

## Mémoire

**Auteur** : Franssen, Louis

**Promoteur(s)** : Baart, Véronique; Ponte, Stephan

**Faculté** : Faculté des Sciences

**Diplôme** : Master en sciences physiques, à finalité spécialisée en radiophysique médicale

**Année académique** : 2021-2022

**URI/URL** : <http://hdl.handle.net/2268.2/15845>

---

### *Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

UNIVERSITÉ DE LIÈGE  
FACULTÉ DES SCIENCES  
DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE

CHU DE LIÈGE  
SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE  
DÉPARTEMENT DE RADIOPHYSIQUE MÉDICALE

---

# Evaluation de la planification robuste pour prendre en compte le gonflement du sein en IMRT et en VMAT

---

En vue de l'obtention du master en sciences physiques  
à finalité spécialisée en radiophysique médicale

*Auteur :*  
Louis FRANSEN

*Promoteurs :*  
Véronique BAART  
Stéphan PONTE

Septembre 2022





## *Remerciements*

Au moment où s'achève mon travail de fin d'études, il m'est agréable de remercier les personnes qui m'ont permis de rédiger ce travail et qui m'ont grandement aidé et soutenu. Je tiens donc dans un premier temps à remercier tout particulièrement mes promoteurs, Madame Véronique Baart et Monsieur Stéphan Ponte, tous deux radiophysiciens au CHU de Liège et experts en radiophysique médicale. Le temps, la pédagogie et les conseils dont ils ont fait part m'ont été d'une aide très précieuse lors de la réalisation de ce travail ainsi que lors de mon stage dans le service de radiothérapie du CHU de Liège.

Je tiens également à remercier Monsieur Alain Seret, Madame Sophie Nicolas et Monsieur Luca Pellegri, respectivement Professeur à l'Université de Liège, radiophysicienne au Centre François Baclesse de Esch-sur-Alzette (Luxembourg) et radiophysicien au CHU Tivoli de La Louvière pour avoir accepté d'évaluer ce travail de fin d'études et de composer le jury de lecture de ce mémoire.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance la plus sincère envers toutes les personnes faisant partie du service de radiothérapie du CHU de Liège pour leurs aides, leurs conseils et leurs recommandations pour ce travail. Lors de mon stage dans leur service, la sympathie et la bienveillance dont ils ont fait part à mon égard m'ont été très agréables.

Finalement, je tiens à remercier mes proches et mes amis pour leur soutien émotionnel. Je remercie mes parents qui m'ont soutenu lors de l'entièreté de mes études et qui m'ont permis de les réaliser. Je tiens également à remercier Faustine pour l'aide apportée, notamment lors de la relecture, ainsi que son soutien.



## Résumé

**Introduction et but :** Lors du traitement du cancer du sein par le biais de la radiothérapie, les rayons peuvent induire un gonflement du sein. Ce gonflement est parfois non négligeable et doit être pris en compte lors de la planification du traitement afin de garantir que l'entièreté du sein reçoive la dose prescrite. Ce travail a pour but de déterminer comment les techniques inverses peuvent tenir compte de ce gonflement grâce à la planification robuste et si cette planification a des conséquences sur la dosimétrie.

**Matériels et méthodes :** Pour 23 patientes ayant des prescriptions identiques, une quantification du gonflement du sein a été faite grâce aux CBCT. Puis, pour chacune de ces patientes, 5 plans ont été réalisés dans Raystation. Il s'agit des plans 3D-CRT, IMRT, IMRT robuste, VMAT et VMAT robuste. Les plans robustes sont obtenus grâce à un CT déformé où un gonflement a été simulé pour chaque patiente. L'évaluation des différentes techniques a été faite sur le CT de simulation, le CT déformé et le CBCT ayant la déformation la plus importante.

**Résultats :** Les plans robustes couvrent aussi bien le PTV que les plans 3D-CRT ou que leur homologue non robuste. Cependant, il y a une légère perte de couverture entre les plans VMAT robustes et non robustes. L'homogénéité et la conformité pour les plans robustes sont moins bonnes que pour les techniques non robustes. En ce qui concerne les doses délivrées aux organes à risque, il n'y a pas de différence entre les techniques robustes et non robustes. Les résultats sur le CT déformé et sur le CBCT montrent que les plans robustes maintiennent la couverture lors d'un gonflement du sein contrairement aux techniques sans plan robuste.

**Conclusions :** En conclusion, lors de la planification avec une technique inverse, l'utilisation d'un plan robuste est à envisager pour maintenir la couverture lors du gonflement du sein. Ce type de planification est utilisée lorsque l'anatomie de la patiente rend la planification compliquée et l'utilisation d'un plan robuste permet de rendre ces plans d'autant plus résistants face à cette incertitude anatomique.



# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>11</b>
I.1 Objectifs de ce travail . . . . .	11
I.2 Le cancer . . . . .	12
I.2.1 Le cancer du sein . . . . .	12
<b>1 Notions théoriques</b>	<b>15</b>
1.1 Radiothérapie . . . . .	15
1.1.1 Curiethérapie . . . . .	16
1.1.2 Radiothérapie externe . . . . .	16
1.2 Modélisation d'un faisceau d'irradiation . . . . .	21
1.3 Algorithmes de calcul de doses . . . . .	22
1.4 Parcours du patient en radiothérapie . . . . .	23
1.4.1 Simulation . . . . .	23
1.4.2 Définition des différents volumes utilisés en radiothérapie . . . . .	24
1.4.3 Traitement du patient . . . . .	29
1.5 Planification classique des traitements . . . . .	29
1.5.1 Planification directe . . . . .	29
1.5.2 Planification inverse . . . . .	30
1.6 Planification robuste des traitements . . . . .	32
1.6.1 Optimisation robuste . . . . .	32
1.6.2 Développement en protonthérapie . . . . .	34
1.6.3 Fonctionnement de la planification robuste . . . . .	35
1.7 Evaluation d'un plan de traitement . . . . .	38
1.7.1 Dose Volume Histogram ou Histogramme Dose-Volume . . . . .	38
1.7.2 Table de statistiques de doses . . . . .	38
1.7.3 Objectifs cliniques . . . . .	39
1.7.4 Assurance qualité spécifique patient . . . . .	39
<b>2 Matériels et méthodes</b>	<b>41</b>
2.1 Sélection des patientes . . . . .	41
2.1.1 Prescription . . . . .	41
2.1.2 Comparaison de la planification robuste pour les seins gauches et droits . . . . .	43

2.1.3	Choix des patientes pour évaluer la planification robuste . . . . .	48
2.2	Planification classique de 23 patientes pour un sein gauche . . . . .	51
2.2.1	Plans 3D-CRT . . . . .	51
2.2.2	Plans IMRT . . . . .	51
2.2.3	Plans VMAT . . . . .	52
2.3	Planification robuste de 23 patientes pour un sein gauche . . . . .	52
2.3.1	Implémentation de la déformation . . . . .	52
2.3.2	Planification des plans de façon robuste . . . . .	53
2.4	Applications pour le VMAT robuste . . . . .	53
2.4.1	Chaîne Mammaire Interne . . . . .	54
2.4.2	Deep Inspiration Breath Hold . . . . .	54
2.5	Évaluation des plans des 23 patientes . . . . .	54
2.5.1	Évaluation sur le CT de simulation . . . . .	54
2.5.2	Évaluation des différents plans sur le CT déformé et un CBCT . . . . .	55
2.5.3	Assurance Qualité spécifique patient . . . . .	56
2.5.4	Présentation et analyse statistique des différents résultats . . . . .	56
<b>3</b>	<b>Résultats et discussions</b>	<b>59</b>
3.1	Comparaisons des différents plans sur le CT de simulation . . . . .	59
3.1.1	Couverture du PTV . . . . .	59
3.1.2	Doses aux organes à risque . . . . .	61
3.1.3	Unités Moniteurs . . . . .	63
3.2	Comparaisons des différents plans sur le CT déformé . . . . .	64
3.3	Comparaisons des différents plans sur le CBCT montrant le gonflement le plus important . . . . .	65
3.4	Assurance qualité des 23 plans . . . . .	66
3.4.1	Résultats de la métrique LOIC . . . . .	66
3.4.2	Résultats des mesures sur l’ArcCheck . . . . .	66
3.5	Plans CMI et DIBH . . . . .	67
3.5.1	Plans CMI . . . . .	67
3.5.2	Plans DIBH . . . . .	68
	<b>Conclusions</b>	<b>69</b>

# Table des figures

I.1	Diagrammes circulaires de l'incidence et de la mortalité des cancers dans le monde en 2020 [16]. . . . .	12
I.2	Anatomie d'un sein montrant les canaux galactophores et les lobules [4]. . . . .	13
1.1	Illustration des dommages induits par des radiations ionisantes sur l'ADN [10]. . . . .	15
1.2	Schéma de la direction préférentielle du rayonnement de freinage après une cible pour différentes énergies [14]. . . . .	17
1.3	Exemple d'un LINAC dans le cas d'un VERSA HD™ de chez Elekta [11]. . . . .	18
1.4	Schémas montrant les différentes interactions qu'un photon peut induire dans la matière et représentant le cas de la diffusion Compton. . . . .	19
1.5	Comparaison d'un rendement en profondeur d'un faisceau de photons de 16 MV et d'un faisceau de protons de 200 MeV. Les pointillés représentent le cas d'un SOBP qui est le résultat de pics de Bragg d'énergies différentes mis ensemble [26].	21
1.6	Comparaison entre les algorithmes de Monte-Carlo, de Collapsed Cone Convolution (CCC) et de Pencil Beam au niveau de la taille de champ (c, d) et du rendement en profondeur (a, b) lors de la présence d'un milieu hétérogène ou non [19]. . . . .	23
1.7	Illustration de la disposition des différents volumes [35]. . . . .	25
1.8	Exemple de conformation 3D dans le cas du rectum. La courbe rose représente le PTV et la courbe verte le CTV. Les lames brunes sont celles du MLC et les bleues représentent les mâchoires de la collimation. . . . .	30
1.9	Représentation schématique du rayon de stabilité de la robustesse locale dans l'ensemble $S(q)$ reprenant toutes les valeurs possibles [38]. . . . .	33
1.10	Schéma illustrant les trois techniques présentées. (a) Stochastic Programming. (b) Worst Case scénario. (c) Minimax stochastic programming. (d) Dilemme protection OAR et couverture cible. La courbe rouge représente l'effet que chaque méthode aura lorsqu'elle sera améliorée [42]. . . . .	37
1.11	Histogramme Dose-Volume d'un plan d'une prostate avec loge et illustration des fonctions « Max DVH » et « Min DVH ». . . . .	38
2.1	Exemple de deux faisceaux tangents dans le cas d'un traitement d'un sein gauche.	42
2.2	Exemples de la position des lames lors de la planification avec les techniques 3D-CRT, IMRT et VMAT . . . . .	42

2.3	Fusion d'images entre le CT de simulation et le CT déformé, la partie orange représente le gonflement théorique. La structure en rouge pointillé est le PTV déformé et, en trait plein, le PTV de simulation. . . . .	44
2.4	Techniques d'IMRT pour le traitement du sein. . . . .	45
2.5	Techniques de VMAT pour le traitement du sein. . . . .	45
2.6	Différents réglages possibles lors de la planification robuste. . . . .	46
2.7	Résultats obtenus pour la couverture du PTV pour les seins gauches et droits. . .	47
2.8	Doses moyennes reçues par le cœur et par le poumon ipsilatéral lors d'un traitement du sein gauche ou droit. . . . .	48
2.9	Exemple de gonflement visible sur les images du CBCT, avec en vert la partie du sein qui sort du volume de la simulation et en rose et en blanc la superposition des deux images. . . . .	49
2.10	Création de la structure BLOCK_DEFORM. . . . .	50
2.11	Illustration de la nécessité du PTV_R. . . . .	50
2.12	Les 3 sets d'images générés par Raystation pour une déformation de 1 cm en antérieur et de 1.5 cm vers la gauche. . . . .	53
2.13	Exemple d'un CBCT où le PTV (mauve) sort du volume, corrigé avec le PTVE-VAL (vert) construit de la même façon qu'un PTV sur CT. . . . .	55
2.14	Exemple de la région de rejet dans un test unilatéral (gauche) et bilatéral (droite) pour une loi normale [17]. . . . .	57
3.1	Boîtes à moustaches des volumes du PTV couverts par 47.5 Gy pour les différents plans sur le CT de simulation. . . . .	59
3.2	Indices de conformité pour l'isodose 47.5 Gy et d'homogénéité sur 95% du volume calculés par Raystation. . . . .	60
3.3	Histogrammes des doses moyennes et écarts-types pour le cœur et pour le poumon gauche. . . . .	61
3.4	Pourcentages moyens et écarts-types du volume du cœur recevant 5, 10 et 20 Gy dans les techniques 3D-CRT, IMRT, IMRTR, VMAT et VMATR. . . . .	62
3.5	DVH d'une patiente pour le poumon gauche et le cœur avec les techniques 3D-CRT, IMRTR et VMATR. . . . .	63
3.6	Unités Moniteurs en moyennes et écarts-types pour les différents plans. . . . .	63
3.7	Figures montrant la couverture du PTV dans le cas des plans robustes et non robustes avec une comparaison avec la 3D-CRT. Le rayon des cercles représente le pourcentage du volume du PTV recevant 47.5 Gy. . . . .	64
3.8	Boîtes à moustaches des PTV pour les différents plans sur le CBCT ayant la déformation la plus marquée. . . . .	65
3.9	Boîtes à moustaches des indices LOIC pour les plans VMAT et VMATR avec le seuil de mesures sur détecteur (ligne rouge). . . . .	66

# Liste des tableaux

1.1	Marges $\alpha\Sigma$ des erreurs systématiques pour différents niveaux de confiance avec des distributions gaussiennes conformées dans différentes dimensions [43]. . . . .	27
1.2	Marges additionnelles nécessaires pour la prise en compte des erreurs aléatoires pour assurer une certaine couverture sur le CTV [43]. . . . .	28
1.3	Exemples de statistiques de doses données par Raystation pour différentes régions d'intérêt dans le cas du traitement d'une prostate. . . . .	38
1.4	Exemples d'objectifs cliniques pouvant être rencontrés dans Raystation dans le cas du traitement d'une prostate. . . . .	39
2.1	Différents modes de fractionnement présents en radiothérapie. . . . .	41
2.2	Objectifs cliniques utilisés lors de la planification d'un traitement d'un sein gauche ou d'un sein droit. . . . .	47
2.3	Objectifs cliniques associés à un traitement du sein gauche en 25 fractions de 2 Gy. . . . .	51
2.4	Fonctions objectif de départ dans l'optimisation . . . . .	52
2.5	Résultats de la déformation pour différents paramétrages en cm. . . . .	53
3.1	Pourcentages moyens et écarts-types du volume du PTV recevant 47.5 Gy sur le CT de simulation. . . . .	60
3.2	Indices moyens et écarts-types pour la conformité et l'homogénéité. . . . .	60
3.3	Résultats des tests statistiques pour la dose moyenne reçue par le cœur et le poumon gauche. . . . .	62
3.4	Pourcentages moyens et écarts-types du volume du poumon gauche recevant 20 Gy. . . . .	63
3.5	Couvertures moyennes et écarts-types des différents plans évalués sur le CT déformé. . . . .	64
3.6	Couvertures moyennes et écarts-types pour la couverture du PTV des différents plans évalués sur le CBCT ayant la déformation la plus marquée. . . . .	65
3.7	Moyennes et écarts-types des indices $\gamma$ des plans VMATR. . . . .	66
3.8	Différentes observations moyennées avec écarts-types faites pour la planification d'une CMI. . . . .	67
3.9	Évaluation de la couverture en moyenne avec écarts-types sur le CT déformé et sur le CBCT avec la déformation la plus importante. . . . .	67
3.10	Moyennes avec écarts-types de la couverture du PTV sur les CT de simulation et déformés ainsi que sur les CBCT. Dose moyenne reçue par le cœur ainsi que par le poumon gauche sur le CT de simulation pour un arc délivré en 45 secondes. . . . .	68

# Liste des acronymes

<b>3D-CRT</b> 3D Conformational Radiotherapy	<b>ITV</b> Internal Target Volume
<b>AAPM</b> American Association of Physicists in Medicine	<b>LINAC</b> LINear ACcelerator
<b>ADN</b> Acide DésoxyriboNucléique	<b>LOIC</b> Leaf Offset Impact on Calculation
<b>CBCT</b> Cone Beam Computed Tomography	<b>MLC</b> MultiLeaf Collimator
<b>CCC</b> Collapsed Cone Convolution	<b>OAR</b> Organes A Risque
<b>CMI</b> Chaîne Mammaire Interne	<b>OMS</b> Organisation Mondiale de la Santé
<b>CT</b> Computed Tomography	<b>PDD</b> Percentage Depth Dose
<b>CTV</b> Clinical Target Volume	<b>PET</b> Positon Emitting Tomography
<b>DIBH</b> Deep Inspiration Breath Hold	<b>PRV</b> Previsional Risk Volume
<b>DVH</b> Dose Volume Histogram	<b>PTV</b> Planning Target Volume
<b>EUD</b> Equivalent Uniform Dose	<b>RX</b> Rayons X
<b>FOC</b> Facteur d'Ouverture du Collimateur	<b>SOBP</b> Spread Out Bragg Peak
<b>GTV</b> Gross Tumor Volume	<b>TERMA</b> Total Energy Released per unit MAss
<b>HU</b> Hounsfield Units	<b>TPS</b> Treatment Planning System
<b>ICRU</b> International Commission on Radiation Units & Measurements	<b>UM</b> Unités Moniteurs
<b>IMRT</b> Inverse Modulated Radiotherapy	<b>VMAT</b> Volumetric Modulated Arc Therapy
<b>IRM</b> Imagerie par Résonance Magnétique	

# Introduction

## I.1 Objectifs de ce travail

Qualifier quelque chose de robuste signifie que cette chose est résistante ou inébranlable [32]. La planification robuste a d'abord été implémentée en clinique en protonthérapie et arrive en photonthérapie [42]. Il s'agit d'une planification plus résistante à des changements extérieurs ou à des incertitudes. Ceci est possible grâce à un algorithme dans lequel l'impact de ces différentes incertitudes est calculé sous forme de scénarios qui permettent de rendre le plan robuste lors de l'optimisation. Le but de ce travail est d'implémenter une planification robuste dans le traitement des seins par radiothérapie. Ce projet a été divisé en trois étapes.

Premièrement, grâce aux images prises avant chaque séance de traitement (CBCT), il est possible de quantifier les déformations du sein de chaque patiente dues au gonflement qui ont lieu et face auxquelles la robustesse est voulue. Deuxièmement, il s'agit de déterminer comment le logiciel Raystation peut tenir compte d'un gonflement simulé du sein lors de la planification robuste d'un traitement de radiothérapie. Cette planification robuste sera utilisée pour des plans IMRT et VMAT. Dans un premier temps, les résultats seront comparés sur le CT de simulation avec des plans non robustes. Les couvertures des cibles ainsi que les doses délivrées aux organes autour seront comparées aux plans non robustes et permettront de dire si la planification robuste n'est pas néfaste pour la dosimétrie. Ensuite, la robustesse des différents plans au niveau de la couverture des cibles sera testée face à des seins déformés par un gonflement. Ceci peut être fait avec une image simulée ou avec les images qui ont été prises avant le traitement. Troisièmement, la planification robuste est appliquée à deux cas particuliers : les traitements avec irradiation de la chaîne mammaire interne et les traitements en inspiration bloquée.

Dans la première partie de ce travail, quelques statistiques sur le cancer et en particulier sur le cancer du sein seront présentées. Ensuite, des notions plus théoriques sur la radiothérapie seront exposées, notamment par rapport aux différentes modalités et techniques de radiothérapie ainsi que les étapes nécessaires pour pouvoir la délivrer. Lors de la revue du parcours du patient, une attention particulière aux planifications robuste ou non robuste sera donnée. Pour finir les notions théoriques, les techniques d'évaluation de deux plans seront présentées.

## I.2 Le cancer

Un cancer est la conséquence d'une cellule ayant subi une mutation. Cette mutation engendre une augmentation importante de l'activité mitotique. La cellule se divise de façon incontrôlée et va former une masse de cellules qu'on appelle tumeur. Cette multiplication incontrôlée pose particulièrement problème lorsque les tissus environnants sont envahis. Lorsque les cellules sont dispersées par la circulation sanguine, elles auront la possibilité de former des tumeurs secondaires ou métastases. Cette étape rend le traitement particulièrement compliqué.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2020, le cancer a été la cause du décès de 10 millions de personnes. Il fait donc partie d'une des principales causes de mortalité dans le monde [16]. La figure I.1 reprend la mortalité et l'incidence des différents cancers dans le monde. Chez les femmes, le cancer du sein est le premier en termes d'incidence (24.5%) et de mortalité (15.5%).

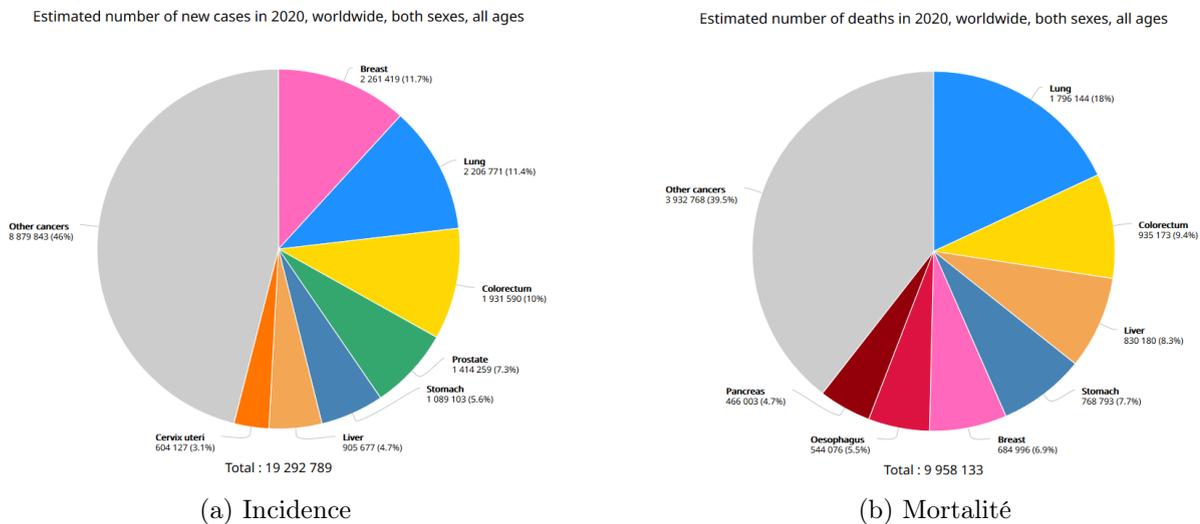


FIGURE I.1 – Diagrammes circulaires de l'incidence et de la mortalité des cancers dans le monde en 2020 [16].

De nos jours, le cancer est soigné au moyen de chirurgie, de chimiothérapie, d'immunothérapie, d'hormonothérapie et de radiothérapie. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements qui ont pour but d'assurer le contrôle local. C'est-à-dire l'endroit où la tumeur se situe. Les autres techniques sont des traitements systémiques sur l'ensemble de l'organisme. Les différentes techniques sont souvent combinées. La radiothérapie est utilisée pour traiter 50% des patients atteints du cancer.

### I.2.1 Le cancer du sein

Le cancer du sein apparaît dans 85% des cas dans les cellules tapissant les canaux galactophores et pour les 15% restant dans les cellules des lobules du tissu glandulaire du sein (figure I.2) [34]. Aucun symptôme n'est en général perçu à ce stade. On parle de carcinome in situ au

stade 0. Lorsque des cellules cancéreuses sont drainées par la circulation lymphatique, elles se répandent d'abord dans les ganglions et ensuite dans la circulation sanguine. Les cellules de la tumeur primaire se répandent et forment des tumeurs métastatiques qui peuvent induire la mort de la patiente en fonction de leur localisation. La stadification se fait au moyen du système TNM [1] où le T dépend de la tumeur, le N des ganglions et le M des métastases.

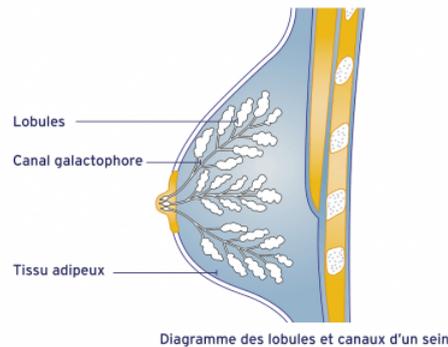


FIGURE I.2 – Anatomie d'un sein montrant les canaux galactophores et les lobules [4].

Le cancer du sein est le plus répandu chez les femmes et figure dans les cancers les plus fréquents [15]. En effet, une femme sur 8 devra combattre cette maladie au cours de sa vie. Lorsque le dépistage d'un cancer se fait relativement tôt, les chances de guérison sont meilleures et on a recours à des traitements moins agressifs. Dans le cas du cancer du sein, un programme de screening européen a permis un dépistage précoce de la pathologie. Le stade du cancer est donc moins avancé et les chances de survie sont plus élevées grâce à des traitements plus adaptés.

En 2020, selon l'OMS [34], 2.3 millions de femmes ont été diagnostiquées d'un cancer du sein et 685 000 en sont décédées mondialement. De plus, l'OMS conclut, grâce à un recensement sur 5 ans, qu'il s'agit désormais du cancer le plus répandu dans le monde. En 2019, en Belgique, selon le registre du cancer [31], 10 962 femmes ont été atteintes par la pathologie. Ce nombre en fait le cancer le plus récurrent en Belgique. Selon StatBel [40], 2214 femmes sont décédées du cancer du sein en 2018.

Le cancer du sein apparaît chez les femmes en très grande majorité. Il est notamment plus présent avec l'âge et pour presque la moitié des cas aucun autre facteur de risque n'est présent [34]. Cependant, différents facteurs augmentent la probabilité de développer la maladie comme l'âge, l'obésité, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux et gynécologiques, l'exposition aux radiations, la consommation de tabac et les traitements hormonaux [34]. Les premiers symptômes pouvant indiquer la présence d'un cancer du sein sont sensibles ou visibles par la personne même. Il peut s'agir d'une masse ou d'un gonflement dans le sein ou sous l'aisselle, de la desquamation ou rougeur du mamelon, d'un creux à la surface de la peau, du liquide sortant du mamelon, d'une sensation d'inflammation, d'une blessure ne cicatrisant pas ainsi que de douleurs dans le sein [30]. Si c'est le cas, il est nécessaire de consulter un médecin et des examens complémentaires peuvent être prescrits. Il s'agit de mammographie, d'examen par résonance magnétique, de biopsie, etc.



# Chapitre 1

## Notions théoriques

### 1.1 Radiothérapie

La radiothérapie est une technique de traitement localisé qui utilise les effets néfastes des rayonnements afin de traiter des pathologies. Ces rayonnements ont pour but de créer, sur toutes les cellules, des dommages au niveau des molécules d'Acide DésoxyriboNucléique (ADN). Les dommages induits par les radiations ionisantes sont des cassures simples et doubles brins, des pertes de base, des modifications de base et des dimérisations (figure 1.1). A la suite de ces dommages, la cellule entame des processus de réparation de l'ADN. La réparation peut être correcte, avec des altérations génétiques ou mal effectuée. Lors d'altérations génétiques, la cellule peut muter et engendrer des cancers secondaires. En cas de mauvaise réparation, la cellule se met en arrêt cellulaire ou mitotique, elle peut également enclencher l'apoptose. L'utilisation de la radiothérapie se fait en particulier pour induire ces derniers effets sur les cellules cancéreuses. Lors d'une irradiation, le but est donc de toucher au maximum les cellules malades tout en épargnant le plus possible les tissus sains situés autour de la tumeur. Différents facteurs peuvent augmenter l'effet des rayons sur la cible. Ils peuvent être de nature radiobiologique en jouant sur le fractionnement et sur l'oxygénation. En effet, les cellules saines ont une meilleure capacité de réparation que les cellules tumorales. De plus, la formation de radicaux libres qui vont endommager l'ADN est favorisée dans un milieu oxygéné. Ils peuvent également être de nature physique. C'est-à-dire qu'ils sont liés au type de particules et à la conformation du faisceau de particules.

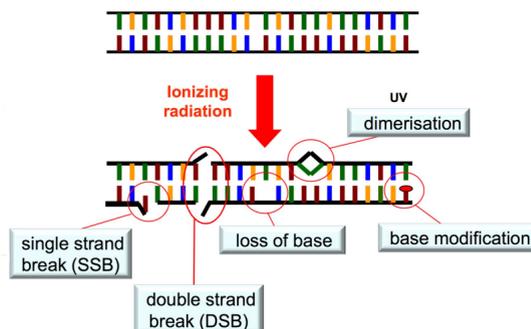


FIGURE 1.1 – Illustration des dommages induits par des radiations ionisantes sur l'ADN [10].

En ce qui concerne les rayons, ils peuvent être administrés soit par l'extérieur du patient, soit par l'intérieur. On parlera respectivement de radiothérapie externe et interne. La nature physique du rayonnement peut être de nature électromagnétique (photons) ou corpusculaire (électrons, protons ou noyaux lourds). En radiothérapie, les radiations dont l'effet clinique est recherché, sont les photons, les électrons et les protons.

### 1.1.1 Curiethérapie

La radiothérapie interne, curiethérapie ou encore brachythérapie est une technique où les sources de rayonnements sont insérées à proximité immédiate de la tumeur. Auparavant, il s'agissait du moyen le plus fréquent pour administrer le traitement. Actuellement, cette technique interne est la moins utilisée. En effet, il s'agit d'une technique plus invasive qui va demander une hospitalisation du patient. De plus, cette technique utilise des composés ayant des débits de doses importants qui augmentent le risque d'accident. En ce qui concerne son fonctionnement, les sources sont placées de façon définitive ou non dans le corps. Les sources sont des radio-isotopes instables qui, au cours de leurs désintégrations radioactives, vont émettre un rayonnement d'une certaine énergie. Il s'agit alors de photons ou d'électrons (désintégrations  $\gamma$  ou  $\beta^-$ ). Les autres rayons sont en général bloqués par le matériau enveloppant la source. Le type de traitement est établi en fonction de la localisation des sources dans l'organisme du patient (endocavitaire, intravasculaire et intraluminale) ainsi que du débit de doses des radio-isotopes (bas, moyen, haut et pulsé). Le placement de ces sources doit se faire de façon optimale par rapport à la tumeur et aux tissus environnants.

Bien que l'on parle de radiothérapie interne, il faut noter que cette technique est en réalité considérée comme externe. En effet, les sources sont encapsulées dans des coques généralement en titane, ce qui leur confère une certaine rigidité. Le matériau radioactif n'est donc pas en contact direct avec les tissus. Lorsque les radio-isotopes sont en contact direct avec les tissus, on parle de radiothérapie métabolique. Ceci est alors du ressort de la médecine nucléaire, car elle agit directement sur les propriétés biologiques d'un traceur marqué d'un isotope radioactif. Le marqueur et le traceur peuvent être le même élément comme dans le cas de l'iode qui est utilisé dans les traitements de cancer de la thyroïde.

### 1.1.2 Radiothérapie externe

La radiothérapie externe consiste à utiliser des rayons dont la source se situe à l'extérieur du patient. Ceci implique qu'il est nécessaire d'utiliser des particules qui ont la capacité de traverser les différentes couches de tissu. Les faisceaux ayant cette propriété sont les photons et les protons. Les électrons sont délivrés de manière externe, mais ils ont un pouvoir de pénétration moindre par rapport aux deux autres particules.

## Photons

Les photons proviennent de différentes sources. Ils peuvent être le résultat d'un noyau instable qui, lors de son réarrangement nucléaire, émet des photons d'une énergie spécifique à cet élément. On parle alors de photons  $\gamma$ . On les retrouve souvent dans les machines de traitement ayant comme source une pastille de cobalt 60 ( $^{60}\text{Co}$ ) qui émet un photon de 1.17 MeV et un de 1.33 MeV. Ce type de machine a été remplacée par les LINear ACcelerator (LINAC), plus polyvalents, mais il existe encore des machines utilisant cette source de photons comme le Gamma Knife (*Elekta*, Stockholm, Suède).

Le second moyen d'obtenir des photons est d'accélérer des électrons sous une certaine différence de potentiel et de les faire rentrer en collision avec une cible de nombre atomique élevé, généralement il s'agit de tungstène ( $Z=74$ ). Les photons, une fois produits, se nomment Rayons X (RX). Ils ont été découverts par Wilhelm Röntgen en 1895. Le spectre de photons émis est le résultat de l'interaction des électrons avec les noyaux du matériau de la cible. On parle de rayonnement de freinage (bremsstrahlung). En effet, lorsque les électrons arrivent dans le champ électrique de noyaux chargés positivement, ils sont ralentis et émettent ce rayonnement caractéristique. Ce champ est d'autant plus important lorsque le numéro atomique augmente. Lorsque l'on parle d'une énergie pour ce genre de spectre, il est commun d'utiliser l'unité du mégavolt (MV). Cependant, il s'agit là d'un abus du langage. En effet, il faut comprendre qu'il s'agit de la différence de potentiel responsable de l'accélération des électrons et qui, après interaction avec la cible, génère un spectre de photons dont l'énergie maximale (MeV) correspond à l'énergie d'accélération des électrons.

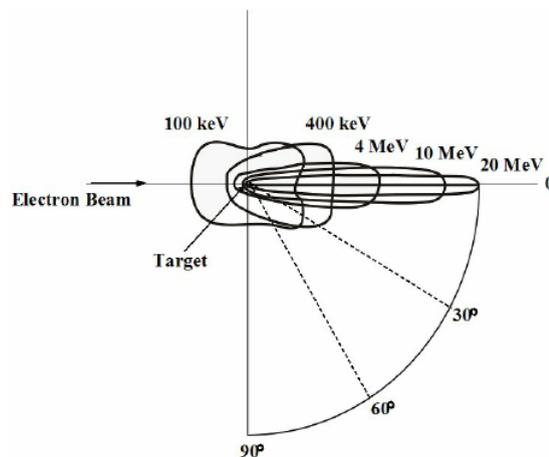


FIGURE 1.2 – Schéma de la direction préférentielle du rayonnement de freinage après une cible pour différentes énergies [14].

Le développement de la technique photon est notamment dû au LINAC. Il s'agit d'un accélérateur linéaire monté sur un bras, également appelé gantry, qui peut tourner autour du patient et qui est équipé d'un système de collimation permettant de délimiter la forme du faisceau (figure 1.3). La cavité accélératrice est composée d'une succession de cavités au sein desquelles règne une

onde de radiofréquence [36]. Ce type d'accélérateur peut accélérer des électrons et d'autres particules plus lourdes. En radiothérapie, l'utilité principale des LINAC est d'accélérer des électrons vers une cible ou non. Lorsque les électrons atteignent la cible, ils sont émis préférentiellement vers l'avant. En radiologie, la direction préférentielle est plus inclinée (figure 1.2), ceci est dû à l'énergie plus importante des électrons en radiothérapie qui est de l'ordre du MeV contre la centaine de keV en radiologie. Il est également possible de garder le faisceau d'électrons, ceci a son utilité pour des traitements en surface du patient. La longueur de la section accélératrice peut varier en fonction de la place disponible dans le reste de la machine. L'énergie maximale disponible dépendra de la taille de cette section.

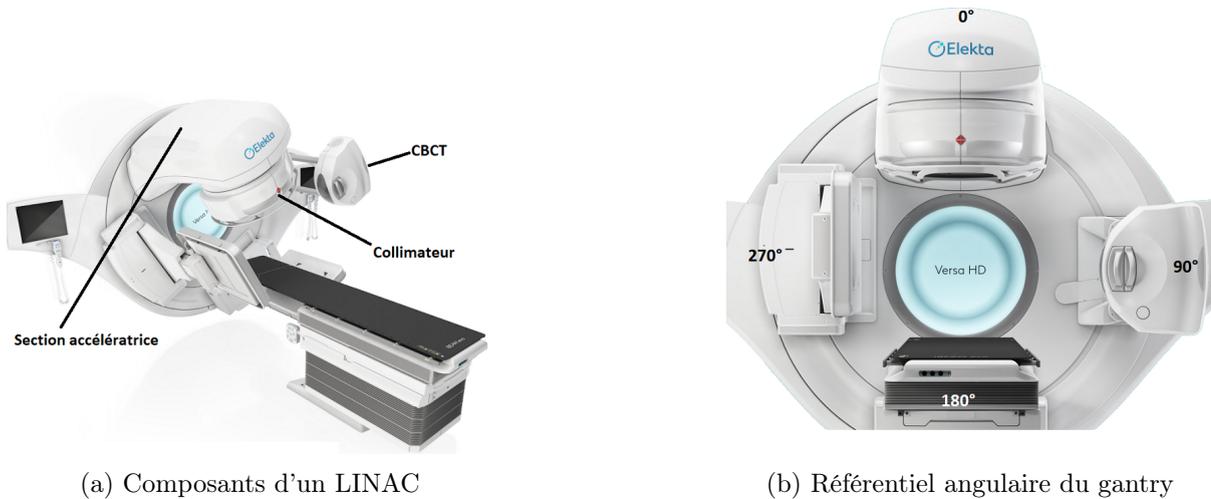


FIGURE 1.3 – Exemple d'un LINAC dans le cas d'un VERSA HD™ de chez Elekta [11].

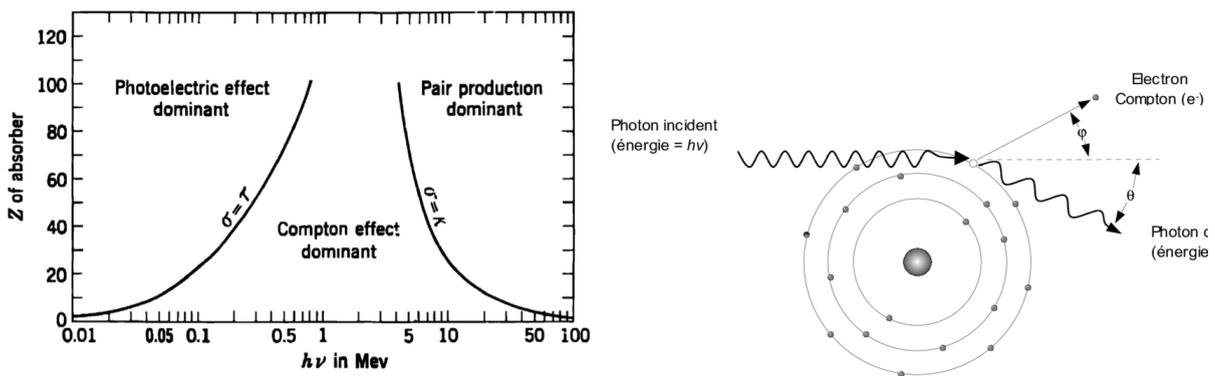
Les photons sont considérés comme indirectement ionisants. C'est-à-dire qu'il s'agit d'électrons secondaires générés qui vont ioniser la matière lors de l'interaction. L'interaction dominante dépend de l'énergie ( $h\nu$ ) et du matériau ( $Z$ ) :

- Effet photoélectrique : le photon va éjecter un électron atomique en lui cédant une partie de son énergie. La section efficace est en  $\sigma_{PE} \propto \frac{Z^4}{(h\nu)^3}$  parfois suivi d'un photon de fluorescence ou d'un électron Auger. L'électron Auger est un électron atomique éjecté par le photon de fluorescence.
- Diffusion Rayleigh : le photon est diffusé sans changement d'énergie. La section efficace est en  $\sigma_{Ray} \propto \frac{Z^2}{(h\nu)^2}$ .
- Diffusion Compton : le photon est diffusé d'un certain angle avec éjection d'un électron. La section efficace est en  $\sigma_{Compton} \propto \frac{1}{h\nu}$ . Cet effet est donc proportionnel au nombre d'électrons qui constitue la matière et donc à la densité électronique. Le photon dévié peut avoir suffisamment d'énergie pour interagir de nouveau.
- Création de paires : le photon va générer un électron et un positron qui s'annihilera avec un électron une fois toute son énergie perdue. La création de paires peut être de nature nucléaire  $\sigma_{PairesN} \propto Z^2$  ou de nature électronique  $\sigma_{PairesE} \propto Z$ .

- Effet photonucléaire : lorsque le photon a suffisamment d'énergie ( $>10$  MeV), il peut engendrer une réaction nucléaire et produire des particules secondaires (surtout des protons et des neutrons pour les énergies utilisées en radiothérapie) ainsi qu'activer des matériaux. La section efficace est en  $\sigma_{Photonucl} \propto ZA$ , A représente la masse atomique.

En radiothérapie, on se situe essentiellement avec des photons dont l'énergie produit de la diffusion Compton. De plus, les photons interagissent très peu avec la matière en comparaison avec des particules chargées comme les protons par exemple. Pour décrire l'énergie transmise à la matière ou la dose, le Gray (Gy) est utilisé. Il représente l'énergie absorbée (J) par unité de masse (kg). On a donc :

$$1 Gy = 1 J/kg$$



(a) Graphe représentant l'interaction principale en fonction du numéro atomique du matériau et de l'énergie d'un photon [12]. (b) Schéma reprenant le principe de la diffusion Compton, prédominante dans les énergies de la radiothérapie [3].

FIGURE 1.4 – Schémas montrant les différentes interactions qu'un photon peut induire dans la matière et représentant le cas de la diffusion Compton.

## Protons

La radiothérapie externe à base de protons est une technique qui s'est développée plus tardivement en clinique en comparaison avec la photonthérapie. Afin de produire un faisceau de haute énergie, les protons doivent être accélérés. Cela se fait au moyen d'un cyclotron ou d'un synchrotron qui permettent de céder une énergie suffisante aux particules. La différence entre les deux types d'accélérateurs est la méthode d'accélération. Dans un cyclotron, les particules sont accélérées dans une section entre deux aimants qui courbent la trajectoire de la particule. L'accélération vient d'un champ électrique alternatif entre ces deux aimants. Dans un synchrotron, les particules sont accélérées sur une même trajectoire et le champ magnétique varie afin de maintenir les particules sur cette trajectoire. Dans le milieu hospitalier, les cyclotrons sont couramment utilisés pour la production des faisceaux de protons et également de composés radio-pharmaceutiques. Cependant, cette modalité requiert des blindages plus importants et des salles de traitements adaptées au vu des particules secondaires générées. De plus, le bras permettant de délivrer le traitement est d'une taille importante ce qui est plus contraignant lors de la construc-

tion de bunkers. En utilisation clinique, les protons ont une énergie de l'ordre de 70 à 250 MeV. Les protons n'ayant pas l'énergie requise sont déviés par des champs électromagnétiques [26].

L'utilisation des protons afin d'irradier des tissus malades a comme bénéfice de donner une dose plus faible aux organes et aux tissus sains autour de la tumeur, en particulier ceux se situant juste derrière celle-ci. Cette répartition plus faible de la dose externe est due aux mécanismes d'interactions des protons avec la matière. Les principaux moyens d'interactions pour des énergies utilisées en clinique sont les :

- Collisions inélastiques avec les électrons : le proton rentre en collision avec un électron, celui-ci peut être éjecté et donner un rayon  $\Delta$ , il s'agit d'un électron ayant suffisamment d'énergie pour ioniser de la matière plus loin. L'effet principal sur le proton est de le ralentir.
- Collisions élastiques : elles peuvent avoir lieu avec le noyau ou les électrons. Dans le cas d'une collision élastique avec un noyau d'hydrogène, une quantité importante d'énergie peut être cédée. Ceci est la cause principale de la diffusion des protons dans la matière.
- Réactions nucléaires : un proton peut générer une réaction qui va donner des particules secondaires (neutrons, protons, particule  $\alpha$ , deutéron, photon  $\gamma$  et autres produits de fission). L'effet principal sur le faisceau est un build up au début et une atténuation de la fluence.

Un faisceau de protons entrant dans la matière est donc d'abord ralenti principalement par des collisions inélastiques coulombiennes. Au cours de cette décélération, il dépose peu d'énergie dans le milieu traversé. La profondeur de matière traversée dépendra de l'énergie initiale du proton quittant l'accélérateur. Une fois ralenti, il interagira fortement avec son milieu ce qui donnera un pic de Bragg comme sur la figure 1.5. Ce dernier a été découvert par William Henry Bragg en 1903. Au-delà de ce pic, le gradient de doses est très important et la quantité de doses déposées diminue fortement. En thérapie, plusieurs énergies de protons sont utilisées afin d'avoir un spectre composé de différents pics de Bragg. On parle de Spread Out Bragg Peak (SOBP) qui permet de mieux couvrir le volume tumoral, car le pic de Bragg forme désormais un plateau (figure 1.5).

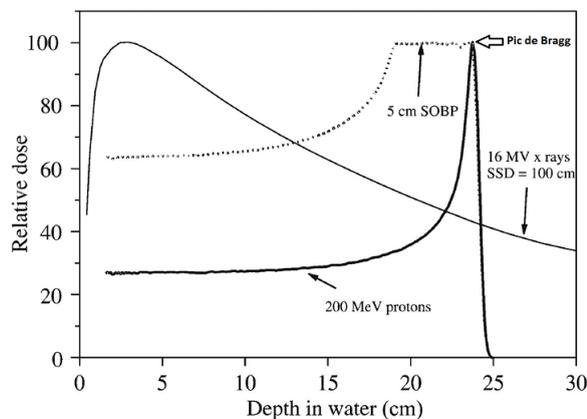


FIGURE 1.5 – Comparaison d’un rendement en profondeur d’un faisceau de photons de 16 MV et d’un faisceau de protons de 200 MeV. Les pointillés représentent le cas d’un SOBP qui est le résultat de pics de Bragg d’énergies différentes mis ensemble [26].

## 1.2 Modélisation d’un faisceau d’irradiation

Afin de pouvoir planifier un traitement, il est nécessaire de connaître les caractéristiques physiques des machines de traitements utilisées qui serviront de référence. Ces différentes mesures se font au moyen d’une cuve à eau. En effet, le corps humain étant constitué en grande partie d’eau, c’est dans ce milieu que la dose sera la plus proche de celle du corps. Les mesures peuvent être faites avec différents détecteurs, ce choix dépendra des conditions de la mesure. Dans ce travail, les mesures présentées sont celles pour la quantification d’un faisceau de photons.

Les rendements en profondeur (Percentage Depth Dose (PDD)) sont une mesure de la dose délivrée en fonction de la profondeur du détecteur dans l’eau. Ils permettent de décrire l’évolution du faisceau lorsque l’épaisseur de matériaux traversée augmente. En plus de cette mesure, les profils crossline et inline du faisceau permettent de décrire les champs à différentes profondeurs. Les rendements en profondeur doivent être faits pour chaque taille de champs, car elle a une influence sur la dose déposée. En général, les doses sont normalisées avec la dose maximum comme lors de la représentation graphique de la figure 1.5.

Le Facteur d’Ouverture du Collimateur (FOC) est une correction qui est introduite pour prendre en compte les changements liés à la taille des champs. Ils mesurent l’influence de la taille de champs sur la dose par rapport à une condition précise. En radiothérapie, pour un régime photon, cette condition précise se fait avec les différents paramètres suivants : la distance entre la source et le détecteur est de 100 cm et celui-ci est placé sous 10 cm d’eau dans un champ de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , on y mesure également la dose absolue. Cette dernière est mesurée avec une chambre de référence, 100 Unités Moniteurs (UM) doivent valoir 100 cGy. Le FOC est le rapport entre les doses pour une taille de champs et ces conditions.

### 1.3 Algorithmes de calcul de doses

L'algorithme de calcul de doses idéal serait celui qui donne la dose exacte reçue par un patient en chaque point. Ceci a pour but principal de réduire l'incertitude dosimétrique lors de l'évaluation du plan de traitement. Il est également nécessaire que ce genre d'algorithme soit relativement rapide afin d'être utilisé en clinique. En pratique, il y a un compromis entre la vitesse de calcul et la précision de ce calcul.

Les méthodes basées sur les techniques de Monte-Carlo sont considérées comme les plus précises à ce jour [6]. Les algorithmes de Monte-Carlo utilisent des processus stochastiques afin de résoudre des problèmes numériques pour lesquels il n'existe pas de solution analytique [44]. Ils ont été fortement développés par John Von Neumann et Stanislaw Ulam afin de décrire le déplacement de particules lors de réactions nucléaires. Chaque particule est simulée en utilisant la physique de l'atténuation ou de l'interaction en fonction de la nature même de la particule. L'histoire de chaque particule est déterminée à partir de la génération de nombres aléatoires. La distribution de doses finale est alors obtenue en sommant le résultat de chaque histoire pour des millions de particules. Pour obtenir des résultats précis, il est nécessaire, pour ce type d'algorithme, de générer un grand nombre de particules, ce qui rend leur utilisation longue. Ce type d'algorithme est utilisé cliniquement dans le cas de la modélisation de faisceaux de protons et d'électrons. En ce qui concerne les photons, d'autres modèles plus simples et plus rapides sont couramment utilisés.

Les modèles de Collapsed Cone et de Pencil Beam utilisés pour les photons sont implémentés dans beaucoup de logiciels de planification de traitement (Treatment Planning System (TPS)). Il regroupe les informations du patient nécessaires pour le calcul et les différents modèles mesurés (section 1.2). Le Collapsed Cone et le Pencil Beam sont des algorithmes de convolution/superposition de type « model-based ». Ils utilisent tous les deux comme concepts de base la notion de Total Energy Released per unit MAass (TERMA) et de kernel de déposition d'énergie. Le TERMA va donner l'énergie qui est cédée à une masse de matière en tenant compte du rayonnement diffusé. Les photons qui ont perdu leur énergie l'ont transférée et confinée dans des volumes restreints. Le kernel représente la fraction complète de la distribution d'énergie autour d'un faisceau élémentaire dans la géométrie du patient. C'est-à-dire qu'il donne la distribution de la dose engendrée par les électrons secondaires dont l'énergie permet d'aller créer des ionisations dans des volumes plus éloignés [7]. Il y a donc une séparation entre la partie venant de la particule primaire et celle venant des particules secondaires [44]. Dans un modèle parfait, où tous les kernels du patient seraient identiques sur l'ensemble du volume, la convolution des kernels et des TERMA rendrait la dose estimée. Cependant, la réalité implique un faisceau polyénergétique et des hétérogénéités dans l'ensemble du patient et la convolution devient une superposition. En gardant ces différentes données, le nombre d'opérations à faire est trop important, des simplifications ont donc dû être introduites. Le Pencil Beam est une simplification des kernels en estimant qu'ils forment une ligne depuis le premier kernel d'interaction afin d'accélérer le temps de cal-

cul. Cette simplification a pour conséquence que les diffusions latérales ne sont pas correctement prises en compte. Cela pose particulièrement problème dans des milieux hétérogènes où le parcours moyen des électrons secondaires est beaucoup plus grand, ce problème est souvent présent dans les directions transversales au kernel d'interaction. Le Collapsed Cone corrige ces incertitudes en discrétisant les kernels d'interaction en différents cônes. Il discrétise donc l'ensemble du volume du kernel en différents cônes facilitant ainsi le calcul. Il permet de mieux prendre en compte la diffusion latérale des électrons secondaires.

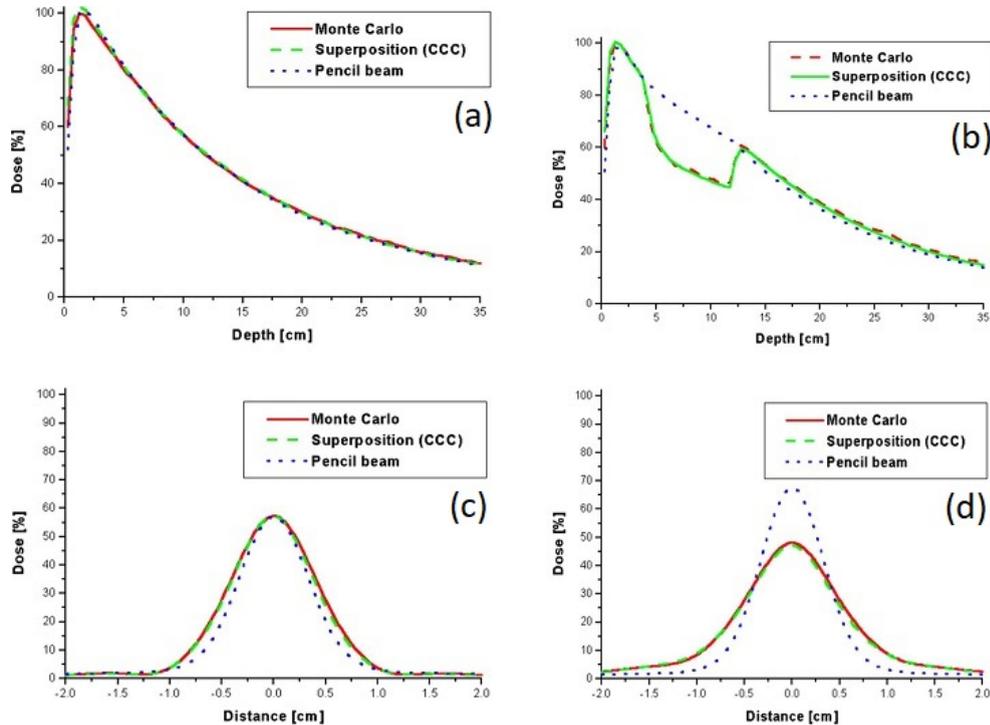


FIGURE 1.6 – Comparaison entre les algorithmes de Monte-Carlo, de Collapsed Cone Convolution (CCC) et de Pencil Beam au niveau de la taille de champ (c, d) et du rendement en profondeur (a, b) lors de la présence d'un milieu hétérogène ou non [19].

## 1.4 Parcours du patient en radiothérapie

### 1.4.1 Simulation

Les données acquises et nécessaires à la planification sont recueillies au moyen d'une simulation tomographique sur scanner CT (Computed Tomography). Les patients vont passer au travers d'un scanner. Celui-ci reconstruit le volume du patient et ses différents organes. Un scanner CT utilise les projections de l'atténuation par les différents organes d'un faisceau de rayons X tout en décrivant une spirale autour du patient suite au mouvement du lit. A partir de ces différentes projections, il peut reconstruire des volumes à 3 dimensions. Afin de caractériser cette atténuation, des unités Hounsfield (Hounsfield Units (HU)) ont été définies. Elles sont une transformation linéaire des coefficients d'atténuation d'un milieu ( $\mu_{tissu}$ ) avec celui de l'eau

( $\mu_{eau}$ ) [22]. On a :

$$HU = 1000 \times \frac{\mu_{tissu} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}}$$

Ces unités Hounsfield sont dépendantes de la différence de potentiel utilisée par le CT pour faire les images. En fonction de l'énergie des photons, l'interaction physique varie dans la matière. On utilise des courbes de densité électronique qui permettent de mettre en relation les unités Hounsfield et les masses volumiques qui sont utilisées dans les algorithmes de calcul de doses.

En plus d'un scanner CT, il est possible de recalibrer les images d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou d'un Positron Emitting Tomography (PET) sur les images du CT. Les images obtenues au moyen de ces deux autres techniques apportent des informations métaboliques (PET) ou plus de précisions (IRM) aux images anatomiques du CT. Elles sont utiles dans la définition avec exactitude des différents volumes à identifier.

#### 1.4.2 Définition des différents volumes utilisés en radiothérapie

Sur les images obtenues en simulation, différents volumes sont identifiés. Cette étape est réalisée par un radiothérapeute. Les différents volumes sont définis dans les rapports 50 [21] et 62 [20] de l'International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU). Ils vont du volume tumoral en lui-même aux organes sains à protéger aux alentours.

- Gross Target Volume (GTV) représente le volume tumoral connu et visible sur les images du scanner, de l'IRM ou lors d'un examen visuel. Ce volume n'est pas présent dans tous les traitements. En effet, il se peut que la tumeur ne soit pas visible ou que celle-ci ait été retirée lors d'une intervention chirurgicale. On traite alors respectivement l'organe entier ou la cavité chirurgicale. Cette cavité peut être rendue visible grâce à des clips visibles sur les images de simulation.
- Clinical Target Volume (CTV) tient compte des extensions microscopiques de la tumeur pouvant exister. Dans ce volume, il est très probable de trouver des cellules cancéreuses non visibles par les différentes méthodes d'imagerie. Cette marge est obtenue au moyen d'études de coupes histologiques. La distance entre la tumeur et les cellules éloignées est déterminée pour un pourcentage de la population. Elle peut également être obtenue grâce à des résultats qui ont été probants en clinique. Le CTV dépend également du type de tumeur. Il peut varier en fonction des organes situés autour de la tumeur, par exemple si un certain type de cellules tumorales ne peuvent pas envahir des structures osseuses, alors les os seront une limite du CTV.
- Internal Target Volume (ITV) prend en compte les variations de la position du CTV en fonction de mouvements tels que la respiration.
- Planning Target Volume (PTV) correspond à une marge supplémentaire introduite afin de prendre en compte les erreurs aléatoires et systématiques. Lors de la réalisation du plan de

traitement, le planificateur cherche à couvrir au moins 95% du volume avec 95% de la dose prescrite.

Ces différents volumes correspondent au volume traité. Le volume irradié reprend également tous les tissus recevant une dose. Dans ce volume, on retrouve les tissus sains et les Organes A Risque (OAR). Le but est de les protéger des effets des rayonnements. En fonction du type de tissus et de sa capacité de réparation, une dose déterminée peut être reçue. Les organes en série sont constitués d'unités fonctionnelles qui doivent toutes être préservées afin de garantir la fonction de l'organe. La dose maximale est alors à contrôler sur chaque unité. Les organes en parallèle sont constitués d'unités fonctionnelles qui assurent la fonction de l'organe tant qu'un certain nombre d'unités sont préservées. Le contrôle de la dose moyenne sur l'organe permet d'assurer sa fonction. Finalement, le volume à risque prévisionnel (Previsional Risk Volume (PRV)) reprend les déplacements possibles des OAR dans le volume cible.

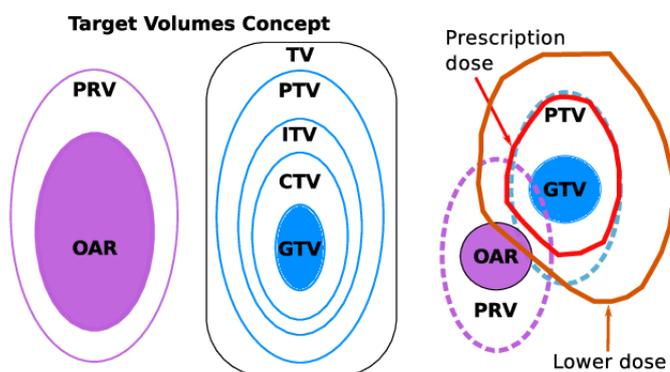


FIGURE 1.7 – Illustration de la disposition des différents volumes [35].

### Définition du Planning Target Volume

Le PTV ou volume cible prévisionnel est une zone qui a pour but de quantifier les différences pouvant avoir lieu entre le plan de traitement théorique et le plan tel qu'il sera délivré dans la salle de traitement. Sa définition est nécessaire afin de prendre en compte de nombreuses incertitudes qui dégradent la dose reçue par le volume cible. Il peut notamment s'agir de mouvements du patient, de mouvements d'organes internes, de limitations mécaniques de la machine de traitement, d'incertitudes de calcul dosimétrique, etc. Il s'agit d'une marge supplémentaire autour du CTV dans toutes les directions. Cette marge permet d'assurer que la couverture du CTV soit assurée. Le PTV est donc un volume purement géométrique [29].

Ensuite, en ce qui concerne le formalisme de Marcel Van Herk [43], il s'agit d'une méthode statistique utilisée pour construire le PTV. Dans celui-ci, cette marge a pour but de couvrir les erreurs géométriques qui ont lieu lors d'un traitement. Elles peuvent être de deux natures différentes :

- Les erreurs aléatoires : elles sont dues à des variations de la position du patient et de la

position des organes internes. Elles vont se produire de façon aléatoire entre chaque fraction délivrée. Elles ont pour effet de flouter la distribution de doses finale.

- Les erreurs systématiques : elles sont dues au fait que les images utilisées afin de planifier un traitement sont faites à un instant donné. Cet instant précis peut ne pas représenter au mieux la réalité. Ces erreurs ont lieu sur chaque fraction de la même façon. Elles ont pour effet de déplacer la distribution de doses. Dès lors, des zones de volume cible ne reçoivent aucune dose.

Afin de définir de façon plus précise le PTV, il est nécessaire de repartir du CTV. Pour décrire le CTV et ses mouvements, il peut être considéré comme ponctuel [43]. Une fonction temporelle  $\mathbf{M}(\mathbf{t})$  permet de décrire la variation de la position du CTV au cours du temps. Le système de coordonnées est choisi de telle façon que, sur une longue période de temps, la valeur moyenne de  $\mathbf{M}(\mathbf{t})$  vaut zéro.

Les erreurs systématiques pour un patient commencent dès l'étape de la simulation. Le placement des points laser va introduire une erreur  $\mathbf{s}_0$  durant tout le traitement. Les points laser sont des tatouages permettant de replacer le patient à chaque fraction. De plus, le scanner prend des images de la position à un instant donné sans prendre en compte le mouvement possible des organes. Le CTV est donc dans une position  $\mathbf{M}(\mathbf{0})$ . Cette structure étant définie lors du contourage, une erreur  $\mathbf{d}$  est également commise lors de cette étape. Au final, on peut introduire  $\mathbf{x}_d$  qui représente le déplacement du CTV par rapport à sa valeur moyenne et qui vaut :

$$\mathbf{x}_d = \mathbf{M}(\mathbf{0}) + \mathbf{s}_0 + \mathbf{d}$$

Cette formule est valable pour un seul patient. Dans le cas d'une cohorte de patients, Van Herk considère que les variables précédentes sont stochastiques, les variances seront alors utilisées et s'additionneront [43].

La prochaine étape est de calculer la dose à prévoir sur le centre du CTV en prenant en compte les différents déplacements pour les erreurs systématiques. On a donc comme distribution de doses planifiée,  $D_{plan}$  :

$$D_{plan}(\mathbf{x}) = \mathbf{D}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_d)$$

où  $D(\mathbf{x})$  est une fonction décrivant la distribution de doses idéale autour de l'origine [43]. De façon similaire, il est possible de décrire l'implémentation des erreurs aléatoires. Ces erreurs sont dues aux mouvements des organes et de la mise en place du patient. Elles varient de jour en jour et ont pour effet de flouter la distribution de doses.

A partir d'histogrammes de la population, Van Herk [43] construit des marges pour les traitements. Il est nécessaire de définir un objectif pour cela, ce dernier est choisi afin que 90% de la population de patients reçoive au minimum 95% de la dose prescrite sur le CTV. Dans ce formalisme, la cohorte de patients est considérée comme homogène. Cette condition dépendra du

médecin et des études de réponses radiobiologiques de différents types de tissus.

Ensuite, à partir des erreurs systématiques, une marge permettant de couvrir 90% de la population est ajoutée. En effet, les erreurs systématiques sont celles qui ont le plus d'influence sur le nombre de patients couverts. Pour ce faire, il introduit l'ellipsoïde de rayon vectoriel  $\alpha\Sigma$ . Dans le cas d'une distribution de doses purement sphériques, cet ellipsoïde sera également une sphère.  $\Sigma$  est défini tel que :

$$\Sigma^2 = \Sigma_m^2 + \Sigma_s^2 + \Sigma_d^2$$

Les  $\Sigma_i^2$  représentent les écarts-types des erreurs systématiques dues à la préparation des patients décrites plus haut. Les  $\Sigma_i^2$  sont des grandeurs vectorielles et peuvent donc prendre en compte des erreurs dans les trois directions de l'espace. La valeur de  $\alpha$  est trouvée à partir d'une fonction de densité gaussienne et vaut pour un intervalle de confiance de 90%, 2.5 en 3D. On utilise une fonction de densité gaussienne à 3 dimensions, car on considère que la collimation se fait en 3D.

Intervalle de confiance (% de patients)	Erreurs systématiques		
	1D	2D	3D
80	1.28 $\Sigma$	1.79 $\Sigma$	2.16 $\Sigma$
85	1.44 $\Sigma$	1.95 $\Sigma$	2.31 $\Sigma$
90	1.64 $\Sigma$	2.15 $\Sigma$	2.50 $\Sigma$
95	1.96 $\Sigma$	2.45 $\Sigma$	2.79 $\Sigma$
99	2.60 $\Sigma$	3.04 $\Sigma$	3.36 $\Sigma$

TABLE 1.1 – Marges  $\alpha\Sigma$  des erreurs systématiques pour différents niveaux de confiance avec des distributions gaussiennes conformées dans différentes dimensions [43].

Afin de prendre en compte les erreurs aléatoires, il est nécessaire de regarder les différences entre les isodoses 95% pour le  $D_{plan}$  et le  $D_{flou}$  sur le CTV. Dans le  $D_{flou}$ , la distribution de doses tient compte du floutage dû aux erreurs aléatoires. Van Herk considère que l'isodose 50% est identique entre les deux distributions. Pour décrire cette nouvelle marge, il utilise la distance  $d$  qui sépare les isodoses 95% et 50% pour le plan  $D_{flou}$ . On a alors :

$$d = \beta\sigma - \beta\sigma_p$$

$$\sigma^2 = \sigma_m^2 + \sigma_s^2 + \sigma_p^2$$

où  $\sigma_p$  est l'écart-type décrivant la largeur de la pénombre dans le  $D_{plan}$ .  $\beta$  est la distance entre l'isodose 95% et l'isodose 50% pour le plan flou et  $\beta\sigma_p$  représente cette distance pour le  $D_{plan}$  avec  $\sigma_p$  qui est l'écart-type décrivant la largeur des pénombres. La pénombre d'un faisceau est une région où les doses sont plus basses à cause d'incertitudes de la taille de la source, du parcours moyen des électrons secondaires, du diffusé, etc.  $\sigma^2$  est l'écart-type de toutes les erreurs aléatoires considérées :  $\sigma_m$  pour les mouvements d'organes et  $\sigma_s$  pour les erreurs de mise en place. La valeur de  $\beta$  est de 1.64 afin que le CTV soit couvert avec 95% de la dose lors de la prise en compte des erreurs aléatoires.

Isodose	Marge additionnelle	Approximation linéaire
80%	$0.84(\sigma - \sigma_{\mathbf{p}})$	$0.4\sigma'$
85%	$1.03(\sigma - \sigma_{\mathbf{p}})$	$0.5\sigma'$
90%	$1.28(\sigma - \sigma_{\mathbf{p}})$	$0.6\sigma'$
95%	$1.64(\sigma - \sigma_{\mathbf{p}})$	$0.7\sigma'$
99%	$2.34(\sigma - \sigma_{\mathbf{p}})$	$0.95\sigma'$

TABLE 1.2 – Marges additionnelles nécessaires pour la prise en compte des erreurs aléatoires pour assurer une certaine couverture sur le CTV [43].

La formule de Van Herk complète définissant le PTV est :

$$\mathbf{m}_{\text{ptv}} = \alpha \sqrt{\sum_{i=1}^{\mathbf{N}} \Sigma_i^2} + \beta \sqrt{\sum_{i=1}^{\mathbf{N}} \sigma_i^2 + \sigma_{\mathbf{p}}^2} - \beta \sigma_{\mathbf{p}}$$

où les  $\Sigma_i$  sont les écarts-types des erreurs systématiques et les  $\sigma_i$  sont les écarts-types des erreurs aléatoires. Les différentes valeurs ci-dessus étant vectorielles, cette formule peut être utilisée dans le cas de marges non isotropiques.

Une version simplifiée de la formule précédente qui ne tient pas compte de l'incertitude de la largeur de la pénombre donne :

$$\mathbf{m}_{\text{ptv}} = \alpha \Sigma + \gamma \sigma' \quad (1.1)$$

où  $\sigma' = \sqrt{(\sigma_{\mathbf{m}}^2 + \sigma_{\mathbf{s}}^2)}$  est une combinaison de tous les écarts-types des erreurs aléatoires. Cette simplification est valable pour un nombre d'incertitudes limitées et une pénombre fixée. C'est-à-dire que le paramètre  $\gamma$  dépend de la pénombre. Dans le cas où l'on désire que le CTV soit couvert à 95% pour 90% des patients, il est alors nécessaire que le paramètre  $\gamma$  vaille 0.7 et  $\alpha$  vaille 2.5. Ces deux paramètres sont ceux avec lesquels cette équation est la plus fréquemment donnée. L'équation revient donc dans ce cas particulier à :

$$\mathbf{m}_{\text{ptv}} = \mathbf{2,5}\Sigma + \mathbf{0,7}\sigma' \quad (1.2)$$

**Hypothèses et limites du formalisme de Van Herk :** Les formules de Van Herk reposent sur des hypothèses théoriques qui ne reproduisent parfois pas les conditions réelles. Tout d'abord, lorsque l'équilibre électronique n'est pas respecté, les formules de Van Herk doivent être adaptées avec de nouveaux termes. Il y a perte de l'équilibre électronique à partir du moment où le nombre d'électrons sortants et entrants d'un volume ne s'équilibre pas. C'est notamment le cas pour des petits champs.

Ensuite, les erreurs sont considérées comme étant uniquement des translations, les formules de Van Herk ne calculent pas de marges pour les rotations. De plus, les erreurs sont considérées comme isotropiques.

Puis, les résultats sont corrects pour un grand nombre de fractions et donc les méthodes de Van Herk ne s'appliquent pas dans le cas de traitements de quelques fractions.

Enfin, les populations de patient sont considérées comme homogènes. Les écarts-types des différents patients sont égaux.

### 1.4.3 Traitement du patient

Avant le traitement du patient, une planification est effectuée, celle-ci étant une partie importante de ce travail, une section lui est dédiée (section 1.5). Lors du traitement, le patient est placé sur la table comme en simulation CT. Ensuite, des images peuvent être acquises afin de corriger les éventuelles erreurs systématiques et aléatoires. Souvent, elles sont obtenues avec un Cone Beam Computed Tomography (CBCT), il s'agit d'une modalité à RX, où le faisceau est de forme conique. L'atténuation est mesurée sur un détecteur plan et l'ensemble tourne autour du patient, ce qui permet de reconstruire des volumes à 3 dimensions. Le patient devra revenir plusieurs fois en fonction du nombre de fractions prescrites.

## 1.5 Planification classique des traitements

Comme mentionné plus haut, la planification a lieu au sein d'un TPS qui va regrouper les informations physiques des machines de traitements et celles des patients (sections 1.2 et 1.4.1). Au sein du TPS, ces différentes informations vont être utilisées par un algorithme afin d'évaluer la dose délivrée. Au sein du logiciel Raystation (*Raysearch*, Stockholm, Suède), l'algorithme pour le calcul de la dose est un Collapsed Cone pour les photons. Plusieurs modalités existent et vont être expliquées par la suite.

### 1.5.1 Planification directe

Pour la planification directe, l'utilisateur va introduire les données qu'il désire appliquer aux différents paramètres machines. Il s'agit des angles du gantry et du collimateur, de la position des lames et des mâchoires ainsi que des unités moniteurs délivrées. Le TPS calcule la dose pour les différents faisceaux et rend la dose finale. C'est à l'utilisateur d'optimiser les différents paramètres nécessaires pour obtenir la prescription voulue.

## 3D Conformational Radiotherapy (3D-CRT) ou Radiothérapie Conformationnelle 3D

La 3D-CRT est une technique de planification dans laquelle on conforme le collimateur multilame (MultiLeaf Collimator (MLC)) du faisceau à un volume à 3 dimensions (figure 1.8). En général, dans ce genre de technique, un nombre de faisceaux restreint est implémenté. Cette technique est encore utilisée dans le cas de volume relativement simple. L'utilisateur entre l'angulation des différents faisceaux ainsi que leur énergie respective. Le TPS conforme alors le faisceau au PTV avec la marge choisie par l'utilisateur. La radiothérapie conformationnelle revient à donner des champs de traitement qui possèdent des caractéristiques de dimension et de forme supérieures au volume cible. L'avantage de conformer le faisceau à la tumeur, c'est-à-dire que la forme des champs épouse le volume tumoral, est de pouvoir augmenter la dose délivrée sur la cible tout en protégeant mieux les organes à risque. Augmenter la dose permet d'augmenter le contrôle tumoral [5]. L'utilisateur peut ajouter des segments dans un faisceau et ce sont ces portions du faisceau qui permettent de réduire la dose à certains endroits.



FIGURE 1.8 – Exemple de conformation 3D dans le cas du rectum. La courbe rose représente le PTV et la courbe verte le CTV. Les lames brunes sont celles du MLC et les bleues représentent les mâchoires de la collimation.

## 1.5.2 Planification inverse

La planification inverse revient à utiliser des fonctions d'optimisation présentes dans le TPS. Dans ce cas, l'utilisateur va débiter le plan de traitement en définissant les angles du gantry ainsi que du collimateur, et le logiciel optimisera la collimation et les unités moniteurs pour chaque segment de chaque faisceau. La notion de planification inverse vient du fait que l'utilisateur indique le résultat final qu'il veut sous forme d'objectifs et de contraintes et le TPS calcule les différentes composantes. Lorsqu'une contrainte est appliquée sur une région d'intérêt, cette dernière devient prioritaire, peu importe le poids des autres objectifs définis.

Il faut définir ces objectifs, ce sont des fonctions paramétrables qui seront introduites dans la fonction d'optimisation. La fonction « Uniform dose » va pénaliser les voxels qui dévieront de la dose voulue dans la région d'intérêt. Les fonctions « Min dose » et « Max dose » pénaliseront les voxels qui sont respectivement en-dessous ou au-dessus du niveau de la dose choisie. Les fonctions « Min DVH » et « Max DVH » pénaliseront une fraction du volume afin de pousser respectivement vers le haut ou le bas la courbe du Dose Volume Histogram (DVH) (figure 1.11). Un DVH est un graphique reprenant la dose cumulée sur un pourcentage du volume (section 1.7.1). La fonction « Dose Fall Off » permet de créer des gradients de doses d'importances variables proches ou non du volume cible. Les fonctions « Max EUD », « Min EUD » et « Target EUD » vont respectivement pénaliser les valeurs au-dessus, en-dessous et différentes de l'Equivalent Uniform Dose (EUD)

définie par Niemierko [28] et utilisée dans Raystation :

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

où pour une structure choisie, la somme  $i$  s'applique sur les  $N$  voxels la composant,  $D_i$  représente la dose reçue par chaque voxel et où l'on doit choisir comme paramètres de la fonction, la dose voulue et la valeur du paramètre  $a$ . Si celui-ci vaut 1, on retrouve la valeur de la moyenne. S'il est supérieur à 1, la fonction s'applique sur les hautes doses et inversement s'il est inférieur à 1. Il existe d'autres fonctions, mais celles présentées ici sont les plus communes. En plus des différents objectifs, il faut dire au logiciel quel poids on attribue aux différents objectifs. L'algorithme va calculer la position du MLC ainsi que les unités moniteurs associées à chaque segment en tentant de trouver un compromis entre les différents objectifs et contraintes, tout en respectant leur pondération. Il s'agit d'un processus itératif et il sera nécessaire de relancer le calcul plusieurs fois jusqu'à ce que les objectifs désirés soient atteints. Lorsque la dose reçue par les organes sains aux alentours est trop importante, il est nécessaire d'ajouter des objectifs et des poids pour ceux-ci dans la fonction d'optimisation.

### **Inverse Modulated Radiotherapy (IMRT) ou Radiothérapie par Modulation d'Intensité**

L'IMRT est une technique de planification inverse. Par le biais de cette technique, l'utilisateur choisit l'angulation des faisceaux ainsi que le nombre maximal de segments que le TPS peut créer. Le TPS va créer des doses conformes aux volumes cibles. Cette technique permet de réduire les doses reçues par les OAR grâce au nombre de segments plus important, donnant ainsi plus de liberté à la fonction d'optimisation. L'utilisateur doit également rentrer les différents objectifs d'optimisation et indiquer les priorités à suivre pour optimiser la dosimétrie. Cette technique permet la création d'un nombre de champs plus important et une meilleure gestion des différentes variables de ceux-ci que si c'était fait par l'humain. La création d'un nombre de segments plus important se caractérise par une modulation plus importante des faisceaux, ce qui se visualise par des champs plus petits. En IMRT, la taille minimale des champs peut être choisie par l'utilisateur. L'optimisation est un procédé itératif. Le nombre d'itérations nécessaire, choisi par l'utilisateur, dépendra de la complexité du volume à traiter ainsi que des objectifs ajoutés au fur et à mesure de l'optimisation.

### **Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) ou Arcthérapie Volumétrique par Modulation d'Intensité**

Le VMAT est une technique d'IMRT particulière. La gantry va décrire des arcs autour du patient et le MLC va être modifié pendant la rotation tout en délivrant la dose. Le débit de doses de la machine de traitement peut également être modulé. L'utilisateur donne les angles de départ et d'arrivée de la gantry et choisit les paramètres d'optimisation. Comme en IMRT, une

série d'objectifs est indiquée au TPS afin de le guider dans son optimisation.

Cette technique peut entraîner plus d'incertitudes, notamment à cause de la rotation du gantry ou à cause de la présence de champs trop petits ou très modulés. Il est donc souvent nécessaire, selon la complexité, de vérifier que la dose délivrée correspond à celle calculée et, plus spécifiquement au CHU, cela se fait au moyen d'un fantôme sur lequel le plan est recalculé et mesuré (section 1.7.4).

## 1.6 Planification robuste des traitements

### 1.6.1 Optimisation robuste

#### Définition de l'optimisation

L'optimisation a pour but de rechercher un minimum (ou un maximum) d'une fonction réelle nommée objectif  $f : E \rightarrow \mathbb{R}$ , où  $E$  est l'ensemble réalisable. D'un point de vue mathématique, dans le cas de la recherche d'un minima [9], on a :

$$f_{min} = \inf_{x \in E} f(x)$$

ce qui signifie,

$$f(x) \geq f_{min}, \forall x \in E \text{ et } \forall \epsilon > 0 \exists x_e \in E : f(x_e) < f_{min} + \epsilon$$

Cette égalité peut également être réécrite en introduisant l'ensemble  $\mathcal{F}$  des valeurs bornant inférieurement  $f(x)$  sur l'ensemble  $E : \mathcal{F} = \{v : f(x) \geq v, \forall x \in E\}$ . Toutes ces relations peuvent être écrites dans le cas de la maximisation à l'aide de la fonction *sup* ou en minimisant la fonction  $-f$  [9]. L'utilisation d'un processus de minimisation ou de maximisation dépendra du but de l'optimisation. En fonction du type d'optimum calculé, on peut avoir une optimisation locale ou globale. Un optimum local donnera un point qui ne sera pas forcément le point optimum de la fonction entière.

#### Définition de l'optimisation robuste

Le terme d'optimisation robuste regroupe différentes techniques protégeant le décisionnaire des paramètres ambigus et des incertitudes stochastiques [13]. D'un point de vue statistique, le décisionnaire prend une décision en présence d'incertitudes. Deux types d'incertitudes peuvent alors être présentes :

- Incertitudes sur la faisabilité : l'optimisation robuste va alors chercher une solution qui sera faisable pour toutes les réalisations, peu importe la valeur prise par le paramètre inconnu. Cependant, cette solution aura souvent pour effet de détériorer l'objectif [13]. L'optimisation robuste se focalise alors sur le calcul d'un set d'incertitudes plus restreint,

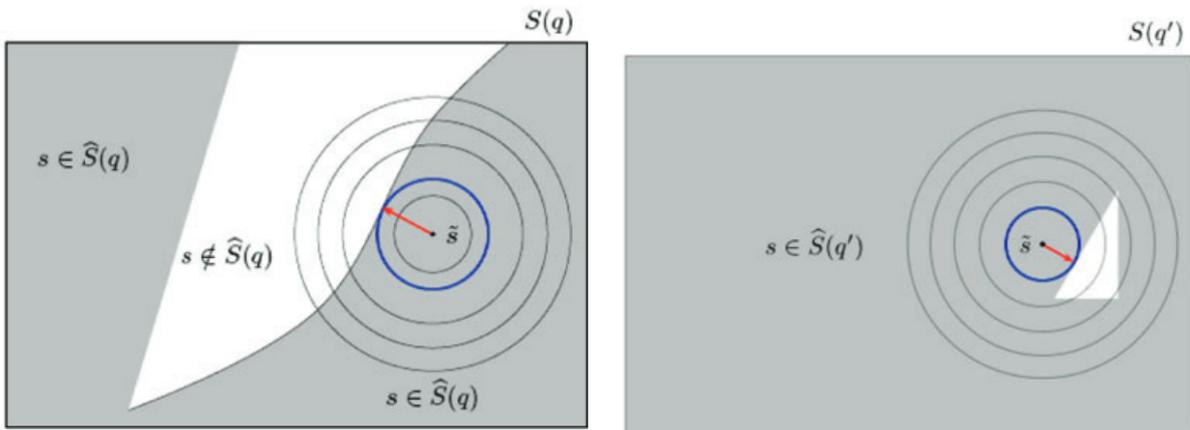
mais réalisable. Le choix de ce set est important, car le calcul de l'optimisation se fera sur lui.

- Incertitudes sur la valeur de l'objectif : lorsque l'incertitude affecte l'optimalité de la solution, l'optimisation robuste obtient une solution qui se comporte bien par rapport aux valeurs que peut prendre le paramètre inconnu. De plus, il est également possible de ramener cette valeur d'objectif dans un set d'incertitudes réalisable comme dans le cas précédent.

Les origines de cette technique remontent au début de la théorie de la décision moderne des années 1950. Elle s'est développée jusqu'à devenir une discipline à part entière dans les années 1970. Elle s'est déployée dans de nombreux domaines comme l'ingénierie, les statistiques, la programmation, l'économie, la médecine, etc.

**Robustesse locale :** Dans le cas d'études sur des petites perturbations, une notion de rayon de stabilité a été introduite. En d'autres termes, ce dernier représente la plus grande perturbation dans la pire direction qui ne fait pas rater l'optimisation [38]. Il s'agit d'une vue locale du problème autour d'une position. De façon mathématique, le rayon de stabilité de  $q \in Q$  pour  $\tilde{s} \in \hat{S}(q)$ , où  $q$  est une décision,  $\tilde{s}$  est la valeur initiale du paramètre,  $\hat{S}(q)$  est le sous-ensemble considéré comme stable et  $B(\rho, \tilde{s})$  est la sphère d'origine  $\tilde{s}$  et de rayon  $\rho$  :

$$\hat{\rho}(q, \tilde{s}) := \max_{\rho \geq 0} \{ \rho : s \in \hat{S}(q), \forall s \in B(\rho, \tilde{s}) \}$$



(a) Schéma représentant la robustesse dans un cas adéquat. (b) Schéma où le rayon de stabilité est excessif par rapport au reste de l'ensemble.

FIGURE 1.9 – Représentation schématique du rayon de stabilité de la robustesse locale dans l'ensemble  $S(q)$  reprenant toutes les valeurs possibles [38].

Cette vue locale du problème de robustesse peut limiter la fonction d'optimisation si elle rencontre rapidement un cas défavorable. Cela a pour effet de limiter le rayon de stabilité, alors

que des régions pouvant être compatibles sont omises. Ce cas est notamment illustré dans la figure 1.9b.

**Robustesse globale :** Le problème de la robustesse globale est qu'elle peut être contraignante pour trouver une solution appartenant au sous-ensemble considéré. L'optimisation robuste globale va mesurer la performance de décisions sur l'entièreté de l'ensemble. Une solution qui sera robuste au niveau global ne le sera pas forcément au niveau local et inversement. Le choix du niveau de calcul sera fait en fonction de la tâche à effectuer [39].

### 1.6.2 Développement en protonthérapie

La planification robuste a d'abord vu le jour dans les installations délivrant des traitements à partir d'un faisceau de protons. Cela est principalement dû à deux raisons [42] :

- L'incertitude du point de vue du range du faisceau de protons : c'est-à-dire la distance parcourue par les protons dans la matière. L'avantage majeur de l'utilisation de protons au lieu de photons est la distribution de doses une fois le pic de Bragg dépassé. Toutefois, le positionnement de ce pic est lui-même incertain. Ceci est entre autres dû à l'utilisation d'images CT à base de photons pour la conversion des unités Hounsfield vers les pouvoirs d'arrêt pour des protons. Une autre incertitude provient directement de la dose délivrée en fin de pic de Bragg, celle-ci est plus élevée en fin de pic. Finalement, l'utilisation des algorithmes classiques est insuffisante pour le calcul de doses. Des méthodes à base de code Monte-Carlo sont plus adaptées. Ce type de méthode est plus apte à développer différents scénarios et la planification robuste a dès lors été introduite en même temps.
- Les erreurs faites lors du placement du patient ou lors des mouvements internes seront beaucoup plus néfastes sur la distribution de doses : ces déplacements vont modifier la position des différentes structures dans le patient et sont notamment plus graves dans le cas de milieux très hétérogènes. Le résultat final sera une dégradation du pic de Bragg ou une incertitude sur le range et aura comme conséquence une dégradation de la distribution de doses. En photon, cet effet aura pour conséquence un shift de la distribution de doses. C'est-à-dire que les doses seront déplacées. Cet effet est moins contraignant comme les photons déposent une dose de façon continue. Ici, l'avantage apporté par le pic de Bragg devient son problème majeur en cas de déplacement du corps. La planification robuste permet de simuler ces déplacements lors de l'optimisation.

### Limite du PTV en protonthérapie

Outre le formalisme de Van Herk, le problème majeur du concept de PTV est que les définitions des volumes sous-jacents devraient être pris en compte. Sinon, cela crée de grands PTV lors de l'utilisation comme décrits dans les rapports 83 [8] et 91 [41] de l'ICRU.

De plus, cette définition d'un volume pose problème lorsque des gradients de doses importants sont présents. Le PTV ne donne pas une bonne distribution de la dose au niveau de la localisation des gradients. Cela est toujours le cas en protonthérapie.

Ensuite, il n’y a pas de consensus sur la formule à utiliser [2]. Bien que la méthode de Van Herk présentée plus haut (équation 1.2) soit la plus couramment utilisée pour illustrer le concept du PTV, les formules de Van Herk se basent sur certaines hypothèses qui peuvent être restrictives en pratique.

Finalement, les marges calculées pour le PTV ne concordent pas toujours avec les marges utilisées en clinique qui ont montré les résultats attendus. Pour ces différentes raisons, de nouvelles techniques ouvrent la voie vers de nouveaux moyens de calculs d’une marge permettant de couvrir le CTV. Les erreurs et incertitudes présentes en protonthérapie ont un effet plus dramatique sur la distribution de doses et elles ont permis le développement de la planification robuste.

### 1.6.3 Fonctionnement de la planification robuste

Afin de pouvoir décrire en détail la planification robuste, il est nécessaire de décrire le comportement mathématique d’une IMRT. Il s’agit d’un problème d’optimisation mathématique [42]. Pour un plan de traitement, la qualité de l’optimisation est définie par une fonction d’objectif  $f$ . Un plan bien optimisé équivaut à une valeur faible de  $f$ . Mathématiquement, cela revient à minimiser cette fonction à l’aide d’un algorithme d’optimisation.

$$\min_x f(d; q)$$

tel que

$$d = Dx \text{ avec } x \geq 0.$$

où la distribution de doses  $d$  est une fonction linéaire entre la fluence  $x$  et la matrice d’interférence de doses  $D$ . Les éléments  $D_{ij}$  reprennent la contribution du faisceau  $j$  au voxel  $i$  par unité de fluence. Les  $q$  représentent, d’un point de vue mathématique, ce à quoi doit ressembler une bonne distribution de la dose prescrite et les contraintes sur les tissus sains.

Un certain nombre d’incertitudes sont présentes dans cette équation. Il peut en avoir directement dans la matrice d’interférence qui reprend toutes les incertitudes de natures géométriques. Au niveau de la fluence, les incertitudes sont considérées comme petites. Elles peuvent être vérifiées grâce à l’assurance qualité et donc considérées comme négligeables par rapport aux autres erreurs géométriques. La planification robuste va être appliquée au niveau de ces incertitudes géométriques. Bien qu’il soit possible de l’appliquer sur la fluence, la majorité des études sont orientées sur les incertitudes géométriques qui génèrent le plus d’interférences dans un traitement. Dans ce cas, les incertitudes sont représentées par l’indice  $k$  qui permet d’observer l’influence des différents scénarios d’erreurs possibles. Du point de vue mathématique, on a :

$$d^k = D^k x$$

Les différents scénarios peuvent être variés : il peut s’agir d’incertitudes de positionnement, de mouvements d’organes et d’erreurs de densité. La nature des scénarios dépendra des possibilités du TPS.

## Statistiques utilisées dans la planification robuste

La planification robuste crée donc un certain nombre  $k$  de scénarios. Un traitement qui conviendrait équivaut à chercher une distribution de doses  $d^k$  qui est adéquate à tous les scénarios générés. L'étape suivante consiste à trouver une fonction d'objectif. La fonction  $f^k = f(d^k)$  donne une information sur la qualité du traitement pour le scénario  $k$ .

Parmi toutes les approches, il y en a deux qui sont les plus importantes : la *Stochastic programming* et la *Minimax optimization* [42]. Il existe une troisième approche qui est un mixte de ces deux dernières.

## Stochastic Programming

Dans cette approche, on apporte une pondération  $p_k$  aux différents scénarios.

$$\min_x \sum_k p_k f(d^k(x))$$

Il est possible d'interpréter les  $p_k$  comme les probabilités qu'un scénario  $k$  ait lieu ou simplement comme des facteurs donnant du poids à certains scénarios. Cette technique minimise la fonction d'objectif tout en donnant plus ou moins d'importance à des scénarios qui sont plus probables d'avoir lieu.

## Minimax optimization

L'approche du Minimax revient à chercher le meilleur plan de traitement pour le pire scénario envisagé.

$$\min_x \max_k [f(d^k(x))]$$

La valeur maximale de la fonction d'objectif est prise sur les scénarios d'erreurs  $k$  et est ensuite minimisée par rapport à la fluence incidente  $x$ . Il n'y a pas de dépendance vis-à-vis de la pondération, mais uniquement vis-à-vis du set de scénarios d'erreurs. Cette approche est également dénommée *Worst-Case approach*. Dans le TPS Raystation, la version utilisée est celle-ci.

## Minimax Stochastic programming

Les deux approches précédentes peuvent être reliées. Si la probabilité du pire scénario est la plus importante alors, on a :

$$\min_x \max_{p \in \mathcal{P}} \sum_k p_k f(d^k(x)),$$
$$\mathcal{P} = \{p : 0 \leq p_k \leq \rho, \sum_k p_k = 1\}$$

où  $\mathcal{P}$  est le set d'incertitudes des probabilités  $p_k$ . La fonction d'objectif est minimisée sur la probabilité la moins favorable de son set d'incertitudes.  $\rho$  est un paramètre d'incertitudes. Lors-

qu'il vaut 1, toutes les distributions de probabilité sont autorisées. Cela revient au *Worst-case approach*. Pour  $\rho = 1/K$ , où  $K$  représente le nombre de scénarios, il s'agit de la technique stochastique où  $p_k = 1/K$  pour tous les scénarios. Lorsque  $1/K \leq \rho \leq 1$ , il s'agit de la *Distributionally robust approach*. Cette dernière permet la transition entre les deux approches. Il existe une variante très utilisée : la *Conditionnal Value at Risk* qui introduit un paramètre  $\alpha$  défini comme  $\rho = 1/\alpha K$ . Dans ce cas, la moyenne de la fraction de  $\alpha$  des pires scénarios est minimisée.

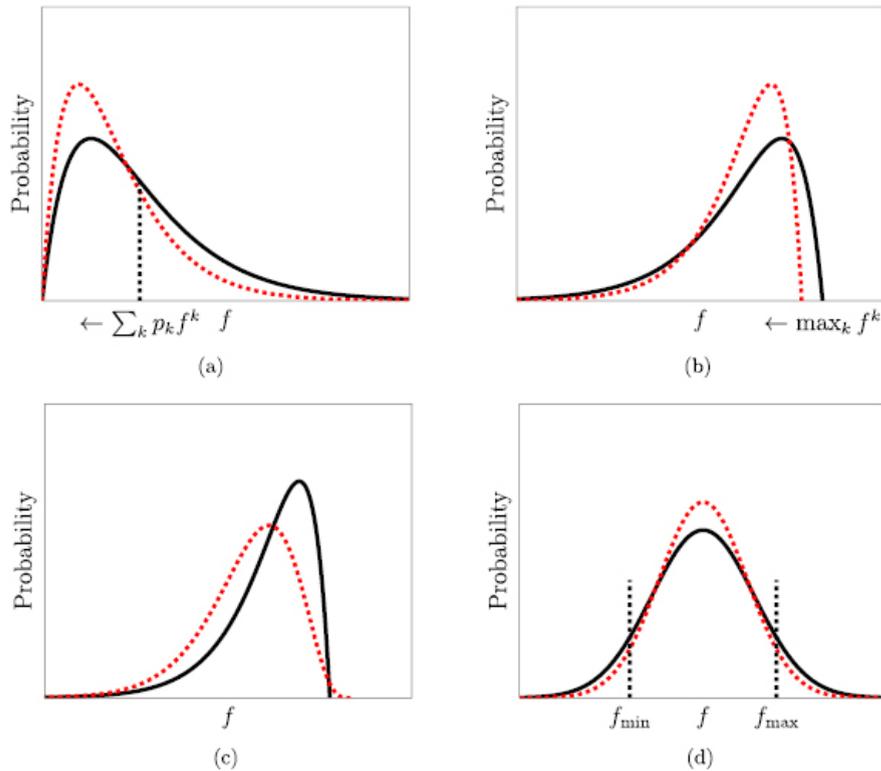


FIGURE 1.10 – Schéma illustrant les trois techniques présentées. (a) Stochastic Programming. (b) Worst Case scénario. (c) Minimax stochastic programming. (d) Dilemme protection OAR et couverture cible. La courbe rouge représente l'effet que chaque méthode aura lorsqu'elle sera améliorée [42].

On peut interpréter graphiquement les différentes notions comme dans la figure 1.10. Tout d'abord, le poids des scénarios  $p_k$  est considéré comme la probabilité que le scénario  $k$  ait lieu. Il est clair qu'avec un grand nombre de scénarios, cela peut se mettre sous la forme d'une distribution statistique sur  $f^k$ . En (a), l'approche de *Stochastic Programming* minimise la moyenne de la distribution. En (b), l'approche *Minimax* optimise uniquement les valeurs maximales de la distribution. En (c), le comportement est partagé et est notamment illustré avec la méthode *Conditionnal Value at Risk*. En (d) est représentée une fonction illustrant la qualité dosimétrique d'un plan. Elle montre notamment le dilemme entre l'optimisation de cette fonction pour mieux protéger un organe à risque et le gain en couverture de la cible.

## 1.7 Evaluation d'un plan de traitement

L'évaluation d'un plan de traitement permet de déterminer si un plan est suffisamment optimisé pour être délivré. Elle se base sur l'analyse de différents critères. Les techniques utilisées lors de l'évaluation permettent également de comparer deux plans sur des critères identiques.

### 1.7.1 Dose Volume Histogram ou Histogramme Dose-Volume

Le DVH est une représentation sous forme d'un histogramme de la dose cumulée délivrée dans un certain volume pour une région d'intérêt choisie. Dans ce genre de représentation de la dose, les courbes représentant les cibles ont des gradients de doses importants une fois que l'objectif de la dose prescrite est atteint, alors que les organes à risque ont des courbes qui ont la décroissance la plus importante possible (figure 1.11). Cependant, ce type de représentation ne donne aucune information sur la répartition spatiale de la dose.

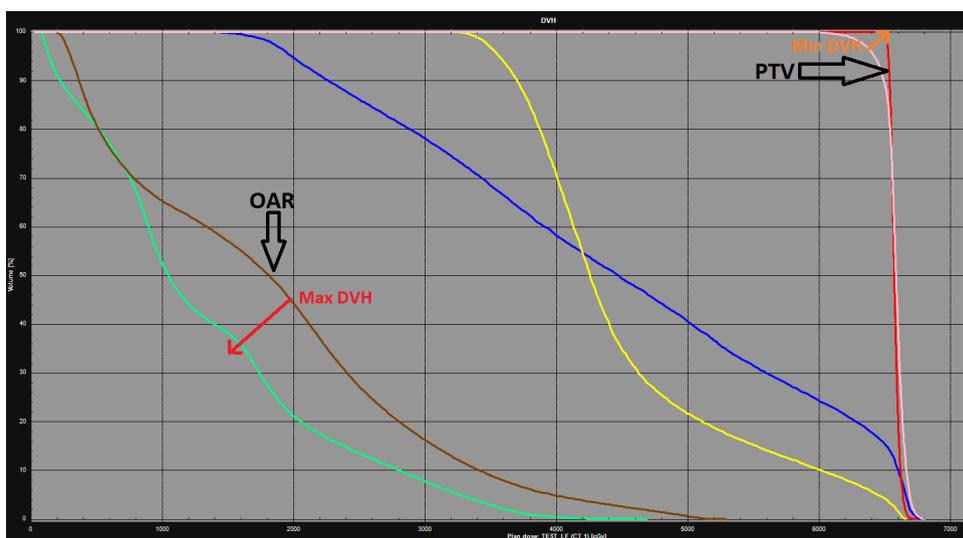


FIGURE 1.11 – Histogramme Dose-Volume d'un plan d'une prostate avec loge et illustration des fonctions « Max DVH » et « Min DVH ».

### 1.7.2 Table de statistiques de doses

La table de statistiques de doses reprend l'information de la dose maximale délivrée sur un pourcentage de la région d'intérêt choisie. Elle donne la valeur sur 99, 98, 95, 50, 2 et 1 % du volume considéré ainsi que sa dose moyenne dans Raystation.

ROI	ROI vol. [cm <sup>3</sup> ]	Dose [cGy]						
		D99	D98	D95	Moyenne	D50	D2	D1
CTV_Pr_6575	78,14	6514	6519	6529	6577	6574	6656	6668
Vessie	88,59	1701	1818	1984	4472	4470	6693	6719
Intestins	172,11	96	108	141	1334	1047	3611	3782

TABLE 1.3 – Exemples de statistiques de doses données par Raystation pour différentes régions d'intérêt dans le cas du traitement d'une prostate.

### 1.7.3 Objectifs cliniques

Un autre instrument permettant d'évaluer un plan est l'atteinte ou non des objectifs cliniques. Il s'agit d'objectifs à respecter avec des degrés de priorité différents pour chaque organe. Les objectifs pour la couverture des volumes cibles comme le PTV sont en général identiques : 95% de la dose doit couvrir 95% du volume cible. En ce qui concerne les organes à risque, les objectifs s'appliquant se basent sur des études épidémiologiques. Au-delà des seuils déterminés par ces études, des effets secondaires plus ou moins graves apparaissent. Il s'agit d'effets déterministes. Il faut également essayer de ne pas dépasser 107% de la dose prescrite sur l'entièreté du volume.

Priorité	Dose	ROI/POI	Objectifs cliniques	Valeurs	Résultats
1	Nom plan	Vessie	Au max. 25% du vol. à 6660 cGy	4.95%	✓
1	Nom plan	Rectum	Au max. 40% du vol. à 5380 cGy	16.57%	✓
1	Nom plan	Intestins	Au max. 150 cm <sup>3</sup> à 4090 cGy	44.58 cm <sup>3</sup>	✓
	Nom plan	PTV_Pr_6575	Au min. 95% du vol. à 6246 cGy	98.84%	✓
	Nom plan	Extérieur	Au max. 3 cm <sup>3</sup> à 7035 cGy	4.13 cm <sup>3</sup>	✗

TABLE 1.4 – Exemples d'objectifs cliniques pouvant être rencontrés dans Raystation dans le cas du traitement d'une prostate.

En planifiant le traitement, l'objectif est de rester autant que possible sous ces différentes contraintes afin de garantir un traitement avec le moins d'effets secondaires possibles même si cela implique, parfois, une diminution de la couverture.

### 1.7.4 Assurance qualité spécifique patient

Les doses données par le TPS peuvent être différentes de celles qui seront effectivement délivrées. Ce changement provient d'erreurs et d'incertitudes qui peuvent être de différentes natures. Elles peuvent venir du TPS ou directement de la machine. Elles sont principalement dues à des incertitudes lors de la modélisation, lors du calcul et lors du fonctionnement des différents composants de la machine de traitement.

En ce qui concerne les plans 3D-CRT et IMRT, ils peuvent directement être contrôlés dans le TPS à partir des paramètres des différents faisceaux et des moyens décrits plus haut. Les plans VMAT, plus complexes, nécessitent des mesures supplémentaires afin de garantir que la dose calculée soit délivrée. Le premier moyen d'évaluation se fait grâce à une métrique développée en partie au CHU de Liège. Le Leaf Offset Impact on Calculation (LOIC) permet de déterminer si une mesure sur détecteur sera nécessaire [24]. Un offset de 0.5 mm est appliqué aux lames du MLC et le rapport des doses moyennes sur le PTV entre le plan calculé et celui recalculé avec l'offset est fait. Les auteurs ont déterminé deux seuils : lorsque le rapport est en dessous de 1.2, le traitement sera correctement délivré. Lorsqu'il est au-dessus de 3, le plan aura besoin d'une réoptimisation. Lorsque le rapport se situe entre les deux, une mesure d'assurance qualité est nécessaire, celle-ci est faite avec l'ArcCheck (*Sun Nuclear Corporation*, Melbourne, Australie). Il calcule l'indice  $\gamma$  [23] qui compare les distributions de doses pour une référence ( $r$ ) et pour une

évaluée ( $e$ ) :

$$\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r) = \sqrt{\frac{r^2(\vec{r}_e, \vec{r}_r)}{\Delta d^2} + \frac{\delta^2(\vec{r}_e, \vec{r}_r)}{\Delta D^2}}$$
$$\gamma = \min\{\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r)\} \forall \{\vec{r}_e\}$$

où  $r(\vec{r}_e, \vec{r}_r)$  est la distance entre les points évalués et les points de références,  $\delta(\vec{r}_e, \vec{r}_r)$  est la différence de doses pour ces points,  $\Delta D$  est le critère de normalisation de la différence de doses et  $\Delta d$  est le critère de normalisation Distance To Agreement. C'est-à-dire la distance la plus proche, dans une distribution de doses évaluée, entre le point de référence et celui qui a la même dose dans la distribution évaluée. Un point évalué réussit le test lorsque  $\gamma \leq 1$ . Il est commun d'établir comme critère qu'au moins 90% des points réussissent le test voire 95%. Pour décrire le choix des paramètres de normalisation, on utilise :  $\Delta D \text{ \%} / \Delta d \text{ mm}$ .

## Chapitre 2

# Matériels et méthodes

### 2.1 Sélection des patientes

#### 2.1.1 Prescription

En radiothérapie, dans le cas du traitement du sein, il existe différentes prescriptions possibles. Elles dépendent de la patiente traitée. On peut avoir des traitements hypo, hyper et normo-fractionnés. La différence entre ces traitements se situe au niveau du nombre de fractions pour une dose physique totale (tableau 2.1). La conséquence du fractionnement se fait sur la réponse radiobiologique. Ainsi pour une dose physique totale, la dose biologique est différente. Par exemple, dans le cas de traitement hypo-fractionné, le même effet biologique, voire supérieur, peut être obtenu avec moins de fractions que dans le cas d'un traitement normo-fractionné.

	Hyper-fractionnement	Normo-fractionnement	Hypo-fractionnement
Dose par fraction	< 1.8 Gy	1.8-2 Gy	> 2 Gy

TABLE 2.1 – Différents modes de fractionnement présents en radiothérapie.

Dans le cadre de ce travail, les patientes sélectionnées sont celles qui ont une prescription de 50 Gy en 25 fractions. Ce choix a été fait, car d'autres prescriptions impliquent souvent des boosts ou le traitement de ganglions sus-claviculaires. Les boosts sont des séances de traitement supplémentaires administrées à l'endroit où la tumeur était avant la tumorectomie et le but de ces boosts est de délivrer une dose supplémentaire aux éventuelles cellules microscopiques résiduelles. En effet, les traitements du cancer du sein se font souvent à la suite d'une intervention chirurgicale où la tumeur est enlevée. Dans ce cas-là, il n'y a pas de GTV et la prescription se fait sur l'entièreté du sein qui est le CTV.

Au CHU de Liège, pour ce type de prescription, la technique la plus couramment utilisée est la 3D-CRT. On applique deux faisceaux tangentiels, c'est-à-dire que les faisceaux sont dirigés d'une telle façon à englober les PTV tout en protégeant le plus possible les organes situés en-dessous du sein et tout en évitant le sein opposé (figure 2.1). En effet, le seins se situent antérieurement par rapport aux poumons et au cœur. De plus, le sein gauche est particulièrement proche du cœur.

En fonction de l'épaisseur du sein, des énergies de faisceaux différentes peuvent être combinées. Il s'agit de faisceaux de 6 et 15 MV. Le 15 MV permet de couvrir uniformément les seins plus épais comme il est plus pénétrant. Cependant, il doit être donné avec une pondération plus faible pour assurer de couvrir la peau en le combinant avec le 6MV. Lorsque la planification est compliquée en 3D-CRT, l'IMRT permet, grâce à un nombre de segments plus important, d'obtenir un meilleur plan de traitement. Cependant, les planifications inverses délivrent des doses sur un volume plus important.

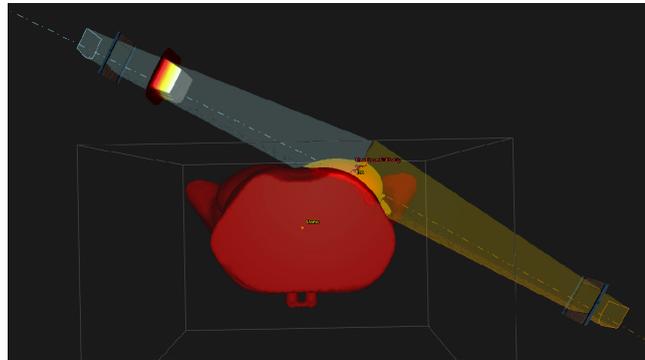
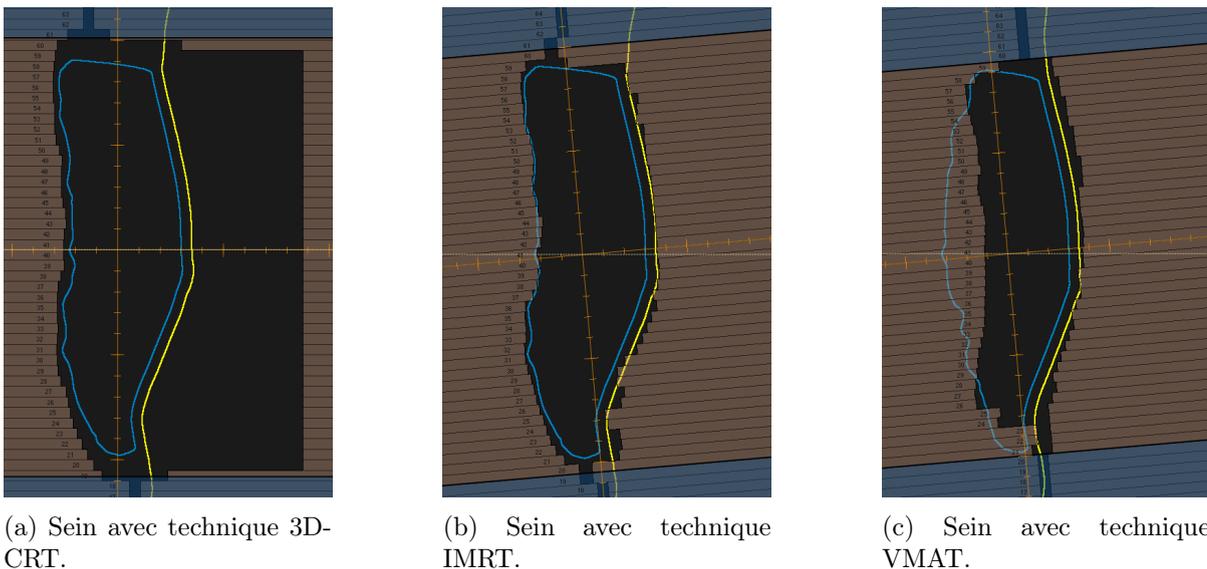


FIGURE 2.1 – Exemple de deux faisceaux tangents dans le cas d'un traitement d'un sein gauche.

Au cours d'un tel traitement, les rayons ont pour effet de provoquer une réaction inflammatoire dans le volume cible. Cette inflammation a pour conséquence que le sein peut gonfler pendant le traitement. Cette déformation peut être relativement importante. Dans une étude [37], les auteurs ont comparé les CBCT de 93 patientes traitées pour un cancer du sein. Ils ont comparé les images quotidiennes avec celles de simulation pour caractériser ce gonflement. Ils concluent que pour tenir compte de ce gonflement, une marge additionnelle de 8 mm doit être ajoutée.



(a) Sein avec technique 3D-CRT.

(b) Sein avec technique IMRT.

(c) Sein avec technique VMAT.

FIGURE 2.2 – Exemples de la position des lames lors de la planification avec les techniques 3D-CRT, IMRT et VMAT

Dans le cas de la technique 3D-CRT, on ouvre les lames de plusieurs centimètres du côté de l'air (figure 2.2a) afin de prendre en compte le gonflement du sein. Dans la technique IMRT, il est possible de faire cela manuellement après l'optimisation, mais cela nécessite de recalculer les plans optimisés. En ce qui concerne la technique VMAT, ce gonflement ne peut pas être pris en compte comme dans les techniques précédentes au vu du nombre important de segments créés. De plus, les techniques de planification inverse ont tendance à refermer les lames sur le PTV pour diminuer la dose sur les OAR ce qui, en cas de gonflement, diminue la couverture. La planification robuste permet de simuler le cas d'un sein qui gonfle.

### **2.1.2 Comparaison de la planification robuste pour les seins gauches et droits**

Avant de définir les essais sur un nombre de patients plus important, des essais de planification robuste ont été faits sur 10 patientes avec la prescription 50 Gy en 25 fractions. Au sein de ces 10 patientes, 5 sont traitées pour le sein droit et 5 pour le sein gauche. Le but est donc de simuler ces gonflements du sein et d'estimer comment le TPS tient compte de cela.

#### **Création de la déformation**

Le logiciel Raystation permet de créer des déformations de volumes. Pour commencer, il est nécessaire de créer quelques structures. La première sert à délimiter les parties de la patiente qui ne doivent pas être déformées. Pour ce faire, la structure « BLOCK\_DEFORM » a été créée : on ajoute au PTV 1 cm en antérieur et 1 cm du côté ipsilatéral au sein traité, c'est-à-dire du même côté du sein, puis on soustrait ce PTV modifié au contour externe (voir figure 2.10). Le contour externe représente tout le corps du patient présent sur les images du CT.

Ensuite, les déformations sont appliquées sur le CTV. Dans Raystation, il existe un onglet permettant de générer des déformations dans les trois directions de l'espace de la patiente. Pour chaque direction, il est possible de faire une déformation dans les deux sens. Pour une première évaluation, une déformation de 1.5 cm en antérieur et une de 1.5 cm du côté ipsilatéral au sein traité sont créées en fixant la structure BLOCK\_DEFORM. Le TPS génère alors 3 sets d'images déformées à partir du CT de la simulation. Lors de la planification robuste, pour des raisons de faisabilité du calcul informatique, uniquement le CT avec les déformations de 0.79 cm en gauche-droite et de 1.28 cm en antérieur-postérieur est utilisé. Ce CT est le seul à avoir une déformation dans les deux directions. Ceci est équivalent au pire scénario généré dans les deux directions de la déformation.

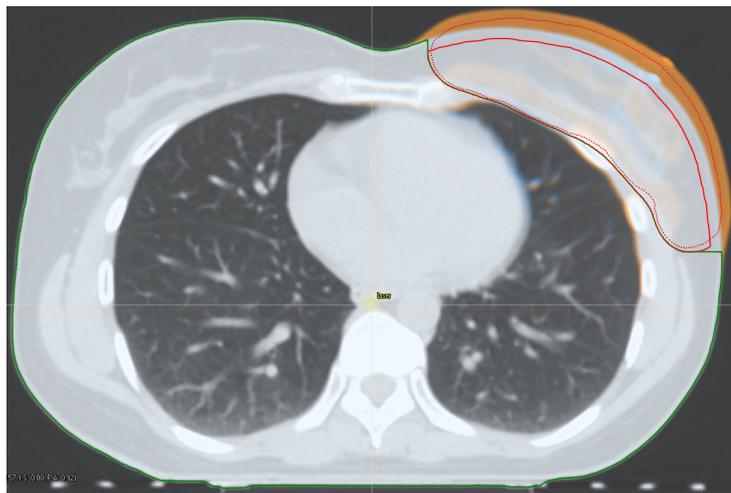


FIGURE 2.3 – Fusion d’images entre le CT de simulation et le CT déformé, la partie orange représente le gonflement théorique. La structure en rouge pointillé est le PTV déformé et, en trait plein, le PTV de simulation.

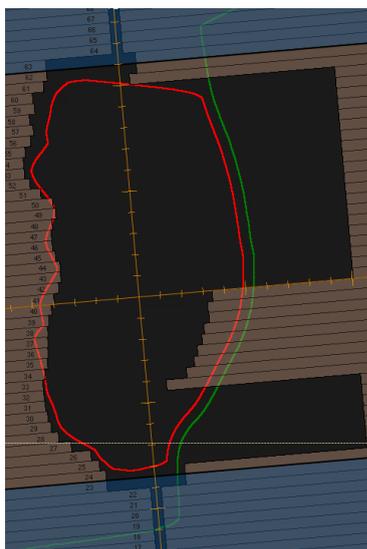
## Planification

Tous les plans sont créés et optimisés sur le CT de la simulation. Ils sont ensuite recalculés sur le CT déformé sans toucher aux paramètres des différents faisceaux.

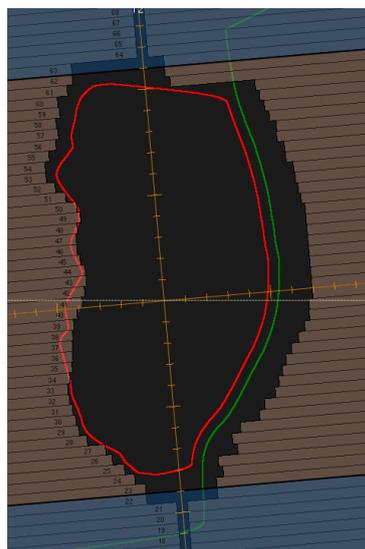
**Plans 3D-CRT :** Pour cette technique, aucun changement n’est fait par rapport à un traitement classique. Deux champs tangentiels sont appliqués de façon opposée. L’énergie est adaptée à l’épaisseur du sein. Des segments vont permettre de réduire localement la dose lorsque celle-ci dépasse 107% de la dose prescrite. Les lames du côté de l’air sont ouvertes d’au moins 3 cm.

**Plans IMRT :** En ce qui concerne l’IMRT, trois techniques sont évaluées (figure 2.4). Au niveau du paramétrage des différents faisceaux, les réglages sont identiques pour les trois techniques. En ce qui concerne l’optimisation, les contraintes et les poids des différents objectifs sont choisis de telle façon à respecter les objectifs cliniques. Ces techniques sont :

- Classique : rien n’est changé et le résultat de l’optimisation est gardé tel quel.
- Modifiée : les lames vont être ouvertes à la main une fois l’optimisation terminée. Ce sont celles du côté peau et qui ne sont pas refermées sur le PTV.
- Robuste : un plan est optimisé en faisant appel à l’algorithme robuste. Il sera décrit dans un paragraphe qui lui sera dédié.



(a) Modifiée.

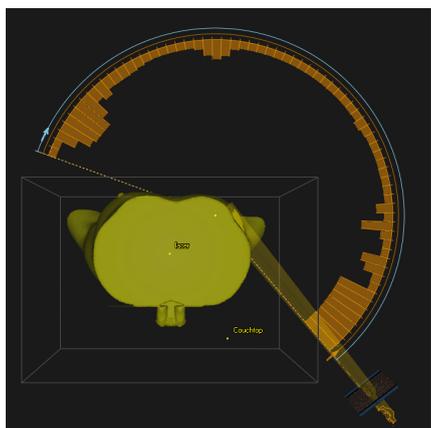


(b) Robuste.

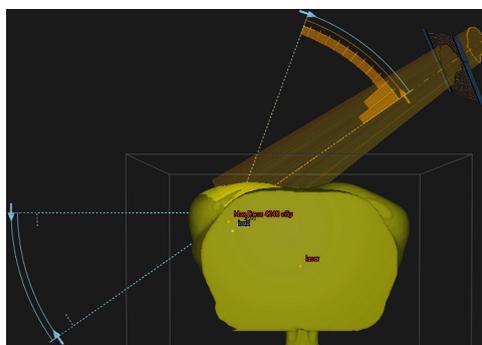
FIGURE 2.4 – Techniques d'IMRT pour le traitement du sein.

**Plans VMAT :** Pour les techniques utilisant l'arc thérapie, deux types d'arcs ont été essayés (figure 2.5). D'abord, un double arc se situant de chaque côté du sein comme décrit dans l'article [45]. Ensuite, un seul arc décrivant une trajectoire de l'ordre de  $240^\circ$  comme décrit dans les articles [18, 45]. Le choix du type d'arc s'est porté sur l'arc simple. En effet, lors de la planification, notamment robuste, les VMAT tangentiels alourdissaient le calcul et le logiciel s'interrompait dans sa tâche.

- Classique : il est le résultat de l'optimisation sans implémentation particulière.
- Robuste : comme en IMRT, un plan robuste est créé et les détails sont décrits plus bas.



(a) VMAT avec un seul arc.



(b) VMAT tangentiel avec deux arcs de chaque côté du sein.

FIGURE 2.5 – Techniques de VMAT pour le traitement du sein.

**Plans robustes :** Lors de l'optimisation, la planification robuste se passe sensiblement comme une planification non robuste. Pour chaque plan, les paramètres angulaires de la gantry et du

collimateur sont identiques aux autres plans non robustes que ça soit en IMRT ou en VMAT. Dans Raystation, il est nécessaire d'indiquer sur quelles structures l'algorithme robuste sera utilisé. Il est possible de l'appliquer sur des incertitudes de positionnement du patient et des incertitudes de mouvement. Le CT déformé fait partie des incertitudes de mouvement appliquées au sein. Cette option est donc choisie (figure 2.6).

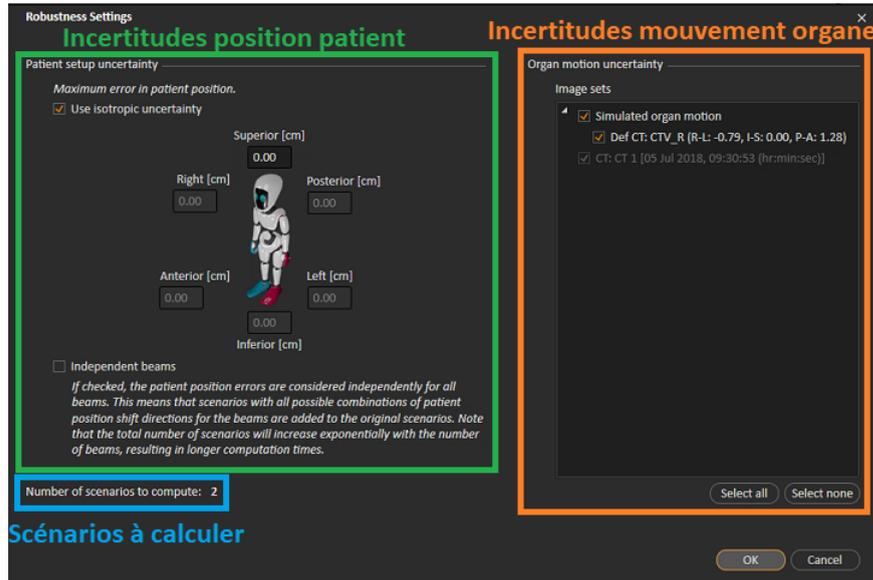


FIGURE 2.6 – Différents réglages possibles lors de la planification robuste.

Ensuite, lors de l'implémentation de la fonction d'optimisation, il faut choisir pour la définition des différents objectifs de la fonction d'optimisation s'ils sont robustes ou non. Lors de la planification, le PTV est choisi comme robuste. Le nombre de scénarios calculé dépendra du nombre de CT déformé ajouté. Plus ce nombre est important, plus le temps de calcul sera long. Cela va être la première limite de la planification robuste. Les incertitudes de positionnement augmentent aussi le nombre de scénarios, mais elles n'ont pas été utilisées ici, car elles augmentent rapidement le nombre de scénarios à calculer.

### Résultats pour 10 patientes

Afin d'estimer l'efficacité de la technique et des essais sur un nombre plus important de patients, les couvertures du PTV sont comparées sur le CT et sur le CT déformé et les doses données au cœur et au poumon ipsilatéral sur le CT de simulation. Le cœur et le poumon gauche sont les organes à risque les plus proches de la zone traitée et sont ceux auxquels il faut prêter attention.

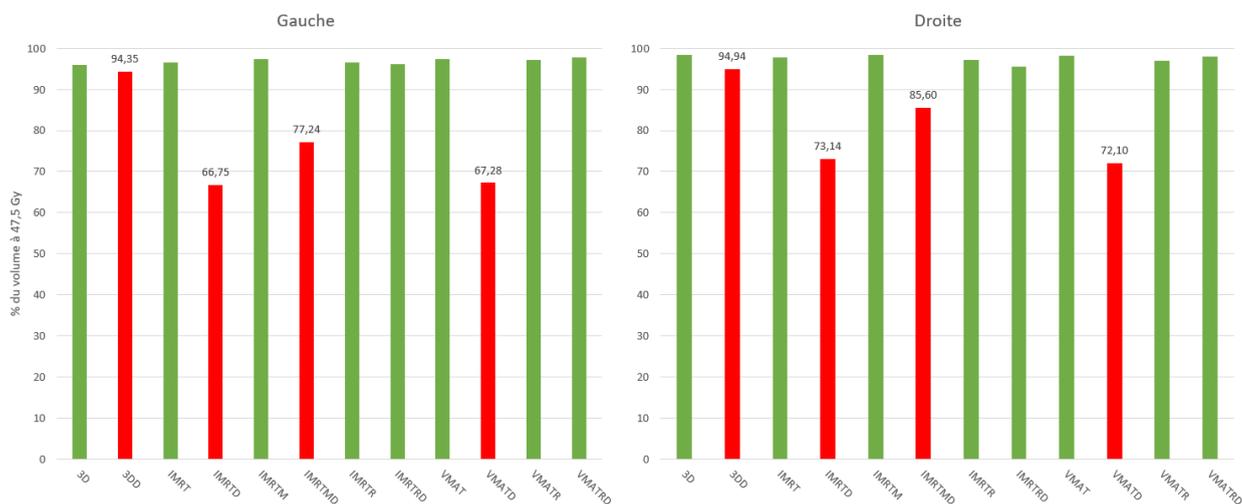


FIGURE 2.7 – Résultats obtenus pour la couverture du PTV pour les seins gauches et droits.

**Couverture PTV :** Dans la figure 2.7, les couvertures moyennes pour les différents plans avec et sans déformations créés pour des seins du côté gauche et du côté droit sont comparées. Lorsque le nom de la technique est suivi par un D, il s’agit de l’évaluation sur le CT déformé et sans D sur le CT de simulation. En IMRT, le M représente les plans où les lames sont ouvertes après l’optimisation. Les plans où la planification robuste a été utilisée sont ceux suivis de la lettre R.

Lorsque l’histogramme apparaît en rouge, c’est que la couverture est sous les 95% qui représentent l’objectif clinique pour les cibles. Les tendances du côté gauche et du côté droit sont similaires. Les plans 3D perdent légèrement sur la couverture du PTV, cela pourrait être dû à la déformation du côté des organes. En ce qui concerne les plans en planification inverse, ils perdent tous en couverture du PTV. Les plans robustes ont l’air de garantir une meilleure couverture du PTV sur le CT déformé.

**Doses aux organes à risque :** Lors de l’optimisation de chaque plan, on cherche à remplir les différents objectifs cliniques pour considérer le plan comme suffisamment optimisé, à savoir :

Organe	Sein gauche	Sein droit
Cœur	10% à 2000 cGy	Pas d’application
Cœur	15% à 1000 cGy	Pas d’application
Cœur	20% à 500 cGy	Pas d’application
Cœur	Pas d’application	2% à 800 cGy
Cœur	Dose moyenne : 500 cGy	Dose moyenne : 500 cGy
Poumon ipsilatéral	20% à 2000 cGy	20% à 2000 cGy
Poumons	Dose moyenne : 750 cGy	Dose moyenne : 750 cGy

TABLE 2.2 – Objectifs cliniques utilisés lors de la planification d’un traitement d’un sein gauche ou d’un sein droit.

Comme le montre le tableau 2.2, les objectifs cliniques sont différents lors du traitement du

sein gauche et du sein droit. Cependant, ils sont en réalité identiques, mais ils sont moins sévères du côté droit, car ces limites ne sont jamais atteintes pour ce côté. Ceci est particulièrement le cas pour le cœur. En effet, il est plus proche du sein lors du traitement d'un sein gauche au vu de sa position anatomique dans le corps.

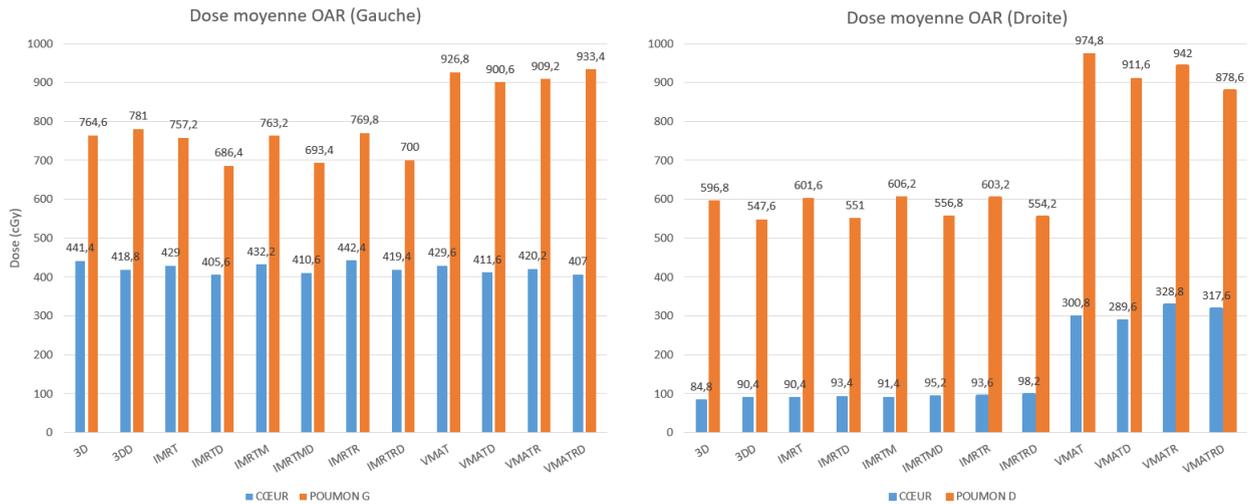


FIGURE 2.8 – Doses moyennes reçues par le cœur et par le poumon ipsilatéral lors d'un traitement du sein gauche ou droit.

La différence de rigueur entre les objectifs cliniques du côté gauche et droit se visualise sur les résultats de la figure 2.8. L'axe des abscisses suit la même nomenclature que celle de la couverture du PTV. Les doses reçues en moyenne lors du traitement du sein gauche semblent plus importantes pour le poumon ipsilatéral et le cœur que pour le traitement du sein droit. Dans les deux cas, le poumon semble recevoir une dose plus importante avec les techniques VMAT.

### 2.1.3 Choix des patientes pour évaluer la planification robuste

Les résultats de la section 2.1.2 permettent de mieux cibler les étapes suivantes afin de déterminer l'efficacité de la planification robuste lors de la déformation d'un organe, ici le sein. Tout d'abord, le choix est porté d'étudier uniquement des seins qui sont traités pour le côté gauche. En effet, les doses reçues par les OAR étant supérieures, ce choix semble donc plus pertinent pour évaluer cette technique.

En ce qui concerne les patientes, une liste de 23 patientes traitées pour un sein gauche avec une prescription de 50 Gy en 25 fractions, trouvées dans Raystation, a été établie. Ces patientes avaient en moyenne 56 ans au moment du traitement, la plus âgée avait 74 ans et la plus jeune 29 ans. Les traitements ont pris place entre 2016 et 2022. Ces patientes se trouvent également dans le logiciel Reccord and Verify MOSAIQ de chez Elekta. Ce logiciel permet la communication entre la machine de traitement et le TPS. Il reprend également les prescriptions, les plans de traitement, les données personnelles, la contention, les images prises avant le traitement et les données démographiques des patientes.

## Quantification de la déformation

Le logiciel MOSAIQ enregistre les CBCT effectués avant le traitement. Au début du traitement, les patientes ont un CBCT de manière quotidienne afin de déterminer le positionnement par rapport à la simulation et de pouvoir ainsi corriger les erreurs systématiques et aléatoires. Si les déplacements restent constants au cours des premières séances, les CBCT sont pris de manière hebdomadaire et les corrections sont moyennées et intégrées. Ces images vont permettre de déterminer une référence pour la planification robuste et de créer le volume déformé.

Grâce aux outils de revue des images et de mesures, il est possible d'estimer l'importance de la déformation du sein. Pour ce faire, parmi tous les CBCT, celui montrant la déformation la plus importante est utilisé pour déterminer les déformations en antérieur-postérieur (*AP*) et en gauche-droite (*GD*).

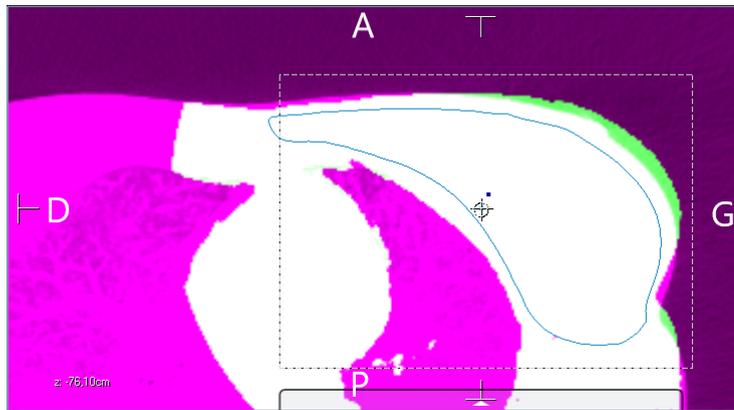


FIGURE 2.9 – Exemple de gonflement visible sur les images du CBCT, avec en vert la partie du sein qui sort du volume de la simulation et en rose et en blanc la superposition des deux images.

Au total, sur les 23 patientes étudiées, une déformation moyenne de 0.56 cm vers l'antérieur et une de 0.67 cm vers la gauche ont pu être mises en évidence. De plus, comme dans l'article [37], les deux valeurs obtenues ont été utilisées pour déterminer un nouveau paramètre (équation 2.1). Ce calcul donne en moyenne pour  $V$ , un résultat de 0.88 cm sur l'ensemble des patientes.

$$V = \sqrt{AP^2 + GD^2} \quad (2.1)$$

Le paramètre  $V$  servira comme résultat supplémentaire lors de la création de la déformation. De plus, ces différentes mesures ont permis de donner une estimation du moment où cette déformation était la plus importante. En effet, lors de la revue des différents CBCT, la majorité des déformations les plus importantes avaient lieu dès les premières séances du traitement.

## Création de structures supplémentaires

Que ce soit pour la création de la déformation ou l'évaluation des plans obtenus, deux structures supplémentaires ont été ajoutées.

BLOCK\_DEFORM : comme décrit dans la section 2.1.2, cette structure est utilisée pour fixer les différentes structures qui ne font pas partie du sein. Ceci est possible grâce à l'outil « ROI Algebra » de Raystation (figure 2.10).

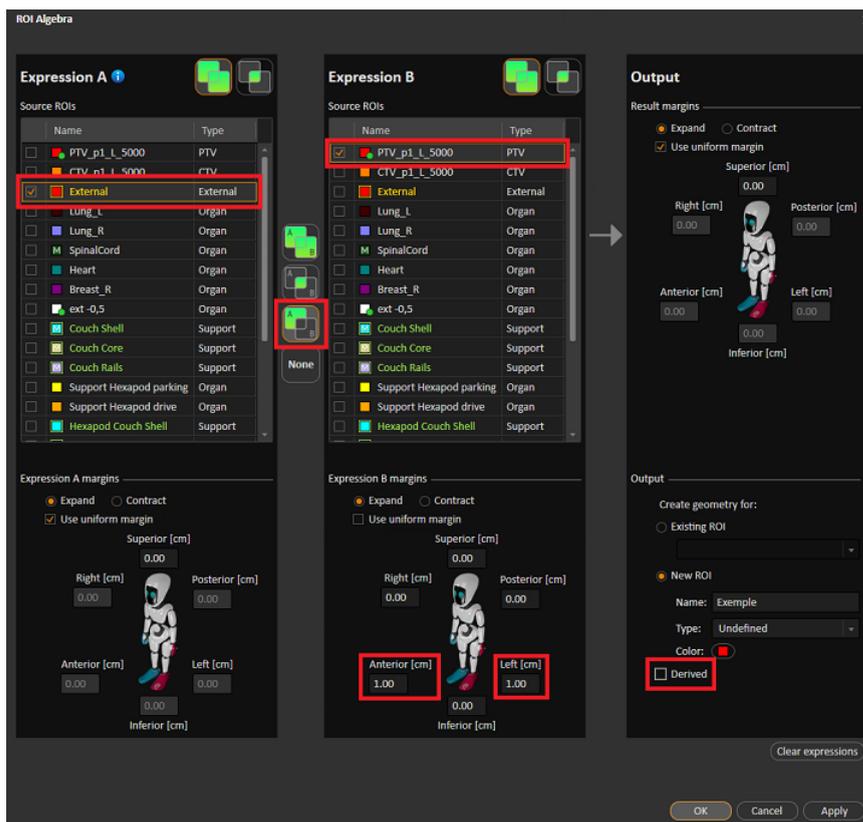


FIGURE 2.10 – Création de la structure BLOCK\_DEFORM.

L'autre structure est une copie du PTV qui sera nommée PTV\_R. Elle sert à corriger les erreurs se produisant lors de la déformation du PTV (section 2.3). En effet, le PTV était parfois mal déformé par Raystation, mais une copie de celui-ci, une fois déformée, suit la déformation du sein (figure 2.11).

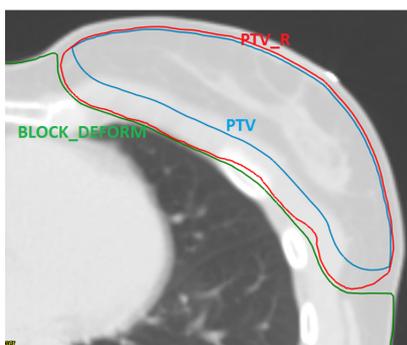


FIGURE 2.11 – Illustration de la nécessité du PTV\_R.

## 2.2 Planification classique de 23 patientes pour un sein gauche

### 2.2.1 Plans 3D-CRT

Pour les 23 patientes dont les déformations ont été évaluées, un plan avec la technique 3D-CRT a été réalisé. Ce plan sert de référence pour évaluer les autres techniques. Ces plans consistent en des faisceaux tangentiels dont l'énergie peut varier. Si le sein n'est pas trop épais, l'énergie de 6 MV peut suffire à couvrir le PTV. Les seins plus épais sont planifiés avec une combinaison de 6 et de 15 MV. Un plan est considéré comme adéquat lorsque les différents objectifs cliniques sont respectés (tableau 2.3). En moyenne, 188 unités moniteurs et six segments sont nécessaires par traitement. Pour six patientes, une combinaison de faisceaux de 6 et de 15 MV a dû être utilisée pour atteindre les objectifs de couverture.

Priorité	Région d'intérêt	Objectif Clinique
1	Cœur	Max. 10% du vol. à 2000 cGy
1	Cœur	Max. 15% du vol. à 1000 cGy
1	Cœur	Max. 20% du vol. à 500 cGy
1	Cœur	Max. 500 cGy en moyenne
2	Poumon G	Max. 20% du vol. à 2000 cGy
2	Poumon D	Max. 800 cGy à 2% du vol.
3	CTV	Min. 95% du vol. à 4750 cGy
3	PTV	Min. 95% du vol. à 4750 cGy
4	Sein D	Max. 200 cGy en moyenne
4	Sein D	Max. 500 cGy à 2% du vol.
	Contour externe	Max. 3 cm <sup>3</sup> à 5350 cGy
	Contour externe	Max. 5350 cGy à 0% du vol.
	Moelle épinière	Max. 4500 cGy à 0% du vol.

TABLE 2.3 – Objectifs cliniques associés à un traitement du sein gauche en 25 fractions de 2 Gy.

### 2.2.2 Plans IMRT

Pour les plans qui sont calculés avec la technique IMRT, deux faisceaux tangentiels ayant les mêmes angles qu'en 3D-CRT sont utilisés. Deux faisceaux supplémentaires sont ajoutés. Ils ont pour angle celui du faisceau tangentiel auquel 15° degrés sont ajoutés ou retirés de façon à rester entre les 2 faisceaux tangentiels. Par exemple, pour deux faisceaux tangentiels de 120° et de 300°, deux faisceaux de 315° et de 105° sont ajoutés. L'énergie des faisceaux est mise à 6 MV, cela permet de mieux protéger les OAR vers lesquels ces faisceaux sont dirigés. Lors du paramétrage, le TPS doit délivrer la dose en 16 segments maximum. Ces derniers ont une aire minimale de 9 cm<sup>2</sup>. L'angle du collimateur est mis à 5°, il s'agit du paramétrage classique des IMRT au CHU. Les objectifs cliniques sont identiques à la technique 3D-CRT (tableau 2.3). Les paramètres de départ de l'optimisation se font essentiellement sur les structures du PTV et sur le contour externe :

Structure	Fonction objectif	Paramètre	Poids
PTV	Dose uniforme	5000 cGy	1
PTV	Dose minimale	4750 cGy	1
PTV	Dose maximale	5250 cGy	1
PTV	DVH minimale	4950 cGy sur 98% du vol.	10
Contour externe	Gradient de doses	5000 à 2500 cGy sur 1 cm	1
Contour externe	Gradient de doses	5000 à 0 cGy sur 8 cm	1

TABLE 2.4 – Fonctions objectif de départ dans l’optimisation

En général, il est ensuite nécessaire de rajouter des objectifs pour réduire la dose reçue par le cœur et par le sein droit. Cela est possible grâce aux fonctions « DVH maximal » et « EUD maximal ».

### 2.2.3 Plans VMAT

Les plans qui sont calculés avec la technique VMAT sont composés de deux arcs partiels effectuant un passage dans le sens anti-horloger suivi d’un passage dans le sens horloger. Cela équivaut à un angle de départ autour de  $130^\circ$  et à un angle d’arrivée autour de  $290^\circ$ . Ce choix d’angles permet de couvrir l’entièreté du sein avec le centre du faisceau, ils peuvent varier légèrement pour éviter le sein droit et pour s’arrêter aux côtes côté gauche. Comme en IMRT, l’énergie est de 6 MV. Ce choix d’énergie permet d’arriver aux conditions de petits champs pour des tailles de champs plus petites. Le plan est optimisé de façon à respecter les différents objectifs cliniques (tableau 2.3) et à limiter à maximum 500 le nombre d’unités moniteurs délivrées, ce qui permet de limiter la modulation ainsi que la présence de petits champs. L’angle du collimateur est fixé à  $5^\circ$  et la vitesse de déplacement des lames est fixée à 0.3 cm/degré.

## 2.3 Planification robuste de 23 patientes pour un sein gauche

### 2.3.1 Implémentation de la déformation

En ce qui concerne la création de la déformation, la méthodologie est identique à ce qui a été présenté dans la section 2.1.2. La principale différence repose sur l’importance des différents paramètres utilisés dans Raystation pour se rapprocher des résultats obtenus sur les CBCT de la section 2.1.2. En effet, pour des déformations inférieures à 1 cm, Raystation ne génère des CT déformés que dans une seule direction. Dans la figure 2.12, les deux premiers sets sont générés avec les paramètres de départ dans une seule direction. Lorsque les déformations sont en-dessous de 1 cm, ce sont uniquement ces deux sets qui sont générés. Afin de se rapprocher le plus possible des résultats de la section précédente, il est nécessaire d’indiquer à Raystation comme paramètres 1 cm en antérieur et 1.5 cm à gauche. Le logiciel génère alors les 3 CT déformés comme sur la figure 2.12. Le CT qui se rapproche le plus des résultats des CBCT est celui de 0.92 cm en antérieur et de 0.57 cm vers la gauche.

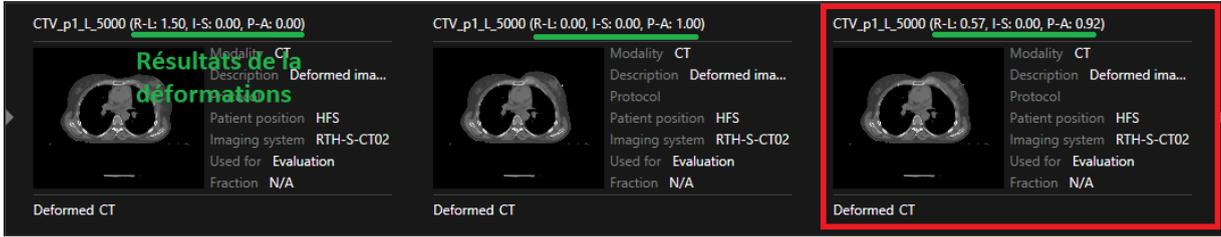


FIGURE 2.12 – Les 3 sets d’images générés par Raystation pour une déformation de 1 cm en antérieur et de 1.5 cm vers la gauche.

En effet, le paramétrage ne permet pas de recréer exactement les mêmes conditions sans augmenter la valeur en antérieur. Différentes valeurs ont été essayées pour la déformation du côté gauche et aucun changement majeur de ce même côté n’a été observé. Le tableau suivant reprend les différentes valeurs des paramètres ainsi que leurs résultats.

Paramètres		Résultats		
<i>AP</i>	<i>GD</i>	<i>AP</i>	<i>GD</i>	<i>V</i>
1	1.5	0.92	0.57	1.08
1	2	0.96	0.59	1.13
1	3	0.98	0.62	1.16
1	4	0.99	0.61	1.16

TABLE 2.5 – Résultats de la déformation pour différents paramétrages en cm.

Le choix de la déformation à appliquer, compte tenu des possibilités qu’offre le TPS, se porte alors plus sur les paramètres de déformation : 1 cm en antérieur et 1.5 cm vers la gauche. De plus, les résultats de l’équation 2.1 montrent une augmentation de  $V$  avec la croissance des paramètres. Avec les paramètres de la section 2.1.2 utilisés lors des premiers essais, la valeur de  $V$  est de 1.5 cm. Augmenter l’ $AP$  ne permet pas de mieux se rapprocher des résultats des CBCT.

### 2.3.2 Planification des plans de façon robuste

La planification robuste se fait sur des techniques de planification inverse. Elle sera donc évaluée sur l’IMRT et le VMAT. Les plans robustes sont des copies des plans non robustes. Avant de lancer l’optimisation, il faut paramétrer les fonctions définissant les objectifs s’appliquant sur le PTV comme robustes. Une fois que les fonctions d’objectifs sont indiquées comme robustes, le TPS a besoin de savoir par rapport à quoi il doit être robuste. Il faut alors choisir le CT déformé. En ce qui concerne le reste de l’optimisation, il n’y a pas de différences avec des plans non robustes.

## 2.4 Applications pour le VMAT robuste

Les traitements du sein avec une technique VMAT sont peu utilisés au CHU, car cette dernière nécessite plus de contrôle pour assurer sa délivrabilité. De plus, cette technique délivre de faibles doses sur un plus grand volume que les techniques tangentielles. En effet, ceci est surtout dû au

fait que le tir est continu lors de la description de l'arc par la gantry. Toutefois, cette technique peut avoir son utilité dans le cas du traitement d'une Chaîne Mammaire Interne (CMI) et dans le cas du Deep Inspiration Breath Hold (DIBH).

### **2.4.1 Chaîne Mammaire Interne**

La chaîne mammaire interne correspond aux ganglions qui drainent le sein situé antérieurement par rapport au cœur. L'irradiation de la CMI n'est pas courante dans le traitement du cancer du sein. Cependant, s'il est nécessaire d'effectuer une telle dosimétrie, les techniques de planification inverse sont inévitables. La technique VMAT seule ne peut pas prendre en compte le fait que le sein gonfle et a pour conséquence de perdre la couverture sur le PTV. L'utilisation de la planification robuste pourrait empêcher cette perte de couverture. Pour donner une estimation de cette technique, cinq plans de traitement en VMAT robuste ont été faits et ont été comparés pour la couverture du PTV du sein et du PTV de la CMI sur le CT de simulation, sur le CT déformé et sur le CBCT le plus déformé par un gonflement. Lors de la planification, il est nécessaire d'indiquer les paramètres robustes sur ces deux PTV.

### **2.4.2 Deep Inspiration Breath Hold**

Dans le Deep Inspiration Breath Hold (DIBH), le tir se fait lors d'une phase précise du cycle respiratoire. Il s'agit de l'inspiration. La patiente doit maintenir sa respiration pendant cette phase pendant plusieurs secondes. Cette technique a l'avantage d'éloigner le cœur du sein lors du traitement. Dans la technique VMAT, il est possible d'imposer un temps maximal pour le temps de parcours de l'arc. De plus, les traitements VMAT sont plus rapides en général que les autres techniques. La technique robuste a été utilisée pour un temps par arc de 45 secondes pour trois patientes. Les couvertures sur le CT de simulation, le CT déformé et les CBCT sont comparées. Ce nombre restreint de patientes est dû à une erreur du TPS. En effet, pour les patientes les plus récentes, lors de la création du CT déformé, une erreur survient et arrête le TPS. Toutefois, Raysearch a connaissance de ce problème et affirme l'avoir résolu dans la nouvelle version du logiciel qui sera installée dans les prochains mois au CHU de Liège.

## **2.5 Évaluation des plans des 23 patientes**

### **2.5.1 Évaluation sur le CT de simulation**

Afin de comparer les plans obtenus avec les différentes techniques, l'attention est portée sur le PTV, le cœur, le poumon gauche et les unités moniteurs nécessaires pour délivrer le plan. Pour le cœur, il s'agit du pourcentage du volume de l'organe recevant 20, 10 et 5 Gy (respectivement V20, V10 et V5) ainsi que de la dose moyenne. Pour le poumon gauche, il s'agit du pourcentage du volume recevant 20 Gy (V20) et de la dose moyenne. En ce qui concerne le PTV, la couverture du volume de l'organe à 4750 cGy est comparée ainsi que l'indice de conformité et l'indice

d'homogénéité. L'indice de conformité pour un volume choisi est défini dans Raystation comme :

$$CI = \frac{\text{Volume couvert par isodose de } X \text{ cGy}}{\text{Isodose } X \text{ cGy}}$$

où  $X$  est choisi à 4750 cGy, soit 95 % de la dose prescrite. L'indice d'homogénéité pour un volume choisi est défini comme :

$$HI = \frac{D(Y)}{D(100 - Y)}$$

où  $D(Y)$  est la dose reçue sur  $Y\%$  du volume.  $Y$  est choisi comme 95% du volume.

### 2.5.2 Évaluation des différents plans sur le CT déformé et un CBCT

L'évaluation de la couverture sur le CT déformé permet de donner une idée de ce qu'une déformation produit sur la couverture du PTV. L'évaluation se fait sur le PTV choisi lors de l'optimisation afin de se rapprocher de la réalité.

Afin de confronter les différents plans calculés à des déformations réelles, des CBCT sont utilisés. Dans MOSAIQ, pour chaque patiente, le CBCT comportant le gonflement du sein le plus important est importé vers Raystation. Il s'agit d'un CBCT ne comportant qu'une partie du volume. Il est alors nécessaire de sélectionner une table de densité pour les nouvelles images et de recalcr ces images sur le CT. Le reste du volume est associé à une densité de  $1 \text{ g cm}^{-3}$  (figure 2.13). Sur ces images, une copie du PTV du CT déformé est faite. Cette copie est ensuite adaptée à l'état de la patiente sur le CBCT, le PTV qui servira à évaluer la couverture aura été défini de la même façon que dans le cas d'un CT de simulation. Les résultats obtenus avec les CBCT auront quelques incertitudes. D'abord, seule une partie du volume est effectivement présente. Ensuite, la table de densité est moins précise que celle du CT. Ces deux raisons peuvent être responsables d'imprécisions dans le calcul des résultats.

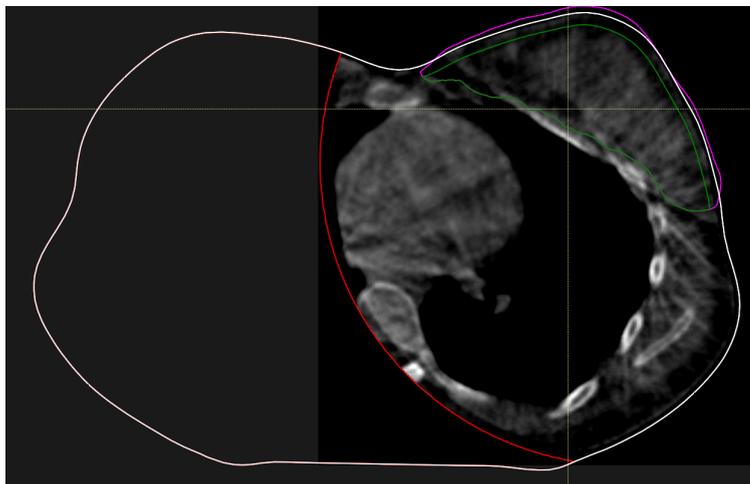


FIGURE 2.13 – Exemple d'un CBCT où le PTV (mauve) sort du volume, corrigé avec le PTVEVAL (vert) construit de la même façon qu'un PTV sur CT.

### 2.5.3 Assurance Qualité spécifique patient

Afin de savoir si les plans VMAT robustes sont délivrables ou non, on commence par calculer le LOIC dans le TPS. Si celui-ci indique qu'il est nécessaire de faire une mesure réelle sur l'Arc-Check, elle est faite. On utilise comme indice  $\gamma$ , celui recommandé dans le TG 218 de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) [25], à savoir  $3\%/2mm$  et nous évaluons aussi celui de  $2\%/2mm$ , plus sévère.

### 2.5.4 Présentation et analyse statistique des différents résultats

#### Présentation graphique

Les résultats graphiques ont été effectués avec les logiciels Excel (*Microsoft*, Redmond, Etats-Unis) et R (*R core team*, Vienne, Autriche). Il s'agit principalement d'histogrammes, de représentations graphiques et de boîtes à moustaches. Les boîtes à moustaches permettent de représenter les jeux de données. Dans la boîte se situent 50% des données entre le premier et le troisième quartile réparties autour de la médiane. Les moustaches représentent chacune 1.5 fois l'espace interquartile (espace entre le troisième et le premier quartile).

#### Analyses statistiques

Afin de comparer si les différents plans rendent des résultats similaires, le test d'hypothèse des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé dans R. Un test statistique a pour but de rejeter ou non une hypothèse nulle ( $H_0$ ) [33]. On a également une contre-hypothèse ou hypothèse alternative ( $H_1$ ),  $H_0$  et  $H_1$  désignent ensemble une réunion disjointe. Lors d'un test statistique, deux erreurs peuvent se produire :

- Erreur de première espèce : elle consiste à rejeter l'hypothèse nulle alors que celle-ci est correcte. On peut également décrire cela comme la probabilité d'accepter l'hypothèse alternative alors qu'il s'agit de l'hypothèse nulle :

$$\alpha = P_{H_0}(H_1)$$

Avec  $\alpha$ , la probabilité avec laquelle on accepte de se tromper lorsque  $H_0$  est vraie. Cette valeur est comparée à la p valeur calculée par le test. Lorsque p est plus petite que  $\alpha$ , le choix est de rejeter  $H_0$  et de valider  $H_1$ . Si elle est plus grande, l'hypothèse nulle ne peut pas être rejetée. La valeur  $1 - \alpha$  est définie comme la confiance du test [27].

- Erreur de seconde espèce : elle revient à ne pas rejeter l'hypothèse nulle alors que l'hypothèse alternative est vraie.

$$\beta = P_{H_1}(H_0)$$

Avec  $1 - \beta$  qui est la puissance du test [27].

	$H_0$ vraie	$H_1$ vraie
Non-rejet $H_0$	décision correcte ( $1 - \alpha$ )	erreur de seconde espèce ( $\beta$ )
Rejet $H_0$	erreur de première espèce ( $\alpha$ )	décision correcte ( $1 - \beta$ )

En général, les tests statistiques comparent la valeur de  $\alpha$  à la p-valeur. Il est commun de poser cette valeur entre 0.05 et 0.001. L'hypothèse nulle est rejetée lorsque la p-valeur est plus petite que le  $\alpha$  qui a été choisi. Une représentation graphique est illustrée dans la figure 2.14. La valeur de  $\alpha$  donne la probabilité avec laquelle on risque de se tromper en rejetant l'hypothèse nulle.

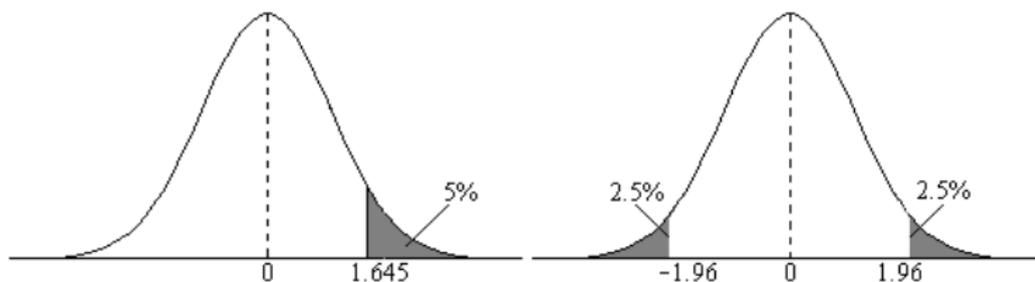


FIGURE 2.14 – Exemple de la région de rejet dans un test unilatéral (gauche) et bilatéral (droite) pour une loi normale [17].

Le test des rangs signés de Wilcoxon est un test non paramétrique sur l'hypothèse nulle s'appliquant sur des variables appariées. Un test non paramétrique s'applique sur des variables qui ne sont pas nécessairement distribuées selon une loi de distribution. On parle de variables appariées lorsque les individus des deux échantillons sont identiques. On effectuera deux tests statistiques sur nos données. Le premier est un test bilatéral où l'hypothèse nulle est que les deux distributions sont identiques. L'hypothèse alternative est que la distribution est différente. On rejette alors l'hypothèse nulle si la p-valeur est plus petite que  $\alpha/2$ . Le deuxième test est unilatéral. L'hypothèse nulle est que les distributions sont identiques. L'hypothèse alternative est que le résultat d'un échantillon est plus grand que l'autre. On rejette l'hypothèse nulle quand elle est plus petite que  $\alpha$ . Les données ont été traitées au moyen du logiciel R avec le test de Wilcoxon pour des variables appariées. L'hypothèse du test dépendra de l'hypothèse alternative et s'appliquera sur les moyennes des distributions. En pratique, on rejettera l'hypothèse nulle pour les tests unilatéral et bilatéral lorsque la p-valeur est inférieure à  $\alpha$  qu'on posera à 0.05 (figure 2.14). R tient compte du fait que le test est unilatéral ou bilatéral lors du calcul de la p-valeur. On a donc 5% de chance de se tromper lorsque l'on rejette l'hypothèse nulle. Les résultats seront présentés en testant d'abord, avec le test bilatéral, si les échantillons sont identiques et ensuite, avec le test unilatéral, on testera dans le sens de la différence.



## Chapitre 3

# Résultats et discussions

### 3.1 Comparaisons des différents plans sur le CT de simulation

#### 3.1.1 Couverture du PTV

Pour rappel, un plan de traitement est considéré comme satisfaisant pour les cibles lorsque celui-ci atteint l'objectif de 95% de la dose sur 95% du volume. Dans le cas d'un traitement d'un sein avec une prescription de 50 Gy, cela revient à évaluer le volume couvert par 47.5 Gy. Dans la suite de ce chapitre, les techniques suivies de la lettre R représentent les plans où la planification robuste a été utilisée.

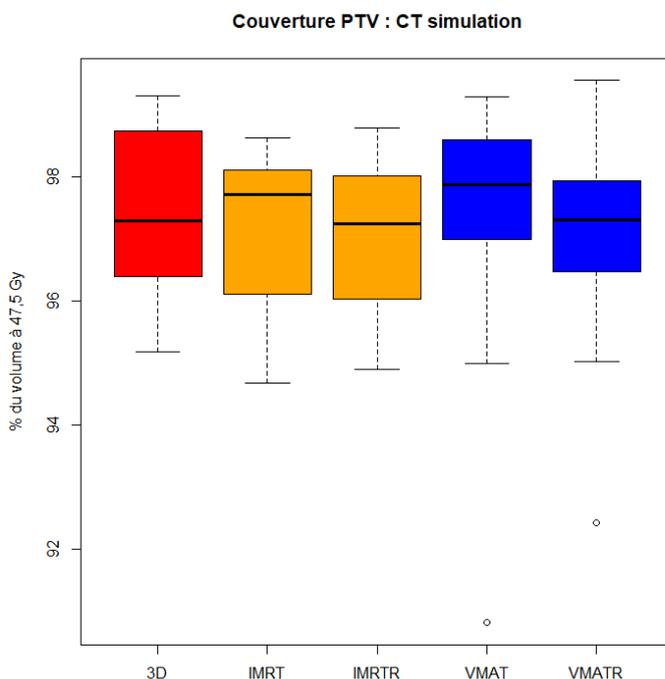


FIGURE 3.1 – Boîtes à moustaches des volumes du PTV couverts par 47.5 Gy pour les différents plans sur le CT de simulation.

3D-CRT	IMRT	IMRTR	VMAT	VMATR
$97.48 \pm 1.24$	$97.18 \pm 1.20$	$97.09 \pm 1.20$	$97.46 \pm 1.83$	$97.01 \pm 1.52$

TABLE 3.1 – Pourcentages moyens et écarts-types du volume du PTV recevant 47.5 Gy sur le CT de simulation.

Les premiers résultats ont été obtenus en comparant les différentes techniques par rapport à la 3D-CRT. Pour les quatre techniques évaluées, aucune différence statistique n'a pu être établie avec la 3D-CRT pour la couverture du PTV ( $p$ -valeur $>0.1$ ). Si on compare, pour l'IMRT, la technique robuste et son équivalent non robuste, il n'y a pas de différence statistique entre le fait de planifier ou non au moyen de la technique robuste en ce qui concerne la couverture du PTV ( $p$ -valeur $>0.2$ ). Pour le VMAT, les deux techniques ne rendent pas de couvertures équivalentes ( $p$ -valeur=0.002). De plus, dans ce cas, la technique non robuste couvre mieux le PTV que la technique robuste ( $p$ -valeur $<0.004$ ).

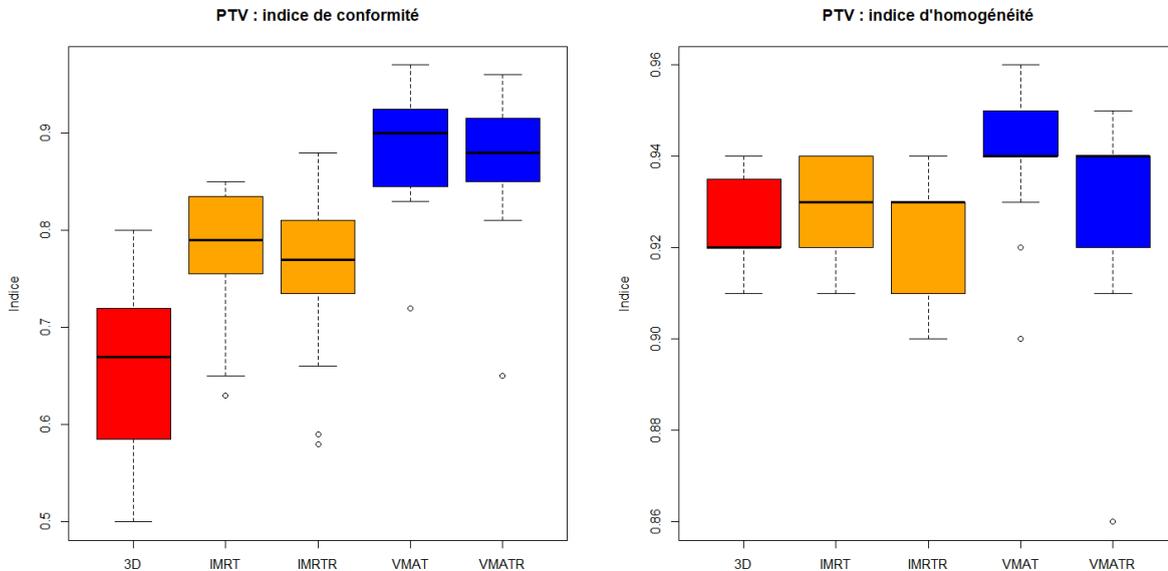


FIGURE 3.2 – Indices de conformité pour l'isodose 47.5 Gy et d'homogénéité sur 95% du volume calculés par Raystation.

	3D-CRT	IMRT	IMRTR	VMAT	VMATR
Conformité	$0.65 \pm 0.08$	$0.78 \pm 0.06$	$0.76 \pm 0.07$	$0.88 \pm 0.06$	$0.87 \pm 0.08$
Homogénéité	$0.925 \pm 0.011$	$0.928 \pm 0.012$	$0.923 \pm 0.013$	$0.942 \pm 0.013$	$0.930 \pm 0.018$

TABLE 3.2 – Indices moyens et écarts-types pour la conformité et l'homogénéité.

En ce qui concerne la conformité (figure 3.2), il y a une différence entre la technique 3D-CRT et les autres techniques ( $p$ -valeur $<0.001$ ). Ce résultat est tout à fait normal. C'est le cas pour ces techniques en général. Les techniques plus modulées sont plus conformes. Ce fait est également vérifié dans ce cas-ci entre le VMAT et l'IMRT ( $p$ -valeur $<0.001$ ). Bien qu'en moyenne, la

conformité entre les techniques robustes et non robustes soit proche, il y a une différence statistique pour l'IMRT (p-valeur<0.001) et également pour le VMAT (p-valeur=0.01) entre le fait d'utiliser une technique robuste ou non. Les techniques robustes sont moins conformes que leurs homologues non robustes (p-valeur=0.005).

En ce qui concerne l'homogénéité, les plans 3D et IMRT ne diffèrent pas (p-valeur>0.15). Ceci n'est par contre pas le cas pour les plans VMAT (p-valeur<0.05). Ils sont donc plus homogènes que la 3D-CRT (p-valeur<0.02). De plus, il y a une différence statistique entre la technique VMAT robuste et non robuste (p-valeur=0.003). Les plans robustes VMAT sont moins homogènes (p-valeur<0.002). Ceci est également le cas pour l'IMRT (p-valeur<0.008).

### 3.1.2 Doses aux organes à risque

Les organes qui vont être étudiés sont ceux qui sont les plus proches de la zone traitée et sensibles à la dose qui sera délivrée sur le PTV. Il s'agit dès lors du cœur et du poumon gauche.

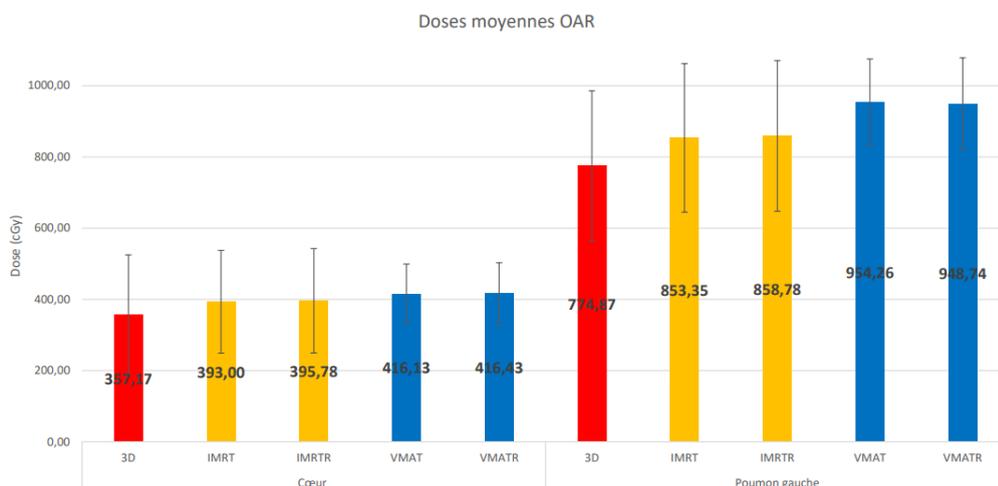


FIGURE 3.3 – Histogrammes des doses moyennes et écarts-types pour le cœur et pour le poumon gauche.

Pour le cœur (figure 3.3 à gauche et tableau 3.3), les techniques de planification inverse robustes ou non robustes délivrent en moyenne plus de doses au cœur que la technique 3D-CRT. Cela est logique au vu de la délivrance des faisceaux de façon tangentielle en 3D-CRT à ces différentes structures et au vu du nombre de segments plus importants dirigés vers ces structures dans la planification inverse. Les techniques robustes ne sont pas différentes par rapport à leur homologue non robuste. Pour le cœur, il n'y a pas de différence entre les techniques IMRT et VMAT en ce qui concerne les doses moyennes.

Pour le poumon gauche (figure 3.3 à droite et tableau 3.3), les résultats sont identiques à ceux du cœur sauf pour la différence entre les techniques IMRT et VMAT robustes ou non robustes. La technique VMAT délivre une dose moyenne supérieure à l'IMRT.

Technique A	Technique B	Hypothèse	p-valeur
Comparaison des techniques pour la dose moyenne délivrée au cœur			
3D-CRT	Techniques inverses robustes ou non robustes	$A < B$	$< 0.02$
Techniques robustes	Techniques non robustes	$A \neq B$	$> 0.5$
IMRTR	VMATR	$A \neq B$	$> 0.5$
IMRT	VMAT	$A \neq B$	$> 0.3$
Comparaison des techniques pour la dose moyenne délivrée au poumon gauche			
3D-CRT	Techniques inverses robustes ou non robustes	$A < B$	$< 0.001$
Techniques robustes	Techniques non robustes	$A \neq B$	$> 0.7$
VMATR	IMRTR	$A > B$	$0.002$
VMAT	IMRT	$A > B$	$0.002$

TABLE 3.3 – Résultats des tests statistiques pour la dose moyenne reçue par le cœur et le poumon gauche.

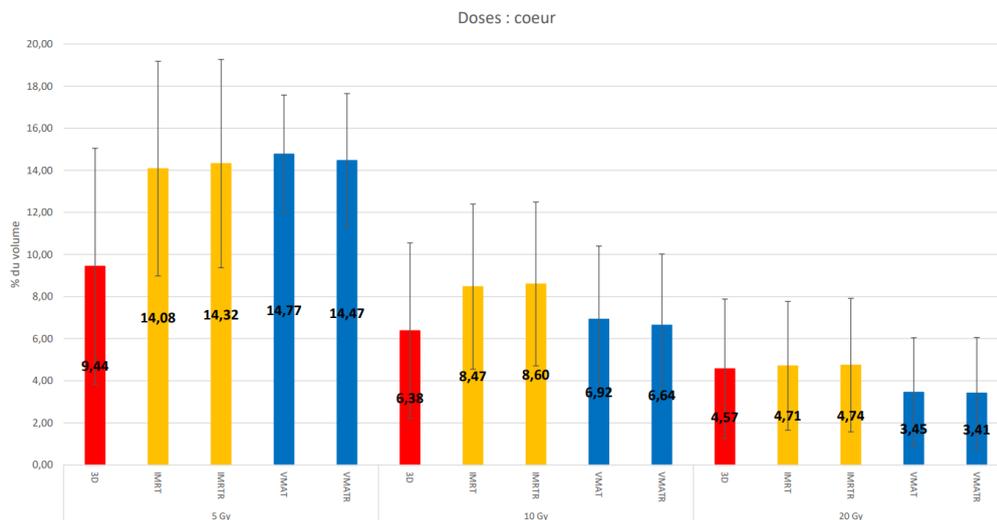


FIGURE 3.4 – Pourcentages moyens et écarts-types du volume du cœur recevant 5, 10 et 20 Gy dans les techniques 3D-CRT, IMRT, IMRTR, VMAT et VMATR.

Les basses doses reçues par le cœur correspondent au volume recevant 5 Gy (figure 3.4). Les techniques robustes ainsi que leur homologue non robuste délivrent en plus grande quantité ces doses ( $p$ -valeur $<0.001$ ) que la technique 3D-CRT. Les résultats pour l'IMRTR et son équivalent non robuste restent les mêmes pour les doses intermédiaires ou 10 Gy ( $p$ -valeur $<0.001$ ). Pour les techniques VMAT, il n'y a pas de différence significative avec la technique 3D ( $p$ -valeur=0.482). Pour les doses plus élevées ou 20 Gy, les techniques VMAT délivrent cette dose en moyenne sur un pourcentage moins important du volume que la technique 3D ( $p$ -valeur=0.002). En ce qui concerne la comparaison entre les techniques IMRT et VMAT robustes ou non robustes, il n'y a pas de différence statistique à planifier le traitement de façon robuste ( $p$ -valeur $>0.1$ ).

3D-CRT	IMRT	IMRTR	VMAT	VMATR
14.37 ± 4.64	14.81 ± 4.80	14.83 ± 4.82	14.3 ± 3.57	14.26 ± 3.50

TABLE 3.4 – Pourcentages moyens et écarts-types du volume du poumon gauche recevant 20 Gy.

Il n’y a pas de différence statistique entre les différentes techniques en ce qui concerne les doses plus hautes (20 Gy) délivrées au poumon gauche (tableau 3.4) (p-valeur>0.2).

La figure 3.5 illustre, avec un DVH, le fait que les techniques de planification inverse délivrent moins de hautes doses aux différents organes, mais un nombre plus important de basses doses que la 3D-CRT. Le résultat est moins marqué pour le cœur.

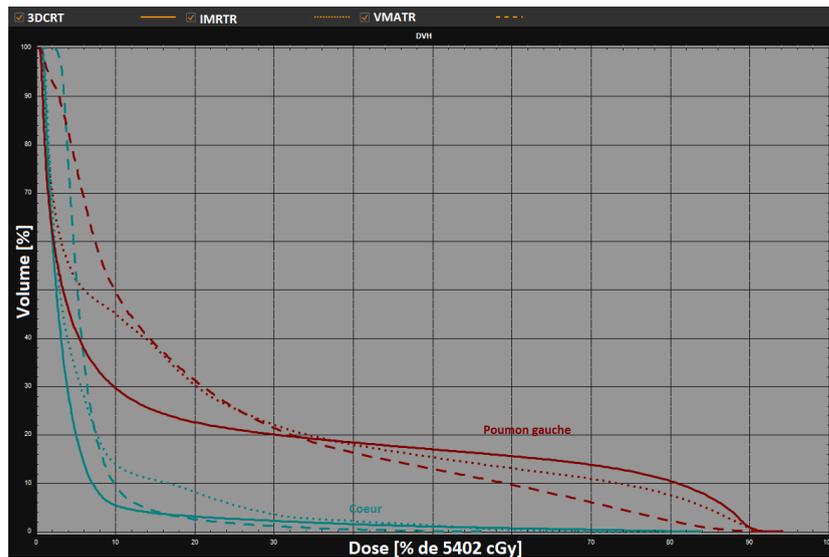


FIGURE 3.5 – DVH d’une patiente pour le poumon gauche et le cœur avec les techniques 3D-CRT, IMRTR et VMATR.

### 3.1.3 Unités Moniteurs

Les unités moniteurs vont donner une information sur l’importance de la modulation d’un plan. En effet, plus ce nombre est élevé pour une dose donnée, plus le faisceau sera modulé. Cela est dû au nombre de petits segments plus important qui sont créés pour délivrer une même dose.

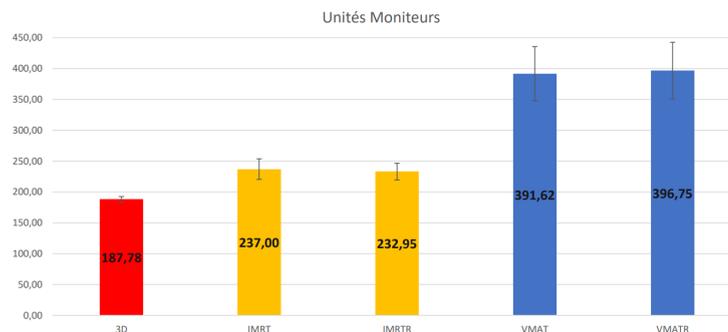


FIGURE 3.6 – Unités Moniteurs en moyennes et écarts-types pour les différents plans.

On constate que plus la technique devient conforme, plus le nombre d'unités moniteurs augmente. Ce résultat est tout à fait normal au vu du nombre de segments qui sont créés pour chaque technique. Dans R, si l'on calcule le coefficient de corrélation entre la conformité moyenne des différents plans et le nombre d'unités moniteurs moyen, on obtient 0.93. Au plus les plans sont modulés, au plus le nombre d'unités moniteurs augmente. Ceci est le cas dans de nombreuses situations et également ici (p-valeur<0.0001). Il n'y a pas de différence par rapport à l'implémentation du robuste (p-valeur>0.15).

### 3.2 Comparaisons des différents plans sur le CT déformé

Afin de reproduire les effets possibles d'un gonflement du sein, les plans calculés sur le CT de simulation sont recalculés sur le CT déformé qui a servi à l'algorithme robuste. Ce cas est une représentation du pire scénario qui peut se produire. L'évaluation se fait sur la structure du PTV déformée (figure 2.3).

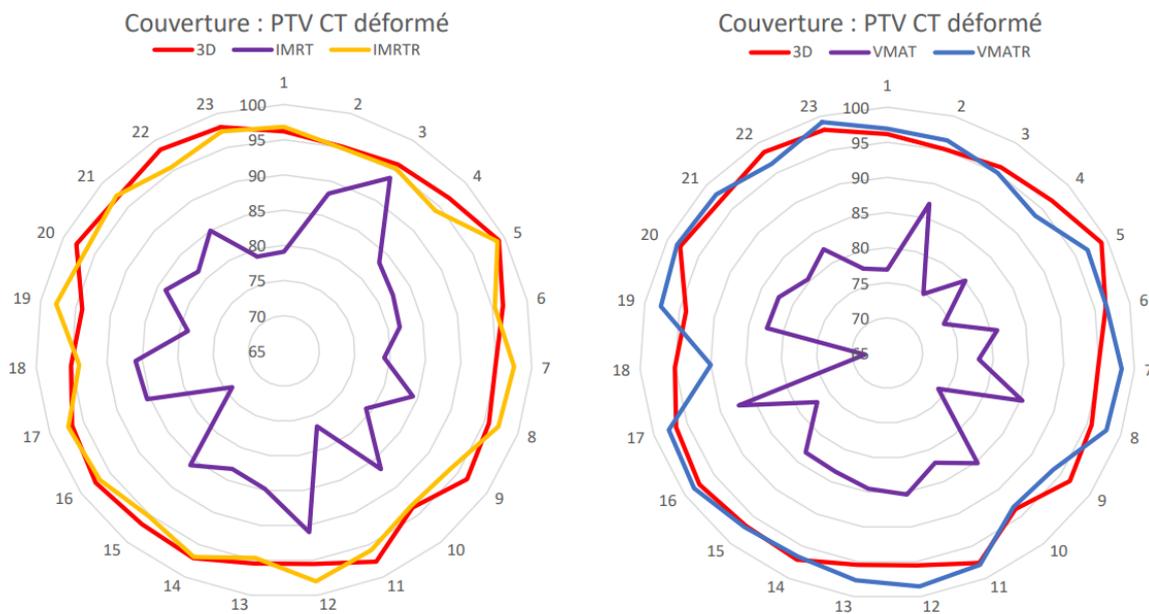


FIGURE 3.7 – Figures montrant la couverture du PTV dans le cas des plans robustes et non robustes avec une comparaison avec la 3D-CRT. Le rayon des cercles représente le pourcentage du volume du PTV recevant 47.5 Gy.

3D-CRT	IMRT	IMRTR	VMAT	VMATR
96.42 ± 1.32	83.16 ± 4.37	96.1 ± 1.44	80.52 ± 4.62	96.62 ± 2.07

TABLE 3.5 – Couvertures moyennes et écarts-types des différents plans évalués sur le CT déformé.

Pour les deux techniques robustes, les résultats sont similaires. Les plans effectués avec l'algorithme robuste en IMRT et en VMAT ont permis de maintenir la couverture sur le PTV, alors

que les techniques non robustes ne maintiennent pas la couverture (figure 3.7) (p-valeur<0.0001). De plus, il n’y a pas de différence statistique sur ces CT déformés entre les techniques IMRT et VMAT robustes et la 3D-CRT (p-valeur>0.2).

### 3.3 Comparaisons des différents plans sur le CBCT montrant le gonflement le plus important

Pour rappel, l’évaluation se fait sur un PTV qui a été modifié pour s’adapter à l’anatomie de la patiente. Les déformations appliquées lors de l’optimisation robuste sont plus importantes que celles qui sont effectivement présentes dans la réalité sur le CBCT ayant la déformation la plus marquée. Pour les patientes ayant eu un gonflement plus important, le CT déformé l’a bien reproduit. Les plans robustes fonctionnent donc particulièrement bien pour ces patientes.

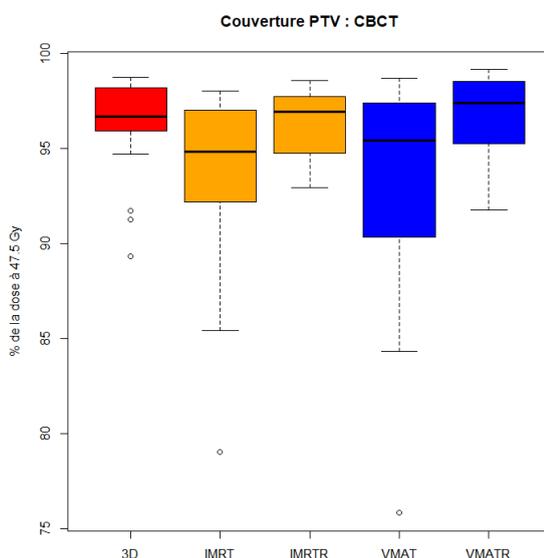


FIGURE 3.8 – Boîtes à moustaches des PTV pour les différents plans sur le CBCT ayant la déformation la plus marquée.

3D-CRT	IMRT	IMRTR	VMAT	VMATR
96.31 ± 2.46	93.51 ± 4.58	96.29 ± 1.70	93.15 ± 5.77	96.84 ± 1.89

TABLE 3.6 – Couvertures moyennes et écarts-types pour la couverture du PTV des différents plans évalués sur le CBCT ayant la déformation la plus marquée.

En ce qui concerne la comparaison entre les techniques IMRT et VMAT avec la 3D-CRT, les résultats sont similaires à l’évaluation sur le CT de simulation et il n’y a pas de différence statistique entre les différentes couvertures du PTV (figure 3.8) (p-valeur>0.5). Les techniques robustes permettent de mieux maintenir la couverture du PTV que lorsqu’elles ne sont pas utilisées (p-valeur<0.0001). Les résultats entre la couverture du PTV sur le CT déformé et les

différents CBCT concordent bien et montrent la nécessité de prendre ce gonflement en compte.

### 3.4 Assurance qualité des 23 plans

#### 3.4.1 Résultats de la métrique LOIC

Afin de déterminer si une mesure sur un détecteur est nécessaire, on calcule le LOIC dans le TPS. Il est calculé pour les plans VMAT et VMATR afin de voir s'il existe une différence entre les plans à ce niveau.

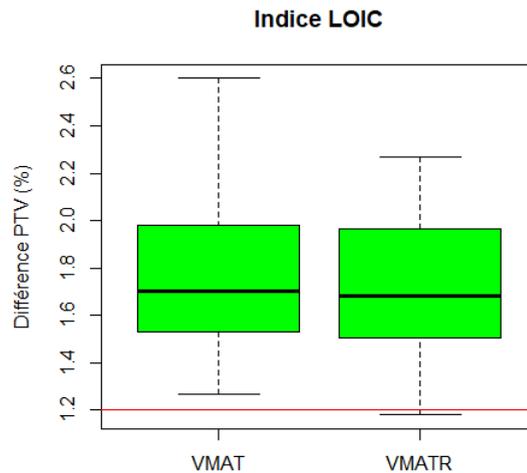


FIGURE 3.9 – Boîtes à moustaches des indices LOIC pour les plans VMAT et VMATR avec le seuil de mesures sur détecteur (ligne rouge).

Les moyennes pour les indices LOIC des plans VMAT et VMATR sont assez semblables (figure 3.9), respectivement 1.79 et 1.73. Les écarts-types associés sont respectivement 0.35 et 0.30. De plus, les deux échantillons ne sont pas statistiquement différents ( $p$ -valeur  $> 0.4$ ). Dans le cas du VMATR, un plan est validé par le LOIC et ne doit en théorie pas être mesuré sur détecteur. Au final, tous les plans ont été mesurés sur l’ArcCheck.

#### 3.4.2 Résultats des mesures sur l’ArcCheck

Le tableau 3.7 montre les indices  $\gamma$  pour deux paramétrages différents. Le 2%/2mm est plus strict.

Critère indice $\gamma$	3%/2mm	2%/2mm
Indice $\gamma$	99.92 $\pm$ 0.12	99.40 $\pm$ 0.62

TABLE 3.7 – Moyennes et écarts-types des indices  $\gamma$  des plans VMATR.

Tous les plans qui ont été évalués ont passé l’indice  $\gamma$ , cela permet de dire que les doses

calculées par la planification robuste sont comparables à celles qui sont mesurées sur le détecteur. Les plans VMAT robustes qui ont été créés sont donc délivrables.

### 3.5 Plans CMI et DIBH

Les résultats suivants sont donnés à titre d'information et aucune statistique n'a été faite dessus au vu de la taille restreinte des échantillons étudiés. Ils sont présentés afin d'illustrer l'apport de la technique robuste dans certaines applications.

#### 3.5.1 Plans CMI

Les CMI ont des objectifs cliniques qui peuvent varier. En effet, ceci dépend surtout de leur position par rapport au cœur. Si ce dernier est proche des zones irradiées, des doses plus importantes seront reçues. Il s'agit ici de résultats obtenus auprès de cinq patientes.

	Plans délivrés	Plans VMATR
Couverture PTV sein (%)	97.44 ± 1.05	97.19 ± 0.92
Couverture PTV CMI (%)	94.52 ± 6.45	98.04 ± 1.80
Dose moyenne cœur (cGy)	364.25 ± 97.89	400.75 ± 85.19
Dose moyenne poumon gauche (cGy)	1412.25 ± 78.41	1473.25 ± 97.25

TABLE 3.8 – Différentes observations moyennées avec écarts-types faites pour la planification d'une CMI.

Lors de la création des différents plans, une patiente avait une CMI placée de telle façon que la dose moyenne reçue par le cœur était importante. En effet, pour cette patiente, la dose moyenne délivrée au cœur était de 1860 cGy avec le plan délivré contre 1086 cGy avec le VMAT robuste. Les résultats pour les autres structures restaient similaires à ceux présentés dans le tableau 3.8, où la patiente en question n'a pas été incluse. La couverture du PTV de la CMI semble meilleure dans la techniques VMAT robuste. Le VMAT, grâce au nombre de degrés de liberté supplémentaires donnés à l'algorithme, permet d'arriver à un meilleur résultat. La planification avec des techniques VMAT facilite la création d'un plan malgré l'anatomie plus complexe de la patiente. En ce qui concerne les organes à risque, les doses moyennes reçues par le poumon gauche semblent similaires.

		Plans délivrés	Plans VMATR
CT déformé	PTV sein (%)	94.76 ± 1.82	97.23 ± 0.77
	PTV CMI (%)	91.79 ± 6.58	96.57 ± 2.13
CBCT	PTV sein(%)	94.32 ± 2.76	96.84 ± 1.81
	PTV CMI (%)	89.60 ± 8.03	95.63 ± 2.66

TABLE 3.9 – Évaluation de la couverture en moyenne avec écarts-types sur le CT déformé et sur le CBCT avec la déformation la plus importante.

En ce qui concerne la robustesse des différents plans, il semble que les techniques robustes

maintiennent mieux la couverture des PTV. Les résultats des CBCT semblent concorder avec ceux calculés sur le CT déformé.

### 3.5.2 Plans DIBH

Le but recherché dans le cas du DIBH est d'utiliser un demi-arc qui délivre plus rapidement la dose prescrite que les plans 3D-CRT. Lors de l'optimisation, il est possible d'imposer un temps maximum pour délivrer l'arc. Le paramétrage par défaut d'un arc VMAT classique est de 90 secondes sans seuil. En pratique, après l'optimisation, le temps mis par l'arc pour décrire sa trajectoire est de 60 secondes en moyenne pour les 23 patientes des sections précédentes. Dans le cas d'une inspiration bloquée, ce temps peut être long pour la patiente. Différents essais ont été faits et, en-dessous de 30 secondes, les résultats ont commencé à se dégrader. La couverture du PTV sur le CT de simulation est atteinte de justesse et les couvertures des plans sur le CT déformé et le CBCT n'étaient pas garanties avec un arc de 30 secondes. Un paramétrage qui semble correct est de 45 secondes.

		Plans délivrés	Plans VMATR
CT de simulation	PTV sein (%)	97.65 ± 0.75	98.20 ± 0.90
	Dose moyenne cœur (cGy)	160.33 ± 34.45	368.67 ± 31.03
	Dose moyenne poumon gauche (cGy)	703 ± 154.15	910 ± 96.85
CT déformé	PTV sein (%)	95.36 ± 3.15	97.16 ± 0.71
CBCT	PTV sein (%)	96.51 ± 1.65	97.24 ± 1.29

TABLE 3.10 – Moyennes avec écarts-types de la couverture du PTV sur les CT de simulation et déformés ainsi que sur les CBCT. Dose moyenne reçue par le cœur ainsi que par le poumon gauche sur le CT de simulation pour un arc délivré en 45 secondes.

Les résultats présentés ne servent pas à comparer l'efficacité d'une technique par rapport à une autre au vu de la taille restreinte de l'échantillon. Ils servent à déterminer s'il est envisageable d'implémenter ce type de technique robuste. En ce qui concerne les différentes couvertures, le robuste semble rester adéquat. Cependant, la dose reçue par les organes à risque reste supérieure.

# Conclusions

Dans ce travail, quelques statistiques concernant les cancers et plus spécifiquement le cancer du sein ont été exposées. Ensuite, des notions plus théoriques décrivant la radiothérapie ont permis d'introduire les différentes étapes nécessaires pour délivrer un traitement. La technique plus récente qu'est la planification robuste a été décrite de façon plus théorique. Pour clôturer la théorie, les techniques nécessaires pour évaluer un plan de traitement ont été décrites. Ceci a été suivi de différentes planifications qui ont été réalisées pour évaluer la technique de planification robuste ainsi que de leurs résultats.

Une série de premiers plans pour des seins gauches et droits a été effectuée afin d'établir des critères de sélection pour un nombre plus important de patientes. En ce qui concerne les couvertures du PTV, que ça soit du côté gauche ou du côté droit, les résultats obtenus semblent indiquer que l'effet de la planification robuste est identique des deux côtés. Les doses reçues par les organes à risque sont par contre différentes, ceci est principalement dû au fait que la position anatomique, notamment du cœur, n'est pas la même.

Pour 23 patientes traitées pour un sein gauche, une quantification de l'importance du gonflement du sein a pu être faite grâce au CBCT ayant le gonflement le plus important. Ceci a permis de déterminer quelles étaient les valeurs des paramètres à introduire dans Raystation lors de la création du CT déformé qui, lui, reproduit le sein gonflé et a servi à l'algorithme robuste.

Afin de déterminer l'efficacité de l'optimisation robuste lors de la prise en compte du gonflement du sein, 23 patientes ont été planifiées en utilisant la technique 3D-CRT, la technique IMRT non robuste et robuste ainsi que la technique VMAT de façon non robuste et robuste. Afin de déterminer l'efficacité de ces plans et la robustesse de ceux-ci, ils ont été évalués sur le CT de simulation, le CT obtenu en déformant le sein dans Raystation ainsi que le CBCT comportant la déformation la plus importante. Pour déterminer si les différents plans sont similaires, la couverture du PTV et les doses reçues par le cœur et le poumon gauche ont été comparées.

Grâce aux résultats de la section 3.1, il est possible de dire que la technique 3D-CRT n'est statistiquement pas différente des autres techniques en ce qui concerne la couverture du PTV. De plus, en ce qui concerne l'IMRT, il n'y a pas de différence entre le fait d'utiliser un plan robuste ou non robuste. Par contre, en VMAT, il y a une légère perte de couverture lors de

l'implémentation de cette technique robuste. Du point de vue des doses délivrées aux différents organes à risque, le fait de faire un plan robuste ou non n'a aucune conséquence sur ces doses. Cependant, la planification inverse délivre plus de doses et en particulier des basses doses sur l'ensemble du corps que la 3D-CRT. Grâce aux différents tests de l'assurance qualité, on peut également conclure que des plans robustes sont effectivement délivrables par un LINAC.

Les résultats obtenus pour la couverture du CT déformé et du CBCT permettent d'estimer à quel point les différents plans sont robustes face à un changement anatomique. Les CBCT permettent d'évaluer ce que le changement anatomique réel a comme conséquence sur la couverture du PTV. Les CT déformés vont montrer un scénario de gonflement qui se produit dans le pire des cas, les résultats concernant la couverture du PTV y sont donc beaucoup plus marqués. Ils montrent que les plans robustes pourront maintenir cette perte de couverture malgré le gonflement contrairement à leur homologue non robuste. Les résultats des CBCT permettent de tirer les mêmes conclusions, mais les résultats sont moins impressionnants car, au final, la déformation simulée ne se produit avec cette intensité que très peu de fois. Toutefois, les techniques robustes couvrent mieux le PTV que les techniques non robustes.

Afin d'illustrer des applications où la technique de planification robuste pourrait apporter quelque chose, des plans VMAT robustes ont été créés pour cinq patientes traitées pour des CMI et trois patientes avec le DIBH. Dans le premier cas, cela permet de rendre de meilleures couvertures des PTV lors de la planification et cela malgré les caractéristiques anatomiques plus complexes de la patiente. Le robuste permet de maintenir la couverture comme dans le cas du sein seul et pourrait peut-être améliorer la couverture des différents PTV. Dans le second cas, il serait possible de réduire le temps nécessaire pour le traitement de la patiente. En ce qui concerne les autres résultats, ils sont similaires à ceux obtenus pour les 23 patientes.

Pour conclure, au vu des différents résultats exposés dans les paragraphes précédents et dans le chapitre 3, il est possible de dire que la technique robuste est à privilégier lorsque la planification se fait avec des techniques de planification inverse. Le gonflement du sein a bien une incidence sur la couverture du sein et doit être pris en compte. Le gain en couverture lors d'une déformation est non négligeable même si toutes les autres caractéristiques restent presque identiques. Toutefois, le volume irradié dans les techniques comme le VMAT est beaucoup plus important. Ce type de technique est à privilégier lors de dispositions anatomiques complexes ou pour un gain dans des techniques protégeant les organes. Ainsi, il est donc correct de dire que la planification robuste est plus résistante face aux incertitudes anatomiques, en particulier lors d'un gonflement du sein.

# Bibliographie

- [1] Mahul B. AMIN et al. *AJCC Cancer Staging Manuals*. Berlin : Springer, 2017.
- [2] M.-C. BISTON et al. « Time of PTV is ending, robust optimization comes next ». In : *Cancer/Radiothérapie* 24.6 (2020). 31e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique, p. 676-686. ISSN : 1278-3218. DOI : 10.1016/j.canrad.2020.06.016.
- [3] Dante CAMARILLO-RAVELO. « Détection et caractérisation par rayons X des éléments traces dans le fruits et légumes ». In : (mars 2022).
- [4] Fondation contre le CANCER. *Cancer du sein - Généralités*. 2021. URL : <https://www.cancer.be/les-cancers-types-de-cancers-liste-z/cancers-du-sein> (visité le 05/04/2022).
- [5] David S. CHANG et al. « Therapeutic Ratio ». In : *Basic Radiotherapy Physics and Biology*. Cham : Springer International Publishing, 2014, p. 277-282. ISBN : 978-3-319-06841-1. DOI : 10.1007/978-3-319-06841-1\_27.
- [6] Wen-Zhou CHEN, Ying XIAO et Jun LI. « Impact of dose calculation algorithm on radiation therapy ». In : *World journal of radiology* 6 (nov. 2014), p. 874-880. DOI : 10.4329/wjr.v6.i11.874.
- [7] Woong CHO et al. « Practical Implementation of a Collapsed Cone Convolution Algorithm for a Radiation Treatment Planning System ». In : *Journal of the Korean Physical Society* 61 (déc. 2013). DOI : 10.3938/jkps.61.2073.
- [8] Paul DELUCA et al. *Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*. Rapp. tech. 83. Oxford University Press, Oxford : ICRU, 2010.
- [9] Jean-Pierre DUSSAULT. *Optimisation mathématique avec applications en imagerie*. Sherbrooke, Canada : Université de Sherbrooke, 2020.
- [10] Sterpin EDMOND. *Cours : Dosimétrie informatisée en radiothérapie*. Fév. 2022.
- [11] ELEKTA. *Elekta Versa HD™*. Brochure. 2019. URL : <https://www.elekta.com/products/radiation-therapy/versa-hd/assets/versa-hd-brochure.pdf>.
- [12] R. D. EVANS. *The atomic nucleus*. McGraw-Hill, New York, 1955.
- [13] Virginie GABREL, Cécile MURAT et Aurélie THIELE. « Recent advances in robust optimization : An overview ». In : *European Journal of Operational Research* 235.3 (2014), p. 471-483. ISSN : 0377-2217. DOI : 10.1016/j.ejor.2013.09.036.

- [14] Chang HAHN et al. « First observation of signals due to KAERI's 10 MeV electron beam by using GEM detectors ». In : *Journal of The Korean Physical Society - J KOREAN PHYS SOC* 50 (avr. 2007). DOI : 10.3938/jkps.50.961.
- [15] Nadia HARBECK et Michael GNANT. « Breast cancer ». In : *The Lancet* 389.10074 (2017), p. 1134-1150. ISSN : 0140-6736. DOI : 10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
- [16] Ferlay J. et al. *Cancer Today*. 2020. URL : <http://gco.iarc.fr/today> (visité le 05/04/2022).
- [17] K. JAYARAMAN. *Manuel de statistique pour la recherche forestière*. Rapp. tech. Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, 2000.
- [18] Christer Andre JENSEN et al. « Robustness of VMAT and 3DCRT plans toward setup errors in radiation therapy of locally advanced left-sided breast cancer with DIBH ». In : *Physica Medica* 45 (2018), p. 12-18. ISSN : 1120-1797. DOI : 10.1016/j.ejmp.2017.11.019.
- [19] Robert JERAJ, Paul J KEALL et Jeffrey V SIEBERS. « The effect of dose calculation accuracy on inverse treatment planning ». In : *Physics in Medicine and Biology* 47.3 (jan. 2002), p. 391-407. DOI : 10.1088/0031-9155/47/3/303.
- [20] T. LANDBERG et al. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50)*. Rapp. tech. 62. Bethesda : ICRU, 1999.
- [21] T. LANDBERG et al. *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Rapp. tech. 50. Bethesda : ICRU, 1993.
- [22] M.H. LEV et R.G. GONZALEZ. « 17 - CT Angiography and CT Perfusion Imaging ». In : *Brain Mapping : The Methods (Second Edition)*. Sous la dir. d'Arthur W. TOGA et John C. MAZZIOTTA. Second Edition. San Diego : Academic Press, 2002, p. 427-484. ISBN : 978-0-12-693019-1. DOI : 10.1016/B978-012693019-1/50019-8.
- [23] Daniel A. LOW et al. « A technique for the quantitative evaluation of dose distributions ». In : *Medical Physics* 25.5 (1998), p. 656-661.
- [24] M. MATHOT et D. DECHAMBRE. « 6 VMAT complexity metrics can reduce patient QA workload ». In : *Physica Medica* 56 (2018). Abstracts of the 57èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, p. 3-4. ISSN : 1120-1797. DOI : 10.1016/j.ejmp.2018.09.019.
- [25] Moyed MIFTEN et al. « Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA : Recommendations of AAPM Task Group No. 218 ». In : *Medical Physics* 45.4 (2018), e53-e83. DOI : 10.1002/mp.12810.
- [26] Radhe MOHAN et David GROSSHANS. « Proton therapy – Present and future ». In : *Advanced Drug Delivery Reviews* 109 (2017). Radiotherapy for cancer : present and future, p. 26-44. ISSN : 0169-409X. DOI : 10.1016/j.addr.2016.11.006.
- [27] Keita MOUSSA. *Pratique des tests statistiques de conformité*. 2016.
- [28] Andrzej NIEMIERKO. « A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD) ». In : *Med Phys* 26.6 (1999), p. 1100.

- [29] G. NOËL, J. THARIAT et D. ANTONI. « Incertitudes inhérentes au concept actuel de volume cible prévisionnel en radiothérapie ». In : *Cancer/Radiothérapie* 24.6 (2020). 31e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique, p. 667-675. ISSN : 1278-3218. DOI : 10.1016/j.canrad.2020.06.004.
- [30] Think PINK. *Comment savoir si j'ai un cancer du sein ?* URL : <https://www.think-pink.be/fr/Cancer-du-sein/Entre-espoir-et-d%5C%C3%5C%A9sespoir/Comment-savoir-si-jai-un-cancer-du-sein> (visité le 22/02/2022).
- [31] Belgian Cancer REGISTER. *Les chiffres du cancer*. 2020. URL : [https://kankerregister.org/Les\\_chiffres\\_du\\_cancer](https://kankerregister.org/Les_chiffres_du_cancer) (visité le 22/02/2022).
- [32] Le ROBERT. *Définition de robuste-adjectif*. URL : <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/robuste> (visité le 17/08/2022).
- [33] Jean-Jacques RUCH. *Préparation à l'Agrégation Bordeaux 1*. 2013.
- [34] Organisation Mondiale de la SANTÉ(OMS). *Cancer du Sein*. 2021. URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (visité le 22/02/2022).
- [35] Matthias SCHLACHTER et al. « State-of-the-Art Report : Visual Computing in Radiation Therapy Planning ». In : *Computer Graphics Forum* 38 (juin 2019), p. 753-779. DOI : 10.1111/cgf.13726.
- [36] J. SEEMAN et al. « Design and Principles of Linear Accelerators and Colliders ». In : mai 2020, p. 295-336. ISBN : 978-3-030-34244-9. DOI : 10.1007/978-3-030-34245-6\_7.
- [37] J. SEPPÄLÄ et al. « Breast deformation during the course of radiotherapy : The need for an additional outer margin ». In : *Physica Medica* 65 (2019), p. 1-5. ISSN : 1120-1797. DOI : 10.1016/j.ejmp.2019.07.021.
- [38] Moshe SNIEDOVICH. « Fooled by Local Robustness ». In : *Risk Analysis* 32.10 (2012), p. 1630-1637. DOI : 10.1111/j.1539-6924.2011.01772.x. eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1539-6924.2011.01772.x>.
- [39] Moshe SNIEDOVICH. « Wald's mighty maximin : A tutorial ». In : *International Transactions in Operational Research* 23 (juill. 2016), n/a-n/a. DOI : 10.1111/itor.12248.
- [40] La Belgique en chiffres STATBEL. *Causes de décès*. 2021. URL : <https://statbel.fgov.be/fr/themes/population/mortalite-et-esperance-de-vie/causes-de-deces#news> (visité le 22/02/2022).
- [41] « The International Commission on Radiation Units and Measurements ». In : *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 10.1 (juin 2016), NP-NP. ISSN : 1473-6691. DOI : 10.1093/jicru/ndq001.
- [42] Jan UNKELBACH et al. « Robust radiotherapy planning ». In : *Physics in Medicine & Biology* 63.22 (nov. 2018), 22TR02. DOI : 10.1088/1361-6560/aae659.

- [43] Marcel VAN HERK et al. « The probability of correct target dosage : dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy ». In : *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 47.4 (2000), p. 1121-1135. ISSN : 0360-3016. DOI : 10.1016/S0360-3016(00)00518-6.
- [44] Ming Chao YANG. « Optimisation des plans de traitement en radiothérapie grâce aux dernières techniques de calcul de dose rapide ». Theses. Université Paris Sud - Paris XI, mars 2014.
- [45] Hongfu ZHAO et al. « A comparative dosimetric study of left sided breast cancer after breast-conserving surgery treated with VMAT and IMRT ». In : *Radiation oncology (London, England)* 10 (nov. 2015), p. 231. DOI : 10.1186/s13014-015-0531-4.

