

Mémoire

Auteur : Piecharski, Nicolas

Promoteur(s) : BAART, Véronique; PONTE, Stephan

Faculté : Faculté des Sciences

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

Année académique : 2023-2024

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/20485>

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

Évaluation de la planification robuste sur le GTV en radiothérapie stéréotaxique pulmonaire

Auteur : Nicolas PIECHARSKI

Promoteurs : Véronique BAART, Stéphan PONTE

Comité de lecture : David DECHAMBRE, Ngoc Duy NGUYEN, Luca
PELLEGGRI



MASTER EN SCIENCES PHYSIQUES
FILIÈRE SPÉCIALISÉE EN RADIOPHYSIQUE MÉDICALE

ANNÉE ACADÉMIQUE 2023 - 2024

Remerciements

Avant toute chose, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, j'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à ma co-promotrice, Madame Véronique Baart, radiophysicienne en cheffe du service de radiothérapie au CHU de Liège. Je la remercie chaleureusement de m'avoir accueilli au sein de son équipe pour que je puisse réaliser mon travail de fin d'étude. Je la remercie également pour son encadrement, ses conseils et le temps qu'elle m'a consacré durant l'élaboration de ce travail. Ensuite, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon co-promoteur, Monsieur Stéphan Ponte, expert en radiophysique médicale au CHU de Liège dans ce même service. Je le remercie chaleureusement pour son encadrement tout au long de cette année, son aide précieuse, ses conseils avisés et le temps qu'il a consacré à travailler à mes cotés pour réaliser ce mémoire. Je remercie également l'ensemble de l'équipe physique du CHU de Liège pour les avis et conseils qu'ils m'ont apportés durant ces derniers mois.

Je remercie également la docteure Carole Mievis, radiothérapeute au sein du service, pour son expertise et le temps qu'elle a consacré à réaliser les étapes médicales préliminaires indispensables à l'élaboration de ce travail.

Je remercie également Monsieur David Dechambre, radiophysicien aux Cliniques Universitaires Saint-luc, Monsieur Luca Pellegrini, radiophysicien au CHU de Tivoli et Monsieur Ngoc Duy Nguyen, professeur ordinaire du Département de Physique à l'Université de Liège, d'avoir accepté de faire partie de mon comité de lecture.

Enfin, je remercie du fond du coeur tous mes proches pour leur soutien durant l'ensemble de mes années universitaires et plus particulièrement tout au long de ce travail de fin d'étude. Je les remercie pour leur présence, leur patience, leur bienveillance et pour leurs mots d'encouragements qui m'ont été d'une aide précieuse.

Résumé

Le présent travail concerne le traitement des Cancers Pulmonaires Non à Petites Cellules (CPNPC) par Radiothérapie Corporelle Stéréotaxique (RCS), appelée communément par sa version anglophone *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT). Il s'agit d'une technique de traitement destinée à des lésions extracraniennes au cours de laquelle de fortes doses de rayonnements ionisants (entre 6 et 30 Gy) sont administrées en un nombre réduit de fractions (maximum 5). Elle s'oppose aux traitements conventionnels dont le principe est d'administrer la dose totale par petites doses de 2 Gy en un nombre élevé de séances. Au CHU de Liège, les SBRT pulmonaires sont actuellement réalisées sur le CyberKnife, une machine dédiée à la stéréotaxie qui permet d'effectuer du tracking respiratoire (technique qui consiste à suivre la tumeur durant l'irradiation malgré les mouvements induits par la respiration). Pour certains patients, ce tracking n'est cependant pas réalisable. L'idée serait alors de les traiter sur un accélérateur linéaire (ou *LINear ACcelerator* (LINAC)) de la firme Elekta utilisé pour les traitements traditionnels. Pour traiter des lésions pulmonaires en radiothérapie conventionnelle, des plans de traitement en VMAT (pour *Volumetric Modulated Arc Therapy*) sont réalisés en utilisant le concept de PTV (pour *Planning Target Volume*) et optimisés avec une méthode standard. Le projet ici est de planifier les traitements stéréotaxiques des lésions pulmonaires en utilisant la méthode VMAT basée sur le concept de GTV (pour *Gross Target Volume*) et de les optimiser avec une méthode robuste. L'objectif est d'analyser les intérêts potentiels qu'offre cette méthode d'optimisation robuste couplée au concept de GTV par rapport à la méthode de planification conventionnelle utilisée en routine pour les traitements des lésions pulmonaires non stéréotaxiques.

Le travail essentiel de ce mémoire consiste à créer deux plans de traitement pour chacun des 24 patients sélectionnés : un plan réalisé en VMAT en utilisant le concept de PTV et optimisé de manière classique et un plan réalisé en VMAT en utilisant le concept de GTV et optimisé de manière robuste. Les deux types de plans sont comparés à trois niveaux : leur complexité (via la métrique MCSv), leur robustesse et le résultat de différentes grandeurs dosimétriques (le nombre total d'UM délivré par fraction, le volume irradié, la dose reçue par le poumon qui contient la lésion). Ces comparaisons sont évaluées statistiquement grâce au test de Wilcoxon.

Sur base des résultats obtenus, même si son élaboration demande plus de temps, il est possible d'affirmer que la planification robuste sur le GTV apporte des avantages par rapport à la planification classique sur le PTV : pour une robustesse équivalente et une toxicité similaire, elle permet d'obtenir des plans significativement moins complexes, moins modulés, nécessitant moins d'UM et permettant un temps de traitement plus rapide.

Table des matières

Table des figures

Liste des tableaux

1	Notions théoriques	1
1.1	Le cancer	1
1.2	Le cancer du poumon	3
1.2.1	Quelques chiffres	3
1.2.2	Anatomie des poumons	4
1.2.3	Facteurs de risque	4
1.2.4	Types de cancers pulmonaires	7
1.2.5	Traitements	8
1.3	La radiothérapie	9
1.3.1	La radiothérapie métabolique	10
1.3.2	La radiothérapie interne	10
1.3.3	La radiothérapie externe	11
1.3.3.1	La radiothérapie conventionnelle	12
1.3.3.2	La radiothérapie stéréotaxique	13
1.4	Machines de traitement en stéréotaxie	16
1.4.1	Machine traditionnelle : le LINAC Eleka	16
1.4.2	Machine dédiée : le CyberKnife	17
1.4.3	Motivation de ce travail	18
1.5	Définitions et notions utiles	19
1.5.1	Profil de dose	19
1.5.2	Rendement en profondeur	20
1.5.3	L'équilibre électronique	21
1.5.4	Unité moniteur	21
1.5.5	Fluence de particules	21
1.5.6	L'interplay effect	22
1.6	Calcul de dose	22
1.6.1	Interaction rayonnement-matière et grandeurs dosimétriques	22
1.6.2	Algorithmes de calcul de dose	24
1.6.2.1	Algorithmes de convolution/superposition	25
1.6.2.1.1	Méthode Point Kernel	26
1.6.2.1.2	Méthode Pencil Beam (Algorithme de type A)	27
1.6.2.1.3	Méthode Collapsed-Cone Convolution (Algorithme de type B)	27

1.6.2.2	Algorithmes de Monte Carlo (Algorithme de type C)	28
1.7	Planification des traitements	29
1.7.1	La simulation	29
1.7.2	Définition des volumes	30
1.7.3	Création des plans de traitement	31
1.7.3.1	La planification directe	31
1.7.3.2	La planification inverse	31
1.8	Optimisation des traitements	33
1.8.1	Optimisation conventionnelle	33
1.8.2	Existence d'incertitudes	34
1.8.3	Optimisation robuste	34
1.8.3.1	Stochastic Programming	35
1.8.3.2	Minimax Optimization	35
1.9	La radiothérapie stéréotaxique pulmonaire	36
1.9.1	Indications cliniques	36
1.9.2	La problématique du mouvement respiratoire	36
1.9.2.1	Physiologie de la respiration	36
1.9.2.2	Le cycle respiratoire	37
1.9.2.3	Mouvement des tumeurs pulmonaires	37
1.9.2.4	Baseline shift	39
1.9.3	Gestion du mouvement respiratoire	39
1.9.3.1	Limitation	39
1.9.3.2	Compensation	40
1.9.4	Problématique du calcul de dose	41
1.9.4.1	Problèmes physiques	41
1.9.4.1.1	Les petits champs	41
1.9.4.1.2	Milieus de faible densité	42
1.9.4.2	Implication dans les algorithmes de calcul de dose	43
1.9.4.3	Non cohérence de la prescription sur le PTV	43
1.10	Radiobiologie	43
1.10.1	Généralités	43
1.10.2	Implication des conditions stéréotaxiques	45
2	Matériel et méthode	47
2.1	Objectif de ce travail	47
2.2	Création des plans de traitement	47
2.3	Sélection des patients	47
2.4	Simulation	48
2.5	Définition des volumes	50
2.6	Planification	51
2.7	Acceptabilité des plans	53
2.7.1	Plans classiques	53
2.7.2	Plans robustes	54
2.8	Comparaisons des plans classique et robuste	54
2.8.1	Complexité	54

2.8.2	Grandeurs dosimétriques	55
2.8.3	Evaluation robuste	55
2.9	Données et résultats	56
2.9.1	Présentation	56
2.9.2	Analyse statistique	57
3	Résultats et discussion	59
3.1	Acceptabilité des plans	59
3.1.1	Plans classiques	59
3.1.2	Plans robustes	60
3.2	Complexité : le MCSv	60
3.3	Grandeurs dosimétriques	61
3.3.1	Nombre total d'UM par fraction	61
3.3.2	Volume irradié (V50%)	63
3.3.3	Dose moyenne au poumon ipsilatéral	64
3.4	Évaluation robuste	66
4	Conclusions et perspectives	67
4.1	Conclusions	67
4.2	Perspectives	68

Bibliographie

Table des figures

1.1	Schéma illustrant la formation d'une tumeur [1]	1
1.2	Exemple d'un cancer pulmonaire qui se métastase au niveau du foie [2]	2
1.3	Incidence et mortalité de différents cancers dans le monde en 2022 [3]	2
1.4	Incidence et mortalité de différents cancers en Belgique en 2022 [3]	3
1.5	Lobes pulmonaires [4]	4
1.6	Structure des poumons [5]	4
1.7	Désintégration de 1^{238}U en ^{222}Rn [6]	5
1.8	Effet de l'amiante sur les poumons [7]	6
1.9	Nombre de diagnostics de NSCLC et SCLC en Belgique par année [8]	8
1.10	Illustrations des trois grandes catégories de radiothérapie [9]	10
1.11	Courbes du rendement en profondeur d'appareils à rayons X <i>kilovoltages</i> illustrées pour différentes tentions de crêtes (kVp) [10]	12
1.12	Radiothérapie au ^{60}Co	13
1.13	LINAC médical installé à l'hôpital de Stanford (1956) [11]	13
1.14	Cadre stéréotaxique original développé par Clarke et Horsley [12]	14
1.15	Gamma Knife I original installé à Stockholm (1968) [13]	15
1.16	LINAC Elekta Versa HD installé au CHU de Liège	16
1.17	Spectre d'un faisceau de photons 6 MV [14]	17
1.18	CyberKnife installé au CHU de Liège	18
1.19	Exemple de profil d'un faisceau [15]	19
1.20	Illustration de la région homogène d'un faisceau [16]	19
1.21	Exemple de rendement en profondeur [17]	20
1.22	Illustration schématique de la fluence [18]	21
1.23	Trois principaux mécanisme d'interaction photon-matière [19]	23
1.24	Modes d'interaction des photons en fonction de leur énergie [19]	23
1.25	Représentation schématique du transfert d'énergie d'un photon ($h\nu$) dans un milieu donné [20]	24
1.26	Représentation du contexte du calcul de dose [21]	25
1.27	Représentation d'un <i>point kernel</i> [22]	26
1.28	Pré-intégration des points kernels le long d'une ligne pour générer un kernel <i>pencil beam</i> [22]	27
1.29	Illustration d'un voxel (cube bleu) émetant un cône d'énergie [19]	28
1.30	Simulation Monte Carlo des interactions provoquées par 50 électrons de 25 MeV dans 4 cm de tungstène [21]	28
1.31	CT de simulation présent au CHU de Liège	29
1.32	Illustration schématique des différents volumes utilisés en radiothérapie [19]	30

1.33	Exemple de DVH (plan de traitement d'un sein)	32
1.34	Physiologie de la respiration	37
1.35	Cartographie des trajectoires de lésions pulmonaires [23] : les points bleus représentent un mouvement supérieur à 5 mm, les points jaunes un mouvement inférieur à 3 mm et les points violets un mouvement intermédiaire entre 3 et 5 mm.	38
1.36	Exemple de trajectoire d'une lésion montrant l'hystérésis du mouvement tu- moral (en mm) provoqué par la respiration. Les sphères montrent les positions de la tumeur selon la phase respiratoire, pour les phases 0% jusqu'à 90% [24]	38
1.37	Représentation schématique du phénomène de baseline shift [25]	39
1.38	Illustration schématique de la perte de l'équilibre électronique latéral [26] . .	41
1.39	Effet de l'occlusion de la source du faisceau sur la taille du champ [26]	42
1.40	Utilisation d'un détecteur dans un grand champ (orange) et dans un champ plus petit (bleu) [26]	42
1.41	Molécule d'ADN [27]	44
1.42	Lésions et réparations de l'ADN [28]	45
2.1	Bloc marqueur réfléchissant du système RGSC	49
2.2	Représentation schématique du principe de tri en phase des données 4DCT [29]. Les points sur le signal représentent les données acquises à intervalles de temps réguliers.	49
2.3	Paramètres utilisés dans l'optimisation robuste. L'incertitude sur la position du patient (5 mm) est en jaune, l'incertitude sur le mouvement des organes (les 10 phases du cycle respiratoire) est en vert et le nombre de scénarios créés (70) est en rouge.	52
2.4	Illustration schématique d'un ring (en orange) de 5 mm qui entoure le PTV (en bleu).	53
2.5	Paramètres du module d'évaluation robuste. L'incertitude sur la position du patient (5 mm) est en jaune (les deux types de directions considérées sont en bleu), l'incertitude sur le mouvement des organes (les 10 phases du cycle respiratoire) est en vert et le nombre de scénarios créés (150) est en rouge. .	55
2.6	Exemple de résultat de l'évaluation robuste (cas d'un plan robuste). Pour un objectif clinique donné, le TPS indique le pourcentage de scénarios qui l'ont satisfait (en jaune), sa valeur dans un scénario sélectionné (en bleu), sa valeur dans le pire scénario envisagé (en rouge) et sa valeur obtenue lors de la planification du plan (en vert).	56
2.7	Exemple de boîte à moustaches [30]	57
3.1	Illustration du cas particulier avec le PTV découvert. Contours : le PTV en bleu, la moelle épinière en rouge, l'oesophage en jaune et le plexus brachial gauche en orange. Zones : l'isodose 60 Gy en rouge et l'isodose 30 Gy en vert.	59
3.2	Boîtes à moustaches du MCSv dans les plans classique et robuste.	60
3.3	Valeur du MCSv dans les plans classique et robuste pour chaque patient. . .	61
3.4	Boîtes à moustaches du nombre total d'UM par fraction dans les plans classique et robuste.	61

3.5	Nombre total d'UM par fraction dans les plans classique et robuste pour chaque patient	62
3.6	Boîtes à moustaches du volume irradié dans les plans classique et robuste. . .	63
3.7	Volume irradié dans les plans classique et robuste pour chaque patient	63
3.8	Comparaison du volume irradié (en vert) chez un patient dans les deux types de plans. Contours : le PTV en bleu, l'ITV en jaune et le GTV en rouge. Zone : l'isodose de prescription (60 Gy) en rouge.	64
3.9	Boîtes à moustaches de la dose moyenne reçue par le poumon ipsilatéral dans les plans classique et robuste.	64
3.10	Dose moyenne reçue par le poumon ipsilatéral dans les plans classique et robuste pour chaque patient	65
3.11	Pourcentage de scénarios qui satisfont à l'objectif de couverture du GTV dans les plans classique et robuste pour chaque patient.	66

Liste des tableaux

2.1	Caractéristiques des patients : leur sexe (Masculin ou Féminin), leur âge, la localisation tumorale (L = lobe, S = Supérieur, I = Inférieur, G = Gauche, D = Droit) et le volume du GTV (cm ³).	48
2.2	Objectifs cliniques	50

Liste des acronymes

3D-CRT 3D-Conformal Radiation Therapy
ADN Acide DésoxyriboNucléique
CBCT Cone Beam Computed Tomography
CPE Charged-Particle Equilibrium
CPNPC Cancer du Poumon Non à Petites Cellules
CPPC Cancer du Poumon à Petites Cellules
CP Control Point
CTV Clinical Target Volume
CT Computed Tomography
DIBH Deep Inspiration Breath Hold
DVH Dose-Volume Histogram
ESMO European Society for Medical Oncology
EUD Equivalent Uniform Dose
FFF Flattening Filter Free
GTV Gross Tumor Volume
HU Hounsfield Unit
ICRU International Commission on Radiation Units
IGRT Image-guided radiation therapy
IMRT 3D-Intensity-Modulated Radiation Therapy
INAMI Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IRM Imagerie par Résonance Magnétique
ITV Internal Target Volume
KERMA Kinetic Energy Released per MAAss unit
LINAC LINear ACcelerator
MCSv Modulation Complexity Score for VMAT plans
MLC MultiLeaf Collimator
NSCLC Non-Small Cell Lung Cancer
OAR Organe A Risque

OMS Organisation Mondiale de la Santé
PDD Percentage Depth Dose
PTV Planning Target Volume
RCS Radiothérapie Corporelle Stéréotaxique
SBRT Sterotactic Body Radiation Therapy
SCLC Small Cell Lung Cancer
TEP Tomographie par Emission de Positrons
TERMA Total Energy Released per MAss
UM Unité Moniteur
VMAT Volumetric Modulated Arc Therapy

Chapitre 1

Notions théoriques

1.1 Le cancer

De manière générale [1], tous les cancers sont provoqués par une perturbation dans le fonctionnement de certaines cellules.

Afin d'assurer l'entretien ou la croissance de notre organisme, nos cellules se divisent. Il s'agit d'un phénomène normal et contrôlé. Cependant, il peut arriver qu'une cellule subisse des dégâts quantitatifs et/ou qualitatifs au niveau de ses molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN), comme des mutations par exemple. Ces mutations surviennent suite à l'interaction avec des agents extérieurs [31] tels que des cancérogènes physiques (les radiations ionisantes, les rayons ultraviolets), chimiques (l'amiante, l'alcool, des composants de la fumée du tabac, des contaminants alimentaires comme l'aflatoxine, des polluants de l'eau comme l'arsenic) ou encore biologiques (infections dues à des virus, des bactéries, des parasites). Des processus de réparation existent et peuvent être mis en place pour réparer ces dommages. Malheureusement, s'ils échappent à ces mécanismes et ne sont pas réparés, la cellule deviendra peu à peu anormale et pourra être le point de départ d'un cancer si elle n'est pas éliminée par les processus de défense de l'organisme. En effet, la cellule devenue cancéreuse échappera aux mécanismes de contrôle du corps et commencera à se multiplier de façon anarchique. Elle pourra produire de nouvelles cellules qui, elles aussi, seront anormales et se multiplieront de manière incontrôlée. Cette prolifération aboutira à une accumulation de cellules cancéreuses jusqu'à former, petit à petit, une masse appelée *tumeur maligne* (Fig. 1.1).

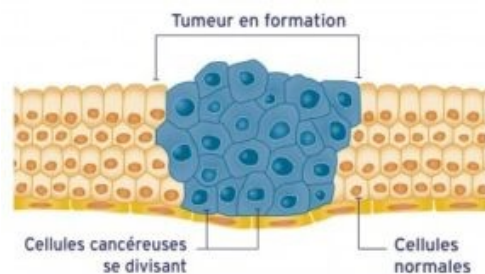


FIGURE 1.1 – Schéma illustrant la formation d'une tumeur [1]

Les cellules cancéreuses pourront ensuite infiltrer les tissus sains environnants. Certaines d'entre elles pourront également s'échapper de la tumeur d'origine pour atteindre d'autres organes via les vaisseaux sanguins et lymphatiques et former des tumeurs secondaires appelées *métastases* (Fig. 1.2).

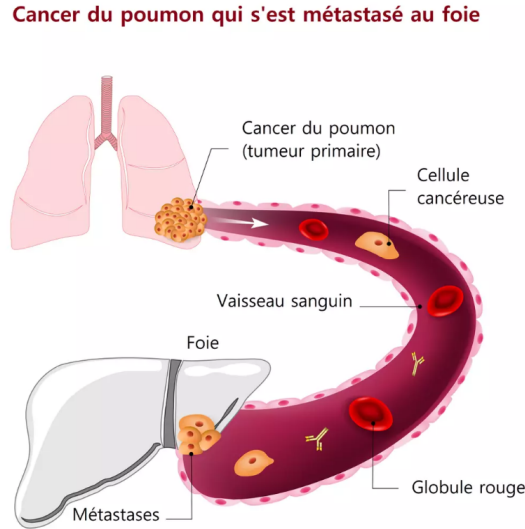


FIGURE 1.2 – Exemple d'un cancer pulmonaire qui se métastase au niveau du foie [2]

Le cancer est une maladie qui sévit dans le monde entier et qui peut se présenter sous différents types. Durant l'année 2022 par exemple [32], selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), près de 20 millions de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués et 9.7 millions de décès liés à cette maladie ont été enregistrés (Fig. 1.3)[3].

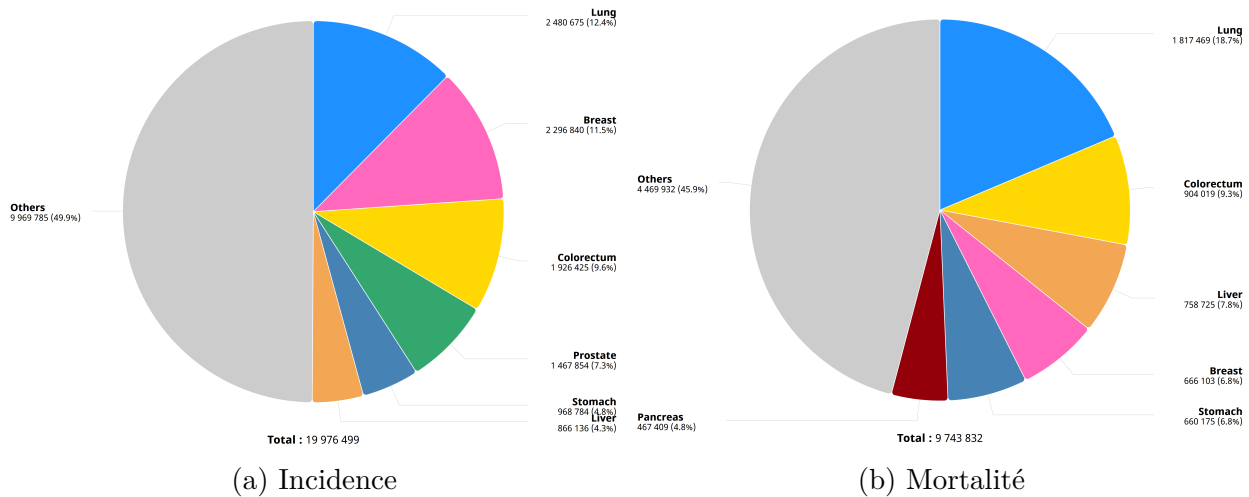


FIGURE 1.3 – Incidence et mortalité de différents cancers dans le monde en 2022 [3]

Plaçons-nous à présent à une échelle plus locale. Chez nous, en Belgique, cette pathologie fait également des ravages. Durant l'année 2022 par exemple, toujours selon les estimations de l'OMS, près de 80.000 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués et 29.000 décès ont été enregistrés (Fig. 1.4)[3].

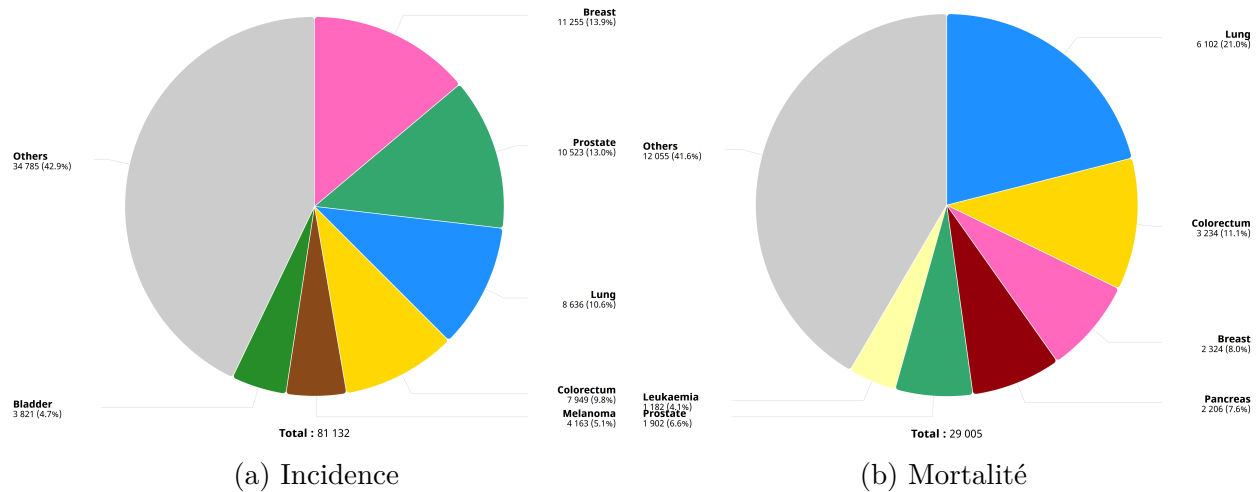


FIGURE 1.4 – Incidence et mortalité de différents cancers en Belgique en 2022 [3]

1.2 Le cancer du poumon

Le cancer du poumon étant la pathologie dont il est question dans le cadre de ce mémoire, détaillons-le davantage afin de préciser le contexte médical dans lequel nous nous trouvons.

1.2.1 Quelques chiffres

Comme nous pouvons le constater avec les graphiques ci-dessus (Fig. 1.3), selon les chiffres publiés par l’OMS en 2022, le cancer du poumon est le plus fréquent à l’échelle planétaire (12,4% de tous les nouveaux cas de cancers) et constitue la cause principale de décès liée à cette maladie (18,7% de tous les décès par cancer).

En ce qui concerne la population belge dans son ensemble, toujours selon les chiffres de l’OMS pour l’année 2022 (Fig. 1.4), le cancer du poumon est le troisième cancer le plus diagnostiqué (10,6% de tous les nouveaux cas de cancers) et représente la première cause de décès liée à cette pathologie (21% de tous les décès par cancer). Cependant, précisons que les hommes et les femmes ne sont pas logés à la même enseigne. En effet, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes, derrière celui de la prostate, mais constitue la première cause de décès par cancer [3]. Chez les femmes, le cancer du poumon se trouve en troisième place des cancers les plus courants, derrière les cancers du sein et les cancers colorectaux, et constitue la seconde cause de décès par cancer (le cancer du sein étant en première position) [3].

Toutes ces données ont pour but d’illustrer que le cancer du poumon, qui nous concerne dans le cadre de ce travail, est à l’origine d’un nombre considérable de décès et constitue donc un problème de santé publique très important.

1.2.2 Anatomie des poumons

Les poumons sont situés dans le thorax, de part et d'autre du coeur. Nous en possédons deux (Fig. 1.5) : le poumon droit (composé de trois lobes) et le poumon gauche (composé de deux lobes).

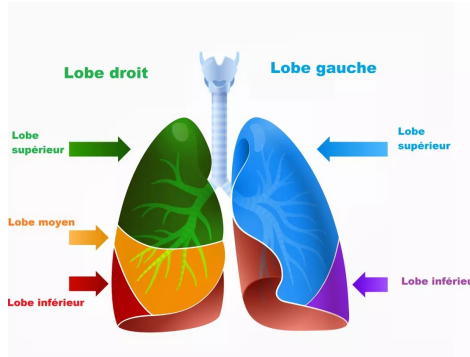


FIGURE 1.5 – Lobes pulmonaires [4]

Ils font partie du système respiratoire et jouent un rôle crucial dans la respiration. En effet, ils permettent, d'une part, de fournir de l'oxygène au sang (qui sera ensuite acheminé jusqu'aux cellules via la circulation sanguine) et, d'autre part, d'en éliminer le dioxyde de carbone. Plus précisément (Fig. 1.6), l'air que nous inspirons passe successivement par les cavités nasales, la trachée puis par les bronches. Celles-ci se ramifient alors en bronchioles qui aboutiront dans les poumons au niveau des alvéoles pulmonaires (présentes par millions). Ces alvéoles sont de petits sacs tapissés de très nombreux capillaires sanguins dont la paroi est si fine que l'air peut la traverser. C'est à ce niveau que le sang se charge en oxygène et se débarrasse du gaz carbonique qu'il contient.

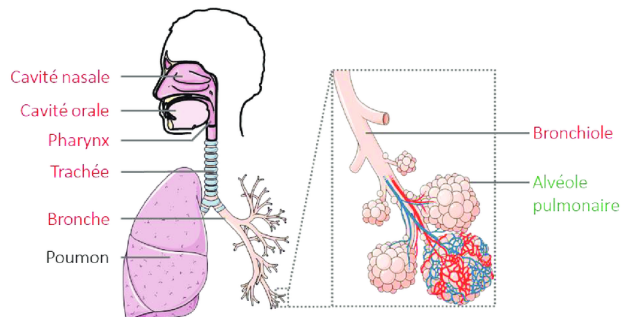


FIGURE 1.6 – Structure des poumons [5]

1.2.3 Facteurs de risque

L'intérêt de ce mémoire étant porté sur le traitement des cancers pulmonaires, il est intéressant de se pencher sur ce qui peut les provoquer. La Fondation contre le cancer [1] et l'European Society for Medical Oncology (ESMO) [33] ont dressé une liste des facteurs de risque à ce sujet :

- Le **tabac**. Responsable de plus de 8 cancers pulmonaires sur 10, il s'agit du premier facteur de risque concernant cette pathologie. Notons que le risque de développer une telle maladie est beaucoup plus élevé chez les fumeurs (20 fois plus élevé) que chez les non-fumeurs. Cependant, chez ces derniers, le tabagisme passif (c'est-à-dire le fait d'être exposé à la fumée de tabac présente dans l'air ambiant) augmenterait d'environ 30% le risque de cancer du poumon. Deux facteurs principaux influencent l'effet néfaste du tabagisme : l'âge de début et la durée totale de consommation.
- Le **radon**. Le ^{222}Rn est un gaz incolore, inodore et insipide, issu de la désintégration de l' ^{238}U naturellement présent dans la croûte terrestre (surtout dans les roches granitiques et volcaniques)(Fig. 1.7). En fonction de la situation géographique et de la nature du sous-sol, sa concentration peut fortement varier d'une région à l'autre. Puisqu'il s'agit d'un gaz, il peut facilement cheminer du sol vers la surface de la terre et se retrouver dans l'air ambiant ; il peut également s'infiltrer dans nos bâtiments à travers les fissures présentes dans les murs grâce à la différence de pression qui existe entre l'intérieur et l'extérieur. Le radon est un gaz rare, donc chimiquement inerte, mais radioactif (sa demi-vie est de 3,82 jours). Une fois dans l'air, il se désintègre successivement en ^{218}Po , ^{214}Pb , ^{214}Bi qui ne sont plus des gaz mais des particules radioactives submicrométriques [34]. Ces trois descendants peuvent donc être inhalés soit directement, soit via des aérosols atmosphériques auxquels ils se fixent. De plus, chacun d'eux possède une demi-vie suffisamment longue pour leur permettre de se fixer au niveau des poumons, plus ou moins profondément selon leur taille. Ils pourront alors y continuer leur désintégration jusqu'au ^{210}Pb en émettant des particules α qui irradieront les tissus et pourront provoquer le développement d'une tumeur maligne. Responsable d'environ 7 à 10% des cancers pulmonaires et de 40% de l'irradiation subie par la population [35], le radon serait la deuxième cause la plus importante en Belgique (après le tabac) en ce qui concerne ce type de pathologie. Il est également la substance la plus cancérigène présente dans nos maisons.

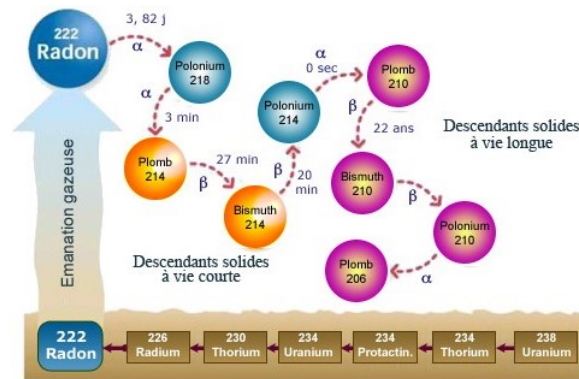


FIGURE 1.7 – Désintégration de l' ^{238}U en ^{222}Rn [6]

- L'**amiante**. Il s'agit d'un terme générique qui désigne différentes fibres minérales naturelles parmi lesquelles deux familles principales ont été exploitées : les serpentines, avec la variété des chrysotiles, et les amphiboles, avec les variétés des crocidolites et des amosites. Ces variétés ont pour point commun d'être essentiellement composées d'atomes

de silicium et d'oxygène structurés en SiO_4 auxquels peuvent se combiner d'autres éléments (magnésium, fer, sodium) [36]. Aujourd'hui interdite, l'amiante fut autrefois utilisée dans l'industrie et la construction pour ses propriétés physico-chimiques intéressantes : flexibilité et élasticité, imputrescibilité (elle ne peut pas être dégradée par des micro-organismes), résistance élevée aux agressions mécaniques (flexion, traction, usure) et chimiques, résistance remarquable au feu (elle peut résister à des chaleurs de 1000°C) [37]. Elle est composée de faisceaux de fibrilles très fines (de l'ordre du dixième ou centième de micromètre de diamètre [36]) qui peuvent aisément se séparer et former un nuage de poussières. Une fois inhalées, elles peuvent alors interagir localement avec les tissus et présenter un danger pour la santé. En perturbant la division des cellules épithéliales des bronches, elles peuvent par exemple provoquer à terme un cancer broncho-pulmonaire. Si elles migrent vers la plèvre (membrane entourant les poumons), elles peuvent provoquer le développement de tissus fibreux (fibrose) et former des zones appelées *plaques pleurales* ou, au long terme, y favoriser le développement d'un cancer (un mésothéliome pleural (Fig. 1.8)).

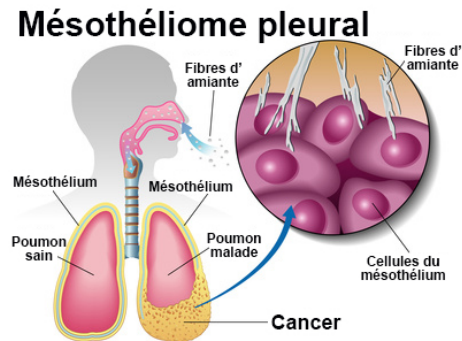


FIGURE 1.8 – Effet de l'amiante sur les poumons [7]

- La **pollution atmosphérique**. L'exposition prolongée aux particules fines (comme celles issues des gaz d'échappement des moteurs diesels, par exemple) qui polluent notre atmosphère augmente le risque de développer un cancer du poumon. Notons que les particules en suspension dans l'air sont divisées en différentes catégories selon leur taille (ce qu'on appelle le *diamètre aérodynamique*). Les particules fines sont des particules transportées par l'air, formées principalement à partir de gaz, et ayant un diamètre aérodynamique inférieur ou égal à $2.5 \mu\text{m}$ [38].
- L'**exposition professionnelle**. L'exposition prolongée à certaines substances chimiques dans le milieu professionnel augmente le risque de développer des cancers pulmonaires. Citons, par exemple, l'arsenic, le nickel, le chrome, les fumées de soudage, le bitume, l'uranium ou encore des produits utilisés dans la peinture ou dans la fabrication de caoutchouc.
- Les **prédispositions génétiques**. A cause de leur configuration génétique, il semblerait que certaines personnes soient plus susceptibles que d'autres de développer un cancer pulmonaire. L'existence d'un antécédent familial de ce type de cancer (ou même d'un autre type) augmenterait le risque d'en développer un également. De plus, certains comportements familiaux comme le tabagisme, qui peut se transmettre de génération en génération, favoriseraient aussi cette pathologie.

1.2.4 Types de cancers pulmonaires

Les cancers pulmonaires débutent rarement au niveau des cellules qui tapissent les alvéoles pulmonaires [39]. Ils ont presque toujours pour origine les cellules des bronches et des bronchioles. C'est pourquoi, ils sont parfois qualifiés de *cancers bronchiques*. Au fur et à mesure de sa progression, ce type de cancers peut envahir les organes voisins des poumons comme le péricarde (membrane entourant le cœur) ou la plèvre. Si des cellules cancéreuses s'échappent de la tumeur primitive, des métastases peuvent se former ailleurs dans l'organisme comme dans les ganglions, le foie ou encore le cerveau. Puisque ces métastases sont composées de cellules issues d'une lésion pulmonaire, notons dans ce cas qu'elles devront être traitées comme un cancer du poumon [39], peu importe l'endroit où elles se développent.

Selon la manière avec laquelle les cellules tumorales apparaissent au microscope, on peut catégoriser les cancers du poumon en deux grandes familles qui ont leur caractéristiques propres (progression, sensibilité aux traitements) :

1. Les **Cancers du Poumon à Petites Cellules** (CPPC) ou **Small Cell Lung Cancers** (SCLC). Il s'agit d'un carcinome bronchique, c'est-à-dire une tumeur maligne qui trouve son origine dans les cellules des bronches, plus précisément dans les cellules neuroendocrines (cellules similaires aux cellules nerveuses mais qui produisent également des hormones [40]). Composées de cellules de petites tailles très actives [41], dont la multiplication est rapide, ce type de cancers est agressif et redoutable car il évolue très vite en métastases. Ils seraient fortement corrélés au tabagisme et représentent environ 15% de tous les cancers pulmonaires. Ce type de pathologie ne nous concerne pas dans le cadre de ce travail.
2. Les **Cancers du Poumon Non à Petites Cellules** (CPNPC) ou **Non-Small Cell Lung Cancers** (NSCLC). Ils représentent environ 85% de tous les cancers pulmonaires et se subdivisent en trois principaux sous-types histologiques :
 - L'**adénocarcinome bronchique**. Il se développe souvent en périphérie des poumons au niveau des cellules glandulaires qui produisent du mucus et représente environ 40% [33] des cancers pulmonaires.
 - Le **carcinome épidermoïde**. Représentant environ 25 à 30% des cancers pulmonaires et généralement causé par le tabagisme [33], il prend souvent naissance dans les grosses bronches centrales [39] au niveau des cellules épithéliales [42].
 - Le **carcinome à grandes cellules**. Il peut se développer partout dans le poumon, à partir de toutes les cellules des tissus pulmonaires, et constitue environ 10 à 15% des cancers pulmonaires [42]. Les cellules cancéreuses qui le caractérisent sont de grande taille et sont visibles au microscope, d'où son nom.

C'est cette seconde famille de cancers pulmonaires qui nous intéresse dans le cadre de ce travail.

Le graphique ci-dessous (Fig. 1.9), fourni par le Belgian Cancer Registry [8], illustre de manière visuelle la proportion de ces deux familles de cancers pulmonaires en termes du nombre de diagnostics par année dans notre pays.

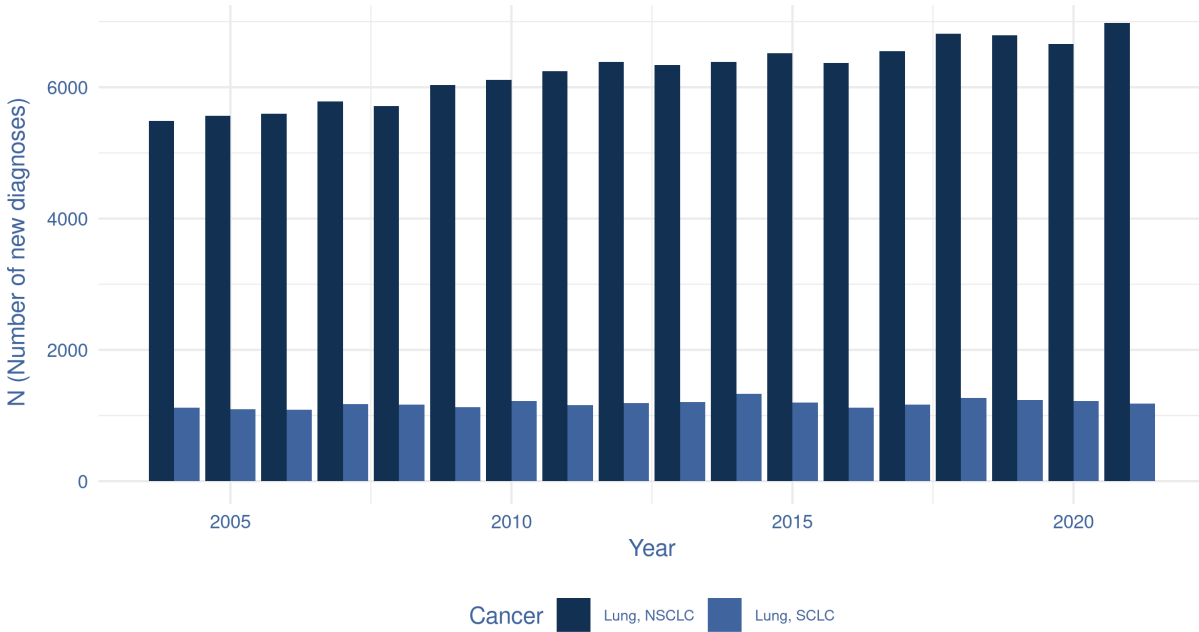


FIGURE 1.9 – Nombre de diagnostics de NSCLC et SCLC en Belgique par année [8]

1.2.5 Traitements

Le choix du traitement à administrer au patient dépend du type de cancer pulmonaire dont il est atteint, du stade de la maladie mais aussi de son état de santé et de ses volontés. La Fondation contre le cancer [1] et l'ESMO [33] ont listé les différents traitements possibles pour soigner cette pathologie :

- La **chirurgie**. En cas de diagnostic précoce et si le type de tumeur ainsi que sa position le permettent, la chirurgie constitue le traitement principal pour cette maladie. Il s'agit d'une opération qui vise à enlever la lésion et les tissus voisins qui seraient éventuellement envahis par des cellules cancéreuses. Selon la taille et la localisation de la masse tumorale, le chirurgien pourra retirer soit une très petite portion du poumon (*résection cunéiforme* ou *segmentectomie*), soit un lobe complet (*lobectomie*) ou un poumon entier (*pneumonectomie*). Historiquement [43], pour traiter un tel cancer, il est intéressant de noter que la première résection pulmonaire fut réalisée en 1861 par le chirurgien français Jules-Émile Péan et la première pneumonectomie en 1933 par le chirurgien américain Evarts Ambrose Graham.
- La **chimiothérapie**. Cette technique consiste à utiliser des médicaments pour tuer les cellules cancéreuses ou perturber la manière dont elles se développent et se divisent. Malheureusement, ces substances peuvent également affecter les cellules saines. La chimiothérapie peut être employée seule, être utilisée en complément de la chirurgie ou être associée à d'autres techniques de traitement (comme la radiothérapie). Elle peut être administrée pour traiter un cancer ou alors comme traitement palliatif afin de maîtriser les symptômes de la maladie et prolonger l'espérance de vie du patient.
- L'**Immunothérapie**. Généralement employée comme complément à d'autres traitements, cette technique a pour but d'utiliser le système immunitaire du patient afin de

lutter contre les cellules tumorales. Elle fonctionne notamment en bloquant certaines transmissions inhibitrices qui réduisent la réponse immunitaire de l'organisme face au cancer, ce qui aide à réactiver le système immunitaire pour lui permettre de détecter la maladie et la combattre.

- Les **thérapies ciblées**. Cette technique consiste à utiliser des médicaments qui s'attaquent aux cellules tumorales en perturbant sélectivement certaines étapes de leur fonctionnement. Par exemple, ils peuvent inhiber certaines transmissions de signaux qui les encouragent à se développer. Cependant, ils fonctionnent uniquement si les cellules cancéreuses sont porteuses de cibles spécifiques, comme des anomalies au niveau de certains gènes, pour qu'elles puissent être ciblées par un médicament particulier. Il convient donc de réaliser au préalable ce que l'on appelle un *profil tumoral* afin de déterminer si les cibles spécifiques sont présentes ou non au sein des cellules concernées.
- La **radiothérapie**. En radiothérapie, des rayonnements ionisants sont utilisés afin d'endommager l'ADN des cellules cancéreuses dans le but de provoquer leur mort. Il s'agit de la technique de traitement qui nous intéresse dans le cadre de ce mémoire et qui sera dès lors décrite plus en détails dans la section suivante.

1.3 La radiothérapie

Composée du mot latin *rādīus* (rayon) et du mot grec *θεραπεία* (*therapēia*, signifiant cure, soin, traitement) [44], la radiothérapie désigne une technique de traitement qui consiste à utiliser des rayonnements ionisants de hautes énergies afin d'irradier et tuer des cellules cancéreuses par destruction de leur ADN, comme mentionné dans la section précédente. De manière générale, ces rayonnements ionisants peuvent être de différents types : des photons, des particules lourdes ou encore des électrons. Employée seule ou en association avec d'autres traitements comme la chimiothérapie, la radiothérapie peut être utilisée pour traiter de nombreuses sortes de cancers. Elle peut également être utilisée à la place de la chirurgie pour traiter une tumeur de stade précoce [33] ou en complément pour éradiquer les cellules tumorales qui seraient restées en place après l'opération (on parle alors de radiothérapie *adjuvante*). Lorsqu'il est question de traiter un cancer de stade avancé ou qui s'est étendu dans d'autres régions de l'organisme, elle peut être employée à des fins palliatives pour maîtriser les symptômes et offrir une meilleure qualité de vie aux patients.

De nos jours, la radiothérapie fait désormais partie des traitements de référence contre le cancer. En effet, selon l'OMS [45], plus de la moitié des patients atteints de cette pathologie nécessitent une radiothérapie dans le cadre de leur traitement. Plus localement, en Belgique, d'après un rapport de l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) [46], le nombre moyen d'interventions de ce type s'élèverait à 35 734 par an entre 2012 et 2022.

La radiothérapie peut se décomposer en trois grandes catégories, qui seront détaillées ci-dessous : la radiothérapie métabolique (Fig. 1.10a), la radiothérapie interne (aussi appelée *curiethérapie* ou *brachythérapie*) (Fig. 1.10b) et la radiothérapie externe (ou *téléthérapie*) (Fig. 1.10c).

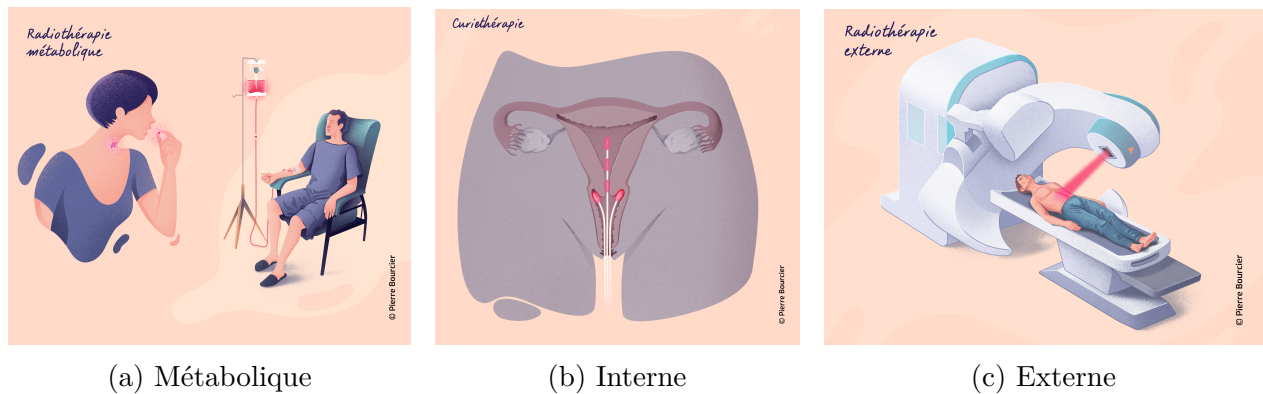


FIGURE 1.10 – Illustrations des trois grandes catégories de radiothérapie [9]

1.3.1 La radiothérapie métabolique

En radiothérapie métabolique (Fig. 1.10a), les sources radioactives, non scellées, sont des molécules radiopharmaceutiques administrées au patient par voie orale (sous forme de capsule ou de boisson, par exemple) ou par injection intraveineuse. Ces molécules iront alors se fixer, grâce à leur métabolisme, sur les cellules tumorales pour les irradier et les tuer. En réalité, cette technique de traitement fait partie du domaine de la médecine nucléaire [47], et non de la radiothérapie à proprement parler. Parmi les molécules utilisées en radiothérapie métabolique, citons par exemple [47] le ^{131}I utilisé pour le traitement des pathologies thyroïdiennes ou encore le ^{233}Ra utilisé pour le traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate.

1.3.2 La radiothérapie interne

En radiothérapie interne (Fig. 1.10b), encore appelée *curiethérapie* ou *brachythérapie* (issu du mot grec $\beta\rho\alpha\chi\acute{\upsilon}\varsigma$ (brakhys) signifiant *court*), les sources radioactives sont généralement encapsulées et implantées au cours d’une intervention chirurgicale à l’endroit précis où se trouve la lésion (soit dans les tissus tumoraux, soit dans des cavités naturelles comme l’utérus) [48]. En contact direct avec la tumeur, ces sources, placées de manière temporaire ou permanente, envoient de fortes doses de rayonnement sur une courte distance, directement sur les cellules cancéreuses. Les hauts gradients de dose ainsi créés permettent de réduire l’exposition des tissus sains qui se trouvent à proximité. Parmi les sources utilisées en curiethérapie, citons, par exemple, les radio-isotopes tels que le ^{125}I utilisé pour le traitement de la prostate et le ^{192}Ir utilisé dans le cadre du traitement des cancers du sein [49].

Historiquement [43], la naissance de la curiethérapie remonte à la découverte du radium par les physiciens Pierre et Marie Curie en décembre 1898. Les effets de cet élément sur la peau seront décrits deux ans plus tard par les allemands Otto Walkhof (dentiste) et Friedrich Giesel (chimiste). Leurs travaux seront ensuite validés par Henri Becquerel et Pierre Curie en 1901. La curiethérapie voit le jour cette même année et consiste alors à mettre la source de radium et la tumeur en contact direct.

1.3.3 La radiothérapie externe

La radiothérapie externe (Fig. 1.10c) est la technique de radiothérapie la plus utilisée [48] et regroupe toutes les méthodes qui utilisent une source de rayonnement située à l'extérieur du patient. Son but consiste à administrer des rayonnements ionisants au niveau de la tumeur au moyen de faisceaux de hautes énergies délivrés à l'aide d'un accélérateur linéaire de particules. Pour ce faire, le patient est allongé sur la table de traitement et immobilisé via différentes contentions. La machine se déplacera alors autour de lui en délivrant une dose précise de rayonnements au niveau des cellules cancéreuses en épargnant au maximum les tissus sains environnants.

La radiothérapie externe utilisant des photons comme rayonnements ionisants est la technique de radiothérapie externe employée au CHU de Liège et celle qui nous concernera dans le cadre de ce travail.

Historiquement [50], la découverte des rayons X par le physicien allemand Wilhem Conrad Röntgen en décembre 1895 suscitera rapidement la curiosité des chercheurs. De multiples expériences seront alors mises en place pour explorer leurs applications possibles, notamment dans le domaine médicale. A ce titre, dès le mois de juillet 1896, le médecin français Victor Despeignes sera le premier à essayer de traiter un cancer de l'estomac en utilisant ces rayons X. Bien que cette première expérience de radiothérapie procura des effets bénéfiques (diminution de la taille de la tumeur et des douleurs), le patient décéda peu de temps après, durant ce même mois de juillet 1896. Le premier traitement par radiothérapie qui fut un succès est attribué au médecin allemand Eduard Schiff [43] en 1897. Depuis lors, cette technique de traitement n'a cessé d'évoluer pour aboutir à la radiothérapie telle qu'on la connaît aujourd'hui.

Rapidement après l'avènement de la radiothérapie, les bases de la radiobiologie seront découvertes, fondant par la même occasion les bases de la radioprotection. A ce titre, le médecin et biologiste français Claudius Regaud fut un pionnier dans ces domaines. Il définit les premiers fondements du traitement des cancers par irradiation et traita des patients atteints de lésions incurables dès l'année 1911 [51]. Au cours de ses travaux sur les lapins [43], il démontre qu'une dose de rayons X peut produire des effets différents selon son mode d'administration : délivrée en une seule fois, elle est suffisante pour déclencher à la fois des lésions graves à la peau et la stérilisation des testicules ; délivrée en plusieurs jours, elle provoque toujours la stérilisation mais ne déclenche pas de lésion cutanée. Ces observations et ces résultats seront à la base du principe de fractionnement de la dose en radiothérapie.

De manière générale, deux grands types de fractionnement peuvent être mis en évidence, donnant lieu à deux types de radiothérapies : la radiothérapie normofractionnée (ou radiothérapie *conventionnelle*) et la radiothérapie hypofractionnée (ou radiothérapie *stéréotaxique*).

1.3.3.1 La radiothérapie conventionnelle

Henri Coutard, radiothérapeute français, utilisera les principes de radiobiologie découverts par Regaud et les appliquera dans le domaine clinique [43]. Il met au point ce que l'on appelle la *méthode Coutard*, également nommée la *méthode de fractionnement prolongé*. Cette méthode consiste à administrer une forte dose de rayons X en fractions de faibles doses (généralement 2 Gy) délivrées 5 jours par semaine durant une certaine période de temps (entre 5 et 8 semaines). De nos jours, ce principe de fractionnement de la dose est encore appliqué.

Historiquement, jusque dans les années 1950, la radiothérapie externe conventionnelle était réalisée à l'aide d'appareils *kilovoltages* qui disposaient de tubes à rayons X d'abord de bas voltages (inférieurs à 150 kV) puis de voltages un peu plus élevés (entre 200 et 500 kV). A cette époque, il était donc difficile de traiter des lésions situées en profondeur car les rayons n'étaient pas très pénétrants. Il est possible de visualiser cela grâce au rendement en profondeur d'un faisceau (Fig. 1.11). Il s'agit d'une mesure qui caractérise la dose délivrée en fonction de la profondeur (section 1.5.2).

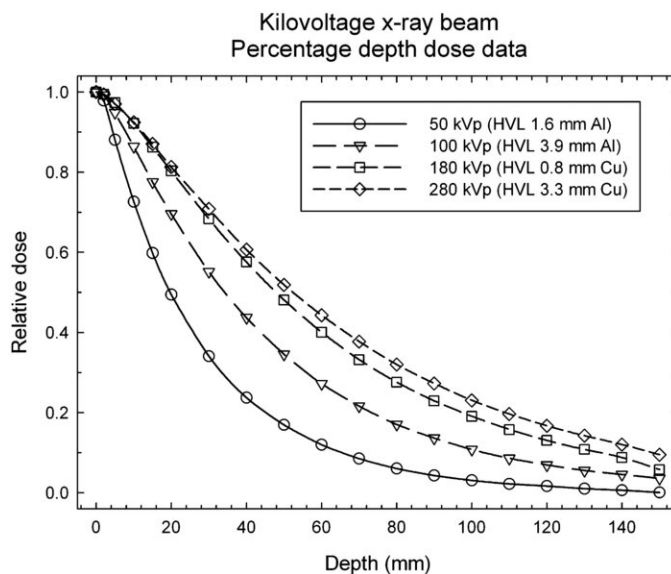
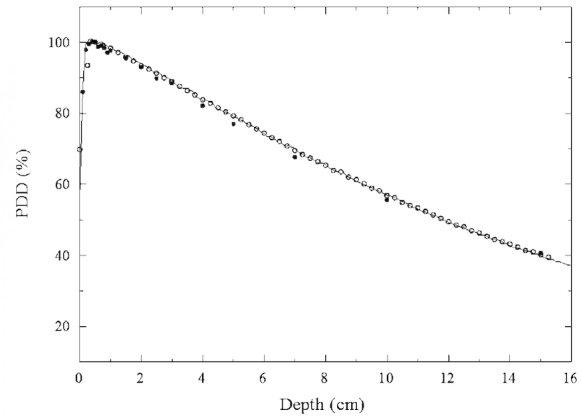


FIGURE 1.11 – Courbes du rendement en profondeur d'appareils à rayons X *kilovoltages* illustrées pour différentes tensions de crêtes (kVp) [10]

En 1934, Irène et Frédéric Joliot-Curie découvrent la radioactivité artificielle en formant du phosphore radioactif dans une feuille d'aluminium qu'ils ont bombardé avec des particules α issues du polonium [52]. Leur découverte, qui leur permettra d'obtenir le prix Nobel de chimie en 1935, rendit possible la production de radio-isotopes artificiels pour la radiothérapie, comme le ^{60}Co à partir de 1941 grâce à l'équipe du physicien américain Glenn Seaborg au Lawrence Berkeley National Laboratory [43]. Avec l'avènement du ^{60}Co (ayant une demi-vie de 5,27 ans) et d'appareils dédiés développés dans les années 1950 (Fig. 1.12a), le traitement de tumeurs profondes fut désormais possible, les rayons γ du cobalt étant plus pénétrants (Fig. 1.12b).



(a) Théatron "Junior" (1956) [53]



(b) Courbe PDD du Theratron 780 [54]

FIGURE 1.12 – Radiothérapie au ^{60}Co

L'apparition des accélérateurs linéaires de particules médicaux, plus communément appelés LINAC (LINear ACcelerator) médicaux, marqua un tournant majeur dans l'histoire de la radiothérapie. Depuis que le premier LINAC médical fut installé à Londres en 1952, il s'agit de l'appareil le plus utilisé en radiothérapie externe de nos jours (Fig. 1.13).

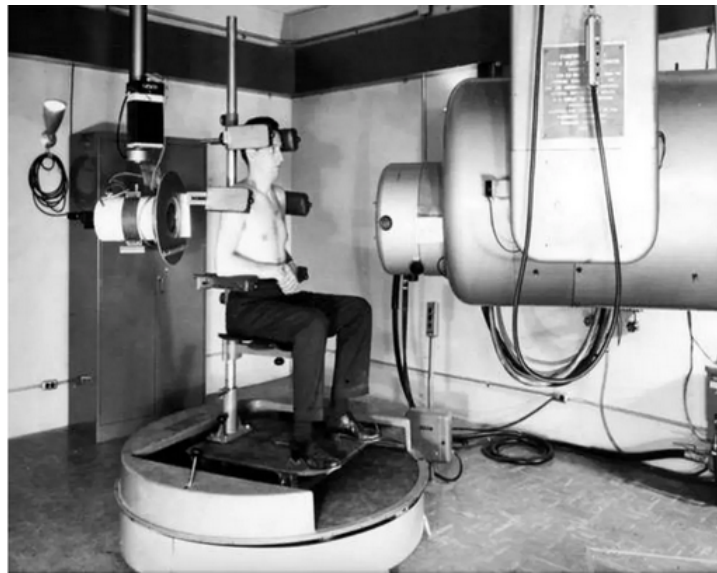


FIGURE 1.13 – LINAC médical installé à l'hôpital de Stanford (1956) [11]

1.3.3.2 La radiothérapie stéréotaxique

Du grec ancien *στερεός* (*stéreas*, signifiant tridimensionnel) et *τάξις* (*táxis*, signifiant disposition, arrangement), le terme « stéréotaxie » signifie littéralement « ordre dans l'espace ». Par extension, ce terme peut être employé notamment dans le domaine de la radiothérapie ou de la chirurgie pour désigner toute technique nécessitant une grande précision spatiale [55].

A l'origine [12], la stéréotaxie est une méthode qui permet de localiser des structures situées dans le cerveau à l'aide d'un cadre de référence externe, appelé *cadre stéréotaxique*, afin de réaliser des procédures médicales et chirurgicales de manière précise et moins invasives. Initialement, elle fut développée chez l'animal par les anglais Robert Clarke (ingénieur, physiologiste et chirurgien) et Victor Horsley (neurochirurgien) au début du 20ème siècle. En 1905, ils conçurent un instrument (Fig. 1.14) permettant de simuler et réaliser des lésions à des endroits précis dans le cerveau d'animaux de laboratoire. Ils commencèrent leurs expériences dès 1906 et finirent par publier un article décrivant leur méthode définitive en 1908. Dans les décennies suivantes, diverses recherches furent réalisées afin d'améliorer leur dispositif et permettre son utilisation sur les humains, en vain. Il faut attendre 1947 pour que la première application clinique réussie de la stéréotaxie soit réalisée. Il s'agit d'une chirurgie crânienne stéréotaxique effectuée par le neurologue autrichien Enerst Spiegel et le neurochirurgien américain Henry Wycis. Ceci fut permis grâce à un cadre stéréotaxique (similaire à celui de Clarke et Horsley) basé sur un système de coordonnées cartésiennes qu'ils mirent au point. Fixé sur la tête du patient à l'aide d'un plâtre, ce cadre était amovible et permettait de réaliser séparément des séances d'imagerie et de chirurgie. Des radiographies de contraste, des ventriculographies et plus tard des pneumoencéphalographies ont alors permis de visualiser des points de référence intracrâniens à partir desquels la position de structures d'intérêt a pu être déterminée. Depuis lors, la stéréotaxie s'est développée de plus en plus et de très nombreuses améliorations ont vu le jour.

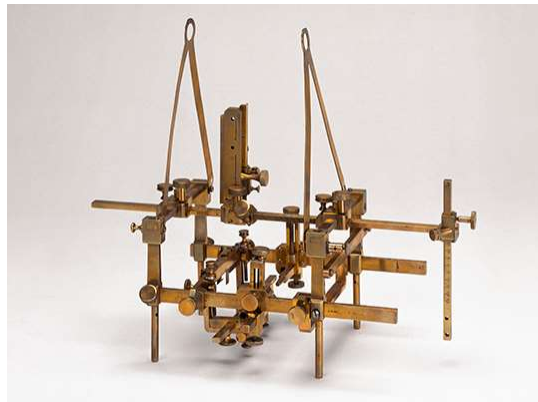


FIGURE 1.14 – Cadre stéréotaxique original développé par Clarke et Horsley [12]

A la fin des années 1940 [12], le biochimiste Cornelius Tobias et le physicien John Lawrence conceptualisent l'utilisation de petits faisceaux de particules chargées pour procéder à l'ablation de structures crâniennes (ou à la modification de leurs fonctions). Ce fut alors le début de la *radiochirurgie*. Peu de temps après, le neurochirurgien et physicien suédois Lars Leksell suggère d'utiliser la stéréotaxie nouvellement développée pour guider plus précisément les faisceaux de rayonnement, ce qui marqua l'avènement de la *radiochirurgie stéréotaxique*. Les premiers traitements de ce type ont été administrés peu de temps après, à partir de 1953. Cette radiochirurgie utilisant des faisceaux de particules est alors étudiée dans les laboratoires de physique de plusieurs pays, comme en Suède, aux Etats-Unis ou en Angleterre. Cependant, les installations étaient réservées aux recherches physiques et donc difficilement accessibles pour les recherches clinique et biologique. C'est pourquoi, Leksell et différentes

équipes de recherche suédoises ont collaboré afin de mettre au point un appareil dédié à la radiochirurgie et adapté au milieu hospitalier ainsi qu'aux recherches cliniques. Il s'agit du Gamma Knife, dont le premier prototype vit le jour en 1967 à Stockholm (Fig. 1.15). Il était composé de 167 sources de ^{60}Co distribuées dans un secteur sphérique de 70° de latitude et 160° de longitude [43]. Les premiers patients sont traités dès le mois de décembre de cette même année. Une seule fraction de rayons était alors délivrée pour cibler diverses pathologies : des malformations artérioveineuses intracrâniennes, des tumeurs cérébrales bénignes ou malignes. Lars Leksell fonde finalement la société Elekta en 1972 et commercialise ce dispositif, qui connaîtra de nombreuses améliorations au fil des ans. D'autres appareils dédiés à la radiochirurgie ont également vu le jour. En 1982 par exemple, le neurochirurgien argentin Osvaldo Betti et l'ingénieur Victor Derechinsky modifient un LINAC médical afin de l'adapter à la radiochirurgie. Après de longs développements, le premier LINAC médical destiné à la radiochirurgie, le SRS200, sera commercialisé à la fin des années 1980 par la compagnie Philips Medical. D'autres LINAC dédiés à ce type de traitements seront également développés par la suite, comme le 600SR (Varian, Palo Alto, États-Unis) ou encore le CyberKnife (Accuray, Sunnyvale, États-Unis).



FIGURE 1.15 – Gamma Knife I original installé à Stockholm (1968) [13]

Lars Leksell, développeur du Gamma Knife, suggère également que cette machine pourrait être utilisée pour des traitements fractionnés. C'est ainsi que l'idée de la *radiothérapie stéréotaxique* vit le jour [43]. Dans les années 1990, vu le succès et l'efficacité de la radiochirurgie crâniale, son application à des tumeurs autres que cérébrales est envisagée. C'est alors le début de la *Radiothérapie Corporelle Stéréotaxique* (RCS) ou, plus communément, la *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT). La SBRT est définie [56] comme étant une technique de traitement destinée aux tumeurs extra-crâniennes employant des doses ultra élevées par fraction (entre 6 et 30 Gy) suivant un régime hypofractionné de cinq fractions ou moins. L'American Society of Radiation Oncology et l'American Society of Radiology donnent une définition similaire de la SBRT, la considérant comme une méthode de radiothérapie externe utilisée pour délivrer de fortes doses de rayonnements à une cible extracrânienne, dans le corps, utilisant soit une dose unique, soit un petit nombre de fractions [57].

La radiothérapie stéréotaxique est donc une technique de traitement qui concerne actuellement des pathologies ayant deux localisations [43] :

- Des lésions **intra-crâniennes** : métastases cérébrales, méningiomes, neurinomes de l'acoustique, malformations artérioveineuses, névralgie du nerf trijumeau, etc.
- Des lésions **extra-crâniennes** (corporelles) : CPNPC de stade précoces inopérables, lésions médullaires, oligométastases pulmonaires (également osseuses ou hépatiques), cancer de la prostate, carcinomes hépatocellulaires inopérables, ré-irradiations des voies aérodigestives supérieures ou récidives pelviennes, etc.

La radiothérapie corporelle stéréotaxique pulmonaire (ou SBRT pulmonaire) est le type de traitement qui nous intéresse dans le cadre de ce travail.

1.4 Machines de traitement en stéréotaxie

1.4.1 Machine traditionnelle : le LINAC Eleka

Les LINAC dominent le domaine de la radiothérapie conventionnelle depuis les années 1970 mais peuvent également être employés dans le cadre des traitements stéréotaxiques. Le CHU de Liège en possède cinq de la firme Elekta (Stockholm, Suède), des gammes Versa HD (Fig.1.16) et Agility.



FIGURE 1.16 – LINAC Elekta Versa HD installé au CHU de Liège

Les LINAC du CHU de Liège peuvent générer des faisceaux de photons de trois énergies différentes : 6 MV, 10 MV FFF (*Flattening Filter Free*, signifiant que le cône égalisateur, qui permet d'obtenir un faisceau homogène, est retiré) et 15 MV. En réalité, le MV n'est pas une unité d'énergie. Pour l'explication, prenons l'exemple du faisceau 6 MV (généralement le plus répandu en radiothérapie externe) et détaillons son mode de production. Ce 6 MV représente la différence de potentiel avec laquelle des électrons sont accélérés dans le guide

d'onde de l'accélérateur linéaire. Les plus énergétiques d'entre eux atteindront donc une énergie maximale de 6 MeV. Ces électrons, accélérés, arriveront ensuite sur une cible de tungstène (numéro atomique $Z = 74$). A cause du champ électrique produit par les noyaux de la cible chargés positivement, ces électrons, chargés négativement, seront ralentis et cette interaction générera des photons par effet *Bremstrahlung* (rayonnement de freinage). Ces photons auront une énergie, sous forme de spectre (Fig. 1.17), comprise entre 0 et 6 MeV (cette valeur extrême est appelée *peak energy*). Par abus de langage, on utilisera la différence de potentiel accélératrice dans le guide d'onde, 6 MV, pour caractériser le faisceau en question.

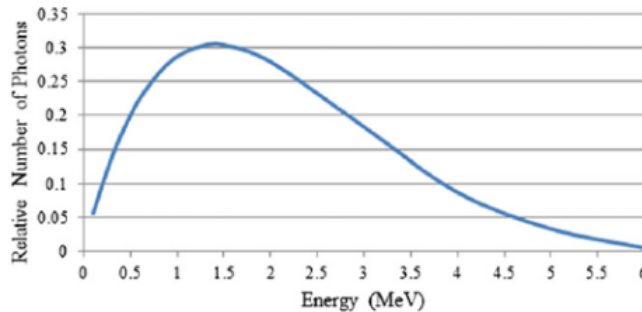


FIGURE 1.17 – Spectre d'un faisceau de photons 6 MV [14]

De par sa conception, la tête du LINAC tourne autour du patient selon un seul isocentre pour délivrer les photons. Les faisceaux sont collimatés à l'aide d'un collimateur multi-lames (ou *MultiLeaf Collimator* (MLC)) afin d'être conformés le plus possible au volume traité. Un système d'imagerie tridimensionnelle, plus précisément un Cone Beam Computed Tomography (CBCT), utilisant des rayons X sous forme de faisceaux coniques, est également intégré à l'accélérateur et permet de vérifier le positionnement du patient avant le traitement.

1.4.2 Machine dédiée : le CyberKnife

Le CHU de Liège possède une machine dédiée à la stéréotaxie, le CyberKnife (Accuray, Sunnyvale, Etats-Unis) (Fig. 1.18), qui permet de réaliser ce type de traitements sur l'ensemble du corps. Il se compose d'un accélérateur miniaturisé, monté sur un bras robotisé, qui peut délivrer des photons d'énergie 6 MV. Ce bras robotisé peut se mouvoir librement dans l'espace et orienter les faisceaux d'irradiation selon six degrés de liberté de manière non isocentrique. Les faisceaux, quant à eux, sont collimatés grâce à des collimateurs cylindriques de différents diamètres (de 0,5 à 6 cm). La machine est associée à un système d'imagerie bidimensionnelle utilisant des rayons X qui permet de vérifier le positionnement du patient avant le traitement. L'inconvénient avec cette imagerie 2D, comparée à l'imagerie 3D mentionnée plus haut, est son manque d'informations volumétriques et son manque de contraste des tissus mous [58]. Cependant, ce système d'imagerie, composé d'une paire de tubes à rayons X associés à des détecteurs à panneaux plats, permet une détection précise et un suivi en temps réel du mouvement de la tumeur. Ceci offre la possibilité de réaliser une radiothérapie guidée par l'image en temps réel (ou *Image-Guided Radiation Therapy* (IGRT)), avec recentrage des rayons en fonction de la position du patient et de la tumeur [59]. Le CyberKnife a donc la capacité de réaliser du *tracking*, terme anglophone désignant le suivi de la cible en cours de séance.



FIGURE 1.18 – CyberKnife installé au CHU de Liège

En ce qui concerne la SBRT pulmonaire, le suivi en temps réel est obtenu grâce à un mode appelé Synchrony, dont le principe est de corrélérer la position de marqueurs optiques placés sur le patient et la position de la tumeur (ou de fiduciels, c'est-à-dire des grains d'or implantés au niveau de la lésion) détectée par l'imagerie [58]. Ce système permet de suivre les mouvements de la lésion en fonction du cycle respiratoire du patient, ce qui permet de réaliser du tracking respiratoire [59].

1.4.3 Motivation de ce travail

A priori, les catégories d'accélérateurs développées dans les deux sections précédentes peuvent être employées en radiothérapie stéréotaxique des cancers pulmonaires sans que des critères particuliers de choix soient recommandés [58]. A l'heure actuelle, au CHU de Liège, ce type de traitement est exclusivement réalisé sur le CyberKnife. Malheureusement, chez certains patients, il est difficile de visualiser la tumeur et il est impossible d'implanter des fiduciels, ce qui rend le tracking respiratoire irréalisable ou non fiable alors qu'il est pourtant l'intérêt principal de cette machine. Pour ces patients qui ne peuvent pas en bénéficier, l'idée serait alors de les traiter sur un LINAC Elekta installé dans le service. De plus, les traitements réalisés sur ce type d'accélérateurs traditionnels sont plus rapides que ceux réalisés sur le CyberKnife et le système d'imagerie tridimensionnelle qu'ils possèdent est un avantage non négligeable. Le présent travail s'inscrit donc dans la mise en place de ce projet.

1.5 Définitions et notions utiles

1.5.1 Profil de dose

Le profil de dose (Fig. 1.19) représente la distribution de dose d'un faisceau dans un plan perpendiculaire à sa propagation. Il est mesuré dans l'eau, à différentes profondeurs, suivant les directions médianes et diagonales du champs.

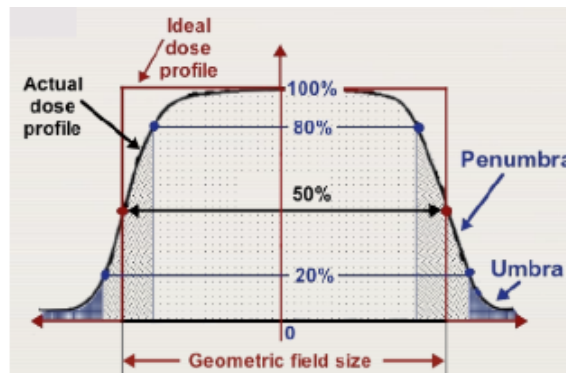


FIGURE 1.19 – Exemple de profil d'un faisceau [15]

Différentes grandeurs peuvent être définies :

- La **taille de champ effective** (ou taille de champ irradiant). Elle est définie comme la distance latérale entre deux points à 50% de la dose à l'axe pour un profil mesuré à l'isocentre et sous 10 cm de profondeur dans l'eau ; elle peut également être vue comme la largeur à mi-hauteur mesurée sur le profil du faisceau.
- La **taille de champ nominale** (ou taille de champ géométrique). Il s'agit de la taille de champ affichée par le LINAC à partir des dimensions de la projection de l'ouverture du collimateur.
- La **région homogène**. Obtenue par l'effet du cône égalisateur du LINAC, elle correspond à un plateau. Elle est définie comme 80% de la demi-longueur des axes médians du champ (ou 70% de la demi-longueur des diagonales) pour des champs de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ ou plus, ou 60% de la demi-longueur des axes médians ou diagonaux pour des champs plus petits (Fig. 1.20).

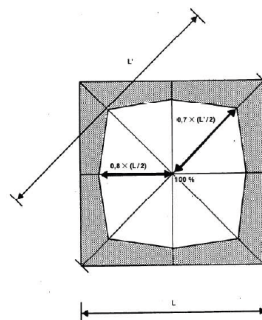


FIGURE 1.20 – Illustration de la région homogène d'un faisceau [16]

- La **pénombre**. Elle correspond à une zone où la dose décroît rapidement et est définie par la distance latérale entre les points à 80% et 20% de la dose à l'axe du faisceau. Elle est liée aux dimension de la source (taille du spot d'électrons), aux rayonnements transmis à travers les bords du collimateur ainsi qu'aux photons diffusés.
- L'**ombre**. Liée au rayonnement transmis à travers le collimateur et le blindage de la tête du LINAC, elle correspond à une région en dehors du champ d'irradiation et est définie comme la zone qui comprend les points dont la dose est inférieure à 20% de la dose à l'axe.

1.5.2 Rendement en profondeur

Le Percentage Depth Dose (PDD) ou Rendement en profondeur est le rapport exprimé en pourcentage entre la dose absorbée (section 1.6.1) D_z mesurée à la profondeur z dans l'eau au niveau de l'axe du faisceau et la dose absorbée mesurée à la profondeur de référence qui est, par convention, la profondeur du maximum de dose D_{max} :

$$PDD(\%) = \frac{D_z}{D_{max}} \times 100$$

La variation de dose selon la profondeur comporte trois régions distinctes (Fig. 1.21) [17] :

- Région 1 : elle correspond à un accroissement de la dose. Également appelée *build-up*, il s'agit de la zone située entre la surface et la profondeur de dose maximale. Elle résulte de l'énergie cinétique déposée progressivement par des particules secondaires chargées mises en mouvement dans le sens de pénétration du faisceau suite à l'interaction des photons avec le milieu (section 1.6.1).
- Région 2 : elle correspond à un maximum et est liée à l'établissement de l'équilibre électronique (défini plus loin).
- Région 3 : elle correspond à une décroissance exponentielle de la dose liée à la loi d'atténuation des photons.

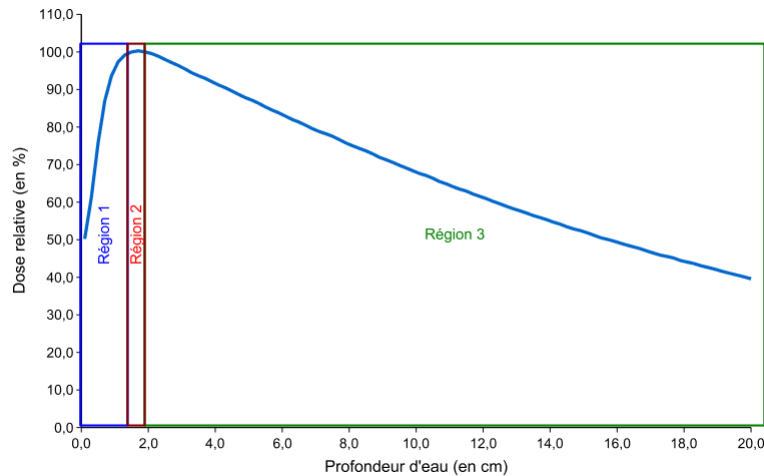


FIGURE 1.21 – Exemple de rendement en profondeur [17]

1.5.3 L'équilibre électronique

Lorsqu'un faisceau de photons interagit avec la matière, une partie de son énergie est communiquée aux électrons secondaires sous forme d'énergie cinétique. Pour un volume donné, l'équilibre électronique (*Charged-Particle Equilibrium (CPE)*) est atteint quand l'énergie transportée par les particules chargées qui y entrent et en sortent présente une résultante nulle. Cet équilibre électronique peut être divisé en deux composantes :

- **L'équilibre électronique longitudinal.** Il est lié aux particules qui se déplacent dans la direction de propagation du faisceau. Il est atteint après la région du build-up, ce qui équivaut à la profondeur de pénétration des électrons secondaires dans le milieu considéré.
- **L'équilibre électronique latéral.** Il est lié aux particules qui se déplacent dans la direction transversale au faisceau. Il est atteint lorsque les électrons diffusés latéralement peuvent être compensés par d'autres particules diffusées latéralement dans le volume.

1.5.4 Unité moniteur

La quantité de rayonnement délivrée par un LINAC est quantifiée par ce qu'on appelle des *unités moniteurs* (UM). Une seule UM correspond à la quantité de charges mesurée dans une chambre d'ionisation, montée dans la tête de l'accélérateur, qui est en corrélation avec une dose de 1 cGy délivrée à un fantôme d'eau (dispositif utilisé pour réaliser des mesures dosimétriques) dans des conditions de référence. Les conditions de référence diffèrent d'un protocole à un autre. Au CHU de Liège, les faisceaux de photons sont étalonnés de sorte qu'une UM corresponde à un cGy dans les conditions de références établies dans le NCS18 [60], c'est-à-dire pour un champ de $10 \times 10 \text{ cm}^2$, à 1 m de la source et sous 10 cm d'eau.

1.5.5 Fluence de particules

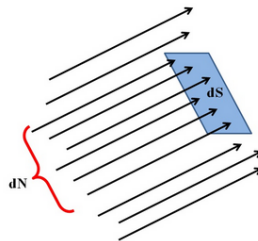


FIGURE 1.22 – Illustration schématique de la fluence [18]

Lorsqu'un faisceau traverse une surface dS perpendiculaire à sa propagation, sa fluence Φ correspond au nombre de particules incidentes dN divisé par la surface dS (Fig. 1.22). Notons que cette notion peut s'appliquer à un nombre de photons aussi bien qu'à un nombre de particules chargées. On a alors [18] :

$$\Phi = \frac{dN}{dS}$$

1.5.6 L'interplay effect

La technique VMAT (section 1.7.3.2) permet de délivrer des champs de rayonnements modulés pendant que le bras du LINAC tourne autour du patient. Durant l'arc, la vitesse de rotation, le débit de dose et la position des lames du MLC varient de manière continue pour moduler la fluence du faisceau de photons dans le but de fournir une distribution de dose conforme au volume cible. Lors de l'utilisation d'une telle technique, des problèmes d'interaction entre les tumeurs mobiles et les paramètres balistiques dynamiques (principalement le mouvement du MLC) peuvent survenir. L'*interplay effect* [61] en est un exemple et il résulte du fait que les calculs de dose sont réalisés sur des images CT stationnaires. En effet, dans ce cas, le volume cible est supposé statique dans la planification du traitement alors qu'il peut se mouvoir dans la réalité. Lors de la délivrance des faisceaux, ce volume est donc susceptible de se déplacer par rapport aux lames du MLC ce qui peut entraîner des différences entre les distributions de dose planifiées et celles délivrées.

1.6 Calcul de dose

1.6.1 Interaction rayonnement-matière et grandeurs dosimétriques

Quand un faisceau de particules comme les photons traverse de la matière, il y dépose de l'énergie. La dosimétrie a pour objectif d'évaluer quantitativement cette énergie afin de déterminer les effets des traitements sur les tissus sains et tumoraux.

Les faisceaux de photons utilisés en radiothérapie sont des rayonnements dits *indirectement* ionisants. En effet, ils vont mettre en mouvement des particules chargées au niveau des atomes du milieu qu'ils traversent et ce sont ces particules chargées qui interagiront avec la matière et provoqueront les effets biologiques. Il existe trois principaux processus d'interaction entre les photons et la matière (Fig. 1.23) [62] :

- L'**effet photoélectrique** (Fig. 1.23a). Il s'agit d'un processus de photo-ionisation au cours duquel l'énergie du photon incident est totalement communiquée à un électron atomique. Cet électron est alors éjecté de sa couche électronique et s'échappe de l'atome. La probabilité que cet effet survienne diminue fortement lorsque l'énergie des photons augmente (probabilité inversement proportionnelle au cube de l'énergie).
- L'**effet Compton** (Fig. 1.23b). Il s'agit d'une collision élastique entre le photon incident et un électron périphérique d'un atome au cours duquel l'énergie du photon est partiellement transférée à l'électron. Cet électron est alors éjecté de sa couche électronique et s'échappe de l'atome tandis que le photon sera diffusé/dévié. La probabilité que cet effet survienne est proportionnelle à la densité électronique de la matière et diminue quand l'énergie des photons incidents augmente (probabilité inversement proportionnelle à l'énergie).
- La **création de paire** ou **matérialisation** (Fig. 1.23c). Dans ce cas, l'énergie du photon incident est totalement matérialisée sous la forme d'une paire électron-positron sous l'effet du champ électrique du noyau atomique. Notons que le photon incident doit avoir une énergie supérieure à 1,02 MeV pour que cet effet puisse survenir.

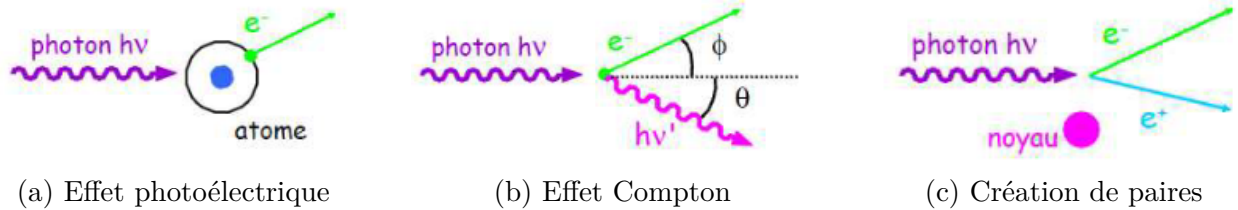


FIGURE 1.23 – Trois principaux mécanisme d’interaction photon-matière [19]

Précisons qu’en radiothérapie, les interactions prépondérantes des photons utilisés sont l’effet Compton (entre 0,3 et 20 MeV) et la création de paires (au-delà de 1,02 MeV) (Fig. 1.24). Les électrons secondaires mis en mouvement par les photons via ces différents processus interagissent alors avec les atomes présents dans le milieu traversé soit avec leur noyau, soit avec leurs électrons. Ces deux cibles ayant une charge et des masses différentes, les interactions qui en résultent ne sont dès lors pas les mêmes [62] :

- **L’interaction électron-noyau.** Dans ce cas, l’électron incident est attiré par le noyau atomique. Sous l’influence de la force électrique, il acquiert une accélération centripète et sa trajectoire tend à s’incurver ce qui provoque l’émission d’ondes électromagnétiques appelées *rayonnement X de freinage* ou encore *Bremsstrahlung*.
- **L’interaction électron-électron.** Dans ce cas, l’électron incident entre en interaction électrique répulsive avec un électron atomique. Il en résulte un transfert d’énergie : l’électron incident en perd tandis que l’électron cible en gagne. Si l’électron cible reçoit suffisamment d’énergie il peut s’échapper de l’atome (phénomène d’*ionisation*) ; sinon, il peut être porté à un niveau d’énergie supérieure (phénomène d’*excitation*).

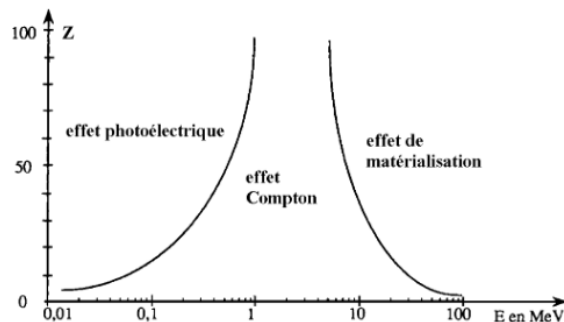


FIGURE 1.24 – Modes d’interaction des photons en fonction de leur énergie [19]

La première étape (Fig. 1.25, (a)) dans le mécanisme de dépôt d’énergie, qui implique l’interaction d’un photon avec un atome du milieu et provoque la mise en mouvement d’un ou plusieurs électrons, est représentée par une grandeur appelée *KERMA* (Kinetic Energy Released per MAAss unit, ou Énergie cinétique délivrée par unité de masse). Pour un faisceau traversant un petit volume de masse dm , le KERMA, noté K , est défini comme l’énergie transférée par les photons aux électrons, $d\bar{E}_{tr}$, par unité de masse de cet élément de matière [18]. Il s’exprime en J/kg et peut s’écrire [20] :

$$K = \frac{d\bar{E}_{tr}}{dm}$$

La seconde étape (Fig. 1.25, (b)), qui implique le transfert d'énergie de l'électron vers le milieu via les phénomènes d'ionisation et d'excitation, est liée à une grandeur appelée la *dose absorbée* [20]. En (a), l'énergie est transférée à un électron, mais la totalité n'est pas retenue dans le milieu car une partie est rayonnée sous forme de Bremsstrahlung. Le transfert d'énergie en (a) est le KERMA, et celui de long de (b) est la dose absorbée (le rayonnement delta est un électron issu d'une ionisation dont l'énergie est suffisante pour ioniser d'autres atomes le long de son parcours). La dose absorbée est donc l'énergie par unité de masse effectivement absorbée dans le milieu provoquée par les ionisations et excitations qui ont lieu le long du parcours de l'électron en (b). Si $d\bar{E}_{ab}$ est l'énergie (moyenne) transmise par le rayonnement ionisant à une petite portion de milieu de masse dm , la dose absorbée D peut alors être définie par :

$$D = \frac{d\bar{E}_{ab}}{dm}$$

La dose absorbée peut être vue comme étant égale au KERMA auquel est soustraite l'énergie emportée par le Bremsstrahlung [20]. L'unité de base du Système International de la dose absorbée est le J/Kg, qui porte le nom particulier de *Gray* (Gy).

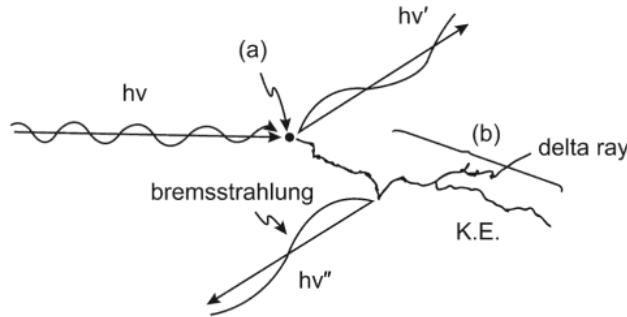


FIGURE 1.25 – Représentation schématique du transfert d'énergie d'un photon ($h\nu$) dans un milieu donné [20]

Une dernière grandeur utile pour les calculs dosimétriques est liée à ce que l'on appelle le *KERMA de collision primaire*. Il s'agit de l'énergie transmise uniquement par les photons primaires du faisceau, et non les secondaires. L'énergie totale libérée par les photons primaires (par unité de masse) est appelé *TERMA* (Total Energy Released per MAss) [20] et s'exprime également en J/Kg [21].

1.6.2 Algorithmes de calcul de dose

En radiothérapie, il est crucial de connaître précisément la dose délivrée à la tumeur et aux organes alentours. Elle est calculée en trois dimensions grâce à des algorithmes implémentés dans des systèmes de planification de traitement (ou *Treatment Planing System* (TPS)) qui prennent en compte les caractéristiques anatomiques des patients et les caractéristiques physiques et géométriques des faisceaux de rayonnements. Au CHU de Liège, le TPS utilisé est RayStation (RaySearch Laboratories, Stockholm, Suède) version 12.

1.6.2.1 Algorithmes de convolution/superposition

Cette méthode nécessite l'utilisation de deux grandeurs : le TERMA (section 1.6.1) et le kernel (défini plus loin). L'objectif ici est de calculer la dose $D(x, y, z)$ au point $P(x, y, z)$, à partir de la somme des dépôts d'énergie provoqués par les interactions des photons primaires en différents points $P'(x', y', z')$ du milieu considéré (Fig. 1.26) [21].

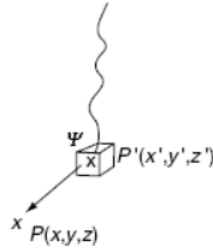


FIGURE 1.26 – Représentation du contexte du calcul de dose [21]

Cette dose $D(x, y, z)$ recherchée au point $P(x, y, z)$ est obtenue en sommant les contributions élémentaires de tous les kernels affectés aux différents points $P'(x', y', z')$ du milieu environnant, chacun d'eux étant pondéré par le TERMA correspondant. L'équation générale du problème du calcul de dose peut s'écrire comme suit [21] :

$$D(x, y, z) = \iiint \underbrace{T(x', y', z')}_{\text{TERMA}} \underbrace{K(x - x', y - y', z - z')}_{\text{KERNEL}} dV' \quad (1.6.1)$$

avec :

- Le **TERMA**. Comme vu précédemment, il s'agit de l'énergie totale (par unité de masse) cédée par les photons primaires qui interagissent dans le volume élémentaire entourant $P'(x', y', z')$, ce qui donne lieu à la mise en mouvement d'électrons secondaires et à la production de photons diffusés.
- Le **kernel**. Appelée également *noyau de dépôt d'énergie* [63], il représente la distribution d'énergie déposée par les particules secondaires (photons et électrons) au voisinage d'un point $P'(x', y', z')$. Cette distribution présente une symétrie de révolution autour de l'axe d'incidence des photons primaires et le dépôt élémentaire d'énergie est généralement rapporté à un voxel¹ qui se trouve en un point $P(x, y, z)$, à une distance r selon une direction Θ par rapport au point d'interaction $P'(x', y', z')$ (ou, en coordonnées cartésiennes, à une distance $(x - x', y - y', z - z')$) [21].

Les algorithmes de convolution/superposition séparent donc les processus de transport et de dépôt de l'énergie en deux phases : le transport de l'énergie par les photons primaires d'une part, et son dépôt par les particules secondaires d'autre part [19]. Notons que le principe de la méthode basée sur la superposition de kernels repose sur le fait que l'énergie déposée par les particules secondaires autour d'un site d'interaction est indépendante de la position du site [63]. Différentes méthodes basées sur ce principe ont été développées.

1. Un voxel est en 3D ce qu'un pixel est en 2D. Il s'agit de petits volumes dans lesquels le patient est discrétisé lors du calcul de la dose.

Mathématiquement, lorsque le kernel est spatialement invariant (milieux homogènes), l'équation 1.6.1 est équivalente à une **convolution** entre le TERMA et le kernel. Il est alors possible d'accélérer de manière significative les calculs en utilisant les produits des transformées de Fourier. Lorsque le kernel n'est plus spatialement invariant (milieux hétérogènes), une **superposition** complète doit être effectuée et le temps de calcul devient très longs [21].

1.6.2.1.1 Méthode Point Kernel

Le calcul de dose par cette méthode du Point Kernel peut être divisé en deux phases [63] :

- Etape 1 : son but est de calculer l'énergie totale (par unité de masse) transférée par tous les photons primaires, c'est-à-dire le TERMA du faisceau primaire.
- Etape 2 : elle consiste à superposer au TERMA la réponse de chaque kernel.

D'une part, le calcul du TERMA peut être réalisé au moyen de la technique du *ray-tracing* qui consiste à définir le parcours radiologique² des particules le long d'une ligne tracée au travers d'une série de voxels [63]. D'autre part, il faut calculer le kernel, c'est-à-dire un modèle du dépôt d'énergie des particules secondaires autour d'un site d'interaction. Si l'on considère directement ce kernel, on parle alors de *point kernel* [63] (Fig. 1.27). Puisque le déplacement des particules secondaires et leur dépôt d'énergie sont aléatoires, ce point kernel peut être déterminé en utilisant des simulations Monte Carlo (voir plus loin) à partir du spectre de photons primaires (ce dernier est, quant à lui, soit calculé par ces mêmes méthodes, soit approché itérativement par comparaison avec un PDD mesuré expérimentalement). Un point kernel est alors déterminé par énergie, on l'appelle donc plus précisément « point kernel mono-énergétique ». Les kernels sont ensuite superposés en fonction du spectre de l'accélérateur linéaire.

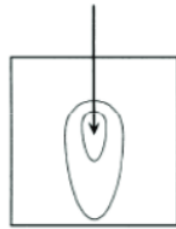


FIGURE 1.27 – Représentation d'un *point kernel* [22]

Notons que la dose est généralement calculée dans l'eau, milieu homogène, via un fantôme d'eau. Cependant, le corps humain est composé de matériaux hétérogènes comme de l'os ou encore du tissu musculaire. Or, le transfert d'énergie du site d'interaction des photons primaires au point de dépôt d'énergie dépend du milieu traversé [63]. Pour pallier cela, l'adaptation aux milieux hétérogènes a souvent été réalisée pour les deux étapes du calcul [19] : d'une part, le TERMA est calculé en prenant en considération les coefficients d'atténuation des différents matériaux traversés et, d'autre part, le kernel subit des compressions ou dilatations (appelées *scaling*) en fonction de la variation de la densité électronique. Comme mentionné plus haut, cette méthode est néanmoins chronophage. C'est pourquoi, d'autres solutions ont été développées pour accélérer les calculs, comme celles explicitées ci-après.

2. Le parcours radiologique est le parcours équivalent dans l'eau qui atténuerait le faisceau de la même manière.

1.6.2.1.2 Méthode Pencil Beam (Algorithme de type A)

Afin de simplifier et d'accélérer les calculs de dose, les kernels peuvent être pré-convolués dans une direction ce qui permet d'obtenir ce que l'on appelle un kernel *pencil beam* [21] (Fig. 1.28). Dans ce cas, le calcul de dose est réalisé à partir de ces kernels qui représentent l'énergie déposée le long d'un faisceau fin par intégration de plusieurs points kernels le long de sa direction de propagation [63].

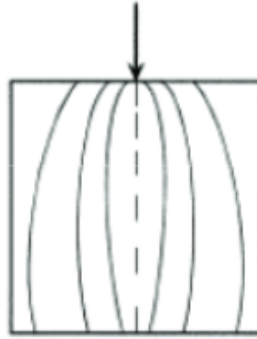


FIGURE 1.28 – Pré-intégration des points kernels le long d'une ligne pour générer un kernel *pencil beam* [22]

Cette pré-convolution des kernels dans une direction permet un gain de temps non négligeable pour le calcul de dose car l'intégration (formule 1.6.1) se réalise avec une dimension de moins. Cependant, il présente un inconvénient : il conduit à une dégradation de la répartition latérale de la dose, surtout au niveau des hétérogénéités. En effet, cette méthode offre de très bons résultats dans les milieux homogènes. En ce qui concerne les milieux hétérogènes, un scaling du kernel selon la densité électronique du milieu est réalisé. Cependant, cette adaptation est limitée par un scaling uniquement le long de l'axe du faisceau. Par conséquent, les diffusions latérales ne sont pas correctement prises en compte. De surcroît, cette méthode ne permet pas de calculer les variations de dose aux interfaces, issues du déséquilibre électronique local. Les résultats obtenus peuvent donc être imprécis [19].

1.6.2.1.3 Méthode Collapsed-Cone Convolution (Algorithme de type B)

Pour un voxel avec un TERMA donné, cette méthode considère que le transport d'énergie s'effectue selon des cônes dans des directions différentes à partir du point où le TERMA a été évalué (Fig. 1.29). Ensuite, elle suppose que toute l'énergie (qui est propagée dans un cône) est transportée, atténuée et déposée selon une loi exponentielle sur l'axe de ce cône. Cette hypothèse permet de distribuer à la fois la dose le long d'un ensemble de raies discrètes qui émerge de chaque point TERMA et d'accumuler le TERMA au fur et à mesure que l'on avance dans la direction considérée [19]. Ceci rend cet algorithme performant en terme de temps de calcul et permet de mieux prendre en compte les diffusions latérales. Il s'agit de l'algorithme utilisé dans le TPS RayStation utilisé au CHU de Liège.

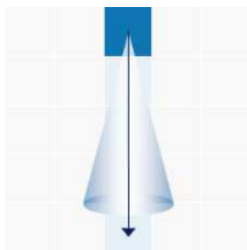


FIGURE 1.29 – Illustration d'un voxel (cube bleu) émetant un cône d'énergie [19]

1.6.2.2 Algorithmes de Monte Carlo (Algorithme de type C)

De manière générale, les algorithmes de Monte Carlo (MC) sont des méthodes stochastiques qui permettent de résoudre des problèmes numériques pour lesquels il n'est pas possible d'obtenir une formulation analytique. Les modèles physiques dont il est question ici, qui représentent les processus de transport et de diffusion des photons et des électrons, sont en fait des modèles statistiques d'interactions rayonnement-matière à l'échelle particulaire dont la formulation analytique complète est impossible. C'est pourquoi, on applique la méthode MC. Elle permet de simuler les interactions des particules de manière détaillée dans n'importe quelle géométrie et dans la plupart des matériaux. Pour ce faire, elle utilise des distributions connues de probabilités d'interactions des particules dans la matière selon leur type, leur direction initiale et leur énergie [21]. A partir de conditions initiales, l'algorithme MC permet de calculer les caractéristiques de toutes les particules après chaque interaction et celles des particules créées qui en découlent, le tout par tirage au sort de nombres aléatoires.

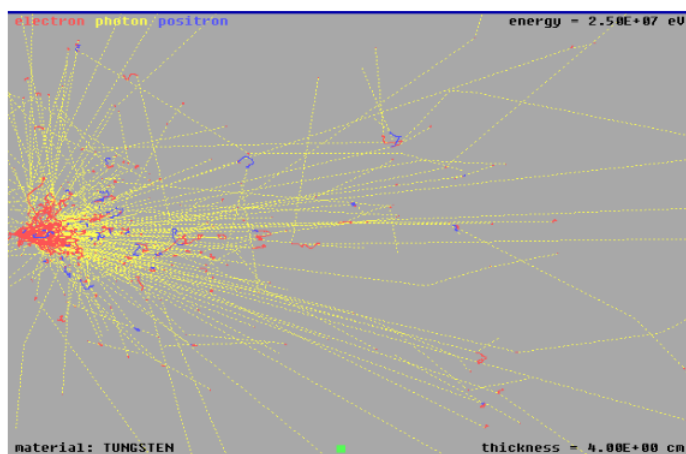


FIGURE 1.30 – Simulation Monte Carlo des interactions provoquées par 50 électrons de 25 MeV dans 4 cm de tungstène [21]

Méthode la plus réaliste à l'heure actuelle, les distributions de dose qu'elle fournit sont donc utilisées comme références. Pour obtenir des résultats précis avec une incertitude acceptable, il est cependant indispensable de simuler le transport d'un grand nombre de particules (au moins de l'ordre de 10^7), ce qui implique des temps de calcul très longs (plusieurs jours, parfois) et constitue l'inconvénient majeur de cet algorithme [19].

1.7 Planification des traitements

1.7.1 La simulation

La première étape par laquelle doit passer le patient dans son parcours de traitement est la simulation par tomographie assistée par ordinateur. Cette étape, réalisée sur un scanner CT (pour *Computed Tomography*), est d'une grande importance. Au CHU de Liège, elle est réalisée sur un CT SOMATOM go.Open Pro (Siemens Healthineers, Erlangen, Allemagne)(Fig. 1.31). Utilisant des rayons X, son objectif est d'acquérir des données anatomiques tridimensionnelles du patient (en position de traitement) qui seront utilisées ultérieurement pour la planification du traitement et les calculs dosimétriques [56].



FIGURE 1.31 – CT de simulation présent au CHU de Liège

A l'intérieur du scanner CT, la source et le détecteur à rayons X tournent de manière synchronisée autour du patient au niveau de la partie du corps à examiner pendant que la table où il est allongé glisse à l'intérieur de la machine. Ce type d'appareil utilise les projections de l'atténuation des rayons X provoquée par les différentes structures biologiques traversées. A partir de ces projections, des volumes à 3 dimensions peuvent être reconstruits. Puisque l'atténuation est liée au type de tissu traversé par les faisceaux, les images anatomiques ainsi obtenues présentent des contrastes qui reflètent les différences dans les coefficients d'atténuation [62]. L'atténuation du faisceau provoquée par les tissus traversés est caractérisée par ce que l'on appelle des *Unités Hounsfield* (ou *Hounsfield Units* (HU)) qui sont définies par :

$$HU = 1000 \cdot \left(\frac{\mu_X - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \right)$$

où μ_x est le coefficient d'atténuation d'un tissu X et μ_{eau} celui de l'eau. Des courbes de densité électronique, mettant en relation ces HU et les masses volumiques des structures biologiques, sont alors employées dans les algorithmes de calcul de dose. En plus du scanner CT, d'autres techniques d'imagerie médicale, comme l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou la

Tomographie par Emission de Positrons (TEP), peuvent également être utilisées. Les images obtenues par ces différentes modalités peuvent être recalées sur celles du CT, apportant ainsi des informations complémentaires pour permettre, par exemple, de situer et délimiter les lésions tumorales avec plus de précision.

1.7.2 Définition des volumes

La nomenclature à employer pour les différents volumes cibles utilisés en radiothérapies a été définie dans les rapports 50, 62 et 83 de l'International Commission on Radiation Units (ICRU). Ils sont délimités par le radiothérapeute sur les images acquises lors de la simulation. On a donc (Fig. 1.32) :

- Le **Gross Target Volume (GTV)**. Il s'agit du volume tumoral macroscopique visible sur les images de simulation.
- Le **Clinical Target Volume (CTV)**. Ce volume comprend le GTV auquel est ajoutée une marge afin de prendre en compte les extensions microscopiques de la tumeur potentiellement présentes (ou suspectées) et qui ne sont pas visibles sur les images de simulation.
- L'**Internal Target Volume (ITV)**. Il s'agit du volume qui prend en compte les variations de forme, de position (dus à la respiration, par exemple) et de volume du CTV.
- Le **Planning Target Volume (PTV)**. Il s'agit d'une marge supplémentaire introduite afin de prendre en compte les erreurs aléatoire et systématique. Rappelons qu'une erreur est *systématique* si elle se produit tous les jours de la même façon et *aléatoire* si elle diffère d'un jour à l'autre.
- Le **volume traité**. Il s'agit du volume de l'isodose qui correspond à 95% de la prescription (noté V95%).
- Le **volume irradié**. Il s'agit du volume de l'isodose qui correspond à 50% de la prescription (noté V50%).

En plus de ces différents volumes cibles, le radiothérapeute délimite également les organes à risque (OAR) qui représentent les structures anatomiques sensibles à l'irradiation auxquelles une attention particulière doit être apportée.

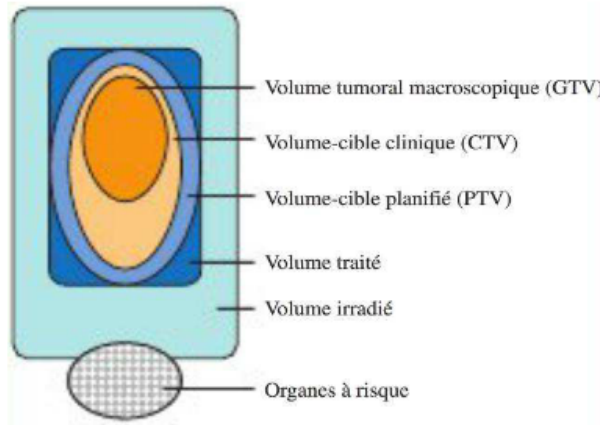


FIGURE 1.32 – Illustration schématique des différents volumes utilisés en radiothérapie [19]

1.7.3 Création des plans de traitement

La planification des traitements s’effectue au CHU de Liège via le TPS RayStation version 12 par un physicien ou un dosimétriste. De manière générale, il existe deux types de planification : la planification directe et la planification inverse.

1.7.3.1 La planification directe

Dans cette façon de procéder, il faut d’abord définir toutes les caractéristiques des faisceaux de traitement puis évaluer le résultat. Ce type de planification est employé dans le cadre de la technique 3D-CRT (pour *3D-Conformal Radiation Therapy* ou *Radiothérapie Conformationnelle en 3D*). Dans ce cas, le planificateur doit lui-même choisir les paramètres de la machine : l’incidence des différents faisceaux, leur énergie, leur pondération, le nombre d’UM à délivrer ou encore l’angle du MLC et la position de ses lames. Une fois tout cela encodé, le TPS calcule la dose qui résulte de l’agencement déterminé. C’est au planificateur d’optimiser les différents paramètres afin d’obtenir un plan de traitement dit *acceptable*. De manière générale, celui-ci est évalué sur base de la couverture de la cible et de la dose reçue par les OAR. S’il est jugé comme tel, il peut alors être délivré au patient. D’un point de vue pratique, la gantry (c’est-à-dire le bras de l’accélérateur) se positionne successivement aux angles d’incidence déterminés, s’arrête et « tire ». Les lames du MLC sont statiques et ne bougent pas durant l’irradiation. La technique 3D-CRT est utilisée pour traiter des tumeurs de forme relativement simple et homogène, assez éloignées des OAR, comme une tumeur au niveau du sein par exemple.

1.7.3.2 La planification inverse

Dans cette façon de procéder, il faut encoder les résultats que l’on souhaite obtenir et le TPS s’occupe lui-même de définir les caractéristiques des faisceaux de traitement. Concernant ces méthodes de planification, l’optimisation s’effectue en ajoutant des contraintes et des objectifs que le TPS devra essayer de respecter lorsqu’il effectuera les calculs. Ce sont des fonctions (dites *fonctions d’optimisation*) que l’on définit sur les différentes structures et qui permettent d’agir sur la dose qui y est délivrée. Le but est alors de jouer sur les contraintes et objectifs afin d’obtenir une distribution de dose qui satisfait aux objectifs cliniques demandés. On peut également leur attribuer une pondération différente pour indiquer au TPS l’importance avec laquelle il doit les traiter. Parmi les fonctions d’optimisation disponibles dans RayStation, on trouve [64] :

- **Uniform Dose.** Cette fonction pénalise les voxels dont la dose s’écarte de la dose désirée (le TPS tentera d’atteindre ce niveau de dose dans chaque voxel).
- **Min Dose** et **Max Dose.** Ces fonctions pénalisent uniquement les voxels dont la dose est respectivement inférieure et supérieure à la valeur donnée.
- **Min DVH** et **Max DVH.** Ces fonctions fonctionnent comme les deux précédentes sauf qu’elles pénalisent uniquement une fraction du volume ciblé. Elles sont conçues pour pousser une portion de la courbe DVH respectivement vers le haut ou le bas. Pour une structure donnée, un DVH (pour *Dose-Volume Histogram*) est une représentation de la dose cumulée délivrée dans un certain volume sous forme d’un histogramme (Fig. 1.33). Il s’agit d’un concept utile pour évaluer la qualité d’une dosimétrie.

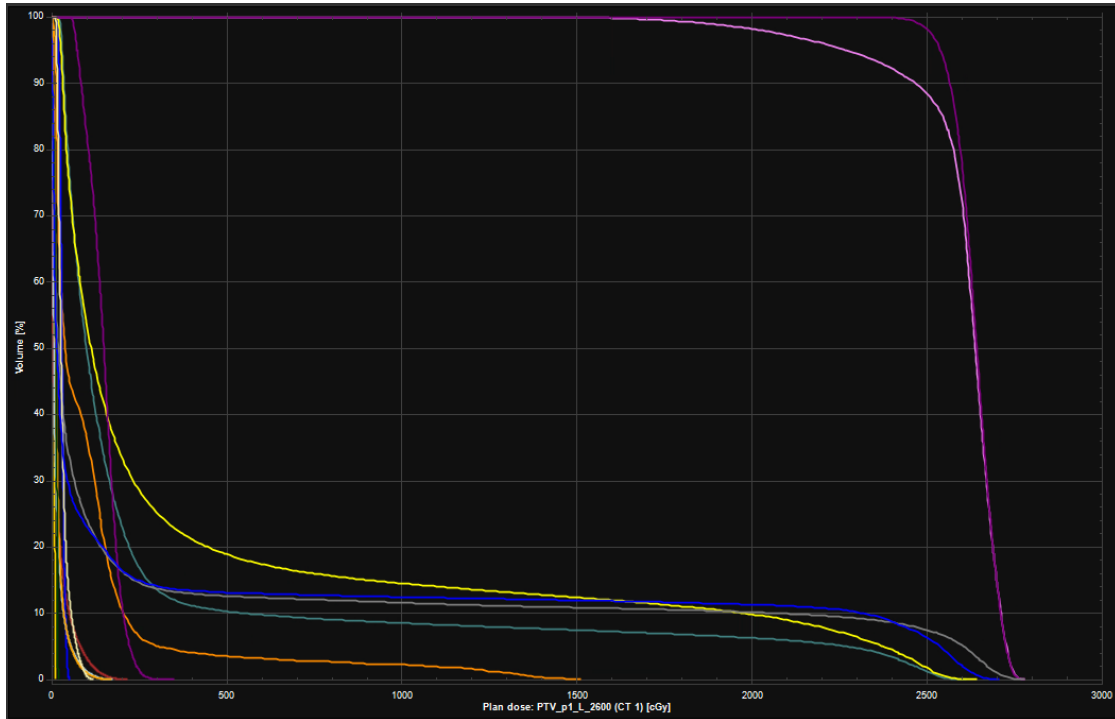


FIGURE 1.33 – Exemple de DVH (plan de traitement d'un sein)

- **Max EUD.** Cette fonction pénalise uniquement les valeurs EUD (pour *Equivalent Uniform Dose*) supérieures au niveau EUD spécifié. L'EUD a pour formule :

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

où, pour une structure donnée, D_i représente la dose reçue par un voxel i et N est le nombre total de voxels. Si le paramètre a 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. Pour toute distribution de dose, l'EUD (concept introduit par Andrzej Niemierko [65]) représente la dose (en Gy) qui provoque la survie du même nombre de clonogènes que lorsqu'elle est distribuée uniformément dans le volume considéré. Deux distributions de doses quelconques sont alors supposées équivalentes si elles provoquent le même effet radiobiologique.

- **Dose Fall-off.** Cette fonction permet de créer des gradients de doses, d'importance variable.

D'autres fonctions sont disponibles dans le TPS mais celles listées ci-dessus sont les plus utilisées en routine clinique (et celles qui seront employées dans le cadre de ce travail).

Ce type de planification est employé dans le cadre des techniques IMRT (pour *Intensity-Modulated Radiation Therapy*, ou *Radiothérapie par modulation d'intensité*) et VMAT (pour *Volumetric Modulated Arc Therapy* ou *Arcthérapie volumétrique par modulation d'intensité*). Explicitons-les :

- **IMRT**. Dans cette technique, l'utilisateur choisit l'incidence des différents faisceaux, leur énergie et le nombre maximal de segments qui peuvent être créés. De manière pratique, la gantry se positionne à l'angle de tir déterminé, s'arrête et « tire ». Cependant, dans ce cas, les lames du MLC ne sont pas statiques, elles bougent entre deux segments pour moduler l'intensité du faisceau. Au CHU de Liège, l'IMRT se fait via la technique *step-and-shoot*, ce qui signifie que les lames se déplacent entre deux segments mais l'irradiation est suspendue lors de leur mouvement. Cette technique est utilisée pour traiter des pathologies plus complexes qu'en 3D-CRT pour lesquelles les faisceaux doivent adopter une plus grande conformité afin d'irradier correctement la zone cible et épargner les OAR. Citons, par exemple, le cas de métastases au niveau de la colonne vertébrale ou des cancers du sein plus développés (avec atteinte ganglionnaires).
- **VMAT**. Il s'agit d'une technique d'IMRT particulière. De manière pratique, la gantry se déplace selon un arc tout en tirant. Durant son mouvement, les lames du MLC bougent afin de moduler l'intensité du faisceau et le débit de dose peut varier également. Dans cette technique, l'utilisateur choisit l'angle de départ et d'arrivée de la gantry ainsi que l'énergie du faisceau. Elle est utilisée pour traiter des tumeurs de formes complexes pour lesquelles les faisceaux doivent adopter une grande conformité, comme en IMRT (à part que le nombre de « portes d'entrée » plus élevé en VMAT permet d'y parvenir plus aisément). Notons que puisqu'on tire de manière continue selon un arc, toutes les régions anatomiques balayées par cet arc se voient irradiées. L'étalement des basses doses qui en résulte constitue dès lors un point faible de cette technique.

Dans le cadre de ce mémoire, la technique VMAT sera utilisée pour planifier les traitements pulmonaires qui nous concerne.

1.8 Optimisation des traitements

1.8.1 Optimisation conventionnelle

La planification des traitements en IMRT et VMAT est généralement formulée comme un problème d'optimisation mathématique. Pour un plan donné, la qualité de son optimisation est mathématiquement définie par une fonction f appelée *fonction objectif* [66]. Typiquement, f représente une somme de fonctions d'optimisation pondérées par des facteurs d'importance [67]. Un bon plan de traitement est un plan dont f possède une valeur faible. Le meilleur plan de traitement, quant à lui, est trouvé en minimisant cette fonction grâce à un algorithme d'optimisation. Mathématiquement, le problème peut donc s'écrire :

$$\min_x [f(d, q)] \tag{1.8.1}$$

avec

$$d = Dx \text{ et } x \geq 0$$

La fonction objectif $f(d, q)$ dépend de paramètres q tels que la dose prescrite et les tolérances concernant les tissus sains ainsi que de la distribution de dose d . Cette dernière est une

fonction linéaire entre la fluence de photons incidente x et la matrice D dont les éléments D_{ij} représentent la contribution à la dose du faisceau j au voxel i par unité de fluence.

1.8.2 Existence d'incertitudes

Il existe un certain nombre d'incertitudes au niveau des différentes grandeurs définies dans l'équation 1.8.1 :

- Intertitude sur \mathbf{x} . Cela signifierait que la machine de traitement ne délivre pas avec précision la fluence spécifiée par le plan de traitement. Cependant, elle peut être considérée comme faible car la précision de la fluence délivrée par la machine peut être vérifiée lors de l'assurance qualité.
- Incertitude sur \mathbf{q} . Cela peut être interprété comme une incertitude dans la définition mathématique de ce qu'est une bonne distribution de dose. En effet, q pourrait, par exemple, représenter une incertitude dans la délimitation de la cible ou dans la prescription de dose. Ceci est généralement considéré comme une source importante d'incertitude.
- Incertitude sur \mathbf{D} . Cela signifierait qu'un même plan de traitement pourrait conduire à des distributions de dose différentes pour un patient donné. Cette incertitude regroupe les incertitudes géométriques telles que les erreurs de positionnement et le mouvement interne des organes.

Dans le cadre de ce mémoire, seules les incertitudes géométriques seront considérées.

1.8.3 Optimisation robuste

L'optimisation robuste a pour objectif de chercher à résoudre un problème d'optimisation en prenant en compte les différentes sources d'incertitude présentes. Ici, seule l'incertitude géométrique est concernée (liée à la matrice D). Supposons maintenant qu'elle soit modélisée au moyen de scénarios d'erreurs discrets représentés par l'indice k . Chaque scénario d'erreur correspond alors à une matrice D^k différente, qui donnera des distributions de dose distinctes. Mathématiquement, la distribution de dose d relative à un scénario k peut donc s'écrire [66] :

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

Par conséquent, la distribution de dose qui sera finalement délivrée au patient peut être donnée par n'importe quelle distribution d^k et la manière avec laquelle elle est calculée dépend du scénario considéré (qui regroupe les incertitudes concernant le positionnement et le mouvement des structures internes).

L'optimisation robuste génère donc un certain nombre de scénarios. Chaque distribution de dose d^k correspond à une valeur de fonction objectif $f^k = f(d^k)$. Cette fonction objectif, comme évoqué précédemment, permet de mesurer la qualité du plan de traitement, cette fois pour un scénario d'erreur k donné. Un plan de traitement à la fois *bon* et *robuste* fournit une distribution de dose d^k qui est adéquate pour la totalité (ou la majorité) des scénarios d'erreur considérés. Deux approches principales permettent de traduire cela mathématiquement : l'approche Stochastic Programming et l'approche Minimax.

1.8.3.1 Stochastic Programming

L'approche Stochastic Programming optimise la qualité du plan attendue. Dans cette méthode, chaque scénario d'erreur est associé à un poids p_k représentant son importance. Cette approche minimise alors la valeur attendue de la fonction objectif, on a donc :

$$\min_x \left[\sum_k p_k f(d^k(x)) \right]$$

Les poids p_k peuvent souvent être interprétés comme la probabilité que le scénario d'erreur k se produise. Par conséquent, cette approche minimise alors la fonction objectif évaluée pour tous les scénarios d'erreur où un poids plus important est accordé aux scénarios susceptibles de se produire et un poids moins important est accordé aux scénarios peu probables. Le paramètre p_k peut également être interprété simplement comme un facteur de pondération indiquant à quel point il est important d'obtenir une bonne qualité de plan pour le scénario d'erreur k considéré [66].

1.8.3.2 Minimax Optimization

L'approche Minimax consiste à obtenir le meilleur plan de traitement possible pour le pire scénario d'erreur envisagé. Mathématiquement, on a :

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

Dans cette technique, le maximum de la fonction objectif sur les scénarios d'erreur k est choisi et est ensuite minimisé par rapport à la fluence incidente x . Dans ce cas, aucun poids p_k n'est incorporé, comme c'est le cas dans la méthode précédente. Le plan de traitement dépend donc uniquement de l'ensemble des scénarios d'erreur envisagé [66]. Cette approche est également appelée *approche du pire des cas* (ou *worst-case approach*). Il s'agit de l'approche considérée dans le TPS RayStation utilisé au CHU de Liège.

Comme évoqué précédemment, la fonction objectif $f(d)$ représente de manière pratique une somme de fonctions d'optimisation (ou objectifs) $f_s(d)$, pour des structures individuelles données s et pondérées par des facteurs d'importance w_s . Elle peut donc s'écrire :

$$f(d) = \sum_s w_s f_s(d)$$

Dans ce cas, il est possible de considérer le maximum sur les scénarios d'erreur k pour chaque objectif relatif à chaque structure individuellement plutôt que le maximum sur la fonction objectif « composite ». L'approche du Minimax peut alors être reformulée comme suit :

$$\min_x \left[\sum_s w_s \max_k \left[f_s(d^k(x)) \right] \right]$$

1.9 La radiothérapie stéréotaxique pulmonaire

1.9.1 Indications cliniques

La chirurgie et la radiothérapie sont aujourd’hui les deux piliers de la prise en charge thérapeutique des cancers pulmonaires [43]. Pour les patients qui refusent une intervention chirurgicale ou chez qui elle présenterait un risque (voire chez qui elle n’est pas envisageable du tout), la SBRT pulmonaire peut être employée et constitue une excellente alternative. Cependant, tous les types de pathologies ne peuvent pas bénéficier de cette technique. En effet, il est important de préciser qu’elle ne peut être utilisée que pour les CPNPC actuellement. De plus, le cancer doit être de stade précoce, ce qui signifie que certaines conditions supplémentaires doivent être respectées :

- La lésion ciblée doit être de petite taille, inférieure à 5 cm (généralement entre 1 et 3 cm) : on parle des cancers de stades T1 et T2.
- Il ne doit pas y avoir d’atteinte ganglionnaire : on parle des cancers de grade n0.
- Il ne doit pas y avoir de métastase : on parle des cancers de grade m0.

Un point positif important d’une SBRT pulmonaire est qu’elle offre un très bon taux de contrôle local de la maladie après 5 ans. Le contrôle local d’une tumeur maligne est un principe fondamental en oncologie. Son but est d’éradiquer la lésion primitive afin d’en assurer le contrôle local et réduire ainsi le risque de progression et l’apparition de métastases [68]. En SBRT pulmonaire, il est d’environ 90%, contrairement à une radiothérapie conventionnelle où il varie entre 60 et 70%. D’autres sources mentionnent des chiffres similaires, toujours encourageants, concernant ce taux de contrôle local : plus de 90% après 2 ans [69], entre 86 et 98% après 3 ans [43].

1.9.2 La problématique du mouvement respiratoire

Les poumons étant au cœur du système respiratoire, les lésions qui s’y développent sont dès lors soumises aux mouvements provoqués par la respiration. La radiothérapie ayant pour but de délivrer précisément une certaine dose de rayonnements sur une cible tumorale, si celle-ci se déplace durant l’irradiation, cela pourrait donc compromettre l’efficacité du traitement. La problématique du mouvement respiratoire est un vaste sujet en radiothérapie, encore plus en stéréotaxie où les doses administrées par fraction sont très élevées. Connus depuis longtemps, il s’agit d’un domaine qui connaît des évolutions constantes.

1.9.2.1 Physiologie de la respiration

La respiration est un phénomène qui repose sur la succession de contractions du diaphragme et des muscles intercostaux externes. Deux étapes majeures (Fig. 1.34a), qui se réalisent de manière cyclique, se distinguent :

1. **L’inspiration.** Le diaphragme se contracte, les côtes se soulèvent et les poumons sont tirés vers le bas. Ceci augmente le volume de la cage thoracique et provoque alors un appel d’air. Ce changement de volume est possible grâce à la plèvre, qui entoure les poumons, dont les deux membranes peuvent glisser l’une par rapport à l’autre. C’est ainsi que les poumons se remplissent d’air riche en O_2 et pauvre en CO_2 .

2. **L'expiration.** Quand elle n'est pas forcée, cette étape se produit naturellement de façon passive en relâchant simplement les muscles mis en jeu. L'air, maintenant pauvre en O_2 et riche en CO_2 , ressort alors des poumons après avoir rempli son rôle d'oxygénation du sang grâce à des échanges gazeux.

Lors de la respiration, pour une pression donnée, il est important de noter que le volume pulmonaire n'est pas le même en inspiration et en expiration. Ceci résulte du fait que le gaz est de composition et de température différentes dans ces deux phases. Un phénomène d'hystérésis (Fig. 1.34b) s'établit alors dans la relation entre la pression et le volume pulmonaire [70], ce qui influence le mouvement des structures thoraciques comme les tumeurs (leur trajet aller-retour est différent).

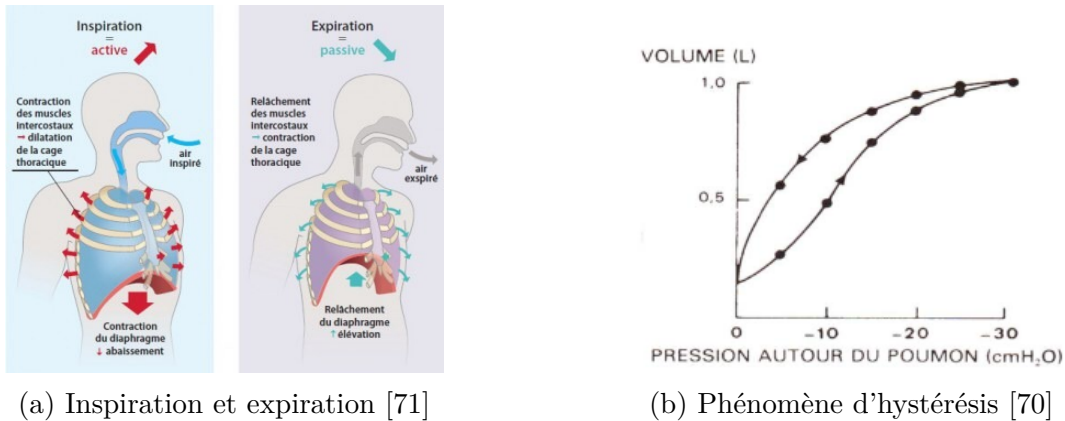


FIGURE 1.34 – Physiologie de la respiration

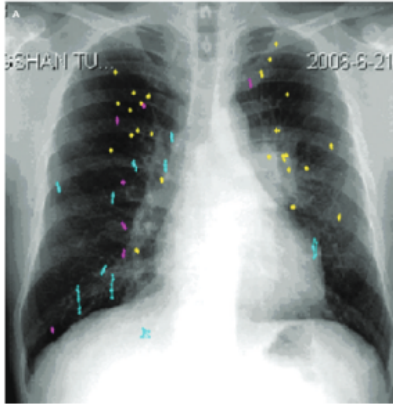
1.9.2.2 Le cycle respiratoire

Un cycle respiratoire complet comprend une inspiration et une expiration. Chez l'adulte éveillé, sain et au repos, sa durée totale est variable mais elle se situe généralement entre 3 et 5 secondes [70]. Notons que la phase d'inspiration est la plus courte, elle représente environ un tiers de la durée totale du cycle. Le nombre de cycles par minute (c'est-à-dire la fréquence respiratoire) est donc compris entre 12 et 20. Cette fréquence respiratoire dépend de différents facteurs, comme l'âge (elle est comprise entre 20 et 30 cycles par minute chez l'enfant, par exemple), la prise de médicaments, la présence de maladie du système respiratoire, etc. Elle est donc un indicateur important de l'état de santé d'une personne. Tout comme le pouls et la pression artérielle, elle constitue l'un des signes vitaux majeurs [72].

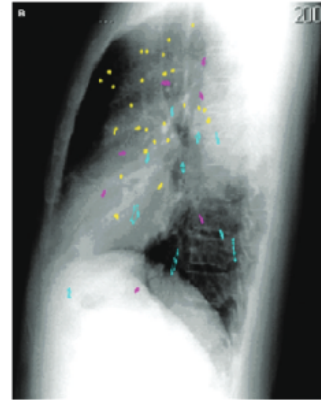
1.9.2.3 Mouvement des tumeurs pulmonaires

A cause de la respiration, les tumeurs pulmonaires sont soumises à des mouvements non négligeables. Cependant, ce mouvement est variable, complexe et difficilement prévisible. En effet, il dépend de divers paramètres, comme la position de la lésion au sein du poumon ou encore la manière dont elle y est fixée. De manière générale, les tumeurs situées dans les lobes inférieurs semblent cependant être les plus mobiles [70].

De nombreuses études se sont intéressées au mouvement tumoral causé par la respiration. Citons par exemple celle de Y. Wang et Al. [23] dans laquelle ils ont rapporté des résultats concernant leur amplitude moyenne. Pour tous les patients analysés (43), le mouvement moyen des lésions, tout lobe pulmonaire confondu, est de $1,2 \pm 0,9$ mm dans la direction gauche-droite, $1,6 \pm 1,1$ mm dans la direction antéro-postérieure et de $2,9 \pm 3,4$ mm dans la direction cranio-caudale. Ils ont, en outre, cartographié les déplacements des tumeurs pulmonaires observés, dans les directions antéro-postérieure (Fig. 1.35a) et latérale (Fig. 1.35b).



(a) Vue antéro-postérieure



(b) Vue latérale

FIGURE 1.35 – Cartographie des trajectoires de lésions pulmonaires [23] : les points bleus représentent un mouvement supérieur à 5 mm, les points jaunes un mouvement inférieur à 3 mm et les points violets un mouvement intermédiaire entre 3 et 5 mm.

Suite au phénomène d’hystérésis mentionné plus haut, il est évident que la trajectoire de la tumeur est différente entre les phases d’inspiration et d’expiration. Dans leur étude, J. Wolthaus et al. [24] ont illustré un exemple de trajectoire suivie par une tumeur à cause de la respiration, décrivant une hystérésis (Fig. 1.36).

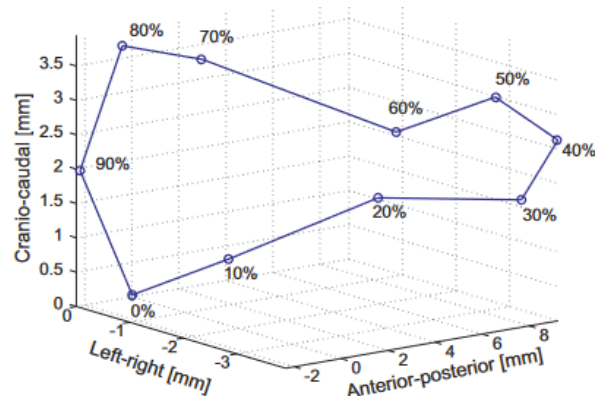


FIGURE 1.36 – Exemple de trajectoire d’une lésion montrant l’hystérésis du mouvement tumoral (en mm) provoqué par la respiration. Les sphères montrent les positions de la tumeur selon la phase respiratoire, pour les phases 0% jusqu’à 90% [24]

1.9.2.4 Baseline shift

Le baseline shift [70] est une déviation dans la phase ou l'amplitude du cycle respiratoire qui implique des déplacements significatifs de la position moyenne de la lésion tumorale par rapport aux structures osseuses qui sont fixes. Ces déplacements peuvent être soit temporaires, soit permanents. Ce phénomène est lié à la respiration du patient : lors du traitement, sa manière de respirer peut être différente de celle qu'il avait lors de la simulation. Dès lors, l'écart entre les deux positions moyennes de la tumeur au cours d'un cycle respiratoire constitue ce baseline shift (Fig. 1.37).

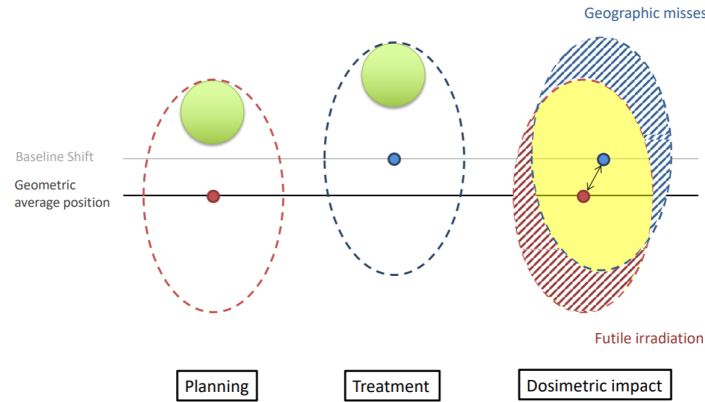


FIGURE 1.37 – Représentation schématique du phénomène de baseline shift [25]

Typiquement, ce phénomène apparaît chez les patients dont la lésion est très mobile, comme celles situées au niveau du lobe inférieur, par exemple. Il existe deux sortes de baseline shifts : le baseline shift intra-fraction s'il a lieu pendant une séance d'irradiation et le baseline shift inter-fraction s'il a lieu entre deux séances de traitement. Différents phénomènes peuvent en être la cause : des perturbations au niveau de la respiration (la toux, le bâillement), le remplissage de l'estomac, l'évolution de la pathologie, un œdème pulmonaire (présence de liquide dans les poumons).

1.9.3 Gestion du mouvement respiratoire

Les techniques de gestion du mouvement respiratoire en radiothérapie sont nombreuses et varient en complexité. Elles peuvent être scindées en deux catégories : celles destinées à limiter ces mouvements et celles destinées à les compenser [70].

1.9.3.1 Limitation

Une façon de limiter les effets de la respiration consiste à réduire l'amplitude des mouvements respiratoires. Pour ce faire, trois stratégies sont employées [70] :

1. Le **blocage respiratoire**. L'objectif ici est de limiter au maximum les mouvements du thorax et de l'abdomen (et, par conséquent, ceux de la cible et des OAR) en immobilisant le diaphragme par blocage de la respiration, généralement en phase d'inspiration, durant un laps de temps donné. Ce blocage peut être de deux types :

- Basé sur la spirométrie (test de la fonction pulmonaire). Dans ce cas, le blocage est soit actif, où un dispositif aide physiquement le patient à bloquer sa respiration à un niveau pulmonaire reproductible, soit volontaire, où le patient doit retenir sa respiration volontairement.
 - Basé sur la surveillance surfacique. Dans ce cas, des systèmes basés sur la surveillance des mouvements surfaciques du patient, à l'aide d'une caméra et sans marqueur physique externe, sont employés. Ces dispositifs ont d'abord été développés pour faciliter le repositionnement du patient lors de chaque séance de traitement, pour qu'il soit installé comme en simulation, mais ses mouvements peuvent également être détectés au cours de l'irradiation.
2. La **compression abdominale**. L'objectif ici est de limiter au maximum les mouvements du thorax (et, par conséquent, ceux la cible et des OAR) en réduisant le mouvement du diaphragme par une compression mécanique ou pneumatique appliquée sur l'abdomen, sans blocage de la respiration. Ceci se réalise soit à l'aide de plaques de compression, soit par des dispositifs pneumatiques.
 3. Les **ventilations haute fréquence et mécaniquement assistée**. Ces techniques emploient les respirateurs artificiels utilisés en anesthésie dans le cadre des traitements des tumeurs mobiles en radiothérapie. D'une part, la ventilation à haute fréquence consiste à ventiler le patient à de très hautes fréquences (entre 100 et 600 cycles par minute), ce qui provoque une quasi-immobilisation des voies aériennes (et donc une apnée prolongée) tout en conservant des échanges gazeux optimaux. D'autre part, la ventilation mécaniquement assistée consiste à contrôler, voire moduler, la ventilation « normale » du patient.

1.9.3.2 Compensation

Il existe deux grandes stratégies destinées à compenser les mouvements tumoraux provoqués par la respiration [70] :

1. Le **gating**. L'objectif ici est de traiter le patient, qui peut respirer librement, avec un faisceau interrompu afin de l'irradier seulement durant une partie déterminée de son cycle respiratoire (appelée *fenêtre* ou *gate*). Pour ce faire, le LINAC est relié à un indicateur de la respiration, qui peut être un marqueur interne ou externe. Au préalable, le traitement est planifié sur une série d'images provenant généralement d'une simulation 4DCT (section 2.4) qui fournit une série d'images CT correspondant à différentes phases du cycle respiratoire [56]. La synchronisation avec l'accélérateur (permettant d'interrompre le faisceau) peut se faire soit en phase, définie ici comme une valeur (en pourcentage) du cycle respiratoire, soit en amplitude, définie comme la position d'un marqueur le long d'un axe vertical par rapport à une origine arbitraire.
2. Le **tracking**. Cette technique permet de réaliser un traitement dynamique en adaptant la forme et la position du faisceau en temps réel afin de suivre la lésion à l'aide d'un système d'imagerie à rayons X.

1.9.4 Problématique du calcul de dose

1.9.4.1 Problèmes physiques

En SBRT pulmonaire, le calcul de dose et son exactitude rencontrent deux difficultés majeures [73] : les petits champs et la faible densité du tissu pulmonaire.

1.9.4.1.1 Les petits champs

Étant donné la taille réduite des lésions ciblées, des petits champs d'irradiation seront utilisés. Un champs est considéré comme *petit* quand les conditions géométriques affectent la détermination de la dose. Pour être qualifié comme tel, au moins une des trois conditions suivantes doit être satisfaite [14] :

1. **Perte de l'équilibre électronique latéral à l'axe du faisceau.** Pour rappel, l'équilibre électronique latéral est lié aux particules qui se déplacent dans la direction transversale du faisceau. Il est atteint lorsque les électrons diffusés latéralement peuvent être compensés par d'autres particules diffusées latéralement dans le volume. Ceci ne pose pas de problème pour les grands champs (Fig. 1.38a) car on peut toujours supposer que les électrons qui sortent latéralement d'un grand volume sont remplacés par d'autres diffusés latéralement issu de régions adjacentes. Par contre, ceci peut être problématique dans le cas de petits champs à cause de leur taille réduite (Fig. 1.38b).



(a) Équilibre électronique satisfait

(b) Perte de l'équilibre électronique

FIGURE 1.38 – Illustration schématique de la perte de l'équilibre électronique latéral [26]

2. **Occlusion partielle de la source photonique à l'axe du faisceau par le système de collimation.** Pour rappel, les dimensions d'un champ conventionnel peuvent être distinguées de deux façons [14] : la taille de champ effective (taille de champ réelle) et la taille de champ nominale (taille de champ affichée par le LINAC (et le TPS)). La Figure 1.39 illustre le phénomène concerné ici [26]. Les situations (a) et (b) correspondent aux cas où le champ possède respectivement une dimension supérieure ou égale à celle de la source. Les tailles de champ effective (en rouge) et nominale (en bleu) sont alors égales. La situation (c) illustre le cas où le champ possède une dimension inférieure à celle de la source, ce qui peut être le cas pour les petits champs. Dans cette situation, la source est partiellement obstruée et la superposition des pénombres qui en découle génère alors une différence entre la taille de champ effective et la taille de champ nominale : la taille effective est plus importante que la taille nominale.

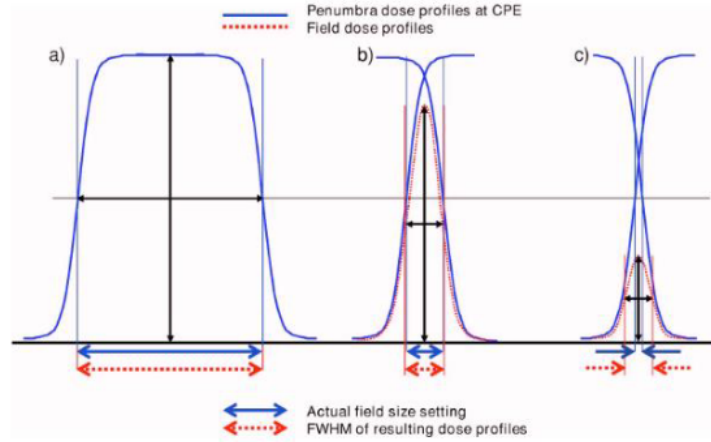


FIGURE 1.39 – Effet de l’occlusion de la source du faisceau sur la taille du champ [26]

3. **Taille du détecteur similaire à la taille de champ.** De manière pratique, la mesure d’une certaine propriété d’un champ comme la dose, le PDD ou encore les profils nécessite l’utilisation d’un détecteur adapté. Idéalement, la partie active du détecteur employé doit intercepter le faisceau au niveau de son axe central [26]. Pour les grands champs, il n’y a pas de problème : les détecteurs utilisés en routine interceptent toujours la partie homogène du profil de dose du faisceau. Pour les champs plus petits en revanche, la partie active du détecteur intercepte l’axe central du faisceau mais aussi la pénombre et les deux ombres latérales (Fig. 1.40). L’évaluation des caractéristiques du faisceau est alors incorrecte. Cet effet porte le nom d’*effet de volume*.

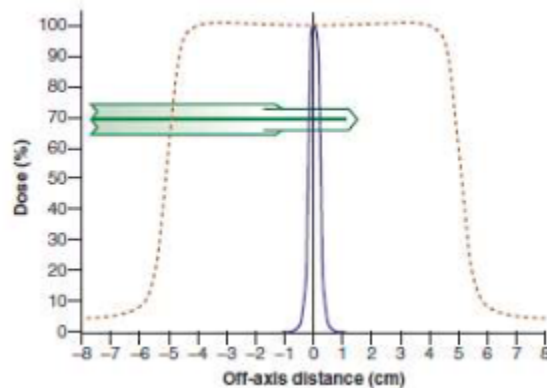


FIGURE 1.40 – Utilisation d’un détecteur dans un grand champ (orange) et dans un champ plus petit (bleu) [26]

1.9.4.1.2 Milieux de faible densité

En présence d’hétérogénéités de faible densité (ou, plus généralement, quand la densité du milieu diminue), le parcours moyen des électrons augmente, ce qui pose problème au niveau de l’équilibre électronique.

1.9.4.2 Implication dans les algorithmes de calcul de dose

Comme énoncé précédemment, les algorithmes de types A (comme le Pencil Beam) traitent les inhomogénéités à l'aide d'une correction évaluée uniquement le long de l'axe du faisceau. Ils ne tiennent alors pas compte du transport des électrons secondaires dans les hétérogénéités de manière adéquate [73]. Les algorithmes de type B (comme le Collapsed-Cone) et de type C (comme les méthodes de Monte Carlo), quant à eux, tiennent compte du transport latéral des électrons de manière approximative ou exacte respectivement [74]. La précision d'un algorithme de calcul de dose en SBRT pulmonaire va donc dépendre de son type. A. Fogliata et al. [73], dans leur étude visant à évaluer l'exactitude de ces algorithmes dans ce domaine, concluent que les algorithmes de type A ne conviennent pas car ils provoquent des erreurs de l'ordre de 20 à 30%. Ceux de type B et C sont à privilégier, car ils fourniraient une précision d'environ 10 et 5% respectivement.

1.9.4.3 Non cohérence de la prescription sur le PTV

Le PTV est une marge de sécurité utilisée pour compenser les incertitudes systématiques et aléatoires. Il s'agit donc d'un volume « fictif » qui comprend une lésion (le GTV) souvent dense entourée d'un volume pulmonaire de faible densité [74]. Actuellement, en routine clinique, la prescription et l'optimisation de la dose sont effectuées par rapport au PTV. L'utilisation d'algorithmes de type B et C provoque le dépôt d'une fluence élevée de photons dans le tissu pulmonaire de faible densité autour du GTV puisqu'ils modélisent l'équilibre électronique latéral. Une augmentation de la dose dans les poumons peut alors survenir. Durant les cycles respiratoires successifs, la dose reçue par le GTV peut également varier de manière non négligeable pendant l'administration du traitement à mesure que la tumeur entre et sort de la zone où une fluence élevée de photons est délivrée [75]. La combinaison d'un algorithme de type B (comme le Collapsed-Cone utilisé dans RayStation) avec le concept PTV ne serait donc pas cohérent pour prescrire des traitements stéréotaxiques pulmonaires. C'est pourquoi, dans ce mémoire, une autre méthode sera investiguée (Chapitre 2).

1.10 Radiobiologie

1.10.1 Généralités

La radiobiologie est le domaine de la biologie dont le but est d'étudier les effets des rayonnements sur les êtres vivants. Pour tenter d'éradiquer les cellules cancéreuses en radiothérapie, l'objectif est d'irradier leurs molécules d'ADN avec des rayonnements ionisants afin de les endommager. Rappelons brièvement que l'ADN est une longue molécule formée d'un grand nombre de nucléotides. Chaque nucléotide se compose de trois éléments principaux : une base azotée purique (l'adénine, la guanine) ou pyrimidique (la cytosine, la thymine), un groupe phosphate et un sucre à 5 carbones (le désoxyribose). D'un point de vue structural, l'ADN est constitué de deux brins complémentaires enroulés qui confèrent à cette molécule une forme de double hélice (Fig. 1.41).

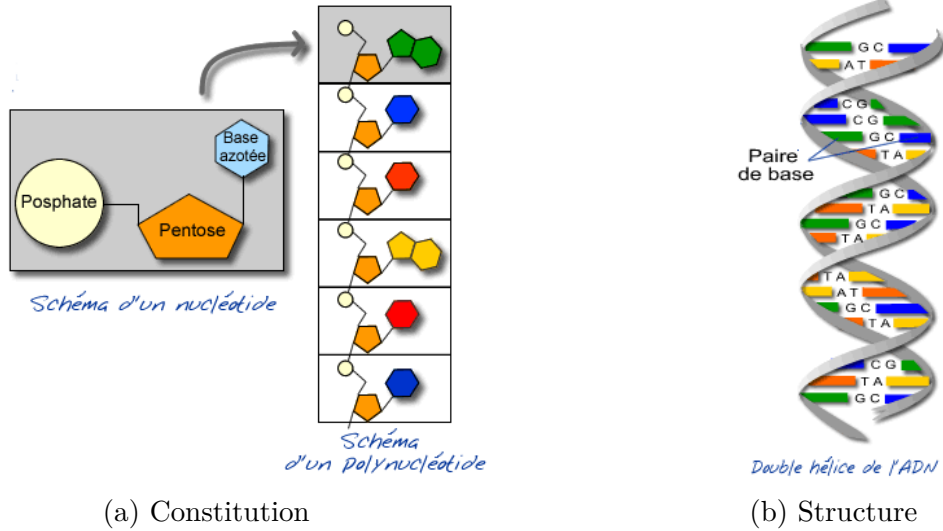


FIGURE 1.41 – Molécule d'ADN [27]

Les rayonnements *directement* ionisants agissent de manière directe sur les molécules d'ADN en leur transférant de l'énergie, provoquant ainsi leur ionisation. Les rayonnements *indirectement* ionisants, comme c'est le cas des photons que nous considérons dans le cadre de ce travail, agissent quant à eux de manière indirecte. L'essentiel des ionisations de l'ADN sont dans ce cas secondaires. Elles sont en effet provoquées par des particules qui sont mises en mouvement suite à l'interaction primaire du rayonnement avec l'eau qui entoure l'ADN. Ce phénomène est appelé la *radiolyse de l'eau* : sous l'action des rayonnements ionisants, les molécules d'eau se décomposent pour donner des radicaux libres, très réactifs, qui peuvent provoquer diverses modifications chimiques au niveau des éléments essentiels de la cellule comme l'ADN. Puisque le corps humain est constitué majoritairement d'eau, ces effets indirects sont en grande partie responsables des conséquences biologiques des rayonnements [28].

Au niveau de l'ADN, les altérations produites par les rayonnements ionisants peuvent être multiples : cassures d'un brin ou des deux brins de la double hélice, modifications chimiques des bases ou des sucres, pontages intramoléculaires ou intermoléculaires. Au sein des cellules, il existe différents mécanismes qui permettent de réparer ces lésions primaires (Fig. 1.42). Il y a alors deux possibilités : soit la réparation est fidèle, soit la réparation est fautive (ou n'a simplement pas lieu). Dans le premier cas, la cellule peut continuer de survivre sans problème, comme si rien ne s'était produit. Dans le second cas, les défauts dans la réparation de l'ADN (appelés *lésions résiduelles stables*) sont soit incompatibles avec la survie de la cellule et induisent sa mort par apoptose, soit compatibles avec la survie de la cellule et entraînent des mutations qui peuvent ensuite engendrer diverses complications selon le type cellulaire impacté : des anomalies héréditaires dans le cas de cellules reproductrices ou des cancers (qualifiés alors de cancers *radio-induits*) dans le cas de cellules somatiques [28].

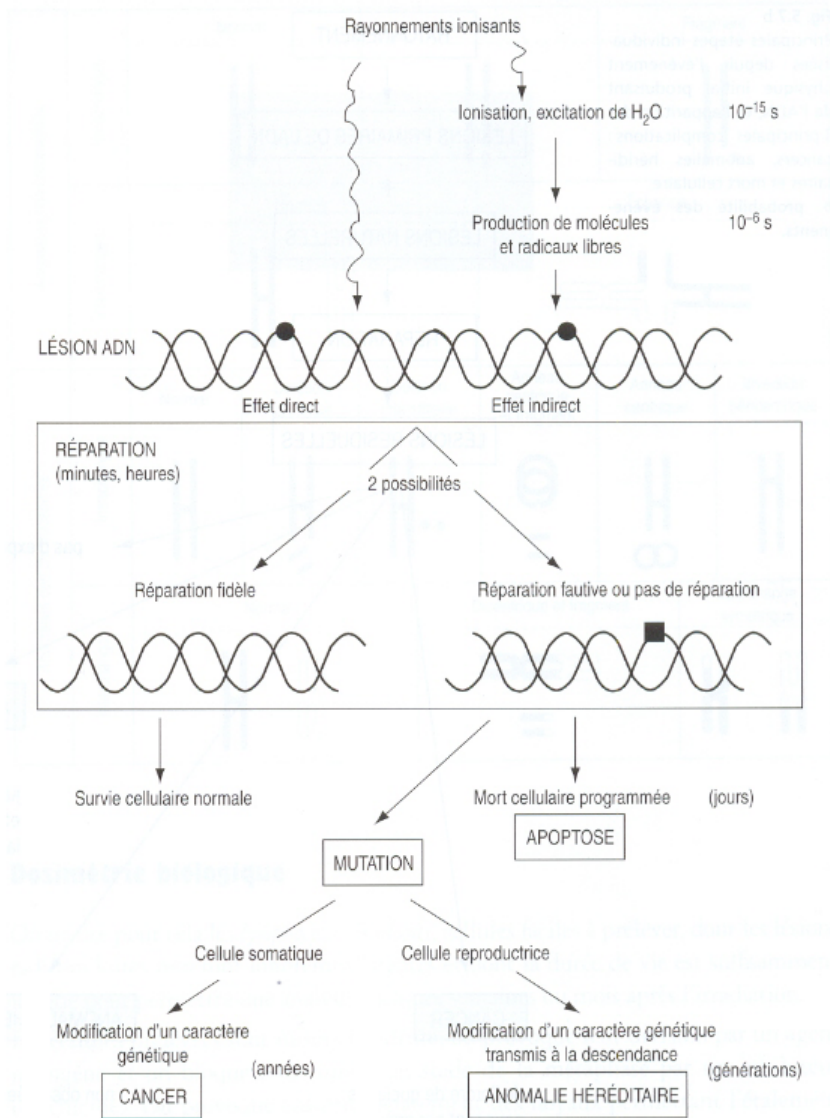


FIGURE 1.42 – Lésions et réparations de l'ADN [28]

1.10.2 Implication des conditions stéréotaxiques

Comme évoqué précédemment, la radiothérapie stéréotaxique consiste à utiliser de fortes doses (parfois qualifiées d'*ablatives*) par fraction en suivant un régime hypofractionné. Employée dans le cadre de traitements des lésions pulmonaires de stade précoce, elle procure des effets antitumoraux indéniables. L'utilisation de telles doses a cependant fait émerger une nouvelle radiobiologie en ce qui concerne les tissus tumoraux, dont les mécanismes diffèrent de ceux connus en radiothérapie conventionnelle. En effet, la mort des cellules cancéreuses après une irradiation à fortes doses ne dépend plus uniquement des dommages causés à l'ADN mais également de la *mort cellulaire tumorale indirecte*. Celle-ci est provoquée par deux phénomènes [76] :

- Les **dommages vasculaires**. La radiothérapie conventionnelle tend à améliorer légèrement la vascularisation tumorale au cours des premières semaines de traitement. Les vaisseaux tumoraux seront alors détruits en même temps que la tumeur régressera. À l'inverse, en stéréotaxie, l'utilisation de fortes doses entraîne des dommages vasculaires au sein même de la tumeur qui induiront indirectement la mort des cellules cancéreuses. Cette mort indirecte résulte de la dégradation du microenvironnement tumoral provoquée par ces dégâts vasculaires : occlusion des vaisseaux, thrombose, diminution de la perfusion, vasodilatation, rupture des vaisseaux.
- La mise en place d'une **immunité antitumorale**. Les fortes doses par fraction ont un effet local sur les cellules tumorales mais également un effet systémique (appelé *effet abscopal*) sur des lésions situées loin de la zone irradiée. L'effet abscopal ne serait pas uniquement déclenché par une irradiation à fortes doses mais grâce à l'association d'une immunothérapie. Cela créerait une synergie qui permettrait de provoquer une réponse immunitaire innée et adaptative suffisamment puissante pour éliminer les cellules tumorales dans le champ d'irradiation et dans l'ensemble de l'organisme.

Chapitre 2

Matériel et méthode

2.1 Objectif de ce travail

Au CHU de Liège, les SBRT pulmonaires sont actuellement réalisées sur le CyberKnife, comme évoqué dans la section 1.4.3. L'idée est de traiter certains patients, pour qui le tracking respiratoire qu'offre cette machine n'est pas possible, sur les LINAC Elekta traditionnels. Sur ce type d'accélérateurs, les plans de traitement des lésions pulmonaires sont réalisés en VMAT, en utilisant le concept de PTV, et optimisés avec une méthode classique. L'objectif de ce travail est de planifier les traitements pulmonaires stéréotaxiques en VMAT également mais en utilisant uniquement le concept de GTV et de les optimiser avec une méthode robuste. Le but est d'analyser les intérêts potentiels qu'offre cette méthode par rapport à la technique de planification conventionnelle utilisée en routine pour les traitements non stéréotaxiques.

2.2 Création des plans de traitement

Le travail essentiel de ce mémoire consiste à créer deux plans de traitement différents pour chaque patient sélectionné :

1. Un plan réalisé en VMAT en utilisant le concept de PTV et optimisé de manière classique.
2. Un plan réalisé en VMAT en utilisant uniquement le concept de GTV et optimisé de manière robuste.

Ces deux plans seront ensuite comparés entre eux afin d'étudier les avantages et les inconvénients de ces deux méthodes de planification.

2.3 Sélection des patients

L'étude effectuée dans le cadre de ce travail a été réalisée sur 24 patients présentant tous un CPNPC de stade précoce. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 2.1. La SBRT pulmonaire sur les LINAC Elekta n'étant pas encore en vigueur au CHU de Liège, tous ces patients ont reçu un traitement stéréotaxique sur le CyberKnife (Fig. 1.18), indépendamment de ce travail.

Patient	Sexe	Age	Localisation tumorale	Volume du GTV (cm ³)
1	M	81	LSG	0.17
2	M	70	LSG	1.67
3	M	73	LSD	0.4
4	M	58	LSD	3.53
5	F	81	LSG	2.74
6	M	76	LID	0.56
7	F	53	LSG	1.13
8	F	74	LIG	2.61
9	F	82	LSD	0.86
10	M	66	LID	2.66
11	F	74	LIG	1.98
12	M	52	LSG	23.33
13	F	64	LID	0.29
14	F	64	LSG	0.18
15	F	64	LSG	1.43
16	F	75	LSG	1.29
17	H	72	LSD	0.59
18	F	70	LID	3.24
19	F	70	LSG	2.15
20	H	59	LID	0.27
21	H	88	LSG	2.94
22	H	73	LSG	5.14
23	H	72	LIG	1.81
24	H	65	LSD	1.12

TABLE 2.1 – Caractéristiques des patients : leur sexe (Masculin ou Féminin), leur âge, la localisation tumorale (L = lobe, S = Supérieur, I = Inférieur, G = Gauche, D = Droit) et le volume du GTV (cm³).

2.4 Simulation

Au préalable, tous les patients sont passés par l'étape de simulation et ont la particularité d'avoir été simulés en 4D. Il s'agit d'une tomодensitométrie 3D (simulation traditionnelle)(Fig. 1.31) à laquelle est ajoutée une dimension temporelle. On appelle cette technique *scanner 4D* ou *4-D Computed Tomography (4DCT)*. Au CHU de Liège, elle est réalisée avec le dispositif RGSC (pour *Respiratory Gating for SCanners*)(Varian, Palo Alto, États-unis) et consiste à suivre le mouvement d'un objet posé sur l'abdomen du patient par une méthode optique. Le système se compose de deux éléments principaux : une caméra infrarouge et un bloc marqueur réfléchissant (Fig. 2.1).

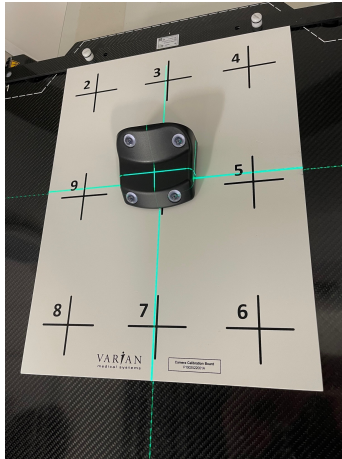


FIGURE 2.1 – Bloc marqueur réfléchissant du système RGSC

Une lumière infrarouge est émise par la caméra puis réfléchié par les sphères situées sur le boîtier. La caméra détecte ces sphères, calcule la position du bloc et le système exporte les informations respiratoires ainsi récoltées [77]. Les images peuvent ensuite être triées en fonction de leur position dans le signal respiratoire. Ce tri peut par exemple être basé sur la *phase* du cycle respiratoire (Fig. 2.2). Il est alors possible de reconstruire une image volumique pour chaque position, représentant l'état des structures mobiles dans différents états quasi-statiques [29]. Cette technique 4DCT génère finalement dix séries d'images (tomodensitométrie 3D) réparties sur le cycle respiratoire du patient, allant de la phase 0% (fin d'inspiration, par convention) à la phase 90% (90% du cycle respiratoire). Notons que la fin de l'expiration est généralement située autour des phrases 50% ou 60% [70].

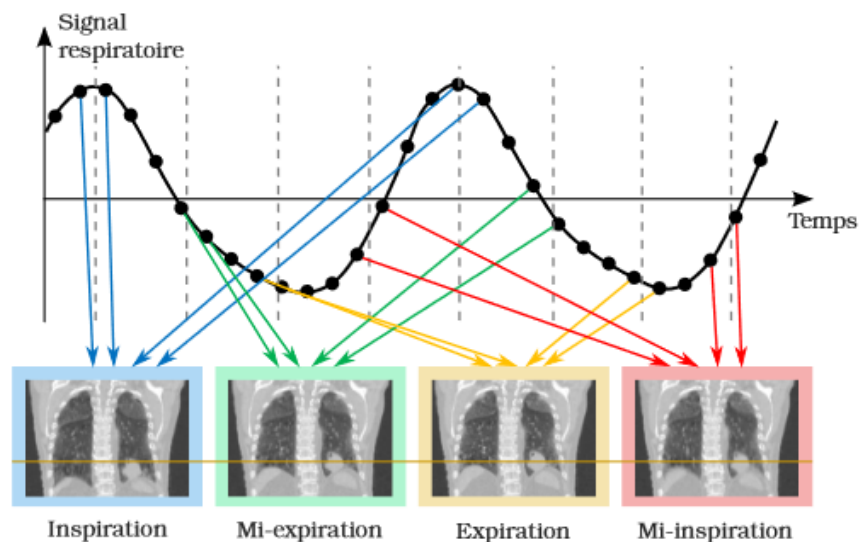


FIGURE 2.2 – Représentation schématique du principe de tri en phase des données 4DCT [29]. Les points sur le signal représentent les données acquises à intervalles de temps réguliers.

2.5 Définition des volumes

Dans un premier temps, les images de simulation 4D de tous les patients ont été récupérées dans le logiciel Syngo.Via (Siemens Healthineers, Erlangen, Allemagne) associé au scanner. Dans ce programme, les OAR ont été délimités de manière automatique sur chaque phase du cycle respiratoire. Différentes structures ont pu être mises en évidence : les plexus brachiaux gauche et droit, l'oesophage, la moelle épinière, les poumons gauche et droit et le coeur. En fonction de l'étendue de la région anatomique scannée, il se peut qu'un (ou plusieurs) de ces organes ne soit pas délimité chez certains patients. L'ensemble des images et des structures a ensuite été transféré manuellement dans le TPS RayStation. Enfin, le GTV a été contouré par un médecin radiothérapeute du service sur les dix phases du cycle respiratoire. Des objectifs cliniques, utilisés en routine au CHU de Liège, sont imposés pour chaque structure ainsi définie (Tab. 2.2).

Structure	Objectifs cliniques
Plexus brachial gauche	Maximum 3 cm ³ du volume à 2250 cGy
	Maximum 2400 cGy à 0% du volume
Plexus brachial droit	Maximum 3 cm ³ du volume à 2250 cGy
	Maximum 2400 cGy à 0% du volume
Oesophage	Maximum 5 cm ³ du volume à 2100 cGy
	Maximum 2700 cGy à 0% du volume
Coeur	Maximum 15 cm ³ du volume à 2400 cGy
	Maximum 3000 cGy à 0% du volume
Peau	Maximum 10 cm ³ du volume à 2250 cGy
	Maximum 2400 cGy à 0% du volume
Contour externe	Maximum 3 cm ³ du volume à 7500 cGy
	Maximum 7500 cGy à 0% du volume
Moelle épinière	Maximum 0.25 cm ³ du volume à 1800 cGy
	Maximum 1.20 cm ³ du volume à 1100 cGy
	Maximum 2200 cGy à 0% du volume
GTV	Minimum 95% du volume à 6000 cGy
PTV	Minimum 95% du volume à 6000 cGy

TABLE 2.2 – Objectifs cliniques

Le type de prescription est le même dans tous les cas : 60 Gy en 3 fractions de 20 Gy. Concernant la couverture des cibles, l'objectif est que l'isodose de prescription (60 Gy) recouvre 95% du volume du PTV ou du GTV dans les plans classique et robuste respectivement.

2.6 Planification

De manière générale, les deux types de plans ont été réalisés avec les mêmes paramètres balistiques et optimisés suivant des étapes similaires. Cette méthodologie a été adoptée dans le but d’obtenir, in fine, deux plans « semblables » qui pourront être comparés de manière pertinente. Les paramètres balistiques utilisés sont les suivants :

- Parmi les dix séries CT obtenues à l’aide de la simulation 4D, celle choisie pour réaliser les plans de traitement correspond au Mid-Ventilation (ou MidV). Il s’agit de la phase du 4DCT dans laquelle la tumeur (le GTV) se trouve dans une position qui est la plus proche de sa position moyenne au cours du cycle respiratoire. Le MidV est déterminé via un script implémenté dans RayStation. Ce script calcule la position du centre de masse du GTV sur chaque phase du cycle respiratoire et en fait la moyenne. Il détermine ensuite la distance de chacun de ces centres de masse par rapport à ce point moyen. La phase dans laquelle le GTV possède la distance la plus proche de cette moyenne correspond alors au MidV.
- Les faisceaux sont délivrés selon deux demi-arcs : $0^\circ \rightarrow 179^\circ$ et $179^\circ \rightarrow 0^\circ$ si la lésion se situe du côté gauche, ou $0^\circ \rightarrow 181^\circ$ et $181^\circ \rightarrow 0^\circ$ si la lésion se situe du côté droit.
- Les demi-arcs sont centrés sur le volume cible (le PTV dans les plans classiques, le GTV dans les plans robustes) car les calculs réalisés par le TPS sont plus exacts à proximité de l’isocentre.
- Le MLC est tourné à un angle de 5° afin de diminuer l’effet *tongue and groove*. Le jeu mécanique entre deux lames adjacentes du MLC peut laisser passer une certaine dose de radiation (phénomène de fuites inter-lames). Pour diminuer cela, les lames ont une forme particulière et s’emboîtent avec un design en tenons et mortaises (ou *tongue and groove*). Cependant, quand le mouvement de deux lames adjacentes est différent, ce design peut provoquer des sous-dosages au niveau de la région entre ces deux lames.
- L’énergie des faisceaux est 6 MV. De manière générale, on n’utilise pas les énergies plus élevées en VMAT, comme le 15 MV. En effet, au delà de 10 MV, des neutrons sont créés et la dose qu’ils apportent au patient n’est pas prise en compte dans le TPS. De plus, en VMAT, des petits segments sont susceptibles d’être utilisés. A cause de cette dimension réduite des champs, l’équilibre électronique latéral risque d’être perdu, ce qui augmente les incertitudes liées au calcul de dose. Cela résulte du fait que la dimension minimale requise pour un champ afin d’avoir l’équilibre électronique augmente quand l’énergie du faisceau augmente (car le parcours moyen des électrons secondaires augmente).

L’algorithme de calcul de dose utilisé est de type Collapsed-Cone (v5.7) et la méthode Minimax est employée dans l’optimisation des plans robustes.

Dans les plans classiques, il faut créer le PTV. Pour ce faire, un ITV est généré à partir des GTV contourés sur les dix phases du cycle respiratoire. Cet ITV est destiné à englober les variations de positions du GTV au cours du cycle. Il s’agit de la stratégie adoptée dans ce type de plans pour prendre en compte le mouvement tumoral résultant de la respiration. A partir de cet ITV, le PTV est créé en y ajoutant une marge uniforme de 5 mm dans toutes les directions. Ce choix est basé sur l’étude de Leun et Al. [75]. Ensuite, une planification inverse, couplée à une optimisation classique, est réalisée.

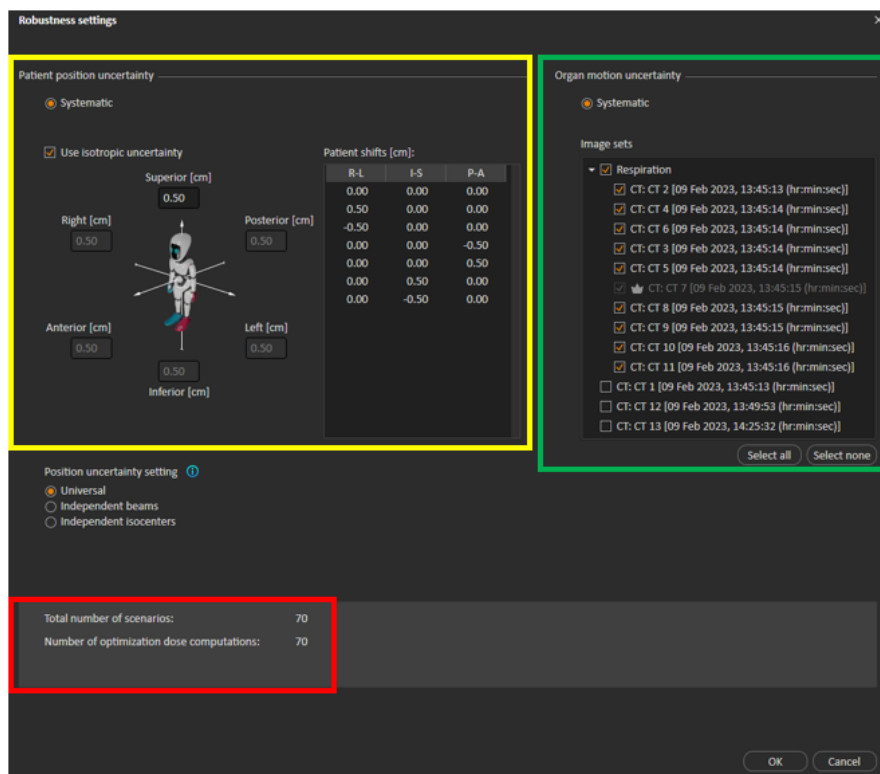


FIGURE 2.3 – Paramètres utilisés dans l’optimisation robuste. L’incertitude sur la position du patient (5 mm) est en jaune, l’incertitude sur le mouvement des organes (les 10 phases du cycle respiratoire) est en vert et le nombre de scénarios créés (70) est en rouge.

Dans les plans robustes, on utilise uniquement le GTV. Une planification inverse, couplée à une optimisation robuste, est ensuite réalisée. Dans le TPS, tout se passe essentiellement comme dans la planification des plans classiques sauf qu’il faut ici cocher l’option « robuste » dans les fonctions d’optimisation associées au GTV. Ceci permet d’indiquer au TPS que l’algorithme robuste doit s’appliquer sur cette structure. Les incertitudes géométriques à considérer doivent également être encodées dans les paramètres de l’optimisation robuste afin de créer les différents scénarios qui seront pris en compte (Fig. 2.3). Les incertitudes sont de deux types :

1. **Incertitude de positionnement du patient.** Elle est choisie comme étant de 5 mm dans toutes les directions (antérieure, postérieure, gauche, droite, supérieure et inférieure). Au CHU de Liège, en SBRT pulmonaire, les marges GTV-CTV sont typiquement de 3 mm et les marges CTV-PTV sont de 2 mm au minimum. La marge GTV-PTV est donc au moins de 5 mm. Pour rappel, le PTV a entre autres pour objectif de compenser ces incertitudes géométriques. Comme cette structure n’est pas présente dans les plans robustes, l’incertitude de positionnement de 5 mm qu’elle prend habituellement en compte est alors choisie comme incertitude de positionnement du patient dans l’optimisation robuste. En pratique, dans chaque scénario, l’isocentre des faisceaux sera shifté selon l’amplitude et les directions encodées. Notons également que l’algorithme considère cette erreur comme systématique.

- Incertitude dans le mouvement des organes.** L'ensemble du 4DCT, c'est-à-dire les dix phases du cycle respiratoire, est choisi ici comme incertitude sur le mouvement des organes. Il s'agit de la stratégie adoptée dans ce type de plans pour prendre en compte le mouvement tumoral résultant de la respiration. En pratique, chacun des scénarios sera calculé sur chaque phase du 4DCT. Notons que l'algorithme considère cette erreur comme systématique également.

Le TPS génère alors 7 scénarios uniquement pour les incertitudes de positionnement. Chacun d'eux représente un cas où l'isocentre est shifté de 5 mm dans une des six directions mentionnées (le cas où aucun shift n'est appliqué est également considéré). Ces 7 scénarios seront ensuite calculés sur chacune des dix phases du cycle respiratoire. Au total, 70 scénarios seront alors générés.

2.7 Acceptabilité des plans

2.7.1 Plans classiques

Un plan classique sera considéré comme acceptable si tous les objectifs cliniques (Tab. 2.2) sont satisfaits. En plus de cela, la conformité de l'isodose de prescription (60 Gy) au PTV est évaluée via l'indice de conformité nCI (pour *new Conformity Index*) :

$$nCI = \frac{PIV.PTV}{[PTV(piv)]^2}$$

où PIV est le volume (cm^3) de l'isodose de prescription, PTV est le volume (cm^3) du PTV et $PTV(piv)$ est le volume (cm^3) du PTV qui reçoit l'isodose de prescription. Un plan sera considéré comme acceptable si :

$$nCI \leq 1.3$$

Cette valeur acceptable du nCI est la valeur habituellement considérée au CHU de Liège pour les traitements stéréotaxiques pulmonaires réalisés sur le CyberKnife. Puisque le même type de traitements est considéré ici, ce critère a été adopté également. Pour que l'isodose de prescription soit conforme au PTV, il est parfois nécessaire d'utiliser ce que l'on appelle un *ring* (Fig. 2.4). Il s'agit d'une structure en forme d'anneau (de 5 mm) entourant le PTV, à laquelle est ajoutée une fonction d'optimisation (généralement la fonction Max EUD, avec un paramètre a de 1) afin d'y conformer la dose.

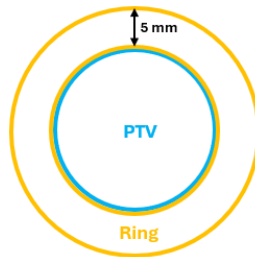


FIGURE 2.4 – Illustration schématique d'un ring (en orange) de 5 mm qui entoure le PTV (en bleu).

2.7.2 Plans robustes

Un plan robuste sera considéré comme acceptable si tous les objectifs cliniques (Tab. 2.2) sont satisfaits. Cependant, ici, aucun indice de conformité ne sera calculé. En effet, le but de l’optimisation robuste n’est pas d’obtenir une dose conforme au volume cible (c’est-à-dire le GTV), mais de rendre le plan robuste par rapport à différentes incertitudes (Fig. 2.3). Cependant, afin que les isodoses soient concentrées au mieux autour du GTV, un ring de 5 mm associé à la fonction d’optimisation Max EUD (avec un paramètre a de 1) est également utilisé.

2.8 Comparaisons des plans classique et robuste

Les deux types de plans seront comparés à trois niveaux : complexité, grandeurs dosimétriques et robustesse.

2.8.1 Complexité

Plus un plan est complexe, plus l’accord entre les distributions de dose calculée via le TPS et mesurée dans la réalité sera incertain [78]. La complexité de chaque plan est évaluée via le MCSv (Modulation Complexity Score for VMAT plans). Cette grandeur, calculée à l’aide d’un script implémenté dans RayStation, est composée de deux autres métriques :

- L’**AAV** (pour *Aperture Area Variability*). Cette métrique considère l’ouverture de chaque paire de lames du MLC. L’AAV vaut 1 si le champ est rectangulaire et immobile durant l’arc.
- Le **LSV** (*Leaf Sequence Variability*). Cette métrique considère les différences de position entre lames adjacentes du MLC. Le LSV vaut 1 si le champ est rectangulaire et est soit immobile, soit rigide en se mouvant.

Si le MCSv vaut 1, cela signifie qu’il n’y a aucune modulation (champ rectangulaire et immobile durant l’arc). Plus cette valeur se rapproche de 0, plus la modulation est importante. Sa formule, déterminée par Masi et al. [79], considère les points de contrôles (ou *Control Point* (CP)) de l’arc¹. En VMAT, lors d’un arc, les UM sont délivrées de manière continue entre les CP successifs. Par conséquent, le calcul du MCSv doit considérer le produit des valeurs moyennes des métriques LSV et AAV entre deux CP adjacents CP_i et CP_{i+1} pondéré par l’UM relative délivrée entre ces deux CP. Le tout est alors sommé sur l’ensemble des CP que comprend l’arc. Le MCSv peut alors s’écrire de la manière suivante :

$$MCS_V = \sum_{i=1}^{I-1} \left[\frac{(AAV_{CP_i} + AAV_{CP_{i+1}})}{2} \times \frac{(LSV_{CP_i} + LSV_{CP_{i+1}})}{2} \times \frac{UM_{CP_{i,i+1}}}{UM_{arc}} \right]$$

où $UM_{CP_{i,i+1}}$ correspond à l’UM délivrée entre deux CP successifs (CP_i et CP_{i+1}).

1. Par définition, un point de contrôle représente la discrétisation de l’arc.

2.8.2 Grandeurs dosimétriques

Des grandeurs dosimétriques sont relevées ou calculées dans chacun des deux types de plans :

- Le nombre total d'UM délivré par fraction.
- Le volume irradié (cm^3). Pour rappel, il s'agit de la $V50\%$, c'est-à-dire le volume (cm^3) de l'isodose qui correspond à 50% de la prescription, soit l'isodose 30 Gy dans notre cas.
- La dose moyenne (cGy) reçue par le poumon ipsilatéral (c'est-à-dire le poumon qui contient la lésion).

2.8.3 Evaluation robuste

Dès qu'un plan fut terminé, qu'il soit classique ou robuste, sa robustesse a été évaluée via le module d'évaluation robuste implémenté dans RayStation (Fig. 2.5).

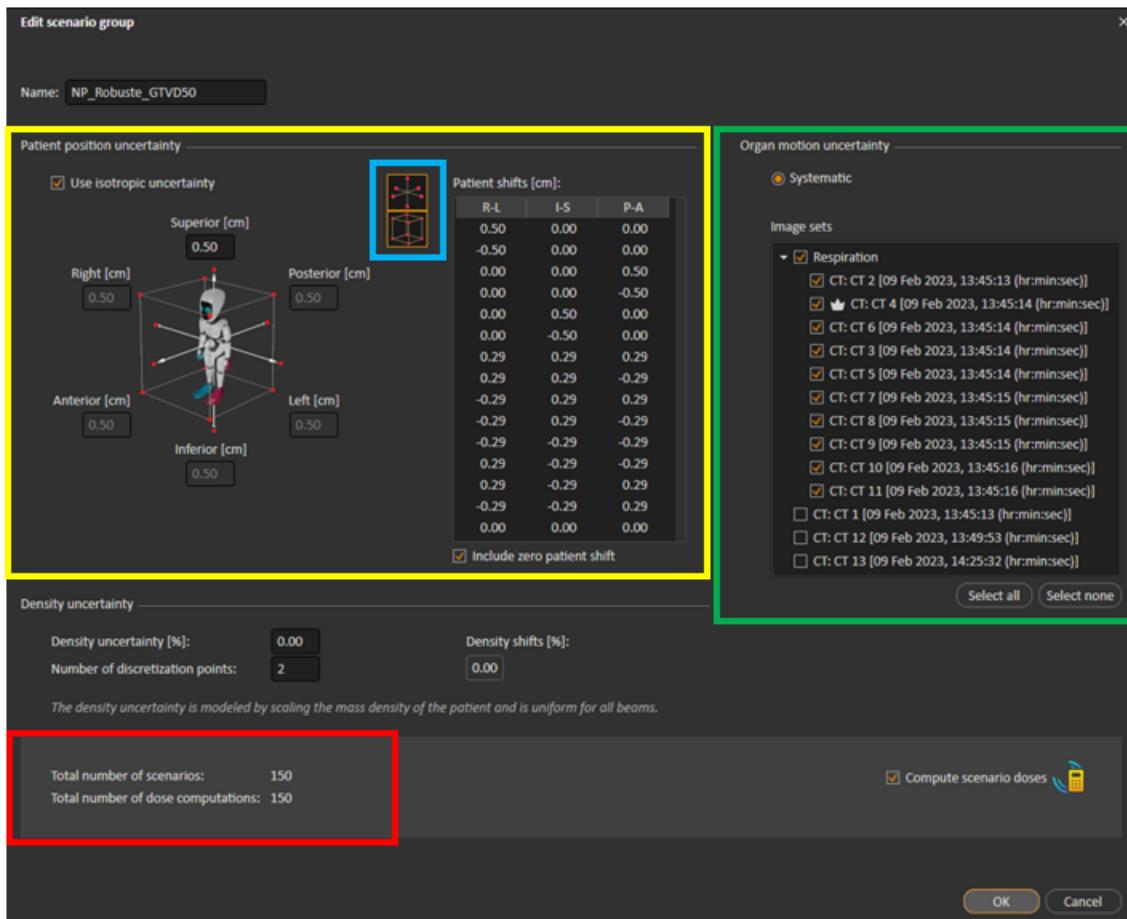


FIGURE 2.5 – Paramètres du module d'évaluation robuste. L'incertitude sur la position du patient (5 mm) est en jaune (les deux types de directions considérées sont en bleu), l'incertitude sur le mouvement des organes (les 10 phases du cycle respiratoire) est en vert et le nombre de scénarios créés (150) est en rouge.

Le module va générer un certain nombre de scénarios différents en fonction des paramètres que l'on souhaite encoder. En ce qui nous concerne, de manière similaire à l'optimisation robuste, on considère que l'incertitude de positionnement du patient est de 5 mm (cette fois, cependant, dans deux types de directions : la direction des axes et les directions diagonales) et que l'incertitude sur le mouvement des organes correspond aux dix phases du cycle respiratoire déterminées par le 4DCT. Au total, 150 scénarios seront générés et la dose sera alors recalculée sur chacun d'eux. La Fig. 2.6 illustre un exemple de résultats obtenu à la fin de cette évaluation robuste. Pour un objectif clinique donné, le TPS fournit différentes informations : le pourcentage de scénarios qui l'ont satisfait, sa valeur dans le pire scénario envisagé, sa valeur dans un scénario sélectionné parmi les 150 et sa valeur obtenue lors de la planification du plan.

ROI/POI	Clinical goal	Passed	Current scenario	Worst scenario	Nominal result
SpinalCord	At most 2200 cGy dose at 0.00 % volume	53 %	2408 cGy	3021 cGy	1969 cGy
SpinalCord	At most 0.25 cm ³ volume at 1800 cGy dose	67 %	0.41 cm ³	0.66 cm ³	0.03 cm ³
SpinalCord	At most 1.20 cm ³ volume at 1110 cGy dose	57 %	1.40 cm ³	1.77 cm ³	1.08 cm ³
Esophagus	At most 2700 cGy dose at 0.00 % volume	24 %	5442 cGy	6391 cGy	2608 cGy
Esophagus	At most 5.00 cm ³ volume at 2100 cGy dose	100 %	1.48 cm ³	1.99 cm ³	0.17 cm ³
BrachialPlexus_R	At most 2400 cGy dose at 0.00 % volume	100 %	451 cGy	883 cGy	487 cGy
BrachialPlexus_R	At most 3.00 cm ³ volume at 2250 cGy dose	100 %	0.00 cm ³	0.00 cm ³	0.00 cm ³
BrachialPlexus_L	At most 2400 cGy dose at 0.00 % volume	100 %	36 cGy	268 cGy	34 cGy
BrachialPlexus_L	At most 3.00 cm ³ volume at 2250 cGy dose	100 %	0.00 cm ³	0.00 cm ³	0.00 cm ³
Heart	At most 3000 cGy dose at 0.00 % volume	100 %	29 cGy	43 cGy	28 cGy
Heart	At most 15.00 cm ³ volume at 2400 cGy dose	100 %	0.00 cm ³	0.00 cm ³	0.00 cm ³
RealSkin	At most 2400 cGy dose at 0.00 % volume	63 %	2326 cGy	2547 cGy	2340 cGy
RealSkin	At most 10.00 cm ³ volume at 2250 cGy dose	100 %	0.01 cm ³	0.09 cm ³	0.01 cm ³
RealSkin	At most 1600 cGy dose at 0.00 % volume	0 %	2326 cGy	2547 cGy	2340 cGy
GTV	At least 95.00 % volume at 6000 cGy dose	93 %	99.93 %	90.38 %	100.00 %
External	At most 3.00 cm ³ volume at 7500 cGy dose	100 %	0.12 cm ³	0.30 cm ³	0.00 cm ³
External	At most 7500 cGy dose at 0.00 % volume	63 %	7728 cGy	7841 cGy	7241 cGy
PTV	At least 95.00 % volume at 6000 cGy dose	0 %	53.07 %	26.09 %	59.11 %

FIGURE 2.6 – Exemple de résultat de l'évaluation robuste (cas d'un plan robuste). Pour un objectif clinique donné, le TPS indique le pourcentage de scénarios qui l'ont satisfait (en jaune), sa valeur dans un scénario sélectionné (en bleu), sa valeur dans le pire scénario envisagé (en rouge) et sa valeur obtenue lors de la planification du plan (en vert).

2.9 Données et résultats

2.9.1 Présentation

Les données et les résultats seront présentés de manière graphique à l'aide des logiciels Excel (Microsoft, Redmond, Etats-Unis) et R-Studio (R-Tools Technology, Ontario, Canada).

Il s'agira essentiellement d'histogrammes et de boîtes à moustaches. Les boîtes à moustaches permettent de résumer de manière visuelle un ensemble de données en quelques indicateurs. Elles mettent en évidence cinq paramètres d'une série statistique : le minimum, le premier quartile (Q1), la médiane, le troisième quartile (Q3) et le maximum (Fig. 2.7).

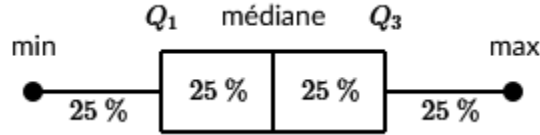


FIGURE 2.7 – Exemple de boîte à moustaches [30]

Le minimum, le maximum, la médiane et les quartiles partagent les données en quatre groupes qui comprennent chacun 25% de leurs valeurs [30].

2.9.2 Analyse statistique

Un test statistique est une procédure qui permet de choisir, parmi deux hypothèses, celle la plus probable et qui peut être considérée comme vraie. Ces deux hypothèses sont disjointes, c'est-à-dire qu'elles s'excluent mutuellement. Il existe deux principaux types de tests : les tests paramétriques lorsque les lois de probabilités des variables étudiées sont connues et les tests non-paramétriques lorsqu'elles ne le sont pas [80]. Le principe de base est de considérer une hypothèse privilégiée que l'on souhaite analyser, appelée *hypothèse nulle* (notée H_0), tout en formulant une autre hypothèse, appelée *hypothèse alternative* (notée H_1), qui traduit souvent la situation contraire de H_0 . Il faut alors bâtir une règle qui permet de décider de rejeter ou non l'hypothèse H_0 . Dans la prise de décision lors d'un test, on court un double risque d'erreur [81] :

- **L'erreur de première espèce.** Elle consiste à rejeter l'hypothèse H_0 alors qu'elle est vraie. Le risque de première espèce (ou *niveau de test*), noté α , représente la probabilité de rejeter à tort H_0 .
- **L'erreur de seconde espèce.** Elle consiste à ne pas rejeter H_0 alors qu'elle est fautive. Le risque de seconde espèce, noté β , représente la probabilité d'accepter à tort H_0 . La valeur $1 - \beta$ est appelée *puissance du test* et traduit la faculté de rejeter H_0 quand H_1 est vraie.

Dans la pratique, α est fixé par l'expérimentateur. En revanche, β peut être difficile à calculer mais il n'est généralement pas nécessaire. En réalité, on cherche à contrôler le risque α de rejeter à tort H_0 en lui imposant une valeur relativement faible, ce qui conduit à n'abandonner H_0 que dans des cas qui semblent sortir nettement de l'ordinaire si H_0 était vraie. On définit ensuite la *valeur p* comme la plus petite des valeurs de risque de première espèce α telle que l'on puisse se permettre de rejeter H_0 avec un risque α . Autrement dit, la valeur p est une estimation de la probabilité de se tromper en rejetant H_0 alors qu'elle est vraie [82]. Les logiciels statistiques calculent cette valeur p et fournissent la règle de décision suivante : rejet de H_0 si $p < \alpha$ et non rejet de H_0 si $p \geq \alpha$

Dans le cadre de ce travail, le test statistique qui sera réalisé est le test de Wilcoxon (ou test des rangs signés de Wilcoxon). Il s'agit d'un test non-paramétrique dont le but est de

vérifier si les valeurs médianes de deux échantillons dépendants diffèrent significativement l'une de l'autre. Les hypothèses du test de Wilcoxon sont les suivantes :

- **Hypothèse nulle** : il n'y a pas de différence significative (en termes de tendance centrale) entre les deux échantillons ou la différence observée n'est pas significative et est due au hasard.
- **Hypothèse alternative** : il existe une différence significative (par rapport à la tendance centrale) entre les deux échantillons ou la différence observée est significative et n'est pas due au hasard.

Ce test sera réalisé à l'aide du logiciel R-Studio. La valeur α considérée dans notre cas sera 0,05 (valeur communément utilisée) et les règles de décisions seront identiques à celles mentionnées plus haut. Si H_0 est rejetée ($p < \alpha$), la différence observée entre les deux jeux de données sera statistiquement significative ; si elle n'est pas rejetée ($p \geq \alpha$), cette différence ne sera pas statistiquement significative.

Chapitre 3

Résultats et discussion

3.1 Acceptabilité des plans

3.1.1 Plans classiques

En ce qui concerne les plans classiques, 100% du volume du GTV est couvert par l'isodose de prescription (60 Gy) dans tous les cas. Pour 22 patients sur 23, au moins 95% du volume du PTV est couvert par l'isodose de prescription (60 Gy), tous les objectifs cliniques (Tab. 2.2) sont satisfaits et les valeurs du nCI sont comprises entre 1,27 et 1,3.

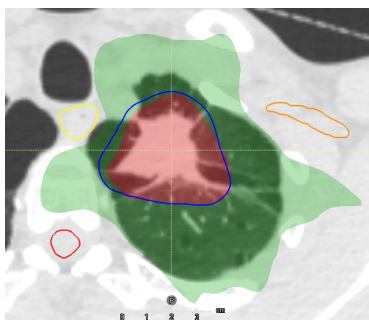


FIGURE 3.1 – Illustration du cas particulier avec le PTV découvert. Contours : le PTV en bleu, la moelle épinière en rouge, l'oesophage en jaune et le plexus brachial gauche en orange. Zones : l'isodose 60 Gy en rouge et l'isodose 30 Gy en vert.

Chez un patient uniquement, l'isodose de prescription couvre seulement 93,7% du PTV et le nCI est de 1,16. Dans ce cas, le PTV a dû être découvert afin que tous les objectifs cliniques puissent être atteints. En effet, en SBRT, pour qu'un plan soit acceptable, satisfaire aux objectifs cliniques sur les OARs est une priorité même s'il faut découvrir le volume cible pour y parvenir. Cette valeur de nCI chez ce patient est artificiellement basse et n'indique pas que l'isodose 60 Gy est conforme au volume cible, elle résulte du fait que le PTV est découvert et que l'isodose de prescription a dû être réduite (Fig. 3.1). Ce patient est un cas particulier par rapport aux autres : il présente une tumeur au lobe supérieur gauche très proche de plusieurs OAR (oesophage, plexus brachial gauche, moelle épinière). Finalement, l'ensemble des plans classiques est donc acceptable selon nos critères. Notons que la planification de ce type de plan dure environs 1h.

3.1.2 Plans robustes

En ce qui concerne les plans robustes, au moins 95% du volume du GTV est couvert par l'isodose de prescription (60 Gy) dans tous les cas et tous les objectifs cliniques (Tab. 2.2) sont satisfaits. Plus précisément, 100% du volume du GTV est couvert par l'isodose 60 Gy chez 22 patients parmi les 23. Un seul patient présente une couverture du GTV de 98,77%, mais il s'agit du même cas particulier que celui mentionné dans la section précédente. Finalement, l'ensemble des plans robustes est donc acceptable selon nos critères. Notons que la planification de ce type de plan dure environs 3h.

3.2 Complexité : le MCSv

L'indice MCSv a été calculé dans les deux types de plans pour chaque patient. Les données sont résumées sous forme de boîtes à moustaches dans la Fig. 3.2. Pour les plans classiques, la valeur moyenne du MCSv associée à l'écart type est de $0,41 \pm 0,07$ alors qu'elle est de $0,53 \pm 0,08$ dans le cas des plans robustes.

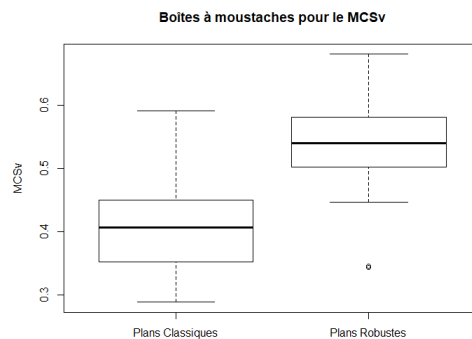


FIGURE 3.2 – Boîtes à moustaches du MCSv dans les plans classique et robuste.

Pour chaque patient, le graphique 3.3 représente la valeur du MCSv pour les deux types de plans. Le test de Wilcoxon fournit une valeur $p < 0,05$ ($2,384 \cdot 10^{-7}$), ce qui signifie que cette différence dans la valeur du MCSv est statistiquement significative entre les deux méthodes de planification.

Plus un plan est complexe, plus l'accord entre les distributions de dose calculée via le TPS et réellement mesurée est incertain et donc moins le plan sera délivrable au patient. Les plans robustes sont donc moins complexes (MCSv plus proche de 1) et moins modulés que les plans classiques. Ceci est un avantage en ce qui concerne l'interplay effect. Ceci est également intéressant d'un point de vue technique : le fait de moins moduler pourrait poser moins de problèmes au niveau du mouvement des lames, par exemple (en modulant moins, l'incertitude sur leur mouvement diminue). De plus, en modulant beaucoup, on peut également se retrouver avec des faisceaux qui s'éloignent fortement des conditions de mesures et donc le calcul de la dose par le TPS sera moins précis pour ces segments très modulés. Tous ces arguments sont en faveur de la planification robuste.

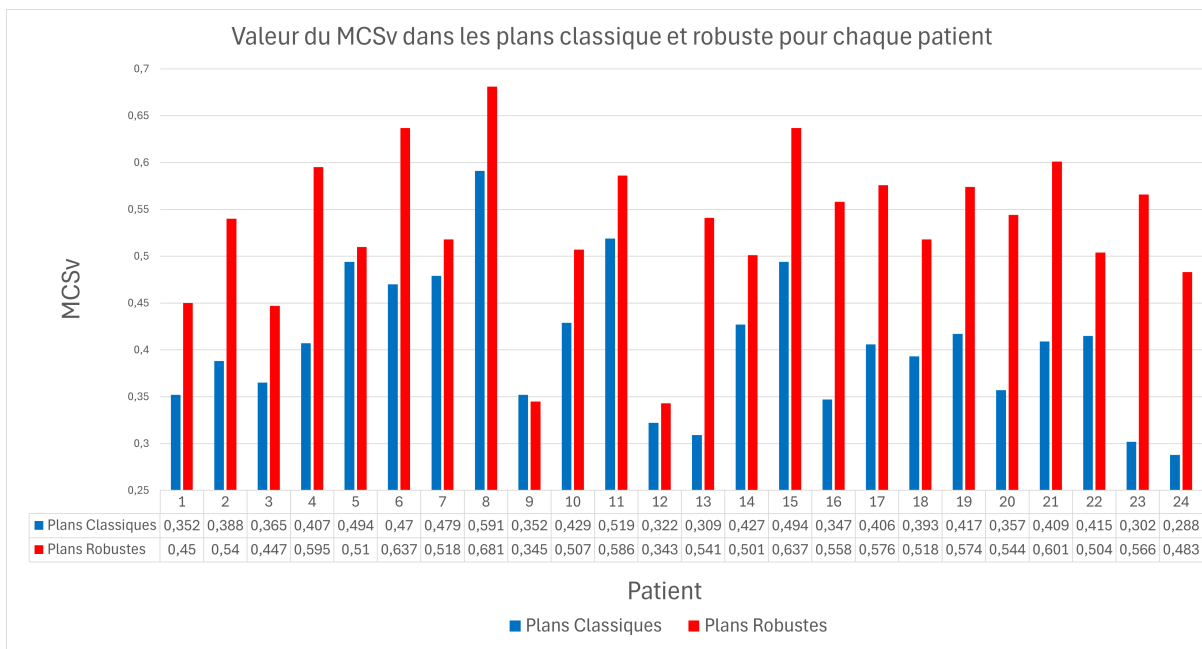


FIGURE 3.3 – Valeur du MCSv dans les plans classique et robuste pour chaque patient.

3.3 Grandeurs dosimétriques

3.3.1 Nombre total d'UM par fraction

Le nombre total d'UM par fraction a été relevé dans les deux types de plans pour chaque patient. Les données sont résumées sous forme de boîtes à moustaches dans la Fig. 3.4. Pour les plans classiques, la valeur moyenne du nombre d'UM par fraction associée à l'écart type est de $4396,1 \pm 597,1$ alors qu'elle est de $3539,3 \pm 556,2$ dans le cas des plans robustes.

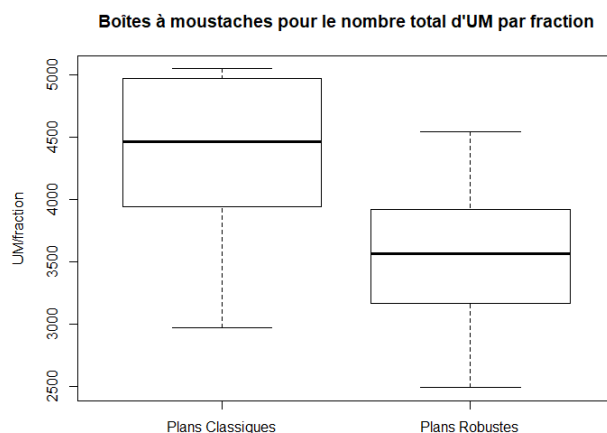


FIGURE 3.4 – Boîtes à moustaches du nombre total d'UM par fraction dans les plans classique et robuste.

Pour chaque patient, le graphique 3.5 représente le nombre total d'UM par fraction pour les deux types de plans. Le test de Wilcoxon fournit une valeur $p < 0,05$ ($1,192 \cdot 10^{-7}$), ce qui signifie que cette différence d'UM par fraction est statistiquement significative entre les deux méthodes de planification.

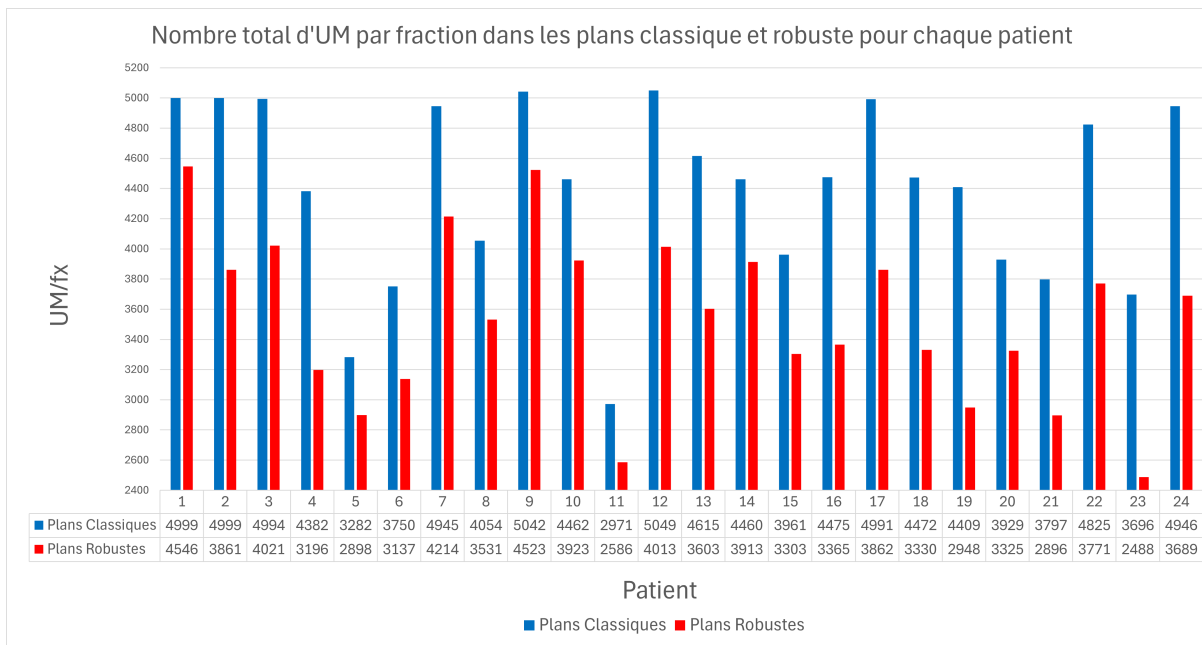


FIGURE 3.5 – Nombre total d'UM par fraction dans les plans classique et robuste pour chaque patient

Nos résultats montrent que le nombre total d'UM par fraction est significativement plus élevé dans les plans classiques que dans les plans robustes. Or, le nombre d'UM d'un plan donne une information sur l'importance de sa modulation : plus ce nombre est élevé, plus il suggère que les faisceaux sont modulés pour une même dose délivrée. De plus, si le nombre d'UM augmente, la dose transmise que le patient reçoit augmente également. Cette différence entre les deux techniques de planification peut s'expliquer par le fait que le volume ciblé dans les plans classiques, c'est-à-dire le PTV (où une grande conformité avec l'isodose de prescription est en plus demandée), est plus important que celui ciblé dans les plans robustes, c'est-à-dire le GTV.

Étant donné cette différence dans le nombre d'UM délivré par fraction, il est pertinent de s'intéresser à la durée de traitement (estimée par le TPS) correspondante à ces deux types de plans. Pour les plans classiques, le temps moyen (s) de traitement estimé par le TPS associé à l'écart-type est de $749,75 \pm 60,35$ alors qu'il est de $718,79 \pm 4,42$ dans le cas des plans robustes. Le test de Wilcoxon fournit une valeur $p < 0,05$ ($4,286 \cdot 10^{-5}$), ce qui signifie que la différence au niveau de cette durée est statistiquement significative. Le temps de traitement est donc significativement plus élevé dans les plans classiques que dans les plans robustes. Or, plus le traitement dure longtemps, plus le patient est susceptible de bouger durant l'irradiation, ce qui est problématique.

Tout ces arguments sont en faveur de la planification robuste. De plus, comme évoqué précédemment, tous les patients considérés dans le cadre de cette étude ont été traités sur le CyberKnife. En moyenne, la durée de leur traitement était d'environ 45 minutes, ce qui est beaucoup plus long que dans les cas investigués ici sur les machines Elekta.

3.3.2 Volume irradié (V50%)

Le volume irradié a été calculé dans les deux types de plans pour chaque patient. Les données sont résumées sous forme de boîtes à moustaches dans la Fig. 3.6. Pour les plans classiques, la valeur moyenne du volume irradié (cm³) associée à l'écart type est de $97,87 \pm 68,27$ alors qu'elle est de $88,58 \pm 47,88$ dans le cas des plans robustes.

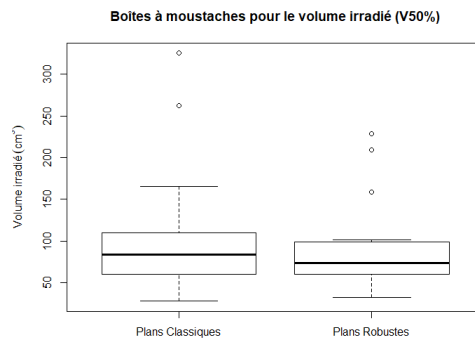


FIGURE 3.6 – Boîtes à moustaches du volume irradié dans les plans classique et robuste.

Pour chaque patient, le graphique 3.7 représente le volume irradié (en cm³) pour les deux types de plans. Le test de Wilcoxon fournit une valeur $> 0,05$ (0.06465), ce qui signifie que cette différence dans le volume irradié n'est pas statistiquement significative entre les deux méthodes de planification.

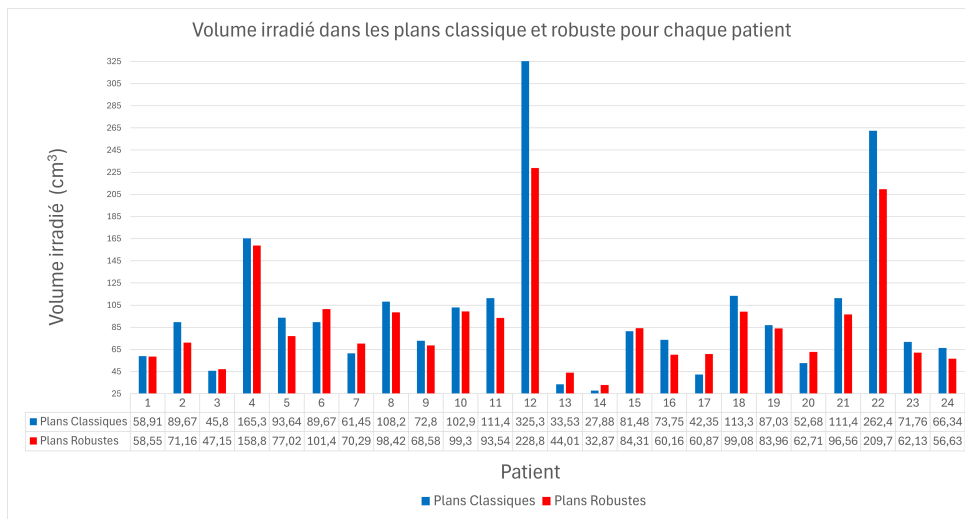
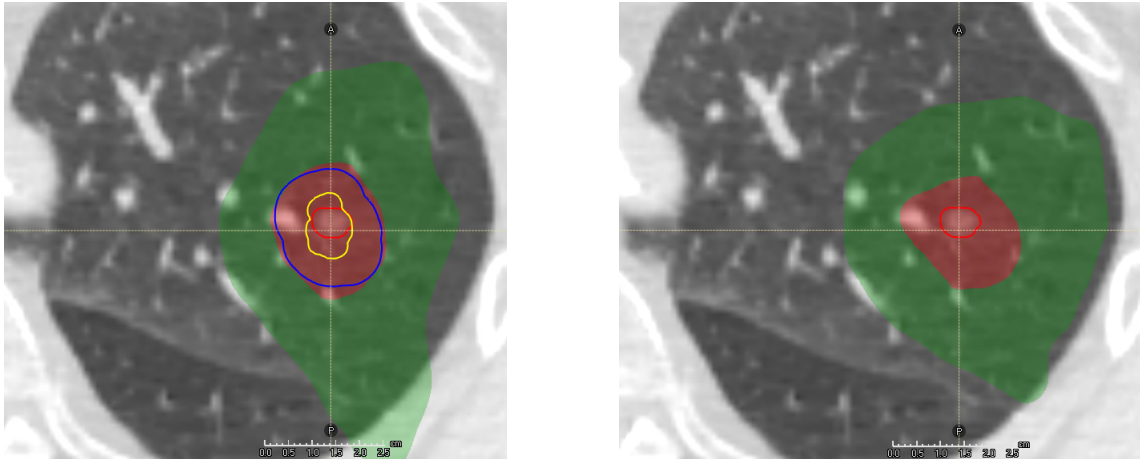


FIGURE 3.7 – Volume irradié dans les plans classique et robuste pour chaque patient

Nos résultats montrent que le volume irradié est donc similaire dans les deux cas. Cet argument implique que les deux types de plans sont équivalents à ce niveau, la planification robuste n'apporte pas d'avantage (Fig. 3.8).



(a) Plan classique (Volume irradié = 58,91 cm³) (b) Plan robuste (Volume irradié = 58,55 cm³)

FIGURE 3.8 – Comparaison du volume irradié (en vert) chez un patient dans les deux types de plans. Contours : le PTV en bleu, l'ITV en jaune et le GTV en rouge. Zone : l'isodose de prescription (60 Gy) en rouge.

3.3.3 Dose moyenne au poumon ipsilatéral

La dose moyenne reçue par le poumon qui contient la lésion a été relevée dans les deux types de plans pour chaque patient. Les données sont résumées sous forme de boîtes à moustaches dans la Fig. 3.9. Pour les plans classiques, la dose moyenne (cGy) reçue par le poumon ipsilatéral associée à l'écart type est de $544,71 \pm 180,36$ alors qu'elle est de $544 \pm 170,62$ dans le cas des plans robustes.

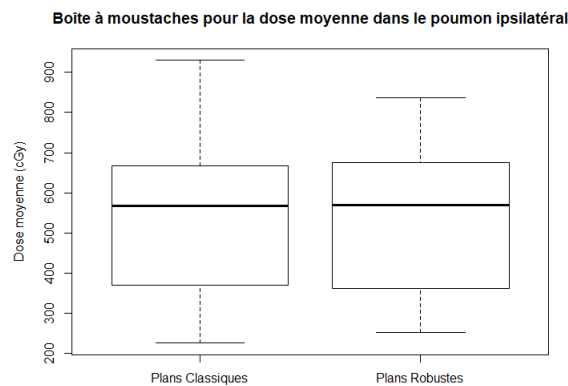


FIGURE 3.9 – Boîtes à moustaches de la dose moyenne reçue par le poumon ipsilatéral dans les plans classique et robuste.

Pour chaque patient, le graphique 3.10 représente la dose moyenne reçue par le poumon ipsilatéral dans les deux types de plans. Le test de Wilcoxon fournit une p-valeur $> 0,05$ (0.786), ce qui signifie qu'il n'y a pas de différence significative concernant ce paramètre entre les deux plans.

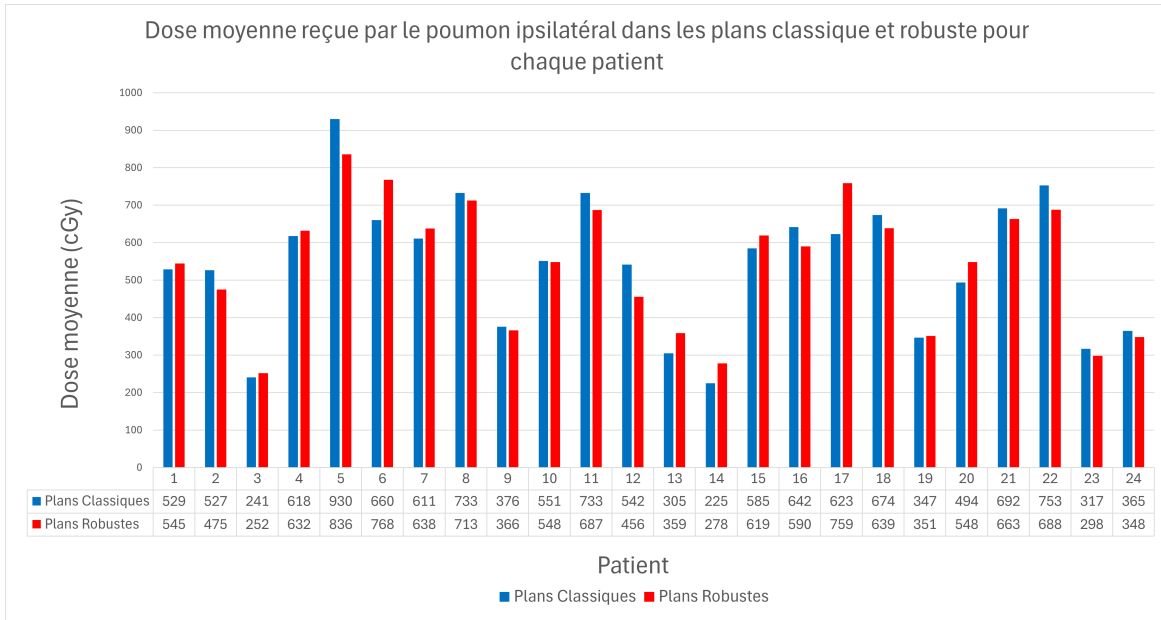


FIGURE 3.10 – Dose moyenne reçue par le poumon ipsilatéral dans les plans classique et robuste pour chaque patient

En moyenne, le poumon reçoit donc la même dose dans les deux cas. Par conséquent, il n'est pas plus épargné dans un type de planification ou dans l'autre. Ceci peut être en lien avec les résultats mis en évidence dans la section précédente : le volume irradié étant similaire dans les deux types de plans, le poumon n'est donc pas plus épargné dans un cas ou dans l'autre. Ceci peut également se justifier par le fait que le poumon est un très grand volume par rapport aux volumes ciblés. Il semble alors logique qu'il n'y ait pas, en moyenne, de différence significative.

Dans le cadre de cette étude, les doses moyennes reçues par les autres OAR n'ont pas été évaluées. En effet, dans notre cas, les lésions sont toutes de très petite taille et les planifications réalisées sont conformationnelles (la dose est localisée au niveau de la région tumorale). Pour un patient donné, si la tumeur se trouve au centre du poumon par exemple, elle est donc située loin d'autres OAR et évaluer la dose qu'ils reçoivent n'est alors pas pertinent. Dans un autre cas, si elle se trouve à proximité d'un OAR, cela reste propre au patient considéré et effectuer des statistiques pour cet OAR ne serait donc pas pertinent non plus. En revanche, les tumeurs considérées ont toutes pour point commun de se trouver dans le poumon, c'est pourquoi il a été choisi comme paramètre de comparaison.

Comme évoqué précédemment, tous les patients considérés ont été traité sur le Cyber. Pour chacun d'eux, la dose reçue par le poumon ipsilatéral au cours de leur traitement a été

relevée à titre purement indicatif. Il en résulte qu'elle est du même ordre de grandeur que les doses impliquées dans cette étude.

3.4 Évaluation robuste

Dès qu'un plan fut terminé, qu'il soit classique ou robuste, sa robustesse a été évaluée via le module d'évaluation robuste disponible dans RayStation. Le principal volume d'intérêt dans notre cas est le GTV. En effet, il correspond au volume tumoral (macroscopique) et il est donc utile de savoir s'il sera correctement irradié dans différents cas de figure qui peuvent survenir. Pour chaque patient, le graphique 3.11 représente le pourcentage de scénarios (parmi les 150 générés) qui satisfont à l'objectif de couverture du GTV (95% de son volume couvert par l'isodose 60 Gy) dans les deux types de planification. Pour les plans classiques, le pourcentage moyen de scénarios qui satisfont à l'objectif de couverture du GTV associé à l'écart-type est de $99,79 \pm 0,66$ alors qu'il est de $98,46 \pm 4,42$ dans le cas des plans robustes.

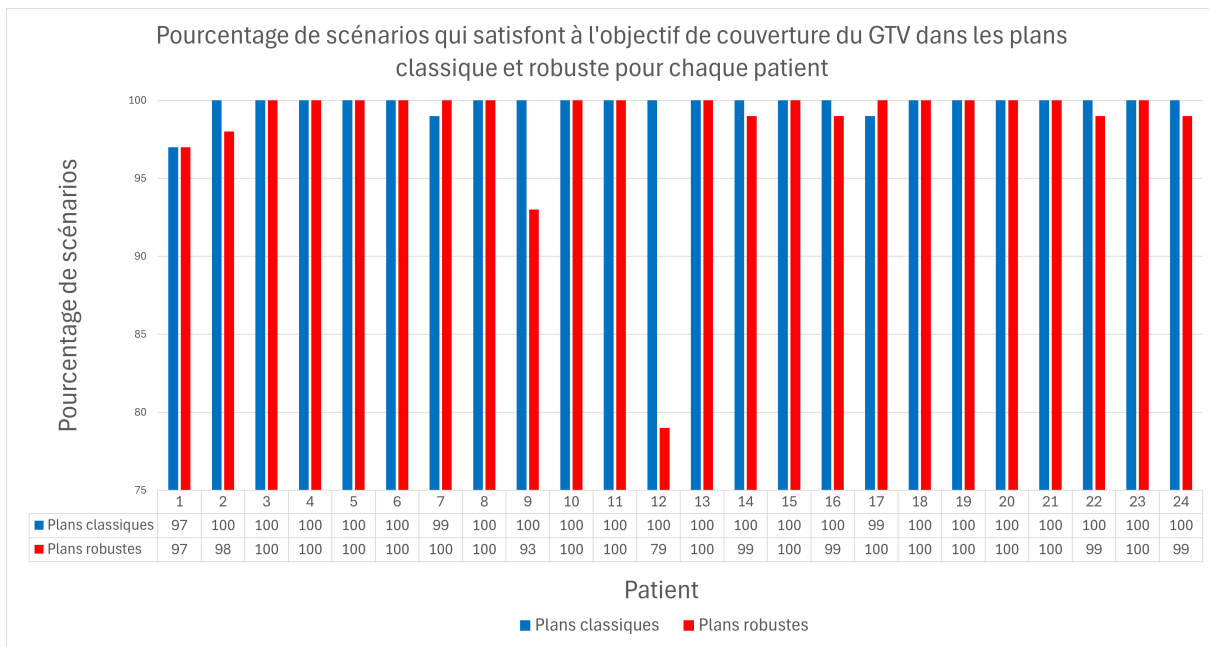


FIGURE 3.11 – Pourcentage de scénarios qui satisfont à l'objectif de couverture du GTV dans les plans classique et robuste pour chaque patient.

Le test de Wilcoxon fournit une valeur $p > 0,05$ (0.06662), ce qui signifie qu'il n'y a pas de différence significative concernant la robustesse des deux plans vis-à-vis de la couverture du GTV. Les deux planifications sont donc robustes concernant ce paramètre via cette méthode d'évaluation.

Chapitre 4

Conclusions et perspectives

4.1 Conclusions

Ce mémoire s'inscrit dans le projet destiné à mettre en place, au CHU de Liège, une radiothérapie stéréotaxique des CPNPC de stades précoces sur les accélérateurs Eleka. Le travail essentiel de cette étude consistait à créer, pour chacun des 24 patients sélectionnés, deux plans de traitement en VMAT : l'un basé sur le concept de PTV et optimisé avec une méthode classique, l'autre basé uniquement sur le concept de GTV et optimisé avec une méthode robuste. L'objectif était d'analyser les intérêts potentiels qu'offre la technique de planification robuste sur le GTV par rapport à la technique de planification classique sur le PTV actuellement utilisée en routine clinique.

Dans un premier temps, les deux types de plans ont été comparés sur base de leur complexité à l'aide du MCSv. Les résultats obtenus indiquent que les plans robustes sont significativement moins complexes et moins modulés que les plans classiques, ce qui est un avantage concernant leur délivrabilité au patient.

Dans un second temps, les deux types de plans ont été comparés sur base de trois grandeurs dosimétriques : le nombre total d'UM délivré par fraction, le volume irradié et la dose moyenne reçue par le poumon qui contient la lésion. Une diminution significative du nombre d'UM par fraction a été constatée dans le cas des plans robustes ainsi qu'une réduction du temps de traitement estimé. En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence en ce qui concerne le volume irradié et la dose déposée dans poumon ipsilatéral entre ces deux plans.

Enfin, à l'aide du module d'évaluation robuste implémenté dans le TPS RayStation, la robustesse de ces deux types de plans en ce qui concerne la couverture du GTV dans différents scénarios a été évaluée. Les résultats indiquent que la robustesse des plans robustes vis-à-vis de ce critère est statistiquement équivalente à celle des plans classiques.

En conclusion, sur base de tous ces résultats, même si son élaboration demande plus de temps, il est possible d'affirmer que la planification robuste sur le GTV apporte des avantages par rapport à la planification classique sur le PTV : pour une robustesse équivalente et une

toxicité similaire, elle permet d'obtenir des plans significativement moins complexes, moins modulés, nécessitant moins d'UM et permettant un temps de traitement plus rapide.

4.2 Perspectives

Ce mémoire n'est que le prélude d'une étude plus approfondie qui s'inscrit dans la mise en place de la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire sur les accélérateurs Elekta au CHU de Liège. Plusieurs pistes de réflexion peuvent être mises en évidence afin d'établir les perspectives futures de ce travail :

- Étendre le panel de patients testés afin de confirmer la tendance de nos résultats.
- Vérifier la délivrabilité des plans de traitement classiques et robustes créés.
- Réduire l'incertitude de positionnement considérée dans l'optimisation robuste. Dans notre cas, cette erreur a été fixée à 5 mm sur base des marges GTV-PTV utilisées au CHU de Liège dans les traitements stéréotaxiques des lésions pulmonaires. Une étude du positionnement qui pourrait être mis en place en routine clinique pourrait être réalisée afin de déterminer l'incertitude réelle qui en découlerait et vérifier s'il serait possible de la diminuer. Il serait alors intéressant d'analyser les résultats que l'on obtiendrait dans ce cas de figure (au niveau du nombre total d'UM par fraction, de l'évaluation robuste, etc.).
- Réduire l'incertitude sur le mouvement des organes considérée dans l'optimisation robuste. Dans notre cas, cette erreur est représentée par les dix phases du cycle respiratoire déterminées par le 4DCT. Cependant, il serait peut-être possible de réduire l'amplitude des mouvements respiratoires du patient en utilisant différentes techniques qui existent sur le marché (Section 1.9.3), comme le DIBH (Deep Inspiration Breath Hold) par exemple. Cette méthode consiste à irradier le patient uniquement quand sa respiration est bloquée en inspiration profonde. Elle est déjà mise en place au CHU de Liège dans le cadre des traitements des cancers du sein. Il serait alors intéressant d'analyser les résultats que l'on obtiendrait dans ce cas de figure (au niveau du nombre total d'UM par fraction, de l'évaluation robuste, etc.). Le volume irradié et la dose reçue par le poumon ipsilatéral devraient être réduits grâce à cette technique.

Bibliographie

- [1] Fondation contre le cancer. <https://www.cancer.be/> (consulté en février 2024).
- [2] Journal des Femmes - Cancer généralisé : quelle survie? 2023. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2535028-cancer-generalise-stade-4-metastases-symptomes-esperance-de-vie/> (consulté en juin 2024).
- [3] Organisation mondiale de la santé - Plateforme "cancer today". <https://gco.iarc.who.int/en> (consulté en avril 2024).
- [4] Journal des Femmes - Lobule pulmonaire : définition, rôle, nombre, schéma. 2022. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2814293-lobule-pulmonaire-definition-role-nombre-schema/> (consulté en février 2024).
- [5] Th. Chappuis. Prélèvement et analyse des composés organiques volatils dans l'air expiré : apport des microtechnologies et de la chromatographie multidimensionnelle. Université Paris sciences et lettres, Chimie analytique, 2018. <https://pastel.hal.science/tel-02512281>, NNT : 2018PSLET035.
- [6] Laradioactivite.com - Une base de connaissances grand public créée et alimentée par la communauté des physiciennes et physiciens. <https://laradioactivite.com/articles/au-quotidien/proprietesradon> (consulté en juin 2024).
- [7] Preventica - La plateforme d'information et de rencontres pour la santé, la sécurité et la qualité de vie au travail - quelles sont les conséquences de l'exposition à l'amiante? <https://www.preventica.com/dossier-risque-amiante-consequences-exposition.php> (consulté en juin 2024).
- [8] Belgian cancer registry - Qu'est-ce que la radiothérapie? <https://kankerregister.org/fr/node> (consulté en avril 2024).
- [9] Institut national du cancer. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie> (consulté en mars 2024).
- [10] R. Hill, B. Healy, Lois Holloway, Z. Kuncic, David Thwaites, and C. Baldock. Advances in kilovoltage x-ray beam dosimetry. IOP Publishing, Physics in Medicine and Biology, 2013. DOI:10.1088/0031-9155/59/6/R183.
- [11] M. Baker. Medical linear accelerator celebrates 50 years of treating cancer. Stanford Medicine, 2007. <https://med.stanford.edu/news/all-news/2007/04/medical-linear-accelerator-celebrates-50-years-of-treating-cancer1> (consulté en mai 2024).
- [12] T.Solberg, R. Siddon, and B. Kavanagh. Historical development of stereotactic ablative radiotherapy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Medical Radiology, 2012. DOI:10.1007/174_2012_540.

- [13] D. Leksell. The origins and development of radiosurgery and the Leksell gamma knife. S.Karger AG, Progress in Neurological Surgery, Leksell Radiosurgery, Volume 34, 2019. <https://doi.org/10.1159/000493044>.
- [14] Baart V. and Mathot M. (Cours) Applications et techniques spéciales en radiothérapie - Qualité des faisceaux de rayons x - Mesure de la dose absorbée. CHU de Liège - Université de Liège, 2021.
- [15] R. Vidimari. (Cours) Relative dosimetry : output factors, profiles, penumbra and depth functions. Septembre 2022. Trieste Hospital (Department of Medical Physics).
- [16] Pellegrini L. (Cours) Applications et techniques spéciales en radiothérapie - L'assurance qualité en radiothérapie. Septembre 2022. CHU de Tivoli - Université de Liège.
- [17] J.-N. Badel. Contrôle dosimétrique des traitements de radiothérapie par simulation monte carlo de l'image de dose portale transmise. Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2009.
- [18] B. Van Oystaeyen. Physique pour la médecine... la théorie! <https://www.phys4med.be/> (Consulté en mai 2024).
- [19] M. Yang. Optimisation des plans de traitement en radiothérapie grâce aux dernières techniques de calcul de dose rapide. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. <https://theses.hal.science/tel-01011223>, NNT : 2014PA112034.
- [20] E. Bezak, A. Beddoe, L. Marcu, M. Ebert, and R. Price. *Johns and Cunningham's The Physics of Radiology*. Charles C Thomas Publisher, 2021.
- [21] Groupe de Travail de la Société Française de Physique Médicale coordonné par J-C Rosenwald (rapport numéro 27). Recommandations pour la mise en service et l'utilisation d'un système de planification de traitement en radiothérapie (TPS). 2010.
- [22] Sterpin E. (Cours) Computerized dosimetry specialized in radiotherapy - Dose calculation physics. 2023. Université Catholique de Louvain - Université de Liège.
- [23] Y. Wang, Y. Bao, L. Zhang, W. Fan, H. He, Z-W. Sun, X. Hu, S-M Huang, M. Chen, and X-W Deng. Assessment of respiration-induced motion and its impact on treatment outcome for lung cancer. Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/872739>.
- [24] J. Wolthaus, J.-J. Sonke and M. Van Herk, J. Belderbos, M. Rossi, J. Lebesque, and E. Damen. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. Elsevier Inc., International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics, Volume 70, N°4 (p. 1229-1238), 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.042>.
- [25] Sterpin E. (Cours) Computerized dosimetry specialized in radiotherapy - PTV margins : concepts and practicalities. 2023. Université Catholique de Louvain - Université de Liège.
- [26] Pellegrini L. (Cours) Applications et techniques spéciales en radiothérapie - Les petits champs, les milieux hétérogènes et les faisceaux FFF. Septembre 2022. CHU de Tivoli - Université de Liège.
- [27] Unamur - websciences : préparation aux études supérieures. <https://www.unamur.be/sciences/enligne/transition/biologie/Fichesderevision/revision2%20fonctionnement/adn.htm> (consulté en avril 2024).

- [28] Ch. Humblet and Ph. Martinive. (Cours) Elements de radiobiologie et de radiopathologie. 2022 - 2023. Université de Liège.
- [29] G. Bouilhol. Incertitudes et mouvement dans le traitement des tumeurs pulmonaires : De la radiothérapie à l'hadronthérapie. *INSA de Lyon*, magerie médicale, 2016. <https://theses.hal.science/tel-01247469>, NNT :2013ISAL0131.
- [30] Khan academy. <https://fr.khanacademy.org/> (Consulté en mai 2024).
- [31] Organisation mondiale de la santé - Cancer. 2022. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (consulté en avril 2024).
- [32] Organisation mondiale de la santé - Cancer : une charge toujours plus lourde dans le monde et des besoins en services croissants, 2024. <https://www.who.int/fr/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services> (consulté en avril 2024).
- [33] Société européenne d'oncologie médicale. Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) - Un guide ESMO pour les patients.
- [34] J. Charreau, V. Labe, M.C. Robé, J.C. Thévenin, C. Aubert, J. Fazileabasse, D. Florence, C. Gibaud, H. Heleschewitz, D. Klein, N. Lemaitre, and G. Tymen. Le radon 222 et ses descendants à vie courte dans l'environnement atmosphérique : origine et méthodes de mesure. *Les Editions de Physique, Radioprotection*, Volume 31, n°3 (p. 371 à 388), 1996. <http://dx.doi.org/10.1051/radiopro/1996009>.
- [35] Agence fédérale de contrôle nucléaire - Radon : questions fréquemment posées. <https://afcn.fgov.be/fr/dossiers/radon-et-radioactivite-dans-votre-habitation/radon/radon-questions-frequeemment-posees> (consulté en mars 2024).
- [36] Institut national de recherche et de sécurité - Dossier amiante : ce qu'il faut retenir. <https://www.inrs.fr/risques/amiante/ce-qu-il-faut-retenir.html> (consulté en avril 2024).
- [37] Profession amiante. <https://www.professionamiante.com/geologie-roche-fibre-amiante/> (consulté en avril 2024).
- [38] Commission européenne - Glossaire. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/fr/pollution-air-interieur/glossaire/pqrs/particules-fines.htm (consulté en avril 2024).
- [39] Fondation contre le cancer - Cancer du poumon. <https://cancer.be/cancer/cancer-du-poumon/> (consulté en mars 2024).
- [40] Société canadienne du cancer - Qu'est-ce qu'une tumeur neuroendocrine? <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroendocrine-tumeurs/what-are-neuroendocrine-tumours> (consulté en avril 2024).
- [41] Groupe hospitalier privé ELSAN - Traitement du cancer du poumon à petites cellules. <https://www.elsan.care/fr/centre-cancerologie-dentellieres/nos-actualites/traitement-du-cancer-du-poumon-petites-cellules> (consulté en avril 2024).
- [42] N. Scher. Institut de radiothérapie et radiochirurgie Hartmann - Le cancer du poumon non à petites cellules – Traitements et pronostics. <https://www.institut-hartmann.com/fr/le-cancer-du-poumon-non-a-petites-cellules>

- [//radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-poumon/le-cancer-du-poumon-non-a-petites-cellules-traitements-et-pronostics/](http://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/cancer-poumon/le-cancer-du-poumon-non-a-petites-cellules-traitements-et-pronostics/) (consulté en avril 2024).
- [43] A. Bertho, M. Dos Santos, A. François, and F. Milliat. Histoire de la prise en charge des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules de stade précoce : de la chirurgie à la radiothérapie stéréotaxique. *Radioprotection*, Volume 55, N°3 (p. 165 - 172), 2020. <https://doi.org/10.1051/radiopro/2020050>.
- [44] Académie nationale de pharmacie - Radiothérapie. <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Radioth%C3%A9rapie>.
- [45] Organisation mondiale de la santé - Nouvelle publication conjointe OMS-AIEA : orientations relatives au matériel de radiothérapie dans le cadre de la lutte contre le cancer. 2021. <https://www.who.int/fr/news/item/05-03-2021-new-who-iaea-publication-provides-guidance-on-radiotherapy-equipment-to-fight-cancer> (consulté en avril 2024).
- [46] Meeus P., Dalcq V., Beauport D., Declercq K., and Swine B. *Analyse de la répartition et de l'évolution de la pratique médicale en volumes et en dépenses par assuré en Belgique (analyses et tendances par régions, provinces et arrondissements) pour l'année 2022*. INAMI (Service des Soins de Santé - Direction Recherche, Développement et promotion de la qualité), 5 août 2023.
- [47] Hôpital de la Citadelle - La thérapie en médecine nucléaire ou radiothérapie. <https://www.citadelle.be//Citadoc/Publications/Articles-medicaux/La-thérapie-en-médecine-nucléaire-ou-radiothérapie.aspx> (consulté en avril 2024).
- [48] A. Vlasov. Agence internationale de l'énergie atomique - Qu'est-ce que la radiothérapie? 2023. <https://www.iaea.org/fr/newscenter/news/quest-ce-que-la-radiothérapie>.
- [49] Baart V. and Warlimont B. (Cours) Applications et techniques spéciales en radiothérapie - Techniques des traitements complexes - Curiethérapie. Décembre 2012. CHU de Liège - Université de Liège.
- [50] J.-P. Gérard, J. Thariat, P. Giraud, and J.-M. Cosset. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. *John Libbey Eurotext, Bulletin du cancer*, volume 97, n°7 (p. 743-751), 2010. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1142>.
- [51] N. Foray. Claudius regaud (1870–1940) : relecture des archives d'un pionnier de la radiobiologie et de la radiothérapie. Elsevier Masson SAS, *Cancer/Radiothérapie*, volume 16, n°4 (p.315-321), 2012. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2012.05.006>.
- [52] P. Radvanyi. La découverte de la radioactivité artificielle. FMSH - Fondation Maison des sciences de l'homme, 2009. <https://doi.org/10.4000/bibnum.840>, ISSN : 2554-4470.
- [53] Musée des sciences et de la technologie du Canada - Appareil de radiothérapie au cobalt-60 de l'Énergie Atomique du Canada Limitée. <https://ingeniumcanada.org/fr/scitech/artefact/appareil-de-radiothérapie-au-cobalt-60-de-l'énergie-atomique-du-canada-limitée> (consulté en avril 2024).
- [54] V. Panettieri, M. Duch, N. Jornet, M. Ginjaume, Pablo Carrasco, A. Badal, X. Ortega1, and M. Ribas. Monte carlo simulation of mosfet detectors for high-energy photon beams

- using the penelope code. IOP Publishing, Physics in Medicine and Biology 52 303, 2006. DOI : 10.1088/0031-9155/52/1/020.
- [55] Pellegri L. (Cours) Applications et techniques spéciales en radiothérapie - La stéréotaxie cérébrale. Septembre 2022. CHU de Tivoli - Université de Liège.
- [56] John P. Gibbons Faiz M. Khan. *The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams Wilkins, 5 edition, 2014.
- [57] K.N. Franks, P. Jain, and M.P. Snee. Stereotactic ablative body radiotherapy for lung cancer. Elsevier Ltd, Clinical Oncology, volume 27, n°5 (p.280-289), 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2015.01.006>.
- [58] Ph. Giraud, S. Kreps, H. Tournat, J-E. Bibault, E. Fabiano, T. Feutren, A. Dautruche, and C. Durdux. Radiothérapie stéréotaxique pulmonaire : quelle machine ? Elsevier Masson SAS, Cancer/Radiothérapie, volume 23, n°6-7 (p. 658-661), 2019. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.126>.
- [59] J. Thariat, S. Marcié, P.-Y. Marcy, R. Trimaud, G. Angellier, H. Mammar, P.-Y. Bondiau, and J.-P. Gerard. La radiothérapie stéréotaxique avec cyberknife : aspects pratiques et développements technologiques récents. Elsevier Masson SAS, Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, Volume 93, N°5 (p. 368-376), 2012. DOI : 10.1016/j.jradio.2012.02.001.
- [60] Subcommittee of the Netherlands Commission on Radiation Dosimetry. Code of practice for the absorbed dose determination in high energy photon and electron beams. Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie (rapport 18), 2012. <https://doi.org/10.25030/ncs-018>.
- [61] D. Fernandez, J. Sick, and J. Fontenot. Interplay effects in highly modulated stereotactic body radiation therapy lung cases treated with volumetric modulated arc therapy. Wiley Periodicals Inc, Journal of Applied Clinical Medical Physics, Volume 21, N°11 (p. 58-69), 2020. <https://doi.org/10.1002/acm2.13028>.
- [62] A. Seret and M. Hoebeke. *Imagerie médicale - Bases physiques*. Presses Universitaires de Liège, 2012.
- [63] C. De Conto. Evaluation dosimétrique des algorithmes implémentés dans les systèmes de planification de traitement en présence d'hétérogénéités de forte densité. cas de la sphère ORL en radiothérapie externe. Université de Franche-Comté, Imagerie médicale, 2014. <https://theses.hal.science/tel-01334803>, NNT : 2014BESA2063.
- [64] Manuel du TPS RayStation version 12A. Raystation 12a - A guide to optimization in raystation. 2022.
- [65] A. Niemierko. Reporting and analyzing dose distributions : A concept of equivalent uniform dose. American Association of Physicists in Medicine, Medical Physics, Volume 24, N°1 (p. 103-110), 1997. <https://doi.org/10.1118/1.598063>.
- [66] Unkelbach J., Alber M., Bangert M, Bokrantz R., Chan T., Deasy J., Fredriksson A., Gorissen B., van Herk M., Liu W., Mahmoudzadeh H., Nohadani O., Siebers J., Witte M., and H. Xu. Robust radiotherapy planning. IOP Publishing, Phys. Med. Biol. 63 22TR02, 2018. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aae659>.

- [67] A. Fredriksson, A. Forsgren, and B. Hårdemark. Minimax optimization for handling range and setup uncertainties in proton therapy. *American Association of Physicists in Medicine, Medical Physics*, Volume 38, N°3 (p. 1672-1684), 2011. <https://doi.org/10.1118/1.3556559>.
- [68] M. Soulié, G. Portier, and L. Salomonc. Principes oncologiques du contrôle local de la tumeur primitive. Elsevier Masson SAS, *Progrès en urologie*, Volume 25, N°15 (p.918-932), 2015. <https://doi.org/10.1016/j.puro1.2015.07.014>.
- [69] N. Vulquin, S. Feutrays, K. Peignaux-Casasnovas, O. Humbert, G. Créhange, G. Truc, P. Maingon, and É. Martin. Évaluation radiologique de la réponse tumorale après radiothérapie pulmonaire en conditions stéréotaxiques. Elsevier Masson SAS, *Cancer/Radiothérapie*, Volume 18, N°5-6 (p.414-419), 2014. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.07.157>.
- [70] Groupe de Travail de la Société Française de Physique Médicale coordonné par M. Ayadi-Zahra (rapport numéro 38). Gestion des mouvements internes en radiothérapie externe : dispositifs et mise en œuvre pour le traitement des patients. 2020.
- [71] Maeva Guiral Rupé - Ostéopathe. <https://maevarupe-osteopathe.weebly.com/actualiteacutes/maitriser-sa-respiration> (consulté en avril 2024).
- [72] Académie Saint-Bernard - Fréquence respiratoire normale. <https://academiesb.com/fr/>.
- [73] A. Fogliata and L. Cozzi. Dose calculation algorithm accuracy for small fields in non-homogeneous media : The lung sbrt case. Elsevier Inc, *Physica Medica*, Volume 44 (p. 157-162), 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.11.104>.
- [74] S. Lebredonchel, T. Lacornerie, E. Rault, A. Wagner, N. Reynaert, and F. Crop. About the non-consistency of ptv-based prescription in lung. Elsevier Inc, *Physica Medica*, Volume 44 (p.177-187), 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.03.009>.
- [75] R. Leung, M. Chan, C.-L. Chiang, M. Wong, and O. Blanck. On the pitfalls of PTV in lung SBRT using type-B dose engine : an analysis of PTV and worst case scenario concepts for treatment plan optimization. Springer, *Radiat Oncol* 15, 130, 2020. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01573-9>.
- [76] A. Bertho, M. Dos Santos, A. François, and F. Milliat. Radiobiologie des très fortes doses par fraction : connaissances en 2020 et nouvelles modélisations précliniques. SFRP, *Radioprotection*, Volume 56, N°1 (p. 11-24), 2021. <https://doi.org/10.1051/radiopro/2020072>.
- [77] P. Schick, H. Gottschlag, O. Fielitz, W. Budach, and I. Simiantonakis. Performance evaluation and first clinical experience with the varian rgsc module for breath detection of 15 lung cancer patients. *Elsevier Inc., Zemedi*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2018.09.001>.
- [78] Baart V. and Ponte S. (Cours) Applications et techniques spéciales en radiothérapie - Irradiation corporelle totale et assurance qualité patient. 2022. CHU de Liège - Université de Liège.
- [79] Masi L., Doro R., Favuzza V., Cipressi S., and L. Livi. Impact of plan parameters on the dosimetric accuracy of volumetric modulated arc therapy. American Association

of Physicists in Medicine, Medical Physics, Volume 40, N°7, 2013. <https://doi.org/10.1118/1.4810969>.

- [80] Keita M. Pratique des tests statistiques de conformité. Munich Personal RePEc Archive (paper 0699), 2016. <https://mpa.ub.uni-muenchen.de/70699/>.
- [81] Vaillant J. Principe des tests statistiques. Université des Antilles, 2020. <https://monnano.weebly.com/uploads/1/6/6/3/1663287/prcrit.pdf>.
- [82] Chesneau Ch. Introduction aux tests statistiques avec R. Université de Caen, 2018. <https://cel.hal.science/cel-01387707v2>.