition des projections du dosimètre. L'utilisateur peut notamment faire varier le temps d'exposition de la caméra CMOS et le nombre de projections à acquérir. Le logiciel est également capable de déterminer le temps d'exposition optimal de la caméra en utilisant l'option *auto-exposure time*. Des projections avec des valeurs arbitraires sur une échelle de gris ( $2^{16}$  valeurs de gris au total) sont obtenues. Pour chaque dosimètre de gel étudié, un scan de référence, dit *reference scan*, est réalisé avant irradiation. Une fois l'irradiation effectuée, le dosimètre est de nouveau scanné à partir des mêmes paramètres que ceux du *reference scan* : c'est le *data scan*. La reproductibilité du positionnement du dosimètre entre le *reference scan* et le *data scan* est primordiale pour limiter l'apparition d'artefacts dans le volume reconstruit.

#### 1.4.1.3 Méthodes de reconstruction

Le module de reconstruction du logiciel VistaScan permet de reconstruire la distribution 3D de variation de coefficient d'atténuation du dosimètre scanné (avant et après irradiation) à partir des projections précédemment acquises (*reference scan* et *data scan*). Les reconstructions 3D sont proposées avec plusieurs tailles de voxel cubique dans la distribution 3D de variation de coefficient d'atténuation (0,25 mm, 0,5 mm, 1 mm et 2 mm). Deux algorithmes de reconstruction peuvent être utilisés :

- L'algorithme de rétroprojection filtrée FDK (Feldkamp – Davis – Kress) [41] avec divers filtres (Ram-Lak, Shepp-Logan, Cosine, Hamming, Hanning ou Ramp), qui est spécialement adapté à un faisceau de type *cone-beam*.
- L'algorithme de reconstruction itérative OSC-TV. Celui-ci repose sur l'algorithme OSC (*Ordered Subsets Convex*) avec une régularisation par minimisation de la Variation Totale (TV) [36]. L'algorithme OSC utilise l'optimisation convexe et l'organisation en sous-ensemble ordonnés. Il a pour but de maximiser l'estimation locale de la vraisemblance. L'utilisation de sous-ensembles ordonnés des projections permet une accélération du calcul. La régularisation de variation totale est, quant à elle, une technique de traitement d'image qui permet de diminuer

le bruit. Elle repose sur le fait que l'image idéale devrait être composée de différentes régions de pixels qui présentent chacune une valeur de coefficient d'atténuation constante et entre lesquelles se trouvent de forts gradients [37].

Le scanner optique Vista16™ est adapté à la lecture de gels dosimétriques qui absorbent la lumière et la diffusent peu, tel que le gel FXG. La section suivante passe en revue l'utilisation de ce gel dans la littérature.

## 1.4.2 Gel FXG dans la littérature

Le gel FXG que nous avons choisi d'utiliser dans le cadre de cette thèse, principalement pour des raisons de simplicité et de reproductibilité de préparation, est un gel qui a déjà été étudié dans la littérature. Sa composition chimique et les applications cliniques pour lesquelles il a été employé sont détaillées ci-dessous.

### 1.4.2.1 Etude de la composition chimique

Le gel FXG associé à une lecture optique a été introduit pour la première fois par [Bero et al. 2000](#) [42]. Sa composition chimique est celle d'un gel de Fricke classique avec une matrice de gélatine dans laquelle de l'orange de xylénol est ajouté (voir Section Gels de Fricke 1.3.2.1). La composition de ce gel a été étudiée et optimisée par différents auteurs [42–45] en termes de sensibilité, de stabilité pré- et post-irradiation ou encore de gamme de dose absorbée. Ces études ont été menées en effectuant une lecture du gel FXG par spectrophotométrie. Les auteurs ont utilisé des concentrations allant de 3 % à 6 % en masse de gélatine, de 0,3 mM à 1,0 mM ( $1 \text{ mM} = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) de sulfate d'ammonium ferreux hexahydraté (aussi appelé sel de Mohr), de 25 mM à 65 mM d'acide sulfurique et de 0,05 mM à 0,15 mM d'orange de xylénol. Un aperçu des compositions de gel FXG utilisées dans la littérature, ainsi que les gammes de dose pour lesquelles la réponse en dose du gel est linéaire, sont donnés dans le [Tableau 1.1](#).

**Tableau 1.1 :** Détail des compositions de gel FXG présentées dans la littérature ( $1 \text{ mM} = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ).

Référence	Gélatine (% en masse)	Sel de Mohr (mM)	Acide sulfurique (mM)	Orange de xylénol (mM)	Gamme de dose (Gy)
<a href="#">Bero et al. 2000</a> [42]	5	0,5	25	0,1	0,1 – 30
<a href="#">Davies et Baldock 2008</a> [44]	3	0,5	50	0,15	0 – 25
<a href="#">Babic et al. 2008</a> [34]	6	0,3	65	0,05	0 – 3
<a href="#">Babic et al. 2009</a> [46]	6	1,0	65	0,05	0 – 3
<a href="#">Soliman et al. 2017</a> [47]	4	1,0	50	0,1	1 - 15



### 1.4.2.2 Applications cliniques

Le gel FXG associé à une lecture par tomographie optique a déjà été utilisé dans la littérature pour la mesure de distributions de dose 3D lors d'applications cliniques. Babic *et al.* 2008 [34] ont par exemple inséré un cylindre de gel FXG (9,6 cm de diamètre et 5,1 cm de hauteur) dans un fantôme anthropomorphe de type tête afin de compléter le protocole de vérification de dose du RPC pour l'IMRT avec des mesures en trois dimensions. Une comparaison des distributions de dose a été effectuée entre le plan de traitement et les distributions mesurées par gel FXG avec une lecture par scanner optique de type *laser beam* ou *cone-beam* (Vista™), ainsi qu'avec des mesures ponctuelles et 2D obtenues par dosimétrie par TLDs et par films radiochromiques. Cependant, la distribution de dose délivrée dans le gel a dû être mise à l'échelle, passant de 6,8 Gy à 2,0 Gy en un point du plan de traitement (proche de l'isocentre) afin d'éviter une saturation optique du scanner lors de la lecture du dosimètre.

Olding *et al.* 2010 [48] ont par la suite mis en place un contrôle qualité 3D d'un plan de traitement d'IMRT avec un flacon de gel FXG de 1 L placé dans un fantôme tête. La dose maximale dans le plan de traitement était de 2,1 Gy. Le même groupe de recherche [49] a aussi réalisé la validation d'un plan de traitement en SBRT (*Stereotactic Body Radiation Therapy*) avec une dose à l'isocentre de 2 Gy pour le traitement d'une tumeur pulmonaire. Cette fois, un cylindre de gel FXG a été placé dans le fantôme Quasar (ModusQA) qui suivait un mouvement respiratoire sinusoïdal.

Ramm 2018 [50] présente le développement d'un nouveau scanner optique qui repose sur une méthode de double lecture afin de s'affranchir de l'acquisition du *reference scan* du dosimètre, effectuée d'habitude avant l'irradiation de ce dernier (voir Section 1.4.1.2 pour plus de détails). Cette méthode consiste à lire simultanément, à deux longueurs d'onde, le flacon de gel irradié, et étant donné que le gel présente une sensibilité réduite à la seconde longueur d'onde, le scan acquis à cette longueur d'onde est utilisé pour remplacer le *reference scan* habituellement effectué avant irradiation. Ce scanner a été utilisé pour réaliser des mesures en petits champs d'irradiation par dosimétrie par gel FXG avec des doses maximales comprises entre 3 Gy et 4 Gy.

### 1.4.3 Limites actuelles

D'après les exemples présentés dans la Section 1.4.2.2, nous avons vu qu'il est déjà possible, à l'heure actuelle, de mesurer des distributions de dose 3D pour des applications en radiothérapie stéréotaxique et dynamique en clinique avec le gel FXG et sa lecture par tomographie optique. Néanmoins, les gammes de dose sur lesquelles le gel FXG est utilisé dans les articles précédemment cités, environ [0,25 ; 4] Gy, ne sont pas représentatives de celles rencontrées avec les techniques de traitement dynamiques et stéréotaxiques, puisque ces dernières peuvent facilement délivrer des doses de l'ordre de 10 Gy. De plus, même si les distributions de dose d'un plan de traitement peuvent être mises à l'échelle avant d'être délivrées dans un flacon de gel FXG, cette action peut entraîner la modification de trajectoires ou de modulations d'intensité dans le plan de traitement [50].

Cette mise à l'échelle a aussi pour effet de diminuer les doses hors champ délivrées, qui peuvent alors passer en-dessous du seuil de détection de la méthode dosimétrique. La distribution de dose mesurée, possiblement tronquée pour les faibles doses, n'est alors pas totalement représentative

de la distribution de dose qui sera délivrée au patient et on ne peut donc pas s'assurer de la validité du calcul du plan de traitement effectué par le TPS. Plusieurs pistes peuvent être étudiées ou l'ont déjà été dans la littérature pour tenter de faire correspondre la gamme de dose d'utilisation du gel FXG à celle des techniques de traitement dynamique et stéréotaxique.

Une première piste serait d'abord d'optimiser la composition du gel FXG afin que sa réponse en dose soit linéaire sur une plus grande gamme dose que [0,25 ; 4] Gy. En effet, malgré un nombre important d'articles portant sur l'étude et l'optimisation de sa composition [42–45], aucune composition finale n'a été recommandée dans la littérature afin d'utiliser le gel FXG pour des applications cliniques spécifiques. En outre, les articles qui utilisent le gel FXG lors d'applications cliniques [48–50] reprennent très souvent la composition chimique proposée par [Babic et al. 2008](#) [34] (6 % en masse de gélatine, 0,3 mM de sel de Mohr, 65 mM d'acide sulfurique et 0,05 mM d'orange de xylénol). Le choix de cette composition n'est pas expliqué dans cet article, mais on peut supposer qu'une faible concentration d'orange de xylénol a été sélectionnée afin de limiter l'opacité initiale du gel (avant irradiation), et ainsi de permettre la lecture optique de flacons de gel de diamètre conséquent (9,6 cm dans l'article).

Les autres possibilités pour augmenter la gamme de dose d'utilisation du gel FXG portent sur une modification de la lecture par scanner optique. Lorsque le gel est associé à une lecture par scanner de type *cone-beam* ou *parallel-beam*, la caméra de ces scanners présente une gamme dynamique en intensité de signal bien définie. La valeur maximale de cette gamme se situe dans la région d'absorption minimale de la lumière, correspondant ici au *matching liquid* environnant le flacon de gel à scanner. Or, le flacon de gel présente initialement une absorption bien plus importante que celle du *matching liquid* avant d'avoir été irradié, ce qui réduit nettement la gamme dynamique de la caméra pour observer les variations induites par l'irradiation dans le gel. Afin de résoudre ce problème, une première piste serait d'augmenter le temps d'exposition de la caméra, quitte à ce que les pixels situés dans les régions du *matching liquid* saturent, avec l'objectif d'obtenir des valeurs de pixel plus élevées dans la région du flacon de gel non irradié (dans le *reference scan*). Cependant, lorsque trop de photons sont incidents sur un pixel donné de la caméra dans la région du *matching liquid*, le puits d'accumulation des charges correspondant à ce pixel va « déborder » (phénomène électronique). Les photons en surnombre sont alors détectés dans les pixels adjacents de la caméra, ce qui empiète en partie sur les bords du flacon de gel scanné [51]. Cette piste n'est donc pas recommandée.

Une autre option est d'ajouter un colorant dans le *matching liquid* afin d'augmenter le coefficient d'atténuation de ce dernier et de le rapprocher de celui d'un flacon de gel non irradié. Cela permettrait ainsi d'augmenter la gamme dynamique de lecture du scanner pour l'observation des changements radio-induits [52]. Cette méthode a été adoptée par [Kelly et al. 1998](#) [53] : ils ont utilisé un mélange de colorants alimentaires rouge et orange qu'ils ont ajouté au *matching liquid*. Cependant, certains colorants présentent des spectres d'absorption qui évoluent avec le temps à cause de l'acidification du *matching liquid* due à l'introduction progressive de dioxyde de carbone au fil des jours. De plus, des moisissures ou des algues apparaissent en quelques semaines. [Jordan et Battista 2009](#) [54] ont, quant à eux, étudié des solutions à base de tensioactifs pour être utilisées comme *matching liquids*. Ils ont observé avec le temps que la transparence de ces solutions se dégrade, que des algues et moisissures se forment, et que la transmission et la diffusion des solutions ne sont pas stables et augmentent dans le temps. Ces effets apparaissent en moins de trois

semaines. La possibilité d'ajouter un colorant dans le *matching liquid* n'est donc pas une solution suffisamment fiable pour pouvoir être utilisée sur le scanner optique afin d'élargir la gamme de dose d'utilisation de la méthode, sans avoir à changer régulièrement le *matching liquid*.

Il est à noter que, dans les articles plus récents qui utilisent le gel FXG associé à une lecture par scanner optique, aucun colorant n'est mentionné dans la composition du *matching liquid*. En revanche, certains scanners optiques ont depuis été développés afin de s'affranchir de toute utilisation d'un *matching liquid*, avec pour objectif principal de rendre plus accessible et plus pratique la prise en main du scanner optique, mais sans pour autant chercher à augmenter la gamme de dose d'utilisation du gel FXG [55]. Dans le cas d'une utilisation du scanner optique Vista16™, cette adaptation n'a pas été envisagée du fait de la géométrie du scanner déjà établie.

#### 1.4.4 Objectifs

Au regard des limitations rencontrées lors de l'utilisation du gel FXG associé à une lecture par tomographie optique pour des applications cliniques en radiothérapie stéréotaxique et dynamique, deux pistes d'amélioration peuvent être investiguées :

- La composition du gel FXG peut être optimisée et adaptée pour pouvoir utiliser ce gel pour des applications cliniques en radiothérapie stéréotaxique et dynamique, notamment en présentant une réponse en dose linéaire sur une gamme de dose allant jusqu'à au moins 10 Gy,
- Une adaptation de la méthode de lecture doit être étudiée pour étendre les capacités de lecture du scanner optique Vista16™ dans le domaine des doses supérieures à 4 Gy dans des flacons de gel FXG.

### 1.5 Applications cliniques par dosimétrie par gel

Depuis une vingtaine d'années, de nombreux articles dans la littérature ont étudié la faisabilité d'utilisation de la dosimétrie par gel pour le contrôle qualité 3D de nouvelles techniques de traitement (radiothérapie stéréotaxique, IMRT, VMAT, etc.) et de nouvelles machines (CyberKnife, Gamma Knife, etc.). Plusieurs articles ont rapporté l'utilisation de gels polymères, qu'ils aient été préparés en laboratoire [24, 26, 56–58] ou achetés auprès de MGS Research (gel BANG) [59–61]. D'autres ont utilisé des gels de Fricke [34, 49] ou encore le plastique radiochromique PRESAGE [62, 63].

La plupart du temps, ces gels dosimétriques ont été associés à une lecture par IRM : une séquence d'écho de spin multiple, avec 32 échos, a été fréquemment utilisée sur un scanner IRM de 1,5 T pour la mesure de la vitesse de relaxation transversale [26, 57, 64, 65]. L'autre principale technique de lecture est la tomographie optique, qu'elle soit effectuée avec un scanner de type *laser beam* [34, 58, 59, 63, 65] ou *cone-beam* [28, 34].

Les études menées sur la mise en place de contrôles qualité 3D par dosimétrie par gel dans la littérature peuvent être scindées en deux parties : celles qui ont porté sur des mesures absolues de

distributions de dose, et celles qui ont seulement porté sur des mesures relatives. Ces différentes techniques de mesure sont présentées dans les sections suivantes.

### 1.5.1 Dosimétrie par gel pour la mesure absolue de distributions de dose

Afin de mettre en place une technique de dosimétrie par gel pour la mesure absolue de distributions de dose, une courbe d'étalonnage du gel dosimétrique utilisé a généralement été établie pour convertir les distributions de vitesse de relaxation transversale, lues par IRM, ou de variation de coefficient d'atténuation optique, lues par tomographie optique, en distributions de dose absorbée. La courbe d'étalonnage peut être linéaire [34, 66] ou de forme plus complexe [50, 67, 68].

Plusieurs méthodes d'étalonnage ont été présentées dans la littérature. Elles reposent sur l'utilisation de mêmes contenants de gel (même taille et même forme) et d'une même méthode de lecture du gel pour l'établissement de la courbe d'étalonnage et pour les mesures lors des applications cliniques. Afin d'obtenir la même sensibilité du gel entre l'étalonnage et les mesures, tous les flacons de gel proviennent d'une même préparation et sont stockés dans les mêmes conditions de température.

Une première méthode consiste à irradier de façon homogène plusieurs flacons de gel à des doses connues. Les flacons sont en général de petites dimensions (diamètre  $\leq 5$  cm). Cette méthode est dite « multi-flacons ». Elle est facile à mettre en œuvre, mais peut être chronophage puisque plusieurs irradiations et plusieurs lectures doivent être effectuées. En outre, seul un nombre restreint de points est utilisé pour établir la courbe d'étalonnage du gel. Cette méthode d'étalonnage a été peu utilisée dans la littérature, car de gros volumes de gel ( $> 1$  L), plutôt que de petits flacons, sont généralement employés pour effectuer les mesures de contrôle qualité. Néanmoins, dans l'article de [Mann et al. 2017](#) [67], la méthode « multi-flacons » a été utilisée avec neuf flacons de gel de 25 mL (2,8 cm de diamètre). Huit de ces flacons ont été irradiés entre 0 Gy et 7 Gy par pas de 1 Gy, et le dernier flacon a été irradié avec le plan de traitement étudié. Malgré toutes les conditions réunies pour pouvoir effectuer des mesures de dose en absolu dans cette étude, des écarts de dose importants entre les distributions de dose mesurée et calculée ont été observés et une normalisation par rapport à une région homogène de forte dose du plan de traitement a dû être effectuée pour faire correspondre les deux distributions. Les auteurs attribuent ces écarts à des incertitudes additionnelles qu'ils n'auraient pas prises en compte dans leurs mesures, mais aucune explication supplémentaire n'est apportée.

Une autre méthode d'étalonnage, dite à « champs multiples », consiste à utiliser de gros volumes de gel pour l'étalonnage et les mesures (sphères ou cylindres de gel de diamètre  $\geq 9$  cm). L'un de ces volumes est irradié à des doses connues dans différentes régions du volume qui sont espacées entre elles. Cette méthode d'étalonnage nécessite préalablement d'élaborer un plan de traitement afin de délivrer les doses de façon homogène dans chacune de ces régions, mais elle est ensuite assez rapide à mettre en œuvre, puisqu'une seule irradiation et une seule lecture sont effectuées. D'importantes quantités de gel doivent cependant être préparées et seulement un petit nombre de points est utilisé pour l'établissement de la courbe d'étalonnage. Il est aussi nécessaire de vérifier, avant de mettre en place cette méthode, que les doses hors-champ des régions irradiées adjacentes

n'ont pas d'influence sur chaque région irradiée considérée [69]. Cette méthode a été utilisée dans plusieurs études [24, 58, 69], comme par exemple dans l'article d'Awad *et al.* 2019 [58], où l'un des volumes sphériques de gel de 16 cm de diamètre a été irradié à 3 Gy, 5 Gy, 7 Gy et 9 Gy dans quatre régions du volume séparées entre elles.

L'utilisation d'une courbe de rendement en profondeur obtenue avec un faisceau d'électrons et mesurée dans un important volume de gel (flacon de hauteur  $\geq 9$  cm) est une autre méthode d'étalonnage qui a été présentée dans la littérature. Cette technique nécessite de s'assurer que la réponse en dose du gel utilisé est indépendante du type de particules du faisceau et de son spectre en énergie, étant donné que les irradiations pour les mesures sont par la suite effectuées avec un faisceau de photons. La distribution de variation de coefficient d'atténuation ou de vitesse de relaxation transversale mesurée par gel le long de l'axe central du faisceau est rapportée à d'autres mesures effectuées dans les mêmes conditions avec une chambre d'ionisation. Un faisceau d'électrons est choisi pour cette méthode car il entraîne une diminution de la dose en profondeur bien plus rapide qu'avec un faisceau de photons, permettant d'étalonner le gel sur une gamme de valeurs de dose plus large. Cette méthode d'étalonnage utilise un nombre de points bien plus important que les méthodes précédentes, mais une mesure supplémentaire doit être effectuée par chambre d'ionisation. Elle est employée dans plusieurs articles [34, 69–71].

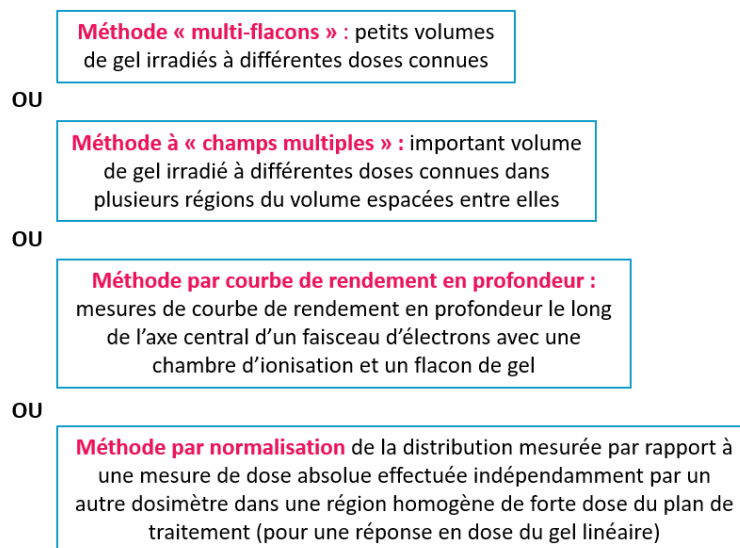


Figure 1.14 : Principes des méthodes de mesure absolue de distributions de dose par dosimétrie par gel dans la littérature. Pour chaque méthode, les flacons de gel pour l'étalonnage et les mesures lors d'applications cliniques sont de mêmes dimensions et ils proviennent tous d'une même préparation.

Enfin, la dernière méthode pour la mesure absolue de distributions de dose par gel présentée dans la littérature ne repose pas sur l'établissement d'une courbe d'étalonnage [62]. Cette méthode peut être utilisée lorsque la réponse en dose du gel étudié est linéaire, ce qui permet alors de normaliser la distribution de variation de coefficient d'atténuation ou de vitesse de relaxation transversale mesurée par gel par rapport à une mesure de dose absolue effectuée indépendamment par un dosimètre de référence, tel qu'une chambre d'ionisation, dans une région homogène de forte dose du plan de traitement. Pour cela, deux irradiations sont effectuées : l'une avec un contenant

rempli de gel, l'autre avec un contenant adapté pour y placer le dosimètre de référence et remplir le reste du contenant par du gel.

Ces différentes méthodes d'étalonnage présentent ainsi chacune des avantages et des inconvénients. Un schéma résume les principes de ces méthodes dans la [Figure 1.14](#). La méthode à « champs multiples » et celle par courbe de rendement en profondeur semblent être les méthodes les plus contraignantes à mettre en place. En effet, elles nécessitent d'effectuer un travail en amont pour évaluer l'impact des doses hors-champ sur les régions de dose irradiées de façon homogène pour la première méthode, et pour vérifier l'indépendance en énergie de la réponse en dose du gel entre des faisceaux de photons et d'électrons pour la deuxième méthode.

### 1.5.2 Dosimétrie par gel pour la mesure relative de distributions de dose

De nombreux articles portant sur des applications cliniques par dosimétrie par gel en radiothérapie dynamique et stéréotaxique proposent des techniques de dosimétrie seulement pour la mesure relative de distributions de dose. Avec ces techniques, les distributions de variation de coefficient d'atténuation ou de vitesse de relaxation transversale mesurées par gel sont normalisées par rapport à la valeur en un point ou dans une région de forte dose dans un volume homogène du plan de traitement afin d'être converties en distributions de dose. Si la réponse en dose du gel est linéaire et que les flacons et la méthode de lecture pour l'étalonnage et les mesures sont les mêmes, seule cette normalisation est nécessaire. En revanche, si la réponse en dose du gel n'est pas linéaire, l'établissement d'une courbe d'étalonnage reste une étape obligatoire.

La méthode d'étalonnage « multi-flacons » présentée précédemment ne peut pas être appliquée pour des mesures absolues de distributions de dose lorsque les flacons utilisés pour l'étalonnage ne sont pas de même forme et de même taille que ceux utilisés pour les mesures. Cela vient du fait que la réponse en dose du gel est spécifique à son contenant, pour lequel les variations de température et le processus de gélification du gel dépendent de sa taille et de sa forme [68]. On retrouve par exemple l'utilisation de cette méthode d'étalonnage pour la mesure relative de distributions de dose dans l'article d'[Hayashi et al. 2014](#) [61], où des petits flacons de gel (1 cm de diamètre et 8 cm de hauteur) ont été irradiés entre 0,5 Gy et 4 Gy afin d'établir la courbe d'étalonnage, tandis que les mesures de contrôle qualité effectuées dans l'étude sont réalisées dans de plus larges volumes (15 cm de diamètre et 15 cm de hauteur). La normalisation des distributions de dose, obtenues après étalonnage, est effectuée par rapport à la valeur de dose mesurée dans une petite région à l'intérieur du PTV du plan de traitement. La même procédure est utilisée dans d'autres articles [56, 60, 63, 66].

Généralement, cette méthode « multi-flacons » pour la mesure relative de distributions de dose a été appliquée par défaut, lorsque les auteurs se sont rendus compte d'un écart de dose important entre les distributions de dose mesurées, obtenues après application de la courbe d'étalonnage, et les distributions de dose planifiées. Cependant, rien n'indique que les courbes d'étalonnage pour un type de contenant sont transposables à un facteur multiplicatif près pour le type de contenant utilisé pour les mesures [61]. Avant d'utiliser cette méthode, il serait donc nécessaire de s'en assurer.

Malgré l'utilisation répandue de cette technique de mesure relative, il ne nous apparaît pas adapté de normaliser les distributions que l'on mesure par gel par rapport à une région de la distribution de dose planifiée par le TPS. En effet, ce sont les capacités du TPS et de l'unité de traitement à délivrer la distribution de dose qui a été prévue qui sont évaluées : l'exactitude de la distribution de dose planifiée n'est donc pas garantie, notamment lorsqu'une nouvelle technique de traitement est mise en place en radiothérapie stéréotaxique ou dynamique. En outre, lors d'applications cliniques complexes, la normalisation des distributions mesurées peut être difficile à mettre en œuvre lorsque des régions de dose uniformes dans le PTV sont difficiles à localiser. Au regard de ces contraintes, la mesure absolue de distributions de dose par gel doit être privilégiée à la mesure relative dans le cas d'applications cliniques en radiothérapie stéréotaxique et dynamique.

### 1.5.3 Outils d'analyse pour la comparaison des distributions de dose mesurée et calculée

Différents outils d'analyse ont été utilisés dans la littérature afin de comparer les distributions de dose mesurées par gel à celles planifiées par le TPS dans le cas d'applications cliniques. Les principaux outils sont l'analyse gamma-index, la superposition de courbes isodoses, de profils de dose et d'histogrammes dose-volume (HDVs). Des mesures supplémentaires avec d'autres dosimètres peuvent aussi être effectuées pour comparer les résultats obtenus par gel. Ainsi, des mesures ponctuelles peuvent être réalisées avec des TLDs [34] ou une chambre d'ionisation [59], de même que des distributions planaires mesurées par films radiochromiques [34, 59, 63].

#### 1.5.3.1 Analyse gamma-index

L'analyse du gamma-index a été introduite pour la première fois dans l'article de [Low et al. 1998](#) [72]. Elle combine deux critères d'évaluation : la différence de dose (en %) et le *Distance-To-Agreement* (DTA en mm) entre deux distributions de dose. La différence de dose est calculée entre deux points de mêmes coordonnées spatiales dans chaque distribution. Le DTA correspond à la distance entre un point de la distribution de référence et le point le plus proche dans la distribution évaluée qui présente la même valeur de dose [73].

Le gamma-index est un indicateur sans dimension calculé pour chaque voxel de la distribution de dose de référence. Il permet de connaître le niveau de désaccord dans les régions qui ne remplissent pas les critères d'évaluation imposés et le niveau d'accord dans les régions où ces critères sont remplis. La surface représentant ces critères est une ellipse : si  $\gamma < 1$ , le test est réussi, et si  $\gamma > 1$ , il échoue. Le taux de réussite du gamma-index correspond au pourcentage de points dans la distribution de référence pour lesquels le gamma-index est inférieur à 1.

Cette définition du gamma-index correspond à une analyse dite locale qui va avoir tendance à repérer les échecs dans les régions à gradient de dose élevé et dans les régions de faible dose [74]. Une analyse globale du gamma-index peut être utilisée en normalisant la différence de dose décrite précédemment par une valeur de dose quelconque appartenant aux fortes doses (par exemple, la dose maximale de la distribution de référence). Avec cette seconde analyse, les erreurs mises en exergue par l'analyse locale seront masquées, et l'accent sera porté sur les erreurs dans les régions de forte dose [74]. Un seuil de faible dose peut aussi être appliqué pour le calcul du gamma-index. Il correspond

au pourcentage du maximum de dose de la distribution de référence sous lequel les valeurs de voxel sont exclues de l'analyse. Cela permet de ne pas tenir compte des valeurs de dose dans les zones hors-champ.

Dans l'article de [Hussein et al. 2017](#) [74], il est recommandé de spécifier les paramètres qui ont été utilisés lorsque les résultats d'une analyse de gamma-index sont présentés, à savoir :

- Si l'analyse est locale ou globale (dans le second cas, quel type de normalisation a été appliqué),
- Si l'analyse est absolue (comparaison de distributions de dose) ou relative (comparaison après avoir normalisé les distributions),
- Quel seuil de dose est appliqué,
- Quels sont les critères d'évaluation (différence de dose en % et DTA en mm),
- Quel logiciel a été utilisé.

L'analyse du gamma-index peut être effectuée en deux dimensions pour comparer les distributions de dose mesurées et planifiées, généralement dans les coupes centrales des distributions ou dans les coupes proches ou passant par l'isocentre du plan de traitement. Dans la littérature, différents critères d'évaluation ont été utilisés : 5 % de différence de dose et 2 mm de DTA [58], 5%/3mm [34], 4%/3mm [63], 3%/3mm [28], 3%/2mm ou 3%/1mm [57]. Une analyse du gamma-index en trois dimensions peut aussi être menée dans l'ensemble des distributions de dose mesurées et planifiées, avec des critères d'évaluation similaires aux précédents [26, 28, 34, 58, 61, 66, 75].

### 1.5.3.2 Courbes isodoses et profils de dose

La superposition de courbes isodoses mesurées et planifiées est un autre outil d'analyse habituel pour la comparaison entre les distributions de dose [24, 26, 28, 58, 60–62, 66, 68, 76]. Une courbe isodose est une ligne de dose absorbée constante située dans un plan. Sa valeur est généralement reliée à un ratio de la valeur de dose maximale de la distribution de dose considérée (par exemple 80 % du maximum de dose). En ce qui concerne la superposition de profils de dose mesurés et planifiés, celle-ci va permettre d'évaluer qualitativement les écarts de dose observables entre les deux distributions dans une dimension de l'espace [57, 58, 63, 64, 66].

### 1.5.3.3 Histogrammes dose-volume

Les informations présentes dans une distribution spatiale de dose en trois dimensions peuvent être condensées en plusieurs histogrammes dose-volume (HDVs) pour résumer graphiquement la distribution de dose à l'intérieur du PTV et des OARs environnants. Ces histogrammes représentent les données de la distribution de dose telles que le volume recevant une dose supérieure ou égale à une dose donnée est affiché en fonction de cette dose sur la gamme de dose absorbée étudiée [77]. Généralement, le volume considéré est spécifié en termes de pourcentage du volume total d'une structure. Un exemple d'HDVs est donné dans la [Figure 1.15](#).



Les HDVs ont d'abord été utilisés à l'hôpital pour l'élaboration de plans de traitement afin de vérifier, par exemple, que le volume cible est irradié de façon homogène, ou pour révéler la présence de points chauds dans les tissus sains environnants. Dans le cas d'une étude comparative entre les distributions de dose mesurées par gel et celles planifiées par le TPS, la représentation d'HDVs permet de vérifier que les objectifs du plan de traitement ont été atteints dans le volume tumoral et les OARs, de sorte qu'il n'y a pas de surdosage ou de sous-dosage de structures d'intérêt. Les HDVs ont souvent servi d'outil d'analyse pour la dosimétrie par gel [26, 57, 60, 62, 66, 68].

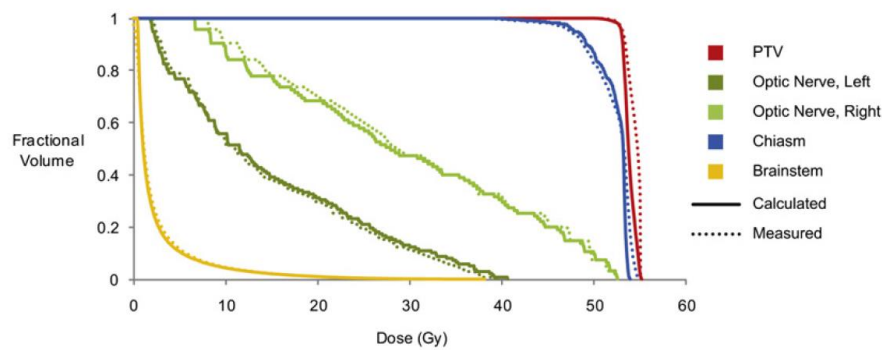


Figure 1.15 : Histogrammes dose-volume (HDVs) d'un PTV et d'OARs (nerf optique, chiasme et tronc cérébral), calculés par le TPS et mesurés par gel, dans l'article d'Oldham *et al.* 2011 [62].

#### 1.5.3.4 Niveaux de tolérance pour les contrôles qualité

Afin de valider les contrôles qualité effectués en milieu clinique, des niveaux de tolérance ont été définis dans la littérature pour une analyse du gamma-index et des mesures ponctuelles dans le PTV et les OARs. Dans l'article de Miften *et al.* 2018 [78], des limites de tolérance sont définies pour le contrôle qualité en IMRT. Les auteurs préconisent de mesurer des distributions de dose en absolu. Une analyse globale du gamma-index pour des mesures de distribution de dose 2D ou 3D est jugée plus pertinente en milieu clinique, avec un point de normalisation pour l'analyse globale pris dans une région de faible gradient de dose et présentant une valeur de dose  $\geq 90\%$  de la dose maximale de la distribution calculée. Enfin, un seuil à 10 % du maximum de dose est recommandé afin d'exclure les régions de très faible dose. En tenant compte de ces paramètres, les niveaux de tolérance définis dans cet article sont les suivants :

- Le taux de réussite du gamma-index doit être  $\geq 90\%$  pour des critères d'évaluation 3%/2mm,
- Pour une mesure ponctuelle par chambre d'ionisation, la différence de dose entre la mesure et la planification ne doit pas excéder 3 %.

Lors de la mise en place d'audits *end-to-end* en IMRT et en VMAT sur site par l'IAEA (lors d'un essai pilote international), pour le traitement de cancers localisés dans la tête et le cou (Kazantsev *et al.* 2020 [10]), des niveaux de tolérance ont été définis dans le cas de l'utilisation du fantôme tête SHANE (*Shoulders, Head And Neck, End-to-end*) de la société CIRS (*Computerized Imaging Reference Systems, Inc. Norfolk, VA, USA*). Ce dernier contient quatre chambres d'ionisation (trois dans des PTVs et une dans un OAR) et un film radiochromique dans le plan coronal. Au vu des résultats obtenus par six institutions de différents pays, les niveaux de tolérance ont été définis tels que :

- Une différence maximale de dose de 5 % entre la mesure par chambre d'ionisation et le calcul doit être obtenue dans chacun des PTVs et de 7 % dans l'OAR,
- Au moins 90 % des valeurs de dose mesurées par film doivent satisfaire une analyse globale du gamma-index de critères d'évaluation 3%/3mm et un seuil de dose de 20 %.

On peut donc voir, à travers ces deux exemples récents, qu'il n'existe pas de consensus sur les niveaux de tolérance à appliquer lors de la mise en place de contrôles qualité de techniques de traitement, mais seulement des recommandations plus ou moins restrictives.

#### 1.5.4 Exemples d'applications cliniques et discussion

Quelques exemples d'applications cliniques de dosimétrie 3D par gel pour la mise en place de contrôles qualité *end-to-end* sont détaillés dans les sections ci-après. Ces exemples sont représentatifs des techniques de traitement qui nous intéressent dans le cadre de cette thèse, à savoir la radiothérapie stéréotaxique et dynamique.

##### 1.5.4.1 Contrôle qualité 3D *end-to-end* pour la radiothérapie stéréotaxique

Cette section présente deux articles qui ont porté sur la mise en place d'un contrôle qualité 3D *end-to-end* pour la radiothérapie stéréotaxique. L'un de ces contrôles qualité a été effectué sur un accélérateur linéaire conventionnel et l'autre sur le CyberKnife.

Dans l'article de [Björelund et al. 2008](#) [57], des plans de traitement ont été élaborés pour la radiothérapie stéréotaxique en intégrant dans chacun une malformation artério-veineuse de forme et de volume différents. L'irradiation des plans de traitement a été effectuée avec un accélérateur médical conventionnel, le Clinac 2300 CD de Varian. Une dose de 2 Gy a été prescrite à l'isocentre de chaque volume cible. Un fantôme tête a été représenté par un contenant sphérique de 16,6 cm de diamètre rempli avec 2 L de gel polymère et lu par IRM après irradiation. Une analyse globale du gamma-index en 2D avec des critères d'évaluation 3%/2mm a montré que, au sein du PTV, dans la coupe passant par l'isocentre du plan de traitement et celles passant juste en-dessous et au-dessus, plus de 93 % des voxels passaient ces critères. Les profils de dose mesurés et planifiés présentaient aussi un bon accord entre eux. Les auteurs ont conclu, au regard de ces résultats, que les distributions de dose élaborées spécifiquement pour ce type de malformation ont été correctement prédites par le TPS et délivrées par l'unité de traitement.

Un autre contrôle qualité 3D *end-to-end* par gel polymère et lecture par tomographie optique a été mis en place sur la machine CyberKnife dans l'article d'[Awad et al. 2019](#) [58]. Une métastase cérébrale a été définie dans un plan de traitement et la dose maximale délivrée était de 9,2 Gy en utilisant les collimateurs circulaires de 5 mm et 7,5 mm de diamètre disponibles au CyberKnife. Le plan de traitement a été délivré dans un fantôme tête représenté par un volume de gel sphérique de 16 cm de diamètre. Une analyse globale du gamma-index en 3D a permis de montrer que 95 % des points de mesure situés dans un diamètre de 3,2 cm dans le volume de gel passaient les critères d'évaluation considérés (5%/2mm) par rapport à la distribution de dose planifiée. D'après les auteurs, cette méthode de dosimétrie par gel peut ainsi être utilisée pour le contrôle qualité 3D sur le CyberKnife.

Néanmoins, le critère de différence de dose de 5 % pour l'analyse du gamma-index était peu restrictif et une région d'intérêt de diamètre très réduit par rapport à celui du volume total du gel a été sélectionnée pour calculer le taux de réussite du gamma-index.

#### 1.5.4.2 Contrôle qualité 3D *end-to-end* pour la RCMI

Cette section s'intéresse à trois articles qui ont décrit la mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* pour les techniques de traitement dynamiques IMRT et VMAT.

Les résultats de la mise en place, par [Babic et al. 2008](#) [34], du protocole de vérification pour l'IMRT par gel FXG, associé à une lecture par tomographie optique (voir Section 1.4.2.2), sont ici présentés. Il a été constaté que les valeurs de dose planifiées et mesurées par gel et par TLDs étaient en accord à 5,1 % près en dose absolue pour une série de points sélectionnée dans le PTV. Les distributions de dose 2D calculées et mesurées par film radiochromique et gel FXG étaient aussi en bon accord dans les plans axial et sagittal dans le PTV. Ainsi, les auteurs ont conclu qu'il était possible d'utiliser le gel FXG lu par scanner optique pour effectuer une vérification précise de la distribution de dose 3D délivrée par IMRT dans un fantôme tête, toutefois après une mise à l'échelle de la distribution de dose planifiée pour qu'elle corresponde à la gamme de dose sur laquelle la méthode dosimétrique par gel de l'article peut être utilisée ([0,25 ; 3] Gy).

Le même fantôme tête a été utilisé dans [Sakhalkar et al. 2009](#) [63] pour évaluer la faisabilité d'utilisation du plastique radiochromique PRESAGE et de sa lecture par tomographie optique pour la mesure de distributions de dose 3D relatives. Un plan de traitement composé de neuf faisceaux a été irradié sur des films radiochromiques et sur un insert de plastique PRESAGE. Un bon accord a été constaté entre les profils relatifs planifiés et ceux mesurés par film et par plastique PRESAGE dans la coupe centrale axiale du plan de traitement. Pour cette expérience, les films ont été considérés comme des dosimètres de référence. Un taux de réussite d'une analyse globale du gamma-index en 2D (4%/3mm) d'environ 98 % a été obtenu entre les distributions de dose mesurées par film et par PRESAGE. Au regard de ces résultats par dosimétrie PRESAGE, les auteurs ont affirmé que ce plastique radiochromique pouvait être utilisé pour évaluer la précision de la distribution calculée par le TPS. Néanmoins, les mesures effectuées par PRESAGE ne sont obtenues qu'en relatif dans cet article.

Dans [Jackson et al. 2015](#) [79], un contrôle qualité 3D *end-to-end* a été mis au point pour un plan de traitement en VMAT. Des cylindres de plastique radiochromique PRESAGE (11 cm de diamètre et 10 cm de hauteur) ont été insérés dans un fantôme tête. Un plan de traitement VMAT constitué de deux arcs coplanaires et d'une dose de prescription de 1,8 Gy a été étudié. Une analyse globale du gamma-index en 3D (3%/3mm) a été effectuée pour mettre en place le contrôle qualité de ce plan de traitement. Un taux de réussite de 94,5 % a été obtenu, permettant de conclure que ce dosimètre est effectivement utile pour vérifier en 3D les plans de traitement VMAT appliqués au cerveau, avant de les délivrer à des patients.

En plus de ces exemples, beaucoup d'autres articles ont porté sur la mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel depuis une vingtaine d'années dans la littérature. Le [Tableau 1.2](#) résume les exemples de contrôles qualité mis en place en radiothérapie stéréotaxique et

dynamique (IMRT, VMAT) qui viennent d'être décrits, et présente succinctement d'autres articles qui ont utilisé des méthodes dosimétriques différentes (type de gel et de méthode de lecture, mesure absolue ou relative de distributions de dose) et se sont intéressés à d'autres types de traitement (technique de traitement, localisation de la tumeur, etc.). De manière générale, un nombre important de ces contrôles qualité a été effectué dans des fantômes anthropomorphes développés spécialement par une équipe de recherche pour pouvoir y introduire leurs propres flacons de gel. Ce type de contrôle qualité ne peut alors pas facilement être mis en place dans les centres de radiothérapie qui travaillent plutôt avec des fantômes anthropomorphes commercialisés et adaptés à l'utilisation de plusieurs dosimètres.

**Tableau 1.2 :** Revue de littérature des travaux portant sur la mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel. Les types de gel, de lecture, de traitement, de flacons, d'outils d'analyse et d'étalonnage sont précisés pour chaque article. (Les acronymes utilisés dans le tableau sont : d = diamètre, h = hauteur, CI = chambre d'ionisation).

Gel	Lecture	Traitement	Fantôme et/ou flacons de gel	Outils d'analyse	Etalonnage	Référence
Polymère (MAGIC)	IRM 1,5 T	Plan IMRT, cible de la forme d'un rein, dose de prescription à 16,5 Gy, linac 2300 C/L (Varian)	Flacon cylindrique (d = 11 cm, h = 17 cm) rempli de gel	Comparaison des courbes isodoses et HDVs du PTV et de l'OAR, analyse gamma-index 3D (3%/3mm)	12 flacons de gel (10 mL) irradiés entre 1 Gy et 30 Gy, réponse linéaire jusqu'à 20 Gy, dosimétrie relative (normalisation à l'isocentre)	<a href="#">Gustavsson et al. 2003</a> [26]
Polymère (BANG)	Scanner optique ( <i>laser beam</i> )	Plan IMRT, petite tumeur cérébrale (19,8 cm <sup>3</sup> ), dose maximale de 2,2 Gy, linac 21EX (Varian)	Contenant cylindrique (d = 17 cm, h = 12 cm) rempli de gel	Mesures ponctuelles comparées entre gel et CI, différence de dose et DTA entre distributions 2D mesurées par gel, film et planifiées par le TPS	Flacons de gel irradiés jusqu'à 3 Gy, réponse linéaire, dosimétrie relative (normalisation par rapport à deux points du plan de traitement)	<a href="#">Wuu et al. 2006</a> [59]
Polymère (MAGIC)	IRM 1,5 T	Plan IMRT, volume cible en forme de fer à cheval (≈ 8 cm de largeur et hauteur), dose maximale à 2,4 Gy, linac CL 2300C/D (Varian)	Volume cubique de gel (12 x 12 x 9 cm <sup>3</sup> )	Comparaison des courbes isodoses et HDVs, analyse gamma-index 3D (3%/3mm)	Flacons de gel de 50 mL irradiés jusqu'à 40 Gy (dosimétrie relative)	<a href="#">Crescenti et al. 2007</a> [66]

Polymère (MAGIC)	IRM 1,5 T	Plan stéréotaxique, malformations artérioveineuses, dose de 2 Gy prescrite à l'isocentre de chaque volume cible, linac Clinac 2300 CD (Varian)	Volume sphérique de 2 L de gel (d = 16,6 cm) qui représente un fantôme tête	Comparaison des profils de dose et HDVs, analyse gamma-index 2D à l'isocentre (3%/2mm)	Flacons de gel (d = 1,6 cm, h = 13 cm) irradiés jusqu'à 4 Gy, distribution de dose mesurée par gel normalisée à la mesure d'une CI liquide à l'isocentre de chaque volume cible (dosimétrie absolue)	<a href="#">Björeland et al. 2008</a> [57]
FXG	Scanners optiques ( <i>laser beam</i> et <i>cone-beam</i> )	Plan IMRT, tumeur cérébrale, dose de 2 Gy à l'isocentre, linac Clinac 21EX (Varian)	Volume cylindrique de gel (d = 9,6 cm, h = 5,1 cm) placé dans le fantôme tête du RPC	Comparaison des mesures ponctuelles avec les TLDs, analyse gamma-index 2D et 3D (5%/3mm) entre gel, TPS et film	Etalonnage par la méthode de courbe de rendement en profondeur (faisceau d'électrons de 12 MeV), dosimétrie absolue	<a href="#">Babic et al. 2008</a> [34]
PRESAGE	Scanner optique ( <i>laser beam</i> )	Plan IMRT, tumeur cérébrale, dose de prescription de 4 Gy, linac Clinac 21EX (Varian)	Insert cylindrique de PRESAGE placé dans le fantôme tête du RPC	Comparaison des profils de dose et analyse gamma-index 2D (4%/3mm) entre film, PRESAGE et TPS	Réponse en dose mesurée par spectrophotométrie puis conversion de la distribution mesurée par gel en distribution de dose (normalisation dans une région homogène de forte dose du PTV, dosimétrie relative)	<a href="#">Sakhalkar et al. 2009</a> [63]
FXG	Scanner optique ( <i>cone-beam</i> )	Plan IMRT, dose de prescription de 2 Gy, linac Clinac 21iX (Varian)	Cylindre de gel (1 L) placé dans un fantôme tête rempli de cire	Analyse gamma-index 3D (3%/3mm) entre gel et TPS, histogramme des différences de dose entre gel et TPS	Etalonnage par la méthode de courbe de rendement en profondeur (faisceau d'électrons de 12 MeV), dosimétrie absolue	<a href="#">Olding et al. 2010</a> [48]
PRESAGE	Scanner optique ( <i>parallel-beam</i> )	Plans IMRT de six patients, dose de 8 Gy à l'isocentre, linac Novalis (Varian)	Insert cylindrique de PRESAGE (d = 10 cm, h = 12 cm) placé dans le fantôme tête du RPC	Comparaison des courbes isodoses et HDVs, analyse gamma-index 3D (3%/2mm)	Distributions mesurées converties en distributions de dose à l'aide d'un point de mesure absolue déterminée par une CI (réponse en dose linéaire de PRESAGE), dosimétrie absolue	<a href="#">Oldham et al. 2011</a> [62]
Polymère (BANG)	IRM 3 T	Plans IMAT de deux cancers de la prostate, dose de prescription de 1,8 Gy, linac iX (Varian)	Volume cylindrique de gel (d = 15 cm, h = 15 cm)	Comparaison des courbes isodoses et analyse gamma-index 3D (3%/3mm)	10 flacons de gel (d = 1 cm, h = 8 cm) irradiés jusqu'à 4 Gy, normalisation par rapport à une petite région du PTV (dosimétrie relative)	<a href="#">Hayashi et al. 2014</a> [61]

PRESAGE	Scanners optiques ( <i>parallel-beam</i> )	Plans IMRT et VMAT, doses de prescription de 5 Gy et 1,8 Gy, linac Varian	Insert cylindrique de PRESAGE (d = 11 cm, h = 10 cm) dans un fantôme tête	Comparaison des profils de dose entre film, gel et TPS, analyse gamma-index 3D (3%/2mm)	Dosimétrie relative : distribution normalisée dans une région de forte dose du TPS ; dosimétrie absolue : normalisation à la mesure d'une CI dans une région de forte dose	<a href="#">Jackson et al. 2015 [79]</a>
Polymère (N-(3-méthoxypropyl)acrylamide)	Scanner optique ( <i>laser beam</i> )	Plan stéréotaxique, métastase cérébrale, dose maximale de 9,2 Gy	Volume sphérique de gel (d = 16 cm)	Comparaison des profils de dose et courbes isodoses, analyse gamma-index 3D (5%/2mm)	Etalonnage par la méthode à « champs multiples » (dosimétrie absolue)	<a href="#">Awad et al. 2019 [58]</a>

## 1.6 Objectifs de la thèse

Dans cette étude, nous souhaitons mettre en place une méthode de contrôle qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel FXG, associé à une lecture optique sur le scanner Vista16™, pour des applications cliniques en radiothérapie stéréotaxique et dynamique. De ce fait, et au contraire de ce qui a déjà été proposé dans la littérature (voir Section 1.4.2.2), nous souhaitons éviter toute mise à l'échelle des distributions de dose délivrées dans le gel FXG et travailler directement sur une gamme de dose représentative de ces techniques de traitement.

Afin de permettre une mise en place de ces contrôles qualité le plus facilement possible en milieu clinique, il nous apparaît pertinent de pouvoir appliquer notre méthode dosimétrique par gel FXG directement dans des fantômes anthropomorphes commercialisés et déjà largement utilisés par les centres de radiothérapie. Ainsi, le choix des contenants cylindriques du gel FXG devra permettre de les introduire dans ces fantômes : ces contenants devront typiquement présenter des diamètres compris entre 3 cm et 5 cm. De cette manière, l'adoption de cette méthode dosimétrique en milieu clinique pourra venir remplacer ou compléter les contrôles qualité déjà effectués à l'heure actuelle avec d'autres dosimètres. Cette approche n'est pas souvent proposée dans la littérature, où les équipes de recherche ont plutôt tendance à développer spécialement un fantôme anthropomorphe, en utilisant de gros volumes de gel (> 1 L), qui ne sera adapté qu'à leur méthode dosimétrique. Dans d'autres études, un gros volume de gel a été introduit dans un fantôme tête prêté par le RPC auprès des équipes de recherche effectuant des contrôles qualité par dosimétrie par gel [34, 63, 79]. Néanmoins, la configuration du fantôme tête du RPC est assez éloignée de celles des autres fantômes tête commercialisés et utilisés en clinique. Les volumes de gel que l'on utilisera dans le cadre de cette thèse seront donc réduits par rapport à ce que l'on peut trouver dans la littérature, afin de répondre au besoin de mettre en place des contrôles qualité *end-to-end* dans des fantômes anthropomorphes déjà utilisés à l'hôpital. Ces volumes de gel seront de l'ordre de 100 mL.

Pour pouvoir travailler en dosimétrie absolue, nous souhaitons établir la courbe d'étalonnage du gel FXG. Au regard des méthodes d'étalonnage proposées dans la littérature, l'approche « multi-flacons » nous semble être la plus pertinente à utiliser. Il nous faudra donc utiliser des flacons de gel

de même taille et de même forme pour l'étalonnage et les mesures de contrôle qualité, et nous assurer préalablement que la courbe d'étalonnage établie dans les conditions de référence peut être appliquée aux mesures effectuées dans un fantôme anthropomorphe (afin d'éviter toute normalisation des distributions de dose mesurées par rapport au TPS, comme dans [Mann et al. 2017](#) [67]). En raison des dimensions réduites de nos flacons de gel par rapport à ceux utilisés dans la littérature, il ne nous est pas possible d'appliquer les méthodes d'étalonnage à « champs multiples » ou de courbe de rendement en profondeur. Concernant la méthode d'étalonnage de la distribution relative par la mesure de référence par chambre d'ionisation en un point, elle nécessite d'élaborer un nouveau flacon qui permettrait d'y insérer une chambre d'ionisation, ce qui est beaucoup moins simple à mettre en œuvre que la méthode « multi-flacons ».

Lors des contrôles qualité *end-to-end*, les distributions de dose mesurées par gel vont être comparées aux distributions de dose planifiées par le TPS, ainsi qu'à des distributions de dose mesurées par d'autres dosimètres utilisés en clinique pour les contrôles qualité. Ces mesures supplémentaires nous permettraient ainsi d'apprécier les avantages et inconvénients de notre méthode dosimétrique par rapport à ceux de ces dosimètres. L'objectif serait aussi de déterminer les performances dosimétriques de notre méthode (gamme de dose d'utilisation, incertitudes sur la mesure de dose absorbée, taille de voxel des distributions de dose mesurées, etc.) afin d'évaluer son intérêt d'utilisation et de situer ces performances par rapport à celles associées aux méthodes de dosimétrie par gel présentées dans la littérature. Enfin, à notre connaissance, une seule méthode de contrôle qualité 3D *end-to-end* a été mise en œuvre par dosimétrie par gel sur le CyberKnife dans la littérature [58]. Notre méthode dosimétrique pourrait ainsi être utilisée afin de vérifier la bonne délivrance des traitements sur le CyberKnife et d'enrichir la littérature à ce sujet.





# **Chapitre 2 : Caractérisation du gel FXG et validation d'une méthode de double lecture par tomographie optique**

## 2.1 Introduction

Le gel FXG associé à une lecture optique est une méthode dosimétrique prometteuse pour la mesure de distributions de dose en 3D lors de la réalisation de contrôles qualité de plans de traitement de radiothérapie stéréotaxique et dynamique. Néanmoins, elle nécessite d'être adaptée avant de pouvoir être utilisée pour ce type d'application. Ainsi, ce chapitre porte sur l'établissement d'une nouvelle méthode dosimétrique à partir de l'optimisation de la composition du gel FXG, du développement d'une méthode innovante de double lecture optique et de l'évaluation des performances dosimétriques du gel FXG associé à cette méthode de double lecture.

La composition du gel FXG a d'abord été optimisée afin d'envisager l'utilisation de ce gel pour la mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* en radiothérapie stéréotaxique et dynamique. Ensuite, les conditions d'utilisation du scanner optique de reconstruction tomographique Vista16™ ont été déterminées. Pour cela, le temps de chauffe du scanner et la linéarité de la réponse de sa caméra CMOS avec l'intensité lumineuse ont été étudiés, et les paramètres du scanner pour l'acquisition des projections et la reconstruction ont été définis.

Une méthode de double lecture du gel FXG a ensuite été développée au laboratoire, afin d'élargir la gamme de dose pour laquelle la lecture du gel est possible, et ainsi répondre aux besoins de contrôle qualité en radiothérapie stéréotaxique et dynamique. Cette nouvelle méthode dosimétrique a été caractérisée en termes de temps de réaction post-irradiation, d'effets de diffusion ionique, de réponse et de résolution en dose, de phénomène d'auto-oxydation avec et sans irradiation, de seuil de dose et de dépendances en énergie et en débit de dose. Elle a été validée dans le cas simple de mesures de profil de petits champs d'irradiation utilisés en radiothérapie stéréotaxique. La méthode de double lecture a fait l'objet d'un dépôt de brevet en juin 2021 intitulé « Procédé de mesure optique de dosimétrie et dispositif de mesure optique de dosimétrie » (n° FR2106338).

Le bilan d'incertitudes complet sur la mesure de la dose par la méthode dosimétrique que nous avons développée a finalement été dressé. L'estimation des incertitudes pour les mesures de profils de dose absorbée est ici présentée.

Les parties portant sur l'optimisation de la composition du gel FXG, le développement et la caractérisation de la nouvelle méthode de dosimétrie 3D et la validation de la méthode de double lecture ont été publiées dans la revue *Physica Medica* en mars 2022 sous le titre « *Fricke-Xylenol orange-Gelatin gel characterization with dual wavelength cone-beam optical CT scanner for applications in stereotactic and dynamic radiotherapy* » [80].

## 2.2 Préparation du gel FXG et irradiations

Le gel FXG est préparé au laboratoire de chimie de la plateforme DOSEO du LNHB. Il est composé d'eau ultra-pure dé-ionisée (MilliQ, Millipore), de gélatine de porc (Bloom 300, Type A, Sigma-Aldrich), de sel de Mohr (Fluka), d'acide sulfurique (Fluka) et d'orange de xylénol (Acros Organics). La gélatine est dissoute dans l'eau à une température comprise entre 41 °C et 50 °C. La solution obtenue est ensuite acidifiée par l'ajout d'acide sulfurique afin d'atteindre le pH souhaité pour

l'expérience considérée. Le sel de Mohr et l'orange de xylénol sont finalement dissous l'un après l'autre dans la solution. L'homogénéité du mélange est assurée par une agitation magnétique pendant toute la durée de la préparation et en maintenant la température proche de 45 °C. La solution de gel FXG est enfin versée dans différents contenants, selon l'application et la lecture envisagées (Figure 2.1) :

- i) Des cuves en PMMA (PolyMéthAcrylate de Méthyle) de trajet optique de 1 cm pour des mesures par spectrophotométrie,
- ii) Des flacons cylindriques en Teflon-FEP (*Fluorinated Ethylene Propylene*) de 3,9 cm de diamètre et 6,3 cm de hauteur pour une lecture par scanner optique. Ces dimensions ont été sélectionnées pour correspondre aux dimensions (entre 3 et 5 cm de diamètre) des inserts dans les fantômes anthropomorphes commercialisés et utilisés en clinique pour le contrôle qualité en radiothérapie stéréotaxique et dynamique. Le matériau des flacons a en outre été sélectionné pour son indice de réfraction (1,35) proche de celui du gel FXG à 590 nm (1,345) [81].

Une fois remplis, les contenants sont fermés en s'assurant préalablement qu'un maximum de bulles d'air a été évacué. Ils sont ensuite laissés à température ambiante au moins 15 minutes afin d'être refroidis. Puis ils sont stockés plusieurs heures dans un réfrigérateur à 6 °C pour gélifier. Les échantillons de gel sont toujours préparés la veille de leur irradiation. Ils sont placés dans la salle d'irradiation quelques heures avant d'être irradiés pour être thermiquement stables. Un bain de gel est préparé pour chaque expérience.



**Figure 2.1 :** (a) Cuves spectrophotométriques en PMMA et (b) flacons cylindriques en Teflon-FEP remplis de gel FXG et irradiés à des doses absorbées allant jusqu'à 16 Gy.

Les irradiations des cuves et des flacons de gel FXG ont été réalisées sur l'accélérateur médical TrueBeam (*Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA*) de la plateforme DOSEO, dans les faisceaux primaires du LNHB. Elles ont été effectuées dans les conditions de référence du TRS 398 (voir Section 1.2.1.3), dans une cuve à eau de dimensions 30 x 30 x 30 cm<sup>3</sup>, avec un faisceau d'irradiation de photons de 6 MV WFF (avec filtre égalisateur) et un débit de dose de 400 UM.min<sup>-1</sup>, sauf indication contraire. Les dosimètres de gel ont été irradiés dans la gamme de dose absorbée [0,05 ; 22] Gy.

### 2.3 Optimisation de la composition du gel FXG pour la mesure de dose absorbée en radiothérapie stéréotaxique et dynamique

La composition du gel FXG a été optimisée afin d'envisager son utilisation comme dosimètre pour le contrôle qualité en trois dimensions de traitements de radiothérapie stéréotaxique et dynamique. L'objectif de cette optimisation était d'obtenir la composition de gel la plus sensible possible, avec une réponse en dose qui soit linéaire sur une gamme de dose absorbée correspondant aux applications ciblées. La sensibilité du gel a été définie comme la pente de sa droite de réponse en dose pour la gamme de dose étudiée [82]. Cette étude a été menée à l'aide du spectrophotomètre UV-Visible Cintra 4040 de GBC Scientific (Figure 2.2) disponible au laboratoire de chimie, afin d'obtenir des mesures ponctuelles, rapides et précises. La lecture optique des cuves en PMMA a été effectuée à 590 nm, cette longueur d'onde étant très proche du pic d'absorption du complexe XO-Fe(III). Des variations de coefficient d'atténuation optique ( $\text{cm}^{-1}$ ) ont été calculées à partir des mesures spectrophotométriques :

$$\Delta\mu = \frac{\Delta A \times \ln(10)}{l} \quad (2.1)$$

avec  $\Delta A$  la différence d'absorbance entre la cuve irradiée et une cuve non irradiée et  $l = 1 \text{ cm}$  le trajet optique des cuves. Pour chaque cuve irradiée, 10 mesures d'absorbance ont été effectuées et moyennées. Les barres d'incertitude dans les graphes suivants (pour une lecture spectrophotométrique) correspondent aux écart-types de distribution des valeurs de variation de coefficient d'atténuation optique. Par la suite, les variations de coefficient d'atténuation optique sont appelées simplement « atténuation optique ».

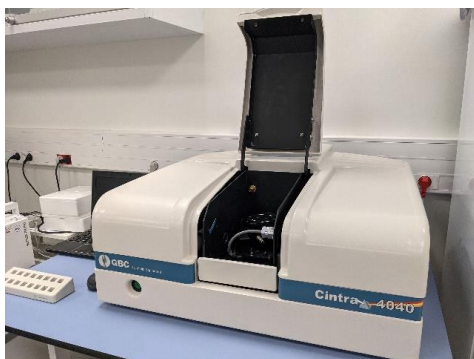


Figure 2.2 : Spectrophotomètre UV-Visible Cintra 4040 (GBC Scientific) disponible au laboratoire de chimie de la plateforme DOSEO.

L'influence de chaque constituant dans la composition du gel FXG a été étudiée en faisant varier indépendamment leur concentration. Les différentes concentrations et valeurs de pH du gel pour chaque expérience sont reportées dans le Tableau 2.1, ainsi que le nombre de bains de gel utilisés pour chaque expérience. Les résultats de ces expériences ont permis de déterminer les concentrations optimales de chaque constituant du gel et la valeur optimale de pH. Cette composition optimisée a ensuite été utilisée pour la suite de notre étude.

**Tableau 2.1 :** Concentrations des constituants et valeurs de pH du gel FXG utilisées pour les expériences portant sur l'optimisation de la composition du gel FXG ( $1 \text{ mM} = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ). Le nombre de bains de gel FXG pour chaque expérience est reporté dans la dernière colonne du tableau.

	Concentration en gélatine (% en masse)	pH	Concentration en sel de Mohr (mM)	Concentration en orange de xylénol (mM)	Nombre de bains
Expérience n°1	5	<b>0,5 – 3,5</b>	0,3	0,04	10
Expérience n°2	<b>4 – 6</b>	1,6	0,3	0,04	3
Expérience n°3	5	1,6	0,3	<b>0,04 – 0,13</b>	7
Expérience n°4	5	1,6	<b>0,3 – 0,6</b>	0,11	4

### 2.3.1 Influence du pH

Les courbes de réponse en dose pour chaque bain de gel en fonction du pH sur la gamme de dose absorbée [1 ; 14] Gy sont représentées dans la [Figure 2.3 \(a\)](#). Le gel est sensible pour des valeurs de pH comprises entre 1,0 et 2,5. Cependant, les meilleures sensibilités sur la gamme de dose la plus large, ici de 1 Gy à 6 Gy, ont été obtenues pour des valeurs de pH comprises entre 1,5 et 1,9. Une différence maximale de 7,0 % est observée entre les pentes pour cette gamme de pH ([Figure 2.3 \(b\)](#)).

Pour des valeurs de pH élevées ( $\geq 3$ ), l'auto-oxydation de la totalité des ions  $\text{Fe}^{2+}$  contenus dans le gel semble s'être produite puisque les bains de gel étaient déjà de couleur violette avant d'avoir été irradiés, ce qui explique les courbes plates obtenues pour les valeurs de pH 3,0 et 3,5. D'un autre côté, pour de fortes concentrations d'acide sulfurique ( $\text{pH} < 1,5$ ), les complexes XO-Fe(III) peuvent se dissocier et les molécules d'orange de xylénol vont se lier de préférence avec les ions  $\text{H}^+$  au lieu des ions  $\text{Fe}^{3+}$  [83], ce qui est particulièrement visible dans le cas de la réponse en dose obtenue à la valeur de pH 0,55 où une courbe plate est observée.

### 2.3.2 Influence de la gélatine

Les sensibilités obtenues à partir des régressions linéaires effectuées sur une gamme de dose allant jusqu'à 6 Gy et les valeurs d'absorbance initiale de cuves non irradiées, pour des concentrations en gélatine comprises entre 4 et 6 % en masse, sont reportées dans le [Tableau 2.2](#). Les valeurs de sensibilité ne changent pas significativement avec la concentration en gélatine, mais les valeurs d'absorbance initiale augmentent, ce qui rend le gel moins transparent. Une concentration de 5 % en masse est donc sélectionnée afin d'obtenir une transparence suffisante du gel pour permettre sa lecture optique tout en limitant la diffusion ionique [84].

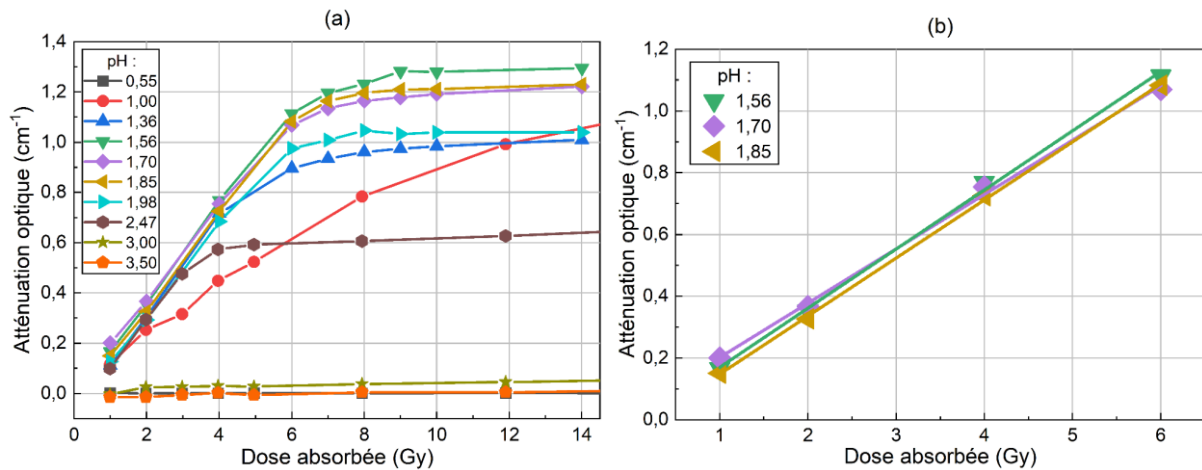


Figure 2.3 : (a) Courbes de réponse en dose du gel FXG jusqu'à 14 Gy pour différentes valeurs de pH comprises entre 0,5 et 3,5. Le reste de la composition du gel est de 5 % en masse de gélatine, 0,3 mM de sel de Mohr et 0,04 mM d'orange de xylénol. Les barres d'incertitude sont plus petites que la taille des symboles. (b) Régressions linéaires sur la gamme de dose [1 ; 6] Gy pour les valeurs de pH 1,56, 1,70 et 1,85.

Tableau 2.2 : Sensibilités sur une gamme de dose allant jusqu'à 6 Gy et valeurs d'absorbance initiale pour des concentrations en gélatine de 4, 5 et 6 % en masse. Le reste de la composition du gel est un pH de 1,6, 0,3 mM de sel de Mohr et 0,04 mM d'orange de xylénol (s.u. = sans unité).

Concentration en gélatine (% en masse)	Sensibilité (cm <sup>-1</sup> .Gy <sup>-1</sup> )	Absorbance initiale (s.u.)
4	0,172 ± 0,013	0,147 ± 0,001
5	0,169 ± 0,013	0,164 ± 0,001
6	0,167 ± 0,007	0,167 ± 0,001

### 2.3.3 Influence de l'orange de xylénol

Les réponses en dose du gel FXG pour différentes concentrations d'orange de xylénol, allant de 0,04 mM à 0,13 mM, sont représentées dans la Figure 2.4 (a). La réponse du gel est linéaire sur une plus large gamme de dose lorsque la concentration en orange de xylénol augmente, ce que l'on peut aussi voir avec les valeurs  $D_{\max}$  reportées dans la Figure 2.4 (b) qui représentent la dose maximale de la gamme de dose pour laquelle la réponse du gel est linéaire. Néanmoins, la sensibilité du gel diminue pour des concentrations d'orange de xylénol qui augmentent. Ces variations restent cependant faibles sur la gamme de concentration étudiée, de 7,4 % maximum. Une concentration de 0,09 mM a finalement été sélectionnée afin d'obtenir une réponse en dose du gel qui soit linéaire et la plus sensible possible pour des doses allant jusqu'à 10 Gy, ce qui correspond à une gamme classiquement utilisée en clinique pour la radiothérapie stéréotaxique et dynamique.

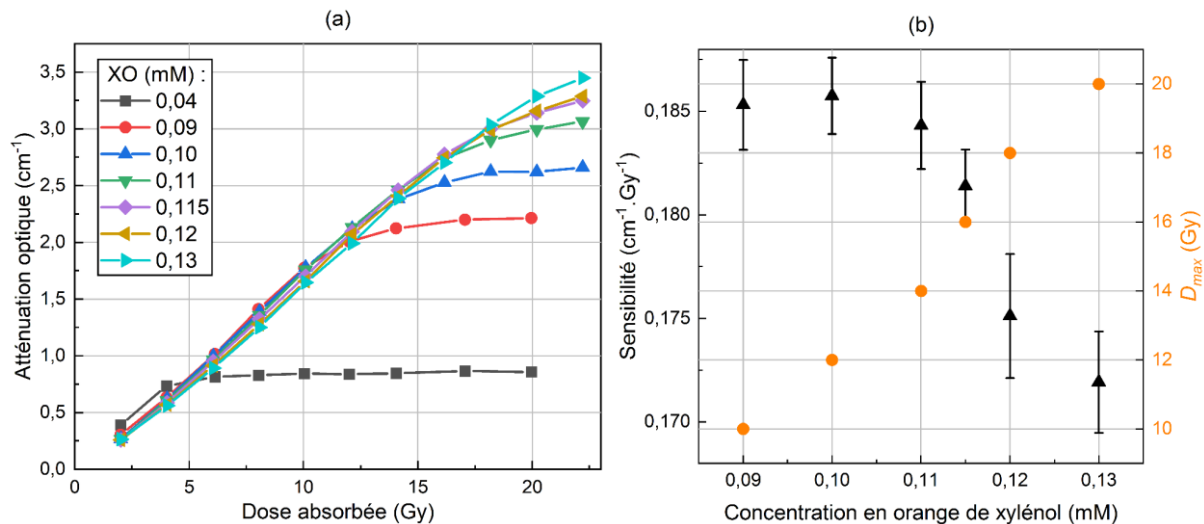


Figure 2.4 : (a) Courbes de réponse en dose sur la gamme de dose [2 ; 22] Gy pour des concentrations en orange de xylénol comprises entre 0,04 mM et 0,13 mM. Le reste de la composition du gel est de 5 % en masse de gélatine, un pH de 1,6 et 0,3 mM de sel de Mohr. Les barres d'incertitude sont plus petites que la taille des symboles. (b) Sensibilité de la réponse en dose linéaire du gel (triangles en noir) et dose maximale de la gamme de dose pour laquelle la réponse du gel est linéaire (cercles en orange).

### 2.3.4 Influence du sel de Mohr

L'influence de la concentration en ions Fe<sup>2+</sup> sur la réponse en dose du gel FXG est représentée dans la Figure 2.5 (a). La gamme de dose sur laquelle la réponse du gel est linéaire est similaire pour les quatre concentrations de sel de Mohr considérées, soit comprise entre 2 Gy et 14 Gy. Les sensibilités calculées sur cette gamme de dose (Figure 2.5 (b)) n'ont pas permis de mettre en évidence un quelconque effet de la concentration en ions Fe<sup>2+</sup> sur celles-ci. Cependant, la concentration la plus faible, 0,3 mM, a été choisie, car le taux d'auto-oxydation des ions Fe<sup>2+</sup> est connu pour être proportionnel au carré de la concentration en ions Fe<sup>2+</sup> dans la composition du gel, ce qui résulte en une stabilité réduite du gel dans le temps pour les plus fortes concentrations en ions Fe<sup>2+</sup> [45].

### 2.3.5 Composition finale du gel FXG

La composition finale du gel FXG que nous avons sélectionnée est de 5 % en masse de gélatine, un pH de 1,6, 0,3 mM de sel de Mohr et 0,09 mM d'orange de xylénol. Le principal paramètre qui a été modifié dans cette étude, comparé aux compositions de gel FXG présentées dans la littérature, est la concentration d'orange de xylénol, qui était fréquemment de 0,05 mM pour des applications en radiothérapie stéréotaxique et dynamique [34, 48, 50, 85]. Ce changement permet d'obtenir une réponse en dose du gel linéaire jusqu'à 10 Gy, alors que cette dernière n'allait que jusqu'à 4 Gy pour ces publications. Une concentration de 0,1 mM a toutefois été utilisée dans d'autres publications (voir Section 1.4.2.1), mais aucune application en radiothérapie stéréotaxique ou dynamique n'y était étudiée [42, 86, 87].

Nous avons aussi préféré travailler en termes de pH plutôt que de concentration en acide sulfurique, à l'inverse de ce qui est couramment effectué dans la littérature. Ce choix s'est fait pour des raisons de praticité, car nous disposons d'un pH-mètre au laboratoire. Dans les faits, la gamme de valeur de pH que nous avons retenue correspond à une concentration en acide sulfurique d'environ 25 mM. Nous avons aussi supposé qu'une meilleure reproductibilité sur la préparation du gel était obtenue en raisonnant en termes de pH, mais il s'avère que la solution de gel dégrade assez rapidement la sonde du pH-mètre en raison de sa viscosité. Cette sonde doit ainsi être changée tous les ans environ.

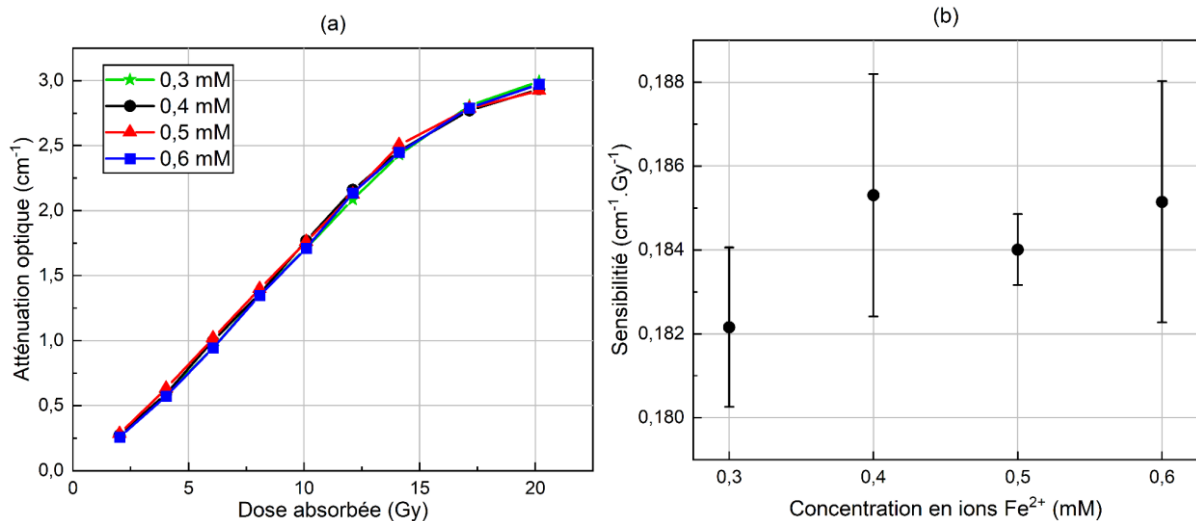


Figure 2.5 : (a) Courbes de réponse en dose pour des concentrations en sel de Mohr comprises entre 0,3 mM et 0,6 mM sur la gamme de dose [2 ; 20] Gy. Le reste de la composition du gel est de 5 % en masse de gélatine, un pH de 1,6 et 0,11 mM d'orange de xylénol. Les barres d'incertitude sont plus petites que la taille des symboles. (b) Sensibilité des courbes de réponse sur [2 ; 14] Gy en fonction de la concentration en ions Fe<sup>2+</sup>.

## 2.4 Intérêt d'utilisation d'une méthode de double lecture optique

L'optimisation de la composition du gel FXG par lecture spectrophotométrique a permis d'obtenir une réponse en dose du gel linéaire jusqu'à 10 Gy. Cependant, lorsque les flacons en Teflon-FEP remplis de gel FXG sont lus à 590 nm sur le scanner optique de reconstruction tomographique Vista16™, c'est-à-dire à une longueur d'onde proche du pic d'absorption du complexe XO-Fe(III), nous avons pu observer que le gel devenait trop opaque pour être lu correctement lorsqu'il était irradié à des doses supérieures à 5 Gy. Ce phénomène se produit à cause de la différence de contraste qui devient trop importante entre le gel et le *matching liquid* du scanner dans lequel le flacon est plongé lors de sa lecture. La caméra CMOS du scanner optique n'est alors plus capable de mesurer les atténuations optiques associées à des flacons de gel irradiés à des doses supérieures à 5 Gy et l'on parle de saturation en atténuation optique. La seule optimisation de la composition du gel FXG ne suffit donc pas à répondre aux besoins de la radiothérapie stéréotaxique et dynamique en termes de gamme de dose d'utilisation.



Ainsi, au laboratoire, nous avons développé une méthode de double lecture du gel FXG sur le scanner optique. Cette méthode consiste à effectuer une première lecture à la longueur d'onde 590 nm pour l'évaluation des faibles doses et une seconde lecture à la longueur d'onde 633 nm pour l'évaluation des fortes doses. Cette deuxième longueur d'onde rend la lecture de flacons de gel irradiés à des doses plus élevées possible car l'absorption du gel est moins importante à cette longueur d'onde qu'à 590 nm (cette longueur d'onde se situant à la marge du pic d'absorption), ce qui rend la différence de contraste moins importante entre le flacon de gel et le *matching liquid*. La Figure 2.6 représente des spectres d'absorbance, mesurés par spectrophotométrie, du gel FXG exposé à des doses allant jusqu'à 10 Gy sur la gamme de longueur d'onde [300 ; 750] nm. On peut observer la formation du pic d'absorption du complexe XO-Fe(III) vers 585 nm et les positions des lectures du gel à 590 nm et 633 nm par rapport à ce pic.

Les travaux présentés par la suite décrivent les paramètres et les conditions d'utilisation du scanner optique Vista16™ lorsque les deux longueurs d'onde de lecture sont utilisées afin de mettre en place notre méthode de double lecture.

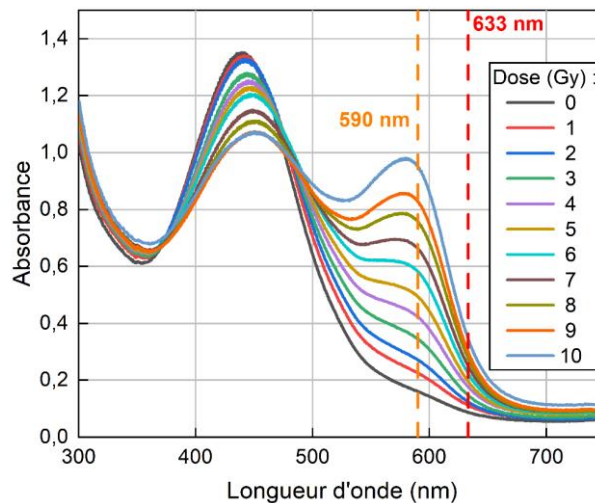


Figure 2.6 : Spectres d'absorbance du gel FXG pour des cuves irradiées jusqu'à 10 Gy. La composition du gel FXG est de 5 % en masse de gélatine, un pH de 1,6, 0,3 mM de sel de Mohr et 0,09 mM d'orange de xylénol.

## 2.5 Paramètres et conditions d'utilisation du scanner optique Vista16™

Pour le développement de la méthode de double lecture optique des flacons de gel FXG, deux sources de lumière ont été utilisées, l'une émettant à 590 nm et l'autre à 633 nm. Cet appareil a donc été caractérisé avec ces deux sources de lumière afin d'en déterminer les conditions optimales d'utilisation.

### 2.5.1 Temps de chauffe

Après avoir mis en fonctionnement le scanner optique, la source lumineuse et la caméra CMOS du scanner peuvent fournir une intensité lumineuse et une réponse instables dans le temps, dues à des effets thermiques. Il est donc important de connaître le temps de chauffe de l'appareil avant de l'utiliser. Dans la littérature, un temps de chauffe du scanner optique Vista™ (ancienne version du Vista16™) de deux heures est recommandé pour que l'intensité lumineuse de la source soit stable dans le temps [81, 88]. Les auteurs ont évalué ce temps de chauffe à l'aide d'une photodiode qui a permis l'acquisition de l'intensité lumineuse des LEDs en fonction du temps.

Le temps de chauffe du scanner optique Vista16™, dans son ensemble (source lumineuse et caméra allumées), a été étudié au laboratoire en mesurant directement les valeurs de pixel ( $2^{16}$  valeurs de gris possibles en unité arbitraire (u.a.), soit 65536 u.a.) dans les projections acquises par la caméra en fonction du temps. Les projections de la lumière traversant l'aquarium vide du scanner ont été acquises sur une durée de trois heures. Une région d'intérêt (ROI) centrale de 45 x 45 pixels a été sélectionnée dans chaque projection, fournissant une valeur moyenne de pixel et un écart-type associé. Le traitement des données a été effectué sur le logiciel ImageJ. La Figure 2.7 représente les valeurs moyennes de pixel de chaque ROI en fonction du temps pour les deux sources lumineuses émettant à 590 nm et 633 nm. On observe que ces valeurs diminuent jusqu'à atteindre un palier vers 2 h 15 de temps de chauffe, quelle que soit la longueur d'onde étudiée. Ce temps de chauffe est proche de celui qui avait été obtenu dans la littérature. Le scanner optique Vista16™ est ainsi allumé au moins 2 h 15 avant toute utilisation au laboratoire.

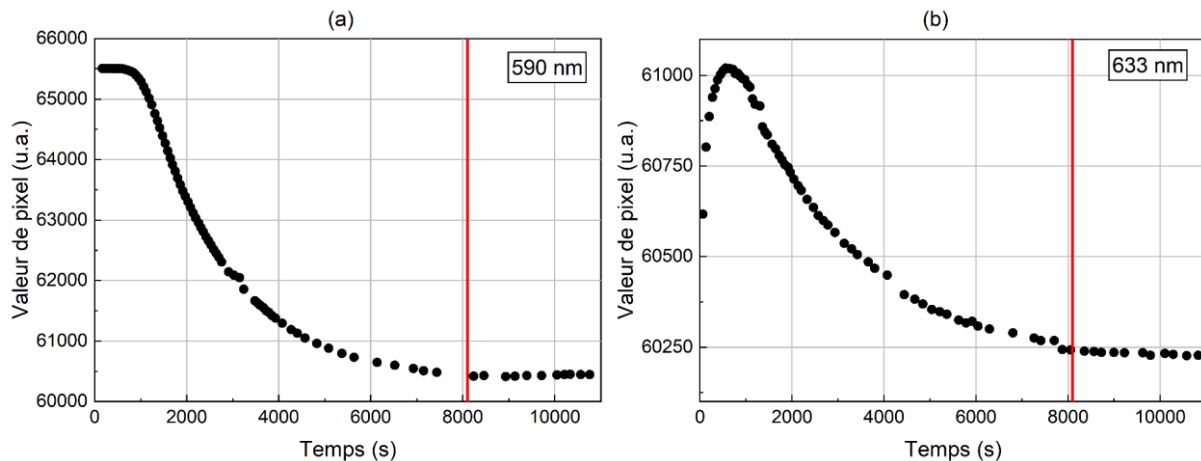
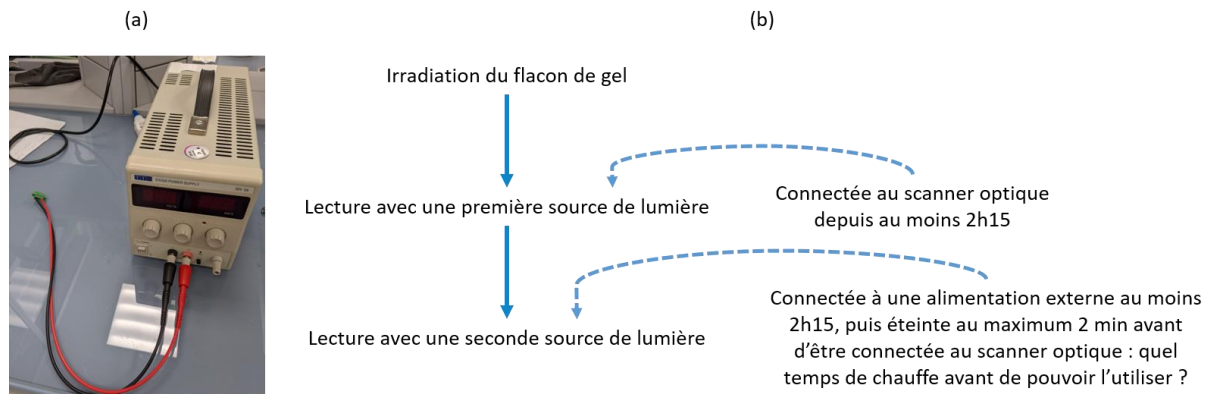


Figure 2.7 : Valeurs moyennes de pixel dans une ROI au centre des projections acquises en fonction du temps pour les sources lumineuses émettant à (a) 590 nm et (b) 633 nm. La ligne rouge correspond au temps de chauffe déterminé à 2 h 15.

Dans le cadre de la mise en place de notre méthode de double lecture, nous nous sommes intéressés au gain de temps que pouvait apporter l'allumage des sources de lumière par une alimentation externe avant qu'elles ne soient connectées au scanner optique (Figure 2.8 (a)). En effet, la méthode de double lecture proposée implique une lecture avec une première source de lumière, puis une seconde avec une deuxième source de lumière. Le temps de chauffe cumulé des deux sources serait alors de 4 h 30 sur le scanner optique. De ce fait, la connexion de la seconde source de lumière

à une alimentation externe (à une même tension et à une même intensité de courant que celles du scanner optique), pendant l'utilisation de la première source sur le scanner optique, devrait permettre de réduire ce temps. En pratique, la seconde source de lumière est branchée au moins 2 h 15 sur l'alimentation externe, puis est débranchée pour être connectée au scanner optique. Elle est alors éteinte au maximum 2 min. Un schéma de principe reprenant les temps de chauffe de chaque source de lumière est présenté dans la [Figure 2.8 \(b\)](#). Le temps de chauffe des deux sources de lumière émettant à 590 nm et 633 nm sur le scanner optique a ainsi été étudié lorsqu'elles avaient préalablement été allumées sur l'alimentation externe.



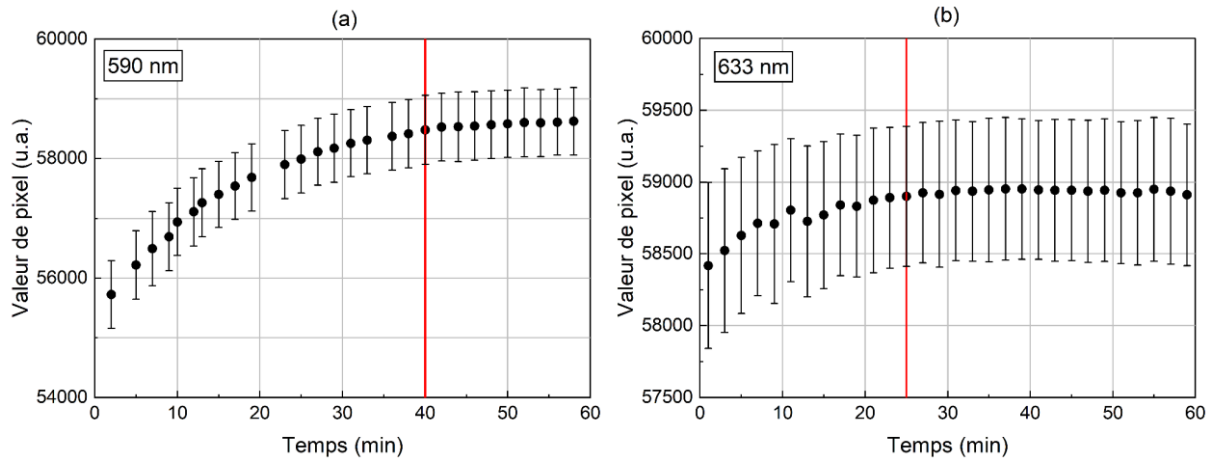
**Figure 2.8 :** (a) Alimentation électrique externe sur laquelle est branchée la source de lumière émettant à 590 nm ou à 633 nm afin d'être préchauffée avant son utilisation sur le scanner optique. (b) Schéma représentant le principe de la méthode de double lecture et les temps de chauffe des sources de lumière.

La [Figure 2.9](#) représente les valeurs moyennes de pixel de chaque ROI (45 x 45 pixels) au centre des projections acquises en fonction du temps pour les sources lumineuses émettant à 590 nm et 633 nm. Il apparaît que ce temps de chauffe est de 25 min pour la source émettant à 633 nm, et de 40 min pour celle émettant à 590 nm. Alors que les sources lumineuses sont préalablement branchées à une alimentation externe pendant au moins 2 h 15, leur temps de chauffe une fois connectées au scanner reste néanmoins assez conséquent. Cela est certainement dû au fait que l'environnement thermique des LEDs diffère lorsque la source lumineuse est branchée à une alimentation externe dans le laboratoire de chimie ou lorsqu'elle est placée sous le capot du scanner optique.

### 2.5.2 Réponse de la caméra à l'intensité lumineuse

Dans cette étude, la gamme de valeurs de pixel sur laquelle la réponse de la caméra du scanner optique est proportionnelle à l'intensité lumineuse a été mesurée, afin de connaître les conditions d'application du calcul de l'atténuation optique. La gamme de valeurs de pixel étudiée correspond à  $2^{16}$  valeurs de gris, soit de 1 à 65536 u.a.. La réponse de la caméra CMOS à l'intensité lumineuse peut être évaluée en faisant varier l'intensité de la source de lumière arrivant sur la caméra, tout en gardant le temps d'exposition de la caméra et sa taille d'ouverture constants. Mais il est compliqué, en pratique, de faire varier l'intensité lumineuse d'une source de lumière. A la place, et d'après la loi de réciprocité (qui est validée pour les caméras CCD et CMOS), nous avons fait varier le temps d'exposition

de la caméra, tout en gardant l'intensité lumineuse des LEDs et la taille d'ouverture de la caméra constantes [88].



**Figure 2.9 :** Valeurs de pixel dans une ROI au centre des projections acquises en fonction du temps pour les sources lumineuses émettant à (a) 590 nm et (b) 633 nm, après avoir débranché la source lumineuse d'une alimentation externe et l'avoir connectée au scanner optique (source éteinte au maximum 2 min). La ligne rouge correspond au temps de chauffe requis avant d'utiliser la source de lumière sur le scanner optique (40 min à 590 nm et 25 min à 633 nm).

Cette étude a été effectuée pour les deux sources lumineuses émettant à 590 nm et 633 nm. Les résultats étant similaires pour les deux longueurs d'onde, seuls les résultats obtenus pour l'une des deux sources de lumière, ici à 633 nm, sont présentés. Une image noire, correspondant à l'acquisition d'une projection avec la source de lumière éteinte, est soustraite à toutes les projections pour un même temps d'exposition. Le temps d'exposition minimal de la caméra CMOS autorisé par le scanner et son logiciel étant de 1 ms, les valeurs de pixel mesurées n'ont pu descendre que jusqu'à 17000 u.a. lorsque l'aquarium du scanner était vide. Ce dernier a alors été rempli d'eau et un colorant a été ajouté, le *Blue Patent VF*, de telle sorte que des valeurs de pixel descendant jusqu'à 1000 u.a. pouvaient être mesurées. Les temps d'exposition de la caméra étaient compris entre 1 ms et 63 ms, pour des valeurs de pixel allant de 1000 à 65536 u.a..

Pour chaque projection, une région d'intérêt de 45 x 45 pixels a été sélectionnée en son centre. La valeur moyenne de pixel et l'écart-type de la distribution associée ont été relevés. Le traitement d'images est effectué sur le logiciel ImageJ. Les valeurs obtenues en fonction du temps d'exposition de la caméra sont reportées en [Figure 2.10 \(a\)](#). Une régression linéaire a été appliquée jusqu'à 55 ms, donnant l'équation  $PR = 1118 \times t + 108$  avec  $PR$  la valeur moyenne de pixel mesurée ( $PR$  pour *Pixel Response*) en u.a. et  $t$  le temps d'exposition en ms, avec le coefficient de corrélation  $R^2 = 0,9998$ . On observe que la réponse de la caméra est linéaire jusqu'aux valeurs de pixel mesurées les plus faibles ([Figure 2.10 \(b\)](#)). Cependant, au-dessus de 59000 u.a., la réponse de la caméra sature et n'est donc plus linéaire ([Figure 2.10 \(c\)](#)). La caméra CMOS présente ainsi une réponse linéaire à l'intensité lumineuse sur la gamme de valeurs de pixel d'au moins [1000 ; 59000] u.a..

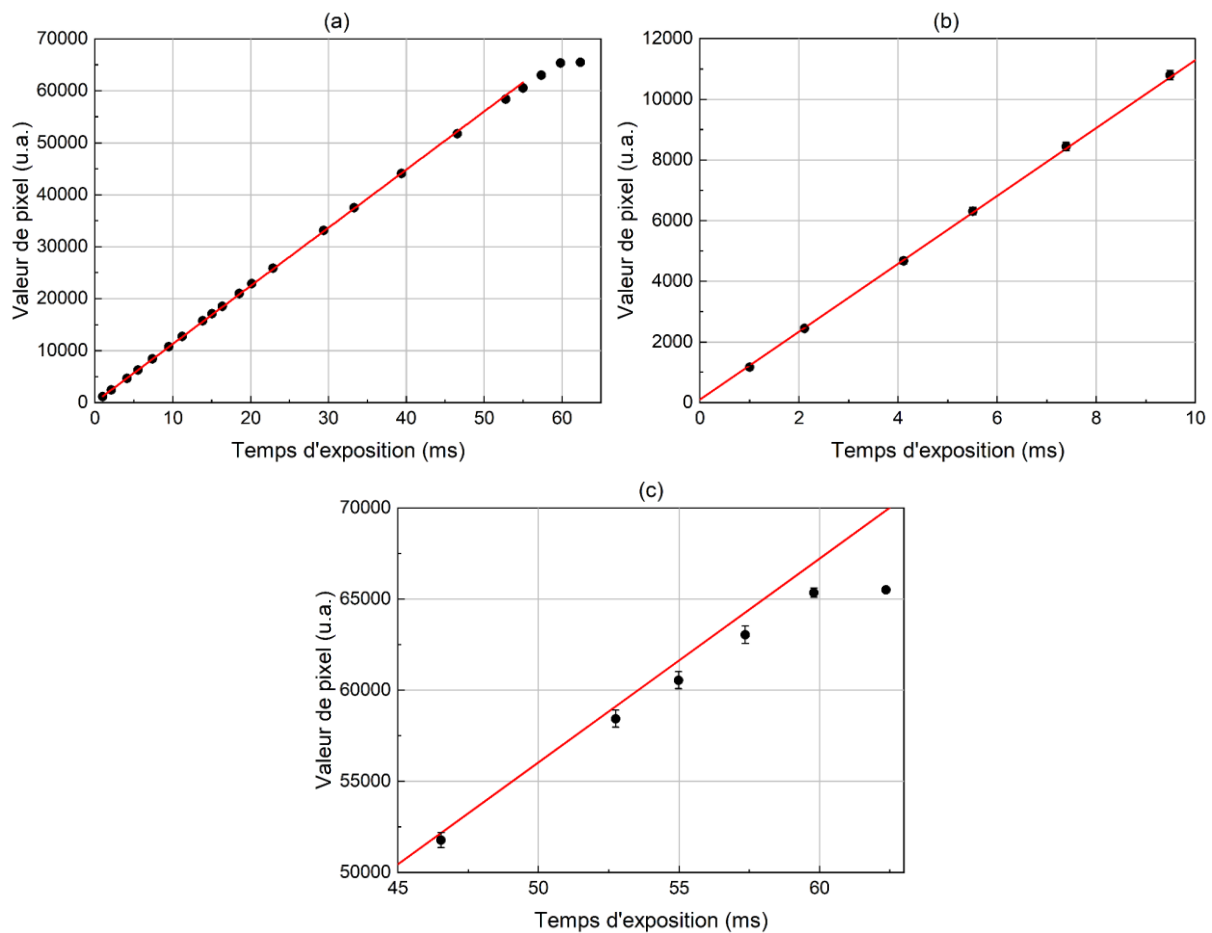


Figure 2.10 : (a) Valeurs de pixel et régression linéaire en fonction du temps d'exposition de la caméra du scanner optique à 633 nm. (b) Agrandissement des régions en-dessous de 12000 u.a. et (c) au-dessus de 50000 u.a..

De cette gamme de valeurs de pixel peut être déduite la gamme d'atténuation optique pour laquelle la réponse en dose de la caméra du scanner est linéaire. En effet, l'atténuation optique est donnée par l'expression :

$$\Delta\mu = -\frac{1}{d} \times \ln\left(\frac{I}{I_0}\right) \quad (2.2)$$

Ainsi, en considérant  $d = 3,9$  cm le diamètre des flacons de gel et  $I_0$  et  $I$  les valeurs de pixel maximale et minimale mesurées précédemment, la valeur maximale de  $\Delta\mu$  est  $1,04$   $\text{cm}^{-1}$ . Par conséquent, pour rester dans la gamme de linéarité de la caméra du scanner optique, les gels dosimétriques scannés ne devront pas présenter une atténuation optique supérieure à cette limite, entre avant et après leur irradiation. Mais en pratique, cette limite ne peut pas être atteinte lors de la lecture d'un flacon de gel car la valeur de pixel maximale sélectionnée par la caméra,  $I_0$ , est prise dans la région du *matching liquid* et non pas dans le flacon, car le *matching liquid* atténue beaucoup moins la lumière que le flacon. En tenant compte de cela, la valeur maximale d'atténuation optique des gels se situe plutôt vers  $0,7$   $\text{cm}^{-1}$ . Au-dessus de cette valeur, le flacon de gel absorbe alors trop la lumière et entraîne donc la saturation en atténuation optique du scanner. Dans nos expériences, nous avons donc étudié des valeurs d'atténuation optique comprises entre 0 et  $0,7$   $\text{cm}^{-1}$ .

## 2.5.3 Paramètres d'utilisation

### 2.5.3.1 Temps d'attente avant utilisation

Les études précédemment menées sur le scanner optique Vista16™ nous ont permis de prendre en main cet appareil de mesure et d'évaluer les temps d'attente minimaux avant toute utilisation du scanner. Ces recommandations d'utilisation sont regroupées dans le [Tableau 2.3](#).

**Tableau 2.3** : Paramètres étudiés sur le scanner optique Vista16™ et temps d'attente recommandés.

Paramètre du scanner	Recommandation
Temps de chauffe initial	2 h 15
Changement de source 590 nm → 633 nm	Temps d'attente de 25 min
Changement de source 633 nm → 590 nm	Temps d'attente de 40 min

### 2.5.3.2 Paramètres pour l'acquisition et la reconstruction

Les paramètres d'acquisition des projections et de reconstruction des flacons de gel sur le scanner optique Vista16™ sont définis dans cette section et ont été utilisés dans le reste de notre étude, sauf indication contraire. Un scan de référence (*reference scan*) de chaque dosimètre avant irradiation et un scan après irradiation (*data scan*) de 2000 projections chacun ont été acquis à chaque longueur d'onde d'étude. Cela correspond au nombre maximal de projections qui peuvent être acquises avec le scanner optique et le logiciel VistaScan associé. L'algorithme FDK et un filtre de Hamming ont été appliqués pour la reconstruction avec des voxels de dimensions 0,5 x 0,5 x 0,5 mm<sup>3</sup>, d'après ce qui est habituellement effectué dans la littérature [89]. Le *matching liquid* contenu dans l'aquarium du scanner est un mélange de 10 % en masse de propylène glycol et 90 % en masse d'eau dé-ionisée pour une bonne correspondance entre les indices de réfraction du gel FXG, du matériau des flacons (Teflon-FEP) et du *matching liquid* [81]. Enfin, un petit marquage au ruban adhésif a été placé en haut et sur l'une des jointures de tous les flacons afin de repositionner chaque flacon de gel à la même position lors de l'acquisition de ses *reference* et *data scans* ([Figure 2.11](#)).



**Figure 2.11** : Marquage au ruban adhésif placé sur chaque flacon en Teflon-FEP afin de permettre un bon repositionnement du flacon entre les acquisitions des *reference* et *data scans*.

## 2.6 Développement et caractérisation d'une méthode de dosimétrie 3D par gel FXG et double lecture optique

Le gel FXG associé à une lecture par scanner optique a déjà été utilisé dans la littérature pour la mesure de distributions de dose en 3D. Cependant, son utilisation était restreinte à une gamme de dose ne dépassant pas 4 Gy [34, 50, 90]. L'optimisation de la composition de ce gel a déjà permis d'obtenir une réponse en dose du gel sensible et linéaire jusqu'à 10 Gy, mais elle doit maintenant être accompagnée d'un travail sur la méthode de lecture associée, afin que cette gamme de dose puisse être effectivement lue par le scanner optique. Une méthode innovante de double lecture a ainsi été mise en œuvre au LNHb afin de répondre à cette problématique.

Les performances dosimétriques du gel FXG associé à cette méthode de double lecture mise en place sur le scanner optique Vista16™ ont été étudiées afin d'en évaluer l'intérêt pour des applications en radiothérapie stéréotaxique et dynamique. Cette méthode dosimétrique a ainsi été caractérisée en termes de temps de réaction post-irradiation, de diffusion ionique des ions  $\text{Fe}^{3+}$  dans la matrice de gel, de réponse et de résolution en dose, d'auto-oxydation, de seuil de dose et de dépendances en énergie et en débit de dose.

### 2.6.1 Temps de réaction

Afin de lire les flacons de gel FXG seulement lorsque leur réponse est stable dans le temps, une étude a été menée pour évaluer le temps minimal requis pour que les réactions radio-induites se produisant dans le gel FXG soient terminées. Des cuves irradiées à 2 Gy, 5 Gy et 10 Gy ont été lues à plusieurs reprises, pendant deux heures, par spectrophotométrie à 590 nm. L'absorbance mesurée dans une cuve non irradiée a été systématiquement soustraite, en faisant l'hypothèse que l'auto-oxydation des ions  $\text{Fe}^{2+}$  se produit de la même manière pour des cuves irradiées et non irradiées.

L'atténuation optique mesurée pour les trois cuves est représentée dans la [Figure 2.12](#). Cette atténuation augmente rapidement pour les trois cuves jusqu'à 20 min après leur irradiation, puis se stabilise jusqu'à au moins 2 h. Dans l'intervalle de temps [20 ; 120] min, des augmentations de l'atténuation de  $0,0026 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (1,02 %·h<sup>-1</sup>) et de  $0,0072 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (0,91 %·h<sup>-1</sup>) ont été mesurées pour les gels irradiés à 2 Gy et 5 Gy respectivement, alors qu'aucune augmentation n'a été relevée à 10 Gy. Cette élévation de l'atténuation à 2 Gy et 5 Gy peut provenir de deux sources : soit des réactions chimiques radio-induites mineures se produisent encore après 20 min d'attente post-irradiation, soit le taux d'auto-oxydation n'est pas le même pour une cuve de gel irradiée et une cuve non irradiée. Ce phénomène n'a pas été observé pour l'irradiation à 10 Gy car il ne devait pas rester suffisamment d'orange de xylénol dans le gel après l'irradiation pour permettre la formation du complexe XO-Fe(III) avec les ions  $\text{Fe}^{3+}$  obtenus par auto-oxydation des ions  $\text{Fe}^{2+}$ . Pour rappel, la réponse en dose du gel FXG pour la composition sélectionnée est linéaire seulement jusqu'à 10 Gy, puis elle sature pour les valeurs de dose supérieures du fait d'un manque de concentration en orange de xylénol (c'est le réactif limitant, voir Section 2.3.3). Dans tous les cas, un temps d'attente post-irradiation avant lecture compris entre 20 min et 2 h va limiter à  $1,0 \text{ \%} \cdot \text{h}^{-1}$  l'augmentation de l'atténuation optique pour des doses allant jusqu'à 10 Gy.

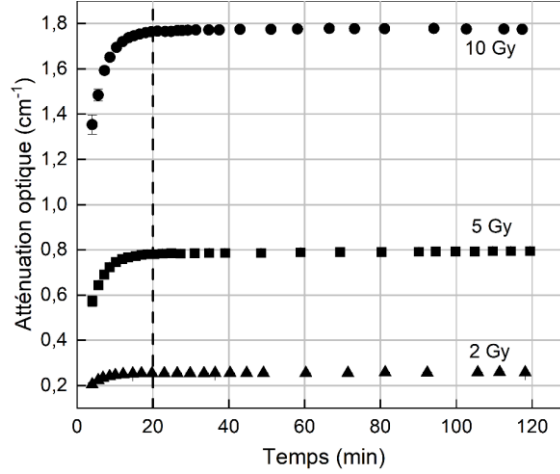


Figure 2.12 : Atténuation optique mesurée à plusieurs reprises pendant deux heures dans des cuves de gel irradiées à 2 Gy, 5 Gy et 10 Gy. Les barres d'incertitude sont plus petites que la taille des symboles.

## 2.6.2 Diffusion ionique

### 2.6.2.1 Modèle mathématique

Les réactions radio-induites qui ont lieu dans le gel FXG produisent des ions  $\text{Fe}^{3+}$  qui diffusent dans la matrice de gel. Ce phénomène amplement connu en dosimétrie par gel de Fricke peut être caractérisé par le coefficient de diffusion des ions  $\text{Fe}^{3+}$  dans le gel considéré,  $d$  ( $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ). La méthode utilisée dans cette étude pour déterminer ce coefficient s'appuie sur les travaux publiés dans [Coulaud et al. 2019](#) [84] pour un gel de Fricke et une lecture par IRM. Dans le cas de notre étude, compte tenu des conditions expérimentales, on considère que la diffusion des ions  $\text{Fe}^{3+}$  se produit dans une seule dimension de l'espace. L'équation de la diffusion en une dimension est alors donnée par la loi de Fick :

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = d \times \frac{\partial^2 c(x, t)}{\partial x^2} \quad (2.3)$$

où  $c(x, t)$  correspond à la concentration des ions  $\text{Fe}^{3+}$  au temps  $t$  en un point  $x$  le long de l'axe de diffusion. La solution de cette équation est donnée par [84] :

$$c(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi d \times t}} \int_{-\infty}^{+\infty} c_0(x - u) \times e^{-\frac{u^2}{4d \times t}} du \quad (2.4)$$

où  $c_0(x) = c(x, t = 0)$  est la concentration initiale en ions  $\text{Fe}^{3+}$  en fonction de la position dans le flacon de gel. On considère que la diffusion se déroule dans un milieu infini, c'est-à-dire qu'elle se produit de chaque côté de l'interface entre les parties irradiée et non irradiée du gel. La distribution en ions  $\text{Fe}^{3+}$  respecte les conditions initiales suivantes (Figure 2.13) :

$$c(x < 0, t = 0) = c_0 \text{ et } c(x > 0, t = 0) = 0 \quad (2.5)$$

En tenant compte de ces conditions initiales et en effectuant le changement de variable

$$u = 2\sqrt{d \times t} \times v \quad (2.6)$$

la concentration  $c(x, t)$  devient :

$$c(x, t) = \frac{c_0}{\sqrt{\pi}} \int_{\frac{x}{2\sqrt{d \times t}}}^{+\infty} e^{-v^2} dv \quad (2.7)$$



Cette dernière expression peut être réécrite en utilisant la fonction d'erreur complémentaire définie par :

$$\text{Erfc}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_z^{+\infty} e^{-v^2} dv \quad (2.8)$$

Ce qui donne finalement :

$$c(x, t) = \frac{c_0}{2} \times \text{Erfc}\left(\frac{x}{2\sqrt{d \times t}}\right) \quad (2.9)$$

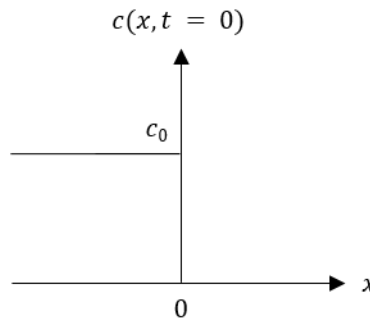


Figure 2.13 : Représentation schématique de l'état initial du flacon de gel en termes de concentration en ions  $\text{Fe}^{3+}$   $c(x, t = 0)$ . Figure extraite de Coulaud *et al.* 2019 [84].

### 2.6.2.2 Détermination du coefficient de diffusion des ions ferriques

Pour mesurer le coefficient de diffusion des ions  $\text{Fe}^{3+}$  associé à notre composition de gel FXG, un flacon de gel a été placé dans une cuve à eau avec son axe de rotation perpendiculaire à l'axe du faisceau d'irradiation. Le centre de ce flacon était situé à la profondeur de référence et à l'un des bords du faisceau d'irradiation (Figure 2.14 (a)). Le flacon de gel a été irradié à 5 Gy au point de référence, seulement sur une moitié (Figure 2.14 (b)).

Le flacon de gel a ensuite été lu à plusieurs reprises à 633 nm avec le scanner optique. L'atténuation optique  $\Delta\mu(x, t)$  en un point  $x$  au temps  $t$  est directement proportionnelle à la concentration  $c(x, t)$  en ions  $\text{Fe}^{3+}$  et est donnée par [84] :

$$\Delta\mu(x, t) = \frac{\Delta\mu_{\text{irr}} - \Delta\mu_0}{2} \times \text{Erfc}\left(\frac{x - x_0}{2\sqrt{d \times t}}\right) + \Delta\mu_0 \quad (2.10)$$

où  $\Delta\mu_0$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) est l'atténuation optique de la région du gel non irradiée,  $\Delta\mu_{\text{irr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) est l'atténuation correspondant à une distribution homogène d'ions  $\text{Fe}^{3+}$  dans la région du gel irradiée (avant que la diffusion n'ait commencé) et  $x_0$  (cm) est la coordonnée à l'interface entre les régions irradiée et non irradiée du gel.

L'algorithme Levenberg-Marquardt a été utilisé sur le logiciel OriginPro pour effectuer un ajustement de chacun des profils d'atténuation optique obtenus à différents temps  $t$  post-irradiation pendant six heures. L'écart-type  $\sigma$  ( $\text{m}^2$ ) de la fonction d'erreur complémentaire a ainsi été calculé pour chaque profil. En supposant que les largeurs à mi-hauteur de la fonction gaussienne dans l'équation (2.4) et de la fonction d'erreur complémentaire dans l'équation (2.9) sont liées de manière égale au coefficient de diffusion, la relation suivante est obtenue [18] :

$$\frac{\sigma^2}{2} = d \times t \quad (2.11)$$

Ainsi, en traçant  $\frac{\sigma^2}{2} = f(t)$ , le coefficient de diffusion des ions  $\text{Fe}^{3+}$  dans le gel FXG,  $d$ , est obtenu.

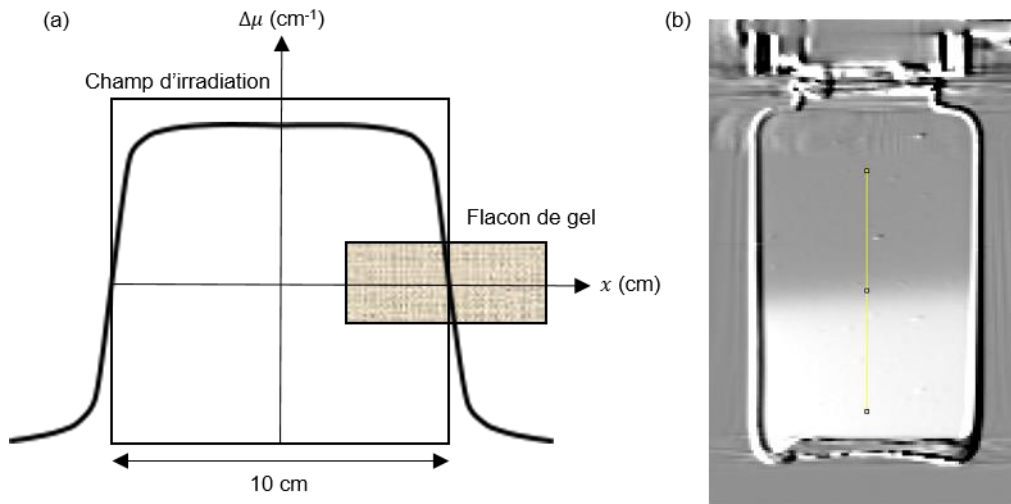


Figure 2.14 : (a) Représentation schématique des conditions d'irradiation pour la détermination du coefficient de diffusion des ions  $\text{Fe}^{3+}$  (d'après Coulaud *et al.* 2019 [84]). (b) Flacon de gel FXG irradié à moitié, lu 73 min après irradiation, et profil d'atténuation optique sélectionné (en jaune) au centre du flacon.

Trois exemples de profils d'atténuation optique mesurés à 44 min, 193 min et 381 min après irradiation sont représentés dans la Figure 2.15 (a). Les neuf autres profils ne sont pas affichés par souci de clarté. On remarque que la largeur de pénombre des profils augmente légèrement avec le temps à cause de la diffusion des ions  $\text{Fe}^{3+}$  depuis la zone irradiée ( $< 2,4 \text{ cm}$ ) vers la zone non irradiée ( $> 2,4 \text{ cm}$ ) du gel. L'effet de l'auto-oxydation des ions  $\text{Fe}^{2+}$  est aussi visible dans les deux plateaux des régions irradiée et non irradiée du gel, qui voient tous les deux leur atténuation optique augmenter dans le temps. Pour chaque profil, la valeur  $\sigma^2$  associée à la fonction d'erreur complémentaire a été calculée et la régression linéaire de l'équation (2.11) est représentée dans la Figure 2.15 (b). La pente de cette régression linéaire nous donne le coefficient de diffusion des ions  $\text{Fe}^{3+}$  pour notre composition de gel FXG :  $d = 2,46 \pm 0,04 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ .

Deux coefficients de diffusion des ions  $\text{Fe}^{3+}$  provenant de dosimètres de gel FXG avec des compositions similaires à la nôtre et des lectures optiques ont été reportées dans la littérature (Tableau 2.4) [86, 87]. La méthode de détermination du coefficient de diffusion basée sur une fonction d'erreur complémentaire est utilisée dans cette étude et dans Oliveira *et al.* 2014 [87], tandis que Solc *et Spevacek* 2009 [86] ont utilisé une fonction inverse de la racine carrée. Cette dernière fonction est une approximation analytique de la fonction d'erreur complémentaire. Ces deux fonctions permettent de correctement ajuster les données dans la zone de pénombre des profils avec une même qualité. Leur seule divergence concerne le fait que la fonction inverse de la racine carrée permet de mieux ajuster les données dans les zones de plateau des profils. Cependant, pour la détermination du coefficient de diffusion ionique, seule la zone de pénombre des profils nous intéresse pour calculer

l'écart-type  $\sigma$  de la fonction d'erreur complémentaire. Ces deux méthodes devraient donc donner des résultats similaires pour une même composition de gel FXG.

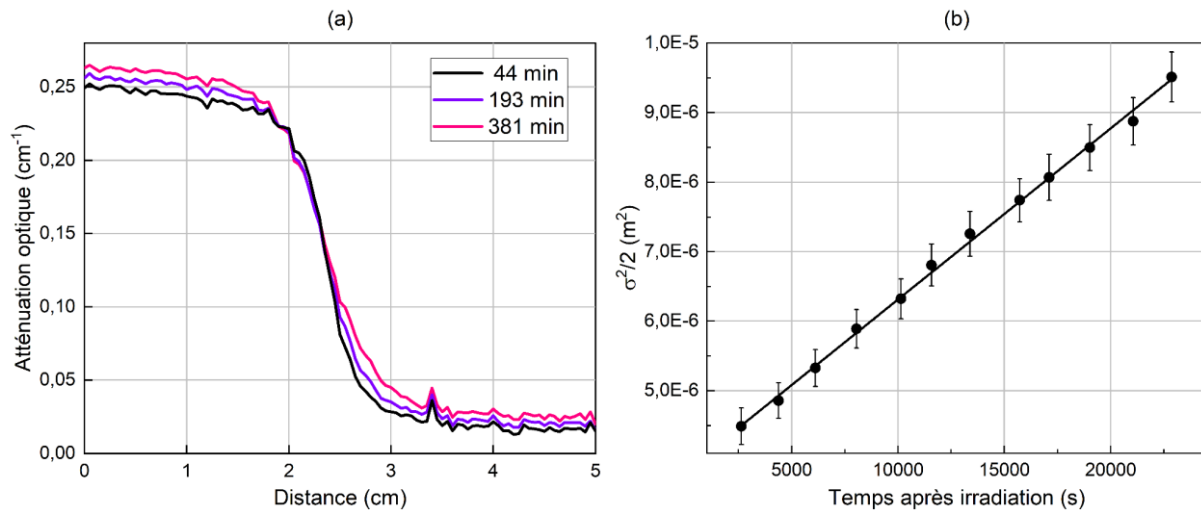


Figure 2.15 : (a) Profils d'atténuation optique d'un flacon de gel irradié à moitié à 5 Gy. Les trois profils proviennent de lectures effectuées à 44 min, 193 min et 381 min après irradiation. (b) Variation de  $\sigma^2/2$  en fonction du temps de lecture post-irradiation.

Tableau 2.4 : Coefficients de diffusion des ions  $Fe^{3+}$  cités dans la littérature et dans cette étude pour des compositions de gel FXG similaires (g=gélatine, S=acide sulfurique, XO=orange de xylénol).

Composition du gel et concentrations en mM	Température	$d$ ( $\times 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )	Référence
g5 ; pH=1,6 (S $\approx$ 25 mM) ; $Fe^{2+}$ 0,3 ; XO 0,09	22 °C	$2,46 \pm 0,04$	Cette étude
g5 ; S 25 ; $Fe^{2+}$ 0,5 ; XO 0,1	24 °C	$2,03 \pm 0,08$	<a href="#">Solc et Spevacek 2009</a> [86]
g5 ; S 25 ; $Fe^{2+}$ 0,5 ; XO 0,1	23°C	$2,22 \pm 0,01$	<a href="#">Oliveira et al. 2014</a> [87]

On observe cependant que les deux coefficients de diffusion ioniques relevés dans ces publications sont légèrement plus faibles que celui que nous avons mesuré. Ces écarts proviennent certainement des conditions expérimentales utilisées dans chaque étude, notamment avec les différents volumes de gel étudiés (cuves spectrophotométriques ou flacons) et les différentes techniques de lecture optique utilisées (scanner optique, LED et photodiode ou source de lumière diffuse et caméra CCD). Néanmoins, nous pouvons considérer que ces coefficients de diffusion restent très proches les uns des autres, variant entre  $2,0$  et  $2,5 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ , sachant qu'ils n'ont pas été déterminés à la même température.

### 2.6.2.3 Calcul de largeur de pénombre

Les largeurs de pénombre 80%-20% ont été calculées pour chaque profil mesuré afin d'évaluer le temps de lecture post-irradiation à partir duquel la diffusion ionique des ions  $Fe^{3+}$  entraîne une déformation spatiale du profil mesuré, par rapport au profil réel du faisceau, plus importante que la taille de voxel des profils. Comme précisé précédemment, l'ajustement des données à l'aide d'une fonction d'erreur complémentaire ne permet pas une bonne représentation des plateaux des profils. Un autre ajustement des données a donc été réalisé à partir d'une équation de [Low et al. 1998](#) [72] ([Figure 2.16 \(a\)](#)), puisque la valeur maximale correcte du plateau irradié est nécessaire pour le calcul des pénombres. Cette équation est :

$$\Delta\mu(x) = (1 - T) \times (A \times Erf[B_1(x_0 - x)] + (1 - A) \times Erf[B_2(x_0 - x)]) + \Delta\mu_1 \quad (2.12)$$

où  $A$ ,  $B_1$  ( $cm^{-1}$ ) et  $B_2$  ( $cm^{-1}$ ) sont les paramètres d'ajustement,  $Erf$  est la fonction d'erreur,  $T$  est la transmission des mâchoires dans la tête de l'accélérateur linéaire,  $x_0$  (cm) modélise la position du bord du faisceau et  $\Delta\mu_1 = \Delta\mu(x_0)$  ( $cm^{-1}$ ).

A partir de l'équation ci-dessus, deux régressions linéaires ont été appliquées, en fonction du temps de lecture, sur les valeurs maximales des plateaux irradiés des profils et sur les valeurs minimales de leurs plateaux non irradiés. Cela nous a permis de calculer des taux d'auto-oxydation de  $0,0030 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  et  $0,0018 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  pour les régions irradiée et non irradiée du gel respectivement, indiquant que le taux d'auto-oxydation n'est pas le même que l'on soit dans une zone irradiée ou non irradiée du gel.

Les coordonnées spatiales pour lesquelles on obtient des valeurs de 80 % et 20 % du maximum d'atténuation optique ont été évaluées pour chaque profil, permettant ainsi de déterminer les largeurs de pénombre de chaque profil. Une régression linéaire a ensuite été appliquée sur ces largeurs de pénombre en fonction du temps de lecture ([Figure 2.16 \(b\)](#)) :

$$(80\% - 20\%)(t) = a \times t + b \quad (2.13)$$

avec  $a$  ( $mm \cdot \text{min}^{-1}$ ) et  $b$  (mm) les paramètres d'ajustement. On peut en déduire la largeur de pénombre du profil initial (c'est-à-dire le profil réel du faisceau) qui n'a pas subi de diffusion ionique à  $t = 0$  (que l'on ne peut pas mesurer ici puisque les réactions radio-induites dans le gel durent 20 min après irradiation et que la lecture du gel est différée par rapport à l'irradiation) :  $(80\% - 20\%)(0) = b = 4,9 \text{ mm}$ . Finalement, il est possible de connaître la différence de largeur de pénombre entre ce profil initial et celui mesuré au temps  $t$  par :

$$\Delta(80\% - 20\%)(t) = a \times t \quad (2.14)$$

avec  $a = 0,010 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ . En tenant compte du fait que les voxels des distributions de dose 3D présentent une taille de 0,5 mm et en utilisant l'équation précédente, nous avons calculé qu'une différence de largeur de pénombre par rapport au profil initial (sans diffusion ionique) de moins de 0,6 mm est obtenue lorsque le temps de lecture après irradiation n'excède pas 60 min. Ainsi, le temps de lecture idéal du gel FXG doit se situer entre 20 min, pour que toutes les réactions radio-induites se soient produites, et 60 min après irradiation.

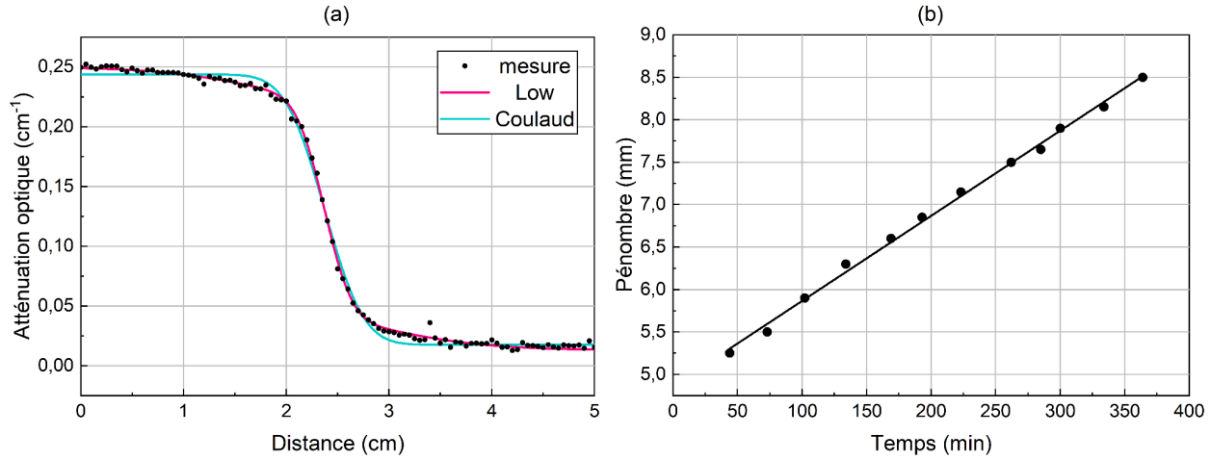


Figure 2.16 : (a) Profils d'atténuation optique mesurés et modélisés (équations dans Low *et al.* 1998 [72] et Coulaud *et al.* 2019 [84]) et (b) largeurs de pénombre des profils d'atténuation optique en fonction du temps.

## 2.6.3 Réponse et résolution en dose

### 2.6.3.1 Détermination théorique de la résolution en dose

Le concept de résolution en dose,  $D_{\Delta}^p$ , a été introduit par Baldock *et al.* 2001 [32]. Il représente la différence minimale entre deux valeurs de dose absorbée telles qu'elles peuvent être distinguées avec un intervalle de confiance  $p$  donné. Considérons l'incertitude élargie sur la dose,  $U$ , et deux doses voisines  $D_1$  et  $D_2$ . La résolution en dose est égale à l'incertitude élargie de la différence entre  $D_1$  et  $D_2$ ,  $U_{\text{diff}}$ , telle que [91] :

$$D_{\Delta}^p = U_{\text{diff}} = \sqrt{U_1^2 + U_2^2} \quad (2.15)$$

où  $U_1$  et  $U_2$  correspondent aux incertitudes élargies de  $D_1$  et  $D_2$ . En considérant les mesures de dose indépendantes, cette méthode aboutit à une surestimation de l'incertitude élargie, donc à une majoration de la résolution en dose. Lorsque les doses  $D_1$  et  $D_2$  sont voisines, l'approximation  $U_1 \approx U_2 = U$  est faite [32], ce qui nous permet d'obtenir :

$$D_{\Delta}^p = \sqrt{2} \times U = \sqrt{2} \times k_p \times u_c(D) \quad (2.16)$$

avec  $u_c(D)$  l'incertitude combinée sur la dose absorbée  $D$ ,  $k_p$  le facteur d'élargissement et  $p$  l'intervalle de confiance tel que la probabilité pour  $D_{\Delta}^p$  d'être différente de zéro est donnée par  $P(|D_1 - D_2| = D_{\Delta}^p > 0) = \alpha$  et  $p = 1 - \alpha$ . En considérant un intervalle de confiance de 95 % et un nombre infini de points distribués selon une loi normale,  $k_{95\%} = 1,96$  et la résolution en dose est finalement donnée par [32] :

$$D_{\Delta}^{95\%} = 2,77 \times u_c(D) \quad (2.17)$$

La résolution en dose relative est alors définie telle que [92] :

$$D_{\Delta, \%}^{95\%} = \frac{D_{\Delta}^{95\%}}{D} \quad (2.18)$$

### 2.6.3.2 Expérience

Les sources de lumière émettant à 590 nm et 633 nm ont été toutes les deux utilisées lors de cette étude. Un premier flacon de gel a été irradié, par ajouts dosés, à des doses comprises entre 0,25 Gy et 5 Gy pour la lecture à 590 nm, et un second flacon à des doses comprises entre 0,25 Gy et 10 Gy pour la lecture à 633 nm. Pour chaque niveau de dose, une atténuation optique moyenne  $\Delta\mu$  a été calculée en moyennant les valeurs de voxel contenues dans une ROI cylindrique, de rayon 5 mm et de hauteur 10 mm, située au centre du flacon de gel dans la distribution de dose reconstruite.

Nous avons d'abord déterminé la gamme de dose propre à chaque longueur d'onde sur laquelle la réponse en dose du gel FXG pouvait être considérée comme linéaire : [0,5 ; 4] Gy à 590 nm et [2 ; 10] Gy à 633 nm. Puis, afin d'étudier la résolution en dose du gel aux deux longueurs d'intérêt, les gammes de dose initiales ont été conservées ([0,25 ; 5] Gy à 590 nm et [0,25 ; 10] Gy à 633 nm) afin d'obtenir plus de données. Etant donné que ces gammes étaient plus larges que celles pour lesquelles la réponse en dose du gel était linéaire, nous avons défini une réponse en dose polynomiale sur l'ensemble de ces gammes de dose. Cette réponse polynomiale est exprimée selon l'équation :

$$D = a \times \Delta\mu^2 + b \times \Delta\mu + c \quad (2.19)$$

avec  $D$  la dose absorbée, et  $a$  (Gy.cm<sup>2</sup>),  $b$  (Gy.cm) et  $c$  (Gy) les paramètres d'ajustement polynomial.

L'incertitude combinée sur la dose,  $u_c(D)$ , peut alors être déduite avec la loi de propagation des incertitudes :

$$u_c^2(D) = \left(\frac{\partial D}{\partial a}\right)^2 \times u^2(a) + \left(\frac{\partial D}{\partial b}\right)^2 \times u^2(b) + \left(\frac{\partial D}{\partial c}\right)^2 \times u^2(c) + \left(\frac{\partial D}{\partial \Delta\mu}\right)^2 \times u^2(\Delta\mu) + 2 \left[ \frac{\partial D}{\partial a} \times \frac{\partial D}{\partial b} \times u(a, b) + \frac{\partial D}{\partial a} \times \frac{\partial D}{\partial c} \times u(a, c) + \frac{\partial D}{\partial b} \times \frac{\partial D}{\partial c} \times u(b, c) \right] \quad (2.20)$$

soit

$$u_c^2(D) = \Delta\mu^4 \times u^2(a) + \Delta\mu^2 \times u^2(b) + u^2(c) + (2 \times a \times \Delta\mu + b)^2 \times u^2(\Delta\mu) + 2 \times \Delta\mu [\Delta\mu^2 \times u(a, b) + \Delta\mu \times u(a, c) + u(b, c)] \quad (2.21)$$

où  $u(a)$ ,  $u(b)$ ,  $u(c)$  et  $u(\Delta\mu)$  sont les incertitudes types relatives à  $a$ ,  $b$ ,  $c$  et  $\Delta\mu$ , et  $u(a, b)$ ,  $u(a, c)$  et  $u(b, c)$  sont les termes de covariance. L'incertitude associée à l'atténuation optique est considérée comme égale à l'écart-type de la distribution des valeurs d'atténuation optique de chaque ROI,  $u(\Delta\mu) = s(\Delta\mu)_{\text{exp}}$ .

La réponse en dose polynomiale du gel FXG sur les gammes de dose [0,25 ; 5] Gy et [0,25 ; 10] Gy pour les lectures optiques à 590 nm et 633 nm sont reportées dans les [Figures 2.17 \(a\)](#) et [\(b\)](#). Les résolutions en dose absolues  $D_{\Delta}^{95\%}$  et relatives  $D_{\Delta, \%}^{95\%}$  sont représentées dans les [Figures 2.17 \(c\)](#) et [\(d\)](#). Concernant la lecture à 590 nm, bien que les résolutions en dose mesurées en-dessous de 1 Gy soient très faibles, les valeurs relatives sont élevées (> 7,7 %). A l'inverse, sur la gamme [1 ; 4] Gy, la résolution en dose relative est meilleure (comprise entre 3,6 % et 5,6 %), tandis que les valeurs absolues augmentent. Ainsi, les plus faibles valeurs de résolution en dose associées aux meilleures valeurs relatives ont été obtenues pour des valeurs de dose comprises entre 1 Gy et 2 Gy, et sont comprises entre 0,056 Gy et 0,077 Gy ([Tableau 2.5](#)).

Concernant la gamme de dose [2 ; 10] Gy pour la lecture à 633 nm, la résolution en dose relative a tendance à décroître avec la dose, passant de 14,0 % à 4,3 %, tandis que la résolution en

dose augmente, allant de 0,28 Gy à 0,43 Gy. Les résolutions en dose les plus faibles ont été obtenues sur la gamme de dose [6 ; 10] Gy (entre 0,32 Gy et 0,43 Gy), auxquelles sont associées de faibles valeurs relatives, comprises entre 4,3 % et 5,4 % (Tableau 2.5).

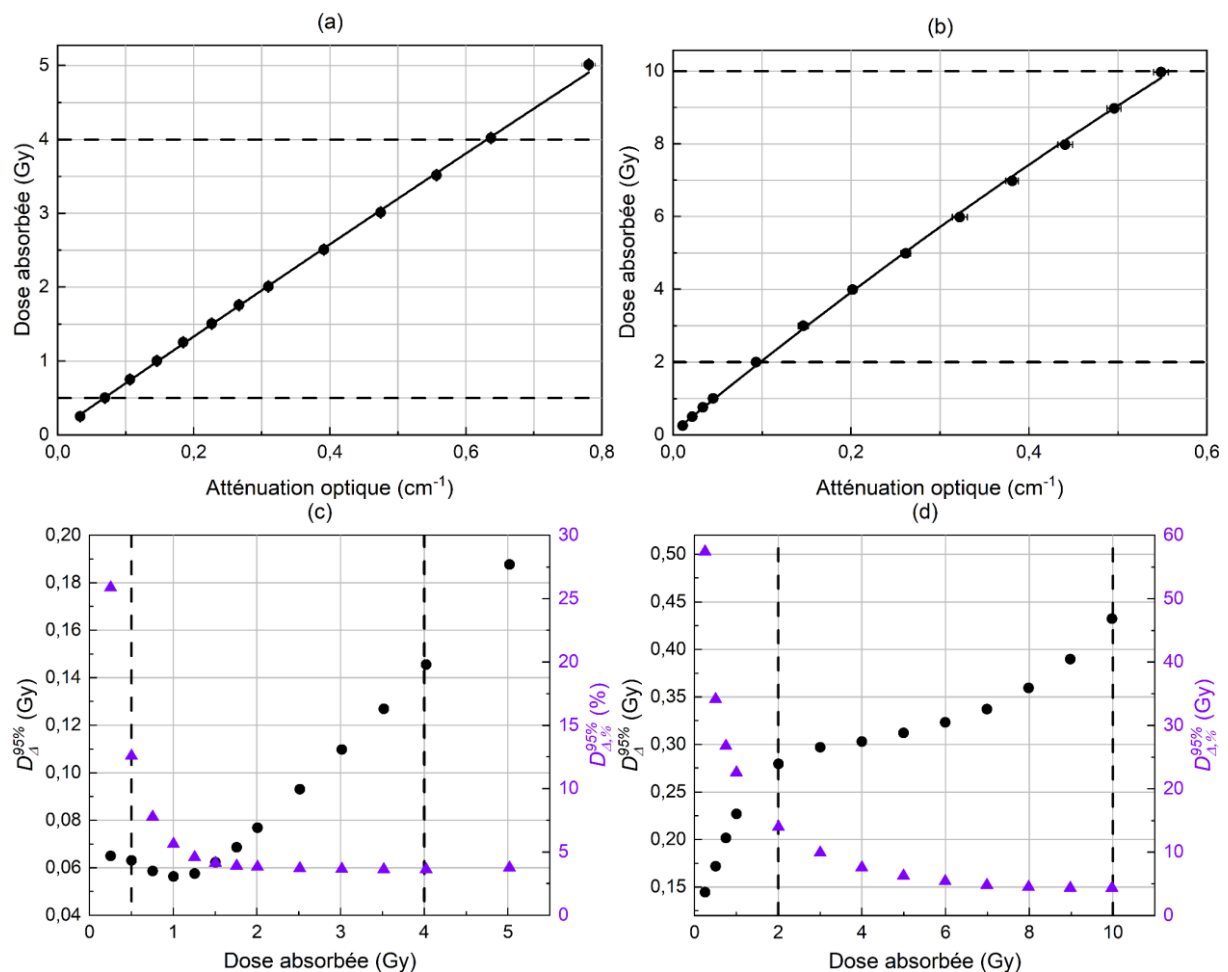


Figure 2.17 : Réponses en dose polynomiales du gel FXG (a) sur la gamme de dose [0,25 ; 5] Gy pour la lecture optique à 590 nm et (b) sur la gamme de dose [0,25 ; 10] Gy pour la lecture optique à 633 nm. Résolution en dose (cercles en noir) et résolution en dose relative (triangles en violet) à 590 nm (c) et 633 nm (d). Les lignes en pointillé dans les quatre graphes délimitent la gamme de dose absorbée pour laquelle la réponse en dose du gel FXG est linéaire.

Tableau 2.5 : Gammes de dose absorbée, à chaque longueur d'onde de lecture, pour lesquelles les valeurs les plus faibles de résolutions en dose absolues et relatives sont obtenues, et valeurs correspondantes.

Longueur d'onde de lecture (nm)	$D_{\Delta}^{95\%}$ (Gy)	$D_{\Delta,\%}^{95\%}$ (%)	Gamme de dose absorbée (Gy)
590	0,056 – 0,077	3,8 – 5,6	1 – 2
633	0,32 – 0,43	4,3 – 5,4	6 – 10

Ainsi, les résolutions en dose mesurées à 590 nm sur la gamme de dose [0,5 ; 4] Gy, comprises entre 0,056 Gy et 0,15 Gy, sont au moins deux fois plus faibles que celles mesurées à 633 nm, qui sont

comprises entre 0,25 Gy et 0,43 Gy pour la gamme de dose [2 ; 10] Gy. En outre, les résolutions en dose mesurées à 590 nm sont bien plus faibles que celles rapportées dans la littérature car ces dernières varient de 0,2 Gy à 0,9 Gy pour des doses allant jusqu'à 10 Gy, pour différents types de gel et méthodes de lecture (Tableau 2.6) [33, 68, 93]. Nous n'avons cependant pas trouvé d'étude dans la littérature portant sur la détermination de la résolution en dose pour une composition de gel FXG proche de la nôtre et avec une lecture sur scanner optique à 590 nm. Quant à la seconde longueur d'onde d'étude à 633 nm, les résolutions en dose mesurées sont cette fois-ci du même ordre de grandeur que celles de la littérature.

Tableau 2.6 : Résolutions en dose pour différents types de gel dosimétrique et différentes méthodes de lecture dans la littérature.

Type de gel	Méthode de lecture	$D_{\Delta}^{95\%}$ (Gy)	Dose absorbée (Gy)	Référence
Fricke avec orange de xylénol	Lecture optique à 567 nm (pic d'absorption $\approx$ 560 nm)	0,2	0 – 3	Viti <i>et al.</i> 2006 [93]
Polymère (PAGAT)	IRM	0,38	0 – 10	Vandecasteele <i>et De Deene</i> 2013 [68]
Fricke	IRM	0,87	5	Cho <i>et al.</i> 2013 [33]

Par conséquent, le gel FXG associé à une lecture par scanner optique aux longueurs d'onde 590 nm et 633 nm présente des caractéristiques en termes de résolution en dose au moins égales à celles de la littérature à 633 nm, et bien meilleures à 590 nm. Néanmoins, il est important de rappeler que les gammes de dose pour lesquelles la réponse en dose du gel est linéaire sont différentes pour les deux longueurs d'onde. Ainsi, il est préférable de mesurer des valeurs de dose inférieures à 4 Gy à 590 nm (longueur d'onde pour laquelle la lecture présente une meilleure résolution en dose), et de mesurer celles comprises entre 4 Gy et 10 Gy à 633 nm.

## 2.6.4 Auto-oxydation

Lors de certaines expériences, le temps écoulé entre l'acquisition du *reference scan* et celle du *data scan* peut être important pour des raisons pratiques (pouvant aller jusqu'à plusieurs heures). Pendant ce temps, l'atténuation optique dans le flacon va lentement augmenter à cause du phénomène naturel d'auto-oxydation des ions  $Fe^{2+}$  en ions  $Fe^{3+}$  qui se produit. Il est alors intéressant d'étudier comment se comporte ce phénomène dans le temps et s'il est différent dans des flacons irradiés et non irradiés. Cela permettra par la suite de corriger cet effet ou de pouvoir le négliger.

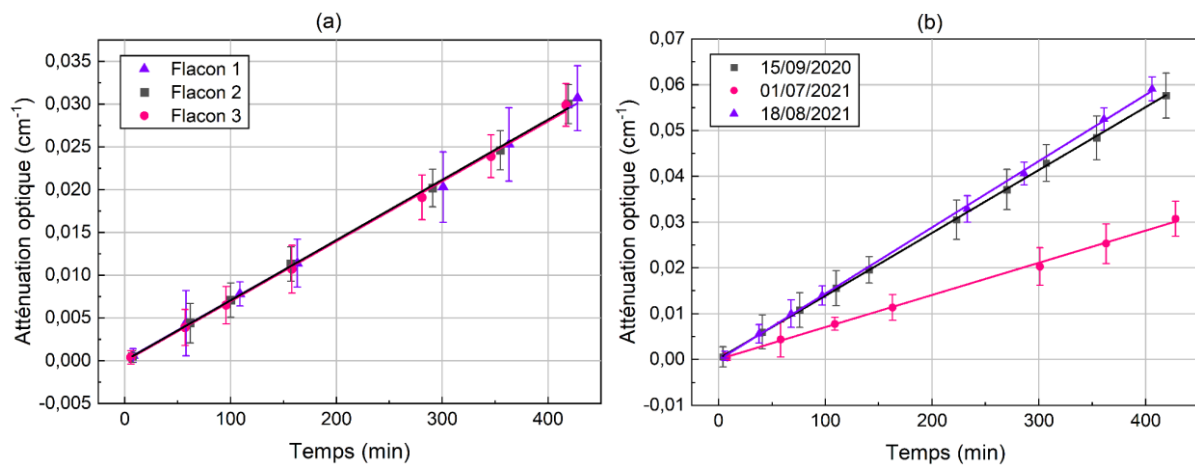
### 2.6.4.1 Auto-oxydation avant irradiation

Pour mener à bien cette étude, trois bains de gel ont été préparés sur différents jours. Pour un bain de gel, trois flacons ont été remplis. Le lendemain de leur préparation, ces flacons ont été lus à



plusieurs reprises pendant toute une journée (environ huit heures) par scanner optique à 590 nm. L'augmentation de l'atténuation optique (mesurée dans une ROI cubique de 1 cm<sup>3</sup> au centre des flacons de gel) en fonction du temps pour trois flacons provenant d'un même bain de gel est représentée dans la [Figure 2.18 \(a\)](#). De cette figure, nous pouvons déduire que le phénomène d'auto-oxydation est linéaire dans le temps sur une journée et qu'il est très reproductible au sein d'un même bain de gel (les pentes, ou taux d'auto-oxydation, se confondent pour les trois flacons).

La [Figure 2.18 \(b\)](#) présente de nouveau l'atténuation optique en fonction du temps, mais cette fois-ci pour trois flacons de gel provenant de trois bains différents. On observe que les différences de pente peuvent être conséquentes. Cela peut être dû à des faibles variations de concentrations dans la composition du gel FXG lors de la préparation, mais surtout à la reproductibilité des conditions de préparation qui déterminent la quantité de dioxygène dissous dans le gel, celui-ci étant un intermédiaire dans les réactions d'oxydation des ions Fe<sup>2+</sup>.



**Figure 2.18 :** (a) Atténuation optique dans trois flacons de gel provenant d'une même préparation en fonction du temps et (b) atténuation optique dans trois flacons de gel provenant de trois préparations différentes en fonction du temps.

#### 2.6.4.2 Auto-oxydation après irradiation

Une autre expérience a été effectuée afin d'observer si l'auto-oxydation suit la même tendance pour un flacon de gel irradié ou non irradié. Quatre flacons de gel ont pour cela été préparés à partir d'un même bain. L'un est resté non irradié, et les autres ont été irradiés à 1 Gy, 2 Gy et 3 Gy. Ces flacons ont été lus à plusieurs reprises pendant toute une journée par scanner optique à 590 nm. Le scan de référence des flacons irradiés a été effectué 30 min après leur irradiation, afin de n'étudier que le phénomène d'auto-oxydation et de ne pas tenir compte de l'atténuation optique due à l'irradiation. L'atténuation optique (mesurée dans une ROI cubique de 1 cm<sup>3</sup> au centre des flacons) en fonction du temps pour les quatre flacons est présentée dans la [Figure 2.19 \(a\)](#), et leur taux d'auto-oxydation en fonction de l'irradiation dans la [Figure 2.19 \(b\)](#). On observe ainsi que ce taux d'auto-oxydation augmente avec la dose absorbée. Une différence de taux d'auto-oxydation maximale de  $1,91 \times 10^{-5} \text{ cm}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (correspondant à 19 %·h<sup>-1</sup>) est obtenue entre le flacon de gel non irradié et celui irradié à 3 Gy. Ainsi, nous pouvons conclure que l'irradiation d'un flacon de gel induit un taux

d'auto-oxydation plus élevé que lorsqu'il n'est pas irradié, et que ce taux augmente avec la dose absorbée qui lui est délivrée. Cette conclusion est en accord avec les observations qui avaient été faites dans les Sections 2.6.1 et 2.6.2.3.

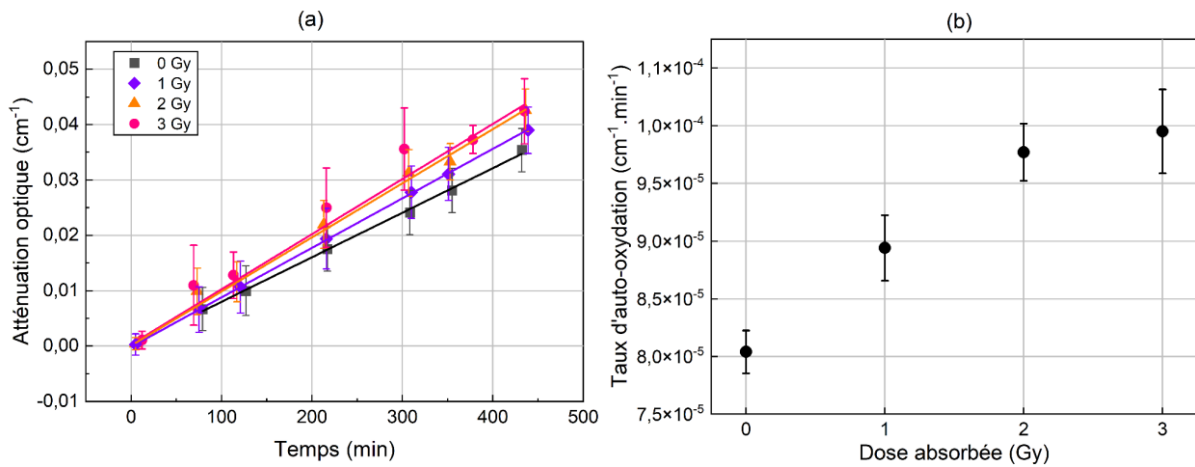


Figure 2.19 : (a) Atténuation optique en fonction du temps de quatre flacons de gel irradiés à différentes doses et (b) taux d'auto-oxydation correspondant à chaque niveau de dose.

### 2.6.5 Seuil de dose

Lors de l'utilisation du gel FXG associé à une lecture par tomographie optique vers 590 nm, plusieurs auteurs ont observé l'apparition d'un seuil de dose lors de l'étude de la réponse en dose de cette méthode dosimétrique [50, 83]. Ce seuil de dose est défini par l'ordonnée à l'origine de la régression linéaire appliquée aux mesures d'atténuation optique en fonction de la dose absorbée. Une étude a ainsi été menée afin de vérifier si ce seuil de dose apparaissait lors de l'utilisation du gel FXG avec la composition de gel que nous avons sélectionnée et notre méthode de lecture. Douze flacons de gel ont ainsi été exposés à des doses comprises entre 0,05 Gy et 3 Gy, puis lus 20 min après irradiation à 590 nm par scanner optique.

Dans cette région des faibles doses, deux régimes linéaires ont été observés (Figure 2.20). Le premier se situe dans la gamme [0,05 ; 0,5] Gy et le second dans la gamme [0,5 ; 3] Gy, avec une pente plus élevée pour la première gamme de dose. En effectuant une régression linéaire des données sur la gamme de dose [0,5 ; 3] Gy, un seuil de dose de  $0,09 \pm 0,03$  Gy a été calculé. Ce seuil de dose est artificiel puisque nous avons été en capacité de mesurer des doses allant jusqu'à 0,05 Gy. Il est néanmoins très proche de celui rapporté dans Babic *et al.* 2008 [83], qui était de  $0,20 \pm 0,05$  Gy pour une composition de gel FXG proche de la nôtre, une lecture spectrophotométrique à 594 nm et une régression linéaire appliquée dans la gamme [0,5 ; 5] Gy.

Comme deux régimes de dose linéaires sont obtenus avec une délimitation à 0,5 Gy, il nous a semblé plus pratique de se placer dans un seul régime linéaire, au-delà de 0,5 Gy, afin d'effectuer nos mesures par gel. Deux solutions, proposées dans Babic *et al.* 2008 [83], pouvaient être envisagées. Dans un premier cas, les flacons de gel peuvent recevoir une dose initiale uniforme de 0,5 Gy, mais cela nécessite des irradiations supplémentaires chronophages, et l'uniformité n'est pas facilement

obtenue dans les volumes de gel que l'on considère. L'autre option proposée est celle que nous avons adoptée pour la suite de notre étude. Elle consiste à augmenter la concentration en ions  $Fe^{3+}$  dans le gel FXG par l'auto-oxydation des ions  $Fe^{2+}$ . Nous avons évalué que, pour obtenir une atténuation optique proche de celle correspondant à une irradiation de 0,5 Gy, les flacons de gel FXG devaient être stockés à température ambiante (20 – 22 °C) pendant au moins huit heures avant leur irradiation. De cette manière, la réponse en dose linéaire du gel FXG est étendue sur la gamme de dose [0 ; 4] Gy (et non plus [0,5 ; 4] Gy), permettant ainsi de pouvoir mesurer des très faibles doses allant au moins jusqu'à 0,05 Gy, d'après les mesures effectuées dans cette étude.

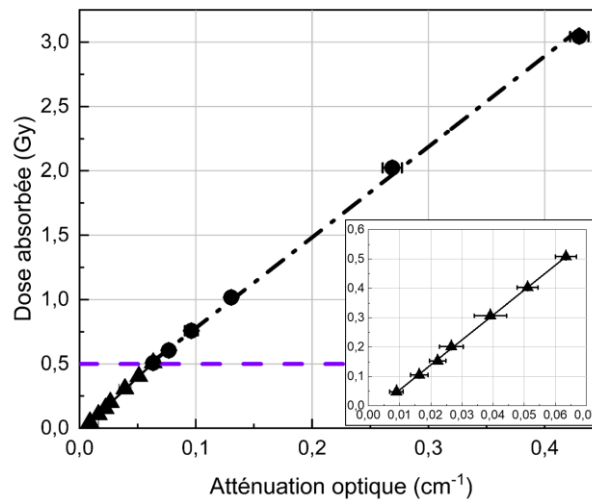


Figure 2.20 : Réponse en dose du gel FXG à 590 nm aux faibles doses, entre 0,05 Gy et 3 Gy. Deux régimes linéaires sont observés et sont séparés à 0,5 Gy. L'encart présente la réponse en dose sur la gamme de dose [0,05 ; 0,5] Gy.

### 2.6.6 Dépendances en énergie et en débit de dose

Des expériences ont été effectuées afin d'évaluer la dépendance de la réponse du gel FXG en fonction de l'énergie et du débit de dose des faisceaux de photons d'irradiation. Dix cuves remplies de gel ont été irradiées à 5 Gy par débit de dose, sélectionné dans la gamme [100 ; 600]  $UM.min^{-1}$ , d'un faisceau de photons d'énergie 6 MV avec filtre égalisateur (WFF). Cette expérience a été reproduite pour un autre bain de gel, avec un faisceau d'énergie 6 MV FFF (sans filtre égalisateur) et des débits de dose compris dans la gamme [600 ; 1400]  $UM.min^{-1}$ . La dépendance en énergie a été étudiée en effectuant ces mêmes expériences, mais en sélectionnant des énergies de faisceaux comprises entre 6 MV et 20 MV (WFF ou FFF), pour un débit de dose de 400  $UM.min^{-1}$ .

Les cuves irradiées ont ensuite été lues par spectrophotométrie à 590 nm. Une atténuation optique moyenne  $\overline{\Delta\mu}$  a été calculée pour les dix cuves irradiées dans les mêmes conditions. La réponse en dose du gel étant linéaire jusqu'à 10 Gy et les irradiations n'étant ici effectuées qu'à 5 Gy, nous avons défini la sensibilité du gel d'après une autre expression que celle proposée dans la Section 2.3. Cette sensibilité a été calculée pour chaque débit de dose ou indice de qualité du faisceau de photon (ici pris comme le  $TPR_{20,10}$  pour *Tissue-Phantom Ratio*, grandeur établie dans l'eau aux profondeurs

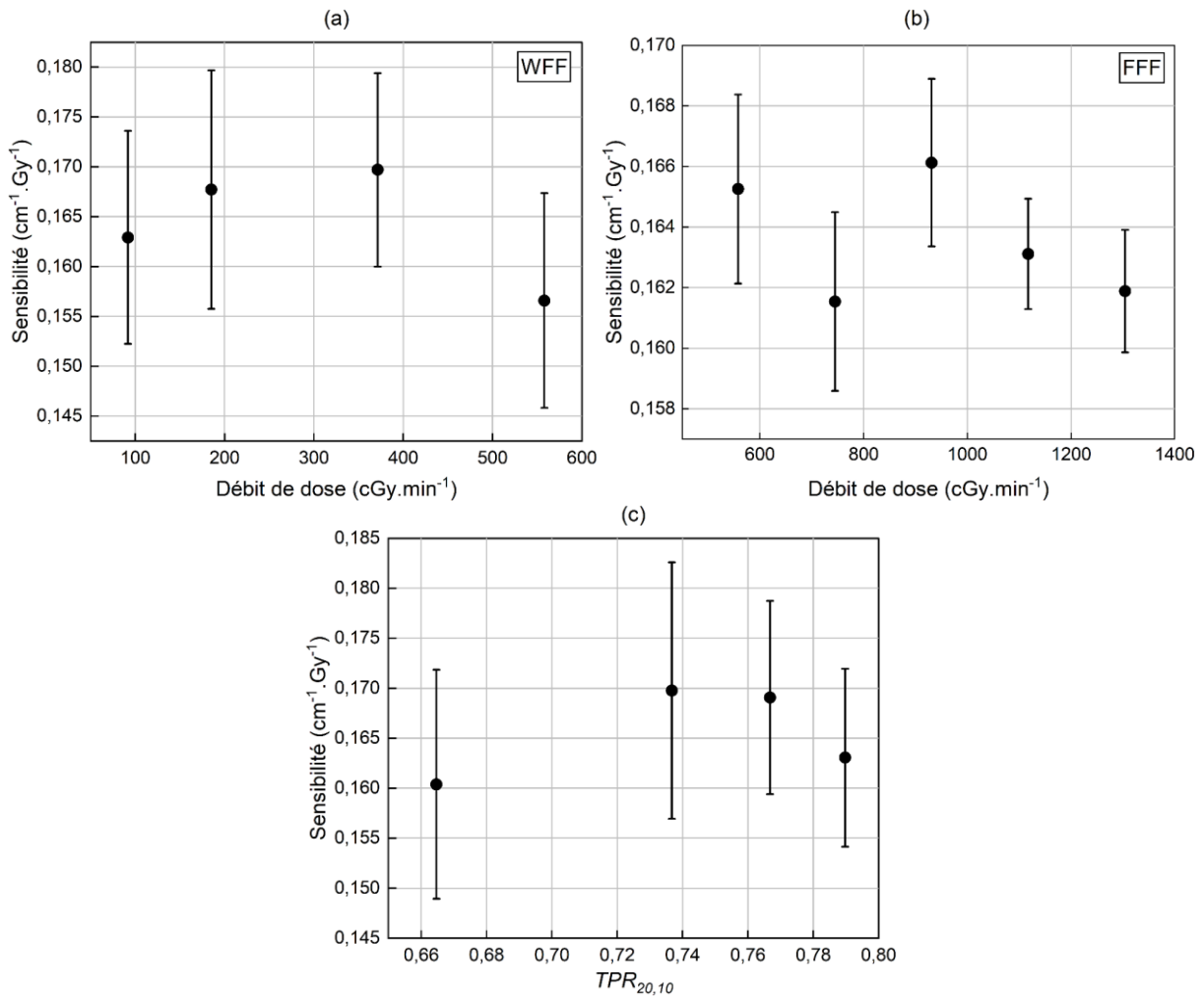
20 g.cm<sup>-2</sup> et 10 g.cm<sup>-2</sup>, pour une taille de champ de 10 x 10 cm<sup>2</sup> et une distance source-détecteur de 100 cm) d'après la formule suivante :

$$s = \frac{\overline{\Delta\mu}}{D} \text{ (cm}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}\text{)} \quad (2.22)$$

avec l'incertitude associée :

$$u(s) = \sqrt{\left(\frac{\partial s}{\partial \overline{\Delta\mu}}\right)^2 \times u(\overline{\Delta\mu})^2 + \left(\frac{\partial s}{\partial D}\right)^2 \times u(D)^2} = \frac{1}{D} \times \sqrt{u(\overline{\Delta\mu})^2 + \frac{\overline{\Delta\mu}^2}{D^2} \times u(D)^2} \quad (2.23)$$

où  $u(\overline{\Delta\mu})$  correspond à l'écart-type de la distribution de l'atténuation optique et  $u(D)$  est l'incertitude sur la dose absorbée.



**Figure 2.21 :** Sensibilités du gel pour différents débits de dose avec un faisceau de photons de (a) 6 MV WFF ou (b) 6 MV FFF et (c) sensibilités du gel pour différents indices de qualité de faisceau de photons avec filtre égalisateur (débit de dose à 400 UM·min<sup>-1</sup>).

Les sensibilités du gel pour chaque condition d'irradiation sont représentées dans la [Figure 2.21](#). Aucune tendance n'a été observée lorsque l'indice de qualité ou le débit de dose augmentait. Pour des faisceaux de photons de 6 MV avec et sans filtre égalisateur (et un débit de dose de 400 UM·min<sup>-1</sup>), des sensibilités très proches de  $0,83 \pm 0,01 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$  et  $0,85 \pm 0,01 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$  respectivement ont été obtenues. Nous n'avons donc pas observé de dépendance en débit de dose ou

en énergie du gel FXG, dans les limites des incertitudes, pour les gammes de débit de dose et d'énergie considérées.

### 2.6.7 Résumé

Les performances dosimétriques du gel FXG ont ainsi été évaluées lorsque ce dernier est associé aux lectures à deux longueurs d'onde, 590 nm et 633 nm, sur le scanner optique Vista16™. Les observations et recommandations déduites de cette caractérisation sont regroupées dans le [Tableau 2.7](#).

**Tableau 2.7 :** Paramètres étudiés lors de la caractérisation du gel FXG associé à une lecture optique.

Caractérisation de la méthode dosimétrique	Observation et/ou recommandation
Temps de réaction	$t_{\text{lect}} \geq 20 \text{ min}$
Effets de diffusion	$t_{\text{lect}} \leq 60 \text{ min}$
Réponse en dose linéaire	[0 ; 4] Gy à 590 nm et [2 ; 10] Gy à 633 nm
Résolution en dose	Même ordre de grandeur que la littérature à 633 nm et deux fois meilleure à 590 nm
Auto-oxydation	Reproductible pour un même bain de gel et linéaire
Seuil de dose	Pas de seuil si flacons laissés à température ambiante au moins 8 h avant d'être irradiés ; dose mesurée la plus faible à 0,05 Gy
Dépendances en énergie et débit de dose	Pas de dépendance observée dans les limites des incertitudes

Le gel FXG présentant une réponse en dose linéaire sur les gammes de dose [0 ; 4] Gy et [2 ; 10] Gy aux longueurs d'onde de lecture 590 nm et 633 nm respectivement, la méthode de double lecture que nous proposons consiste à combiner les distributions de dose mesurées aux deux longueurs d'onde en sélectionnant un seuil de dose de transition entre elles. Ce seuil doit appartenir à la gamme de dose couverte par les deux longueurs d'onde, c'est-à-dire entre 2 Gy et 4 Gy. Ainsi, les valeurs de dose lues à 590 nm et inférieures à ce seuil, ainsi que celles lues à 633 nm et supérieures à ce seuil, sont sélectionnées pour obtenir une distribution de dose complète sur la gamme [0 ; 10] Gy. La résolution en dose étant meilleure à 590 nm qu'à 633 nm, le seuil de transition est ici pris à 4 Gy afin d'utiliser la réponse en dose la plus sensible (à 590 nm) sur la gamme de dose la plus large possible.

Cette méthode de double lecture du gel FXG doit désormais être mise en place sur le scanner optique et validée, avant de pouvoir être utilisée pour la mesure de distributions de dose 3D délivrées lors de traitements de radiothérapie stéréotaxique et dynamique.

## 2.7 Mise en place et validation de la méthode de double lecture du gel FXG par tomographie optique : mesures de profils de champs d'irradiation de petite section

Des mesures de profils de faisceaux d'irradiation de petite section, typiques de la radiothérapie stéréotaxique, ont été effectuées avec le gel FXG associé à une méthode de double lecture par scanner optique et avec le détecteur *microDiamond* 60019 de la marque PTW. Ce dernier détecteur est particulièrement recommandé pour ce type de mesures d'après le TRS 483 [7]. La comparaison des profils obtenus avec les deux détecteurs a été effectuée afin de valider la faisabilité d'utilisation de la nouvelle méthode de double lecture du gel FXG que nous avons développée au LNHB, avec l'objectif d'étendre la gamme de dose d'utilisation du gel FXG pour des applications en radiothérapie stéréotaxique et dynamique.

Les mesures de profils ont été effectuées avec les deux détecteurs pour les petites tailles de champ d'irradiation  $1 \times 1 \text{ cm}^2$  et  $2 \times 2 \text{ cm}^2$ , dans les conditions de référence du TRS 398, avec un débit de dose de  $400 \text{ UM} \cdot \text{min}^{-1}$  et un faisceau de photons d'irradiation de 6 MV FFF pour le premier profil, et de 6 MV WFF pour le second.

### 2.7.1 Détecteur *microDiamond* (PTW)

Le détecteur *microDiamond* 60019 de PTW (Figure 2.22) utilisé dans cette expérience présente un volume sensible de  $0,004 \text{ mm}^3$ , un rayon de 1,1 mm et une épaisseur de  $1 \mu\text{m}$ . Lors des mesures, il a été placé dans la cuve à eau avec son axe de révolution parallèle à l'axe du faisceau d'irradiation. Un pas de mesure de 0,5 mm a été sélectionné. Ce détecteur a été considéré comme notre détecteur de référence (*gold standard*) pour les mesures de petits champs d'irradiation, afin de comparer ces résultats à ceux obtenus par gel FXG.



Figure 2.22 : Détecteur *microDiamond* 60019 de la marque PTW utilisé au laboratoire.

### 2.7.2 Méthode de double lecture du gel FXG par scanner optique : mise en place et validation

Afin de mettre en place la méthode de double lecture du gel FXG sur le scanner optique Vista16™, les flacons de gel FXG sont lus aux longueurs d'onde 590 nm et 633 nm, ce qui nous permet de mesurer simultanément les faibles et fortes doses délivrées dans un même flacon de gel

(Section 2.6.3). Deux expériences ont été menées sur deux jours pour valider cette mise en place, chaque expérience étant propre à la mesure d'un des profils de dose.

La validation de cette méthode de double lecture a été effectuée en comparant les résultats obtenus par gel et par détecteur diamant. Les largeurs de pénombre 80%-20% de chaque profil, ainsi que leurs largeurs à mi-hauteur (LMH) ont ainsi été calculées. Une analyse globale du gamma-index a aussi été menée avec les critères de réussite 0,5 % de différence de dose et 0,5 mm de DTA.

### 2.7.2.1 Etablissement des courbes d'étalonnage

Pour chaque expérience, des courbes d'étalonnage ont préalablement été établies aux deux longueurs d'onde selon la méthode « multi-flacons » (Section 1.5.1). Plusieurs flacons de gel ont pour cela été irradiés dans les conditions de référence du TRS 398 à des doses connues, entre 0,25 Gy et 4 Gy pour la lecture à 590 nm et entre 2 Gy et 10 Gy pour la lecture à 633 nm. Un faisceau de photons de 6 MV avec ou sans filtre égalisateur a été utilisé en fonction de la mesure de profil considérée. Les courbes d'étalonnage sont obtenues par régression linéaire :

$$D = a_{\lambda} \times \Delta\mu + b_{\lambda} \quad (2.24)$$

avec  $\lambda$  la longueur d'onde d'étude (590 nm ou 633 nm) et  $\Delta\mu$  l'atténuation optique obtenue en moyennant les valeurs des voxels contenues dans des ROIs cubiques de 1 cm<sup>3</sup> au centre des flacons de gel d'étalonnage, après correction de l'auto-oxydation (détaillée dans la section suivante). Les courbes d'étalonnage établies dans un faisceau de photons d'énergie 6 MV WFF (pour la mesure de profil de taille de champ 2 x 2 cm<sup>2</sup>) sont présentées dans la [Figure 2.23](#).

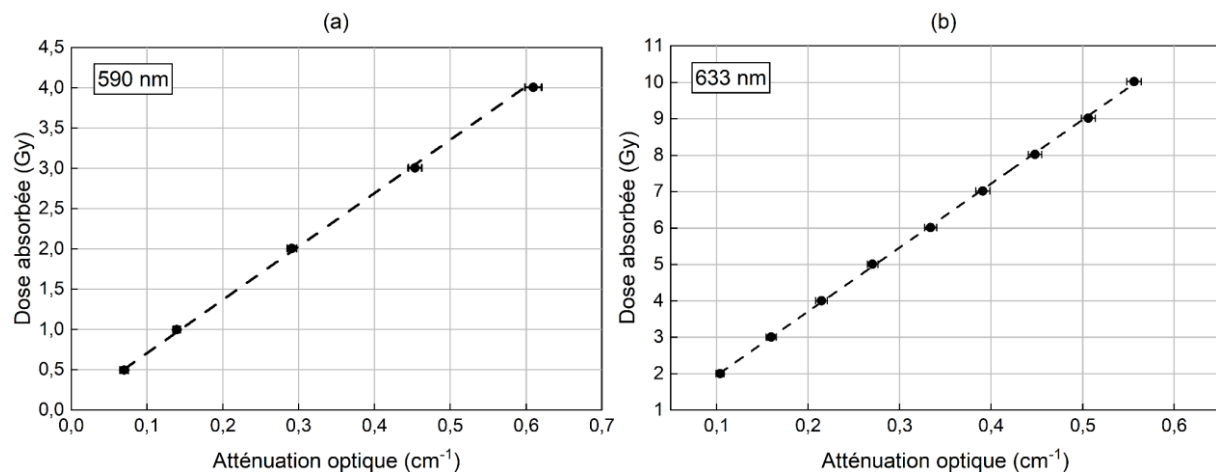


Figure 2.23 : Courbes d'étalonnage du gel FXG pour la lecture (a) à 590 nm sur [0,5 ; 4] Gy et (b) à 633 nm sur [2 ; 10] Gy dans un faisceau de photons d'énergie 6 MV WFF.

### 2.7.2.2 Correction d'auto-oxydation pour l'étalonnage

Une correction d'auto-oxydation a été systématiquement appliquée aux mesures d'atténuation optique effectuées dans les flacons irradiés pour l'établissement des courbes d'étalonnage. L'atténuation optique de chacun de ces flacons a été calculée de la manière suivante :

$$\Delta\mu = \Delta\mu_{ROI} - \Delta\mu_{ox,\acute{e}tal}(\Delta t) \quad (2.25)$$

avec  $\Delta\mu_{ROI}$  la valeur moyenne d'atténuation optique mesurée dans la ROI cubique de  $1\text{ cm}^3$  au centre du flacon et  $\Delta\mu_{ox,\text{étal}}(\Delta t)$  la correction d'auto-oxydation au temps  $\Delta t$ , correspondant au temps écoulé entre l'acquisition du *reference scan* et du *data scan* du flacon considéré.

Pour obtenir  $\Delta\mu_{ox,\text{étal}}(\Delta t)$ , nous avons sélectionné la valeur moyenne d'atténuation optique d'une ROI cubique de  $1\text{ cm}^3$  au centre d'un flacon de gel laissé non irradié lors de l'acquisition du *data scan*, avec un temps  $\Delta t'$  entre les acquisitions du *reference scan* et du *data scan*. Puisque l'augmentation d'atténuation optique due à l'auto-oxydation est linéaire dans le temps et reproductible pour un même bain de gel (voir Section 2.6.4.1),  $\Delta\mu_{ox,\text{étal}}(\Delta t)$  a été calculé pour le temps exact auquel le *data scan* a été acquis pour le flacon irradié considéré. Cette méthode de correction est résumée dans la Figure 2.24. Le fait que le taux d'auto-oxydation augmente avec la dose absorbée a été négligé pour la correction, étant donné que les lectures des flacons étalon sont toutes effectuées rapidement après leur irradiation (entre 20 min et 40 min post-irradiation).

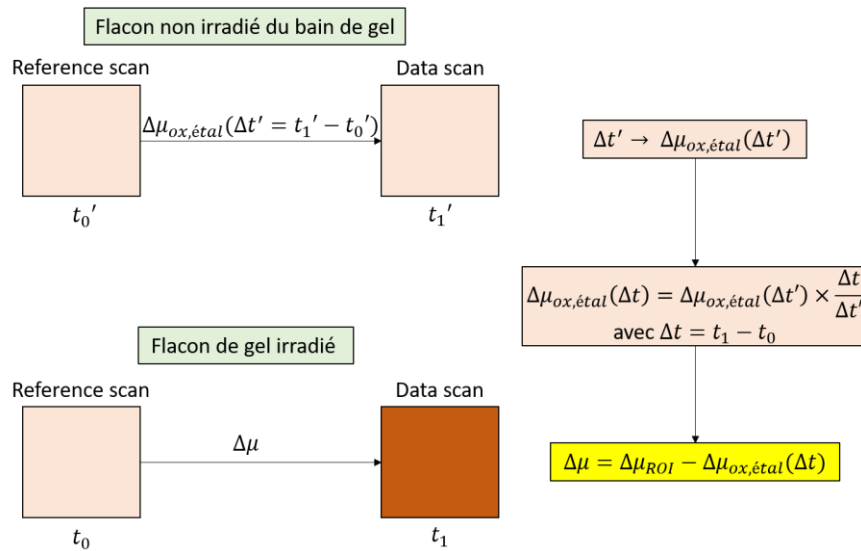


Figure 2.24 : Méthode de correction d'auto-oxydation pour les flacons irradiés pour l'établissement des courbes d'étalonnage.

### 2.7.2.3 Mesure des profils de dose

Pour chaque expérience, un flacon de gel a ensuite été irradié dans la cuve à eau à la profondeur de référence :

- Soit à 8,9 Gy avec un faisceau de photons d'énergie 6 MV WFF de taille de champ  $2 \times 2\text{ cm}^2$ ,
- Soit à 8,6 Gy avec un faisceau de photons d'énergie 6 MV FFF de taille de champ  $1 \times 1\text{ cm}^2$ .

Lors de chaque irradiation, le petit marquage situé en haut de chaque flacon de gel (Section 2.5.3.2) a été placé face à la tête de l'accélérateur médical, ce qui nous a permis de déduire qu'une rotation d'environ  $66^\circ$  devait être appliquée au volume 3D reconstruit pour que l'on obtienne cette même orientation du flacon vers la tête de l'accélérateur dans la distribution d'atténuation optique.

Chaque flacon a été lu 20 min après avoir été irradié à la longueur d'onde 590 nm afin d'obtenir une réponse stable dans le temps (Section 2.6.1). Après la lecture à 590 nm, la source de lumière à



590 nm est débranchée du banc optique du scanner. Elle est remplacée par la source de lumière à 633 nm, qui avait été préalablement allumée au moins 2 h 15 sur une alimentation électrique externe au scanner. Comme décrit précédemment, dans cette configuration, un temps d'attente d'environ 25 min est nécessaire pour que la source de lumière à 633 nm soit stable thermiquement avant d'être utilisée sur le scanner optique (Section 2.5.1). Ainsi, la seconde lecture du flacon de gel à 633 nm est effectuée 50 min après irradiation, et le temps total pour une mesure de profil à deux longueurs d'onde d'un même flacon de gel atteint finalement 55 min (en tenant compte du fait que les lectures à 590 nm et 633 nm durent chacune un peu moins de 5 min). Un diagramme temporel représentant ces étapes est donné dans la Figure 2.25. Ce temps de lecture total pour mettre en place la méthode de double lecture est donc inférieur à la limite de temps qui avait été préconisée dans la Section 2.6.2.3, dans l'optique de pouvoir négliger les effets de diffusion ionique qui se produisent dans la matrice de gel.

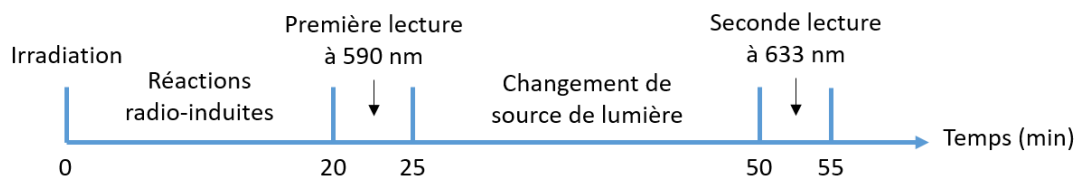


Figure 2.25 : Diagramme temporel récapitulant les étapes successives pour la mise en œuvre de la méthode de double lecture d'un flacon de gel FXG.

Dans cette expérience, les distributions d'atténuation optique obtenues aux deux longueurs d'onde ont été sélectionnées au centre de chaque flacon selon la direction verticale (Figure 2.26).

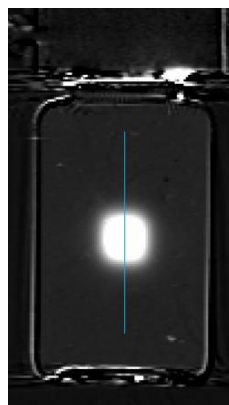


Figure 2.26 : Profil d'atténuation optique vertical sélectionné au centre d'un flacon de gel (lecture à 633 nm et taille de champ d'irradiation de 1 x 1 cm<sup>2</sup>).

#### 2.7.2.4 Correction d'auto-oxydation pour les flacons de mesure

Pour les mesures de profil, une correction d'auto-oxydation de chaque valeur d'atténuation optique du profil considéré a été effectuée :

$$\Delta\mu = \Delta\mu_{\text{distribri}} - \Delta\mu_{\text{ox,mes}}(\Delta t) \quad (2.26)$$

où  $\Delta\mu_{\text{distribri}}$  correspond à l'atténuation optique du voxel considéré le long du profil et  $\Delta\mu_{\text{ox,mes}}(\Delta t)$  est la correction d'auto-oxydation au temps  $\Delta t$  écoulé entre les acquisitions du *reference scan* et du *data*

scan. Pour obtenir  $\Delta\mu_{\text{ox,mes}}(\Delta t)$ , la valeur moyenne d'atténuation optique d'une petite ROI cubique de 3 mm de côté à la périphérie du flacon de gel a été sélectionnée (dans le bas du flacon et éloignée de son axe de rotation), c'est-à-dire loin de la région qui a été irradiée dans le flacon.

### 2.7.2.5 Traitement des données

Les distributions d'atténuation optique obtenues précédemment, après correction de l'auto-oxydation, ont finalement été converties en distributions de dose grâce aux courbes d'étalonnage. D'après les paramètres d'acquisition et de reconstruction du scanner optique, le pas de mesure dans les flacons de gel est de 0,5 mm (correspondant aux dimensions d'un voxel). Les profils obtenus aux deux longueurs d'onde sont représentés dans les [Figures 2.27 \(a\) et \(c\)](#) (les symboles correspondent aux valeurs expérimentales, les lignes sont affichées pour une meilleure visualisation). On peut observer qu'au-delà de 5,5 Gy environ, pour les deux profils, la lecture à 590 nm n'affiche plus de valeurs correctes puisque la caméra du scanner optique sature dans cette gamme de dose. En-dessous de 2 Gy, les valeurs lues à 633 nm sont surestimées comparées à celles lues à 590 nm, puisque nous ne sommes pas dans la zone de linéarité de la réponse en dose du gel à cette longueur d'onde.

La distribution spatiale de dose finale a été obtenue dans un flacon de gel en combinant les valeurs de dose inférieures à 4 Gy, lues à 590 nm, à celles supérieures à 4 Gy, lues à 633 nm. Une interpolation par *spline* cubique a été appliquée sur les mesures expérimentales, comme suggéré dans [Hussein et al. 2017 \[74\]](#), afin d'obtenir par la suite une estimation correcte des valeurs de gamma-index calculées lors de la comparaison des profils de dose relatifs du gel et du diamant. La taille de voxel initiale  $l_0 = 0,5$  mm de la distribution a donc été modifiée par une plus petite valeur, définie par  $l_I = l_0/2^I$ , où  $I$  est un facteur d'interpolation entier. Ce facteur est défini tel que le ratio  $\alpha = \delta r/l_I$  est  $\geq 10$ , avec  $\delta r = 0,5$  mm correspondant au critère de réussite du DTA de l'analyse gamma-index menée par la suite. Dans notre cas, nous avons obtenu  $I = 4$  et  $l_I = 0,03125$  mm pour  $\alpha = 10$ . Des profils de dose relatifs ont ensuite été obtenus par normalisation du profil considéré à la valeur de dose maximale du profil.

### 2.7.3 Comparaison des résultats

Les profils de dose relatifs mesurés dans les flacons de gel et avec le détecteur diamant sont représentés dans les [Figures 2.27 \(b\) et \(d\)](#), ainsi que les valeurs de gamma-index (étoiles en vert et rouge). On observe que seulement quatre points ne passent pas les critères de réussite 0,5%/0,5mm dans les deux graphes. Les LMH, largeurs de pénombre 80%-20% et taux de réussite du gamma-index pour les profils mesurés par gel et diamant sont répertoriés dans le [Tableau 2.8](#). Les LMH obtenues pour chaque détecteur présentent une différence de 0,2 mm entre elles, et de 0,4 mm et 0,5 mm pour les largeurs de pénombre. Ces différences sont acceptables étant donné les pas de mesure de 0,5 mm des deux détecteurs. En outre, un excellent taux de réussite du gamma-index de 93,4 % pour les deux profils est obtenu pour des critères de réussite stricts. Ainsi, un excellent accord est observé entre les mesures effectuées avec le détecteur diamant et avec notre méthode dosimétrique. La [Figure 2.28](#) représente le protocole d'utilisation de notre méthode de double lecture.

Tableau 2.8 : Largeurs à mi-hauteur, largeurs de pénombre 80%-20% et taux de réussite du gamma-index (0,5%/0,5mm) pour le détecteur *microDiamond* et le gel FXG.

Taille de champ	2 x 2 cm <sup>2</sup>		1 x 1 cm <sup>2</sup>	
Détecteur	<i>microDiamond</i>	Gel FXG	<i>microDiamond</i>	Gel FXG
LMH (mm)	19,6	19,8	9,7	9,9
80%-20% (mm)	3,6	4,1	2,9	3,3
Taux de réussite (%)	93,4		93,4	

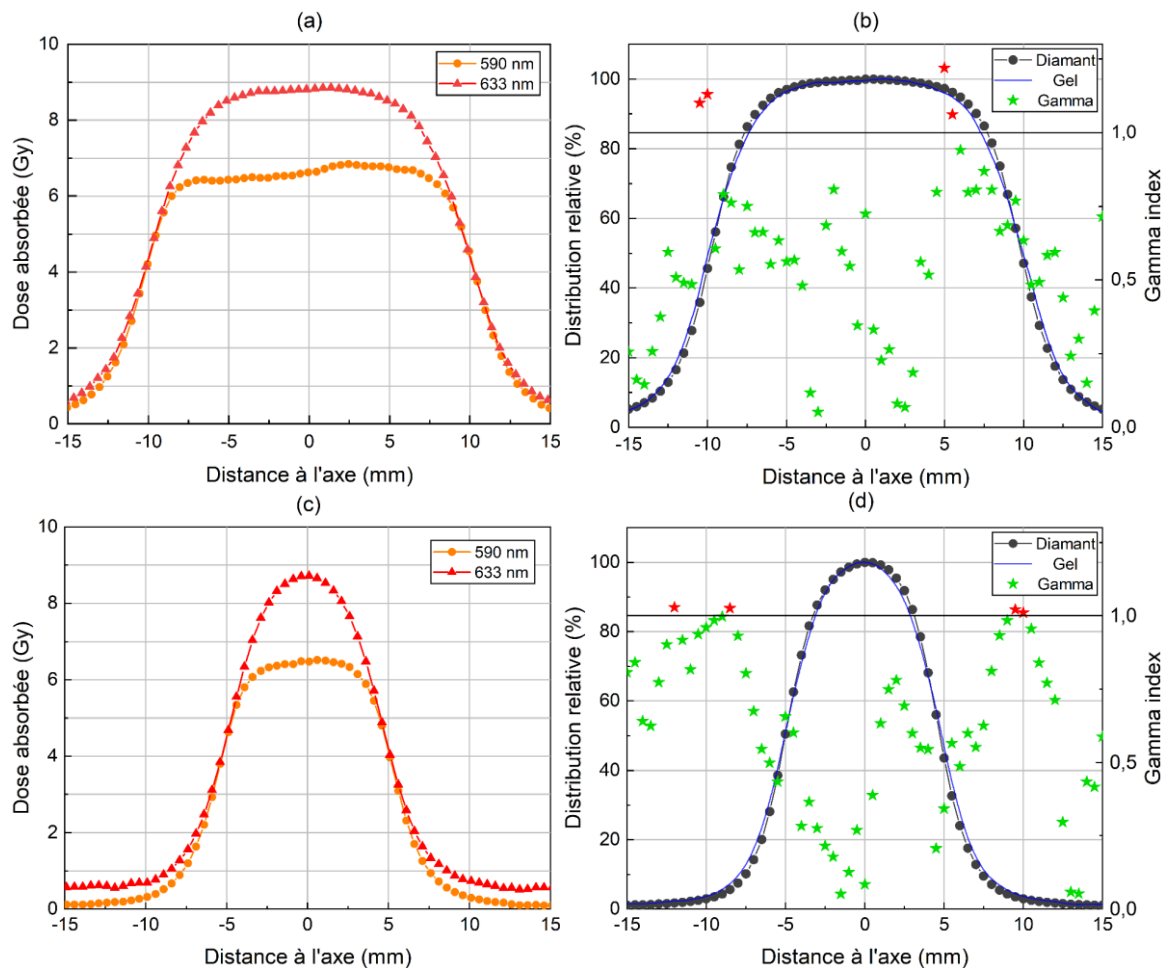


Figure 2.27 : Profils de dose verticaux dans deux flacons de gel irradiés au point de référence (a) à 8,9 Gy dans un faisceau de photons d'énergie 6 MV WFF et de taille de champ d'irradiation 2 x 2 cm<sup>2</sup> et (c) à 8,6 Gy dans un faisceau de photons d'énergie 6 MV FFF et de taille de champ d'irradiation 1 x 1 cm<sup>2</sup>, et lus à 590 nm et 633 nm. (b) et (d) : Profils de dose relatifs mesurés par gel et détecteur diamant pour une même taille de champ d'irradiation avec une analyse de  $\gamma$ -index de critères de réussite 0,5%/0,5mm (étoiles en vert et rouge). La ligne noire représente  $\gamma = 1$ .

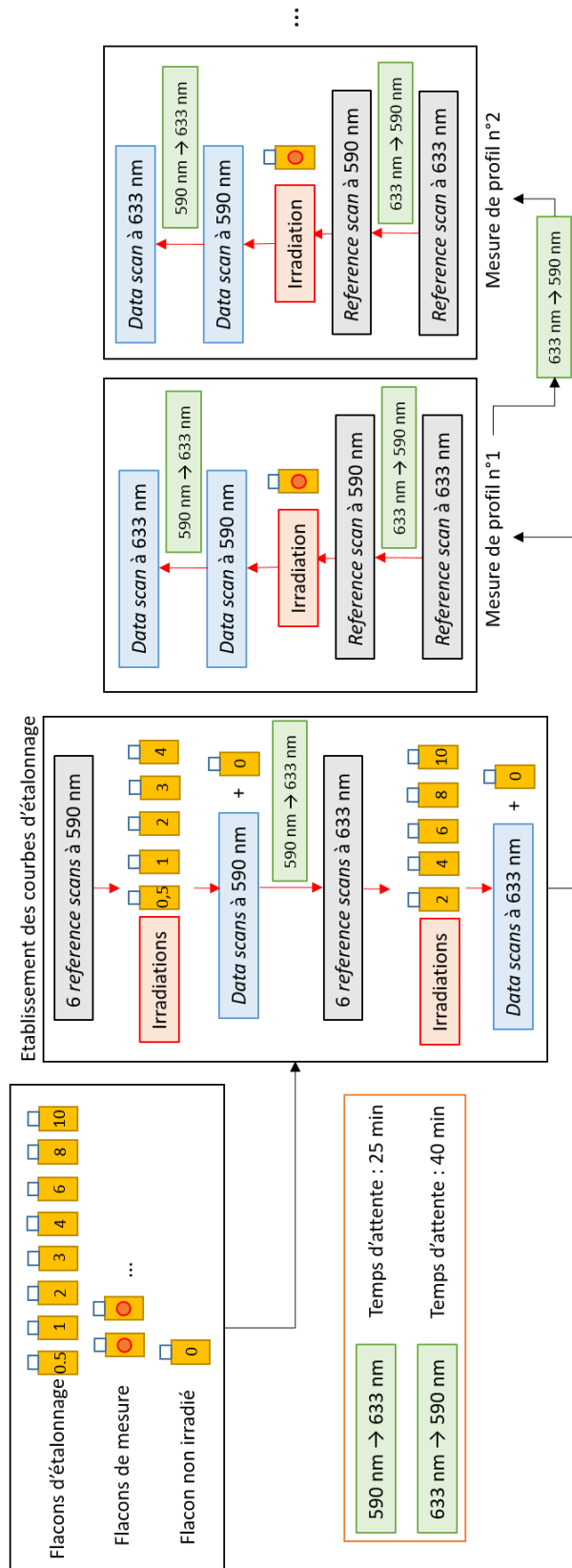


Figure 2.28 : Protocole d'utilisation de la méthode de double lecture du gel FXG par scanner optique Vista16™, comprenant l'établissement des courbes d'étalonnage et les mesures de profils de dose de faisceaux d'irradiation de petite section. Les numéros indiqués dans les flacons de gel correspondent aux doses qui leur ont été délivrées pour l'étalonnage.

#### 2.7.4 Photon starvation artifact

D'après la section précédente, d'excellents résultats ont été obtenus avec notre méthode de double lecture du gel FXG lors de la mesure de profils de dose verticaux. Néanmoins, dans le cas de la mesure de profils de dose horizontaux, l'observation d'un artefact dans les images reconstruites lors de la lecture à 590 nm, dans cette direction, est à souligner (Figures 2.29 (a) et (b)). Cet artefact se produit lorsque les doses délivrées dans certaines régions du flacon sont supérieures à 6 Gy (correspondant à une atténuation optique d'environ  $0,7 \text{ cm}^{-1}$  à 590 nm). Au-dessus de cette valeur de dose, le nombre de photons provenant de ces régions et atteignant la caméra du scanner optique lors de l'acquisition des projections est insuffisant. Il est à l'origine d'un artefact se produisant dans la direction horizontale du volume 3D, appelé *photon starvation artifact*, qui se traduit par des valeurs anormalement élevées d'atténuation optique autour des régions qui présentent ce manque de photons. C'est ce que l'on peut observer dans la Figure 2.29 (c) où les profils horizontaux relatifs obtenus à 633 nm, 590 nm et avec le détecteur diamant sont représentés. Le *photon starvation artifact* se manifeste dans ce cas par une surestimation de l'atténuation optique lue à 590 nm dans les zones de pénombre et aux faibles doses par rapport aux valeurs d'atténuation optique des deux autres profils, alors qu'il devrait y avoir une superposition des trois profils de dose entre 2 Gy et 4 Gy (correspondant à des valeurs relatives de dose comprises entre 0,20 et 0,45).

Cet artefact est fréquent lors de l'utilisation des scanners CT par rayons X, lorsque des implants métalliques sont présents dans le corps du patient [94]. Ces derniers présentant un numéro atomique bien plus élevé que les tissus environnants, l'effet photoélectrique devient prédominant par rapport à l'effet Compton dans ces régions lors des interactions entre les rayons X et le corps du patient. L'absorption de photons est alors bien plus conséquente dans les implants métalliques que dans les tissus et le *photon starvation artifact* se manifeste par l'apparition de stries claires et foncées aux alentours des implants dans les images reconstruites.

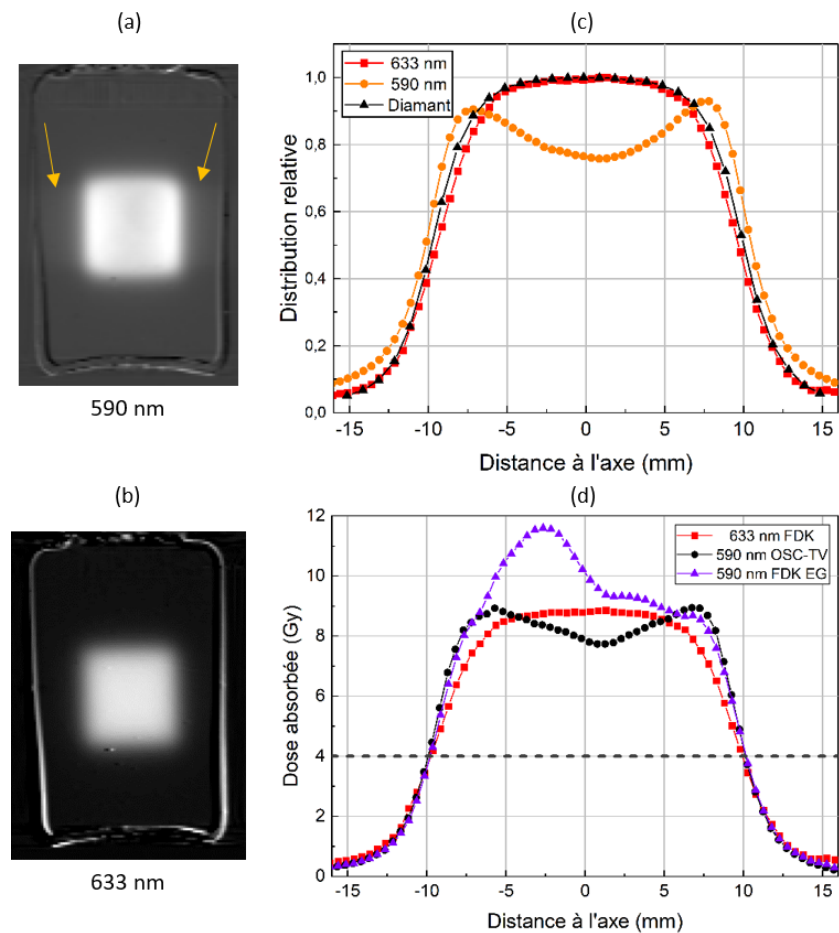
Afin de réduire cet artefact sans augmenter les doses délivrées pour l'acquisition des projections sur les scanners par rayons X, des algorithmes MAR (*Metal Artifact Reduction*) sont implémentés sur ces derniers. Ces algorithmes permettent de détecter et segmenter les données corrompues dans les projections qui correspondent aux implants métalliques, puis à modifier ces données corrompues en les remplaçant et en les interpolant avec des estimations de données corrigées [94]. L'implémentation d'un tel algorithme pour les lectures par tomographie optique pourrait permettre de résoudre les artefacts observés lors de la mesure des profils horizontaux. Ce travail dépasse néanmoins le cadre de cette thèse, à cause du temps de travail conséquent que cela nécessiterait et en raison du fait que le logiciel VistaScan est une « boîte noire » pour ses utilisateurs.

Cependant, nous avons étudié d'autres pistes pour tenter de supprimer cet artefact. Ainsi, la fonctionnalité « *Estimate Glare* » (EG) disponible sur le logiciel VistaScan peut être sélectionnée lors de la lecture de gels très absorbants. C'est un algorithme de réduction des éblouissements développé par ModusQA. Il génère une image d'estimation de l'éblouissement pour les *reference* et *data scans* en convoluant les projections de ces scans avec une fonction d'étalement du point (*Point Spread Function* – PSF) qui va estimer la réponse de la source ponctuelle du scanner [40]. Cette PSF est de la forme :

$$PSF(r) = e^{-a \times r^b} \quad (2.27)$$

avec  $r = \sqrt{x^2 + y^2} > 0$  la distance cartésienne d'un point donné de coordonnées  $x$  et  $y$  dans une projection 2D. Les paramètres  $a$  et  $b$  ont été déterminés de façon empirique par le constructeur. Cette fonctionnalité a rarement été utilisée avec le scanner Vista16™ dans la littérature et n'a pas fait l'objet d'une étude pour être validée [40]. Cependant, dans le cadre de cette thèse, elle peut être utilisée lors des reconstructions des volumes 3D à la longueur d'onde 590 nm car ces mesures sont toujours couplées à celles acquises à 633 nm sans l'application de cet algorithme. Il a été vérifié, sur les profils horizontaux mesurés, qu'il y a effectivement une superposition des valeurs de dose mesurées entre 2 Gy et 4 Gy aux deux longueurs d'onde (Figure 2.29 (d)), prouvant ainsi que le *photon starvation artifact* est supprimé. Cependant, d'après ModusQA, l'algorithme EG est efficace pour supprimer l'artefact dans le cas de distributions d'atténuation optique simples, telles que des mesures de profil, mais l'est moins pour mesurer des distributions plus complexes (telles que celles planifiées par les TPS).

En raison de son utilisation importante dans la littérature, l'algorithme de rétroprojection filtrée FDK a été utilisé dans ce chapitre. Néanmoins, le logiciel VistaScan dispose aussi de l'algorithme itératif OSC-TV. Cet algorithme est moins robuste que le FDK car il est plus récent et pour le moment moins connu lorsqu'il est employé sur le Vista16™. Il a été utilisé dans cette étude afin de déterminer s'il permettait de diminuer ou supprimer le *photon starvation artifact*, comme cela avait été observé dans l'article de [Matenine et al. 2015](#) [36]. Le profil horizontal correspondant en Figure 2.29 (d) montre que cet artefact peut être supprimé en utilisant cet algorithme. Il est ainsi conseillé, dans l'article de [Dekker et al. 2018](#) [40] et par ModusQA, de vérifier que les valeurs d'atténuation optique fournies par l'algorithme OSC-TV sont bien similaires à celles obtenues par l'algorithme FDK, avant d'utiliser les distributions d'atténuation optique reconstruites par l'algorithme itératif. Si ces distributions sont correctes, elles contiendront alors moins d'artefacts et moins de bruit que celles obtenues par rétroprojection filtrée. L'utilisation de l'algorithme OSC-TV pour s'affranchir du *photon starvation artifact*, apparaissant lors de la lecture de gels dosimétriques très absorbants à 590 nm, pourra donc être envisagée lors de l'étude de distributions de dose complexes délivrées en radiothérapie stéréotaxique et dynamique.



**Figure 2.29 :** Photos du flacon de gel irradié à 8,9 Gy dans un faisceau de taille de champ d'irradiation  $2 \times 2 \text{ cm}^2$ , lu à (a) 590 nm et (b) 633 nm. Les flèches indiquent la présence du *photon starvation artifact* à 590 nm. (c) Profils horizontaux relatifs obtenus à 633 nm, 590 nm et avec le détecteur diamant. Le *photon starvation artifact* se traduit par une surestimation de l'atténuation optique lue à 590 nm dans les zones de pénombre et aux faibles doses (il n'y a pas superposition des valeurs lues à 590 et 633 nm). (d) Profils de dose horizontaux mesurés à 633 nm (reconstruction par rétroprojection filtrée FDK) et à 590 nm (reconstruction itérative OSC-TV et par rétroprojection filtrée FDK avec la fonctionnalité « *Estimate Glare* »). Avec ces deux méthodes de reconstruction à 590 nm, l'artefact a pu être supprimé puisque les valeurs de dose se superposent entre 2 Gy et 4 Gy pour les trois distributions.

## 2.8 Bilan d'incertitudes

Un bilan d'incertitudes exhaustif a été dressé dans le cas de mesures de profil de dose de faisceaux de petite taille de champ d'irradiation. Chaque sous-partie de cette section détaille les sources d'incertitudes associées à la dose absorbée reçue dans un flacon de gel FXG. Dans le corps du texte de cette section, les flacons utilisés pour l'établissement des courbes d'étalonnage sont dénommés flacons étalon, et ceux utilisés pour effectuer des mesures de profil sont dénommés flacons de mesure.

### 2.8.1 Temps de lecture

Dans la Section 2.6.1, nous avons déterminé que, pour un temps de lecture post-irradiation compris entre 20 min et 2 h, la variation d'atténuation optique dans des cuves spectrophotométriques remplies de gel est limitée à  $1,0 \text{ \%} \cdot \text{h}^{-1}$  quelle que soit la dose absorbée par le dosimètre (jusqu'à 10 Gy). De plus, il a été vérifié que l'auto-oxydation à l'origine de cette augmentation a un effet plus important dans une cuve spectrophotométrique que dans un flacon utilisé pour la lecture par scanner optique. Ceci est dû au fait que le gel a une surface de contact plus importante avec l'oxygène de l'atmosphère ambiante dans une cuve que dans un flacon. Ainsi, en considérant une distribution rectangulaire, nous avons défini l'incertitude sur la mesure de dose liée à un temps de lecture inférieur à une heure telle que :

$$u(\Delta\mu)_{\text{lect}} = \frac{0,01}{2\sqrt{3}} \times \Delta\mu \quad (2.28)$$

### 2.8.2 Diffusion

Nous avons vu, dans la Section 2.6.2.3, que les effets de diffusion ayant lieu dans la matrice de gel peuvent être négligés lorsque la lecture des flacons de gel est effectuée au plus tard une heure après leur irradiation. Cette contrainte de temps étant respectée dans nos expériences, l'incertitude due aux effets de diffusion,  $u(\Delta\mu)_{\text{diff}}$ , peut ainsi être négligée dans le bilan d'incertitudes.

### 2.8.3 Correction d'auto-oxydation

La correction d'auto-oxydation effectuée pour les flacons étalon, présentée dans la Section 2.7.2.2, nous a conduit à considérer l'écart-type de la distribution des valeurs d'atténuation optique au sein de la ROI cubique, prise dans le flacon de gel non irradié, comme l'incertitude standard associée à l'auto-oxydation,  $u(\Delta\mu)_{\text{ox,étal}}$ .

Concernant les flacons de mesure, la correction d'auto-oxydation qui leur est appliquée permet de sélectionner l'incertitude standard associée à cette composante comme l'écart-type de la distribution des valeurs d'atténuation optique au sein de la ROI cubique, prise à la périphérie du flacon de mesure (voir Section 2.7.2.4),  $u(\Delta\mu)_{\text{ox,mes}}$ .

### 2.8.4 Repositionnement des flacons lors de la lecture

Un repositionnement très reproductible des flacons de gel lors de leur lecture pour les acquisitions du *reference scan* et du *data scan* est crucial pour limiter les artefacts optiques susceptibles de se produire dans le volume 3D reconstruit aux bords du flacon. Pour évaluer l'incertitude associée à ce repositionnement, neuf flacons de différents bains de gel préparés sur différents jours ont été utilisés. Pour chaque flacon, une distribution 3D d'atténuation optique a été obtenue en repositionnant le flacon de gel dans l'aquarium du scanner optique entre les *reference* et *data scans*. L'écart-type de la distribution des valeurs des voxels dans une ROI cubique de  $1 \text{ cm}^3$ , située au centre de chaque flacon, a été calculé. La valeur maximale de ces écart-types a été définie comme



l'incertitude associée à l'impact de la reproductibilité du repositionnement des flacons sur la mesure de l'atténuation optique :  $u(\Delta\mu)_{\text{pos}} = 0,0035 \text{ cm}^{-1}$ .

### 2.8.5 Homogénéité dans les flacons non irradiés

L'homogénéité de la distribution spatiale 3D de l'atténuation optique dans un flacon de gel non irradié a été étudiée. Pour cela, six flacons non irradiés de trois bains de gel différents ont été utilisés. Ils n'ont pas été repositionnés entre l'acquisition du *reference scan* et du *data scan*. Pour chaque flacon, un profil vertical et un profil horizontal ont été tracés au centre du flacon. Chaque profil a été normalisé par la valeur moyenne d'atténuation optique obtenue le long du profil considéré. Les profils mesurés dans l'un de ces flacons sont représentés dans la Figure 2.30. On observe, ainsi que pour les autres flacons étudiés, que ces profils sont homogènes. Cela nous permet de déduire que les distributions d'atténuation optique dans des flacons de gel non irradiés sont homogènes. Ainsi, l'influence de l'homogénéité dans les flacons non irradiés,  $u(\Delta\mu)_{\text{homo}}$ , peut être négligée dans le bilan d'incertitudes.

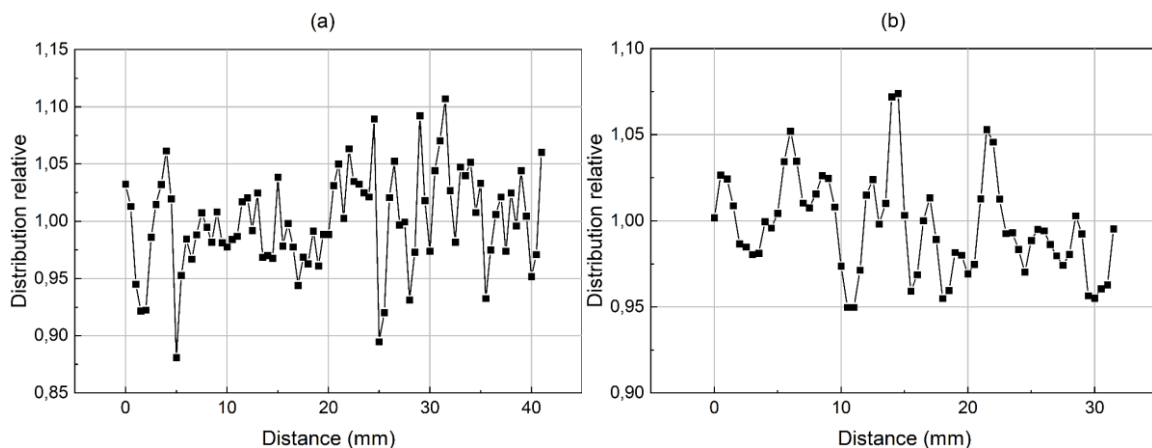


Figure 2.30 : Profils vertical (a) et horizontal (b) mesurés dans l'un des flacons de gel non irradiés de l'expérience.

### 2.8.6 Température du gel lors de la lecture

La température des flacons de gel lors de leur lecture peut avoir une influence sur les distributions 3D d'atténuation optique mesurées. Pour étudier cette influence, une expérience a été menée avec trois cuves spectrophotométriques de gel préparées avec différentes concentrations (0,03 mM, 0,04 mM et 0,06 mM) de sulfate d'ammonium ferrique dodécahydraté, fournissant des ions  $\text{Fe}^{3+}$ , et sans l'ajout d'ions  $\text{Fe}^{2+}$ . Ce changement dans la composition du gel a été effectué afin de simuler des cuves de gel irradiées (à environ 4 Gy, 7 Gy et 10 Gy respectivement pour chaque concentration), tout en évitant une augmentation de l'atténuation optique qui serait due à l'auto-oxydation des ions  $\text{Fe}^{2+}$  en ions  $\text{Fe}^{3+}$ . Chaque cuve a été lue par spectrophotométrie à 590 nm. La température du bloc qui contenait la cuve de gel a été contrôlée par effet Peltier afin d'obtenir des températures comprises entre 15 °C et 25 °C. Une sonde de température a été insérée dans chaque cuve de gel afin de connaître

directement sa température  $T$ . Pour chacune des cuves, une relation linéaire entre l'absorbance mesurée et la température du gel a été observée :

$$A = a \times T + b \quad (2.29)$$

où  $a$  ( $^{\circ}\text{C}$ ) et  $b$  (s.u.) sont les constantes de la fonction affine. Avec cette expression, nous considérons une température de référence  $T_{\text{ref}}$  de  $20^{\circ}\text{C}$  avec  $A(T_{\text{ref}}) = A^{20^{\circ}\text{C}}$ . En traçant  $\frac{A}{A^{20^{\circ}\text{C}}} = f(T - T_{\text{ref}})$ , la relation affine suivante est obtenue (voir Figure 2.31) :

$$\frac{A}{A^{20^{\circ}\text{C}}} = 1 + k_{\text{Tread}} \times (T - T_{\text{ref}}) \quad (2.30)$$

avec  $k_{\text{Tread}} = -0,0025 \pm 0,0009$   $^{\circ}\text{C}^{-1}$  la valeur moyenne des pentes des régressions linéaires pour les trois cuves et l'écart-type associé. Ainsi, l'absorbance à une température de  $20^{\circ}\text{C}$  peut être calculée suivant la relation :

$$A^{20^{\circ}\text{C}} = \frac{A}{1 + k_{\text{Tread}} \times (T - T_{\text{ref}})} \quad (2.31)$$

Concernant l'évolution de la température de lecture d'un flacon de gel lu par scanner optique, les fluctuations de la température du *matching liquid* dans lequel est plongé le flacon ont été étudiées sur toute une journée à trois reprises lors de différentes expériences. Il a été observé que cette température variait de  $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ . Nous avons considéré que la température des flacons de gel suivait la même évolution de température que celle du *matching liquid* lors de leur lecture. Ainsi, une incertitude sur l'absorbance de 0,0016 est calculée à partir de la loi de propagation des incertitudes, ce qui induit une incertitude sur l'atténuation optique telle que  $u(\Delta\mu)_{\text{Tread}} = 0,0037 \text{ cm}^{-1}$ .

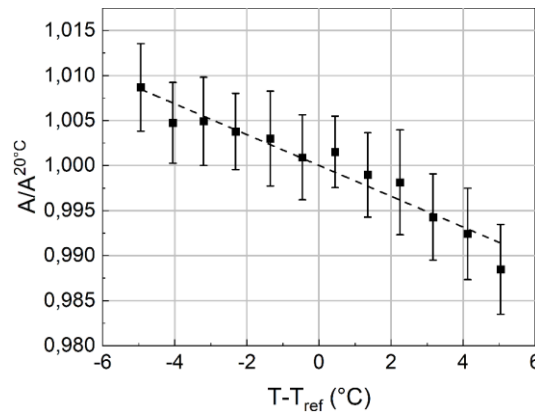


Figure 2.31 : Régression linéaire sur les valeurs d'absorbance mesurées de l'une des cuves spectrophotométriques de gel pour obtenir la valeur de  $k_{\text{Tread}}$ .

### 2.8.7 Température du gel lors de l'irradiation

L'influence de la température d'irradiation sur le rendement radiochimique n'a pas été étudiée. Cependant, les flacons de gel utilisés pour l'étalonnage et les mesures de profil sont de même taille et de même forme, ils ont été irradiés dans la même salle d'irradiation climatisée dans laquelle la température présente des variations maximales de  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ , et ils ont été stockés dans les mêmes conditions de température que la salle d'irradiation (environ  $20^{\circ}\text{C}$ ) plusieurs heures avant irradiation. En tenant compte du facteur de correction de température d'irradiation de  $(-0,53 \pm 0,07) \text{ \%}/^{\circ}\text{C}$

calculé dans [Davies et Baldock 2010](#) [95] pour une composition de gel FXG proche de la nôtre et en utilisant la loi de propagation des incertitudes, l'incertitude liée à la température du gel lors de son irradiation est  $u(\Delta\mu)_{\text{Tirr}} = 0,0037 \text{ cm}^{-1}$ . Une étude pourrait être menée à l'avenir pour déterminer le facteur de correction de température d'irradiation propre à notre composition de gel FXG.

### 2.8.8 Dépendances en énergie et en débit de dose

D'après les études présentées dans la Section 2.6.6, il n'a pas été observé de dépendance en énergie pour des faisceaux de photons de haute énergie entre 6 et 20 MV, ni de dépendance en débit de dose pour des débits compris entre  $100 \text{ UM.min}^{-1}$  et  $1400 \text{ UM.min}^{-1}$ , dans les limites des incertitudes. Nous avons ainsi considéré que les incertitudes liées à la dépendance en énergie et au débit de dose, respectivement  $u(D)_E$  et  $u(D)_{DR}$ , étaient négligeables dans le bilan d'incertitudes, étant donné que nos expériences sont toujours effectuées dans ces gammes d'énergie et de débits de dose.

### 2.8.9 Reproductibilités intra-bain et inter-bain

Les reproductibilités intra-bain et inter-bain du gel FXG ont été étudiées à l'aide de trois bains de gel préparés sur différents jours (bain  $b = 1, 2$  ou  $3$ ), contenant chacun un certain nombre de flacons de gel (nombre d'échantillons  $s = 7$  pour le bain 1,  $8$  pour le bain 2 et  $10$  pour le bain 3). Tous les flacons ont été irradiés à  $5 \text{ Gy}$  puis lus par scanner optique à  $633 \text{ nm}$ . La reproductibilité intra-bain,  $u(\Delta\mu)_{\text{intra-b}}$ , a été définie comme l'écart-type associé à la distribution d'atténuation optique de toutes les ROIs cubiques de  $1 \text{ cm}^3$ , situées au centre des flacons de gel, pour tous les flacons de gel d'un bain  $b$ ,  $\sigma(\Delta\mu_b)$ . Cette définition a été choisie car la distribution de toutes les valeurs d'atténuation optique d'un bain  $b$  résulte en une distribution gaussienne (voir [Figure 2.32 \(a\)](#) pour le bain 2), tandis que les distributions d'atténuation optique pour chaque flacon d'un même bain sont des distributions gaussiennes, mais ne se recouvrent pas complètement entre elles. Les valeurs de  $\sigma(\Delta\mu_b)$  pour chaque bain de gel sont reportées dans le [Tableau 2.9](#) et la reproductibilité intra-bain pour le gel FXG est donnée par la valeur de  $\sigma(\Delta\mu_b)$  la plus élevée parmi les trois bains de gel :  $u(\Delta\mu)_{\text{intra-b}} = 2,3 \%$ .

**Tableau 2.9 :** Ecart-type  $\sigma(\Delta\mu_b)$  de chaque bain de gel. L'écart-type le plus élevé correspond à la reproductibilité intra-bain du gel FXG.

Numéro du bain de gel	1	2	3
$\sigma(\Delta\mu_b)$ (%)	2,0	1,8	2,3

Etant donné que seulement trois bains de gel ont été étudiés, la comparaison des valeurs moyennes d'atténuation optique obtenues pour tous les flacons d'un seul bain de gel n'a pas de signification statistique. Nous avons de ce fait considéré la reproductibilité inter-bain,  $u(\Delta\mu)_{\text{inter-b}}$ , comme égale à l'écart-type associé aux valeurs d'atténuation optique obtenues dans tous les voxels de toutes les ROIs de chaque flacon des trois bains de gel,  $\sigma(\Delta\mu)$ , puisque cette distribution d'atténuation optique est gaussienne ([Figure 2.32 \(b\)](#)). Nous avons dès lors  $u(\Delta\mu)_{\text{inter-b}} = \sigma(\Delta\mu) = 2,2 \%$ .

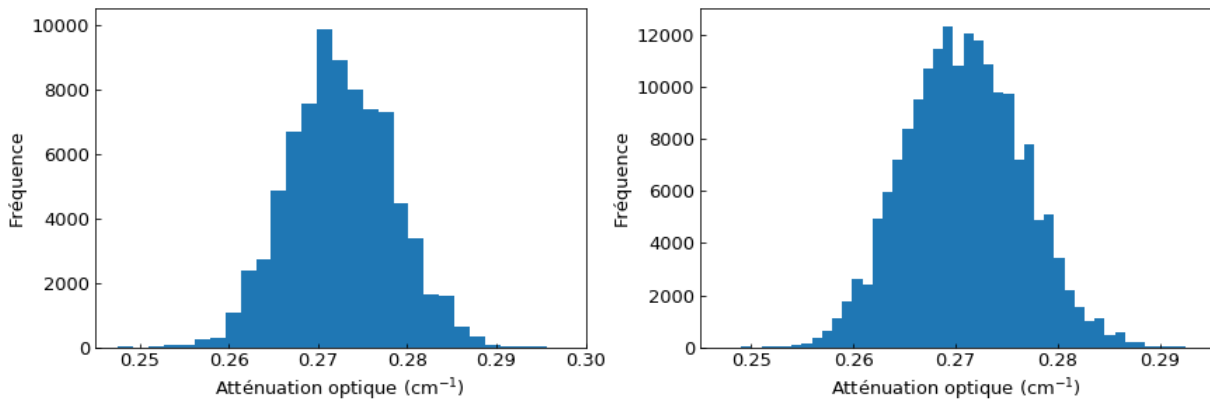


Figure 2.32 : (a) Distribution des valeurs d'atténuation optique mesurées dans les voxels des ROIs de tous les flacons du bain de gel 2. (b) Distribution des valeurs d'atténuation optique mesurées dans les voxels des ROIs de tous les flacons des trois bains de gel.

Il apparaît ainsi que les reproductibilités intra-bain et inter-bain sont de poids égal pour le gel FXG. Néanmoins, nous n'avons pas pris en compte la reproductibilité inter-bain dans le bilan d'incertitudes car les flacons de gel utilisés pour l'établissement de courbes d'étalonnage et ceux utilisés pour des mesures proviennent toujours d'un même bain de gel. Enfin, nous avons considéré que la reproductibilité intra-bain était déjà prise en compte par la dispersion des points de mesure dans les courbes d'étalonnage établies, tant qu'au moins cinq flacons de gel étaient utilisés pour établir chaque courbe d'étalonnage.

### 2.8.10 Reproductibilité intra-échantillon

Sept flacons de gel provenant d'un même bain ont été utilisés pour évaluer la reproductibilité intra-échantillon,  $u(\Delta\mu)_{\text{intra-s}}$ . Pour chaque flacon, les *reference* et *data scans* ont été acquis l'un après l'autre sans déplacer les flacons entre les deux acquisitions. Une ROI cylindrique contenant tout le volume du flacon a été sélectionnée au sein de chaque flacon de gel. L'écart-type associé aux valeurs d'atténuation optique contenues dans chaque ROI a été relevé, et le plus élevé d'entre eux correspond à la reproductibilité intra-échantillon :  $u(\Delta\mu)_{\text{intra-s}} = 0,0013 \text{ cm}^{-1}$ .

### 2.8.11 Courbes d'étalonnage

La dose absorbée dans l'eau en un point d'un flacon de gel est obtenue pour une valeur d'atténuation optique donnée en utilisant les courbes d'étalonnage établies à 590 nm et 633 nm. Pour chaque flacon étalon, les incertitudes sur la valeur moyenne d'atténuation optique mesurée et sur la dose absorbée dans l'eau correspondante sont calculées.

#### 2.8.11.1 Irradiation des flacons de gel

La dose absorbée dans l'eau en un point de mesure,  $D_{\text{stand}}$  – en supposant que la perturbation du dosimètre est négligeable – et l'incertitude qui lui est associée,  $u(D)_{\text{stand}}$ , dépendent de différents paramètres selon le faisceau de photons considéré (tels que la température, pression, hygrométrie,

polarité, etc.) et selon la taille et la position du dosimètre de gel. Elles sont calculées avec les références établies pour le faisceau sélectionné au laboratoire [96].

### 2.8.11.2 Incertitude sur l'atténuation optique d'un flacon étalon

Dans chaque flacon étalon, une ROI cubique de 1 cm<sup>3</sup> située au centre du flacon est sélectionnée et une valeur moyenne d'atténuation optique  $\Delta\mu_{\text{stand}}$  et un écart-type  $u(\Delta\mu)_{\text{stand}}$  sont calculés avec les voxels de cette ROI. Chaque écart-type est pris comme étant égal à l'incertitude de la valeur moyenne d'atténuation optique de la ROI,  $u(\Delta\mu)_{\text{ROI}}$ . A l'aide de la loi de propagation des incertitudes, l'incertitude sur l'atténuation optique de chaque flacon étalon est donnée par :

$$u(\Delta\mu)_{\text{stand}} = \sqrt{u(\Delta\mu)_{\text{ROI}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{homo}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{pos}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{lect}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{ox,étal}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{Tread}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{Tirr}}^2} \quad (2.32)$$

### 2.8.11.3 Courbe d'étalonnage

Comme vu précédemment dans la Section 2.7.2, la réponse en fonction de la dose absorbée dans l'eau du gel FXG peut s'écrire :

$$D_{\text{étal},\lambda} = a_{\lambda} \times \Delta\mu + b_{\lambda} \quad (2.33)$$

où  $a_{\lambda}$  et  $b_{\lambda}$  sont les paramètres d'ajustement de la régression linéaire et  $\lambda = 590$  nm ou 633 nm. Ces paramètres d'ajustement sont calculés avec le logiciel OriginPro. Les valeurs  $\Delta\mu_{\text{stand}}$ ,  $D_{\text{stand}}$  et leurs incertitudes associées,  $u(\Delta\mu)_{\text{stand}}$  et  $u(D)_{\text{stand}}$  sont utilisées comme données d'entrée, avec les incertitudes définies comme les erreurs sur  $\Delta\mu_{\text{stand}}$  et  $D_{\text{stand}}$  respectivement. Les incertitudes des paramètres de la courbe d'étalonnage sont évaluées en utilisant un algorithme de régression par distance orthogonale. Les valeurs des paramètres  $a_{\lambda} \pm u(a_{\lambda})$  et  $b_{\lambda} \pm u(b_{\lambda})$  sont finalement obtenues.

### 2.8.11.4 Incertitude sur la dose absorbée due à l'étalonnage

Pour chaque valeur d'atténuation optique, la valeur de dose absorbée correspondante  $D_{\text{étal},\lambda}$  est obtenue par projection sur la courbe d'étalonnage tracée à 590 nm ou 633 nm. D'après la précédente équation, l'incertitude associée à la dose absorbée calculée,  $u(D)_{\text{étal},\lambda}$ , peut être estimée avec la loi de propagation des incertitudes :

$$u(D)_{\text{étal},\lambda} = \sqrt{\left(\frac{\partial D}{\partial a_{\lambda}}\right)^2 \times u(a_{\lambda})^2 + \left(\frac{\partial D}{\partial b_{\lambda}}\right)^2 \times u(b_{\lambda})^2 + \left(\frac{\partial D}{\partial \Delta\mu}\right)^2 \times u(\Delta\mu)^2 + 2 \times \frac{\partial D}{\partial a_{\lambda}} \times \frac{\partial D}{\partial b_{\lambda}} \times u(a_{\lambda}, b_{\lambda})} \quad (2.34)$$

et en simplifiant :

$$u(D)_{\text{étal},\lambda} = \sqrt{\Delta\mu^2 \times u(a_{\lambda})^2 + u(b_{\lambda})^2 + a_{\lambda}^2 \times u(\Delta\mu)^2 + 2 \times \Delta\mu \times u(a_{\lambda}, b_{\lambda})} \quad (2.35)$$

où  $u(a_{\lambda}, b_{\lambda})$  est le terme de covariance et  $u(\Delta\mu)$  est l'incertitude sur l'atténuation optique dans chaque voxel du profil. Cette dernière est donnée par :

$$u(\Delta\mu) = \sqrt{u(\Delta\mu)_{\text{homo}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{pos}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{intra-s}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{ox,mes}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{lect}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{diff}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{Tread}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{Tirr}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{intra-b}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{inter-b}}^2} \quad (2.36)$$

### 2.8.11.5 Mise en application : mesure de profil

Le bilan d'incertitudes est donné au point central du profil de dose mesuré dans un faisceau de taille de champ d'irradiation  $1 \times 1 \text{ cm}^2$  présenté en Section 2.7.2 (Tableau 2.10). L'atténuation optique obtenue en ce point pour la lecture à 633 nm vaut  $\Delta\mu_{\text{distri}} = 4,9 \times 10^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Une valeur d'atténuation optique due à l'auto-oxydation a été mesurée à  $\Delta\mu_{\text{ox,mes}} = 1,8 \times 10^{-2} \text{ cm}^{-1}$ , de telle sorte que l'atténuation optique corrigée de l'auto-oxydation vaut  $\Delta\mu = 4,7 \times 10^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . La dose absorbée dans l'eau peut être calculée :  $D_{\text{centre}} = 8,6 \text{ Gy}$ . Les détails concernant le calcul des incertitudes liées à la courbe d'étalonnage sont donnés dans le Tableau 2.11. En considérant toutes ces incertitudes, la dose absorbée dans l'eau au centre du profil vaut finalement  $D_{\text{centre}} = 8,6 \pm 0,1 \text{ Gy}$ , avec une incertitude de 1,6 % à  $k = 1$ . Concernant la mesure de profil de taille de champ d'irradiation  $2 \times 2 \text{ cm}^2$ , cette incertitude est de 1,4 %, donnant  $D_{\text{centre}} = 8,9 \pm 0,1 \text{ Gy}$ .

Tableau 2.10 : Bilan d'incertitudes (à  $k = 1$ ) pour le calcul de l'incertitude finale de la dose absorbée dans l'eau au point central du profil de dose.

Sources d'incertitudes		Type A	Type B
Dépendance en énergie	$\frac{u(D)_E}{D}$		Négligeable
Dépendance en débit de dose	$\frac{u(D)_{DR}}{D}$		Négligeable
Etalonnage	$\frac{u(D)_{\text{étal},\lambda}}{D}$		1,6 %
<b>Dose absorbée mesurée</b>	<b><math>\frac{u(D)}{D}</math></b>		<b>1,6 %</b>

Tableau 2.11 : Bilan d'incertitudes (à  $k = 1$ ) pour l'établissement d'une courbe d'étalonnage.

Sources d'incertitudes		Type A	Type B	
Pour chaque flacon étalon utilisé pour la courbe d'étalonnage	Irradiation	$u(D)_{\text{stand}}$ (Gy)	$0,47\% \times D$	
	$\Delta\mu$ position	$u(\Delta\mu)_{\text{pos}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$3,5 \times 10^{-3}$	
	$\Delta\mu$ homo	$u(\Delta\mu)_{\text{homo}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Négligeable	
	$\Delta\mu$ dans la ROI	$u(\Delta\mu)_{\text{ROI}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Ecart-type pour chaque ROI	
	$\Delta\mu$ temps de lecture	$u(\Delta\mu)_{\text{lect}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		$\frac{0,01}{2\sqrt{3}} \times \Delta\mu$ si $20 \text{ min} \leq t_{\text{lect}} \leq 60 \text{ min}$
	$\Delta\mu$ auto-oxydation	$u(\Delta\mu)_{\text{ox,étal}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Ecart-type de la ROI non irradiée	
	$\Delta\mu$ température de lecture	$u(\Delta\mu)_{\text{Tread}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		$3,7 \times 10^{-3}$

	$\Delta\mu$ température d'irradiation	$u(\Delta\mu)_{Tirr}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		$3,7 \times 10^{-3}$
	$\Delta\mu_{\text{stand}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$u(\Delta\mu)_{\text{stand}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\sqrt{u(\Delta\mu)_{\text{pos}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{ROI}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{ox,étal}}^2}$	$\sqrt{u(\Delta\mu)_{\text{homo}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{lect}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{Tread}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{Tirr}}^2}$
Paramètres de la courbe d'étalonna ge	$a_{633}$ (Gy.cm)	$u(a_{633})$ (Gy.cm)	$1,7 \times 10^{-1}$	
	$b_{633}$ (Gy)	$u(b_{633})$ (Gy)	$4,4 \times 10^{-2}$	
	Covariance	$u(a_{633}, b_{633})$ ( $\text{Gy}^2 \cdot \text{cm}$ )	$-1,5 \times 10^{-2}$	
	$\Delta\mu$ position	$u(\Delta\mu)_{\text{pos}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$3,5 \times 10^{-3}$	
	$\Delta\mu$ homo	$u(\Delta\mu)_{\text{homo}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		Négligeable
	$\Delta\mu$ intra- échantillon	$u(\Delta\mu)_{\text{intra-s}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$1,3 \times 10^{-3}$	
	$\Delta\mu$ temps de lecture	$u(\Delta\mu)_{\text{lect}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		$\frac{0,01}{2\sqrt{3}} \times \Delta\mu$ si $20 \text{ min} \leq t_{\text{lect}} \leq 60 \text{ min}$
	$\Delta\mu$ diffusion	$u(\Delta\mu)_{\text{diff}}$		Négligeable si $t_{\text{lect}} \leq 60 \text{ min}$
	$\Delta\mu$ auto- oxydation	$u(\Delta\mu)_{\text{ox,mes}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Ecart-type d'une ROI à la périphérie de la zone irradiée	
	$\Delta\mu$ température de lecture	$u(\Delta\mu)_{\text{Tread}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		$3,7 \times 10^{-3}$
	$\Delta\mu$ température d'irradiation	$u(\Delta\mu)_{\text{Tirr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		$3,7 \times 10^{-3}$
	$\Delta\mu$ intra-bain	$u(\Delta\mu)_{\text{intra-b}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$2,3 \%$ si $N < 5$	
	$\Delta\mu$ inter-bain	$u(\Delta\mu)_{\text{inter-b}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$2,2 \%$ si différents bains de gel	
	$\Delta\mu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$u(\Delta\mu)$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\sqrt{u(\Delta\mu)_{\text{pos}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{ox,mes}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{intra-b}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{inter-b}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{intra-s}}^2}$	$\sqrt{u(\Delta\mu)_{\text{lect}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{diff}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{homo}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{Tread}}^2 + u(\Delta\mu)_{\text{Tirr}}^2}$
	Régression linéaire		$u(D)_{\text{étal},633}$ (Gy)	0,1
		$\frac{u(D)_{\text{étal},633}}{D}$	1,6 %	

## 2.9 Conclusions et perspectives d'optimisation de la méthode de double lecture

La composition du gel FXG a fait l'objet d'une étude d'optimisation par spectrophotométrie afin d'envisager l'utilisation de ce gel pour des applications cliniques en radiothérapie stéréotaxique et dynamique. La composition sélectionnée permet d'obtenir une réponse en dose du gel linéaire et très sensible jusqu'à 10 Gy. Cependant, la lecture par scanner optique Vista16™ à 590 nm ne permet pas de mesurer des valeurs de dose absorbée supérieures à 5 Gy dans les flacons de gel FXG en raison d'une saturation en atténuation optique. Ainsi, la possibilité d'utiliser une seconde longueur d'onde de lecture à la marge du pic d'absorption du complexe XO-Fe(III) a été proposée, c'est-à-dire à 633 nm.

Le gel FXG associé à la lecture par scanner optique Vista16™ été caractérisé afin de déterminer ses conditions d'utilisation, ses limitations et ses avantages. Une nouvelle méthode de double lecture aux longueurs d'onde 590 nm et 633 nm a ensuite été mise en place. Elle a été testée et validée pour la mesure de profils de dose de petits champs d'irradiation rencontrés en radiothérapie stéréotaxique. Les profils de dose obtenus sont en excellent accord avec ceux de référence mesurés par détecteur *microDiamond* 60019 (PTW), permettant de valider cette méthode de double lecture du gel FXG. Néanmoins, un *photon starvation artifact* dans la direction horizontale des volumes 3D reconstruits à 590 nm a été observé. Il peut être supprimé par l'utilisation d'une fonctionnalité « *Estimate Glare* » disponible dans le logiciel du scanner optique, ou en reconstruisant le volume 3D à l'aide de l'algorithme itératif OSC-TV au lieu de celui de rétroprojection filtrée FDK. Enfin, un bilan d'incertitudes exhaustif a permis de calculer l'incertitude associée aux valeurs de dose mesurées dans les profils présentés précédemment. Pour les points situés au centre des profils, cette incertitude s'élève à 1,6 % à  $k = 1$ .

Malgré la validation de cette méthode de double lecture, cette dernière est peu pratique à mettre en œuvre puisqu'il faut fréquemment remplacer la source lumineuse sur le scanner optique en fonction de la longueur d'onde de lecture. De plus, elle est chronophage car environ une heure est nécessaire pour effectuer une mesure d'un profil irradié dans un flacon de gel (en raison d'un temps d'attente de 25 min pour effectuer le changement de source sur le scanner). Une optimisation de cette méthode de double lecture a ainsi été entreprise (Figure 2.33 (a)). Il a fallu pour cela démonter la source de lumière émettant à 530 nm, fournie par ModusQA avec le scanner optique, pour remplacer les LEDs monochromatiques situées à l'intérieur du bloc de lumière par des LEDs émettant de la lumière blanche, achetées auprès du même fabricant (Led Supply). Les filtres passe-bande ont ensuite été retirés et le bloc de lumière a été refermé. Pour sélectionner la longueur d'onde d'étude, un support magnétique (Thorlabs) a été installé devant la caméra du scanner pour y placer un filtre passe-bande à 590 nm ou 633 nm. Ce support permettait une bonne répétabilité de repositionnement des filtres (1  $\mu$ m). Avec cette configuration, la double lecture pouvait désormais être effectuée en 30 min seulement (20 min d'attente, puis 5 min d'acquisition à chaque longueur d'onde), permettant de gagner en temps et en praticité (Figure 2.33 (c)).

Cependant, dans cette configuration, l'apparition d'un artefact *veiling glare* (« éblouissement voilé ») a été observé, qui se manifeste par des valeurs d'intensité lumineuse anormalement élevées au centre des projections et qui fausse les distributions d'atténuation optique reconstruites. Cet artefact est dû aux multiples réflexions qui se produisent sur les parois du filtre passe-bande. Après



discussion avec les ingénieurs de ModusQA, la seule possibilité pour s'affranchir de cet artefact est de placer les filtres passe-bande devant les LEDs du bloc de lumière plutôt que devant la caméra en utilisant un dispositif mécanique ou électrique pour qu'elles puissent être facilement interchangeables (Figure 2.33 (b)). Or, cela nécessiterait de réorganiser la disposition des éléments optiques situés à l'intérieur du bloc de lumière, ce qui n'a pas pu être développé dans le cadre de cette thèse. Pour les expériences présentées par la suite, la méthode de double lecture présentée initialement, sans optimisation, a donc été utilisée, mais ces perspectives d'amélioration devront être étudiées à la suite de ce travail de thèse.

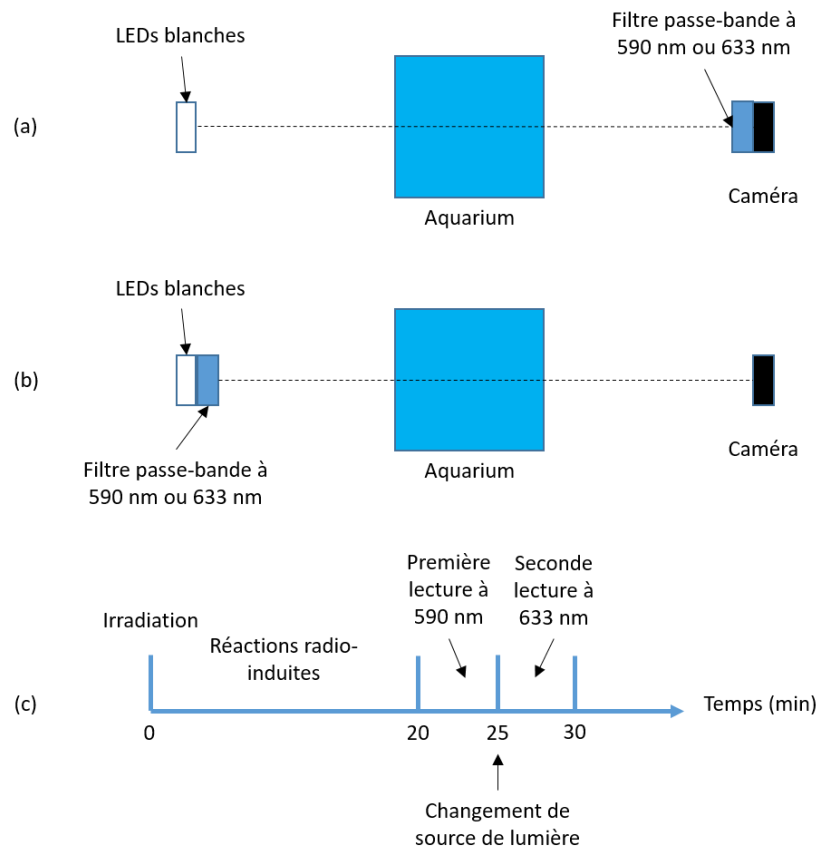


Figure 2.33 : (a) Test d'optimisation de la méthode de double lecture effectuée au laboratoire sur le scanner optique Vista16™, (b) optimisation idéale à mettre en œuvre et (c) diagramme temporel des étapes successives de la méthode de double lecture lorsque l'optimisation aura été effectuée.



# **Chapitre 3 : Mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel**

## 3.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, une nouvelle méthode dosimétrique par gel FXG et double lecture par tomographie optique a été développée et validée dans le cas de mesures de profils de petites tailles de champ d'irradiation. Dans ce chapitre, cette méthode a été utilisée pour mettre en place plusieurs contrôles qualité 3D *end-to-end* afin de démontrer son intérêt d'utilisation pour la mesure absolue de distributions de dose 3D dans le cas d'applications cliniques en radiothérapie stéréotaxique et en VMAT. Ces contrôles qualité ont été réalisés sur deux accélérateurs médicaux classiquement utilisés pour ces techniques de traitement, le Novalis TrueBeam STx de Varian et le CyberKnife M6 d'Accuray, disponibles respectivement à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) à Angers et à l'Institut Gustave Roussy (GR) à Villejuif. Ces contrôles qualité ont porté sur le traitement de tumeurs intracrâniennes dans des fantômes anthropomorphes de type tête.

Lors de la mise en place de ces contrôles qualité, une étude a été menée afin d'évaluer le dépôt de dose dans le gel dû au système d'imagerie embarqué sur l'accélérateur médical qui est utilisé pour repositionner correctement le fantôme tête par rapport aux images CT avant et pendant le traitement. Une autre étude a permis d'évaluer l'éventuelle variation du coefficient d'étalonnage de la réponse du gel FXG en termes de dose absorbée dans l'eau ou dans le gel en fonction des conditions d'irradiation utilisées pour établir les courbes d'étalonnage (conditions de référence du TRS 398) et pour effectuer les mesures de contrôle qualité (dans un fantôme tête).

Les distributions de dose mesurées par gel ont été comparées aux distributions de dose calculées par le TPS et aux mesures ponctuelles et planaires réalisées par d'autres dosimètres plus conventionnels (chambre d'ionisation et films radiochromiques) en utilisant plusieurs outils d'analyse (courbes isodoses, profils de dose, HDVs, analyse gamma-index, etc.). Les résultats obtenus nous ont permis d'évaluer l'utilité de notre nouvelle méthode dosimétrique et les points qu'il reste à améliorer afin d'envisager son utilisation en milieu clinique.

## 3.2 Conditions d'étude pour la mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel

### 3.2.1 Choix des fantômes anthropomorphes et des inserts pour la dosimétrie par gel

La mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel FXG a été effectuée sur deux accélérateurs médicaux utilisés en clinique. Le premier est le Novalis TrueBeam STx de Varian qui est dédié aux traitements par radiothérapie stéréotaxique à l'ICO (Figure 3.1 (a)) et le second est le CyberKnife M6 de la société Accuray qui est, lui aussi, spécifiquement utilisé pour des traitements stéréotaxiques (Figure 3.1 (c)). La radiothérapie stéréotaxique étant fréquemment utilisée à l'heure actuelle pour le traitement de tumeurs intracrâniennes, deux fantômes anthropomorphes de type tête ont été sélectionnés (un pour chaque accélérateur médical) pour mettre en place les contrôles qualité.

Dans cette étude, il nous a semblé pertinent de commencer par utiliser des fantômes anthropomorphes immobiles pour évaluer les performances de notre méthode dosimétrique. De plus, nous avons souhaité utiliser des fantômes anthropomorphes déjà commercialisés afin de faciliter le

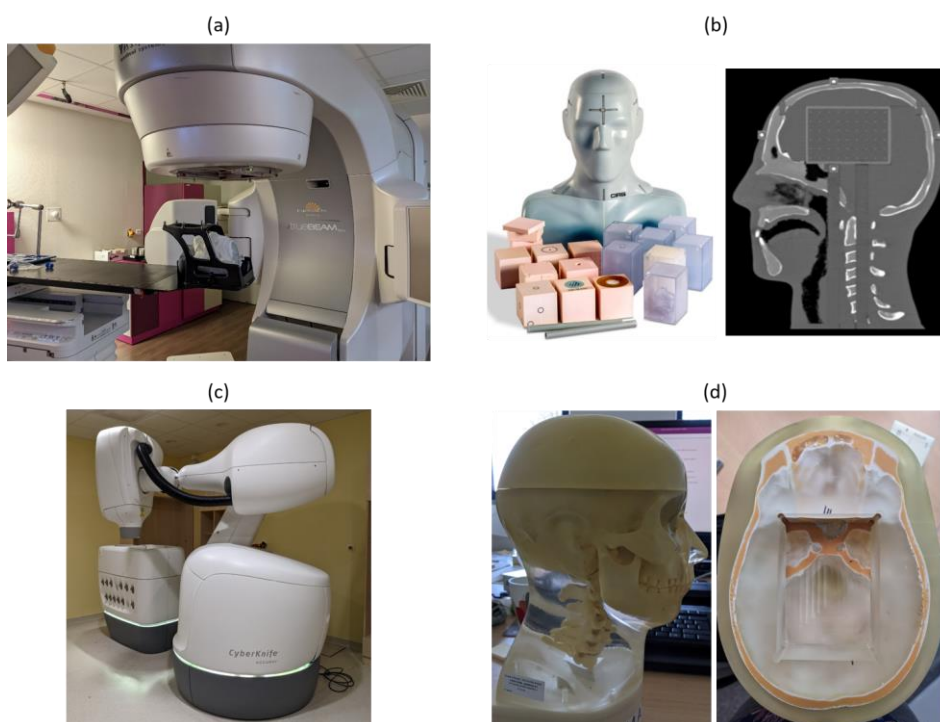
plus possible la mise en place de la dosimétrie 3D par gel FXG en clinique, plutôt que de créer spécialement un fantôme qui ne serait utilisé que par notre équipe de recherche et qui permettrait seulement d'effectuer des mesures par dosimétrie par gel. Cette approche est différente de la plupart des études proposées dans la littérature car nous avons utilisé des flacons de gel de petit volume (< 100 mL) plutôt que de grand volume (> 1 L) [26, 57–59, 61, 66].

Pour le Novalis, le modèle de fantôme tête choisi est le STEEV (*Stereotactic End-to-End Verification*) de la société CIRS. Le haut et le bas du crâne peuvent être séparés afin d'introduire un insert dans la cavité présente dans le fantôme (volume rectangulaire dans le haut du crâne dans l'image CT de la [Figure 3.1 \(b\)](#)). A l'intérieur de cet insert, un dosimètre peut être placé pour effectuer des mesures. Plusieurs inserts sont disponibles avec ce modèle et sont adaptés à différents dosimètres (chambres d'ionisation, films radiochromiques, TLDs, etc.). A l'ICO, ce fantôme est utilisé pour les contrôles qualité *end-to-end* en effectuant une mesure ponctuelle par chambre d'ionisation et une mesure 2D par film radiochromique de plans de traitement délivrés en radiothérapie stéréotaxique.

La société CIRS propose un module (insert et contenant) pour le fantôme STEEV spécifique à la dosimétrie par gel. Le LNHB a fait l'acquisition de ce module, mais lors du premier nettoyage du contenant, il s'est avéré que celui-ci s'était déformé lorsqu'il avait été chauffé à 50 °C dans l'étuve du laboratoire de chimie, soit à la température classique de nettoyage des flacons (fonte de la gélatine à environ 41 °C). Il n'a donc pas été utilisé. A la place, nous avons introduit un flacon de gel en Teflon-FEP (déjà utilisé pour les expériences menées dans le Chapitre 2) dans la cavité du fantôme STEEV.

Concernant le CyberKnife, un autre fantôme tête commercialisé par Accuray lui est dédié ([Figure 3.1 \(d\)](#)). De manière similaire au fantôme STEEV, il dispose d'un espace, dans le haut du crâne, destiné à recevoir un insert dans lequel sont placés deux films Gafchromic™ EBT3 (*Ashland Global Specialty Chemicals Inc.*, Wilmington, Delaware, USA) orthogonaux pour effectuer des contrôles qualité *end-to-end* [6]. Ce type de contrôle est effectué à GR avec la mesure relative de distributions de dose. Ce fantôme n'est pas adapté pour être utilisé avec d'autres dosimètres que les films, mais les dimensions de sa cavité nous permettent d'y insérer un flacon de gel en Teflon-FEP.

Enfin, pour pouvoir effectuer des mesures par gel FXG, deux inserts ont été spécialement usinés pour nos flacons de gel. Ils se scindent chacun en deux parties égales. Ils ont été conçus en utilisant le programme SolidWorks et créés dans un premier temps par impression 3D sur l'une des imprimantes du LNHB (Volumic3D). Après plusieurs impressions, leurs dimensions (internes pour y placer le flacon de gel et externes pour pouvoir être introduit dans le fantôme tête) ont été définies. Ils ont ensuite été usinés dans un plastique équivalent-eau ([Figure 3.2](#)) grâce aux machines disponibles dans un autre laboratoire du CEA List. Les dimensions externes de ces inserts sont très proches pour les deux fantômes, de 9,4 x 6,4 x 6,4 cm<sup>3</sup> pour le fantôme STEEV et 9,1 x 6,3 x 6,3 cm<sup>3</sup> pour le fantôme du CyberKnife.



**Figure 3.1 :** (a) Accélérateur linéaire médical Novalis TrueBeam STx (Varian) de l'ICO, (b) fantôme STEEV et image CT acquise au milieu du fantôme (images extraites du site internet de CIRS), (c) accélérateur linéaire médical CyberKnife (Accuray) de GR et (d) fantôme tête (avec et sans le haut du crâne) dédié au CyberKnife.



**Figure 3.2 :** Insert en plastique équivalent-eau spécialement usiné pour la dosimétrie 3D par gel FXG avec le fantôme STEEV.

### 3.2.2 Déroulement des contrôles qualité end-to-end mis en place

La mise en œuvre d'un contrôle qualité *end-to-end* permet de tester l'ensemble de la chaîne de traitement suivie par les patients à l'hôpital. Les étapes décrites dans la Section 1.2.3 sont reprises ici pour la mise en place de contrôles qualité *end-to-end* sur le Novalis et le CyberKnife, et elles s'articulent plus spécifiquement de la manière suivante pour notre méthode de dosimétrie par gel :

- Les images CT du fantôme tête et d'un flacon de gel placé à l'intérieur sont acquises à l'aide d'un scanner de planification.

- Le plan de traitement est élaboré à partir de ces images CT : les volumes de la tumeur et des potentiels OARs situés autour de la tumeur sont segmentés, et une distribution de dose est calculée par le TPS pour répondre aux objectifs et aux contraintes de dose imposés.
- Le gel FXG est étalonné aux deux longueurs d'onde de lecture (590 nm et 633 nm) dans les conditions de référence du TRS 398 selon la méthode « multi-flacons ». Une étude préliminaire a été effectuée afin de vérifier que cette méthode d'étalonnage pouvait être utilisée pour convertir les distributions d'atténuation optique mesurées lors des contrôles qualité en distributions de dose. Cette étude est présentée dans la section suivante.
- Un flacon de mesure est introduit dans le fantôme tête et le système d'imagerie embarqué sur l'accélérateur médical est utilisé pour positionner correctement le fantôme avant de commencer le traitement.
- Le plan de traitement est délivré par l'accélérateur. Pour chaque plan de traitement étudié, deux flacons de gel ont été irradiés.
- Les distributions de dose planifiées et mesurées par gel sont comparées afin d'évaluer les capacités du TPS et de l'unité de traitement à délivrer correctement la distribution de dose qui avait été calculée.

### 3.3 Vérification de l'indépendance du coefficient d'étalonnage de la dose absorbée dans le gel pour différentes conditions d'irradiation

#### 3.3.1 Conditions d'étalonnage du gel FXG et problématique

Pour les mesures de contrôle qualité *end-to-end*, le gel FXG a été étalonné en termes de dose absorbée dans l'eau avec la méthode « multi-flacons » aux deux longueurs d'onde de lecture selon l'équation (2.23). Lorsque le TPS calcule des distributions de dose absorbée dans l'eau pour générer un plan de traitement (voir Section 3.4.4), la courbe d'étalonnage en termes de dose absorbée dans l'eau du gel FXG peut être utilisée telle quelle afin de comparer les distributions de dose planifiée et mesurée. Cependant, lorsque le TPS calcule des distributions de dose absorbée dans le milieu (c'est-à-dire le gel dans notre étude, voir Sections 3.4.2 et 3.4.3), il faut alors vérifier que le gel FXG est un bon matériau équivalent-eau pour appliquer directement les courbes d'étalonnage établies en termes de dose absorbée dans l'eau, sans avoir à effectuer la conversion des distributions d'atténuation optique mesurées par gel en distributions de dose absorbée dans le gel.

L'étalonnage a donc consisté à irradier dix à douze flacons de gel à des doses connues entre 0,25 Gy et 10 Gy dans les conditions de référence du TRS 398. Cet étalonnage a été effectué sur le Novalis de l'ICO dans une cuve à eau de dimensions 68 x 65 x 56 cm<sup>3</sup>, avec un faisceau de photons d'énergie 6 MV FFF et de débit de dose 1400 UM.min<sup>-1</sup>. Pour les expériences sur le CyberKnife, l'étalonnage n'a pas pu être mis en œuvre sur l'accélérateur médical dans les conditions de référence du TRS 398 du fait de ses spécificités (voir Section 1.2.2.3.3). Il a donc été effectué sur le TrueBeam de la plateforme DOSEO avec une cuve à eau de 30 x 30 x 30 cm<sup>3</sup>, pour un faisceau de photons d'énergie 6 MV FFF et un débit de dose 1000 UM.min<sup>-1</sup>.

Pour chaque niveau de dose délivré dans un flacon de gel, une ROI cubique de 1 cm<sup>3</sup> a été sélectionnée au centre du flacon, dans laquelle est calculée une valeur d'atténuation optique

moyenne. La courbe d'étalonnage à 590 nm a été établie sur la gamme de dose absorbée [0,25 ; 4] Gy, et celle à 633 nm sur la gamme [2 ; 10] Gy. Les flacons utilisés pour l'étalonnage proviennent du même bain de gel que ceux qui ont par la suite été irradiés avec les plans de traitement, afin de ne pas tenir compte de la reproductibilité inter-bain dans le bilan d'incertitudes. De plus, les irradiations pour l'étalonnage et les mesures de contrôle qualité ont été effectuées dans une même journée, de manière à ce que tous les flacons présentent les mêmes taux d'auto-oxydation et les mêmes variations de température.

Nous avons vu précédemment qu'aux incertitudes près, la réponse du gel FXG n'est pas dépendante de l'énergie du faisceau de photons utilisé (Section 2.6.6). En théorie, cela signifie que l'on peut étalonner le gel FXG en termes de dose absorbée dans l'eau dans les conditions de référence du TRS 398, et utiliser ces courbes d'étalonnage pour convertir la distribution d'atténuation optique obtenue, lors de l'irradiation d'un plan de traitement dans un flacon de gel placé dans un fantôme tête (où la distribution en énergie des photons est différente), en une distribution de dose absorbée dans l'eau. En pratique, les précédents travaux ayant appliqué une méthode d'étalonnage semblable (méthode « multi-flacons » avec un même bain de gel et des flacons de même taille et de même forme pour l'étalonnage et les mesures) ont dû normaliser leurs distributions de dose mesurées à la distribution planifiée par le TPS [67, 97], pour des raisons qui n'ont pas été clairement expliquées.

Il est donc important de vérifier que, dans notre cas, les courbes d'étalonnage en termes de dose absorbée dans l'eau établies dans les conditions de référence peuvent être appliquées aux distributions mesurées dans le fantôme tête, et que le gel FXG est un matériau équivalent à l'eau. Ainsi, aucun écart de dose observé entre la mesure et la planification ne pourra provenir d'un problème dû à un mauvais étalonnage. Pour effectuer cette vérification, des expériences préliminaires à la réalisation des contrôles qualité *end-to-end* ont été menées sur le TrueBeam de la plateforme DOSEO dans les conditions de référence et dans le fantôme tête du CyberKnife, et des simulations Monte-Carlo ont été effectuées pour modéliser la valeur de dose absorbée dans une ROI de 1 cm<sup>3</sup> pour les différentes configurations expérimentales étudiées. Nous supposons par la suite que les résultats obtenus sont applicables aux expériences effectuées sur le Novalis de l'ICO avec le fantôme STEEV en raison des conditions d'irradiation proches entre ces expériences.

### 3.3.2 Théorie

Cette section présente les expériences et les simulations Monte-Carlo qui doivent être réalisées afin d'évaluer l'éventuelle variation du coefficient d'étalonnage de la dose absorbée dans le gel FXG en fonction des conditions d'irradiation (que le gel soit inséré dans une cuve à eau ou dans un fantôme tête). Soit le coefficient d'étalonnage en dose absorbée dans le gel FXG,  $N_{D,\text{gel}}^w$  (Gy.cm), établi dans une cuve à eau dans les conditions de référence du TRS 398 tel que :

$$N_{D,\text{gel}}^w = \frac{D_{\text{gel}}^w(V)}{\Delta\mu^w(V)} \quad (3.1)$$

avec  $D_{\text{gel}}^w(V)$  la dose absorbée dans le gel dans le volume  $V = 1 \text{ cm}^3$  au centre du flacon de gel FXG (Gy), et  $\Delta\mu^w(V)$  la mesure d'atténuation optique du gel dosimétrique dans ce même volume  $V$  (cm<sup>-1</sup>). La valeur de  $D_{\text{gel}}^w(V)$  n'étant pas connue, nous avons seulement accès à celle de  $D_w(V)$  qui correspond à la dose absorbée dans l'eau dans le volume  $V$  à la profondeur de référence, en l'absence



de dosimètre, et qui est calculée à partir du nombre d'UM de l'accélérateur. Pour passer d'une grandeur à l'autre, un facteur de passage calculé par simulation Monte-Carlo est nécessaire, et correspond au rapport de la dose absorbée dans le gel dans le volume  $V$  et de la dose absorbée dans l'eau à la profondeur de référence en l'absence de dosimètre, de telle sorte que :

$$N_{D,\text{gel}}^w = \frac{D_w(V)}{\Delta\mu^w(V)} \times \left[ \frac{D_{\text{gel}}^w(V)}{D_w(V)} \right]_{\text{MC}} \quad (3.2)$$

Le même formalisme est appliqué lorsque la courbe d'étalonnage est établie dans le fantôme tête :

$$N_{D,\text{gel}}^H = \frac{D_{\text{gel}}^H(V)}{\Delta\mu^H(V)} = \frac{D_w(V)}{\Delta\mu^H(V)} \times \left[ \frac{D_{\text{gel}}^H(V)}{D_w(V)} \right]_{\text{MC}} \quad (3.3)$$

où  $N_{D,\text{gel}}^H$  est le coefficient d'étalonnage en dose absorbée dans le gel dans le fantôme tête (Gy.cm),  $D_{\text{gel}}^H(V)$  est la dose absorbée dans le gel dans le volume  $V$  du flacon placé dans le fantôme tête,  $\Delta\mu^H(V)$  est la mesure d'atténuation optique du gel dans le volume  $V$  dans le fantôme tête et  $\left[ \frac{D_{\text{gel}}^H(V)}{D_w(V)} \right]_{\text{MC}}$  est le facteur de passage de la dose absorbée dans l'eau dans le volume  $V$  localisé à la profondeur de référence à la dose absorbée dans le volume  $V$  du flacon de gel inséré dans le fantôme tête calculé par simulation Monte-Carlo.

Pour s'assurer que le coefficient d'étalonnage en dose absorbée dans le gel est indépendant des conditions d'irradiation utilisées dans cette étude, il suffit de vérifier que, pour chaque niveau de dose considéré :

$$N_{D,\text{gel}}^w = N_{D,\text{gel}}^H \quad (3.4)$$

ce qui revient à avoir l'égalité :

$$\left[ \frac{D_{\text{gel}}^w(V)}{D_{\text{gel}}^H(V)} \right]_{\text{MC}} = \frac{\Delta\mu^w(V)}{\Delta\mu^H(V)} \quad (3.5)$$

Si cette égalité est vérifiée, alors la courbe d'étalonnage du gel FXG en termes de dose absorbée dans l'eau, établie dans une cuve à eau dans les conditions de référence du TRS 398, permet de mesurer les distributions de dose délivrées lors des contrôles qualité effectués dans le fantôme tête en termes de dose absorbée dans l'eau. Le rapport des atténuations optiques mesurées est appelé par la suite  $R_{\text{exp}}$  et le rapport des doses calculé par simulation Monte-Carlo  $R_{\text{gel},w-H}$ .

Lorsque le TPS calcule des distributions de dose absorbée dans le milieu (ici le gel), la comparaison directe de ces distributions avec celles mesurées par gel, initialement données en termes de dose absorbée dans l'eau, peut être effectuée en s'assurant que le gel FXG est équivalent à l'eau. Cela revient à vérifier que le coefficient d'étalonnage en dose absorbée dans le gel est égal au coefficient d'étalonnage en dose absorbée dans l'eau :

$$N_{D,\text{gel}}^w = N_D^w \quad (3.6)$$

avec

$$N_D^w = \frac{D_w(V)}{\Delta\mu^w(V)} \quad (3.7)$$

D'après les formules données en (3.2) et (3.7), l'équation (3.6) revient à avoir l'égalité suivante :

$$R_{\text{gel}-w} = \left[ \frac{D_{\text{gel}}^w(V)}{D_w(V)} \right]_{\text{MC}} = 1 \quad (3.8)$$

Le rapport de la dose absorbée dans le volume  $V$  du flacon de gel placé dans la cuve à eau et de la dose absorbée dans ce même volume dans l'eau peut ainsi être calculé par simulation Monte-Carlo.

Enfin, une hypothèse supplémentaire est faite concernant les expériences au CyberKnife : les faisceaux de photons d'énergie 6 MV FFF du TrueBeam de la plateforme DOSEO et du CyberKnife de l'hôpital sont supposés équivalents, c'est-à-dire de spectres énergétiques similaires. Les sections suivantes détaillent les mesures expérimentales et les simulations Monte-Carlo qui ont été effectuées pour déterminer chaque terme de l'équation (3.5) et calculer le rapport dans l'équation (3.8).

### 3.3.3 Expérience

Afin de mesurer les valeurs d'atténuation optique dans le volume  $V$  des flacons de gel irradiés dans le fantôme tête et dans la cuve à eau,  $\Delta\mu^w(V)$  et  $\Delta\mu^H(V)$ , une expérience sur le TrueBeam de DOSEO a été effectuée sur deux jours. Pour chaque jour, un seul bain de gel a été utilisé. Le premier jour, les flacons de gel irradiés ont été lus à 590 nm, et le second jour les flacons de gel irradiés ont été lus à 633 nm. Pour la lecture à 590 nm, des flacons de gel ont été irradiés un par un, soit dans les conditions de référence du TRS 398 (avec une cuve à eau de 30 x 30 x 30 cm<sup>3</sup>, un faisceau d'énergie 6 MV FFF et un débit de dose 1000 UM.min<sup>-1</sup>), soit dans le fantôme tête du CyberKnife (faisceau d'énergie 6 MV FFF, débit de dose 1000 UM.min<sup>-1</sup>, distance source-détecteur de 100 cm, taille de champ 10 x 10 cm<sup>2</sup> et profondeur de 7,6 cm – correspondant à l'épaisseur du fantôme tête avant le centre géométrique du flacon de gel). Les doses délivrées dans les flacons de gel étaient comprises entre 1 Gy et 4 Gy (correspondant à des valeurs de dose absorbée dans l'eau en l'absence de dosimètre données à partir du nombre d'UM utilisé). Les mêmes conditions expérimentales ont été réunies pour l'irradiation des flacons de gel lus à 633 nm, avec cette fois des doses délivrées entre 2 Gy et 10 Gy.

Pour chaque niveau de dose, le rapport  $R_{\text{exp}} = \frac{\Delta\mu^w(V)}{\Delta\mu^H(V)}$  et l'incertitude qui lui est associée ont été calculés et reportés dans le [Tableau 3.1](#), ainsi que le rapport moyenné pour chaque longueur d'onde. Les valeurs d'atténuation optique dans l'expression précédente correspondent aux valeurs moyennes de l'atténuation optique obtenues dans des ROIs cubiques de 1 cm<sup>3</sup> au centre des flacons de gel (volumes  $V$  de la Section 3.3.2) dans les différentes conditions expérimentales.

Le fait que  $R_{\text{exp}}$  soit différent de 1 s'explique par la différence de milieu traversé entre l'eau et les matériaux composant le fantôme tête. En effet, même si la nature exacte des matériaux qui composent le fantôme tête n'est pas connue, certains d'entre eux sont présents pour simuler la boîte crânienne et ont donc une masse volumique proche de celle des os plutôt que des tissus (ou de l'eau). Le rayonnement diffusé n'est donc pas le même dans les deux configurations, entraînant une différence de spectre énergétique du faisceau de photons arrivant sur le flacon de gel.

### 3.3.4 Simulations Monte-Carlo

Des simulations Monte-Carlo ont ensuite été effectuées avec le code EGSnrc [98] afin de calculer les rapports  $R_{\text{gel,w-H}} = \left[ \frac{D_{\text{gel}}^w(V)}{D_{\text{gel}}^H(V)} \right]_{\text{MC}}$  et  $R_{\text{gel-w}} = \left[ \frac{D_{\text{gel}}^w(V)}{D_w(V)} \right]_{\text{MC}}$  présentés dans la Section 3.3.2.

Pour cela, les dépôts d'énergie dans des ROIs cubiques de 1 cm<sup>3</sup> insérées dans les différentes géométries modélisées ont été calculés, ces dernières correspondant aux volumes  $V$  de la Section 3.3.2. Le code EGSnrc est utilisé depuis plusieurs décennies au LNHB ainsi que dans la communauté de la physique des rayonnements ionisants. De plus, il offre la possibilité de convertir facilement des images CT en un objet voxelisé, cette étape étant nécessaire pour nos simulations Monte-Carlo. Les logiciels et les géométries modélisées lors des simulations sont détaillés dans les paragraphes suivants. Les valeurs des paramètres physiques liés au transport des particules et utilisées lors de nos simulations sont identiques à celles décrites dans une précédente étude effectuée au LNHB [99].

**Tableau 3.1 :** Rapports  $R_{exp}$  pour chaque niveau de dose et moyennés pour chaque longueur d'onde de lecture.

Longueur d'onde	Niveau de dose (Gy)	Rapport $R_{exp} \pm u(R_{exp})$ (s.u.)
590 nm	1	0,897 + 0,051
	1,75	0,897 ± 0,036
	2,5	0,911 ± 0,031
	3,25	0,915 ± 0,031
	4	0,916 ± 0,028
	Rapport moyen	0,907 ± 0,009
633 nm	2	0,913 ± 0,073
	4	0,910 ± 0,041
	5,2	0,913 ± 0,041
	6,8	0,923 ± 0,030
	8,4	0,921 ± 0,026
	10	0,926 ± 0,024
	Rapport moyen	0,918 ± 0,006

#### 3.3.4.1 Géométrie du TrueBeam de DOSEO

La géométrie du TrueBeam de la plateforme DOSEO spécifique au faisceau d'énergie de 6 MV FFF a été utilisée comme source de particules lors de cette étude afin de simuler les conditions d'irradiation expérimentales présentées en Section 3.3.3. Cette géométrie a été précédemment modélisée au laboratoire avec le code BEAMnrc [99, 100]. La modélisation a été effectuée en utilisant les données fournies par le constructeur de l'accélérateur. Elle a été validée en comparant des valeurs de dose calculées avec celles mesurées expérimentalement (profils, rendements en profondeur, etc.) dans un fantôme d'eau dans les conditions de référence du TRS 398 : plus de 90 % des points calculés satisfaisaient une analyse globale du gamma-index de critères d'évaluation 0,5%/0,5mm [99]. Cette géométrie peut être visualisée dans l'application *BEAMnrc Graphical User Interface* (beamnrc\_gui, Figure 3.3).

La gestion du terme source s'effectue de manière similaire à une précédente étude faite au LNHB [99], en utilisant une bibliothèque dynamique de la géométrie BEAMnrc de la tête de l'accélérateur TrueBeam pour le calcul dosimétrique. Ce type de source est accepté par les codes utilisateurs DOSXYZnrc et cavity qui sont disponibles dans la distribution EGSnrc.

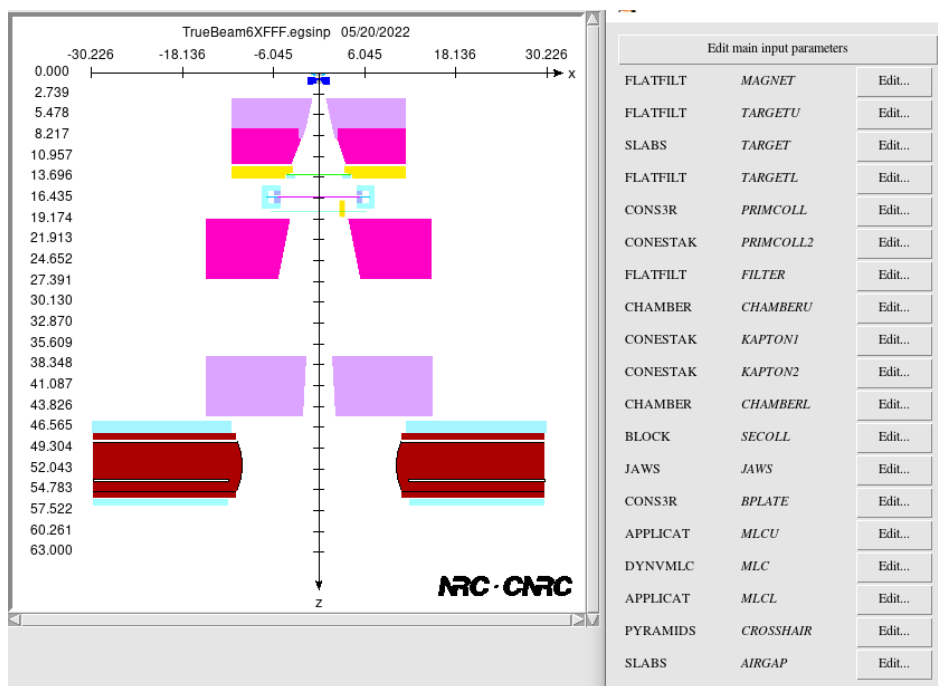


Figure 3.3 : Interface de l'application beamrc\_gui qui présente les éléments constitutifs de la géométrie du TrueBeam de la plateforme DOSEO dans la configuration 6 MV FFF.

### 3.3.4.2 Modélisation des géométries

#### 3.3.4.2.1 Modélisation du fantôme tête

Afin de pouvoir réaliser une simulation Monte-Carlo à partir d'un jeu d'images, l'utilisation du code EGSnrc nécessite de convertir ces images en un format « egspant ». Dans ce but, le programme ctcreate [101] est fourni dans la distribution EGSnrc afin de convertir des images CT dans ce format.

Les images CT du fantôme tête du CyberKnife, avec le flacon de gel inséré à l'intérieur (Section 3.2.1), ont été acquises par le scanner de planification de GR au format DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Elles présentent un champ de vue de 512 x 512 voxels avec une taille d'environ 0,07 cm et sont relevées avec un pas de 0,1 cm. Par l'intermédiaire de ctcreate, les régions périphériques situées hors du contour du fantôme tête sont réduites à de plus faibles proportions et la taille de voxel élémentaire est établie à 0,09 x 0,09 x 0,15 cm<sup>3</sup> environ. Cette dernière opération vise à limiter le nombre de régions à modéliser afin que le calcul Monte-Carlo soit réalisable tout en conservant une résolution spatiale suffisante.

La courbe de conversion des unités Hounsfield (UH) en masses volumiques, fournie par le scanner de l'hôpital pour obtenir les images CT (Figure 3.4 (a)), a été utilisée lors de la création du fichier egspant. Au lieu d'utiliser le modèle par défaut de ctcreate, basé sur l'emploi de quatre matériaux issus des tables de sections efficaces du code EGSnrc, les données présentées dans l'article de Siebers *et al.* 2000 [102], à savoir la composition chimique et la plage de masse volumique de cinq matériaux (air, poumon, tissu, os mou et os cortical), ont servi à initier le fichier \*.inp de ctcreate (Figure 3.4 (b)). Le matériau poumon correspond dans notre cas à l'interface tissu/air présente à la

jonction entre l'air et le fantôme tête. Un sixième matériau, *extra teeth*, a été ajouté pour le domaine de masse volumique compris entre  $2,50 \text{ g.cm}^{-3}$  et  $3,09 \text{ g.cm}^{-3}$  (cette dernière valeur correspondant à la valeur maximale de la rampe de conversion du scanner à 4000 HU). Sa composition chimique est extraite de l'article de Kanematsu 2016 [103] correspondant au matériau *tooth*. Enfin, un dernier matériau *high* a été introduit afin de tenir compte des voxels de masse volumique supérieure à  $3,09 \text{ g.cm}^{-3}$ , dont la composition est prise par défaut similaire au sixième matériau.

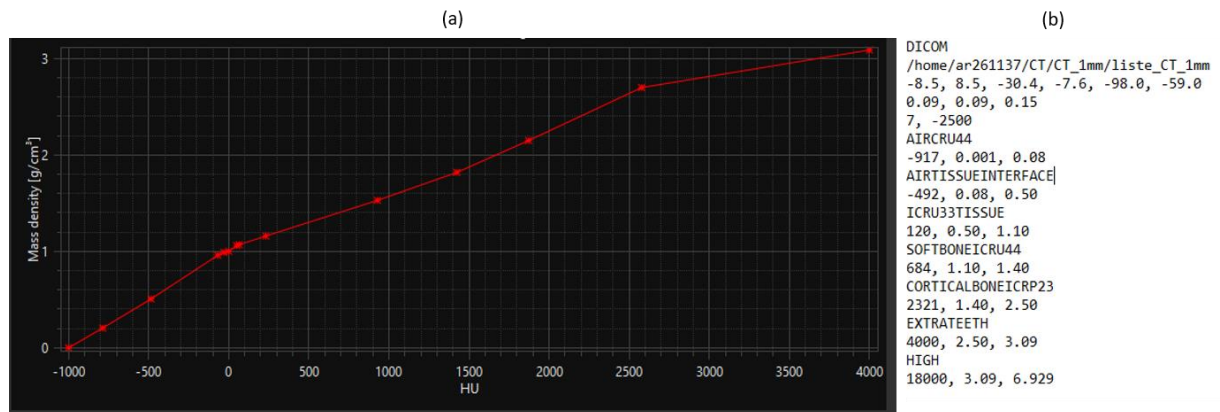


Figure 3.4 : (a) Courbe de conversion des unités Hounsfield (HU pour *Hounsfield Unit*) en masses volumiques fournie par le scanner de l'hôpital et (b) contenu du fichier \*.inp.

En disposant du fichier \*.egsphnt, il s'avère possible d'utiliser l'outil dosimétrique DOSXYZnrc [101] associé au programme BEAMnrc qui, lui, fournit les caractéristiques du terme source. Dans notre étude, il s'agit du faisceau 6 MV FFF issu de la tête du TrueBeam (voir Section 3.3.4.1). Le principe de fonctionnement de DOSXYZnrc consiste à déterminer la matrice dosimétrique en 3D correspondant à la géométrie voxelisée à étudier. Néanmoins, dans le cadre de cette étude, DOSXYZnrc ne permet pas de rendre compte de certains éléments de la géométrie à modéliser. Par exemple, la surface externe du flacon de gel FXG de forme circulaire, dans lequel le volume de calcul de la dose absorbée (volume  $V$  de la Section 3.3.2) est opéré, est difficilement modélisable par l'utilisation exclusive de voxels, à moins de réduire drastiquement la taille de ces derniers. Par conséquent, le programme cavity [104] a été retenu pour le calcul de dose au lieu de DOSXYZnrc en raison de sa plus grande polyvalence dans la gestion des géométries modélisables, par exemple un mélange entre une géométrie voxelisée et une géométrie à base de surfaces quadratiques, et de ses données de sortie (région unique ou union de plusieurs régions d'intérêt, calcul de la dose absorbée ou de facteurs correctifs, visualisation des trajectoires des particules incidentes dans la géométrie modélisée, etc.).

La seule contrainte liée à l'utilisation de cavity est que le fichier \*.egsphnt n'est pas directement assimilable par le programme en tant qu'objet géométrique voxelisé. Pour y parvenir, le script Python egosphnt2egspp.py a été utilisé afin de générer à partir du fichier \*.egsphnt les fichiers \*.ramp et \*.density qui sont, eux, interprétables par la classe géométrique de type EGS\_XYZ gérée par cavity. Cette opération ne nécessite aucun paramétrage particulier, excepté la spécification du nom du fichier \*.egsphnt.

Dans notre étude, un flacon de gel (en orange dans la Figure 3.5 (a)) et une ROI cubique de  $1 \text{ cm}^3$  au centre du flacon (en rouge dans la même figure) ont été introduits dans la géométrie voxelisée

du fantôme tête. Ces deux structures sont associées à la masse volumique et à la composition élémentaire du gel FXG, qui sont déterminées dans la section suivante. La géométrie du flacon de gel est scindée en trois cylindres (de même masse volumique et de même composition chimique) et correspond aux dimensions externes du flacon :

- Un premier cylindre représentant le volume de gel contenu dans le bouchon (hauteur  $h = 1,8$  cm et rayon  $r = 1,2$  cm),
- Un deuxième cylindre représentant le volume de gel contenu dans le flacon ( $h = 6,3$  cm et  $r = 1,95$  cm),
- Un troisième cylindre correspondant au volume de gel situé à la jonction entre les deux premiers volumes ( $h = 0,5$  cm et  $r = 1,3$  cm).

Les conditions d'irradiation du fantôme tête pour la modélisation sont les mêmes que les conditions expérimentales présentées dans la Section 3.3.3. Dans la [Figure 3.5 \(a\)](#), chaque couleur correspond à un matériau de composition chimique donnée et chaque matériau présente une plage de masse volumique qui lui est propre (non visible sur la figure).

#### 3.3.4.2.2 Modélisation de la cuve à eau

Concernant la géométrie de la cuve à eau utilisée sur le TrueBeam de la plateforme DOSEO, celle-ci a été modélisée en créant simplement plusieurs objets, qui représentent la cuve à eau de dimensions  $30 \times 30 \times 30$  cm<sup>3</sup> (en bleu dans la [Figure 3.5 \(b\)](#)) avec des parois en PMMA d'épaisseur 4 mm (paroi par laquelle entre le faisceau incident) ou 6 mm (autres parois), un flacon de gel (en orange dans la même figure) placé dans la cuve selon les conditions du TRS 398 et une ROI cubique de 1 cm<sup>3</sup> au centre du flacon (en rouge dans la même figure). De nouveau, les conditions d'irradiation pour cette géométrie sont celles des conditions expérimentales présentées en Section 3.3.3.

Enfin, afin de calculer le rapport  $R_{\text{gel-w}}$ , une troisième géométrie a été modélisée en considérant simplement la même cuve à eau que précédemment et une ROI cubique d'eau de 1 cm<sup>3</sup> placée à la profondeur de référence.

Pour chaque matériau du fantôme tête ou objet ajouté dans les géométries modélisées, un fichier *pegs4dat* regroupant l'ensemble des sections efficaces du matériau a été généré. Concernant la cuve à eau, le fichier *pegs4dat* de l'eau ICRU 90 a été directement sélectionné. A partir de ces différentes données (géométries et sections efficaces), le programme cavity a finalement été utilisé pour calculer les dépôts d'énergie dans la ROI cubique de 1 cm<sup>3</sup> insérée dans les différentes géométries modélisées. Cependant, avant de pouvoir effectuer ces calculs, il reste à déterminer la composition élémentaire et la masse volumique du gel FXG.

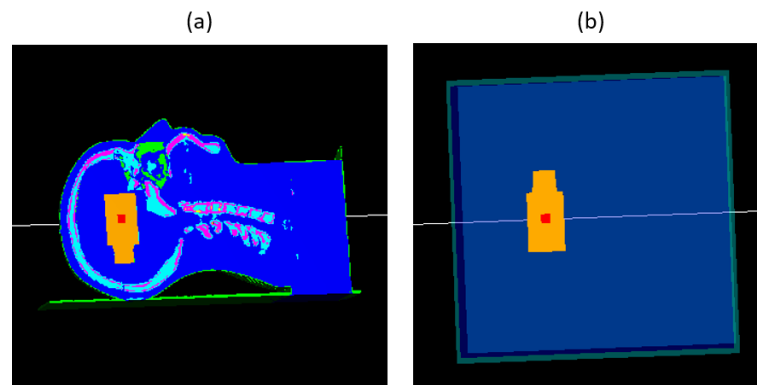


Figure 3.5 : Géométrie modélisée du flacon de gel et de la ROI cubique au centre du flacon dans (a) le fantôme tête et (b) la cuve à eau. Dans les deux images, la couleur du flacon de gel est orange et celle de la ROI cubique est rouge.

### 3.3.4.3 Détermination de la composition élémentaire et de la masse volumique du gel FXG

#### 3.3.4.3.1 Composition élémentaire

La composition élémentaire du gel FXG recense les proportions massiques par élément chimique (C, H, O, Fe, N, S et Na) et par constituant (sel de Mohr, gélatine, acide sulfurique, eau ultra-pure et orange de xylénol (XO)) du gel (Tableau 3.2). Nous n'en donnons cependant qu'une estimation, étant donné que la composition de la gélatine ne peut pas être connue précisément, mais seulement évaluée en utilisant une proportion approximée des principaux acides aminés qui la constituent.

Tableau 3.2 : Composition élémentaire du gel FXG.

Proportions massiques par élément et par constituant (%)						
	Sel de Mohr	Gélatine	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Eau	XO	Total par élément
<b>C</b>	0	2,08	0	0	0,003	2,08
<b>H</b>	0,001	0,36	0,01	10,60	0,0002	10,97
<b>O</b>	0,006	1,78	0,18	84,11	0,002	86,08
<b>Fe</b>	0,002	0	0	0	0	0,002
<b>N</b>	0,001	0,77	0	0	0,0002	0,77
<b>S</b>	0,002	0,006	0,09	0	0,0003	0,098
<b>Na</b>	0	0	0	0	0,0008	0,0008
<b>Total</b>	0,01	5,00	0,28	94,71	0,01	100,00

#### 3.3.4.3.2 Masse volumique

La détermination de la masse volumique du gel FXG se base sur la méthode décrite dans Trapp *et al.* 2002 [105]. Deux bains de dix flacons de gel préparés sur différents jours ont été utilisés pour cette expérience. Chaque flacon a d'abord été pesé à vide ( $m_{vide}$ ), puis lorsqu'il a été

complètement rempli d'eau ( $m_1$ ). Il a ensuite été rempli à moitié de gel et pesé ( $m_2$ ), et enfin repesé lorsque le volume restant du flacon a été complété par de l'eau ( $m_3$ ). La masse volumique du gel est donnée par :

$$\rho_{gel} = \frac{m_{gel}}{V_{gel}} \quad (3.9)$$

où  $m_{gel} = m_2 - m_{vide}$  est la masse de gel contenue dans le flacon à moitié rempli et  $V_{gel}$  le volume correspondant. Pour un même volume d'eau  $V_{eau} = V_{gel}$  dans le flacon, l'équation suivante est obtenue :

$$\rho_{eau} = \frac{m_{tot} - m_{eau}}{V_{gel}} \quad (3.10)$$

où  $\rho_{eau}$  est la masse volumique de l'eau,  $m_{tot} = m_1 - m_{vide}$  est la masse totale d'eau que le flacon peut contenir et  $m_{eau} = m_3 - m_2$  est la masse d'eau nécessaire pour remplir le flacon lorsqu'il contient déjà du gel. En combinant ces deux équations, la masse volumique du gel est finalement donnée par :

$$\rho_{gel} = m_{gel} \times \frac{\rho_{eau}}{m_{tot} - m_{eau}} \quad (3.11)$$

Avec cette méthode, la masse volumique du gel FXG, obtenue en moyennant les valeurs des dix flacons de chaque bain de gel, est  $\rho_{gel,b1} = 1,016 \pm 0,002 \text{ g.cm}^{-3}$  et  $\rho_{gel,b2} = 1,017 \pm 0,005 \text{ g.cm}^{-3}$ . Les simulations Monte-Carlo ont été effectuées en considérant les masses volumiques minimale et maximale du premier bain de gel ( $1,014 \text{ g.cm}^{-3}$  et  $1,018 \text{ g.cm}^{-3}$ ).

#### 3.3.4.4 Résultats et comparaison expérience/simulation

La [Figure 3.6](#) représente le suivi des particules obtenu avec l'option *ptrack* de *cavity*, pour les deux géométries modélisées de la cuve à eau et du fantôme tête pour le calcul du rapport  $R_{gel,w-H}$ . Le rapport des dépôts d'énergie calculés dans chaque ROI cubique de gel est de  $0,917 \pm 0,002$  pour une masse volumique minimale ou maximale du premier bain de gel FXG, indiquant que les variations de masse volumique du gel observées dans cette étude n'ont pas d'influence sur la valeur de ce rapport. L'incertitude associée à ce résultat correspond uniquement à l'incertitude statistique de calcul.

La [Figure 3.7](#) représente les rapports  $R_{exp}$  mesurés expérimentalement avec les deux longueurs d'onde de lecture du gel en fonction de la dose délivrée par l'accélérateur et le rapport  $R_{gel,w-H}$  obtenu par simulation Monte-Carlo. On observe que les mesures sont en accord avec la simulation aux incertitudes expérimentales près, ce qui nous permet d'affirmer que le coefficient d'étalonnage en dose absorbée dans le gel est indépendant des conditions d'irradiation (que le gel soit inséré dans un fantôme tête ou dans une cuve à eau). De ce fait, l'étalonnage peut être effectué en termes de dose absorbée dans l'eau dans les conditions de référence du TRS 398, pour être ensuite utilisé lors de la conversion des mesures d'atténuation optique en dose absorbée dans l'eau dans le fantôme tête.



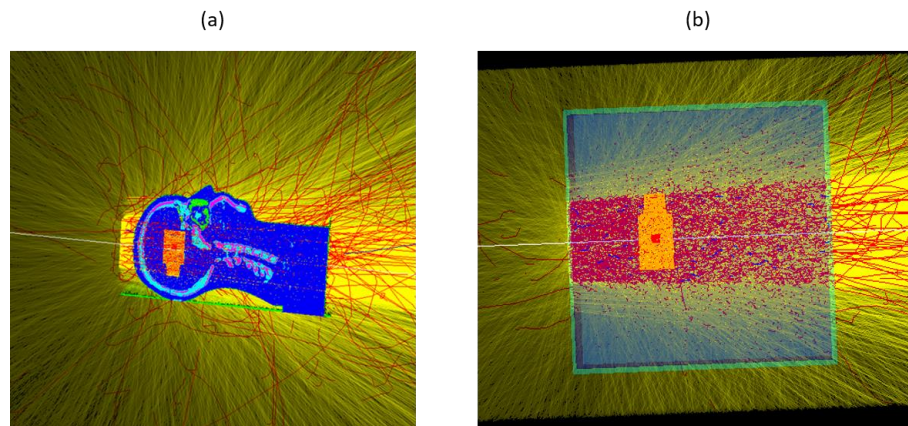


Figure 3.6 : Suivi des particules émises en sortie de tête de l'accélérateur du TrueBeam dans la géométrie (a) du fantôme tête et (b) de la cuve à eau (coupe verticale passant par le centre de la ROI). En jaune : photons, en rouge : électrons et en bleu : positrons. Le faisceau de particules est orienté de la gauche vers la droite pour chaque géométrie.

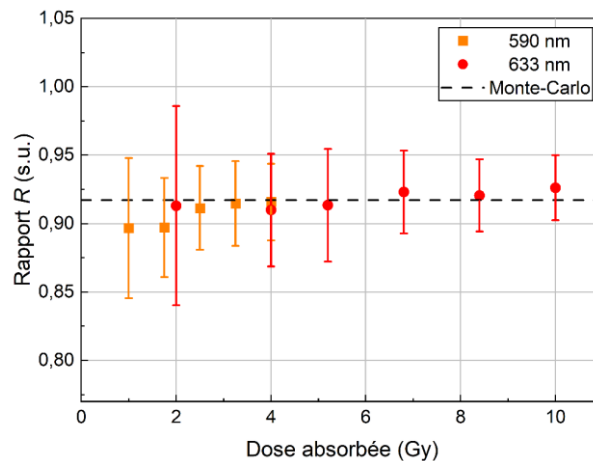


Figure 3.7 : Rapports  $R_{exp}$  mesurés expérimentalement en fonction de la dose délivrée par l'accélérateur et rapport  $R_{gel,w-H}$  calculé par simulation Monte-Carlo.

Concernant la détermination de  $R_{gel-w}$ , les simulations Monte-Carlo nous ont permis de calculer un rapport égal à  $1,000 \pm 0,002$  entre les deux géométries de la cuve à eau avec et sans flacon de gel (l'incertitude donnée est seulement statistique). Ce résultat nous autorise donc à considérer le gel FXG comme un très bon matériau équivalent-eau et les distributions de dose absorbée dans l'eau mesurées par gel sont ainsi équivalentes à des distributions de dose absorbée dans le gel.

### 3.4 Elaboration des plans de traitement

#### 3.4.1 Acquisition des images CT

Les plans de traitement ont été créés à partir des images CT du fantôme tête considéré et d'un flacon de gel placé à l'intérieur. Ces dernières ont été acquises par le scanner de planification Somatom

(Siemens Healthineers) à l'ICO et à GR (Figure 3.8 (a)). Le marquage situé en haut des flacons de gel utilisés a été orienté vers le haut du crâne et à la jonction entre les deux blocs de l'insert (Figure 3.8 (b)). Que ce soit pour l'acquisition des images CT ou lors du traitement, le fantôme STEEV a été recouvert d'un masque thermoplastique en trois parties (Brainlab), tel que ceux qui sont utilisés pour immobiliser les patients, afin de permettre une bonne reproductibilité de positionnement du fantôme. Aucun masque n'a été appliqué sur le fantôme pour les irradiations au CyberKnife, comme ce qui est habituellement effectué à GR avec un fantôme immobile. Les deux premiers plans de traitement présentés ci-dessous ont été élaborés pour le Novalis (traitements délivrés par arcs conformationnels et par VMAT) et le dernier pour le CyberKnife.

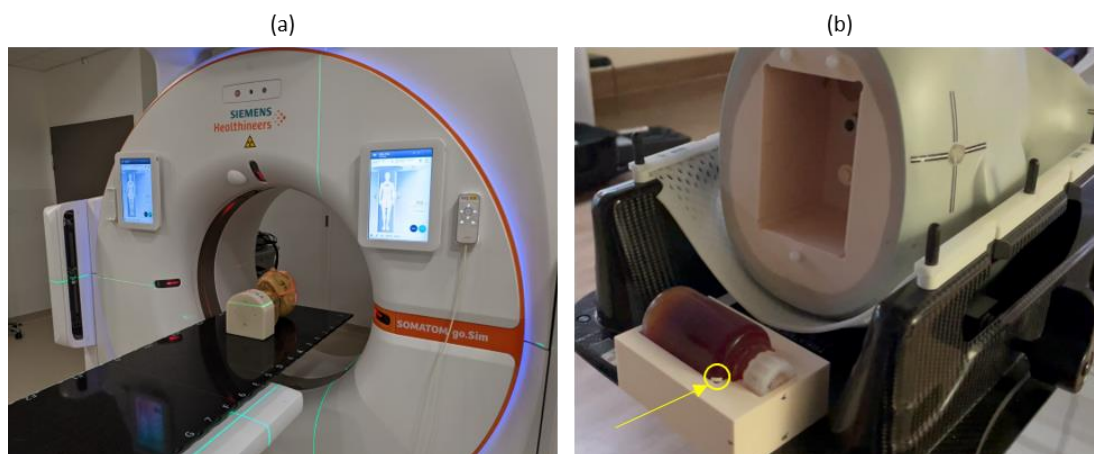


Figure 3.8 : (a) Acquisition des images CT du fantôme tête et du flacon de gel sur le scanner de planification de GR et (b) orientation du flacon dans l'insert placé dans le fantôme tête (ici le fantôme STEEV) en fonction du marquage au ruban adhésif (flèche et cercle en jaune).

### 3.4.2 Plan par arcs conformationnels

Le plan de traitement par arcs conformationnels créé pour la dosimétrie par gel est très proche des plans de traitement délivrés par le Novalis lors des traitements des patients et lors des contrôles qualité *end-to-end* annuels effectués à l'ICO. Il a été élaboré sur le logiciel de planification de traitement iPlan avec l'algorithme XVMC qui calcule une dose absorbée dans le milieu. La distribution de dose planifiée présente des voxels de dimensions  $0,98 \times 0,98 \times 1 \text{ mm}^3$  (252 x 342 x 345 voxels au total). Une tumeur circulaire de 1,5 cm de diamètre a été segmentée et la dose maximale définie dans le plan de traitement est de 7,2 Gy pour une fraction (Figure 3.9). Le plan a été réalisé de manière à ce que 100 % du volume cible reçoive au moins 70 % de la dose maximale prescrite. Pour ce plan, aucun OAR n'a dû être défini dans cette région du crâne. Quatre arcs non-coplanaires (rotations de socle de la table de traitement de 70°, 30°, 330° et 290°) de faisceaux de photons d'énergie 6 MV FFF et de débit de dose  $1400 \text{ UM.min}^{-1}$  ont été définis. Pour chaque rotation de socle, un arc dynamique conformationnel a été délivré : il n'y a pas de modulation d'intensité du faisceau mais le positionnement des lames du MLC s'ajuste à la forme du PTV vue par le faisceau « incident » pour chaque angulation de bras.

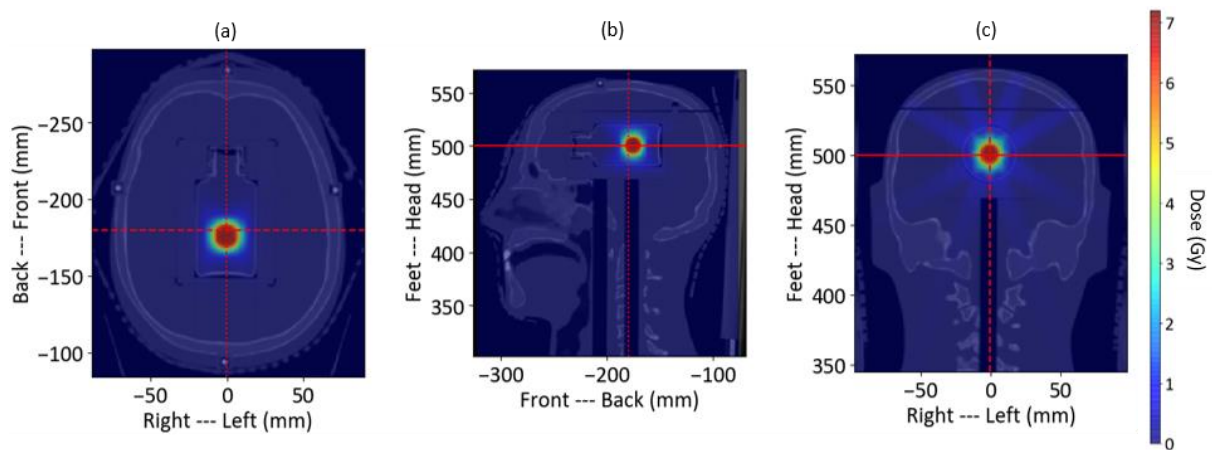


Figure 3.9 : Vues axiale (a), sagittale (b) et coronale (c) du plan de traitement par arcs conformationnels superposé sur les images CT du fantôme tête et du flacon de gel.

### 3.4.3 Plan par VMAT

Le plan de traitement par VMAT a été créé sur le logiciel Eclipse de Varian à l'ICO avec l'algorithme AcurosXB qui calcule une dose absorbée dans le milieu. Les voxels de la distribution de dose planifiée sont de dimensions  $1,25 \times 1,25 \times 1 \text{ mm}^3$  (222 x 251 x 346 voxels au total). Deux arcs coplanaires de  $360^\circ$  de faisceaux de photons d'énergie 6 MV FFF et de débit de dose  $1400 \text{ UM.min}^{-1}$  ont été définis. Une distribution de dose hétérogène a été prescrite sur une tumeur de forme complexe en créant trois niveaux de dose (4,9 Gy, 5,5 Gy et 6,5 Gy) afin de répondre aux contraintes de dose imposées au PTV et d'appliquer un gradient de dose important dans le PTV (Figure 3.10). Un OAR fictif a aussi été défini à proximité du volume tumoral (Figure 3.10) afin d'augmenter le niveau de complexité de la distribution de dose calculée. La dose maximale délivrée est de 6,9 Gy.

### 3.4.4 Plan pour le CyberKnife

Le logiciel Precision d'Accuray et l'algorithme RayTracing, qui calculent une dose absorbée dans l'eau, ont été utilisés pour l'élaboration du plan de traitement à délivrer avec le CyberKnife de GR. Les voxels de la distribution de dose planifiée ont pour dimensions  $0,7 \times 0,7 \times 1 \text{ mm}^3$  (512 x 512 x 411 voxels au total). Un volume tumoral proche d'une sphère a été défini et aucun OAR n'a été segmenté (Figure 3.11). Une dose de 7 Gy a été prescrite sur l'isodose 80 % et la dose maximale est de 8,75 Gy. Le plan de traitement a été défini avec des faisceaux de photons fixes non coplanaires d'énergie 6 MV FFF, de débit de dose  $1000 \text{ UM.min}^{-1}$  et un collimateur circulaire de 20 mm de diamètre.

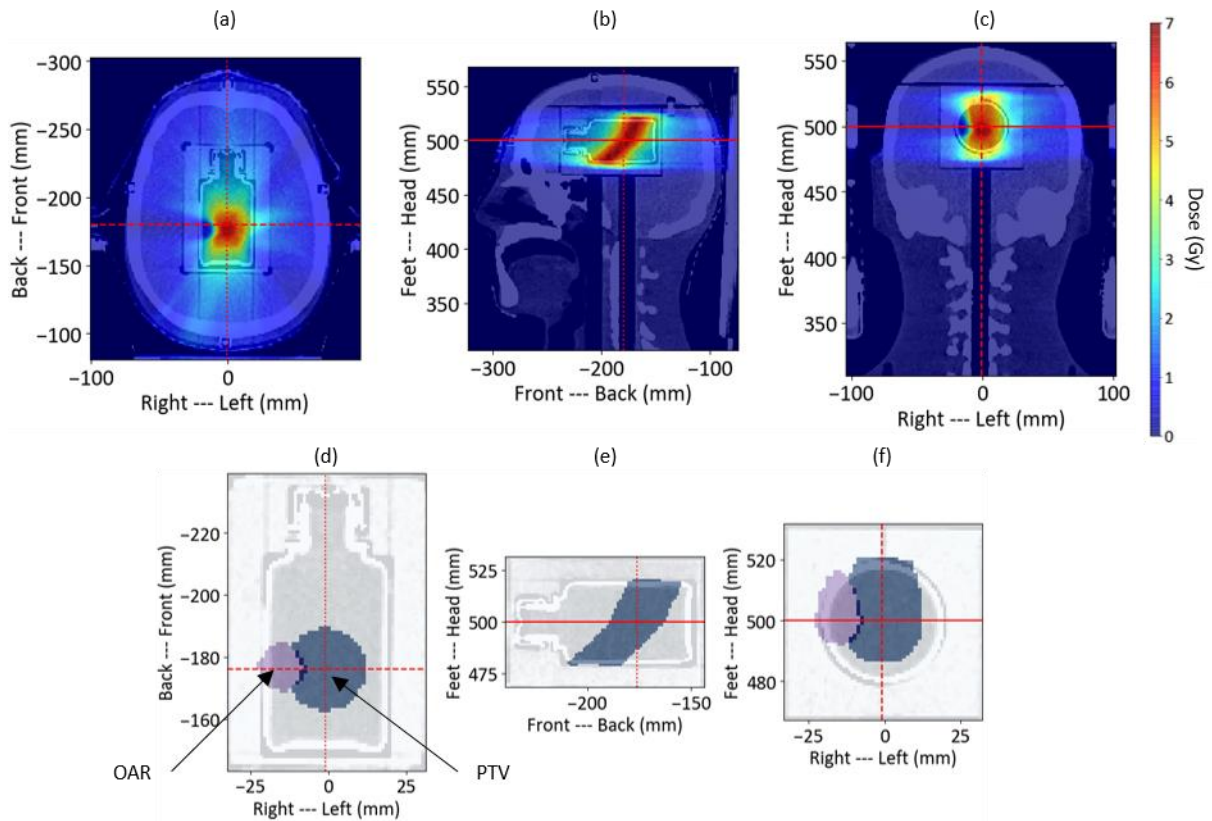


Figure 3.10 : Vues axiale (a), sagittale (b) et coronale (c) du plan de traitement en VMAT superposé sur les images CT du fantôme tête et du flacon de gel. Vues axiale (d), sagittale (e) et coronale (f) des structures définies dans le plan de traitement (PTV en bleu et OAR en violet) superposées sur les images CT du flacon de gel.

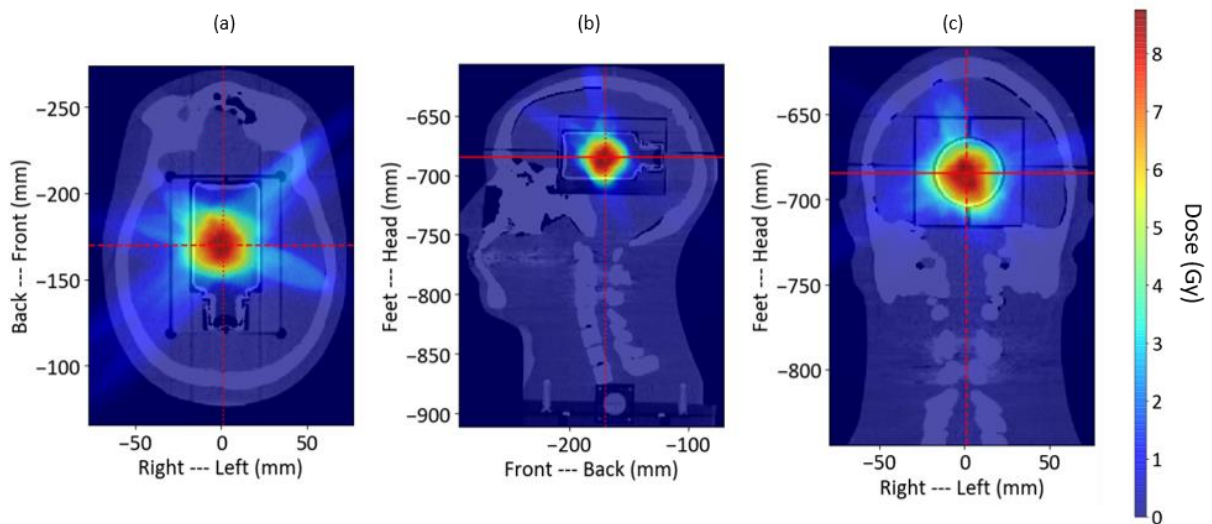


Figure 3.11 : Vues axiale (a), sagittale (b) et coronale (c) du plan de traitement au CyberKnife superposé sur les images CT du fantôme tête et du flacon de gel.

## 3.5 Système d'imagerie pour la radiothérapie guidée par l'image

### 3.5.1 Description

Les accélérateurs linéaires médicaux disposent de techniques d'imagerie qui permettent de vérifier et de corriger le positionnement du patient, avant et pendant toute la durée du traitement, en appliquant les translations et rotations nécessaires à la table de traitement (ou au bras robotisé après le début du traitement pour le CyberKnife). Dans le cas du Novalis et du CyberKnife, deux tubes à rayons X font l'acquisition d'images qui sont comparées aux images CT afin de déterminer les corrections à appliquer.

Lors de la mise en place d'un contrôle qualité *end-to-end* dans un fantôme anthropomorphe, un certain nombre de paires d'images est donc acquis par les deux tubes à rayons X avant d'avoir positionné correctement le fantôme sur la table de traitement avant le début de la séance. Lors du traitement d'un patient, des images sont aussi acquises en cours de séance afin de repositionner le patient si nécessaire. Cette étape a été réalisée sur le Novalis pour les deux plans de traitement. En revanche, dans le but de raccourcir la durée du traitement sur le CyberKnife (10 minutes au lieu de 30 minutes), cette étape n'a pas été effectuée sur cette machine, ce qui n'est pas gênant puisque le fantôme tête est immobile et ne nécessite donc pas d'être repositionné pendant la séance. Dans tous ces cas de figure, le nombre de paires d'images acquises par les deux tubes à rayons X est inférieur à 10.

### 3.5.2 Dépôt de dose dans le gel par le système d'imagerie

L'acquisition de paires d'images par rayons X de faibles énergies étant source de dépôt de dose dans les flacons de gel lors du repositionnement du fantôme tête, nous avons mené une expérience afin de savoir si ce dépôt de dose était mesurable par le gel FXG et s'il devait être pris en compte et corrigé lors de la mesure de la distribution de dose délivrée par le traitement. Pour les dosimètres utilisés en clinique, l'hypothèse que cette dose déposée par la technique d'imagerie est négligeable est généralement faite. Cette étude a été réalisée avec le système d'imagerie par rayons X du CyberKnife de GR. Trois flacons de gel ont été utilisés et placés dans le fantôme tête pour cette étude, et 3, 4 et 50 paires d'images ont été acquises pour les flacons n°1, 2 et 3 respectivement. Le flacon pour lequel 50 paires d'images ont été acquises correspond donc à un cas extrême par rapport au nombre d'acquisitions effectuées lors d'un contrôle qualité. Les lectures de ces flacons ont été réalisées sur le scanner optique Vista16™ à la longueur d'onde la plus sensible, soit à 590 nm, 20 minutes après l'acquisition de la dernière paire d'images pour le flacon considéré.

Les profils d'atténuation optique verticaux et horizontaux mesurés au centre de chaque flacon de gel sont représentés dans la [Figure 3.12](#). Ils sont corrigés de l'auto-oxydation en utilisant un flacon témoin qui n'a pas été imagé. On observe que les points sont dispersés autour de  $0 \text{ cm}^{-1}$  le long de tous les profils des trois flacons, même lorsque 50 paires d'images ont été acquises pour le troisième flacon. La valeur moyenne et l'écart-type de la distribution d'atténuation optique au sein d'une ROI cubique de  $1 \text{ cm}^3$  au centre de chaque flacon de gel viennent confirmer ces résultats puisqu'une valeur moyenne nulle aux incertitudes près est calculée pour chaque flacon, après correction de l'auto-

oxydation (Tableau 3.3). Cela nous permet d'affirmer que le dépôt de dose dû au système d'imagerie embarqué sur les accélérateurs médicaux peut être négligé dans la distribution de dose mesurée par gel après délivrance du traitement.

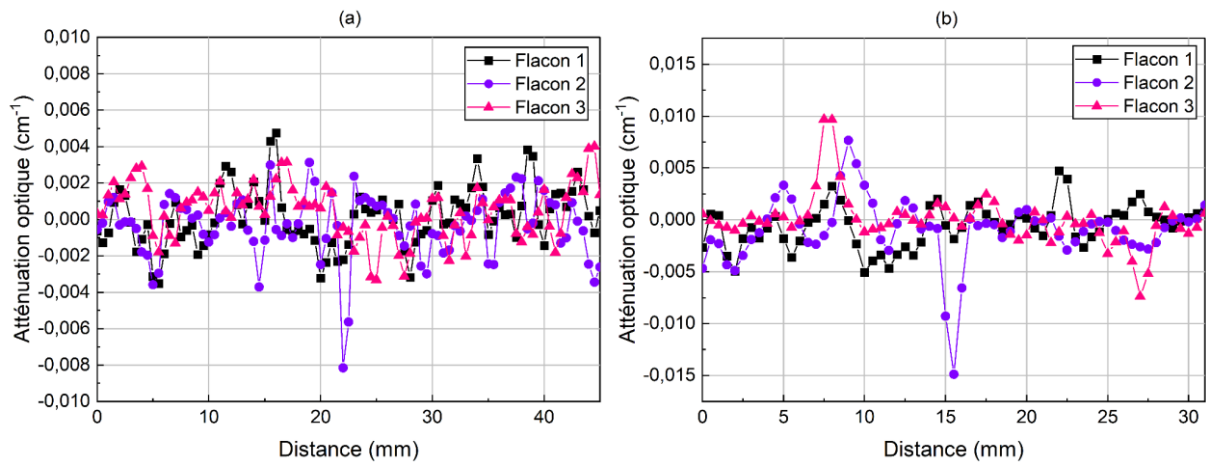


Figure 3.12 : Profils d'atténuation optique (a) verticaux et (b) horizontaux au centre des trois flacons de gel FXG après avoir été exposés à l'acquisition de 3, 4 et 50 paires d'images par rayons X.

Tableau 3.3 : Valeur moyenne et écart-type de la distribution d'atténuation optique obtenus au sein d'une ROI cubique de 1 cm<sup>3</sup> au centre de chaque flacon de gel après correction de l'auto-oxydation.

Flacon n°	Atténuation optique (cm <sup>-1</sup> )
1	-0,0003 ± 0,0035
2	-0,0004 ± 0,0032
3	0,0004 ± 0,0029

### 3.6 Analyse des distributions de dose mesurées

Après avoir étalonné le gel FXG dans les conditions de référence aux deux longueurs d'onde d'intérêt et après avoir positionné correctement le fantôme tête par rapport aux images CT avec le système d'imagerie embarqué, les traitements ont été délivrés par les accélérateurs médicaux (Novalis ou CyberKnife) pour chaque contrôle qualité *end-to-end*. Les distributions d'atténuation optique mesurées dans ces flacons ont par la suite été converties en distributions de dose en utilisant les courbes d'étalonnage, puis elles ont été analysées pour être comparées à celles qui ont été planifiées, en vue de valider ou non les contrôles qualité 3D *end-to-end* mis en place dans cette étude par dosimétrie par gel FXG.

#### 3.6.1 Application de la méthode de double lecture du gel FXG

La méthode de double lecture du gel FXG mise en place dans le cadre de la thèse et présentée dans le Chapitre 2 a été utilisée pour la lecture des flacons de gel irradiés avec les plans de traitement décrits précédemment. Dans cette étude, les volumes 3D de gel ont été reconstruits avec l'algorithme de rétroprojection filtrée FDK et l'algorithme itératif OSC-TV. Le seuil de transition séparant les deux

distributions de dose pouvait être sélectionné entre 2 Gy et 4 Gy (Section 2.6.7). Pourtant, en nous intéressant de plus près à la jonction entre les deux distributions, le seuil de transition optimal se situe entre 2 Gy et 3 Gy : c'est à ce niveau que les deux distributions se superposent le mieux pour les six flacons étudiés. Un exemple est présenté dans la Figure 3.13 pour illustrer ces propos, dans le cas d'un flacon de gel ayant reçu le traitement délivré par arcs conformationnels.

Ainsi, le seuil de transition dans cette étude n'a pas pu être sélectionné dans une gamme de dose aussi large que celle proposée lors des mesures de profils de dose dans le Chapitre 2. L'origine de cet écart pourrait provenir du *photon starvation artifact* qui se serait produit dans la distribution de dose mesurée à 590 nm et qui aurait impacté la mesure pour des doses supérieures à 3 Gy. Néanmoins, cette explication n'est qu'une supposition car cet artefact ne peut pas être précisément observé dans une distribution de dose hétérogène telle que celles étudiées dans nos flacons de mesure, alors qu'il pouvait l'être dans une distribution de dose bien moins complexe telle que pour un profil de dose (Section 2.7.4).

Afin de lisser la jonction entre les deux distributions de dose qui peuvent présenter de petits décalages spatiaux entre elles de la taille d'un voxel (0,5 mm) lorsqu'elles sont superposées, une fonction sigmoïde de la forme suivante a été utilisée :

$$f(D_{590}, D_{633}) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{4}{dD} \times \left[D_s - \frac{D_{590} + D_{633}}{2}\right]\right)} \quad (3.12)$$

avec  $dD = 1$  Gy la largeur de la zone de transition,  $D_s = 2,5$  Gy le seuil de transition (situé à mi-chemin entre 2 Gy et 3 Gy) et  $D_{590}$  et  $D_{633}$  les valeurs de dose à 590 nm et 633 nm dans le voxel considéré. Finalement, cette valeur de dose dans la distribution combinée est donnée par l'estimateur de dose :

$$D = D_{590} \times (1 - f(D_{590}, D_{633})) + D_{633} \times f(D_{590}, D_{633}) \quad (3.13)$$

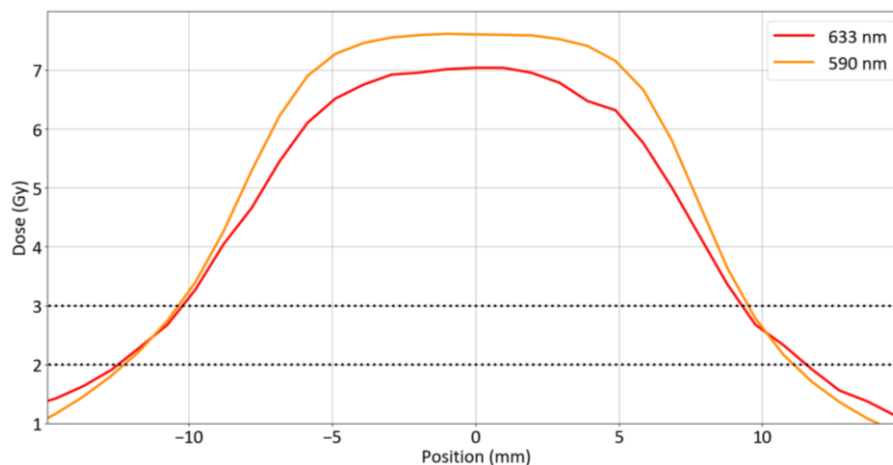


Figure 3.13 : Profils de dose mesurés à 590 nm et 633 nm le long de l'axe des  $x$  pour le traitement par arcs conformationnels délivré dans un flacon de gel. On observe que les deux profils se croisent entre 2 Gy et 3 Gy (région en pointillés). Au-dessus de 3 Gy, les valeurs de dose sélectionnées correspondent à la lecture effectuée à 633 nm, et en-dessous de 2 Gy, les valeurs de dose sélectionnées correspondent à la lecture effectuée à 590 nm (d'après la méthode de double lecture présentée dans le Chapitre 2). Entre 2 Gy et 3 Gy, la fonction sigmoïde appliquée permet de lisser la jonction entre les deux distributions.

Les temps de lecture après irradiation pour chaque longueur d'onde et les dénominations de chaque flacon de gel sont reportés dans le [Tableau 3.4](#). Le temps de lecture, inférieur à 60 minutes (défini dans le Chapitre 2), est respecté dans tous les cas sauf deux, pour le flacon F1 à 633 nm et le flacon F2 à 590 nm. Ceci est dû au fait que le temps de traitement par arcs conformationnels était plus long que pour les deux autres traitements (une vingtaine de minutes au total contre 10 minutes pour les autres).

**Tableau 3.4 :** Temps de lecture post-irradiation pour chaque longueur d'onde et dénomination de chaque flacon de gel.

Temps de lecture post-irradiation (min)		590 nm	633 nm
Arcs conformationnels	F1	24	78
	F2	73	20
VMAT	F3	23	52
	F4	56	20
CyberKnife	F5	45	20
	F6	56	21

### 3.6.2 Méthode de recalage

Afin de recalibrer les distributions de dose mesurées par gel sur celles qui ont été planifiées, le marquage situé en haut de chaque flacon de mesure a été placé de la même manière que lors de l'acquisition des images CT (voir Section 3.4.1). De ce fait, nous avons pu appliquer une rotation de 66° (déterminée dans la Section 2.7.2.3) à la distribution d'atténuation optique pour qu'elle soit recalée par rapport aux images CT. Une technique de recalage similaire avec plusieurs marquages au stylo a été citée dans [Alexander et al. 2018](#) [71]. Dans leur étude, plusieurs marquages ont pu être placés à distance de la zone d'irradiation, malgré les artefacts observés dans les volumes de gel reconstruits, car les flacons de gel qu'ils ont utilisés présentaient des volumes bien plus importants que les nôtres (1 L contre 80 mL pour nos flacons). L'article décrit en plus l'ajout de fiduciaires sur ces marquages lors de l'acquisition des images CT et de l'irradiation du plan de traitement. Ces derniers permettent de connaître l'angle de rotation à appliquer pour le recalage du flacon par rapport aux images CT. Dans notre étude, aucun fiduciaire n'a pu être déposé sur le flacon de gel en raison des dimensions de l'insert qui avaient été définies pour épouser parfaitement les contours du flacon. Néanmoins, un autre système de recalage automatique pourrait par la suite être développé pour notre étude afin de venir remplacer notre méthode de recalage actuelle qui est opérateur-dépendante.

Après le recalage rotationnel le long de l'axe du flacon, un recalage translationnel de chaque distribution de dose mesurée a été effectué en appliquant manuellement des translations dans les trois dimensions de l'espace, de manière à ce que les parois du flacon dans le volume reconstruit se superposent aux parois du flacon dans les images CT ([Figure 3.14](#)).



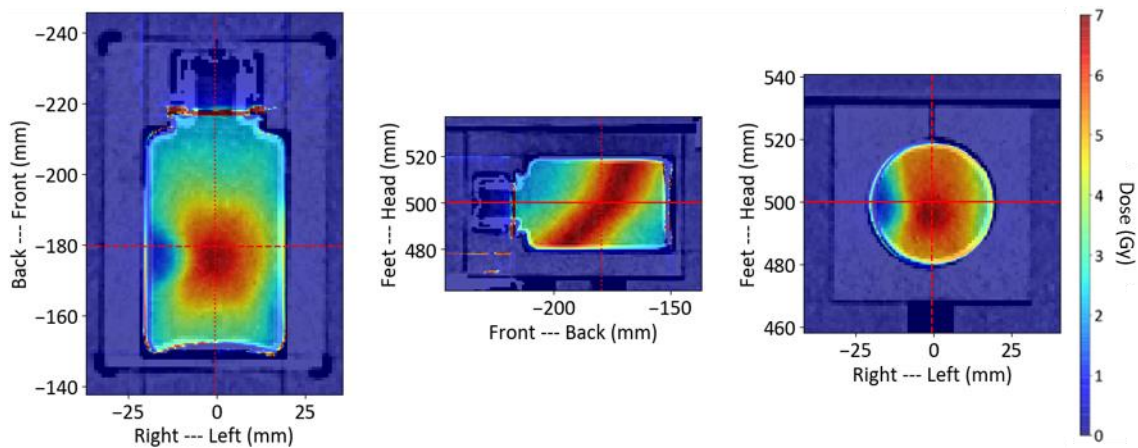


Figure 3.14 : Recalage d'une distribution de dose mesurée par rapport aux images CT dans les trois dimensions de l'espace par translations. Le recalage est terminé lorsque les parois du flacon de la distribution mesurée se superposent à celles visibles dans les images CT.

### 3.6.3 Outils d'analyse pour la comparaison entre mesure et planification

L'analyse et le traitement des données ont été effectués au laboratoire avec les bibliothèques Python Matplotlib, NumPy, SciPy, PyMedPhys et Pydicom. Les champs DICOM nécessaires à l'obtention des distributions de dose calculées par le TPS et des structures segmentées dans le plan de traitement ont été récupérés dans les fichiers suivants (de format DICOM) :

- Les images CT du fantôme tête,
- Le RTPlan correspondant au plan de traitement obtenu par le TPS,
- Le RTDose correspondant à la distribution de dose calculée par le TPS,
- Le RTStruct regroupant les structures segmentées par l'équipe médicale de l'hôpital.

Les distributions d'atténuation optique mesurées par gel et fournies par le logiciel VistaScan au format VFF ont été converties en distributions de dose après application des courbes d'étalonnage et de la méthode de double lecture. Les distributions de dose planifiées et mesurées ont été organisées en dictionnaires sous Python, puis ont été enregistrées au format JSON (*JavaScript Object Notation*) pour pouvoir être directement réutilisées dans d'autres programmes Python. Des programmes ont été développés afin de pouvoir visualiser les coupes axiale, sagittale et coronale de n'importe quelle région de la distribution 3D considérée, et de pouvoir superposer plusieurs distributions 3D dans une même figure.

Afin de comparer les distributions de dose mesurées et planifiées, des ROIs cylindriques de 17 mm de rayon et 53,5 mm de hauteur, correspondant aux volumes de gel dans les flacons, ont été sélectionnées dans chacune des distributions. Différents outils d'analyse ont été utilisés pour comparer les distributions :

- La superposition de courbes isodoses mesurées et planifiées dans n'importe quelle coupe des volumes 3D,

- L'analyse du gamma-index en 3D effectuée avec la bibliothèque PyMedPhys [106]. Les paramètres considérés pour cette analyse sont définis dans la section suivante. La distribution de dose de référence correspond à la distribution de dose planifiée et la distribution de dose évaluée correspond à la distribution de dose mesurée par gel. Cette dernière distribution est rééchantillonnée avec une taille de voxel correspondant à 10 % du critère de DTA sélectionné (par exemple, pour un critère de 2 mm, les dimensions des voxels rééchantillonnés sont de 0,2 mm).
- La superposition de profils de dose mesurés et planifiés dans n'importe quelle coupe des volumes 3D,
- Les HDVs du PTV (des trois plans de traitement) et de l'OAR (seulement pour le plan par VMAT).

### 3.6.4 Bilan d'incertitudes spatiales et dosimétriques

Afin de déterminer les critères d'évaluation adaptés à notre expérience pour l'analyse du gamma-index en 3D qui sera effectuée par la suite, les incertitudes dosimétriques et spatiales de nos mesures par gel FXG ont été considérées. Les incertitudes dosimétriques ont déjà été évaluées dans le Chapitre 2 et sont inférieures à 2 %, ce qui permet de définir le critère d'évaluation de différence de dose pour l'analyse du gamma-index à 2 %.

Concernant la détermination des incertitudes spatiales, plusieurs sources d'incertitudes ont été considérées. Lors de la lecture du flacon de gel, le flacon a été repositionné avec une erreur sur l'angle de rotation de  $1^\circ$ , entraînant une incertitude spatiale maximale de 0,3 mm (pour le rayon  $R = 17$  mm de la ROI sélectionnée dans chaque flacon de gel afin de comparer les distributions de dose mesurées et calculées) et une incertitude moyenne de 0,1 mm (pour un rayon moyen  $R = 8,5$  mm des points de mesure dans le flacon) selon l'axe des  $x$  ou des  $y$ . Nous avons de plus considéré, lors du recalage de la distribution de dose mesurée par rapport aux images CT du flacon et du fantôme tête, une incertitude spatiale de 0,5 mm (taille d'un voxel) dans les trois directions de l'espace.

Une incertitude spatiale de 0,5 mm a aussi été associée au repositionnement du fantôme tête par rapport aux images CT, effectué par le système d'imagerie embarqué, toujours dans les trois directions de l'espace. Enfin, une incertitude de  $1^\circ$  sur le positionnement du flacon dans le fantôme tête (Section 3.6.2) induit une incertitude spatiale maximale de 0,3 mm et une incertitude moyenne de 0,1 mm selon l'axe des  $x$  ou des  $y$ . Ces sources d'incertitudes et les valeurs numériques associées sont répertoriées dans le [Tableau 3.5](#). Les formules mathématiques pour la détermination des incertitudes spatiales minimale, moyenne et maximale sont présentées dans le [Tableau 3.6](#). On observe qu'une incertitude spatiale maximale de l'ordre de 2 mm est obtenue, ce qui nous permet de définir le critère d'évaluation de DTA à 2 mm pour l'analyse du gamma-index en 3D.

Nous avons donc sélectionné les critères d'évaluation 2%/2mm pour l'analyse du gamma-index en 3D et un seuil de dose à 10 % a été appliqué. Ces critères sont bien plus stricts que ceux suggérés dans [Kazantsev et al. 2020](#) [10], qui considéraient une analyse globale du gamma-index de critères d'évaluation 3%/3mm et un seuil de dose à 20 % pour des contrôles qualité en IMRT et VMAT. Les critères choisis sont néanmoins plus proches de ceux proposés dans [Miften et al. 2018](#) [78] pour des contrôles qualité en IMRT, avec pour seul changement une différence de dose plus restrictive que

3 %. Dans le cadre de notre étude, une analyse globale ne permettait pas de visualiser des zones qui seraient en désaccord avec la planification (les taux de réussite du gamma-index pour les six flacons étant tous supérieurs à 99,2 %). Une analyse locale, plus restrictive, a alors été menée. Nous avons fait ce choix puisque des critères d'évaluation plus stricts que 2%/2mm pour l'analyse ne pouvaient pas être sélectionnés au vu des incertitudes spatiales et dosimétriques de nos mesures.

**Tableau 3.5 :** Sources d'incertitudes spatiales pour la mesure des flacons de gel FXG lors des contrôles qualité *end-to-end* mis en place ( $k = 1$ ).

Sources d'incertitudes spatiales	
Position du flacon lors de la lecture	$\delta y = R \times \sin(\theta) ; \theta = 1^\circ ; R = 17 \text{ mm ou } 8,5 \text{ mm}$
Recalage de la distribution de dose mesurée par rapport aux images CT	$\Delta x = 0,5 \text{ mm} ; \Delta y = 0,5 \text{ mm} ; \Delta z = 0,5 \text{ mm}$
Recalage du fantôme avec le système d'imagerie embarqué	$\Delta X = 0,5 \text{ mm} ; \Delta Y = 0,5 \text{ mm} ; \Delta Z = 0,5 \text{ mm}$
Position du flacon dans le fantôme tête	$\delta Y = R \times \sin(\alpha) ; \alpha = 1^\circ ; R = 17 \text{ mm ou } 8,5 \text{ mm}$

**Tableau 3.6 :** Incertitudes spatiales minimale, moyenne et maximale obtenues pour la mesure des flacons de gel FXG ( $k = 1$ ).

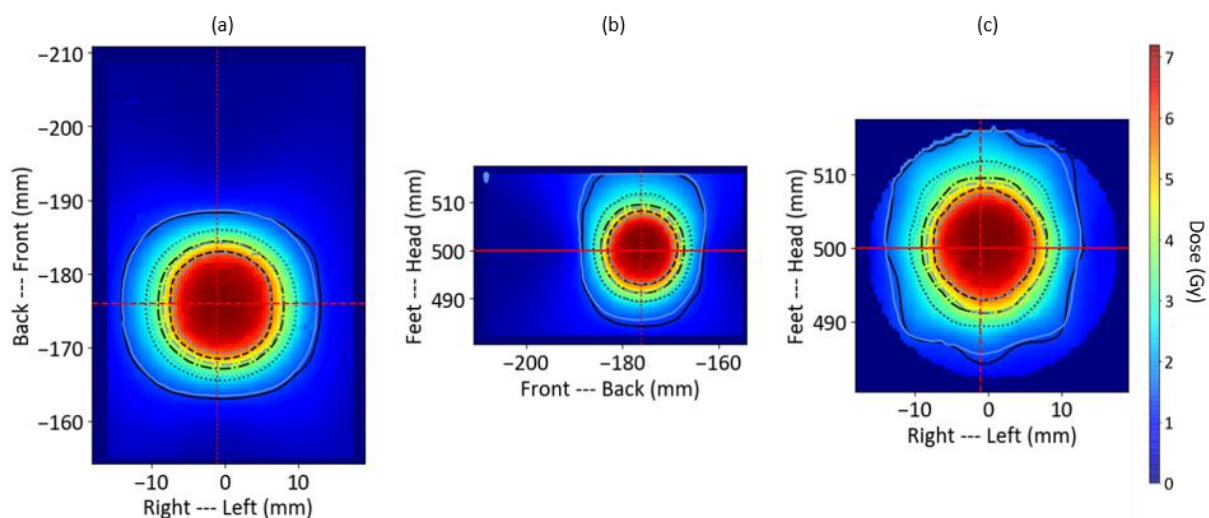
Incertitude spatiale	Formule mathématique	Valeur numérique
Minimale	$\sqrt{(\Delta x + \Delta X)^2 + (\Delta y + \Delta Y)^2 + (\Delta z + \Delta Z)^2}$	1,7 mm
Moyenne	$\sqrt{(\Delta x + \Delta X)^2 + (\Delta y + \delta y_{moy} + \Delta Y + \delta Y_{moy})^2 + (\Delta z + \Delta Z)^2}$	1,9 mm
Maximale	$\sqrt{(\Delta x + \Delta X)^2 + (\Delta y + \delta y_{max} + \Delta Y + \delta Y_{max})^2 + (\Delta z + \Delta Z)^2}$	2,1 mm

### 3.6.5 Résultats : plan par arcs conformationnels

Deux flacons de gel, F1 et F2, ont été utilisés pour les mesures de contrôle qualité du traitement délivré par arcs conformationnels à l'ICO. Pour des raisons de clarté, les deux figures suivantes ne présentent que les résultats de l'un des deux flacons (arbitrairement le flacon F2), les résultats des deux flacons étant très similaires dans ces figures. Tous les résultats obtenus avec les deux flacons sont néanmoins discutés par la suite.

Les courbes isodoses 80%, 60%, 40% et 20% des distributions de dose mesurée et planifiée sont représentées dans les coupes axiale, sagittale et coronale à l'isocentre du plan (Figure 3.15) : une bonne superposition de ces isodoses est observée. L'analyse locale du gamma-index en 3D (2%/2mm) présente aussi d'excellents taux de réussite, tous supérieurs ou égaux à 99,0 % pour les deux flacons étudiés et les deux algorithmes de reconstruction utilisés (Tableau 3.7). De manière générale, les distributions de dose obtenues en utilisant les deux algorithmes de reconstruction sont très similaires.

Les valeurs de gamma-index qui ne passent pas les critères d'évaluation 2%/2mm peuvent être observés dans la [Figure 3.16](#) : ils se situent aux bords des flacons, notamment en haut et en bas dans la coupe sagittale.



**Figure 3.15 :** Courbes isodoses 80%, 60%, 40% et 20% des distributions de dose mesurée et planifiée (traitement par arcs conformationnels) dans les coupes axiale (a), sagittale (b) et coronale (c) à l'isocentre du plan (distribution de dose mesurée en arrière-plan). En noir : courbes isodoses planifiées, en bleu clair : courbes isodoses mesurées de F2 (reconstruction FDK).

**Tableau 3.7 :** Taux de réussite du gamma-index (2%/2mm, analyse locale en 3D et seuil à 10 %) pour les deux flacons de gel et pour les deux algorithmes de reconstruction par rapport à la distribution de dose planifiée (traitement par arcs conformationnels).

$\gamma$ (%)	FDK	OSC-TV
F1	99,4	99,0
F2	99,2	99,5

On peut toutefois remarquer des valeurs de gamma-index plus élevées (situées vers 0,5) en bordure du volume tumoral. Les profils de dose mesurés (pour les deux flacons de gel) et planifiés dans les trois directions de l'espace à l'isocentre du plan ([Figure 3.17](#)) montrent aussi que c'est principalement aux bords du volume tumoral, autrement dit dans les zones d'épaule des profils, que les valeurs de dose mesurées s'écartent de celles planifiées et sont légèrement inférieures par rapport à ces dernières. Néanmoins, il apparaît que ces écarts sont plus importants pour le flacon F1 que pour le flacon F2. Cette différence s'explique par les temps de lecture à 633 nm (pour l'évaluation des fortes doses) de chacun des deux flacons : la lecture du flacon F2 s'est effectuée très tôt après l'irradiation (20 min), tandis que celle de F1 s'est faite bien plus tard (78 min, dépassant le temps de lecture maximal recommandé de 60 min), ce qui implique de ne plus pouvoir négliger le phénomène de diffusion ionique qui se produit dans ce flacon.

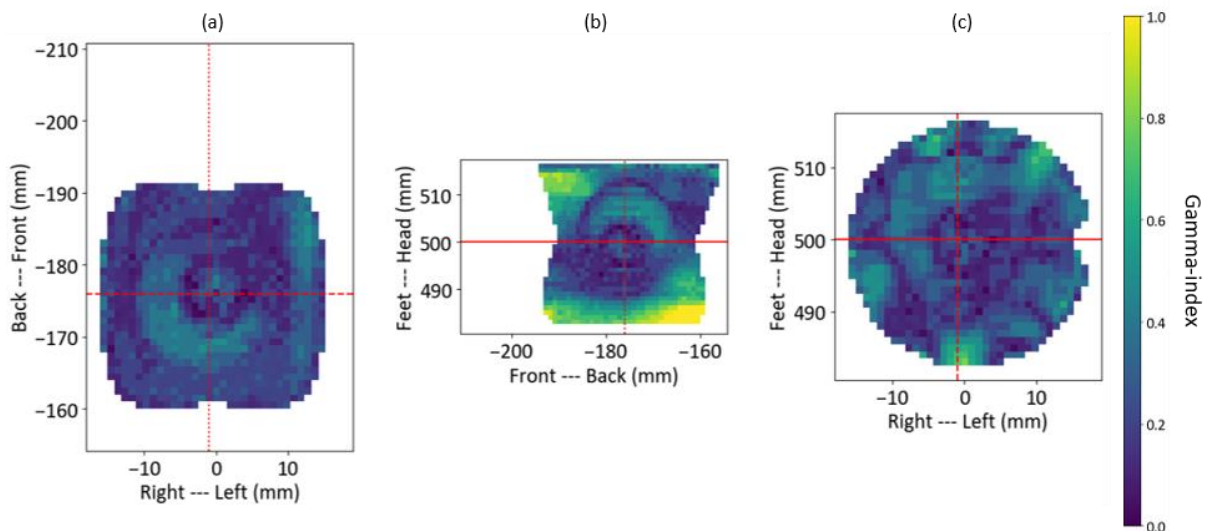


Figure 3.16 : Distribution de gamma-index (2%/2mm, analyse locale en 3D et seuil à 10 %) dans les coupes axiale (a), sagittale (b) et coronale (c) à l'isocentre du plan entre la distribution planifiée et celle mesurée de F2 (reconstruction FDK).

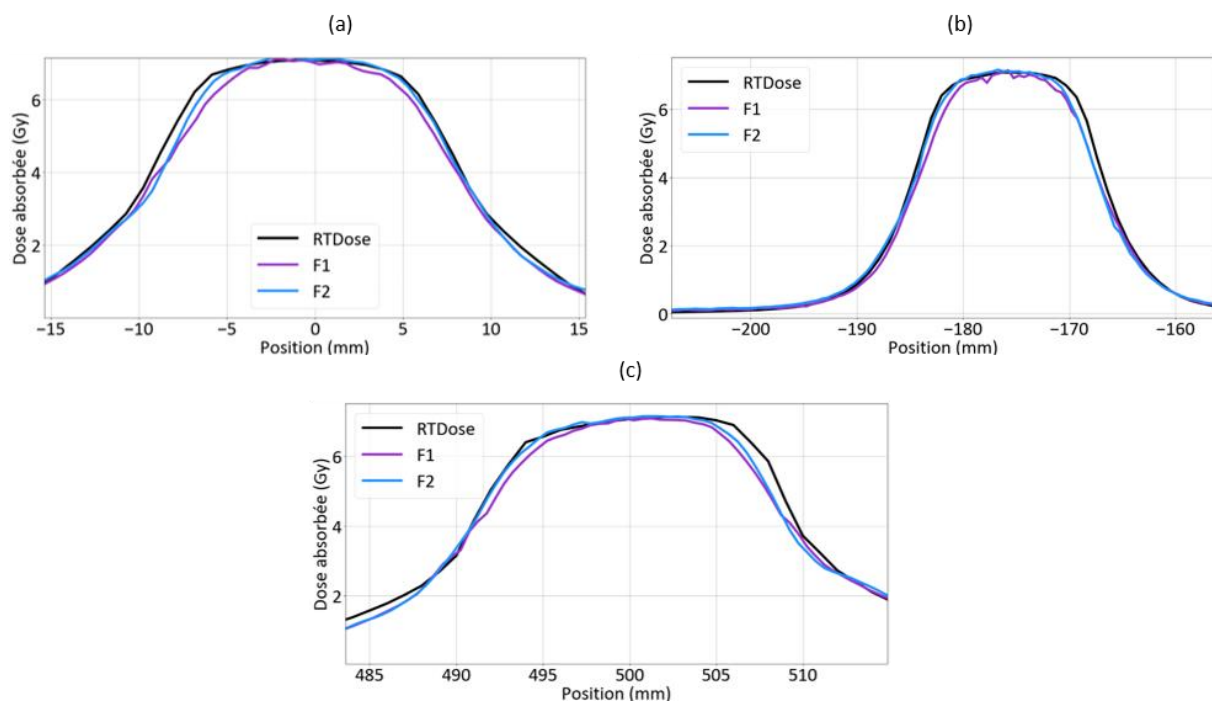
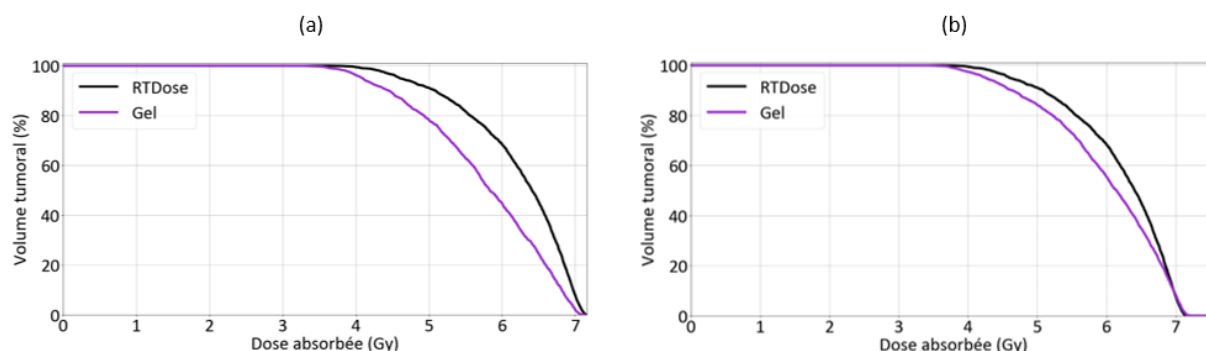


Figure 3.17 : Profils de dose mesurés (F1 et F2 avec une reconstruction FDK) et planifiés à l'isocentre du plan par arcs conformationnels selon les trois directions de l'espace ((a) selon  $x$ , (b) selon  $y$  et (c) selon  $z$ ).

Les HDVs du PTV présentés dans la Figure 3.18 confirment aussi que de manière générale, les doses mesurées par gel dans le volume tumoral sont plus faibles que celles planifiées. Le Tableau 3.8 reporte les valeurs moyennes de dose mesurées et calculées dans le PTV : un écart de -3,6 % est obtenu entre le flacon F2 et le calcul, tandis que cet écart est doublé pour le flacon F1 (-7,5 %). Etant donné que le phénomène de diffusion ionique dégrade de façon plus importante la distribution de dose

mesurée dans le flacon F1 (ce que l'on peut aussi voir au niveau des HDVs du PTV de F1 et F2 dans la [Figure 3.18](#)), l'écart mesuré dans le PTV pour le flacon F2 semble être l'écart le plus représentatif entre la mesure et la planification.



**Figure 3.18 :** HDVs mesurés (F1 en (a) et F2 en (b)) et planifié dans le PTV du plan par arcs conformationnels.

**Tableau 3.8 :** Valeurs moyennes de dose calculée et mesurées dans le PTV du plan par arcs conformationnels et écarts de dose dans ce volume entre la mesure et la planification (nombre entre parenthèses).

Dose calculée (Gy)	Dose mesurée (Gy)	
	F1	F2
6,20	5,74 (-7,5 %)	5,98 (-3,6 %)

### 3.6.6 Résultats : plan par VMAT

Les mesures de contrôle qualité du traitement délivré par VMAT ont été réalisées à l'ICO dans les deux flacons de mesure F3 et F4. En raison de résultats très proches obtenus pour les deux flacons, les figures suivantes (excepté pour les mesures de profil de dose) représentent les résultats obtenus dans un seul de ces flacons, ici F3.

La [Figure 3.19](#) présente les courbes isodose 90%, 80%, 60% et 40% des distributions de dose mesurée et planifiée dans les coupes axiale, sagittale et coronale à l'isocentre du plan. Une très bonne superposition des isodose 90%, 80% et 60% est observée, tandis que celles à 40 % divergent légèrement (environ 2 mm d'écart entre ces courbes isodose). L'analyse locale du gamma-index en 3D (2%/2mm) affiche des taux de réussite supérieurs à 96,7 % ([Tableau 3.9](#)) quel que soit le flacon d'étude (F3 ou F4) et l'algorithme de reconstruction employé. Ici aussi, les distributions de dose reconstruites avec les deux algorithmes sont très proches. La distribution des valeurs de gamma-index dans les coupes axiale, sagittale et coronale du plan ([Figure 3.20](#)) permet de visualiser les régions où les valeurs de gamma-index ne passent pas les critères d'évaluation. La première région correspond au volume de l'ORAR (visible au milieu à gauche du flacon dans les coupes axiale et coronale), et les autres correspondent aux régions des plus faibles doses délivrées avec ce traitement, en-dessous d'environ 3 Gy (en haut dans la coupe axiale, et en haut à gauche et en bas à droite dans la coupe sagittale).

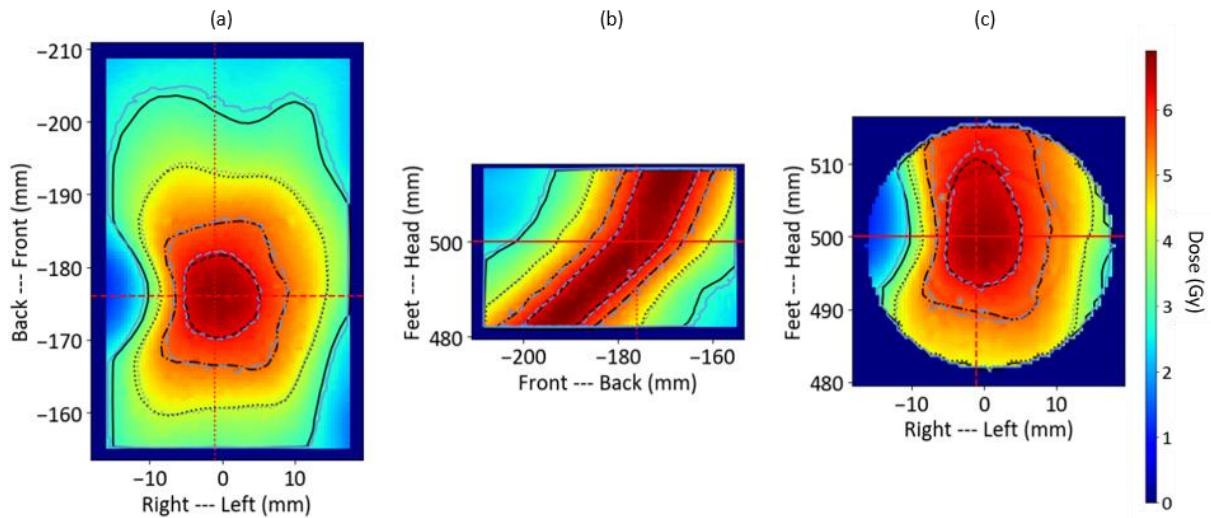


Figure 3.19 : Courbes isodoses 90%, 80%, 60% et 40% des distributions de dose mesurée et planifiée (traitement par VMAT) dans les coupes axiale (a), sagittale (b) et coronale (c) à l'isocentre du plan (distribution de dose mesurée en arrière-plan). En noir : courbes isodoses planifiées, en gris : courbes isodoses mesurées de F3 (reconstruction FDK).

Tableau 3.9 : Taux de réussite du gamma-index (2%/2mm, analyse locale en 3D et seuil à 10 %) pour les deux flacons de gel et pour les deux algorithmes de reconstruction par rapport à la distribution de dose planifiée (traitement par VMAT).

$\gamma$ (%)	FDK	OSC-TV
F3	98,6	98,2
F4	96,7	98,4

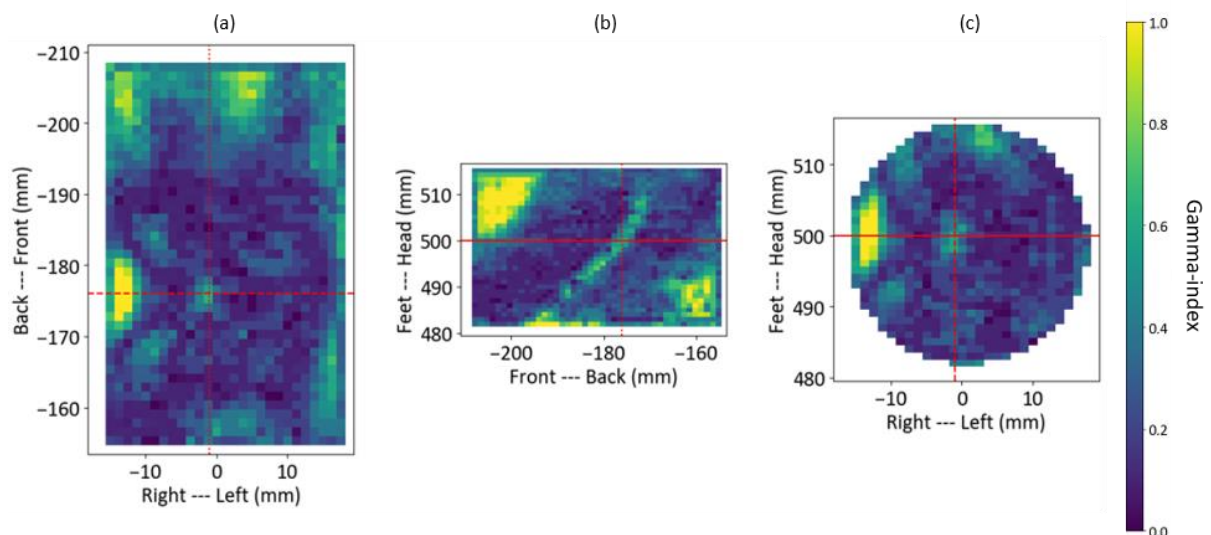
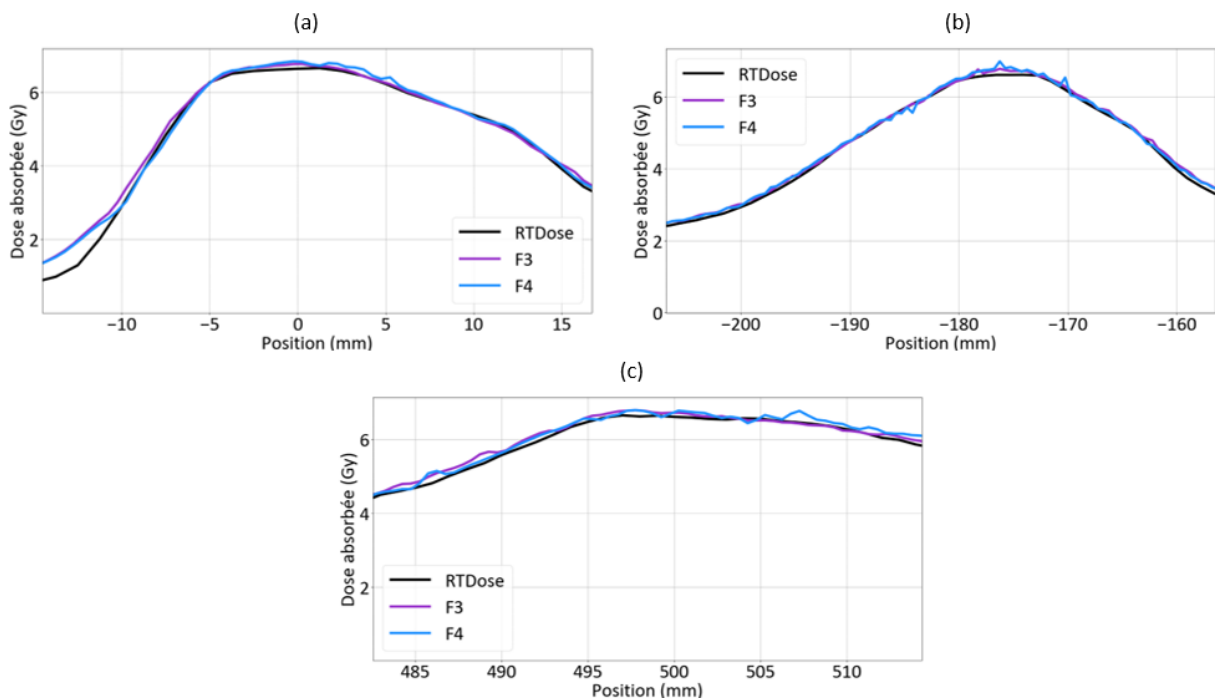


Figure 3.20 : Distribution de gamma-index 3D (2%/2mm, analyse locale en 3D et seuil à 10 %) dans les coupes axiale (a), sagittale (b) et coronale (c) à l'isocentre du plan entre la distribution planifiée et celle mesurée de F3 (reconstruction FDK).

Les profils de dose mesurés et planifiés sont reportés dans la [Figure 3.21](#), où l'on observe un très bon accord entre eux, excepté le long de l'axe des  $x$  au niveau de l'OAR ( $x \leq -10$  cm). Concernant les HDVs, leur superposition dans le volume tumoral est très bonne, tandis que l'HDV mesuré dans l'OAR est très éloigné de celui planifié ([Figure 3.22](#)). Etant donné que des doses inférieures à 2 Gy ont été correctement mesurées par gel pour le traitement par arcs conformationnels (Section 3.6.5), nous en avons déduit que les écarts observés au niveau de l'OAR entre la mesure et la planification ne provenaient pas du gel. Ces écarts pourraient s'expliquer par deux raisons : la première serait liée au fait que le modèle physique utilisé pour effectuer les reconstructions tomographiques des distributions d'atténuation optique comporte des approximations qui ont induit des erreurs de mesure dans les régions convexes telles que le volume de l'OAR. L'autre raison viendrait de la planification, étant donné que des contraintes de dose importantes ont été appliquées au volume de l'OAR (dose maximale inférieure à 4,5 Gy et dose moyenne inférieure à 1 Gy), ce qui a généré un fort gradient de dose dans cette région, ce dernier n'ayant alors peut-être pas été délivré correctement.



**Figure 3.21** : Profils de dose mesurés (F3 et F4 avec une reconstruction FDK) et planifiés à l'isocentre du plan par VMAT selon les trois directions de l'espace ((a) selon  $x$ , (b) selon  $y$  et (c) selon  $z$ ).

On peut aussi remarquer que les valeurs moyennes mesurées dans le PTV sont très proches de celle planifiée ([Tableau 3.10](#)), et un écart de -1,2 % et -1,1 % est obtenu entre la planification et les mesures dans les flacons F3 et F4 respectivement. Ces faibles écarts indiquent une bonne cohérence entre les mesures et la planification, et entre les mesures elles-mêmes.



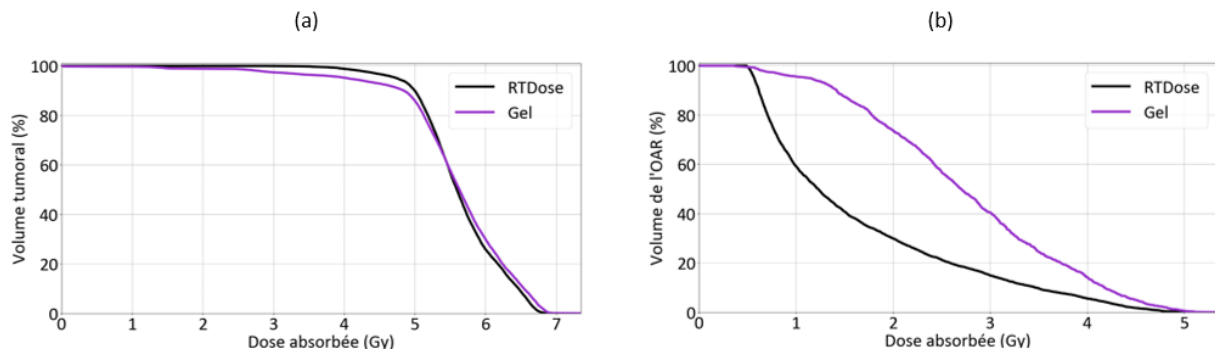


Figure 3.22 : HDVs mesurés (flacon F3) et planifiés (a) dans le PTV et (b) dans le volume de l'OAR du plan par VMAT.

Tableau 3.10 : Valeurs moyennes de dose calculée et mesurées dans le PTV du plan par VMAT et écarts de dose dans ce volume entre la mesure et la planification (nombre entre parenthèses).

Dose calculée (Gy)	Dose mesurée (Gy)	
	F3	F4
5,63	5,56 (-1,2 %)	5,57 (-1,1 %)

### 3.6.7 Comparaison avec d'autres dosimètres

Des mesures de dose ponctuelle et de distributions de dose 2D ont été effectuées pour les deux traitements étudiés à l'ICO (arcs conformationnels et VMAT) avec d'autres dosimètres couramment utilisés pour les contrôles qualité *end-to-end*, respectivement la chambre d'ionisation *Razor Nano Chamber* (IBA Dosimetry GmbH, Schwarzenbruck, Allemagne) et les films Gafchromic™ EBT3. L'objectif était de comparer ces mesures aux distributions de dose 3D mesurées par gel et planifiées, notamment à l'isocentre des plans et dans les coupes passant par ce point. Cette comparaison peut nous apporter des informations supplémentaires qui peuvent expliquer la provenance des écarts observés précédemment entre les mesures par gel et la planification.

#### 3.6.7.1 Mesures par films EBT3

Les films Gafchromic™ EBT3 ont été utilisés pour effectuer des contrôles qualité en 2D des traitements étudiés à l'ICO, de la même manière que lorsque les contrôles qualité *end-to-end* sont effectués annuellement dans cet hôpital. Une procédure d'utilisation de ces dosimètres, établie par l'équipe de physique médicale de l'ICO, a été suivie afin de mesurer des distributions de dose planaires passant par l'isocentre des plans. Les films utilisés pour l'étalonnage et les mesures de contrôle qualité proviennent d'un même lot de films. La découpe des films aux dimensions souhaitées a été réalisée avec un massicot.

### 3.6.7.1.1 Etalonnage des films EBT3

Trois bandes de films d'environ 25 cm de longueur et 6,5 cm de largeur ont été découpées pour l'établissement de la courbe d'étalonnage des films EBT3. Chaque bande a été placée entre des plaques équivalent-eau pour être irradiée dans les conditions de référence. Pour chacune d'elles, quatre carrés de film de 4 cm de côté ont été irradiés à des doses connues, pour un total de 12 niveaux de dose compris dans la gamme [1,7 ; 7] Gy. Les films ont ensuite été lus sur un scanner Epson 10000XL disponible à l'ICO avec des tailles de pixel de 96 dpi (*dots per inch*), soit environ 0,26 mm. Pour chaque carré de film irradié à un niveau de dose, une ROI a été sélectionnée pour en extraire une valeur moyennée de densité optique. La détermination de la courbe d'étalonnage de la réponse des films EBT3 en termes de dose absorbée dans l'eau suit la méthode multi-canaux (canaux rouge, vert et bleu) définie dans [Micke et al. 2011](#) [107].

### 3.6.7.1.2 Mise en place des contrôles qualité 2D

Des films EBT3 ayant pour dimensions 4 cm de côté ont été utilisés afin de mettre en place les contrôles qualité des traitements. Ils ont été placés dans le fantôme STEEV avec leur insert dédié et positionnés à l'isocentre des plans. Deux orientations du film étaient possibles dans le fantôme : à la verticale (orientation antérieur/postérieur, correspondant à une coupe axiale) ou à l'horizontale (orientation tête/pieds, correspondant à une coupe coronale). Deux films ont ainsi été irradiés par orientation et par traitement, pour un total de huit films. Ils ont été lus dans les mêmes conditions que les films utilisés pour l'étalonnage. A partir de la courbe d'étalonnage précédemment établie, les distributions de densité optique des films ont été converties en distributions de dose absorbée dans l'eau par l'utilisation d'un plugin développé sur ImageJ. L'incertitude sur la mesure de dose absorbée avec cette méthode dosimétrique est d'au moins 3 % à  $k = 1$  [108].

### 3.6.7.1.3 Analyse des résultats

L'analyse des distributions de dose mesurées par film a dans un premier temps été effectuée à l'aide du logiciel RIT113 qui propose un recalage automatique des bords du film par rapport aux bords de la coupe du plan sélectionnée (ayant les mêmes dimensions que celles du film). Néanmoins, ce recalage automatique n'a pas permis de superposer correctement les deux distributions de dose, étant donné que les films ont été découpés au massicot et étaient donc sujets à des variations de taille. Ainsi, l'analyse n'a pas été possible avec ce logiciel et le traitement des données par films a finalement été effectué avec le logiciel Python.

Puisque le recalage des distributions mesurée et planifiée n'était pas faisable avec les bords des films, nous avons dû recalibrer nos distributions mesurées par films à l'aide de rotations et de translations par rapport aux distributions planifiées, en superposant et en comparant les isodoses de chaque distribution. Cette méthode n'est pas rigoureuse puisqu'un décalage spatial de la distribution de dose délivrée ne serait pas mis en évidence avec ces mesures. Néanmoins, aucun décalage spatial systématique n'a été détecté lors de nos mesures de distributions de dose par gel pour les deux traitements. Ainsi, cette technique de recalage reste acceptable pour mettre en évidence d'éventuels écarts de dose entre la mesure et la planification.

Pour des raisons de simplification de traitement des données, les distributions de dose mesurées par film ont été directement comparées à celles mesurées par gel et à celles planifiées sur les images CT avec l'insert pour le gel FXG (et non pas celui pour le film). Il a donc été vérifié préalablement que les distributions de dose planifiées avec ces deux inserts étaient suffisamment proches pour n'en retenir qu'une seule par la suite. Cette vérification a été faite en menant une analyse globale du gamma-index en 3D de critères d'évaluation 1%/1mm sans appliquer de seuil de dose. Il s'est avéré que 99,8 % et 99,4 % des points satisfaisaient ces critères pour les plans par arcs conformationnels et par VMAT respectivement, nous permettant donc de sélectionner une seule distribution de dose planifiée pour la comparaison avec les mesures.

Les distributions de dose 2D mesurées par film ont été comparées aux distributions de dose planifiées et mesurées par gel en superposant les profils de dose et en effectuant une analyse globale du gamma-index en 2D, de critères d'évaluation 3%/2mm et de seuil de dose à 10 %, comme préconisé dans [Miften et al. 2018](#) [78]. Le point de normalisation pour l'analyse globale a été pris au maximum de dose des distributions planifiées. Les mesures des deux films irradiés dans la même configuration ont été moyennées avant d'extraire les profils des distributions de dose et la même opération a été effectuée pour les deux flacons de gel correspondants.

#### **3.6.7.1.4 Résultats : plan par arcs conformationnels**

Les distributions de dose calculées et mesurées par gel et par film du traitement par arcs conformationnels suivant les coupes coronale et axiale (orientations tête/pieds et antérieur/postérieur) sont représentées dans la [Figure 3.23](#). Les profils de dose verticaux et horizontaux au centre de ces coupes sont reportés dans la [Figure 3.24](#). On observe un bon accord entre les profils de dose mesurés par film et par gel au niveau des épaulements des profils, indiquant qu'il est probable que les doses planifiées soient plus élevées que celles qui ont été effectivement délivrées dans ces régions. En revanche, aux faibles doses (< 2 Gy environ), les mesures par film sont généralement en désaccord avec la planification et la mesure par gel. Ceci peut s'expliquer par le fait que la courbe d'étalonnage des films EBT3 n'a été établie que sur la gamme de dose [1,7 ; 7] Gy, ce qui a amené à extrapoler les valeurs de dose lues par film en-dessous de cette gamme.

L'analyse globale du gamma-index en 2D est en accord avec les observations faites précédemment : on peut remarquer que les régions des faibles doses ne passent pas les critères d'évaluation 3%/2mm pour les mesures par film ([Figure 3.25](#)). Les taux de réussite du gamma-index pour les mesures par film sont donc moins bons que ceux obtenus par gel, qui sont ici de 100 % avec ces critères d'évaluation ([Tableau 3.11](#)).

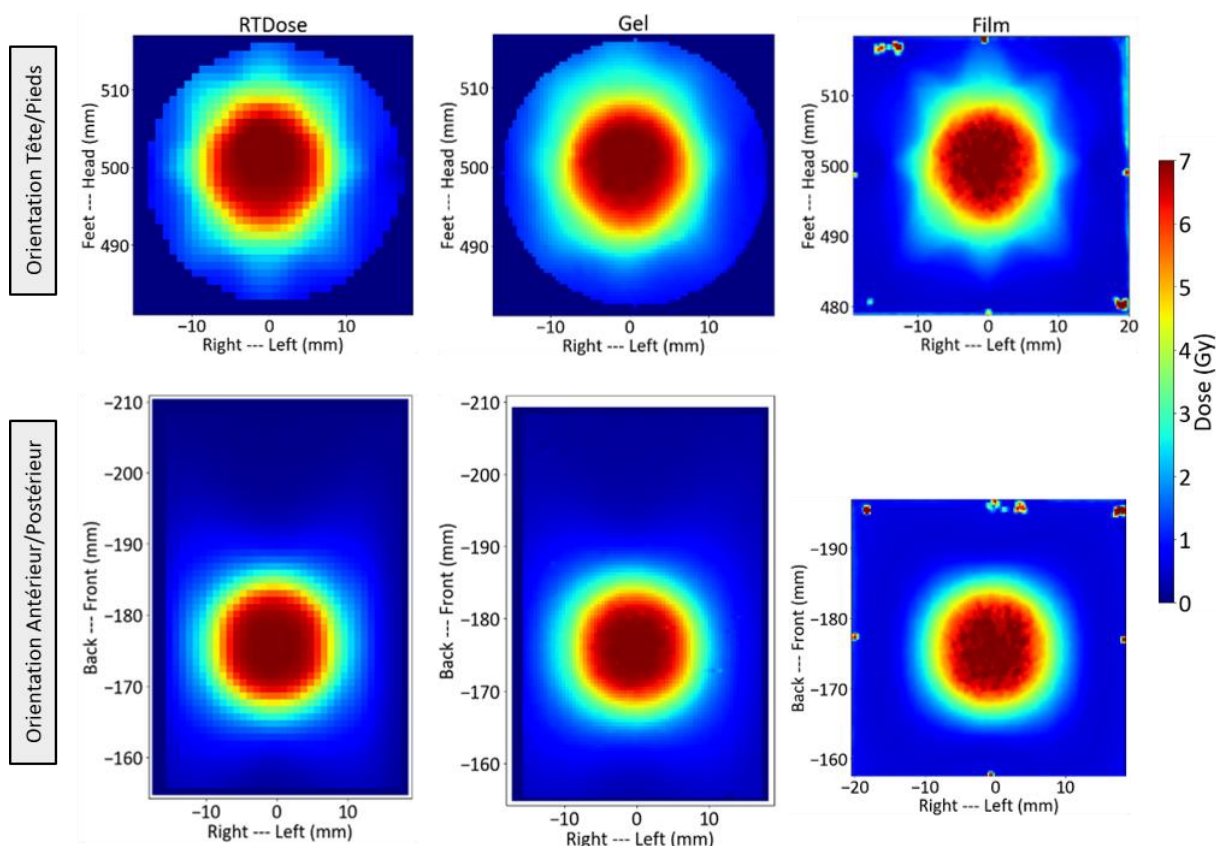


Figure 3.23 : Distributions de dose calculée (première colonne) et mesurées par gel et par film (deux dernières colonnes) du traitement par arcs conformationnels selon les orientations tête/pieds (en haut) et antérieur/postérieur (en bas).

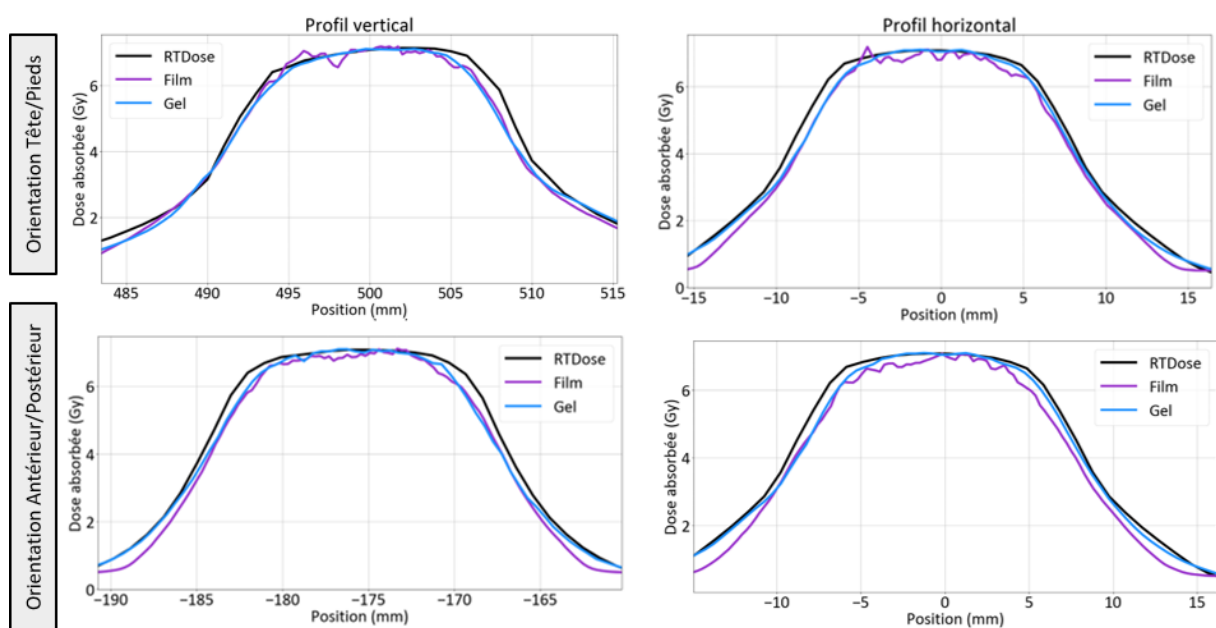


Figure 3.24 : Profils de dose verticaux et horizontaux extraits au centre des distributions de dose mesurées et planifiées de la Figure 3.23.

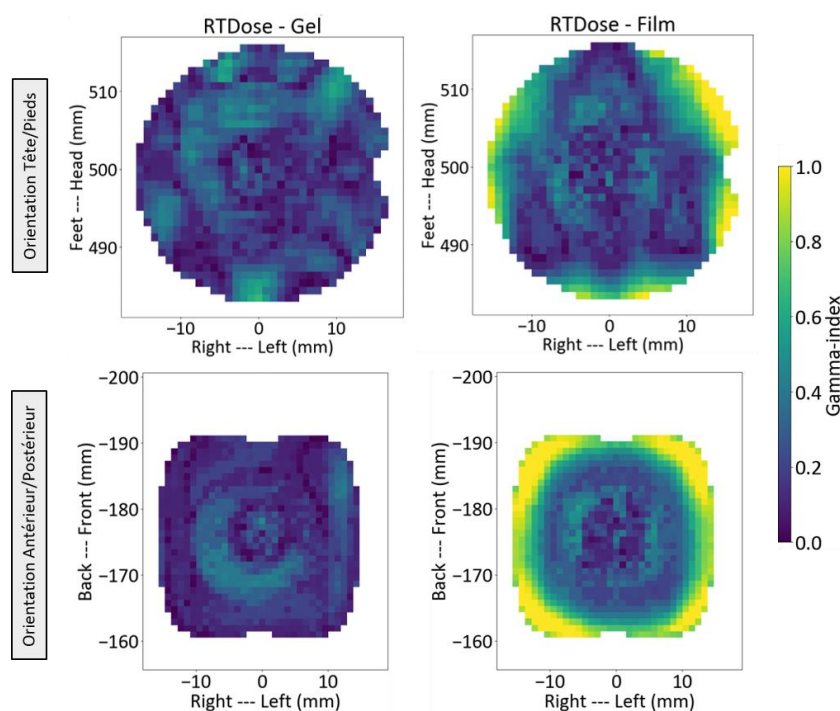


Figure 3.25 : Distribution de gamma-index (3%/2mm, analyse globale en 2D et seuil à 10 %) dans les coupes coronale et axiale entre la distribution planifiée et celles mesurées par gel et par film.

Tableau 3.11 : Taux de réussite du gamma-index (3%/2mm, analyse globale en 2D et seuil à 10 %) moyennés pour les résultats de deux films et deux flacons de gel par rapport à la distribution de dose planifiée.

$\gamma$ (%)	Film	Gel
Coupe coronale	95,8	100
Coupe axiale	89,5	100

### 3.6.7.1.5 Résultats : plan par VMAT

Les distributions de dose calculées et mesurées par gel et par film, obtenues pour le traitement par VMAT suivant les coupes coronale et axiale, sont représentées dans la Figure 3.26, et les profils de dose verticaux et horizontaux au centre de ces coupes sont visibles dans la Figure 3.27. Tandis que les profils mesurés par gel se superposent très bien aux profils calculés, les profils mesurés par film sont soit en-dessous (graphes en haut de la figure), soit légèrement au-dessus, au niveau des fortes doses, par rapport à ces derniers (graphes en bas de la figure). Le seul désaccord entre les profils mesurés par gel et ceux planifiés ou mesurés par film concerne les profils horizontaux au niveau de l'OAR ( $x \leq -10$  cm).

La même observation est faite à partir de l'analyse globale du gamma-index en 2D, où les points qui ne passent pas les critères d'évaluation 3%/2mm sont situés dans la région de l'OAR pour les mesures par gel (Figure 3.28). Cependant, cette région présente des valeurs de dose inférieures à 2 Gy, alors que la courbe d'étalonnage des films EBT3 n'a pas été établie pour cette gamme de dose. Les mesures par film et par gel ne sont donc pas directement comparables pour cette région. Des

mesures complémentaires par film, en établissant une courbe d'étalonnage sur une gamme de dose plus large, pourraient ainsi être réalisées dans un futur proche pour permettre cette comparaison.

Concernant les mesures par film, un très bon accord avec le plan de traitement est observé dans la coupe axiale (taux de réussite du gamma-index de 99,8 %), tandis que des divergences importantes sont observées dans la coupe coronale (taux de réussite de 88,3 %). En revanche, les taux de réussite du gamma-index pour le gel, quelle que soit la coupe étudiée, sont supérieurs à 98,4 % (Tableau 3.12).

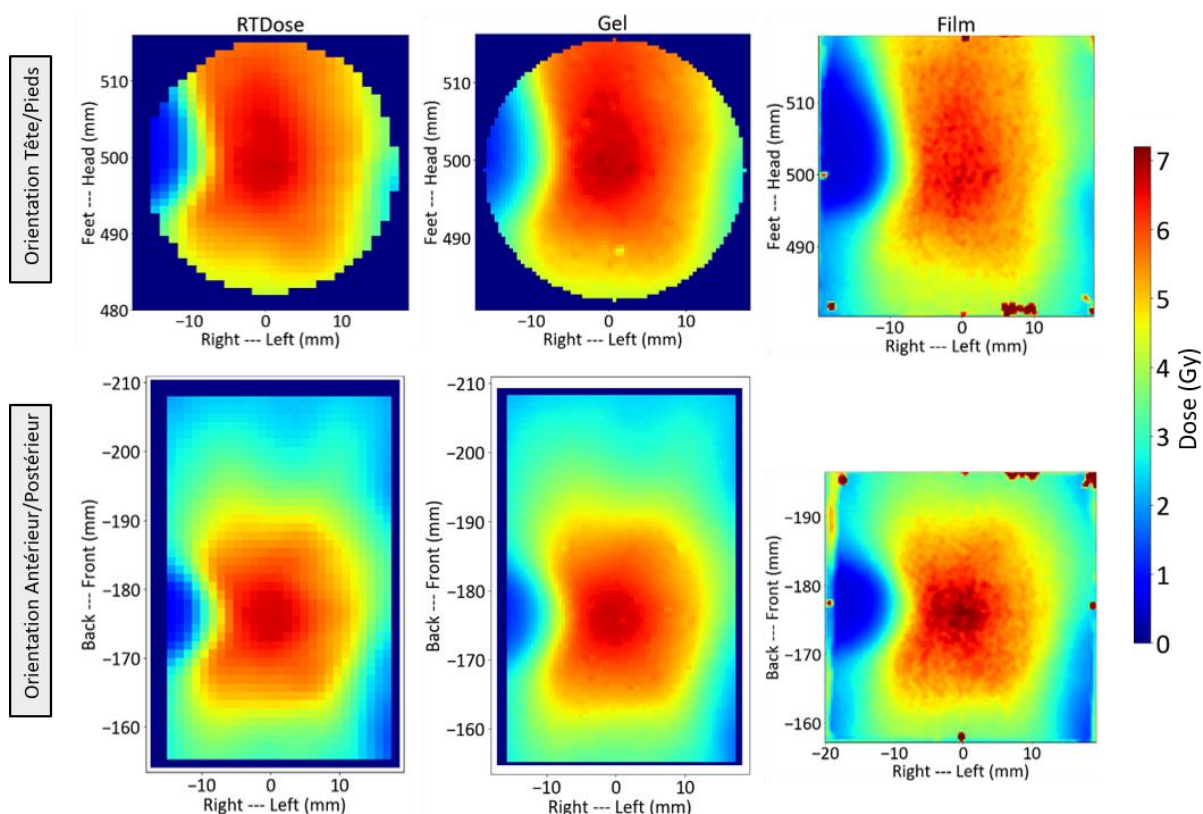


Figure 3.26 : Distributions de dose calculée (première colonne) et mesurées par gel et par film (deux dernières colonnes) du traitement par VMAT selon les orientations tête/pieds (en haut) et antérieur/postérieur (en bas).

Tableau 3.12 : Taux de réussite du gamma-index (3%/2mm, analyse globale en 2D et seuil à 10 %) moyennés pour les résultats de deux films et deux flacons de gel par rapport à la distribution de dose planifiée.

$\gamma$ (%)	Film	Gel
Coupe coronale	88,3	98,4
Coupe axiale	99,8	99,0

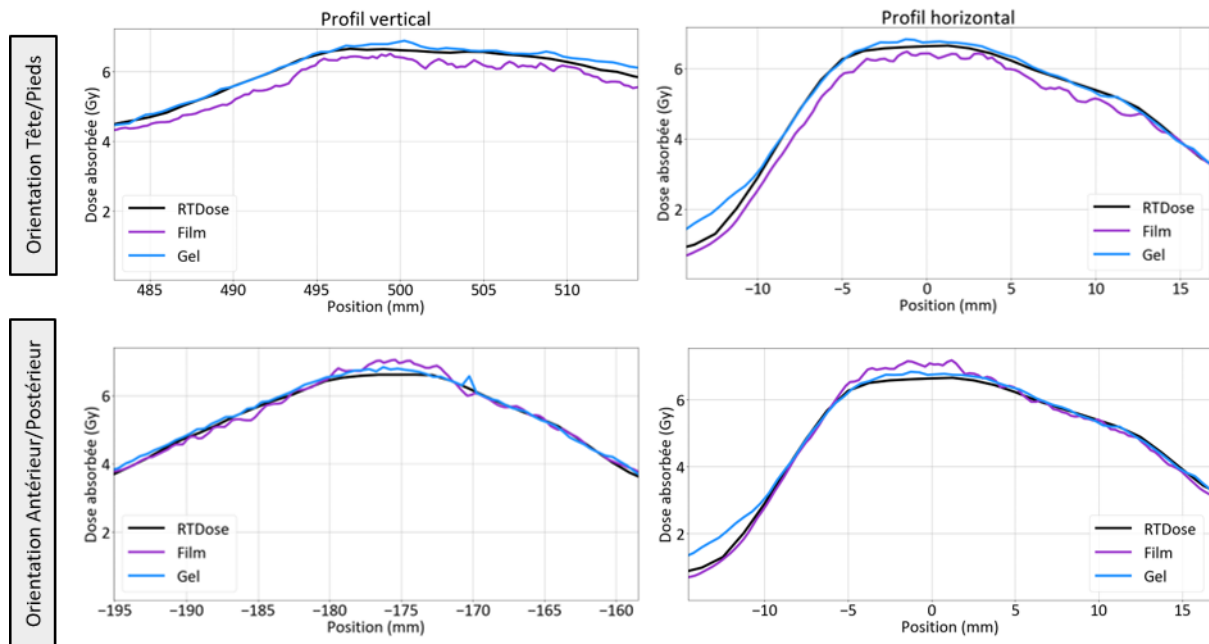


Figure 3.27 : Profils de dose verticaux et horizontaux extraits au centre des distributions de dose mesurées et planifiées de la Figure 3.26.

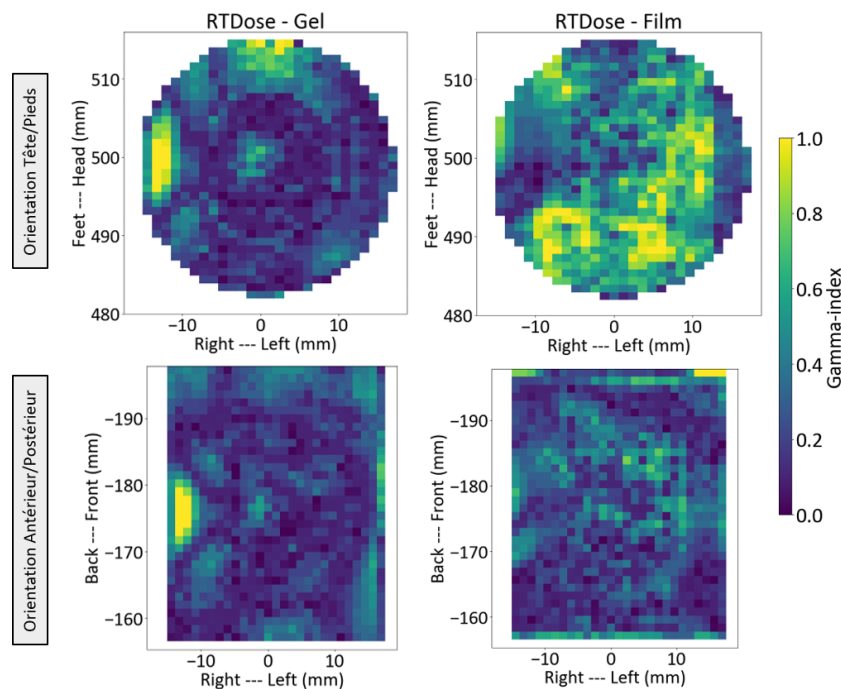


Figure 3.28 : Distribution de gamma-index (3%/2mm, analyse globale en 2D et seuil à 10 %) dans les coupes coronale et axiale entre la distribution planifiée et celles mesurée par gel et par film.

### 3.6.7.2 Mesures par chambre d'ionisation

Les mesures ponctuelles avec la chambre d'ionisation *Razor Nano* ont été effectuées à l'isocentre des deux plans. Contrairement aux films qui permettaient la mesure de distributions de

dose en 2D, seules des mesures ponctuelles sont obtenues avec une chambre d'ionisation. Néanmoins, ces mesures sont associées à de plus faibles incertitudes que lors des mesures effectuées par film. En effet, les incertitudes sur la mesure de dose par la chambre *Razor Nano* ont été évaluées à l'ICO à environ 2 %, tandis que les incertitudes associées aux mesures par film sont au moins supérieures à 3 % [108]. Trois mesures par chambre d'ionisation ont été réalisées puis moyennées par plan. Ces valeurs sont reportées dans le [Tableau 3.13](#). Cette chambre d'ionisation présente un petit volume sensible correspondant à une sphère de 1 mm de rayon, ce qui la rend particulièrement adaptée pour effectuer des mesures de dose lorsque les traitements délivrés présentent une forte hétérogénéité de dose proche de l'isocentre.

Pour pouvoir comparer la planification et nos mesures par gel aux mesures effectuées avec cette chambre, un volume sensible (un cube ou un parallélépipède) proche de celui de la chambre a été sélectionné à l'isocentre dans les distributions de dose planifiées et mesurées par gel. Ce volume est de 27 voxels dans les distributions de dose mesurées par gel, et de 4 voxels et 2 voxels dans les distributions de dose planifiées pour les plans par arcs et par VMAT respectivement. Les valeurs de dose planifiées et mesurées par gel sont reportées dans le [Tableau 3.13](#).

On observe que, pour le traitement par arcs, des écarts de dose inférieurs à 0,3 % sont obtenus à l'isocentre pour les deux dosimètres par rapport à la planification, et un écart de 0,2 % est obtenu entre les deux mesures. Pour le plan par VMAT, la mesure par chambre d'ionisation renvoie un écart de dose de 1,6 % par rapport à la planification, tandis que la mesure par gel présente un écart de 2,3 %. Néanmoins, les mesures de dose concordent avec la dose calculée aux incertitudes près. Les mesures par chambre d'ionisation et par gel sont aussi cohérentes entre elles (les doses mesurées sont toutes les deux supérieures à la planification) aux incertitudes près.

**Tableau 3.13 :** Valeurs de dose calculées et mesurées par chambre d'ionisation et gel dosimétrique à l'isocentre des deux plans et écarts de dose entre la mesure et la planification (nombre entre parenthèses).

	Dose calculée (Gy)	Dose mesurée (Gy)	
		Chambre d'ionisation	Gel
Plan par arcs	7,08	7,06 ± 0,13 (-0,3 %)	7,07 ± 0,16 (-0,1 %)
Plan par VMAT	6,60	6,71 ± 0,14 (1,6 %)	6,76 ± 0,18 (2,3 %)

### 3.6.8 Validation du contrôle qualité 3D end-to-end

Les distributions de dose mesurées par gel et par film pour le traitement par arcs conformationnels ont mis en évidence des valeurs de dose mesurées inférieures à celles qui étaient planifiées au niveau des épaulements des profils de dose, indiquant que les doses planifiées étaient probablement plus élevées que celles qui avaient été effectivement délivrées dans ces régions. Une bonne concordance des distributions de dose mesurées par film et par gel a ainsi été observée dans les régions des fortes doses, mais un meilleur accord a été obtenu entre la distribution mesurée par gel et celle planifiée dans les régions des faibles doses (< 2 Gy). En effet, les valeurs de dose mesurées par film dans les régions des faibles doses ont dû être extrapolées car l'étalonnage des films EBT3 a été effectué sur une gamme de dose trop restreinte, à partir de 1,7 Gy seulement.



Concernant le traitement par VMAT, un très bon accord entre les profils de dose mesurés par gel et calculés a été obtenu, avec toutefois un écart observé dans la région de l'OAR. Ce désaccord pourrait provenir d'un problème de reconstruction tomographique des volumes convexes tels que celui de l'OAR, ou d'un problème de délivrance de la distribution de dose planifiée étant donné le fort gradient de dose qui a dû être délivré dans ce volume. De manière générale, les mesures par gel ont présenté un meilleur accord avec le plan de traitement que les mesures effectuées par film. Toutefois, des écarts de dose ont été reportés entre la mesure par gel et la planification dans les régions des plus faibles doses (< 3 Gy environ). La source de ces écarts est susceptible de provenir de la planification puisqu'un très bon accord dans les régions des faibles doses a été observé entre la mesure et la planification pour l'étude du traitement par arcs conformationnels. Ces régions de plus faibles doses n'ont pas pu être comparées aux mesures par film car les plus petites dimensions de ces derniers ne permettaient pas d'imager ces régions.

Comme indiqué dans la Section 1.5.3.4, l'article de [Miften et al. 2018](#) [78] a recommandé un taux de réussite supérieur ou égal à 90 % lorsqu'une analyse gamma-index est menée pour valider un contrôle qualité. Ce niveau de tolérance est largement respecté pour nos mesures par gel, puisque les analyses gamma-index renvoient des taux de réussite tous supérieurs à 96,7 % en 2D et en 3D, pour des critères aussi stricts que ceux proposés dans cet article pour l'analyse en 2D (3%/2mm, analyse globale, seuil à 10 %) et encore plus stricts pour l'analyse en 3D (2%/2mm, analyse locale, seuil à 10 %). En revanche, deux des quatre coupes mesurées par film pour les deux traitements ont obtenu des taux de réussite inférieurs à 90 % pour une analyse globale en 2D (3%/2mm, seuil à 10 %).

Ces moins bons résultats obtenus par film semblent être dus au fait que les distributions de dose mesurées avec ce dosimètre apparaissent moins reproductibles que celles obtenues par gel, par exemple lorsque des écarts conséquents ont été observés entre différents films pour un même traitement (tel qu'en VMAT où des films ont mesuré des doses supérieures à la planification tandis que d'autres ont mesuré des doses inférieures). Néanmoins, de meilleurs résultats par film pourraient certainement être obtenus en établissant une courbe d'étalonnage sur une gamme de dose plus large que celle présentée dans cette étude (par exemple sur la gamme [0,5 ; 7] Gy plutôt que sur la gamme [1,7 ; 7] Gy) et en améliorant la procédure d'utilisation des films (en évitant par exemple une découpe au massicot qui a empêché d'effectuer un recalage automatique des distributions de dose mesurées par rapport aux distributions de dose planifiées).

Les mesures ponctuelles par chambre d'ionisation au niveau des isocentres des plans ont mis en évidence un très bon accord entre ces résultats et ceux obtenus par gel, ainsi que par rapport à la distribution de dose planifiée, où un écart maximal de 2,3 % a été calculé entre la mesure par gel et la dose planifiée en VMAT. Ainsi, les niveaux de tolérance recommandés pour le contrôle qualité *end-to-end* dans [Kazantsev et al. 2020](#) [10] et [Miften et al. 2018](#) [78] sont amplement respectés, puisque la différence de dose en un point du PTV entre la mesure et la planification doit être inférieure à 5 % et 3 % dans ces deux articles respectivement.

En conclusion, ces expériences ont permis de valider la mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* par gel FXG et double lecture par tomographie optique pour la radiothérapie stéréotaxique et dynamique en VMAT. L'utilisation de notre méthode dosimétrique ayant été validée dans ces deux

cas de figure, elle a ensuite été appliquée pour effectuer le contrôle qualité 3D *end-to-end* d'un traitement délivré avec le CyberKnife. Aucune mesure par films EBT3 n'a été effectuée dans cette nouvelle étude car ces derniers ne sont utilisés qu'en dosimétrie relative sur le CyberKnife de GR.

### 3.6.9 Résultats : plan au CyberKnife

Les mesures de contrôle qualité du traitement délivré au CyberKnife ont été effectuées dans les flacons F5 et F6. Les figures ci-dessous présentent les résultats obtenus pour le flacon F5, les résultats étant similaires pour le flacon F6.

Les courbes isodoses 90%, 80%, 60% et 40% des distributions de dose mesurées et planifiée dans les coupes axiale, sagittale et coronale à l'isocentre du plan pour le CyberKnife sont représentées dans la Figure 3.29 : on observe un excellent accord entre ces isodoses. Les taux de réussite de l'analyse locale du gamma-index (2%/2mm) en 3D sont tous supérieurs ou égaux à 98,8 % quel que soit l'algorithme de reconstruction et le flacon de gel considérés (Tableau 3.14). La distribution des valeurs de gamma-index dans les différentes coupes à l'isocentre du plan, présentée dans la Figure 3.30, permet d'observer que les points qui ne passent pas les critères d'évaluation 2%/2mm sont tous situés dans le volume tumoral.

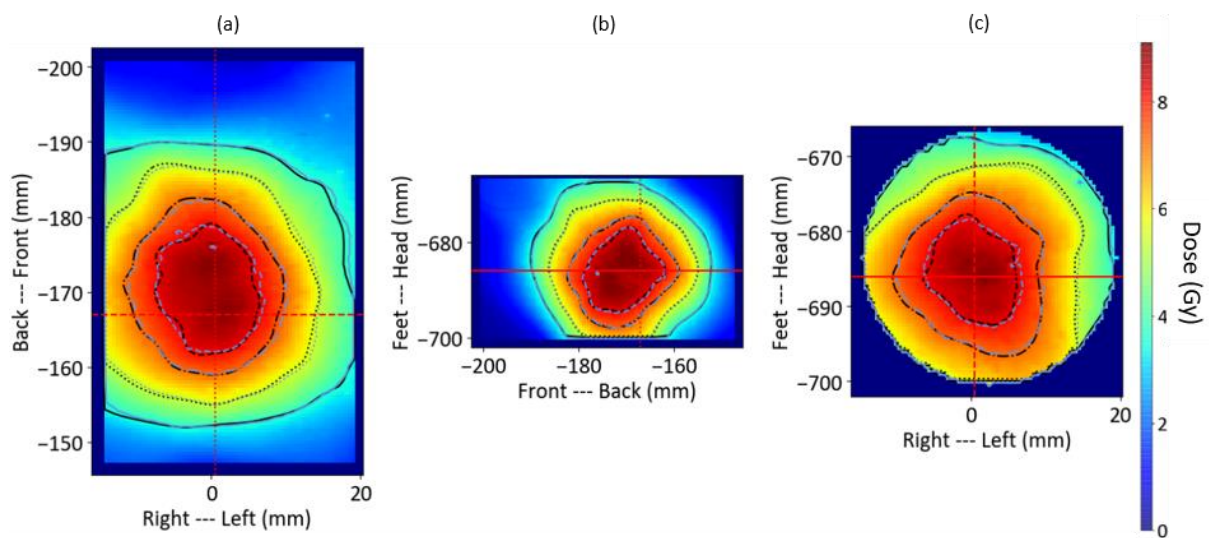


Figure 3.29 : Courbes isodoses 90%, 80%, 60% et 40% des distributions de dose mesurée et planifiée dans les coupes axiale (a), sagittale (b) et coronale (c) à l'isocentre du plan au CyberKnife (distribution de dose mesurée en arrière-plan). En noir : courbes isodoses planifiées, en gris : courbes isodoses mesurées de F5 (reconstruction FDK).

Tableau 3.14 : Taux de réussite du gamma-index (2%/2mm, analyse locale en 3D et seuil à 10 %) pour les deux flacons de gel et pour les deux algorithmes de reconstruction par rapport à la distribution de dose planifiée.

$\gamma$ (%)	FDK	OSC-TV
F5	99,1	99,7
F6	98,8	98,9

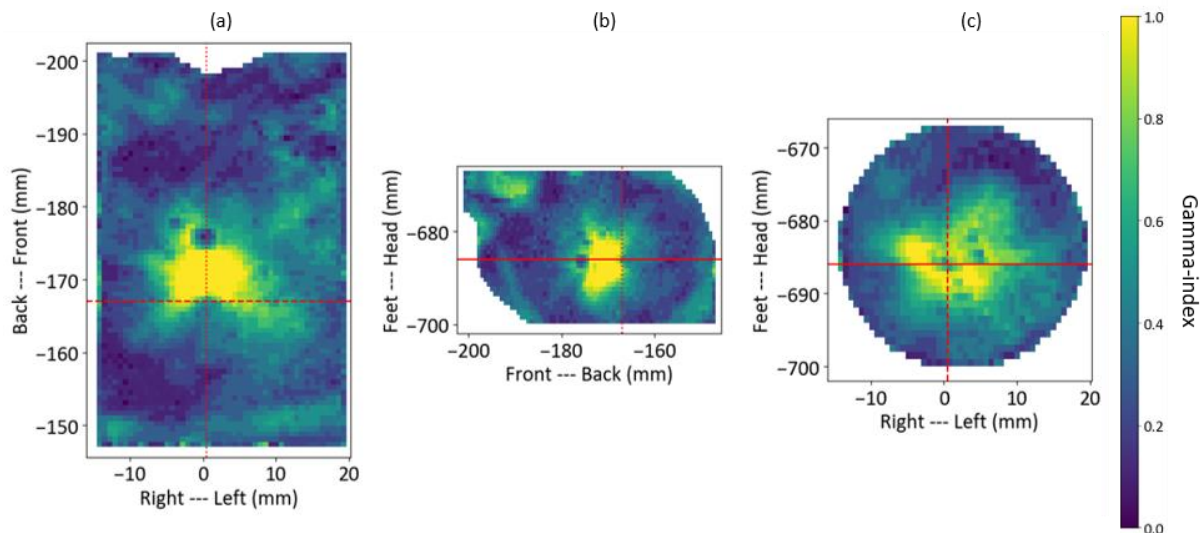


Figure 3.30 : Distribution de gamma-index (2%/2mm, analyse locale en 3D et seuil à 10 %) dans les coupes axiale (a), sagittale (b) et coronale (c) à l'isocentre du plan au CyberKnife entre la distribution planifiée et celle mesurée de F5 (reconstruction FDK).

Cette constatation est en accord avec les profils de dose mesurés et planifiés à l'isocentre du plan dans les trois directions de l'espace (Figure 3.31), où les doses mesurées sont supérieures à celles planifiées dans les régions des fortes doses. En revanche, cela n'a pas été observé pour les plus faibles doses, par exemple pour les profils mesurés le long de l'axe des  $y$  qui présentent un très bon accord entre les doses mesurées et planifiées jusqu'à 6 Gy environ. Les HDVs du PTV reportés dans la Figure 3.32 viennent confirmer le fait que les doses mesurées dans l'ensemble du PTV sont supérieures à celles planifiées, et des écarts de dose moyenne au PTV d'au moins 4,5 % et à l'isocentre d'au moins 3,7 % sont obtenus pour les deux flacons de gel par rapport à la planification (Tableau 3.15).

Alors que les résultats obtenus pour les traitements délivrés à l'ICO par arcs conformationnels et par VMAT ont permis de valider la mesure réalisée à la tumeur avec notre méthode dosimétrique, les résultats du contrôle qualité effectué sur le CyberKnife ont tendance à mettre en évidence le fait que la dose moyenne délivrée par le CyberKnife dans le volume du PTV est environ 4,7 % supérieure à celle qui avait été planifiée, d'autant plus que cet écart de dose est localisé dans le PTV et ne se retrouve pas dans le reste du volume de gel.

En conclusion, il apparaît que l'analyse gamma-index menée sur les deux flacons de mesure présente un taux de réussite supérieur ou égal à 98,8 %, ce qui est supérieur au niveau de tolérance de 90 % recommandé dans Miften *et al.* 2018 [78]. D'après le niveau de tolérance proposé dans Kazantsev *et al.* 2020 [10] de 5 % d'écart de dose maximal entre la mesure et la planification en un point du volume du PTV, la différence de dose de 4 % obtenue à l'isocentre est acceptable et le contrôle qualité *end-to-end* est alors validé. En revanche, si l'on considère les critères de Miften *et al.* 2018 [78], cette différence de dose étant supérieure à 3 %, elle n'est pas acceptable et le contrôle qualité *end-to-end* n'est donc pas validé.

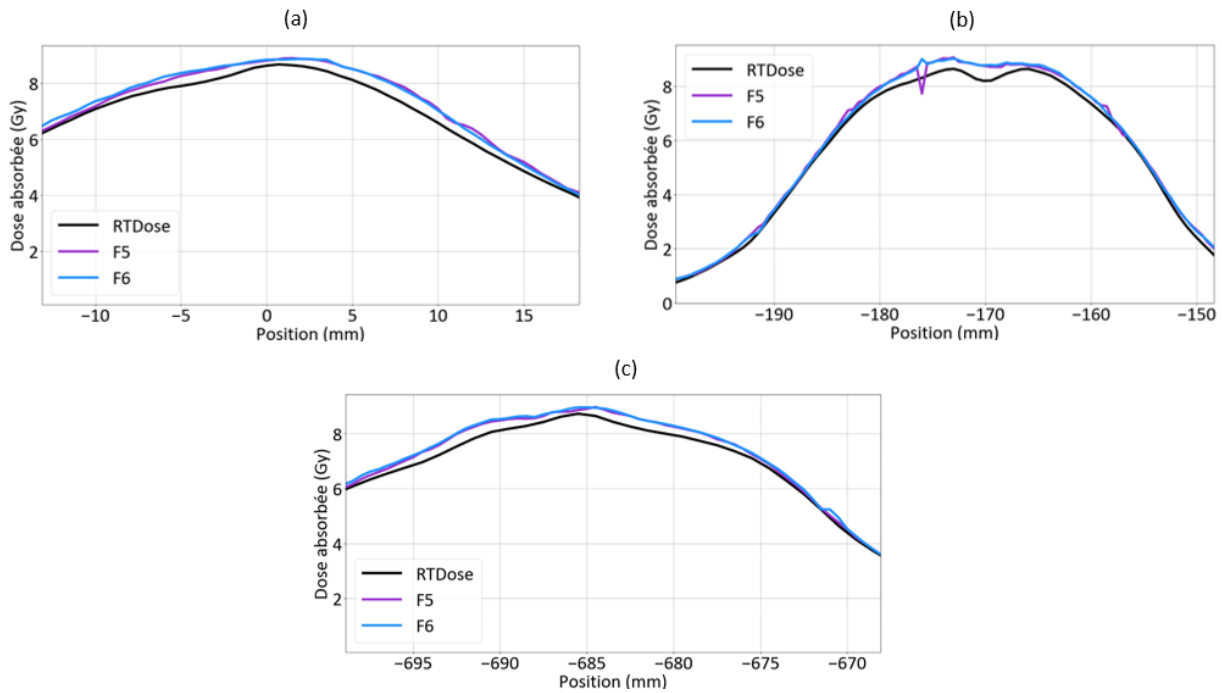


Figure 3.31 : Profils de dose mesurés (F5 et F6 avec une reconstruction FDK) et planifiés à l'isocentre du plan au CyberKnife selon les trois directions de l'espace ((a) selon  $x$ , (b) selon  $y$  et (c) selon  $z$ ).

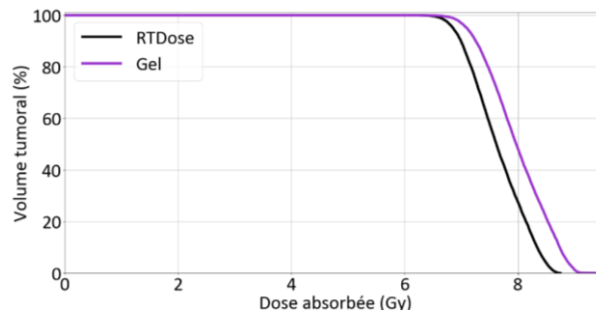


Figure 3.32 : HDVs mesuré (flacon F5) et planifié dans le PTV du plan au CyberKnife.

Tableau 3.15 : Valeurs moyennes de dose calculées et mesurées dans le PTV et à l'isocentre du plan au CyberKnife, et écarts de dose correspondants entre la mesure et la planification (nombre entre parenthèses).

	Dose calculée (Gy)	Dose mesurée (Gy)	
		F5	F6
Volume du PTV	7,64	7,99 (4,5 %)	8,01 (4,8 %)
Isocentre	8,47	8,78 (3,7 %)	8,83 (4,2 %)

### 3.7 Vers une mise en place de la méthode de dosimétrie 3D par gel FXG et double lecture optique en milieu clinique

Dans ce chapitre, des contrôles qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel FXG et double lecture par tomographie optique ont été mis en place sur deux accélérateurs médicaux de deux centres hospitaliers, le Novalis TrueBeam STx de l'ICO (Angers) et le CyberKnife de l'Institut Gustave Roussy, qui sont des machines dédiées aux traitements de radiothérapie stéréotaxique ou dynamique (VMAT). Notre étude a porté sur le traitement de tumeurs intracrâniennes en plaçant un flacon de gel dosimétrique à l'intérieur de fantômes anthropomorphes de type tête. Trois techniques de traitement différentes ont été étudiées (stéréotaxie par arcs conformationnels et VMAT sur le Novalis, et stéréotaxie sur le CyberKnife).

Les courbes d'étalonnage du gel FXG en termes de dose absorbée dans l'eau ont été établies à 590 nm et 633 nm dans les conditions de référence en utilisant la méthode « multi-flacons », sur le Novalis de l'ICO et le TrueBeam de DOSEO, afin de permettre la mesure absolue de distributions de dose. En théorie, ces courbes d'étalonnage pouvaient être appliquées aux mesures effectuées dans les fantômes tête car nous avons vérifié dans le Chapitre 2 que la réponse du gel ne présentait pas de dépendance en énergie pour les faisceaux de photons de haute énergie aux incertitudes près. Néanmoins, un nombre important d'articles de la littérature a rapporté la nécessité de normaliser les distributions de dose mesurées par gel en un point ou une région de la distribution de dose planifiée en raison d'écart observés entre la mesure et la planification [26, 59, 61, 66, 67, 97].

C'est dans cette optique que des irradiations dans les conditions de référence et dans le fantôme tête du CyberKnife ont été effectuées sur le TrueBeam de DOSEO et que des simulations Monte-Carlo ont permis de modéliser le dépôt de dose dans un petit volume d'intérêt au centre du flacon de gel dans les différentes configurations expérimentales étudiées. Cette étude nous a permis de vérifier que le coefficient d'étalonnage en dose absorbée dans le gel est bien indépendant des conditions d'irradiation utilisées dans notre étude : la mesure absolue de distributions de dose absorbée dans l'eau est donc possible avec notre méthode dosimétrique. De plus, les simulations Monte-Carlo nous ont aussi permis de vérifier que le gel FXG est un très bon matériau équivalent-eau, nous autorisant à considérer que les distributions de dose absorbée dans l'eau mesurées par gel sont équivalentes à des distributions de dose absorbée dans le gel.

Dans le cas des deux traitements délivrés au Novalis, les taux de réussite de l'analyse locale du gamma-index en 3D effectuée entre les distributions de dose mesurées par gel et planifiées (critères d'évaluation 2%/2mm et seuil de dose à 10 %) ont tous été supérieurs ou égaux à 96,7 %. De plus, les écarts de dose à l'isocentre du plan entre la mesure et la planification étant inférieurs à 3 %, la mise en place de ces deux contrôles qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel FXG a été validée en considérant les niveaux de tolérance définis par [Miften et al. 2018](#) [78] et [Kazantsev et al. 2020](#) [10]. Concernant le traitement délivré au CyberKnife, les taux de réussite du gamma-index ont été supérieurs ou égaux à 98,8 %, mais la dose mesurée à l'isocentre du plan de traitement a été supérieure d'environ 4 % par rapport au calcul. D'après les résultats obtenus lors des mesures effectuées sur le Novalis, il semble que cet écart provienne du plan de traitement qui n'aurait pas été délivré tel qu'il avait été planifié au niveau du volume tumoral. En fonction du niveau de tolérance sélectionné (3 % [78] ou 5 % [10]), ces résultats peuvent donc nous amener à invalider le contrôle

qualité *end-to-end* mis en place sur le CyberKnife, et à retravailler le plan de traitement avant de recommencer un nouveau contrôle qualité.

Au regard des résultats obtenus, les contrôles qualité 3D *end-to-end* par dosimétrie par gel FXG et double lecture par tomographie optique ont été mis en place avec succès. Toutefois, comme cela avait été souligné dans le Chapitre 2, quelques points restent cependant à améliorer pour faciliter la prise en main de notre méthode dosimétrique et la rendre moins chronophage. En effet, les expériences qui ont été menées à l'hôpital ont pris une journée complète pour établir deux courbes d'étalonnage et délivrer des traitements dans quatre flacons de mesure. De plus, le recalage spatial des distributions de dose mesurées par gel est pour le moment effectué manuellement, représentant une étape dans l'analyse des données assez chronophage et sujette à des erreurs liées à l'opérateur. Elle pourrait à l'avenir être automatisée pour résoudre ces problèmes. Enfin, les algorithmes de reconstruction tomographique optique implémentés sur le scanner Vista16™ pourraient être étudiés et modifiés pour être mieux adaptés à nos mesures par gel (réduction du *photon starvation artifact* (Chapitre 2) et étude d'un possible problème de reconstruction des volumes convexes).



# Conclusion



Les nouvelles techniques de traitement de radiothérapie externe apparues depuis les années 2000 (radiothérapie stéréotaxique, IMRT et VMAT) permettent de mieux cibler la tumeur et épargner les tissus sains environnants lors des traitements. Ces améliorations s'accompagnent cependant d'une complexification des plans de traitement délivrés, qui peut induire des risques de sous-dosage de la tumeur ou de surdosage des tissus sains. Des contrôles qualité adaptés à ces techniques de traitement sont par conséquent nécessaires pour vérifier la bonne délivrance de la dose à la tumeur et aux organes à risque, tel que le contrôle dit *end-to-end* qui permet de vérifier la chaîne de traitement rencontrée par les patients à l'hôpital dans son intégralité. Les gels dosimétriques sont particulièrement adaptés pour mettre en place ce type de contrôle qualité puisqu'ils permettent de mesurer des distributions de dose absorbée en 3D avec une haute résolution spatiale. Néanmoins, leur utilisation en clinique n'est pas encore répandue en raison d'un manque de praticité et de fiabilité des méthodes de dosimétrie par gel qui ont pour le moment été développées.

Le gel FXG est un gel radiochromique dont la préparation est simple et reproductible. Sa lecture peut être facilement mise en œuvre sur un scanner optique de reconstruction tomographique tel que le scanner de type *cone-beam Vista16™* (ModusQA) disponible au LNHB. Cette méthode dosimétrique a déjà été utilisée pour des applications cliniques, mais la gamme de dose d'utilisation n'était pas représentative des techniques de traitement dynamiques et stéréotaxiques car elle était limitée à [0,25 ; 4] Gy [34, 50].

L'objectif de cette thèse a été de développer une méthode dosimétrique à partir du gel FXG associé à une lecture par tomographie optique afin de permettre la mesure de distributions de dose 3D sur une gamme de dose utilisée en radiothérapie stéréotaxique et dynamique, pour être en capacité de mesurer les faibles doses délivrées dans les tissus sains (< 1 Gy) et les fortes doses délivrées dans le volume cible (de l'ordre de 10 Gy). Cette méthode a ensuite été utilisée pour mettre en place des contrôles qualité 3D *end-to-end* en radiothérapie stéréotaxique. La praticité d'utilisation, les avantages et les limites de cette méthode ont été évalués au regard des dosimètres actuellement utilisés en clinique pour ce type de contrôle.

La composition du gel FXG a ainsi été optimisée et une nouvelle méthode de double lecture optique a été développée au LNHB afin de pouvoir mesurer les valeurs de dose utilisées en radiothérapie stéréotaxique et dynamique, c'est-à-dire entre 0,25 Gy et 10 Gy. Cette méthode de double lecture repose sur l'utilisation de deux longueurs d'onde de lecture, l'une à 590 nm pour l'évaluation des faibles doses et l'autre à 633 nm pour l'évaluation des fortes doses. Elle a été validée dans le cadre de mesures de profils de faisceaux d'irradiation de petites sections, ces derniers étant typiquement utilisés en stéréotaxie. La méthode dosimétrique obtenue a donc répondu au premier objectif de cette étude, mais elle nécessite, à terme, d'être optimisée pour être plus pratique à utiliser et moins chronophage. La configuration du bloc de lumière du scanner optique doit ainsi être modifiée afin de permettre un changement plus rapide de la longueur d'onde de lecture.

La mise en place de contrôles qualité 3D *end-to-end* a ensuite été effectuée avec notre méthode dosimétrique dans des fantômes tête sur deux accélérateurs linéaires médicaux, le Novalis TrueBeam STx (Varian) et le CyberKnife (Accuray), disponibles à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (Angers) et à Gustave Roussy (Villejuif). Les courbes d'étalonnage du gel FXG aux deux longueurs d'onde d'intérêt ont été établies dans les conditions de référence du TRS 398 et les mesures de

contrôle qualité ont été effectuées dans les fantômes tête, après s'être assuré que le coefficient d'étalonnage en dose absorbée dans le gel était effectivement indépendant de ces conditions d'irradiation. Les contrôles *end-to-end* mis en place ont été validés au regard des mesures effectuées en un point du volume cible, présentant une différence de dose inférieure à 5 % par rapport à la valeur calculée par le TPS, et des taux de réussite de l'analyse locale du gamma-index (critères d'évaluation 2%/2mm et seuil de dose à 10 %) tous supérieurs à 95 %. Ces contrôles ont néanmoins mis en évidence des écarts entre la dose planifiée et la dose délivrée dans des régions de fort gradient de dose.

Ces contrôles qualité fournissent en outre plus d'informations que ceux effectués actuellement en routine clinique, avec la possibilité d'obtenir les courbes isodoses et les profils de dose de n'importe quelle coupe des volumes 3D, les résultats d'analyse de gamma-index en 3D, les HDVs et la dose moyenne délivrée au PTV. De plus, notre méthode dosimétrique semble plus reproductible que la méthode de dosimétrie par film EBT3 qui a été utilisée dans notre étude. Elle peut ainsi venir en remplacement ou en complément des contrôles qualité *end-to-end* déjà effectués dans les services de radiothérapie et permettre de détecter des écarts entre la mesure et la planification qui ne pourraient pas être observés avec des dosimètres conventionnels. Par rapport aux dosimètres actuellement disponibles sur le marché pour la mesure de distributions de dose 3D en clinique (par exemple l'ArcCheck® ou le Delta4®), les mesures par gel présentent aussi l'avantage d'avoir une bien meilleure résolution spatiale que ces derniers.

Par rapport aux méthodes de dosimétrie par gel qui ont été utilisées dans la littérature depuis les années 2000, notre méthode dosimétrique, notamment par l'utilisation de la méthode de double lecture que nous avons mise au point pour le gel FXG, permet de mesurer simultanément les faibles doses délivrées dans les tissus sains et les fortes doses délivrées dans la tumeur pour un même plan de traitement, en couvrant une gamme de dose représentative des applications cliniques stéréotaxiques et dynamiques, c'est-à-dire sur [0,25 ; 10] Gy. Cette gamme de dose n'avait jamais été utilisée auparavant lors de mesures de contrôle qualité avec le gel FXG. Notre méthode dosimétrique peut aussi être facilement mise en place dans les fantômes tête utilisés à l'hôpital pour les contrôles qualité, ce qui n'est pas forcément le cas des autres études qui utilisent généralement de gros volumes de gel et peuvent connaître plus de difficultés pour transférer leur méthode dosimétrique en routine clinique [26, 57–59, 61, 66].

Par ailleurs, notre méthode dosimétrique permet de mesurer des distributions de dose en absolu, alors que les méthodes de dosimétrie par gel présentées dans la littérature ont plutôt eu tendance à réaliser des mesures en relatif [26, 59, 61, 63, 66]. A notre connaissance, cette étude est la première à avoir mesuré des distributions de dose absolues à partir d'une méthode d'étalonnage « multi-flacons ». En outre, l'analyse du gamma-index en 3D que nous avons effectuée, qui présente des taux de réussite supérieurs à 95 %, est locale et utilise des critères d'évaluation stricts de 2%/2mm. Ces excellents résultats ne se retrouvent pas dans la littérature, où des critères d'évaluation moins stricts ont été sélectionnés pour obtenir de tels taux de réussite [26, 34, 57, 58, 63, 79]. Enfin, l'incertitude sur la mesure de dose obtenue avec notre méthode dosimétrique est inférieure à 2 % à  $k = 1$ , ce qui est cohérent avec la tolérance admise de 5 % sur la dose délivrée à la tumeur en radiothérapie externe [1].

Après avoir amélioré notre méthode dosimétrique afin de réduire les temps de lecture qui sont actuellement nécessaires, celle-ci pourra être mise en place dans les centres de radiothérapie qui souhaiteraient s'équiper d'un scanner optique de reconstruction tomographique tel que le Vista16™ qui est actuellement le moins cher sur le marché. Le gel FXG pourra être préparé directement à l'hôpital si les équipes disposent d'un laboratoire de chimie, ou alors le LNHB pourra préparer les flacons de gel FXG et effectuer un système de prestation auprès des équipes de physique médicale. Si cette dernière option est sélectionnée, une étude sur la stabilité des flacons de gel FXG avant irradiation devra être menée afin de connaître la fenêtre de temps dans laquelle le gel pourra être préparé, livré aux équipes médicales puis irradié. En revanche, si les centres de radiothérapie ne souhaitent pas faire l'acquisition d'un scanner optique, un système de prestation effectué par le LNHB sera plus difficile à mettre en place, notamment à cause du fait que le scanner optique est assez encombrant et lourd à transporter lorsqu'il est déplacé de la plateforme DOSEO vers un centre hospitalier.

A titre d'exemple, un type de prestation par dosimétrie par gel est déjà disponible avec l'entreprise grecque RTSafe qui propose une méthode de dosimétrie par gel polymère [109] : les flacons de gel sont envoyés par l'entreprise au centre de radiothérapie qui les irradie puis les leur renvoie afin qu'ils soient lus avec leur propre machine IRM. Cette technique n'est proposée que pour la mesure relative de distributions de dose, avec des critères d'évaluation 5%/2mm pour une analyse globale du gamma-index en 3D. La méthode dosimétrique que nous avons développée dans cette étude permettant la mesure absolue de distributions de dose et les critères d'évaluation appliqués pour l'analyse locale du gamma-index étant plus stricts (2%/2mm), un système de prestation avec notre méthode dosimétrique présente donc un grand intérêt.

# **Bibliographie**

- [1] Thwaites D, Mijnheer B, Mills J. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. International Atomic Energy Agency Chapter 12: quality assurance of external beam radiotherapy 407-450. 2005. [https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1196\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1196_web.pdf).
- [2] Low DA, Moran JM, Dempsey JF, Dong L, Oldham M. Dosimetry tools and techniques for IMRT. *Med Phys* 2011;38:1313–38. <https://doi.org/10.1118/1.3514120>.
- [3] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 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, IAEA, Vienna 2000. [http://www-naweb.iaea.org/nahu/DMRP/documents/CoP\\_V12\\_2006-06-05.pdf](http://www-naweb.iaea.org/nahu/DMRP/documents/CoP_V12_2006-06-05.pdf).
- [4] Georg D, Knöös T, McClean B. Current status and future perspective of flattening filter free photon beams. *Med Phys* 2011;38:1280–93. <https://doi.org/10.1118/1.3554643>.
- [5] Jin J-Y, Yin F-F, Tenn SE, Medin PM, Solberg TD. Use of the BrainLAB ExacTrac X-Ray 6D System in Image-Guided Radiotherapy. *Medical Dosimetry* 2008;33:124–34. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2008.02.005>.
- [6] Kilby W, Dooley JR, Kuduvali G, Sayeh S, Maurer CR. The CyberKnife® Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9:433–52. <https://doi.org/10.1177/153303461000900502>.
- [7] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy : An International Code of Practice for Reference and Relative Dose Determination. Technical Reports Series No 483, IAEA, Vienna 2017. [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/D483\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/D483_web.pdf).
- [8] Schreiner LJ. Where does gel dosimetry fit in the clinic? *J Phys: Conf Ser* 2009;164:012001. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/164/1/012001>.
- [9] Wu C-S. Clinical applications of 3-D dosimeters. *J Phys: Conf Ser* 2015;573:012011. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/573/1/012011>.
- [10] Kazantsev P, Lechner W, Gershkevitch E, Clark CH, Venencia D, Van Dyk J, et al. IAEA methodology for on-site end-to-end IMRT/VMAT audits: an international pilot study. *Acta Oncologica* 2020;59:141–8. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1685128>.
- [11] Ibbott GS. QA in Radiation Therapy: The RPC Perspective. *J Phys: Conf Ser* 2010;250:012001. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/250/1/012001>.
- [12] Gore JC, Kang YS, Schulz RJ. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *Phys Med Biol* 1984;29:1189–97. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/29/10/002>.
- [13] Gore JC, Ranade M, Maryański MJ, Schulz RJ. Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. Development of an optical scanner. *Phys Med Biol* 1996;41:2695–704. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/41/12/009>.
- [14] Trapp JV, Bäck SÅJ, Lepage M, Michael G, Baldock C. An experimental study of the dose response of polymer gel dosimeters imaged with x-ray computed tomography. *Phys Med Biol* 2001;46:2939–51. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/11/312>.
- [15] Atiq M, Atiq A, Buzdar SA. Gel Dosimeters for Radiotherapy: An Introductory Review. *Pakistan Journal of Medical Research* 2017;56:6. [https://www.researchgate.net/publication/320249700\\_Gel\\_Dosimeters\\_for\\_Radiotherapy\\_An\\_Introductory\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/320249700_Gel_Dosimeters_for_Radiotherapy_An_Introductory_Review).
- [16] Schreiner LJ. True 3D chemical dosimetry (gels, plastics): Development and clinical role. *J Phys: Conf Ser* 2015;573:012003. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/573/1/012003>.
- [17] Schreiner LJ. Review of Fricke gel dosimeters. *J Phys: Conf Ser* 2004;3:9–21. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/3/1/003>.
- [18] Kron T, Jonas D, Pope JM. Fast T1 imaging of dual gel samples for diffusion measurements in NMR dosimetry gels. *Magnetic Resonance Imaging* 1997;15:211–21. [https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(96\)00352-9](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(96)00352-9).

- [19] Yoshino T, Murakami S, Ogura K. Equilibria of iron(III) complexes with xylenol orange and methylthymol blue. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* 1979;41:1011–3. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(79\)80078-0](https://doi.org/10.1016/0022-1902(79)80078-0).
- [20] Maryanski MJ, Schulz RJ, Ibbott GS, Gatenby JC, Xie J, Horton D, et al. Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter. *Phys Med Biol* 1994;39:1437–55. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/39/9/010>.
- [21] Lepage M, Jayasakera PM, Bäck SAJ, Baldock C. Dose resolution optimization of polymer gel dosimeters using different monomers. *Phys Med Biol* 2001;46:2665–80. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/10/310>.
- [22] Oldham M, McJury M, Baustert IB, Webb S, Leach MO. Improving calibration accuracy in gel dosimetry. *Phys Med Biol* 1998;43:2709–20. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/43/10/002>.
- [23] Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, et al. Polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol* 2010;55:R1–63. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/5/R01>.
- [24] Oldham M, Baustert I, Lord C, Smith TAD, McJury M, Warrington AP, et al. An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using BANG-gel dosimetry. *Phys Med Biol* 1998;43:1113–32. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/43/5/005>.
- [25] Fong PM, Keil DC, Does MD, Gore JC. Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere. *Phys Med Biol* 2001;46:3105–13. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/12/303>.
- [26] Gustavsson H, Karlsson A, Bäck SÅJ, Olsson LE, Haraldsson P, Engström P, et al. MAGIC-type polymer gel for three-dimensional dosimetry: Intensity-modulated radiation therapy verification. *Med Phys* 2003;30:1264–71. <https://doi.org/10.1118/1.1576392>.
- [27] Venning AJ, Hill B, Brindha S, Healy BJ, Baldock C. Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol* 2005;50:3875–88. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/16/015>.
- [28] Chou Y-H, Lu Y-C, Peng S-L, Lee S-C, Hsieh L-L, Shih C-T. Evaluation of the dose distribution of tomotherapy using polymer gel dosimeters and optical computed tomography with ring artifact correction. *Radiation Physics and Chemistry* 2020;168:108572. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2019.108572>.
- [29] Adamovics J, Maryanski MJ. A new approach to radiochromic three-dimensional dosimetry-polyurethane. *J Phys: Conf Ser* 2004;3:172–5. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/3/1/020>.
- [30] Clift C, Thomas A, Adamovics J, Chang Z, Das I, Oldham M. Toward acquiring comprehensive radiosurgery field commissioning data using the PRESAGE®/ optical-CT 3D dosimetry system. *Phys Med Biol* 2010;55:1279–93. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/5/002>.
- [31] Adamovics JA. Three-dimensional dosimeter for penetrating radiation and method of use. US 7,098,463 B2, 2006. <https://patentimages.storage.googleapis.com/01/33/b9/f2efc44d9fe614/US7098463.pdf>.
- [32] Baldock C, Lepage M, Bäck SÅJ, Murry PJ, Jayasekera PM, Porter D, et al. Dose resolution in radiotherapy polymer gel dosimetry: effect of echo spacing in MRI pulse sequence. *Phys Med Biol* 2001;46:449–60. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/2/312>.
- [33] Cho N-Y, Huang S-C, Chung W-Y, Guo W-Y, Chu W-C. Isotropic three-dimensional MRI-Fricke-infused gel dosimetry. *Med Phys* 2013;40:052101. <https://doi.org/10.1118/1.4798228>.
- [34] Babic S, Battista J, Jordan K. Three-Dimensional Dose Verification for Intensity-Modulated Radiation Therapy in the Radiological Physics Centre Head-and-Neck Phantom Using Optical Computed Tomography Scans of Ferrous Xylenol–Orange Gel Dosimeters. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2008;70:1281–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.032>.
- [35] Doran SJ. The history and principles of optical computed tomography for scanning 3-D radiation dosimeters: 2008 update. *J Phys: Conf Ser* 2009;164:012020. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/164/1/012020>.

- [36] Matenine D, Mascolo-Fortin J, Goussard Y, Després P. Evaluation of the OSC-TV iterative reconstruction algorithm for cone-beam optical CT. *Med Phys* 2015;42:6376–86. <https://doi.org/10.1118/1.4931604>.
- [37] Mascolo-Fortin J. Implantation d'un algorithme de reconstruction itératif 4D en tomодensitométrie à faisceau conique. Québec, Canada: Université Laval; 2017. <https://corpus.ulaval.ca/jspui/bitstream/20.500.11794/27473/1/33199.pdf>.
- [38] Wolodzko JG, Marsden C, Appleby A. CCD imaging for optical tomography of gel radiation dosimeters. *Med Phys* 1999;26:2508–13. <https://doi.org/10.1118/1.598772>.
- [39] Krstajić N, Doran SJ. Focusing optics of a parallel beam CCD optical tomography apparatus for 3D radiation gel dosimetry. *Phys Med Biol* 2006;51:2055–75. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/8/007>.
- [40] Dekker KH, Hazarika R, Jordan KJ. Stray light in cone beam optical computed tomography: III. Evaluation of a redesigned large-volume commercial scanner based on a convergent light source. *Phys Med Biol* 2018;63:21NT02. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aae79d>.
- [41] Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm. *J Opt Soc Am A* 1984;1:612. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.1.000612>.
- [42] Bero MA, Gilboy WB, Glover PM, El-masri HM. Tissue-equivalent gel for non-invasive spatial radiation dose measurements. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 2000;166–167:820–5. [https://doi.org/10.1016/S0168-583X\(99\)00873-3](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(99)00873-3).
- [43] Bero MA, Gilboy WB, Glover PM. An optical method for three-dimensional dosimetry. *J Radiol Prot* 2000;20:287–94. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/3/303>.
- [44] Davies JB, Baldock C. Sensitivity and stability of the Fricke–gelatin–xylenol orange gel dosimeter. *Radiation Physics and Chemistry* 2008;77:690–6. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2008.01.007>.
- [45] Del Lama LS, Petchevist PCD, de Almeida A. Fricke Xylenol Gel characterization at megavoltage radiation energy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 2017;394:89–96. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2016.12.045>.
- [46] Babic S, McNiven A, Battista J, Jordan K. Three-dimensional dosimetry of small megavoltage radiation fields using radiochromic gels and optical CT scanning. *Phys Med Biol* 2009;54:2463–81. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/8/014>.
- [47] Soliman YS, El Gohary MI, Abdel Gawad MH, Amin EA, Desouky OS. Fricke gel dosimeter as a tool in quality assurance of the radiotherapy treatment plans. *Applied Radiation and Isotopes* 2017;120:126–32. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2016.12.004>.
- [48] Olding T, Darko J, Schreiner LJ. Effective Management of FXG Gel Dosimetry. *J Phys: Conf Ser* 2010;250:012028. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/250/1/012028>.
- [49] Olding T, Garcia L, Alexander K, Schreiner LJ, Joshi C. Stereotactic body radiation therapy delivery validation. *J Phys: Conf Ser* 2013;444:012073. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/444/1/012073>.
- [50] Ramm D. A fast dual wavelength laser beam fluid-less optical CT scanner for radiotherapy 3D gel dosimetry II: dosimetric performance. *Phys Med Biol* 2018;63:045020. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaaa46>.
- [51] Al-Nowais S, Doran SJ. CCD-based optical CT scanning of highly attenuating phantoms. *J Phys: Conf Ser* 2009;164:012023. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/164/1/012023>.
- [52] Doran SJ. Imaging and 3-D dosimetry: top tips for MRI and optical CT. *J Phys: Conf Ser* 2010;250:012086. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/250/1/012086>.
- [53] Kelly RG, Jordan KJ, Battista JJ. Optical CT reconstruction of 3D dose distributions using the ferrous-benzoic-xylenol (FBX) gel dosimeter. *Med Phys* 1998;25:1741–50. <https://doi.org/10.1118/1.598356>.

- [54] Jordan K, Battista J. A stable black-refractive-index-matching liquid for optical CT scanning of hydrogels. *J Phys: Conf Ser* 2009;164:012045. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/164/1/012045>.
- [55] Ramm D. A fast dual wavelength laser beam fluid-less optical CT scanner for radiotherapy 3D gel dosimetry I: design and development. *Phys Med Biol* 2018;63:045019. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaaa45>.
- [56] Novotný JJ, Dvořák P, Spěváček V, Tintěra J, Novotný J, Čechák T, et al. Quality control of the stereotactic radiosurgery procedure with the polymer-gel dosimetry. *Radiotherapy and Oncology* 2002;63:223–30. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00064-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00064-6).
- [57] Björelund A, Lindvall P, Karlsson A, Gustavsson H, Åj Bäck S, Karlsson M, et al. Liquid ionization chamber calibrated gel dosimetry in conformal stereotactic radiotherapy of brain lesions. *Acta Oncologica* 2008;47:1099–109. <https://doi.org/10.1080/02841860801888781>.
- [58] Awad SI, Moftah B, Basfer A, Almousa AA, Al Kafi MA, Eyadeh MM, et al. 3-D Quality Assurance in CyberKnife Radiotherapy Using a Novel N-(3-methoxypropyl) Acrylamide Polymer Gel Dosimeter and Optical CT. *Radiation Physics and Chemistry* 2019;161:34–41. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2019.03.045>.
- [59] Wu C-S, Xu Y. Three-dimensional dose verification for intensity modulated radiation therapy using optical CT based polymer gel dosimetry. *Med Phys* 2006;33:1412–9. <https://doi.org/10.1118/1.2188820>.
- [60] Watanabe Y, Gopishankar N. Three-dimensional dosimetry of TomoTherapy by MRI-based polymer gel technique. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2011;12:14–27. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v12i1.3273>.
- [61] Hayashi N, Malmin RL, Watanabe Y. Dosimetric verification for intensity-modulated arc therapy plans by use of 2D diode array, radiochromic film and radiosensitive polymer gel. *Journal of Radiation Research* 2014;55:541–52. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt139>.
- [62] Oldham M, Thomas A, O’Daniel J, Juang T, Ibbott G, Adamovics J, et al. A Quality Assurance Method that Utilizes 3D Dosimetry and Facilitates Clinical Interpretation. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2012;84:540–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.015>.
- [63] Sakhalkar H, Sterling D, Adamovics J, Ibbott G, Oldham M. Investigation of the feasibility of relative 3D dosimetry in the Radiologic Physics Center Head and Neck IMRT phantom using Presage/optical-CT. *Med Phys* 2009;36:3371–7. <https://doi.org/10.1118/1.3148534>.
- [64] Mansson S, Karlsson A, Gustavsson H, Christensson J, Bäck SÅJ. Dosimetric verification of breathing adapted radiotherapy using polymer gel. *J Phys: Conf Ser* 2006;56:300–3. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/56/1/055>.
- [65] Vandecasteele J, De Deene Y. Evaluation of radiochromic gel dosimetry and polymer gel dosimetry in a clinical dose verification. *Phys Med Biol* 2013;58:6241–62. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/18/6241>.
- [66] Crescenti RA, Scheib SG, Schneider U, Gianolini S. Introducing gel dosimetry in a clinical environment: Customization of polymer gel composition and magnetic resonance imaging parameters used for 3D dose verifications in radiosurgery and intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 2007;34:1286–97. <https://doi.org/10.1118/1.2712042>.
- [67] Mann P, Witte M, Moser T, Lang C, Runz A, Johnen W, et al. 3D dosimetric validation of motion compensation concepts in radiotherapy using an anthropomorphic dynamic lung phantom. *Phys Med Biol* 2017;24. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa51b1>.
- [68] Vandecasteele J, De Deene Y. On the validity of 3D polymer gel dosimetry: I. Reproducibility study. *Phys Med Biol* 2013;58:19–42. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/1/19>.
- [69] Xu Y, Wu C-S, Maryanski MJ. Sensitivity calibration procedures in optical-CT scanning of BANG®3 polymer gel dosimeters. *Med Phys* 2010;37:861–8. <https://doi.org/10.1118/1.3298017>.



- [70] Colnot J, Huet C, Gschwind R, Clairand I. Characterisation of two new radiochromic gel dosimeters TruView™ and ClearView™ in combination with the vista™ optical CT scanner: A feasibility study. *Physica Medica* 2018;52:154–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.07.002>.
- [71] Alexander KM, Pinter C, Fichtinger G, Olding T, Schreiner LJ. Streamlined open-source gel dosimetry analysis in 3D slicer. *Biomed Phys Eng Express* 2018;4:045041. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/aad0cf>.
- [72] Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25:656–61. <https://doi.org/10.1118/1.598248>.
- [73] Low DA, Dempsey JF. Evaluation of the gamma dose distribution comparison method. *Med Phys* 2003;30:2455–64. <https://doi.org/10.1118/1.1598711>.
- [74] Hussein M, Clark CH, Nisbet A. Challenges in calculation of the gamma index in radiotherapy – Towards good practice. *Physica Medica* 2017;36:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.03.001>.
- [75] Vergote K, Deene YD, Duthoy W, Gerssem WD, Neve WD, Achten E, et al. Validation and application of polymer gel dosimetry for the dose verification of an intensity-modulated arc therapy (IMAT) treatment. *Phys Med Biol* 2004;49:287–305. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/2/008>.
- [76] Isbakan F, Ülgen Y, Bilge H, Ozen Z, Agus O, Buyuksarac B. Gamma Knife 3-D dose distribution near the area of tissue inhomogeneities by normoxic gel dosimetry. *Med Phys* 2007;34:1623–30. <https://doi.org/10.1118/1.2718732>.
- [77] Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W, et al. Dose-volume histograms. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 1991;21:71–8. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90168-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90168-4).
- [78] Miften M, Olch A, Mihailidis D, Moran J, Pawlicki T, Molineu A, et al. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218. *Med Phys* 2018;45:e53–83. <https://doi.org/10.1002/mp.12810>.
- [79] Jackson J, Juang T, Adamovics J, Oldham M. An investigation of PRESAGE® 3D dosimetry for IMRT and VMAT radiation therapy treatment verification. *Phys Med Biol* 2015;60:2217–30. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/6/2217>.
- [80] Rousseau A, Stien C, Bordy J-M, Blideanu V. Fricke-Xylenol orange-Gelatin gel characterization with dual wavelength cone-beam optical CT scanner for applications in stereotactic and dynamic radiotherapy. *Physica Medica* 2022;97:12. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.03.008>.
- [81] Olding T, Schreiner LJ. Cone-beam optical computed tomography for gel dosimetry II: imaging protocols. *Phys Med Biol* 2011;56:1259–79. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/5/003>.
- [82] JCGM 200:2012 International vocabulary of metrology - Basic and general concepts and associated terms (VIM). 3rd edition. 2008. [https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM\\_200\\_2012.pdf/f0e1ad45-d337-bbeb-53a6-15fe649d0ff1](https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_200_2012.pdf/f0e1ad45-d337-bbeb-53a6-15fe649d0ff1).
- [83] Babic S, Battista J, Jordan K. An apparent threshold dose response in ferrous xylenol-orange gel dosimeters when scanned with a yellow light source. *Phys Med Biol* 2008;53:1637–50. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/6/009>.
- [84] Coulaud J, Stien C, Gonneau E, Fiallo M, Brumas V, Sharrock P. A new spectroscopic method for measuring ferric diffusion coefficient in gelatin-based dosimeter gels. *Biomed Phys Eng Express* 2019;5:065028. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ab50ce>.
- [85] Olding T, Salomons G, Darko J, Schreiner LJ. A Practical Use for FXG Gel Dosimetry. *J Phys: Conf Ser* 2010;250:012003. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/250/1/012003>.
- [86] Solc J, Spěvák V. New radiochromic gel for 3D dosimetry based on Turnbull blue: basic properties. *Phys Med Biol* 2009;54:5095–107. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/17/002>.
- [87] Oliveira LN, Zimmerman RL, Moreira MV, Ila D, de Almeida A. Determination of diffusion coefficient in Fricke Xylenol gel dosimeter after electron beam bombardment. *Surface and Coatings Technology* 2009;203:2367–9. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2009.03.044>.

- [88] Begg J. Assessment of 2D and 3D image characteristics of an optical CT scanner for 3D dosimetry. RMIT University; 2013. <https://researchrepository.rmit.edu.au/esploro/outputs/graduate/Assessment-of-2D-and-3D-image/9921861407401341>.
- [89] Dekker KH, Battista JJ, Jordan KJ. Stray light in cone beam optical computed tomography: II. Reduction using a convergent light source. *Phys Med Biol* 2016;61:2910–25. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/7/2910>.
- [90] Alexander K, Dekker K, Olding T, Schreiner L. End-to-End Quality Assurance of Stereotactic Radiation Therapy Using an Anthropomorphic Head Phantom. *J Phys: Conf Ser* 2022;2167:012022. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2167/1/012022>.
- [91] Trapp JV, Michael G, Evans PM, Baldock C, Leach MO, Webb S. Dose resolution in gel dosimetry: effect of uncertainty in the calibration function. *Phys Med Biol* 2004;49:N139–46. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/10/N02>.
- [92] Saur S, Strickert T, Wasboe E, Frengen J. Fricke gel as a tool for dose distribution verification: optimization and characterization. *Phys Med Biol* 2005;50:5251–61. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/22/003>.
- [93] Viti V, d’Errico F, Pacilio M, Luciani AM, Palma A, Grande S, et al. Optical imaging of dose distributions in Fricke gels. *Radiation Protection Dosimetry* 2006;120:148–50. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncj005>.
- [94] Katsura M, Sato J, Akahane M, Kunimatsu A, Abe O. Current and Novel Techniques for Metal Artifact Reduction at CT: Practical Guide for Radiologists. *RadioGraphics* 2018;38:450–61. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170102>.
- [95] Davies JB, Baldock C. Temperature dependence on the dose response of the Fricke–gelatin–xylene orange gel dosimeter. *Radiation Physics and Chemistry* 2010;79:660–2. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2009.11.014>.
- [96] Delaunay F, Gouriou J, Dures J, Le Roy M, Ostrowsky A, Rapp B, et al. New standards of absorbed dose to water under reference conditions by graphite calorimetry for <sup>60</sup>Co and high-energy x-rays at LNE-LNHB. *Metrologia* 2014;51:552–62. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/51/5/552>.
- [97] Mann P, Schwahofer A, Karger CP. Absolute dosimetry with polymer gels—a TLD reference system. *Phys Med Biol* 2019;64:045010. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aafd41>.
- [98] Kawrakow I, Mainegra-Hing E, Rogers DWO, Tessier F, Walters BRB. The EGSnrc Code System: Monte Carlo simulation of electron and photon transport. Technical Report PIRS-701. National Research Council Canada 2021 323. <https://nrc-cnrc.github.io/EGSnrc/doc/pirs701-egsnrc.pdf>.
- [99] Jurczak J. Produit dose-surface pour la radiothérapie : application aux protocoles de traitements stéréotaxiques. Université Paris-Saclay, 2022. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03669053>.
- [100] Rogers D, Walters B, Kawrakow I. BEAMnrc Users Manual. NRCC Report PIRS-0509(A)revL 2021. <https://nrc-cnrc.github.io/EGSnrc/doc/pirs509a-beamnrc.pdf>.
- [101] Walters B, Kawrakow I, Rogers D. DOSXYZnrc Users Manual. NRCC Report PIRS-794revB 2021. <https://nrc-cnrc.github.io/EGSnrc/doc/pirs794-dosxyznrc.pdf>.
- [102] Siebers JV, Keall PJ, Nahum AE, Mohan R. Converting absorbed dose to medium to absorbed dose to water for Monte Carlo based photon beam dose calculations. *Phys Med Biol* 2000;45:983–95. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/4/313>.
- [103] Kanematsu N. Relationship between mass density, electron density, and elemental composition of body tissues for Monte Carlo simulation in radiation treatment planning. *Phys Med Biol* 2016;61:5037–50. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/13/5037>.
- [104] Townson R, Tessier F, Mainegra E, Walters B. Getting Started with EGSnrc 72. <https://nrc-cnrc.github.io/EGSnrc/doc/getting-started.pdf>.
- [105] Trapp JV, Michael G, Deene Y de, Baldock C. Attenuation of diagnostic energy photons by polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol* 2002;47:4247–58. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/23/310>.

- [106] Wendling M, Zijp LJ, McDermott LN, Smit EJ, Sonke J-J, Mijnheer BJ, et al. A fast algorithm for gamma evaluation in 3D: Fast 3D gamma evaluation. *Med Phys* 2007;34:1647–54.  
<https://doi.org/10.1118/1.2721657>.
- [107] Micke A, Lewis DF, Yu X. Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction: Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction. *Med Phys* 2011;38:2523–34.  
<https://doi.org/10.1118/1.3576105>.
- [108] Marroquin EYL, Herrera González JA, Camacho López MA, Barajas JEV, García-Garduño OA. Evaluation of the uncertainty in an EBT3 film dosimetry system utilizing net optical density. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2016;17:466–81.  
<https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i5.6262>.
- [109] Liu H, Li J, Pappas E, Andrews D, Evans J, Werner-Wasik M, et al. Dosimetric validation for an automatic brain metastases planning software using single-isocenter dynamic conformal arcs. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2016;17:142–56.  
<https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i5.6320>.

# Liste des communications

- A. Rousseau, C. Stien, M. Baumann, J.M. Bordy, V. Blideanu. “Dual wavelength reading method of Fricke-Xylenol orange-Gelatin gel dosimeters with cone-beam optical CT scanner for applications in stereotactic radiotherapy”, European Congress of Medical Physics (virtuel, juin 2021, oral).
- A. Rousseau, C. Stien, J. Jurczak, J.M. Bordy, V. Blideanu. « Méthode de double lecture de gels dosimétriques Fricke-Xylenol orange-Gelatin par tomographie optique pour des applications en radiothérapie stéréotaxique », Journées Scientifiques de la SFPM (virtuel, juin 2021, oral).
- Dépôt de brevet n° FR2106338 : « Procédé de mesure optique de dosimétrie et dispositif de mesure optique de dosimétrie » (juin 2021).
- A. Rousseau, C. Stien, J.M. Bordy, I. Chabert, V. Blideanu. « Développement de contrôle qualité en radiothérapie stéréotaxique basé sur la dosimétrie 3D par gel Fricke-Xylenol orange-Gelatin », Journées Jeunes Chercheurs de la SFPM (Lyon, septembre 2021, oral).
- A. Rousseau, C. Stien, J.M. Bordy, V. Blideanu. “Fricke-Xylenol orange-Gelatin gel characterization with dual wavelength cone-beam optical CT scanner for applications in stereotactic and dynamic radiotherapy”, *Physica Medica*, 2022, 97, 1-12.
- A. Rousseau, C. Stien, G. Boissonnat, J.M. Bordy, S. Dufreneix, V. Blideanu. « Dosimétrie 3D par gel Fricke-Xylenol orange-Gelatin et double lecture par tomographie optique pour le contrôle qualité end-to-end en VMAT », Journées Scientifiques de la SFPM (Avignon, juin 2022, oral).
- A. Rousseau, C. Stien, G. Boissonnat, J.M. Bordy, S. Dufreneix, V. Blideanu. “End-to-end quality assurance for VMAT with Fricke-Xylenol orange-Gelatin gel dosimeters and dual-wavelength cone-beam optical CT scanner”, International Conference on 3D and Advanced Dosimetry (Québec, juin 2022, oral). Deuxième prix de la meilleure présentation orale (“*Rising Star Competition*”).