



HAL
open science

Apport de la modulation d'intensité et de l'optimisation pour délivrer une dose adaptée aux hétérogénéités biologiques

Fleur Kubs

► **To cite this version:**

Fleur Kubs. Apport de la modulation d'intensité et de l'optimisation pour délivrer une dose adaptée aux hétérogénéités biologiques. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Institut National Polytechnique de Lorraine - INPL, 2007. Français. NNT: . tel-00182354

HAL Id: tel-00182354

<https://theses.hal.science/tel-00182354>

Submitted on 25 Oct 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Institut National Polytechnique de Lorraine
Ecole Doctorale IAE+M
Centre de Recherche en Automatique de Nancy
Centre Alexis Vautrin

THESE

pour obtenir le grade de
Docteur de l'Institut National Polytechnique de Lorraine
Spécialité : **RAYONNEMENT ET IMAGERIE MEDICALE**

présentée par

FLEUR KUBS

APPORT DE LA MODULATION D'INTENSITE ET DE L'OPTIMISATION POUR DELIVRER UNE DOSE ADAPTEE AUX HETEROGENEITES BIOLOGIQUES

Soutenue le 19 octobre 2007 devant la commission d'examen :

| | | |
|-------------------------|--|-----------------------|
| Dr. Pierre Aletti | Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy | Directeur de thèse |
| Dr. Ingrid Chauvet | Varian Medical Systems, Buc | Membre |
| Pr. Jean-Pierre Gérard | Centre Antoine Lacassagne, Nice | Rapporteur |
| Pr. Gilles Karcher | CHRU, Vandœuvre-lès-Nancy | Membre |
| Dr. Dimitri Lefkopoulos | Institut Gustave Roussy, Villejuif | Rapporteur |
| Pr. Didier Peiffert | Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy | Membre |
| Pr. Didier Wolf | CRAN-INPL, Vandœuvre-lès-Nancy | Co-directeur de thèse |



Institut National Polytechnique de Lorraine
Ecole Doctorale IAE+M
Centre de Recherche en Automatique de Nancy
Centre Alexis Vautrin

THESE

pour obtenir le grade de
Docteur de l'Institut National Polytechnique de Lorraine
Spécialité : **RAYONNEMENT ET IMAGERIE MEDICALE**

présentée par

FLEUR KUBS

APPORT DE LA MODULATION D'INTENSITE ET DE L'OPTIMISATION POUR DELIVRER UNE DOSE ADAPTEE AUX HETEROGENEITES BIOLOGIQUES

Soutenue le 19 octobre 2007 devant la commission d'examen :

| | | |
|-------------------------|--|-----------------------|
| Dr. Pierre Aletti | Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy | Directeur de thèse |
| Dr. Ingrid Chauvet | Varian Medical Systems, Buc | Membre |
| Pr. Jean-Pierre Gérard | Centre Antoine Lacassagne, Nice | Rapporteur |
| Pr. Gilles Karcher | CHRU, Vandœuvre-lès-Nancy | Membre |
| Dr. Dimitri Lefkopoulos | Institut Gustave Roussy, Villejuif | Rapporteur |
| Pr. Didier Peiffert | Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy | Membre |
| Pr. Didier Wolf | CRAN-INPL, Vandœuvre-lès-Nancy | Co-directeur de thèse |

*“Se donner du mal pour les petites choses,
c’est parvenir aux grandes, avec le temps”*

Samuel Beckett

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Monsieur le Professeur François GUILLEMIN, directeur du Centre Alexis Vautrin, pour m'avoir permis de réaliser les travaux de recherche au sein de cet établissement. Et Monsieur Youssef RIHANE de la Société Varian Medical Systems France, pour le soutien financier sans lequel cette thèse n'aurait vu le jour.

Monsieur Pierre ALETTI, pour avoir dirigé cette recherche. Je tenais à le remercier particulièrement pour la liberté et la confiance qu'il m'a accordée au cours de ces trois années.

Monsieur le Professeur Didier WOLF, responsable du thème Ingénierie pour la Santé au CRAN, pour avoir co-dirigé ce travail. Son soutien et ses précieuses remarques m'ont été d'une grande valeur. Qu'il soit assuré de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre GERARD, radiothérapeute et directeur général du Centre Antoine-Lacassagne et Monsieur Dimitri LEFKOPOULOS, Docteur d'état, responsable du service de radiophysique de l'Institut Gustave Roussy, pour avoir examiné ce travail. Leurs observations constructives, m'ont permis de structurer et d'approfondir ce manuscrit. Qu'ils soient assurés de ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT, radiothérapeute et responsable du service de radiothérapie au Centre Alexis Vautrin, Monsieur le Professeur Gilles KARCHER, médecin et responsable du service de médecine nucléaire au CHRU de Nancy, et Mademoiselle Ingrid CHAUVET de la Société Varian Medical Systems France, pour avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

Remerciements

Mademoiselle Fanny CARBILLET, physicienne médicale, pour ces précieux conseils en médecine nucléaire, ses encouragements et sa gentillesse. Merci pour ton amitié si précieuse pour moi.

Monsieur Vincent MARCHESI, physicien médical, pour son écoute, sa gentillesse, ses irremplaçables conseils, et particulièrement pour son travail de relecture du manuscrit de thèse. Qu'il soit assuré de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER, médecin au service de médecine nucléaire, pour m'avoir si gentiment accueilli dans le service et pour ses conseils avisés. Monsieur Henry BOUTLEY, pour sa gentillesse et son dévouement non sans risque à la conception de l'un des fantômes utilisés pour les manipulations en médecine nucléaire. Monsieur Cédric ROVEA pour avoir accepté de se lever très tôt pour m'aider à réaliser mes manipulations en médecine nucléaire. Merci à toute l'équipe du service de médecine nucléaire. Et merci également à l'équipe du Cyclotron de Nancy pour m'avoir donné mes doses de FDG encore plus tôt que l'heure habituelle !

Monsieur David GENSANNE, pour ses indispensables conseils sur la réalisation du gel dosimétrique. Messieurs le Professeur Jacques FELBLINGER et Pierre-André VUISSOZ, pour m'avoir permis d'utiliser l'IRM du CHRU de Nancy et surtout d'avoir assisté à ces longues, très longues expériences!

Mademoiselle Sandrine MILLASSEAU for her help in the translation of my article, et pour ces conseils avisés.

Madame Isabelle BUCHEIT, Madame Christine METAYER, Monsieur Yann METAYER, ainsi que Monsieur Alain NOEL, physiciens médicaux au Centre Alexis Vautrin pour leur soutien et leurs conseils en physique médicale qu'ils m'ont apporté au long de ces trois années.

Aux manipulatrices en électro-radiologie et dosimétristes qui m'ont aidé dans mon travail de recherche.

Mademoiselle la Pacsée Barbara GIRARD, pour son éternelle bonne humeur, pour ces précieux conseils dans tous les domaines et toutes ces questions de physique qui reste sans réponse, mais plus pour longtemps ;). Soit assurée de ma plus profonde amitié !

Remerciements

Monsieur Ruich GUERRACH, pour n'avoir jamais fumé dans la voiture pendant qu'il faisait mon chauffeur aux chemins quelques peu rallongés, pour son indéniable envie de rendre service, même lors de déménagements... pour son éternelle bonne humeur...sauf quand... censuré ! ...

Monsieur Laurent KEROS, alias putto euh non... pusso, pour m'avoir tout appris de l'emploi du temps idoine du thésard par le truchement de cas concrets et réels, du sentiment de déréliction et d'hédonisme à l'instar de balades à vélo avec lui ;). Qu'il soit certain de ma plus profonde amitié, et de mon arrivée à Toulouse !

Monsieur Hector PEREZ-PONCE pour son magnifique côté latino qui fait craquer toutes les filles, sauf Babou et moi, je précise !!! A quand le voyage au Mexique ?

Monsieur Azad MOHAMMAD, Mademoiselle Karine GERARD et tous les stagiaires qui sont passés par le bureau de recherche du Centre Alexis Vautrin pour leur présence.

Je dédie ce travail :

A Matthieu, mon envie, ma folie, mon idylle, l'amour de ma vie...

A Alban, mon frère adoré. Sans lui je n'aurai jamais su quoi faire, ni où aller étant petite !

A mon père, décédé trop tôt...

Et enfin à ma mère, pour tous ses efforts, ses souffrances et son sacrifice irréfutable, je reste certain que sans elle, je ne serais arrivé à ce point. J'espère que sa fierté ne sera pas que celle de ce titre obtenu, mais surtout d'avoir fait de moi ce que je suis.

Merci.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|---------------|
| Remerciements | V |
| Table des Matières | IX |
| Liste des abréviations | XIV |
| INTRODUCTION GENERALE | - 1 - |
| Chapitre I L'ETAT DE L'ART | - 6 - |
| I -A_ Les hétérogénéités biologiques | - 7 - |
| I-A.1_ DEFINITION..... | - 7 - |
| I-A.1.1_ Le cancer : hétérogénéité cellulaire | - 7 - |
| I-A.1.2_ La progression et l'hétérogénéité tumorales | - 8 - |
| I-A.2_ LA RADIOBIOLOGIE : GUIDE PRATIQUE POUR LA RADIOTHERAPIE | - 9 - |
| I-A.2.1_ Les facteurs limitant la possibilité de guérison | - 9 - |
| I-A.2.2_ L'effet différentiel..... | - 10 - |
| I-A.2.3_ Les probabilités de contrôle tumoral, de complication aux tissus sains et doses équivalentes uniformes | - 10 - |
| I-A.3_ L'ACQUISITION D'IMAGES DOTÉES DE DONNÉES BIOLOGIQUES | - 12 - |
| I-A.3.1_ Imagerie anatomique: Le Tomodensitomètre | - 13 - |
| I-A.3.2_ Imagerie anatomique: l'Imagerie par Résonance Magnétique | - 14 - |
| I-A.3.2.a. Principe de fonctionnement..... | - 14 - |
| I-A.3.2.b. Bases physiques..... | - 14 - |
| I-A.3.2.c. Formation de l'image : Imagerie morphologique..... | - 15 - |
| I-A.3.3_ Imagerie fonctionnelle : L'IRM fonctionnelle et la Spectroscopie par Résonance Magnétique | - 16 - |
| I-A.3.3.a. Principe de la SRM | - 16 - |
| I-A.3.3.b. Acquisition et traitement des données..... | - 16 - |
| I-A.3.4_ Imagerie fonctionnelle: La Tomographie par Emission de Positons | - 18 - |
| I-A.3.4.a. Principe de fonctionnement..... | - 18 - |
| I-A.3.4.a.i. Les phénomènes de biologie cellulaire : formation des zones d'hyperfixations. - | 18 - |
| I-A.3.4.a.ii. Les phénomènes physiques permettant l'acquisition d'images | - 19 - |
| I-A.3.4.b. Détectabilité en imagerie TEP | - 20 - |
| I-A.3.5_ Tableau récapitulatif | - 22 - |
| I-A.4_ PROBLEMATIQUE I : LA DETECTABILITE ET L'ACQUISITION DE L'ACTIVITE TUMORALE DANS LE BUT D'AUGMENTER L'INDEX THERAPEUTIQUE | - 24 - |
| I -B_ La modulation d'intensité et la génération de faisceaux modulés | - 26 - |
| I-B.1_ LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE | - 26 - |
| I-B.1.1_ La modulation d'intensité statique et dynamique..... | - 27 - |
| I-B.1.2_ Les problèmes liés à l'utilisation des CML | - 27 - |

| | |
|---|---------------|
| I-B.2_ LA PLANIFICATION INVERSE _____ | - 28 - |
| I-B.2.1_ La problématique de la planification inverse _____ | - 28 - |
| I-B.2.2_ La fonction objectif _____ | - 30 - |
| I-B.3_ LES ALGORITHMES D'OPTIMISATION _____ | - 31 - |
| I-B.3.1_ Les méthodes déterministes _____ | - 32 - |
| I-B.3.1.a. L'algorithme du Simplexe | - 32 - |
| I-B.3.1.b. La technique du Gradient | - 33 - |
| I-B.3.2_ Les méthodes stochastiques _____ | - 34 - |
| I-B.3.2.a. Le recuit simulé | - 35 - |
| I-B.3.2.b. L'algorithme génétique..... | - 35 - |
| I-B.3.2.c. Les techniques intégrant des données obtenues par Monte-Carlo..... | - 37 - |
| I-B.3.3_ Synthèse des méthodes itératives _____ | - 38 - |
| I-B.3.4_ Autres études sur les algorithmes d'optimisation _____ | - 40 - |
| I-B.4_ PROBLEMATIQUE II : LE CALCUL DOSIMETRIQUE _____ | - 41 - |
| I-C_ La modulation d'intensité et l'impact des données biologiques sur l'optimisation de la distribution de dose _____ | - 43 - |
| I-C.1_ L'OPTIMISATION DE LA DISTRIBUTION DE DOSE EN RCMI _____ | - 43 - |
| I-C.2_ L'IRRADIATION SIMULTANEE DU COMPLEMENT DE DOSE _____ | - 44 - |
| I-C.3_ COMPARAISON DES TECHNIQUES D'IRRADIATION AVEC COMPLEMENT DE DOSE _____ | - 45 - |
| I-C.3.1_ Les trois techniques avec complément de dose _____ | - 45 - |
| I-C.3.2_ Comparaison des plans de traitement _____ | - 46 - |
| I-C.3.3_ Perspectives et conclusion _____ | - 49 - |
| I-C.4_ LA CONFORMATION DE LA DOSE AUX DONNEES BIOLOGIQUES _____ | - 49 - |
| I-C.4.1_ Définition d'un volume cible biologique _____ | - 49 - |
| I-C.4.2_ Les intérêts de l'emploi des modalités TDM et TEP. _____ | - 51 - |
| I-C.4.2.a. L'amélioration du contour du volume cible par TEP..... | - 51 - |
| I-C.4.2.b. La possibilité d'escalade de dose | - 52 - |
| I-C.4.3_ L'amélioration des traitements _____ | - 53 - |
| I-C.5_ PROBLEMATIQUE III: L'OPTIMISATION EN RADIOTHERAPIE ET LA FAISABILITE DE L'IRRADIATION- | 55 - |
| I-C.5.1_ L'optimisation en radiothérapie _____ | - 55 - |
| I-C.5.2_ La faisabilité de l'irradiation _____ | - 55 - |
| I-D_ La problématique générale _____ | - 57 - |
| | |
| <u>Chapitre II LA DETECTABILITE EN MEDECINE NUCLEAIRE.....</u> | - 59 - |
| II-A_ Matériels et Méthode _____ | - 60 - |
| II-A.1_ LE FANTOME MN CONÇU _____ | - 60 - |
| II-A.1.1_ Concept général du fantôme MN _____ | - 61 - |
| II-A.1.2_ Les matériaux _____ | - 62 - |
| II-A.1.2.a. Les sphères..... | - 63 - |
| II-A.1.2.b. Les cathéters | - 63 - |
| II-A.1.2.c. Les mires de positionnement..... | - 63 - |
| II-A.1.3_ Les sites d'injection _____ | - 63 - |
| II-A.2_ LE SYSTEME D'IMAGERIE TEP ET LE LOGICIEL DE VISUALISATION _____ | - 64 - |
| II-A.3_ LA DETECTABILITE EN MEDECINE NUCLEAIRE _____ | - 65 - |
| II-A.3.1_ Principe général _____ | - 65 - |
| II-A.3.2_ La préparation du fantôme _____ | - 66 - |
| II-A.3.2.a. Configurations et contraste..... | - 66 - |
| II-A.3.2.b. Calculs des activités à injecter | - 67 - |
| II-A.3.3_ L'acquisition, le traitement d'images et la reconstruction _____ | - 68 - |

| | |
|--|-----------------------|
| II-A.3.4_ Les protocoles d'études | - 68 - |
| II-A.3.4.a. Caractérisation du TEP | - 68 - |
| II-A.3.4.a.i. Exactitude de la quantification | - 69 - |
| II-A.3.4.a.ii. Vérification des contrastes et de l'homogénéisation | - 69 - |
| II-A.3.4.b. Caractérisation de la détectabilité | - 69 - |
| II-A.3.4.b.i. Etude en hyperactivité | - 69 - |
| II-A.3.4.b.ii. Etude sur les paramètres d'acquisitions | - 70 - |
| II-A.3.4.c. Etude du seuillage | - 70 - |
| II-A.3.4.c.i. Influence de la taille des lésions | - 70 - |
| II-A.3.4.c.ii. Estimation de la taille des lésions | - 71 - |
| II-A.3.4.d. Cas clinique | - 71 - |
| II-A.3.5_ L'analyse des résultats | - 72 - |
| II-A.3.5.a. Protocole de visualisation et de validation des images | - 72 - |
| II-A.3.5.b. Mesure du contraste et du seuil | - 73 - |
| II -B_ Résultats | - 76 - |
| II-B.1_ CARACTERISATION DU TEP | - 76 - |
| II-B.1.1_ Vérification de l'exactitude de la quantification | - 76 - |
| II-B.1.2_ Vérification des contrastes | - 77 - |
| II-B.1.3_ Vérification de l'homogénéité | - 77 - |
| II-B.2_ CARACTERISATION DE LA DETECTABILITE | - 78 - |
| II-B.2.1_ Test en hyperactivité | - 78 - |
| II-B.2.2_ Influence des paramètres d'acquisition | - 81 - |
| II-B.2.2.a. Test de l'influence de l'activité volumique | - 81 - |
| II-B.2.2.b. Test de l'influence du temps d'acquisition | - 81 - |
| II-B.3_ ETUDE DU SEUILLAGE | - 83 - |
| II-B.3.1_ Influence de la taille des sphères | - 83 - |
| II-B.3.2_ Estimation de la taille des lésions observées | - 86 - |
| II-B.3.2.a. Influence du contraste | - 86 - |
| II-B.3.2.b. Influence de l'activité injectée | - 89 - |
| II-B.3.2.c. Obtention de la courbe du seuil optimal en fonction du contraste | - 90 - |
| II-B.4_ L'IMPACT DOSIMETRIQUE DU CHOIX DU SEUIL | - 91 - |
| II -C_ Discussion | - 94 - |
| II -D_ Conclusion et perspectives | - 98 - |
| | |
| <u>Chapitre III LA CARACTERISATION DU TPS ET L'IRRADIATION ADAPTEE AUX HETEROGENEITES BIOLOGIQUES</u> | <u>- 100 -</u> |
| III -A_ Matériels et Méthode | - 102 - |
| III-A.1_ LE LOGICIEL DE DOSIMETRIE : ECLIPSE / HELIOS | - 102 - |
| III-A.2_ REALISATION DE FANTOMES VIRTUELS | - 103 - |
| III-A.2.1_ Les fantômes virtuels géométriques (modèles 1a, 1b et 1c) | - 103 - |
| III-A.2.2_ Le fantôme virtuel anatomique (modèle 2) | - 105 - |
| III-A.3_ LES CONDITIONS DE MESURES ET PARAMETRES UTILISATEURS DEPENDANTS | - 108 - |
| III-A.3.1_ La résolution des éléments de calcul | - 108 - |
| III-A.3.2_ Le facteur de priorité | - 109 - |
| III-A.3.3_ Le lissage des profils d'intensité modulée | - 109 - |
| III-A.3.4_ Le nombre de faisceaux | - 110 - |
| III-A.3.5_ La prescription de dose | - 111 - |

| | | |
|---|---|--------------------|
| III-A.4_ | LES OUTILS D'EVALUATION _____ | - 111 - |
| III-A.4.1_ | Le nombre de conformation (NC) _____ | - 112 - |
| III-A.4.2_ | L'indice COIN _____ | - 112 - |
| III-A.4.3_ | L'indice d'homogénéité (IH) _____ | - 113 - |
| III-A.4.4_ | Le NTCP _____ | - 113 - |
| III-B_ | Résul tats _____ | - 116 - |
| III-B.1_ | LA RESOLUTION DE CALCUL _____ | - 116 - |
| III-B.2_ | LA SIMULATION AVEC LES FANTOMES VIRTUELS GEOMETRIQUES _____ | - 118 - |
| III-B.2.1_ | Etude de l'influence des paramètres _____ | - 118 - |
| III-B.2.1.a_ | Le modèle 1a | - 118 - |
| III-B.2.1.a.i_ | <i>Influence du facteur de priorité.....</i> | <i>- 118 -</i> |
| III-B.2.1.a.ii_ | <i>Influence du lissage</i> | <i>- 120 -</i> |
| III-B.2.1.a.iii_ | <i>Escalade de dose.....</i> | <i>- 123 -</i> |
| III-B.2.1.a.iv_ | <i>Influence du nombre de faisceaux.....</i> | <i>- 123 -</i> |
| III-B.2.1.b_ | Le modèle 1b | - 124 - |
| III-B.2.2_ | Le modèle 1c _____ | - 126 - |
| III-B.3_ | LA SIMUALTION AVEC LE FANTOME VIRTUEL ANATOMIQUE _____ | - 131 - |
| III-B.3.1_ | Influence du volume de l'activité tumorale _____ | - 131 - |
| III-B.3.2_ | Influence de la distance PTV-OAR _____ | - 132 - |
| III-B.3.3_ | Influence de l'escalade de dose _____ | - 132 - |
| III-B.3.4_ | Volumes cibles délinés différemment _____ | - 133 - |
| III-B.3.5_ | Comparaison entre un protocole à deux niveaux de dose et un protocole à trois niveaux de dose _____ | - 136 - |
| III-C_ | Di scussi on _____ | - 139 - |
| III-D_ | Concl usi on _____ | - 142 - |
| Chapitre IV LA MISE EN PLACE DU PROTOCOLE D'IRRADIATION..... | | - 143 - |
| IV-A_ | Matéri els et méthode _____ | - 144 - |
| IV-A.1_ | L'ACCELERATEUR _____ | - 144 - |
| IV-A.2_ | LES FANTOMES DEVELOPPES ET LES DETECTEURS APPROPRIES _____ | - 144 - |
| IV-A.2.1_ | Le détecteur idéal _____ | - 145 - |
| IV-A.2.2_ | Le fantôme 1D-2D _____ | - 147 - |
| IV-A.2.2.a_ | Concept..... | - 147 - |
| IV-A.2.2.b_ | Détecteurs appropriés..... | - 148 - |
| IV-A.2.2.b.i_ | <i>Dosimétrie absolue = Dosimétrie 1D.....</i> | <i>- 148 -</i> |
| IV-A.2.2.b.ii_ | <i>Dosimétrie relative = Dosimétrie 2D</i> | <i>- 150 -</i> |
| IV-A.2.3_ | Le fantôme 3D _____ | - 151 - |
| IV-A.2.3.a_ | Concept..... | - 151 - |
| IV-A.2.3.a.i_ | <i>Intérêt de l'utilisation du gel dosimétrique</i> | <i>- 151 -</i> |
| IV-A.2.3.a.ii_ | <i>Choix du gel dosimétrique</i> | <i>- 152 -</i> |
| IV-A.2.3.b_ | Caractéristiques du GLUCOGEL | - 152 - |
| IV-A.2.3.c_ | Protocole d'irradiation | - 153 - |
| IV-A.2.3.c.i_ | <i>Etalonnage du gel.</i> | <i>- 153 -</i> |
| IV-A.2.3.c.ii_ | <i>Irradiation du fantôme</i> | <i>- 153 -</i> |
| IV-A.2.3.d_ | Protocole d'imagerie..... | - 154 - |
| IV-A.2.4_ | Le Gamma Index _____ | - 154 - |
| IV-A.3_ | LA METHODOLOGIE POUR L'IMPACT DOSIMETRIQUE _____ | - 156 - |

| | |
|--|----------------|
| IV-B_ Résultats | - 157 - |
| IV-B.1_ LE CONTROLE QUALITE EN 1D, 2D ET 3D | - 157 - |
| IV-B.1.1_ Avec la chambre d'ionisation | - 157 - |
| IV-B.1.1.a. Calcul du facteur correctif..... | - 157 - |
| IV-B.1.1.b. Mesure de la dose..... | - 158 - |
| IV-B.1.1.c. Mesure de la reproductibilité et de la répétabilité..... | - 158 - |
| IV-B.1.2_ Avec le film radiographique | - 159 - |
| IV-B.1.3_ Avec gel dosimétrique | - 162 - |
| IV-B.1.3.a. Evaluation par le gamma index..... | - 162 - |
| IV-B.1.3.b. Evaluation de la dosimétrie par IRM par rapport aux dosimétries par chambres d'ionisation, films radiographiques et dosimétries calculées..... | - 166 - |
| IV-B.1.4_ Discussion | - 166 - |
| IV-B.2_ L'IMPACT DOSIMETRIQUE DU NOUVEAU PROTOCOLE ORL | - 167 - |
| IV-B.2.1_ De la sélection des patients à l'obtention du plan de traitement | - 167 - |
| IV-B.2.1.a. Détermination du troisième niveau de dose..... | - 170 - |
| IV-B.2.1.a.i. Contour standard des volumes cibles..... | - 170 - |
| IV-B.2.1.a.ii. Contour en couronne du volume cible PTV2..... | - 171 - |
| IV-B.2.1.a.iii. Prescription de dose..... | - 172 - |
| IV-B.2.2_ Evaluation des plans de traitement à 3 niveaux de dose et comparaison aux plans de traitement à 2 niveaux de dose | - 172 - |
| IV-B.2.2.a. Analyse des HDV avec le contour standard..... | - 172 - |
| IV-B.2.2.b. Analyse des HDV avec le contour en couronne..... | - 176 - |
| IV-B.2.3_ Contrôle qualité du nouveau plan de traitement | - 180 - |
| IV-B.2.4_ Discussion et conclusion | - 181 - |

CONCLUSION GENERALE..... - 183 -

Synthèse et discussion..... - 184 -

Perspectives..... - 188 -

BIBLIOGRAPHIE..... - 190 -

ANNEXES..... i

Annexe 1 : Principe de détection en TEP et imagerie tomographique..... ii

Annexe 2 : Plans détaillés des fantômes conçus..... viii

Annexe 3 : Posters..... x

Annexe 4 : Listes des publications et communications..... xi i i

LISTE DES ABREVIATIONS

Pour certains termes, l'acronyme anglais a été privilégié, car plus usité que l'acronyme français.

| | | |
|----------------|--------------------------|---|
| A | AND: | Acide DésoxyriboNucléique |
| B | BCRT: | Biologically Conformal Radiation Therapy (technique d'irradiation) |
| | BIS: | Boost Intégré Simultané (technique d'irradiation) |
| | BTV: | Biologically Target Volume (<i>volume cible biologique</i>) |
| C | Cc: | Compartiment « Sphère » |
| | Cs: | Compartiment « Cylindre » |
| | CL: | Controlatérale |
| | COIN: | COncormal INdex (<i>Indice de conformation</i>) |
| | CML: | Collimateur MultiLames (<i>MLC: Multileaf Collimators</i>) |
| | CQ: | Contrôle Qualité |
| | CTV: | Clinical Target Volume (<i>volume cible anatomoclinique</i>) |
| D | Dp: | Dose de prescription |
| | DO: | Densité Optique |
| | DTL: | Détecteurs ThermoLuminescent (<i>TLD: Thermoluminescent Dosimeter</i>) |
| E | EUD: | Equivalent Uniform Dose (<i>dose équivalente uniforme</i>) |
| F | ¹⁸FDG: | ¹⁸ Fluoro-deoxy-glucose (radionucléide) |
| G | Gel BANG: | Gel dont le monomère est l'acide acrylique. |
| | Gel PAG: | Gel dont le monomère est l'acrylamide. |
| | GTV: | Gross Tumor Volume (<i>volume tumoral macroscopique</i>) |
| H | HDV: | Histogrammes Dose-Volume (<i>DVH: Dose-Volume Histogramme</i>) |
| | HL: | HomoLatérale |
| I | IH: | Indice d'Homogénéité |
| | IRM : | Imagerie par Résonance Magnétique |
| | IRMf: | Imagerie fonctionnelle par Résonance Magnétique |
| L | LQ: | modèle LQ : linéaire quadratique |
| M | MC: | Monte-Carlo |
| N | NC: | Nombre de Conformation |
| | NTCP: | Normal Tissue Complication Probability (<i>probabilités de complications aux OAR</i>) |
| O | OAR: | Organe A Risque (<i>OAR: Organ At Risk</i>) |
| | ORL: | Oto-Rhino-Laryngologie |
| P | PMMA: | Poly Méthyl-MéthAcrylate |
| | PMT: | PhotoMultiplificateur tub (<i>Tube Photomultiplicateur</i>) |
| | PTV: | Planning Target Volume (<i>volume cible prévisionnel</i>) |

| | | |
|----------------|----------------------|---|
| R ----- | <u>RC-3D:</u> | Traitement par Radiothérapie Conformationnelle 3D |
| | <u>RCMI:</u> | Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (<i>IMRT: Intensity-Modulated RadioTherapy</i>) |
| | <u>RNA:</u> | Réseaux de Neurones Artificiels |
| | <u>ROI:</u> | Region of interest (<i>région d'intérêt</i>) |
| | <u>RS:</u> | Résolution Spatiale |
| S ----- | <u>SRM:</u> | Spectroscopie par Résonance Magnétique |
| | <u>SUV:</u> | Standardized Uptake Value |
| T ----- | <u>TCP:</u> | Tumor Control Probability (<i>probabilité de contrôle tumoral</i>) |
| | <u>TDM:</u> | Tomodensitométrie (ou CT ou Scanner) |
| | <u>TEP:</u> | Tomographie par Emission de Positons (<i>PET: Positron Emission Tomography</i>) |
| | <u>TPS:</u> | Treatment Planning System (système de planification de traitement) |
| U ----- | <u>UM:</u> | Unité Moniteur |
| V ----- | <u>VADS :</u> | Voies Aéro-Digestives Supérieures |



INTRODUCTION GENERALE

Née au début du XX^{ème} siècle, la radiothérapie externe a suivi les progrès scientifiques de son siècle dans une course d'abord à la compréhension des phénomènes et dorénavant à l'hyperprécision des traitements avec :

- ◆ la précision balistique pour délivrer le maximum de dose à la tumeur en épargnant au maximum les tissus sains environnants, et
- ◆ la précision biologique pour optimiser les paramètres de l'irradiation, grâce à l'étude de modèles biologiques.

Pour le premier point, l'objectif de la radiothérapie consiste bien à détruire les tissus tumoraux au moyen de rayons ionisants, la dose délivrée au volume traité étant suffisamment élevée et sa distribution homogène, pour en assurer le contrôle tout en préservant au maximum les tissus sains et organes critiques environnants.

Cependant, dans un but de préciser « biologiquement » les traitements par radiothérapie, cette distribution homogène tant à devenir inhomogène, c'est-à-dire adaptée aux hétérogénéités biologiques, ce qui augmenterait, d'après de nombreuses études, l'index thérapeutique en diminuant la dose aux Organes à Risques (OAR).

Par ailleurs, la mise au point et la réalisation d'un traitement s'organise selon les étapes suivantes :

- ◆ repérages 3D de la région tumorale selon les spécificités des appareils de diagnostic,
- ◆ caractérisation et planification du traitement par le choix du nombre, de la géométrie et de l'intensité des faisceaux d'irradiation,
- ◆ procédures de contrôle qualité (CQ) assurant un suivi et une vérification du traitement depuis sa mise au point jusqu'à sa réalisation, afin de gérer l'adéquation entre la prescription et le traitement réalisé.

Ainsi l'optimisation des traitements contre le cancer passe par l'amélioration de la précision de toutes ces étapes du traitement, de l'acquisition d'images à la réalisation du traitement, en passant par la dosimétrie des zones délinéées et la vérification des traitements.

Cette optimisation est la problématique principale de notre étude.

L'objectif de notre recherche est d'adapter, grâce à la Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI), les doses d'irradiation sur les hétérogénéités biologiques c'est-à-dire sur l'activité tumorale et non plus seulement sur la géométrie de

la tumeur. En effet, la RCMI avec collimateur multilames (CLM) a un objectif de conformation de dose. Pour des configurations géométriques où un OAR se trouve à proximité d'un volume cible et où une escalade de dose est préconisée afin d'augmenter le contrôle tumoral, la modulation d'intensité est particulièrement recommandée. La capacité de cette technique à créer des distributions de dose de forme complexe qui épousent la forme du volume cible permet une irradiation optimale de ce volume ainsi qu'une meilleure protection des OAR. Ainsi, la proximité des volumes cibles aux organes critiques ou radiosensibles nécessite des gradients de dose élevés limitant l'irradiation des tissus environnants et offre la possibilité d'un gain thérapeutique.

Notre travail a été de mettre en place la possibilité d'irradier fortement un petit volume, basé sur l'activité tumorale. Actuellement, les traitements par RCMI en deux temps avec complément de dose, et ceux avec complément de dose simultané semblent avoir un avantage certain pour escalader la dose sur un deuxième niveau de dose. Cette approche permet une meilleure distribution de dose, et semble plus efficace d'un point de vue radiobiologique. Cependant, il paraît possible d'aller plus loin en s'adaptant à l'activité tumorale et en créant un troisième niveau de dose sur un volume plus ciblé.

L'idée est donc d'effectuer une forte irradiation d'un volume sphérique (diamètre 1cm au minimum) formant le troisième niveau de dose. Cela constitue la configuration recherchée « *petit volume - forte dose* ».

La dimension minimale du troisième volume dépend à la fois de la résolution spatiale (RS) de l'imagerie grâce à laquelle on obtient l'activité tumorale et des marges à appliquer en radiothérapie ($\approx 5\text{mm}$). Dans notre étude, nous avons utilisé la Tomographie à Emissions de Positons (TEP) dont la résolution spatiale est de 5mm.

Notre travail n'a pas seulement été consacré à l'adaptation de l'irradiation à l'activité tumorale, mais également nous avons étudié la détectabilité de cette activité à l'aide d'appareils de diagnostics comme la TEP.

En effet, cette activité tumorale est obtenue à l'aide de la TEP et/ou de l'Imagerie par Résonance Magnétique spectrale (IRM spectrale). La détermination des limites de discrimination « tissus sains / tissus tumoraux » offertes par ces modalités d'imagerie diagnostique présente un intérêt clinique majeur puisque dans le processus d'interprétation clinique des images, la tâche d'identification et de localisation des lésions est la première étape.

Enfin, l'augmentation de la précision permet d'augmenter les doses. Et cette augmentation de dose demande à son tour une précision accrue. Ainsi, comme les

mouvements du patient et des organes internes sont maîtrisés au niveau de la région Oto-Rhino-Laryngologique (ORL), notre étude s'est concentrée sur les cancers tête et cou. En effet :

- ◆ la RCMi est particulièrement adaptée pour les cancers de cette région. Elle a permis une nette amélioration de la préservation des OAR, notamment des parotides dont la forte irradiation entraînait le premier effet secondaire indésirable, la xérostomie.
- ◆ puisque que nous cherchons à préciser, optimiser la modulation d'intensité avec des doses encore plus importantes sur des volumes encore plus précis et petits, il faut par conséquent limiter les mouvements au maximum. Sinon, le moindre déplacement pourrait entraîner des surdosages ou sous-dosages. C'est pourquoi, notre étude s'est concentrée sur les cancers tête et cou. Le moyen de contention du centre Alexis Vautrin, système thermoformé à cinq points d'attache (Figure 0-1), limite au maximum l'amplitude des mouvements, qui sont inférieurs à 4mm dans 95% des cas [1]. Comparativement à d'autres études sur les systèmes de contentions thermoformées où l'amplitude des mouvements varie de 3mm à 7mm [2, 3], notre système présente une bonne immobilisation du patient.

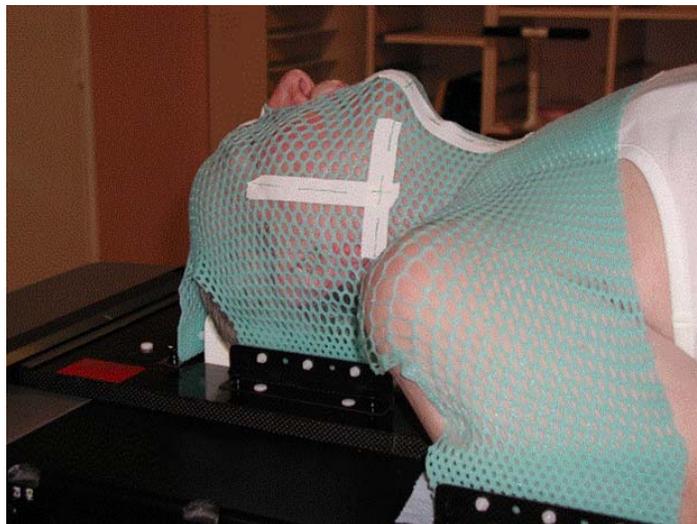


Figure 0-1 : Position du patient pour les traitements par RCMi des cancers tête et cou.

Le premier chapitre de notre étude est entièrement consacré à l'état de l'art relatif à notre sujet d'étude, qui se compose de trois parties principales.

- ◆ Une définition des notions d'hétérogénéités biologiques et de radiobiologie est abordée en même temps que les techniques actuelles pour visualiser ces hétérogénéités biologiques, encore appelées activité tumorale.
- ◆ La deuxième partie de ce premier chapitre traite de la faisabilité de cette irradiation hautement précise, en discutant du choix de l'algorithme d'optimisation du logiciel de dosimétrie.
- ◆ Dans la troisième partie de ce chapitre, nous rapportons des données sur les traitements par RCMI en deux temps avec complément de dose, et ceux avec complément de dose simultané, ainsi que les avantages recensés dans la littérature, d'utiliser une imagerie fonctionnelle pour se conformer aux données biologiques.

De ces trois parties découlent nos trois problématiques, dont la résolution constitue nos trois chapitres « résultats ».

Le chapitre II est intitulé « La détectabilité en médecine nucléaire ». Nous avons quantifié les incertitudes de définition du contour du volume cible en fonction de la taille des lésions, du seuillage appliqué et du contraste. Ceci a été réalisé à l'aide du fantôme spécialement conçu pour satisfaire aux contraintes principales que sont la modification du contraste et de l'activité en temps réel, l'homogénéisation simple au sein du fantôme et la disposition modulable à souhait des sphères de différentes tailles.

Le chapitre III, intitulé « La caractérisation du TPS et l'irradiation adaptée aux hétérogénéités biologiques », met en place la géométrie anatomique et balistique appropriées (localisation de la tumeur, de l'activité tumorale, des OAR par rapport au volume cible, nombre de faisceaux, dose de prescription...) pour réaliser une forte irradiation hautement précise basée sur l'activité tumorale. Cette irradiation hautement précise est-elle possible à l'heure actuelle avec les dispositifs existants (logiciel de dosimétrie et accélérateur linéaire), et sous quelles conditions? Ainsi, nous avons caractérisé le logiciel de dosimétrie portant sur l'influence de divers paramètres (facteur de priorité, lissage, nombre de faisceaux, dose de prescription...) et suivant divers plans de traitement obtenus à partir de deux fantômes virtuels créés.

Enfin, le chapitre IV, intitulé « La mise en place du protocole d'irradiation », traite de l'évaluation de l'impact dosimétrique de notre nouveau protocole d'irradiation demandant au préalable, la vérification de la bonne délivrance de cette irradiation. L'application de ce protocole a été réalisée sur deux cas cliniques afin de dégager l'apport dosimétrique sur ces deux exemples concrets. Et afin de répondre à la problématique de bonne délivrance,

notre méthode est passée par la réalisation de deux fantômes originaux spécialement conçus pour réaliser des CQ en 1D, 2D et 3D. Pour les contrôles en 3D, un matériau en plein essor et prometteur a été utilisé : le gel dosimétrique.

Ces recherches ont été soutenues financièrement par la société Varian Medical Systems France, dans le cadre d'une bourse CIFRE.

CHAPITRE I

L'ETAT DE L'ART

L'idée d'appliquer une distribution de dose inhomogène au volume cible est apparue pour la première fois en 1987 par A. Brahme et A.-K. Agren [4]. Ces derniers ont montré qu'une irradiation plus forte au centre de la tumeur permettait d'obtenir une densité de cellules cancéreuses survivantes largement moins importante avec ce type d'irradiation inhomogène qu'avec une irradiation homogène classique. Depuis, d'autres études ont été menées dans le but de démontrer l'efficacité thérapeutique des distributions de dose inhomogène, notamment des études sur la compréhension des phénomènes radiobiologiques (I-A.2_ p.- 9 -). L'objectif, aujourd'hui, est de rendre possible cette technique d'irradiation inhomogène adaptée aux hétérogénéités biologiques, accédant à la fois, à une augmentation du contrôle local de la tumeur et à une diminution de la probabilité de complications aux OAR (I-A.2.3_ p.- 10 -) ; et ce, grâce à la RCMi.

Dans ce chapitre, sont présentées les notions d'hétérogénéités biologiques et de radiobiologie (I-A_ p.- 7 -), les méthodes d'acquisition d'images dotées de données biologiques (I-A.3_ p.- 12 -), les notions de générations de faisceaux modulés adaptés à une dosimétrie extrêmement précise (I-B_ p.- 26 -), et enfin l'impact des données biologiques sur l'optimisation de la distribution de dose (I-C_ p.- 43 -).

I-A_ LES HETEROGENEITES BIOLOGIQUES

Des études, comme celle de Calabresi [5] ont convergé vers l'idée qu'une tumeur doit être considérée comme une société de cellules, société où l'hétérogénéité serait une conséquence des interactions entre ses cellules.

I-A.1_ DEFINITION

I-A.1.1_ LE CANCER : HETEROGENEITE CELLULAIRE

Le cancer est un ensemble de maladies hétérogènes à plusieurs titres. Il y a d'abord une variété entre les diverses sortes de cancers (selon l'organe touché, selon leur aspect microscopique, etc.), mais aussi entre ceux d'un même type, d'un malade à un autre. Tous peuvent différer par le degré de différenciation, la vitesse d'évolution, l'extension tumorale, la radiosensibilité, etc.... Il y a aussi une diversité au sein d'une même tumeur, les cellules qui la composent ne sont pas toutes cancéreuses, la masse tumorale est aussi constituée de :

- ◆ cellules du stroma (par exemple les vaisseaux de la tumeur) qui n'ont pas les lésions génétiques des cellules tumorales,
- ◆ lymphocytes,
- ◆ certaines cellules normales, ou vestiges du tissu d'origine,
- ◆ substances sécrétées ou de dépôts inertes.

Il y a encore une diversité entre les cellules cancéreuses qui siègent en un même lieu anatomique, selon leur activité :

- ◆ certaines sont au repos,
- ◆ d'autres en activité et à différentes phases du cycle cellulaire,
- ◆ quelques-unes, mal alimentées malgré les nouveaux vaisseaux (néovascularisation) qui accompagnent le développement tumoral, peuvent se nécroser au centre d'une masse volumineuse.

Enfin, malgré leur origine à partir d'une seule cellule mère et leur caractère monoclonal, les cellules d'un même cancer subissent, de façon variable selon les cas, le phénomène de progression tumorale qui fait apparaître des sous populations cellulaires dotées de caractères nouveaux, allant dans le sens d'une plus grande malignité [6].

I-A.1.2_ LA PROGRESSION ET L'HETEROGENEITE TUMORALES

La progression tumorale (passage du Cancer In Situⁱ au cancer envahissant localement puis métastatique) est liée à l'apparition séquentielle dans la tumeur de sous populations cellulaires d'agressivité croissante qui vont se substituer à celles préexistantes. L'accumulation séquentielle de lésions génomiques explique l'émergence régulière de clones possédant un avantage de croissance (potentiel invasif, métastatique, hormono-indépendance, faible sensibilité ou insensibilité aux drogues anti-cancéreuses). Au départ monoclonale, la tumeur est donc hétérogène quand elle émerge cliniquement (Figure I-1).

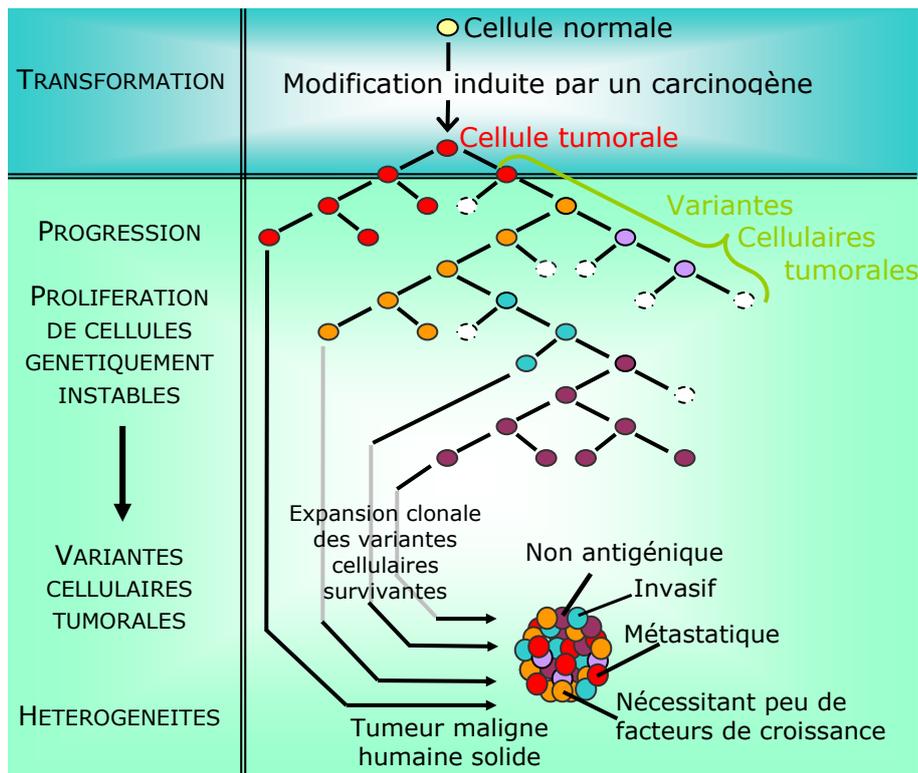


Figure I-1: Notion d'hétérogénéité des populations tumorales :
 On considère qu'un cancer dérive d'une seule cellule "transformée" sous l'action d'agents carcinogènes initiateurs et promoteurs : théorie clonale.
 Cette hétérogénéité reflète l'instabilité génétique des cellules cancéreuses: notion de divergence clonale (apparition de sous populations cellulaires dérivées du clone initial).

Cette hétérogénéité explique en partie la complexité de traitement du cancer et de ses métastases ; puisque les tumeurs, bien que d'origine clonale, deviennent rapidement hétérogènes. Elles évoluent vers une composition en sous populations de cellules avec des potentiels prolifératifs, angiogéniques, invasifs et métastatiques différents. Finalement, l'efficacité de la métastase dépend des multiples interactions des cellules cancéreuses avec l'environnement. La cellule métastatique peut s'adapter et être modifiée par les réponses homéostatiques spécifiques d'un organe.

ⁱ Cancer In Situ : prolifération de cellules épithéliales cancéreuses ne franchissant pas la membrane basale de l'épithélium

I-A.2_ LA RADIOBIOLOGIE : GUIDE PRATIQUE POUR LA RADIOTHERAPIE

Avant les années 30, il a pu être montré qu'une même irradiation n'avait pas le même effet sur la tumeur que sur le tissu sain et que le fractionnement améliorait l'efficacité thérapeutique. Aussi, la destruction complète d'une tumeur par irradiation semble impossible dans la mesure où il est certain qu'avant d'avoir détruit 100% des cellules tumorales, des complications auront été déclenchées au niveau des tissus sains.

Il a donc été nécessaire de dégager une notion de dose optimale accompagnée de la notion d'un risque accepté pour un effet escompté.

I-A.2.1_ LES FACTEURS LIMITANT LA POSSIBILITE DE GUERISON

La radiobiologie définit les facteurs limitant la possibilité de guérir des cancers par la radiothérapie.

- ◆ Le premier facteur est une radiorésistance, dite « intrinsèque », du cancer que plusieurs tests à l'étude cherchent à prédire *in vitro*. Une forte radiorésistance incite à augmenter les doses de radiothérapie, malgré les risques encourus, ou à traiter le malade autrement [7, 8].
- ◆ Un deuxième facteur limitant la guérison par radiothérapie est la cinétique de prolifération tumorale. En utilisant une radiothérapie conventionnelle étalée sur quatre à sept semaines, il est difficile de guérir une tumeur qui prolifère très rapidement. On commence à mesurer avec précision, en laboratoire, le temps de doublement potentiel des cellules cancéreuses. Et la restauration des lésions subléthales s'effectue de façon plus satisfaisante pour les cellules saines que pour les cellules cancéreuses. C'est la raison pour laquelle on fractionne l'irradiation en plusieurs séances afin d'obtenir un effet différentiel maximal entre tissu sain et tissu cancéreux.
- ◆ Un troisième facteur limitant est l'insuffisance d'oxygénation (hypoxie) des cellules cancéreuses. Les cellules mal oxygénées d'une tumeur sont plus résistantes à la radiothérapie que les cellules qui sont bien oxygénées. Les paradigmes possibles consistent à utiliser certaines substances sensibilisant les cellules mal oxygénées ou à faire respirer au malade un air enrichi en oxygène [9, 10].
- ◆ D'autres facteurs, comme le nombre de cellules dites clonogènes (susceptibles de donner naissance à un clone de cellules tumorales), sont à l'étude.

La radiobiologie aide ainsi à adapter la radiothérapie selon la radiosensibilité de chaque sujet et les caractéristiques de chaque cancer [8].

I-A.2.2_ L'EFFET DIFFERENTIEL

L'effet différentiel consiste à détruire une tumeur tout en respectant les tissus sains (objectif de la radiothérapie). Pour l'atteindre deux paramètres doivent être optimisés :

- ◆ la balistique pour délivrer une dose aussi forte que possible à la tumeur et aussi faible que possible aux tissus sains,
- ◆ le facteur temps pour permettre une restauration préférentielle des tissus sains sur la tumeur.

Les doses de tolérance des OAR et la dose de contrôle tumorale doivent être respectées et sont définies avec une précision proche de 5% à 10%, grâce notamment au modèle linéaire quadratique (*Equation I-1*) [11], qui ajuste au mieux les courbes de survie de cellules de mammifères, obtenues en se fondant sur la radiosensibilité des cellules saines ou d'origine tumorale après irradiation. En se basant sur ce modèle, le taux de survie cellulaireⁱⁱ d'un tissu soumis à une dose totale D en n séances de d gray ($D = n.d$) vaut

$$S = e^{-(\alpha.D + \beta.D^2)} \quad \text{Équation I-1}$$

avec α et β les paramètres de sensibilité des cellules obtenus à partir des courbes de survie en fonction de la dose.

Si l'objectif est de 60Gy, 55Gy peuvent aboutir à une récurrence locale, 65Gy à une nécrose. La marge de manœuvre entre le succès et l'échec est donc très étroite et nécessite une technique rigoureuse.

I-A.2.3_ LES PROBABILITES DE CONTROLE TUMORAL, DE COMPLICATION AUX TISSUS SAINS ET DOSES EQUIVALENTES UNIFORMES

Bien que de nombreuses recherches aient été menées pour affiner les modèles physiques et radiobiologiques, c'est essentiellement l'expérience clinique d'un siècle de radiothérapie qui prévaut pour estimer la dose nécessaire pour traiter.

Depuis quelques années, sont apparus dans l'évaluation de deux plans de traitement différents, des outils mathématiques:

- ◆ Les probabilités de complication aux tissus sains (NTCP ou Normal Tissue Complication Probability) [12, 13],
- ◆ Les probabilités de contrôle tumoral (TCP ou Tumor Control Probability) [14],
- ◆ Les doses équivalentes uniformes (EUD ou Equivalent Uniform Dose) [15].

Ces derniers paramètres font encore l'objet de débats quant à leur utilisation en routine dans la décision clinique [16]. Même s'ils ne donnent pas de valeurs de probabilités absolues, ils semblent être de bons indicateurs pour comparer de façon pertinente

ⁱⁱ la courbe de survie cellulaire décrit le rapport entre la fraction de cellules survivantes (clonogènes) et la dose absorbée.

plusieurs traitements en réduisant à une seule valeur l'information contenue dans un histogramme dose-volume (HDV).

Dans le cas d'une tumeur, l'objectif est de détruire toutes les cellules clonogènes du tissu, dont la probabilité de survie est liée à la densité de cellules de ce type et bien entendu de la dose délivrée. En appliquant alors la loi des probabilités (et en faisant intervenir des paramètres liés au type de tissu), on obtient pour les paramètres TCP et NTCP des courbes de type sigmoïde (Figure I-2) [11].

A partir de ces données, on comprend l'évidence biologique suivante : plus la dose d'irradiation augmente, plus la probabilité de tuer les cellules souches clonogènes est élevée, se heurtant à la réponse des OAR. Ainsi, la recherche d'un traitement optimal est la recherche d'une dose optimisant ces deux paramètres (courbe rouge de la Figure I-2).

Remarque : l'outil NTCP est développé dans le chapitre III-A.4.4_(p.- 113 -).

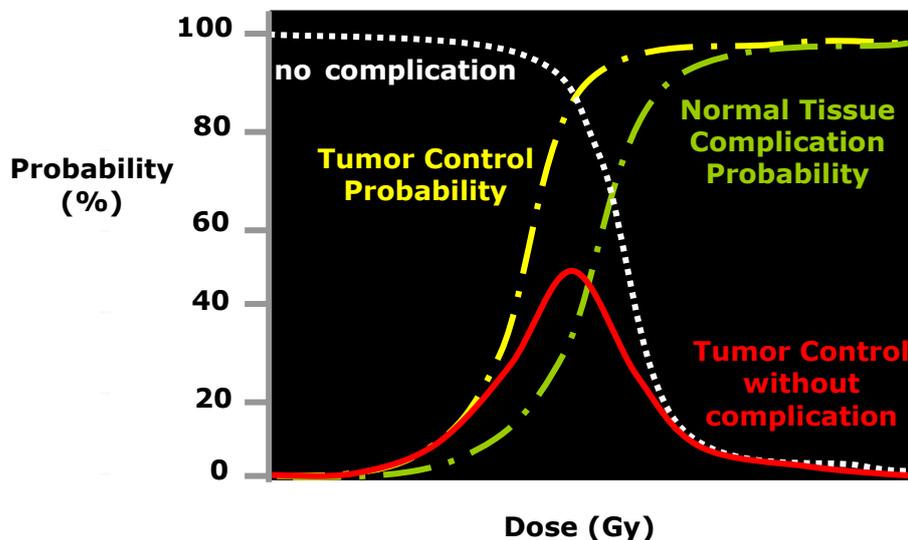


Figure I-2 : représentation de deux courbes de TCP et de NTCP décalées. La courbe blanche représente alors la probabilité de contrôler la tumeur sans complication

Les différents paramètres calculés à partir de l'équation I-1 et des deux notions TCP/NTCP vont caractériser la radiosensibilité et la fraction survivante de 2Gy (la plus fréquemment utilisée). La dose par fraction choisie est donc un compromis optimal entre la dose utile (dose par fraction la plus élevée possible) pour stériliser la tumeur et la dose tolérable pour une bonne réparation des tissus sains (dose la plus faible possible).

La place de critères radiobiologiques va aller en augmentant afin d'optimiser la distribution de dose physique, notamment si celle-ci n'est plus par définition homogène (modulation d'intensité). Pour cela, l'utilisation des modèles de TCP et NTCP reste à valider dans des études cliniques. Ils ne sont pas encore une aide à la prescription mais

uniquement des systèmes en cours d'évaluation dont la validité reposera sur une amélioration de l'index thérapeutique post-radiothérapie à long terme [17]. En conséquence, l'évaluation de distributions de doses inhomogènes est essentielle car, même si une distribution de dose homogène dans le volume cible est, en règle générale, considérée comme préférable, une distribution partiellement inhomogène peut améliorer l'index thérapeutique en diminuant la dose aux OAR.

Par ailleurs, le paramètre EUD permet d'évaluer cette distribution inhomogène, puisqu'il correspond à la dose uniforme équivalente à une distribution de dose inhomogène, donnant le même nombre de clonogènes survivants.

I-A.3_ L'ACQUISITION D'IMAGES DOTEES DE DONNEES BIOLOGIQUES

La qualité d'un plan de traitement est évaluée en estimant la dose délivrée dans la lésion tumorale et dans les OAR, et nécessite donc la reconstruction tridimensionnelle des différentes structures. Ce besoin est rendu possible grâce aux derniers développements des appareils d'imagerie tridimensionnelle, permettant l'acquisition de données de haute résolution, et aux progrès récents de l'informatique, qui autorisent un traitement rapide de ces données.

Ling *et al.* proposent une démonstration mathématique basée sur des données publiées [18]. Ils montrent comment les nouvelles techniques permettent d'améliorer toute la chaîne de traitement et comment la probabilité de contrôle local pourrait être augmentée en diminuant les probabilités d'erreur balistique et d'inéquation de la dose (en absence d'erreur balistique). Ceci peut être obtenu d'une part, par l'apport de la fusion d'images TEP-TDM (Tomographie par Emission de Positons - Tomodensitométrie) qui permet une meilleure définition des volumes cibles tumoraux et, d'autre part, par l'utilisation des nouvelles techniques : RCGI, Radiothérapie guidée par l'image. Même si cette publication est basée sur les cancers pulmonaires non à petites cellules, l'augmentation du contrôle local peut être également augmenté pour les cancers tête et cou. En effet, de nombreuses publications, que nous détaillerons dans le I-C.4.2.a (p.- 51 -), traitent de l'amélioration de la définition du contour avec l'utilisation conjointe d'images anatomique et fonctionnelle.

L'acquisition des images anatomiques est une étape essentielle de la radiothérapie, la qualité des images conditionne l'ensemble du traitement dont le patient bénéficie.

À la fin des années 80, l'intérêt d'associer les différentes modalités apparaît car aucune modalité d'acquisition d'image (Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), TEP et TDM) ne permet d'obtenir l'ensemble des informations permettant une restitution complète de

l'anatomie et des données fonctionnelles. Il est donc important d'associer les informations complémentaires provenant d'images de différentes modalités (Tableau I-3, p.- 23 -), car la question récurrente est la suivante : délivre-t-on « la bonne dose au bon endroit » ?

Ces techniques reposant sur des principes métaboliques et non morphologiques, la mise en évidence par l'imagerie fonctionnelle d'anomalies « spécifiques » a une signification différente et souvent complémentaire aux informations apportées par l'imagerie morphologique classique. Les cinq principales techniques évaluées sont la TDM, l'IRM, l'IRM fonctionnelle (IRMf), la spectroscopie de résonance magnétique (SRM) et la TEP. Ainsi, nous nous intéressons ici aux techniques radiologiques qui sont au stade d'application clinique et pourraient être implémentées à court terme dans le suivi oncologique des patients.

Ces différentes modalités doivent être intégrées, par fusion d'image, sur l'image scanner, qui est utilisée par le système de planification de traitement (ou TPS : Traitement Planning System).

Par ailleurs, le nombre croissant de publications traitant du recalage dans la littérature rend compte à la fois de l'intérêt porté par les différents spécialistes (radiothérapie, neurochirurgie, traumatologie...) qui sont confrontés quotidiennement à la manipulation d'un grand nombre d'images, et des difficultés à résoudre lors de cette opération. La pertinence des informations combinées proposées dépend de la précision, voire du succès, de la méthode mise en oeuvre.

I-A.3.1_ IMAGERIE ANATOMIQUE: LE TOMODENSITOMETRE

Pour des raisons techniques et logistiques, le TDM est devenu la modalité de formation d'image diagnostique de référence. Egalement, il s'agit de la technique d'imagerie la plus ancienne et la plus répandue.

L'image scanner restitue fidèlement la réalité anatomique, fait indispensable. Elle donne des renseignements concernant la structure des organes : taille, volume, localisation, forme d'une éventuelle lésion. C'est pourquoi, la délimitation des volumes cibles macroscopiques et microscopiques y est réalisée. De plus, le calcul de dose est réalisé obligatoirement sur les images scanner, car seules ces images représentent la densité électronique des tissus examinés.

Remarque : Nous ne détaillerons pas cette technique de référence en radiothérapie, qui est largement détaillée dans de nombreux ouvrages.

I-A.3.2_ IMAGERIE ANATOMIQUE: L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

I-A.3.2.a. Principe de fonctionnement

L'IRM est basée sur la mise en résonance des atomes d'hydrogène des tissus biologiques induite par l'action conjuguée d'un champ magnétique statique intense et d'une onde électromagnétique. L'image est obtenue après traitement informatique du signal de résonance issu de la zone étudiée. Le phénomène de résonance magnétique est conceptualisé en 1946 par Bloch et Purcell mais ce n'est que plus tardivement, dans les années 1980, que sont présentées les premières applications de l'IRM. Non invasive, non irradiante et sans effet secondaire connu, elle est aujourd'hui incontournable en routine clinique pour l'exploration des tissus mous.

I-A.3.2.b. Bases physiques.

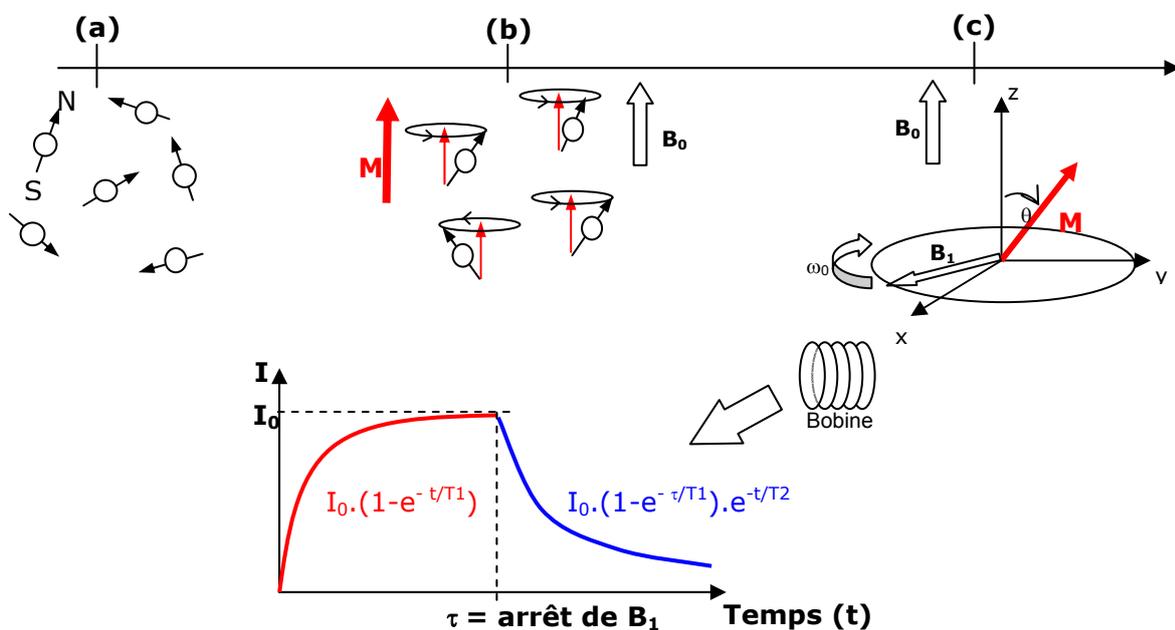


Figure I-3 : Principe de l'IRM. (a) Répartition aléatoire des protons en l'absence de champ magnétique extérieur, l'aimantation résultante est nulle. (b) Orientation et précession des protons sous l'effet du champ magnétique extérieur B_0 conduisant à une aimantation M . (c) Bascule de l'aimantation M sous l'effet d'une onde radiofréquence de champ magnétique B_1 qui crée, au niveau d'une bobine de réception (antenne), un courant induit I .

Les protons du milieu peuvent être comparés à des aimants microscopiques qui sont orientés de manière aléatoire, sous l'effet de l'agitation thermique (Figure I-3(a)) et dont l'aimantation résultante est nulle. En présence d'un champ magnétique extérieur, B_0 , ces aimants s'orientent et se mettent à tourner autour du champ B_0 à la fréquence angulaire ω_0 , appelée fréquence de Larmor. Il en résulte une aimantation résultante M , dont l'intensité est proportionnelle à la densité de protons du milieu (ρ), qui dépend du tissu considéré (Figure I-3(b)). Pour détecter ce moment magnétique on applique, avec la fréquence angulaire de Larmor, une onde radiofréquence de champ magnétique B_1 qui

entraîne une bascule de l'aimantation M par rapport à B_0 d'un angle θ proportionnel à B_1 . Cette aimantation tournante crée, dans une bobine placée orthogonalement au champ B_0 (Figure I-3(c)), un courant induit, I , qui s'établit suivant une constante de temps T_1 appelé temps de relaxation longitudinale. A l'arrêt de cette onde radiofréquence, l'intensité du courant induit disparaît suivant une constante de temps T_2 correspondant au temps de relaxation transversale.

Le courant électrique détecté par l'antenne est le signal de résonance qui est donc fonction des paramètres intrinsèques du tissu analysé: la densité protonique ρ et les temps de relaxation T_1 et T_2 eux mêmes dépendants de l'environnement physico-chimique des protons et notamment de sa viscosité. Suivant la nature du tissu considéré, on observera des différences d'intensité du signal de résonance responsable du contraste sur les images d'IRM.

I-A.3.2.c. Formation de l'image : Imagerie morphologique.

Une image est une représentation virtuelle d'un plan de coupe de l'objet analysé. Elle est formée par une matrice de pixels, dont l'intensité est proportionnelle au signal de résonance issu du plan de coupe analysé.

Le signal de résonance mesuré par l'antenne est la somme de signaux de fréquences variables. Son analyse fréquentielle permet de connaître pour chaque fréquence et donc pour chaque position l'intensité du signal de résonance émise par le pixel (Figure I-4).

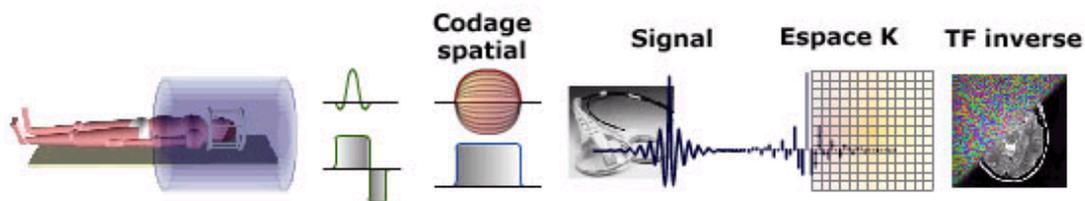


Figure I-4 : Protocole d'acquisition des images d'IRM.

L'image obtenue est une visualisation morphologique dont le contraste est fonction des paramètres d'acquisition de l'image qui sont choisis pour privilégier la visualisation d'un des paramètres intrinsèques tissulaires [19].

Cette information morphologique apporte une aide consistante en termes de diagnostic précoce, de caractérisation des lésions et de définition de l'extension de la maladie. Cependant, la morphologie n'est pas la seule information obtenue par l'IRM. Récemment, de nombreux chercheurs ont exploité la possibilité d'obtenir des informations fonctionnelles.

I-A.3.3_ IMAGERIE FONCTIONNELLE : L'IRM FONCTIONNELLE ET LA SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

Les développements, qui abordent le vaste domaine des imageries fonctionnelles par IRM consistent notamment à imager des déplacements moléculaires employant ou non des produits de contraste et des métabolites [20].

- ◆ Le premier groupe de méthodes considère les différentes formes de transport; le flux (déplacements cohérents de fluides), la diffusion et la perfusion (déplacements incohérents ou aléatoires de fluides), et les processus d'échange (eau intra et extracellulaire). Ces mécanismes de transport sont les éléments cruciaux des processus complexes qui entrent en jeu dans les systèmes vivants. Dans une étude clinique, Dzik-Jurasz *et al.* ont montré que la valeur du coefficient de diffusion avant traitement de carcinomes rectaux (n=14) était inversement corrélée avec le pourcentage de diminution de taille de la tumeur après chimioradiothérapie, permettant ainsi de prédire les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement néoadjuvant [21].
- ◆ Le second groupe fournit l'information à propos de la régulation du métabolisme; c'est le domaine de la Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM). La SRM est une application de l'IRM fournissant une information sur la composition métabolique tissulaire. Les applications ont été très développées dans le domaine de la neurologie, mais cette technique commence à démontrer son intérêt dans un nombre de cancers variés tels que les cancers de la prostate, du colon, du sein, du col utérin, du pancréas, ou de l'œsophage [22-24].

I-A.3.3.a. Principe de la SRM

Les techniques les plus couramment utilisées sont les spectroscopies de proton (^1H) et du phosphore (^{31}P). Cette technique détecte un signal des molécules qui contiennent l'atome ciblé. Selon son environnement moléculaire, le noyau résonnera à des fréquences légèrement différentes, permettant de différencier entre elles les molécules composant le tissu. La spectroscopie n'apporte pas d'information spatiale, elle doit donc être combinée à l'imagerie pour coupler l'information métabolique à l'information morphologique.

I-A.3.3.b. Acquisition et traitement des données

La spectroscopie de proton (^1H) permet de quantifier divers métabolites, telles que la créatine, la phosphocréatine (Cr) et la choline (Cho). Le signal correspondant à des composés lipidiques ($-\text{CH}_2$) peut aussi être détecté. La créatine et la phosphocréatine sont des éléments du métabolisme énergétique. Les composés contenant de la choline sont impliqués dans la synthèse et le métabolisme des membranes cellulaires.

Les tumeurs ont souvent un taux élevé de choline. Chez des patients porteurs d'un cancer de la prostate traité par hormonothérapie, la SRM a permis de mettre en évidence l'appauvrissement métabolique reflétant l'atrophie de la glande sous traitement (Figure I-5) [25]. Cette diminution des métabolites du tissu prostatique est corrélée avec la diminution du PSA (« prostate-specific antigen ») sous traitement. Inversement, la persistance de tissu tumoral, reflétant l'inefficacité du traitement était détectable par une élévation des taux de créatine, alors qu'il n'y avait pas d'anomalie morphologique visible.

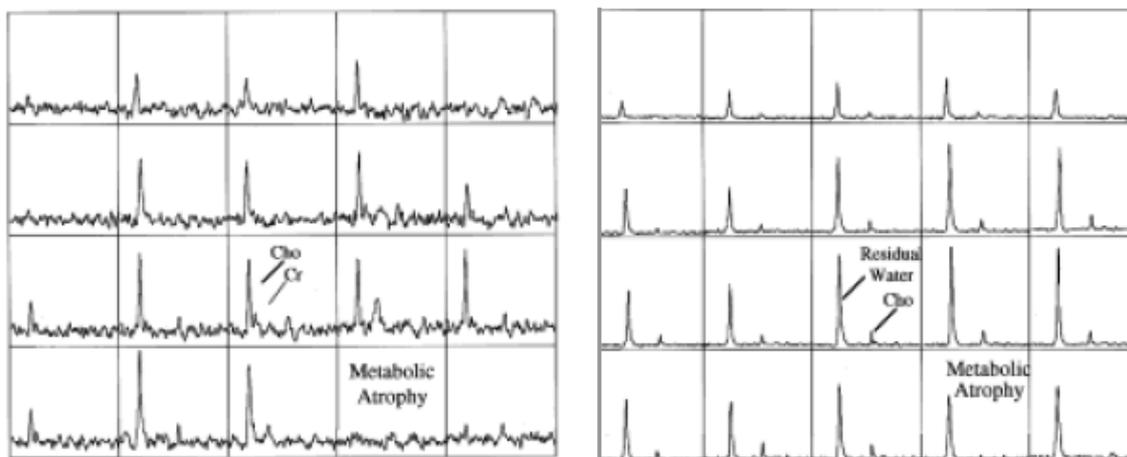


Figure I-5 : Spectroscopies de proton correspondant à une aire de 0,34cm³ de l'image IRM, avec en A, les métabolites et en B, l'eau résiduelle.

- Appauvrissement métabolique reflétant l'atrophie de la glande sous traitement. Cette diminution des métabolites du tissu prostatique est corrélée avec la diminution du PSA sous traitement ($1,92 \pm 1,97$ ng/ml vs. $0,43 \pm 0,70$ ng/ml).
- taux élevé de choline (ratio choline/créatine de 2 à 5) reflétant la persistance tumorale [25].

Payne *et al.* [26] ont montré que pour la localisation de la prostate, l'utilisation complémentaire de la SRM avec l'IRM a permis de mettre en évidence les régions où une escalade de dose était possible [27, 28], permettant de délivrer une dose supérieure à 90Gy sur la région de haut risque de la tumeur, le reste de la tumeur recevant une dose de 70Gy.

L'IRM a donc un rôle majeur dans la détection de l'activité tumorale en plus de la détection de la position de la tumeur. Ce qui permet une meilleure sélection des volumes cibles, une meilleure identification des volumes tumoraux macroscopiques (GTV - Gross Tumor Volume) ou encore des zones pouvant recevoir un complément de dose. Bien que le nombre d'études soit limité, on comprend que la SRM peut avoir un rôle décisif dans le choix du traitement.

L'obtention non invasive d'informations *in vivo* encourage les radiologues et oncologues à utiliser la SRM en recherche et en pratique clinique. Cependant, la principale limitation de la SRM est sa résolution spatiale (taille des voxels = 8mm³ à 10mm³) qui est un

compromis pour avoir un adéquate rapport signal/bruit. Le second inconvénient est qu'il est difficile de distinguer clairement s'il s'agit d'une tumeur bénigne ou maligne [22].

Par ailleurs, tout récemment, aux paramètres accessibles par l'IRM et la SRM sont venues s'ajouter des données fonctionnelles complémentaires telle que la pression en oxygène (pO_2) déterminée in vivo grâce à :

- ◆ la Résonance Paramagnétique Electronique (variante de l'IRM qui étudie la RM du spin électronique) [29],
- ◆ la mesure de $T2^*$ au sein d'images RM,
- ◆ la SRM du ^{19}F .

I-A.3.4_ IMAGERIE FONCTIONNELLE: LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

I-A.3.4.a. Principe de fonctionnement

L'imagerie TEP est une technique d'imagerie diagnostique de médecine nucléaire. Son principe repose sur la détection externe des rayonnements ou photons gamma (γ) issus de la décroissance radioactive de radio-isotopes administrés au patient.

L'intérêt de cette modalité d'imagerie fonctionnelle tient notamment au fait que, dans bien des situations pathologiques, les altérations physiologiques ou biochimiques détectées précèdent l'apparition des lésions morphologiques mises en évidence par d'autres modalités d'imagerie. De surcroît, la mise en place d'une thérapie (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie,... ou combinaison de ces dernières) et le pronostic de la maladie sont directement corrélés au type de cancer, à sa nature histologique, à la condition du sujet, mais également et surtout au stade de la maladie.

La caractérisation de ce stade répond à des critères très précis pour chaque type de cancers : la taille de la tumeur primitive, son extension locorégionale, les ganglions lymphatiques éventuellement envahis et enfin l'existence de métastases à distance. L'examen TEP avec du ^{18}FDG présente une grande capacité à distinguer les tissus tumoraux des tissus sains ou nécrotiques et ainsi participe activement à la définition précise et exacte de ce stade permettant d'assurer une prise en charge optimale du patient : définition de la stratégie thérapeutique, voire modification de la stratégie thérapeutique proposée initialement, et approche pronostique de la maladie.

I-A.3.4.a.i. Les phénomènes de biologie cellulaire : formation des zones d'hyperfixations

La TEP utilise un métabolite cellulaire, le déoxyglucose, lié à un traceur radioactif à demi-vie courte (110mn), produit de cyclotron, le Fluor-18, donnant naissance au $^{18}FluoroDéoxyGlucose$ communément appelé ^{18}FDG . Ainsi l'examen est basé sur le passage transmembranaire du ^{18}FDG et sur son accumulation dans la cellule maligne

(sans y subir de dégradation ultérieure), du fait d'un fonctionnement exagéré de la glycolyse au sein de la cellule tumorale.

Grâce à cette consommation excessive traduisant une hyperfixation ou hyperactivité, on peut détecter, localiser le tissu cancéreux avec la caméra TEP.

Cet examen d'imagerie permet, en conséquence, d'obtenir des images du fonctionnement des organes, des tissus ou des cellules, ainsi que leur activité. C'est la raison pour laquelle, on parle d'examen fonctionnel.

I-A.3.4.a.ii. Les phénomènes physiques permettant l'acquisition d'images

Lorsque l'atome radioactif se désintègre, le positon émis parcourt un trajet de quelques millimètres dans l'organisme avant de se combiner avec un électron (Figure I-6). Les deux particules s'annihilent et donnent naissance à l'émission simultanée de deux photons gamma, d'énergie 511KeV, en ligne droite et dans deux directions opposées.

Cette paire de photons est recueillie par la couronne de détecteurs de la caméra à positons située autour du patient. Les différentes désintégrations provenant du même site sont recoupées au moyen de droites dont l'intersection correspond à la région émettrice (Figure I-6). Cette particularité permet, d'une part, de localiser très précisément le traceur dans l'organisme et, d'autre part, elle fait de l'imagerie par TEP une méthode quantitative.

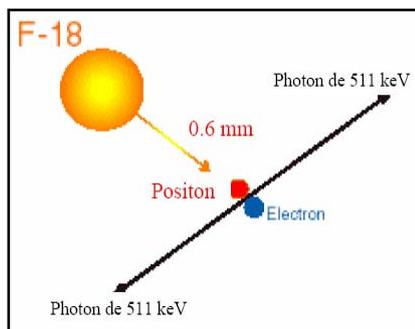
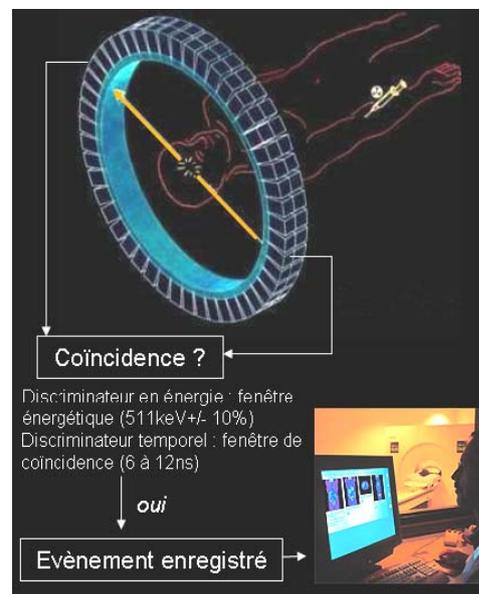


Figure I-6 : A gauche, désintégration de l'atome radioactif en positon, puis annihilation de ce positon avec un électron de l'organisme en deux photons gamma de même énergie (511KeV). A droite, principe de détection en coïncidence.



L'ensemble des données est enregistré, analysé et transformé mathématiquement. Des algorithmes de corrections sont utilisés pour tenir compte des phénomènes de diffusion et d'absorption des rayons gamma par les tissus (atténuation, coïncidences diffusées et aléatoires, effet de volume partiel). En effet, les principales sources de bruit en imagerie

TEP sont d'une part liées aux phénomènes physiques et au bruit statistique, d'autre part liées à la conception même du système de détection [30].

Ces opérations faites, la position du radiotracer au sein d'une "tranche" de quelques millimètres d'épaisseur de l'organe examiné est ainsi reconstruite sur ordinateur. Par combinaison de tranches successives, on peut obtenir des images tridimensionnelles.

(Le principe de détection et l'imagerie tomographique sont décrits dans l'annexe 1).

Sur les consoles dédiées de visualisation des images TEP, des outils de quantification sont à disposition de l'observateur : les valeurs peuvent être éditées en MBq/L ou en une unité relative, le SUV pour Standardized Uptake Value. Cet indice semi quantitatif dont l'utilisation requiert une calibration du système, des méthodes de correction efficaces, et un protocole rigoureux, correspond au rapport entre la concentration radioactive mesurée (ou fixation) et l'activité injectée au patient par kilogramme de poids :

$$SUV = \left(\frac{C_m}{A_i} \right) \times p \quad \text{Équation I-2}$$

Avec C_m la concentration mesurée par la TEP (Bq/L), A_i : activité injectée (Bq), p le poids du patient (en kg). *Le SUV apparaît sans unité.*

Cet indice est très utilisé en routine clinique. Le contraste de la lésion en terme de SUV est souvent sollicité dans la détermination de la malignité d'une lésion ou pas : le seuil de SUV moyen de 2,5 est retenu pour la majorité des localisations. Comme le ^{18}F FDG ne fixe pas de la même façon dans les tissus adipeux et dans les muscles, une perte de poids peut provoquer, pour une même activité injectée avant l'examen, une diminution du SUV, qui, dans le cas d'une thérapie, ne serait pas le reflet d'une diminution de la prolifération cellulaire tumorale. Le contrôle du poids du patient est donc systématique avant chaque examen TEP.

D'autres définitions du SUV tenant compte de la surface corporelle [31] ou du poids sec, présenteraient un intérêt compte tenu du fait que ces autres paramètres sont relativement indépendants du poids, offrant la possibilité d'une meilleure comparaison pour un même patient en cours de traitement ou bien de comparaisons entre patients.

I-A.3.4.b. Détectabilité en imagerie TEP

Cette technique permet une meilleure catégorisation des patients et une thérapeutique plus adaptée. L'avantage des explorations TEP tient au dépistage de l'activité de masses de cellules cancéreuses, qui reflètent d'ailleurs très adéquatement l'activité tumorale. En effet, la détermination des limites de discrimination « tissus sains / tissus tumoraux » offertes par cette modalité d'imagerie diagnostique présente un intérêt clinique majeur

puisque dans le processus d'interprétation clinique des images, la tâche d'identification et de localisation des lésions est la première étape.

Dans la littérature, la détectabilité est souvent assimilée à la détection de lésions, c'est-à-dire à la capacité de constater la présence d'une lésion ; ceci constitue une définition quelque peu généraliste. En toute rigueur, la détectabilité est la capacité à distinguer la plus petite lésion possible à bas contraste pour un niveau de bruit donné dans l'image et par définition, son expression est donc directement fonction du bruit, de la taille de la lésion observée et du contraste.

Par ailleurs, la signification biologique d'une hyperfixation est complexe. D'une part, elle s'explique par une structure hypermétabolique (tumorale ou non). D'autre part, il existe pour certaines tumeurs une corrélation entre le taux de fixation du ^{18}F FDG et:

- ◆ le grade histologique/différentiation : liposarcomes, sarcomes osseux et des tissus mous, cancers du sein, cancers ORL, gliomes, cancer pulmonaire non à petites cellules.
- ◆ l'activité proliférative : lymphomes, cancers ORL, cancer pulmonaire non à petites cellules.

De plus, les facteurs influençant la fixation du ^{18}F FDG, soit la détectabilité, sont nombreux et complexes et peuvent être classés en deux catégories (Tableau I-1).

Tableau I-1 : Facteurs biologiques et matériels influençant la détectabilité.

| | |
|---------------------------------|--|
| Facteurs « biologiques » | <ul style="list-style-type: none">◆ La glycémie: une hyperglycémie entraîne une hypofixation◆ La vascularisation: une hypovascularisation est synonyme d'hypofixation◆ L'hypoxie a pour conséquence une hyperfixation (stimulation de la glycolyse)◆ La présence de cellules inflammatoires: tissus de granulation, macrophages donnent des hyperfixations non spécifiques◆ Les médications comme les facteurs de croissances ou l'insuline◆ Le poids et les mouvements physiologiques du patient◆ L'observateur (sensibilité au contraste, variabilité intra- et inter-observateur) |
| Facteurs matériels | <ul style="list-style-type: none">◆ L'image (contraste, rapport signal sur bruit (SNR), résolution spatiale (RS))◆ L'acquisition (modes TEP-2D ou 3D, activité injectée)◆ L'algorithme de reconstruction et corrections appliquées |

Ainsi des risques d'erreurs diagnostiques existent (Tableau I-2), entraînant une mauvaise interprétation des images. Le ^{18}F FDG présente quelques limitations dans les petites lésions

difficiles à différencier du tissu normal à partir de l'élévation du métabolisme et en raison de l'activité inflammatoire non tumorale que peut capter ce radiopharmaceutique. En conséquence, il existe des faux positifs liés à des processus infectieux ou inflammatoires, puisque la fixation du ^{18}F FDG n'est pas spécifique de la malignité.

Ces risques se regroupent en deux catégories :

Tableau I-2 : Causes des risques d'erreurs diagnostiques

| | |
|--------------------------------|--|
| Risque de faux positif: | <ul style="list-style-type: none">◆ Activités physiologiques (urinaires, musculaires, digestives)◆ Hypermétabolisme non spécifique: infections, inflammations, tumeurs bénignes, fractures...◆ Facteurs de croissance: hyperactivité splénique et médullaire |
| Risque de faux négatif: | <ul style="list-style-type: none">◆ Lésion hypermétabolique de taille < à 2 fois la résolution spatiale de la caméra TEP,◆ Diabète, hyperglycémie au moment de l'injection,◆ Certaines tumeurs et certains types histologiques |

Cette détectabilité s'accompagne de la définition des contours tumoraux en TEP. L'objectif est de permettre la délimitation de l'activité tumorale grâce à une méthode de seuillage adaptatif.

La méthode de seuillage proposée par Erdi *et al.* permet d'obtenir la meilleure adéquation entre les seuils optimaux et les courbes d'ajustement [32]. Son inconvénient majeur réside dans sa dépendance vis-à-vis de deux paramètres, les volumes et les contrastes réels.

L'ajustement proposé par Daisne *et al.* conduit à une corrélation plus faible, mais la détermination du seuil est fonction du seul contraste mesuré et ne nécessite pas de processus itératif. Cette méthode est basée sur la définition d'un seuil défini comme une fraction de la valeur maximale du ou des pixels de la lésion [33].

Black *et al.* proposent une méthode qui présente l'avantage d'une dépendance simple (linéaire) du seuil à un seul paramètre (SUV moyen). Par contre, c'est nécessairement un processus itératif, puisqu'une région d'intérêt doit d'abord être définie pour calculer le SUV moyen et ce SUV dépend de la taille de cette région.

I-A.3.5_ TABLEAU RECAPITULATIF

Le tableau suivant résume les avantages et les inconvénients de chaque technique d'imagerie.

Tableau I-3: Avantages et inconvénients des différentes modalités en radiothérapie

| TDM | IRM | IRMf | SRM | TEP |
|---|--|--|--|---|
| [34, 35] | | | [36-38] | [34, 35] |
| DEFINITION | | | | |
| Imagerie anatomique | Imagerie anatomique | Imagerie fonctionnelle | Imagerie fonctionnelle | Imagerie fonctionnelle |
| Fournit une carte anatomique avec effet de masque osseux | Fournit une carte anatomique et chimique avec transparence du squelette | Fournit une carte de la distribution anatomique des variations du débit sanguin | Fournit une carte de la régulation du métabolisme | Fournit une carte de l'activité fonctionnelle des cellules |
| CARACTERISTIQUE EXPLORÉE | | | | |
| Anatomie | | Cellularité tumorale | Composition moléculaire | Métabolisme glucosé |
| AVANTAGES | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Géométrie conservée ▪ Largement disponible ▪ Information sur la densité électronique ▪ Vitesse d'acquisition ▪ Interface avec la console de dosimétrie ▪ RS = 50µm à 1mm | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contraste de l'encéphale élevé ▪ Meilleure visualisation des tissus mous qu'avec le CT ▪ Séquences multiples ▪ Acquisition possible dans différents plans ▪ RS= 50µm à 1mm | <ul style="list-style-type: none"> ▪ RS acceptable (1 à 2mm) ▪ Acquisition rapide (cf. IRM) ▪ Amélioration du gradient efficacité/toxicité ▪ Différentiation œdème réactionnel/tumoral[39] | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acquisition rapide à la suite de l'IRM ▪ Amélioration du gradient efficacité/toxicité ▪ amélioration du rapport signal à bruit ▪ Durée d'observation non limitée | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Visualisation du volume tumorale biologique (= activité tumorale) ▪ Grande valeur diagnostic |
| INCONVENIENTS | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contraste faible entre structures de densité proches (muscles et tumeurs) ▪ Interpolation (scanner spiralé) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Déplacement chimique ▪ Déformation géométrique en bordure de champ (peau, os...) ▪ Inhomogénéité du champ ▪ Pas d'information sur la densité électronique | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avantages à confirmer par des études prospectives ▪ Technique peu testée | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avantages à confirmer par des études prospectives ▪ Résolution insuffisante (Taille voxel = 1cc) ▪ Compromis entre spécificité et sensibilité pour le seuillage ▪ très faible sensibilité et complexité de mise en oeuvre des mesures | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faible définition liée à la technique ▪ RS de 5mm, contours imprécis, difficultés dans le recalage automatique ▪ Aucune information précise pour la définition de contour |

I-A.4_ PROBLEMATIQUE I : LA DETECTABILITE ET L'ACQUISITION DE L'ACTIVITE TUMORALE DANS LE BUT D'AUGMENTER L'INDEX THERAPEUTIQUE

Se baser sur les données fonctionnelles paraît le nouveau moyen d'améliorer l'index thérapeutique. Parmi les différentes techniques d'imagerie fonctionnelles présentées, nous avons retenu l'imagerie TEP pour plusieurs raisons :

- ◆ La visualisation du volume tumorale biologique (= activité tumorale),
- ◆ L'ensemble des études réalisées dans le domaine des données biologiques utilise cette imagerie,
- ◆ Sa forte sensibilité,
- ◆ L'accessibilité de cette technique.

Cependant, il faudra tenir compte de ses inconvénients, qui sont une faible RS et le manque d'information précise pour la définition du contour, afin de les pallier et permettre une optimisation de la détectabilité en TEP en vue d'irradier fortement un volume limité.

Nous n'avons pas retenu la technique d'IRM du fait de son coût et de sa moindre disponibilité. De plus, la technique d'acquisition influence grandement l'intensité de signal, et elle est plus difficilement comparable d'une machine à l'autre et d'un protocole à l'autre. Son développement passera donc par une implication des constructeurs dans la mise en place de protocoles reproductibles et comparables. Cependant, l'utilisation de l'IRM permettrait une stratégie de « one stop shot » comprenant les techniques morphologique, dynamique, de diffusion, et de spectroscopie en un seul examen. Certaines tumeurs se prêteraient particulièrement à cette technique, comme les cancers de la prostate, du rectum, de l'ovaire, du sein ou des parties molles.

En pratique, il est difficile de comparer les travaux concernant la détectabilité, les valeurs numériques présentées diffèrent parfois largement d'une étude à l'autre car elles sont dépendantes des paramètres d'acquisitions, des conditions d'observation des images, du protocole de reconstruction,... Ce qu'il est intéressant de retenir, c'est la tendance générale de l'effet de chacun des paramètres et surtout leur importance relative... Cette étude a été le premier travail effectué en médecine nucléaire.

La détection des lésions est certainement ce qu'il y a de plus facilement contestable dans l'interprétation clinique de la plupart des études en TEP car elle dépend de nombreux paramètres et les études proposées rencontrent toutes diverses difficultés. En effet, on peut constater que la principale entrave à la réalisation des études portant sur la détectabilité des tumeurs en TEP au ^{18}F FDG repose sur la difficulté à obtenir une référence absolue (« gold standard ») quant à la présence ou non de lésion observée dans un but d'évaluation. Notre second travail en médecine nucléaire a été de mettre en place une méthodologie afin de définir les contours tumoraux. Cette méthodologie de seuillage adaptatif est tirée de l'étude de Daisne *et al.* [33].

Comme toutes techniques d'imagerie, l'imagerie TEP-TDM n'est pas une méthode infaillible, puisque de faux positifs sont possibles, essentiellement du fait de pathologies inflammatoires, ainsi que des faux négatifs. Une excellente connaissance du dossier patient est nécessaire. La détection ou le classement rigoureux des anomalies les plus infimes sont fonction de l'expérience de l'opérateur. Il est donc FONDAMENTAL de toujours conserver un sens critique aiguisé, comme avec les autres techniques d'imagerie, et de ne pas oublier que le TEP-TDM n'est pas une "sonde" histologique. Le diagnostic de certitude repose et reposera toujours sur l'analyse anatomopathologique. Mais il est hors de question de faire subir cet examen à tort à des patients, en pathologie pulmonaire par exemple, du fait d'adénopathies médiastinales banalement inflammatoires (silicose par exemple).

I-B_ LA MODULATION D'INTENSITE ET LA GENERATION DE FAISCEAUX MODULES

I-B.1_ LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE

Le développement des techniques d'imagerie (TDM, IRM, TEP...), les progrès informatiques et les avancées technologiques dans le domaine des accélérateurs et des dispositifs de collimation ont permis de réaliser des irradiations de plus en plus conformes aux dimensions du volume cible. C'est ainsi qu'est né le concept de radiothérapie conformationnelle (RC-3D) [40]. En effet, la modulation spatiale s'est perfectionnée dans les années 80 avec cette nouvelle technique. Elle a contribué à la réduction de la morbidité radio-induite, qui a permis la réalisation d'études d'escalades de dose [41-43]. Hanks et Zelefsky ont montré qu'à partir d'un certain seuil existait une élévation du taux de complications, nécessitant une amélioration de la conformation avant d'envisager d'expérimenter des niveaux de dose supérieurs (par exemple, dose supérieure à 80Gy pour les cancers de la prostate) [44, 45].

Si la radiothérapie conformationnelle a permis d'augmenter les doses de 10% à 15% par rapport à celles délivrées en technique conventionnelle, elle connaît cependant des limites [45-47], puisque la dose délivrée par un faisceau en profondeur dépend de l'énergie initiale, de la densité et de l'épaisseur des tissus traversés. Cette technique fait appel à des faisceaux dont la distribution de dose dans un plan perpendiculaire à l'axe du faisceau est uniforme. Pour des configurations où le volume cible possède une concavité entourant un OAR, la RC-3D n'est plus adaptée. Par conséquent, est né la modulation d'intensité (RCMI).



L'utilisation des collimateurs multilames (CML) est actuellement la méthodologie la plus répandue. Il s'agit de dispositifs ajoutés dans la ligne du faisceau et constitués de lames de tungstène pouvant effectuer des mouvements continus et asynchrones et moduler la fluence de photons incidente [48, 49]. Ces caractéristiques mécaniques et dosimétriques, permettent l'allègement de la charge de travail : limitation du nombre de caches plombés confectionnés, réduction des interventions des manipulateurs pour mettre en place les caches, augmentation de la précision et réduction du risque d'erreur de cache [50].

I-B.1.1_ LA MODULATION D'INTENSITE STATIQUE ET DYNAMIQUE

On distingue (Tableau I-4):

- ◆ La RCMI statique suivant le principe du "step-and-shoot", où l'émission de rayons X est interrompue pendant le déplacement des lames du CML.
- ◆ La modulation d'intensité dynamique où le faisceau est émis pendant le déplacement des lames, dont la vitesse définit les paramètres d'intensité.

Tableau I-4 : Avantages et inconvénients des deux techniques de RCMI

| MODULATION D'INTENSITE | | |
|------------------------|--|--|
| | STATIQUE | DYNAMIQUE |
| Avantages | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chaque segment de CML = champ individualisé contrôlable aisément (extrapolation des techniques de RC-3D). ▪ Simplicité de savoir où reprendre le traitement, en cas de panne au cours d'une séance ▪ Possibilité de contrôler le traitement par gammagraphie ou imagerie portale. ▪ Méthode plus simple à mettre en service | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Délivre le niveau d'intensité requis : pour chaque incidence de faisceau, les lames se déplacent à vitesse variable [51]. ▪ Plus fiable pour des dosimétries fortement modulées (sphère ORL) [52]. ▪ Légère amélioration de la couverture du volume cible [52]. ▪ Simplicité de savoir où reprendre le traitement en cas de panne |
| Inconvénients | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Problèmes liés à la subdivision en sous champs: dosimétrie des petits champs, et faible nombre d'UM par sous champ. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nécessité d'une immobilisation parfaite du malade, |

I-B.1.2_ LES PROBLEMES LIES A L'UTILISATION DES CML

Malgré cette approche séduisante, l'utilisation de CML n'est pas sans poser quelques problèmes mécaniques et dosimétriques.

La transmission du faisceau, qui n'a que peu d'influence sur des irradiations statiques, devient importante pour des irradiations dynamiques car les lames peuvent se trouver dans le champ d'irradiation pendant un temps assez long. La dose mesurée sous les lames dans de telles configurations peut donc être importante. Les caractéristiques géométriques de certaines lames dont le bout est arrondi (CLM de Varian) induisent aussi une transmission non nulle même quand celles-ci sont fermées. L'influence de ces paramètres sur la mesure est telle qu'il est essentiel de tenir compte de ces phénomènes

lors des irradiations dynamiques, pour éviter des différences importantes entre les distributions de dose calculées par le système dosimétriques et celles mesurées.

D'autres caractéristiques des lames ont été étudiées. La synchronisation des lames, qui peut créer des sous-dosages dans les distributions de dose (effet « tongue and groove »), la prise en compte de la pénombre, le débit de fluence et la normalisation du temps d'irradiation, sont autant de phénomènes qui ont fait l'objet d'études spécifiques [48, 53].

Pour conformer la dose aux volumes délimités et obtenir la distribution de dose voulue suivant la prescription de dose et les contraintes appliquées aux tissus sains, entre en jeu le logiciel de planification des doses. Dans les paragraphes suivants, nous allons détailler ce logiciel et présenter un ensemble d'algorithmes d'optimisation permettant d'atteindre la distribution de dose désirée.

I-B.2_ LA PLANIFICATION INVERSE

I-B.2.1_ LA PROBLEMATIQUE DE LA PLANIFICATION INVERSE

L'utilisation de faisceaux modulés en intensité a été initialement proposée par Brahme *et al.* [54] et davantage développée par Cormack [55, 56]. Ils ont utilisé des méthodes analytiques afin de calculer la distribution de fluence incidente nécessaire pour délivrer la distribution de dose prescrite, en d'autres termes afin d'obtenir les faisceaux modulés qui donneront une distribution se rapprochant le plus possible de la distribution de dose idéale (ce problème est connu sous le nom de "problème inverse"). La forme idéale des faisceaux est obtenue par une projection suivant l'axe des faisceaux des densités en donnant une dose modulée plus importante dans les directions qui minimisent l'irradiation des tissus sains, c'est-à-dire qui passent préférentiellement par le volume cible. Ce concept de projection, analogue au processus de reconstruction des images en tomographie, a ensuite été repris par Bortfeld [57]. Puis les recherches se sont consacrées à des techniques de résolution numérique, abordant pour la plupart le problème de l'optimisation des paramètres d'irradiation par l'utilisation de critères physiques et biologiques.

La dosimétrie inverse est une procédure de dosimétrie prévisionnelle dont le point de départ est fondé sur les objectifs cliniques imposés par le radiothérapeute (dose à la tumeur et aux OAR), l'ordinateur calculant les paramètres de l'irradiation nécessaires pour parvenir à ces objectifs, d'où son appellation de dosimétrie inverse (Figure I-7_B).

Dans la dosimétrie prévisionnelle classique, la dose à la tumeur et aux OAR représentent l'objectif final et non le point de départ du plan de traitement (Figure I-7_A) [58].

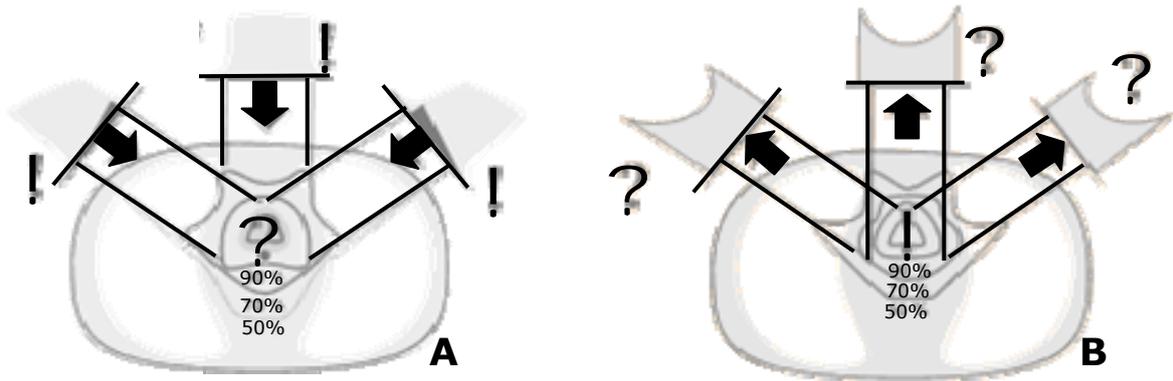


Figure I-7 : A_ Irradiation conventionnelle (faisceaux homogènes et profils d'intensité classiques) Quelle est la dose délivrée à la tumeur avec cette configuration donnée (nombre de faisceaux, angles des faisceaux, caches plombés, nombre d'UM ...) ? B_ Modulation d'intensité : le profil d'intensité de chaque faisceau est adaptée afin de mieux conformer l'irradiation au volume tumoral. Quelle doit être la configuration d'irradiation pour obtenir la répartition de dose voulue à la tumeur ?

Le processus d'optimisation inverse est la première étape de la planification spécifique à la modulation d'intensité. Les étapes précédentes que sont l'acquisition des données anatomiques, la détermination des structures d'intérêts et la mise en place de la balistique sont identiques aux traitements conformationnels standard.

Pour une utilisation clinique de la modulation d'intensité, il est fondamental de savoir comment poser le problème et comment régler les paramètres d'optimisation pour que le plan de traitement soit conforme à ce que l'on souhaite.

Les programmes de planification inverse comprennent généralement un algorithme de calcul de dose associé à une méthode d'optimisation (optimisation sur la modulation d'intensité) [59-61]. A partir d'objectifs dosimétriques et de contraintes d'optimisation, le TPS calcule la modulation de chacun des faisceaux à appliquer pour obtenir la distribution de dose souhaitée. Il construit et minimise une expression mathématique appelée "fonction objectif" que nous détaillerons par la suite.

Idéalement, le système de planification inverse devrait réaliser l'optimisation sur l'ensemble des paramètres de traitement. La plupart des logiciels de planification inverse calculent la modulation d'intensité à appliquer à chacun des faisceaux de manière à obtenir la distribution de dose souhaitée. Mais à cause du temps de calcul très élevé, les systèmes ne réalisent pas, à ce jour, d'optimisation sur l'énergie, le nombre, l'orientation et la géométrie des faisceaux. Ces paramètres sont toujours utilisateurs dépendants et doivent être optimisés manuellement.

Il est essentiel de comprendre que la modulation d'intensité qui induit cette nouvelle méthodologie dite de planification inverse fut un changement radical dans la conception et la réalisation des traitements en radiothérapie. Comme le souligne L. Boyer [62] : *"La modulation d'intensité n'est pas une simple progression des traitements actuels mais un changement radical de notre pratique"*.

I-B.2.2_ LA FONCTION OBJECTIF

Pour calculer la distribution de dose qui doit correspondre à celle prescrite, il est nécessaire de traduire les objectifs dosimétriques (ou cliniques) par une expression mathématique appelée fonction objectif. Sa représentation la plus fréquente est celle d'une expression quadratique traduisant la différence entre la distribution de dose courante et celle prescrite :

$$F_{obj} = \alpha \cdot \sum_{i \in \text{VolumesCibles}} (D_i(x) - D_p)^2 + \beta \cdot \sum_{i \in \text{Organes à risque}} (D_i(x) - D_t)^2$$

Équation I-3

Avec $D_i(x)$ = dose calculée au point i pour l'ensemble des profils modulés x ,
 D_p = dose prescrite aux volumes cibles et D_t = dose tolérée par les OAR.

Le premier terme de cette expression traduit la distribution dans le volume cible et le second la distribution de dose dans les OAR. Lorsque les contraintes ne sont pas respectées une pénalité est introduite. C'est ce que représentent les facteurs α et β .

Pour évaluer le résultat de cette fonction, des critères sont nécessaires, et sont de 2 types : physiques ou biologiques.

La plupart des systèmes sont basés sur des critères physiques. Ces critères ou contraintes d'optimisation se présentent sous la forme de dose minimum (D_{min}) et de dose maximum (D_{max}) à ne pas dépasser pour les volumes cibles et de D_{max} à respecter pour les OAR. En effet, de tels critères s'appliquent principalement aux volumes cibles mais également aux OAR qui présentent une réaction à seuil (la moelle épinière par exemple). Pour les organes qui présentent plutôt des effets de volumes important (les poumons par exemple), des critères sur la relation dose-volume ont été introduits, ils sont de type : « x % du volume ne doit pas recevoir une dose supérieure à y Gy » [61].

Par ailleurs, pour certains auteurs [11, 63-68], l'utilisation des seuls critères physiques ne suffit pas à obtenir des résultats totalement satisfaisants d'un point de vue clinique. L'indication d'une contrainte de type dose-volume ne renseigne pas suffisamment sur les effets biologiques entraînés par l'irradiation. Il a alors été proposé d'utiliser des critères biologiques destinés à quantifier la réussite d'un traitement. Les trois outils

mathématiques précédemment citées (TCP, NTCP, EUD p -10-) permettent de résumer les conséquences biologiques d'une distribution de dose non parfaitement homogène, et basées sur le modèle linéaire quadratique et sur l'observation *a posteriori* des effets des rayonnements sur les tissus [14, 15].

Cependant, comme nous l'avons discuté précédemment, établir des modèles biologiques très précis est à l'étude et reste difficile, c'est pourquoi ce type de critères n'est que très peu utilisé par les systèmes de planification inverse. Les méthodes utilisant les critères biologiques connaissent encore un développement limité principalement à cause du fait que les modèles radiobiologiques ne sont pas parfaitement établis et sont plus souvent utilisés comme moyen de comparaison de plans de traitement [69, 70]. La majorité des systèmes de planification inverse utilise donc des contraintes physiques lors de l'optimisation.

La valeur de la fonction objectif basée sur des critères physiques traduit la qualité du plan de traitement. La recherche du plan optimal est une recherche de la valeur minimale (idéalement nulle) de la fonction objectif. Pour ce faire un algorithme d'optimisation est nécessaire.

I-B.3_ LES ALGORITHMES D'OPTIMISATION

Les algorithmes d'optimisation sont constitués de deux éléments :

- ◆ la fonction objectif qui regroupe les objectifs cliniques à atteindre lors de la planification et qui donne un score numérique au plan obtenu,
- ◆ l'algorithme d'optimisation qui va minimiser cette fonction objectif.

Les algorithmes d'optimisation peuvent se diviser en deux groupes principaux : les méthodes d'inversion (méthodes mathématiques) et les méthodes itératives (déterministes ou stochastiques). Les méthodes d'optimisation utilisées sont généralement de type itératif. Leur choix repose principalement sur le nombre de faisceaux et la nature des contraintes selon qu'elles sont de type dosimétriques ou biologiques. Chacune de ces méthodes est issue d'une association « modélisation / calcul de dose / méthode de détermination des profils », corrélée avec un ensemble de compromis réalisés au cours de toutes les étapes, afin de simplifier le système à résoudre et/ou de réduire les temps de calcul.

Les méthodes d'optimisation itératives sont subdivisées en deux types, les méthodes déterministes et les méthodes stochastiques :

- ◆ Le premier type est un processus dans lequel un antécédent produit toujours le même effet.
- ◆ Le second type est un processus qui, pour un antécédent donné, peut produire plusieurs effets, chacun ayant une probabilité déterminée. Les processus stochastiques font l'objet d'analyse statistique.

I-B.3.1_ LES METHODES DETERMINISTES

Parmi les méthodes déterministes, on peut en distinguer :

- ◆ Les algorithmes de la programmation linéaire tel que l'algorithme du Simplexe qui parcourt le polyèdre convexe formé par les contraintes linéaires du problème en optimisant la fonction de coût (elle aussi linéaire).
- ◆ Les méthodes numériques de gradient qui s'appuient sur la détermination de la dérivée de la fonction de coût ou d'une approximation de la dérivée (par linéarisation) et éventuellement des dérivées successives comme la méthode de Newton (et quasi-Newton).

I-B.3.1.a. L'algorithme du Simplexe

La méthode est déterministe (même si son initialisation peut être aléatoire). L'algorithme du simplexe de George Dantzig est une technique à la fois fondamentale et très populaire pour les problèmes de programmation linéaire. Ainsi, étant donné un ensemble d'inégalités linéaires sur n variables réelles, l'algorithme permet de trouver la solution optimale pour une fonction objectif, qui est elle aussi linéaire.

En termes géométriques, l'ensemble des inégalités linéaires définit un polyèdre dans l'espace à n dimensions et il s'agit de trouver le sommet optimal pour la fonction de coût donnée. Dans la recherche du sommet optimal, l'algorithme du simplexe peut prendre un temps de calcul exponentiel.

Néanmoins, l'algorithme du simplexe est très efficace en pratique et il est implémenté dans tous les solveurs de programmes linéaires, et notamment pour le calcul des déplacements des lames du CML en dynamique.

Pourtant, cet algorithme ne paraît pas le plus efficace pour notre problème de planification inverse, en effet trop de paramètres sont à programmer ce qui rend la tâche extrêmement difficile avec ce type d'algorithme. Cependant, il paraît efficace si le nombre de paramètres en jeu est limité. Par exemple, Yang *et al.* ont utilisé cet algorithme pour optimiser le repositionnement du patient en temps réel dans le cas de traitements stéréotaxiques fractionnés (seul élément pris en compte dans l'algorithme) [71].

Enfin, cet algorithme est à l'état de recherche dans de nombreux centres et notamment au Centre Alexis Vautrin pour l'optimisation de l'angle des faisceaux pour un plan de traitement donné [72].

I-B.3.1.b. La technique du Gradient

La technique de recherche de la solution optimale par méthode du gradient est la plus couramment utilisée en radiothérapie car une de ces principales particularités est sa rapidité d'obtention d'une solution acceptable.

Comme cité précédemment, le processus d'optimisation va chercher à annuler la valeur de la fonction objectif, soit en d'autres termes à rechercher la variable constituée par l'ensemble des faisceaux modulés (regroupés dans la variable x) qui annule sa dérivée :

$$F_{obj}(x) \min \Leftrightarrow \nabla F_{obj}(x) = 0 \quad \text{Équation I-4}$$

Sous sa forme la plus simple, la recherche de x, constitué par les bixels de l'ensemble des faisceaux se fera suivant la relation suivante [73] :

$$x^{k+1} = x^k - a \cdot \nabla F_{obj}(x^k) \quad \text{Équation I-5}$$

où k indique l'itération et a la taille du pas de recherche (variable ou non).

Le gradient de la fonction objectif à l'itération k peut être exprimé sous la forme :

$$\nabla F_{obj}(x^k) = 2 \cdot \left[\alpha \cdot \sum_{i \in Vc} [D_i^k(x) - D_p] + \beta \cdot \sum_{i \in OAR} [D_i^k(x) - D_t] \right] \quad \text{Équation I-6}$$

Le processus itératif par la méthode du gradient est représenté sur la Figure I-8. Le point de départ est x0. Au fur et à mesure des itérations, la valeur de la fonction objectif décroît pour atteindre le minimum à la troisième itération. Lorsque le point de départ est mal situé, l'optimisation peut conduire à un minimum local de la fonction objectif. Le principe même de la recherche de la solution optimale par la technique du gradient empêche le processus de s'extirper de ce minimum local. Par conséquent, le résultat de l'optimisation n'est pas optimal. L'emploi de la recherche par gradient entraîne donc un risque de trouver une solution sous-optimale, il faut alors avoir recours aux méthodes de recherche stochastiques présentées sur la figure suivante et au paragraphe I-B.3.2.a.

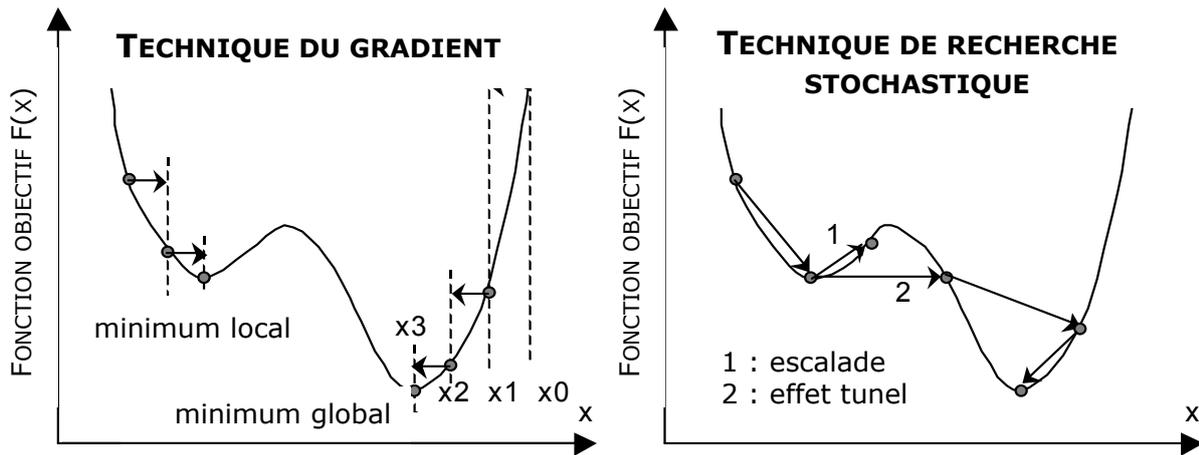


Figure I-8 : Principe des algorithmes d'optimisation par la technique du gradient (à gauche) et par la technique du recuit simulé (à droite). x est la variable à optimiser pour obtenir le minimum de la fonction objectif $F(x)$. En fonction du point de départ de l'optimisation, la technique de gradient peut conduire à un minimum local qui ne correspond pas au plan optimal. Les techniques stochastiques permettent de pouvoir sortir d'un minimum local par effet tunnel ou par escalade.

Une optimisation de cette technique est donc recherchée. Une amélioration significative dans l'investigation de la solution optimale peut être obtenue par l'emploi de méthodes de gradient conjugué [61, 74]. Dans cet algorithme, la direction empruntée pour l'itération suivante tient compte de la direction retenue dans les itérations précédentes. Ainsi, la solution optimale est atteinte beaucoup plus rapidement.

Sachant que les profils modulés obtenus par cette technique sont complexes et peuvent contenir des artéfacts numériques, leur réalisation pratique est parfois difficilement réalisable. Spirou *et al.* [75] ont donc développé une méthodologie permettant de lisser les profils des faisceaux. Ils ont comparé deux techniques : la première consiste à lisser les profils à chaque itération du processus d'optimisation. La seconde méthode consiste à inclure un terme dans la fonction objectif spécifiant le lissage des profils comme si c'était un critère supplémentaire d'optimisation. Les résultats ont montré que la seconde méthode était plus efficace lors de l'optimisation, car elle nécessitait un nombre plus faible d'itérations. En revanche, elle est moins avantageuse pour une irradiation dynamique car elle engendre un temps d'irradiation plus long.

I-B.3.2_ LES METHODES STOCHASTIQUES

Contrairement aux algorithmes déterministes, les algorithmes d'optimisation stochastiques intègrent des mécanismes aléatoires d'exploration de l'espace de recherche. Ces méthodes présentent l'avantage de déterminer l'optimum global, mais la vitesse de convergence est moindre, cependant leur utilisation est plus adaptée en présence de contraintes de type biologiques.

I-B.3.2.a. Le recuit simulé

La méthode de recuit simulé est une méthode de recherche stochastique de la solution optimale, qui a été développée initialement par Metropolis *et al.* (1953), puis appliquée à l'optimisation par Kirkpatrick (1983) ; de nombreuses variantes existent. L'espace des solutions va être parcouru en effectuant des pas de recherche plus ou moins importants (fonction de probabilité) et les solutions trouvées sont conservées avec une probabilité d'autant plus importante qu'elles montrent un gain dans l'optimisation.

Le recuit simulé reproduit la façon dont un système thermique possédant un grand nombre de degrés de liberté atteint un état stable lorsque sa température décroît lentement [76, 77]. L'analogie avec la planification inverse se retrouve dans le fait que l'on va modifier aléatoirement les pondérations de chaque faisceau élémentaire pour atteindre un équilibre stable où la distribution de dose calculée est égale à la distribution de dose prescrite.

L'avantage de cette méthode est qu'elle permet de parcourir l'ensemble de l'espace des solutions et d'éviter de faire stagner le processus d'optimisation dans une zone de minimum local comme pourrait le faire l'optimisation systématique du gradient (Figure I-8) [78]. Cependant, si l'optimisation ne porte que sur les pondérations des faisceaux élémentaires, et non sur le nombre et l'angulation des faisceaux, les minima locaux peuvent être considérés comme proche de la valeur minimum globale et les résultats sont tout à fait satisfaisants [58, 79].

Idéalement, un nombre infini d'itérations est nécessaire pour trouver le minimum absolu. En conséquence, en pratique avec un nombre fini d'itérations, la meilleure solution parmi toutes celles examinées sera retenue. La qualité de cette solution sera d'autant plus proche de la solution optimale que le nombre d'itération sera important ce qui nécessitera des temps de calcul d'autant plus important. Malgré ces inconvénients, la méthode du recuit simulé est employée cliniquement [78, 80-87].

Par exemple, Aubry *et al.* ont implanté un algorithme de planification inverse basé sur le recuit simulé pour permettre l'optimisation simultanée de plusieurs plans de traitement pour un cas donné ayant différentes orientations pour les faisceaux. Ce travail préliminaire montre la faisabilité d'un système de planification inverse multi-objectifs qui optimise l'orientation de faisceaux [84].

I-B.3.2.b. L'algorithme génétique

Cet algorithme est le fruit des recherches de J. Holland et de ses collègues et élèves de l'Université du Michigan dans les années 1960. La nouveauté introduite par ce groupe a été la prise en compte de l'opérateur de crossing over en complément des mutations. Cet

opérateur permet de se rapprocher de l'optimum d'une fonction en combinant les gènes contenus dans les différents individus de la population. Le premier aboutissement de ces recherches fut la publication en 1975 de *Adaptation in Natural and Artificial System*.

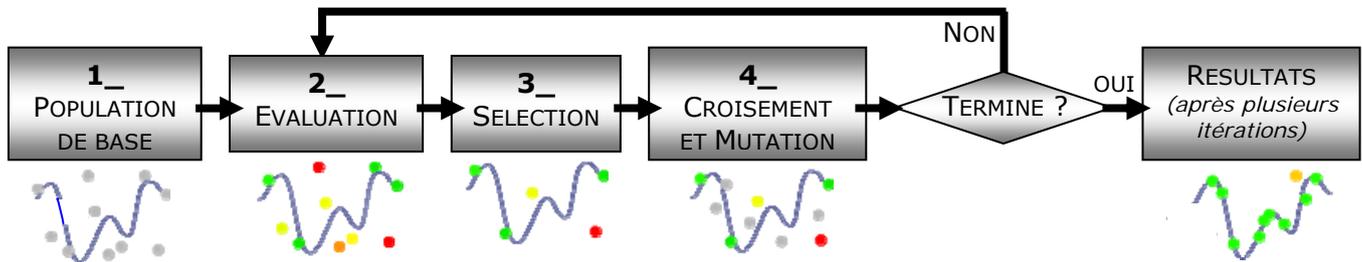


Figure I-9 : Algorithme génétique

Les algorithmes génétiques proposent une technique stochastique alternative au recuit simulé. Ils sont basés sur un processus naturel : l'évolution d'une population par une sélection naturelle [88-90]. Les algorithmes génétiques reprennent donc la théorie de Darwin. La première étape du processus est de créer la population initiale d'individus en affectant de manière aléatoire de 0 à 1 des pondérations relatives de bixels [91]. Ensuite chaque individu est évalué, c'est-à-dire qu'une valeur de « qualité » leur est affectée à partir d'une fonction objectif. Cela permet de classer les individus. Puis s'effectue une sélection d'individus. La quatrième étape du processus est la modification aléatoire de la population ou des individus par chevauchement (croisement de portion d'individus), clonage (duplication des meilleurs individus), mutation (changement de quelques bixels), création de génération spontanée, délétion, décès d'individus (Figure I-9). La génération spontanée d'individus ou la mutation de certains d'entre eux va permettre, notamment en fin d'optimisation, d'assurer une diversité d'individus suffisante afin de permettre une recherche suffisamment large de la solution optimale.

Les algorithmes génétiques ont fait précédemment l'objet d'applications dans le milieu de la radiothérapie, mais non pour la détermination des profils en RCMI.

La première application concernait la détermination de la géométrie et la pondération des faisceaux d'intensité uniforme composant une balistique de traitement [88].

Une autre application concernait l'irradiation de la prostate par implantation de grains radioactifs au sein des tissus à traiter. L'algorithme génétique était mis à contribution dans le cadre du calcul de la répartition spatiale des grains assurant une distribution de dose optimale [92]. Cette application est moins complexe que celle de la radiothérapie à intensité modulée car le nombre de grains est restreint et le calcul de la dose distribuée par ces derniers suit une équation mathématique plus simple.

Dans le but de sélectionner automatiquement l'angle des faisceaux, Hou *et al.* ont ajouté à leur TPS un algorithme génétique pour parvenir à l'objectif recherché. Ainsi, ils ont pu améliorer les plans de traitement par RCMI, par la sélection automatique des angles des faisceaux, dans un temps compatible avec la routine clinique [93].

En conclusion, on peut dire que les algorithmes génétiques ont été utilisés pour la résolution de nombreux problèmes dans divers domaines, et que dans de nombreux cas, les résultats s'avèrent excellents. Les algorithmes génétiques représentent une philosophie de recherche générale, robuste, capable de traiter des problèmes présentant de nombreux optima locaux et des problèmes multicritères. Ils souffrent néanmoins d'une difficulté à aborder des problèmes réels, notamment ceux présentant de nombreuses contraintes, et nécessitent un nombre d'évaluations de la fonction de coût très important.

Il est clair que pour la planification inverse, la recherche de la valeur minimale de la fonction objectif peut aussi être traité par les algorithmes génétiques. Cependant, le problème principal de cet algorithme est qu'il est relativement compliqué, comme l'est la planification inverse. Le codage des algorithmes génétiques appliqués à la radiothérapie semble donc être une tâche très difficile. Il n'est pas simple de savoir comment l'algorithme va converger.

I-B.3.2.c. Les techniques intégrant des données obtenues par Monte-Carlo

Il s'agit d'une méthode itérative de calcul numérique connue sous le nom de Méthode de Monte-Carlo (MC), basée sur la convergence statistique. Le nom Monte-Carlo est relatif à une classe de méthodes mathématiques consistant à observer des nombres aléatoires choisis pour simuler un problème mathématique ou physique et à tirer la solution de la conduite de ces nombres. C'est un processus stochastique numérique qui permet une solution probabiliste d'un problème non probabiliste.

Les deux principales applications de cette technique sont le calcul d'intégrales et l'évaluation de processus stochastiques comme le devenir d'une grande succession d'événements aléatoires (ex : transport de particules). Avec les progrès de l'informatique notamment dans le domaine de la rapidité de réalisation de calculs complexes, les techniques de MC connaissent un développement de plus en plus important. En effet, les simulations MC modélisent le parcours des particules photons et électrons et sont spécialement appropriées pour le calcul de dose en milieu hétérogène.

Laub *et al.* [94] ont développé et implanté un code MC (EGS4) dans le système dosimétrique VOXELPLAN, conciliant la précision du calcul des distributions de dose par Monte-Carlo et les avantages de la modulation d'intensité.

Le calcul de dose a pu être réalisé en utilisant deux approches dans le calcul de dose en RCMI, la méthode basée sur la matrice de fluence et la méthode de « pleine simulation ».

- ◆ La première méthode utilise la matrice de fluence du TPS comme point de départ pour le calcul de dose par MC dans le patient. Cette méthode utilisée depuis quelques années [95, 96] permet aux physiciens de vérifier la distribution de dose dans les régions où l'on rencontre des cavités d'air, des os et tissus mous (ORL, thorax). La faiblesse de cette méthode est que l'on ne peut pas prendre en compte les photons diffusés et les électrons produits par le CML, l'énergie et l'angle d'irradiation.
- ◆ La seconde méthode est une technique adoptée par l'hôpital Royal Marsden et est la méthode la plus rigoureuse pour le calcul de dose par MC. Cependant la faiblesse de cette approche tient du fait que le transport détaillé des particules à travers le CML demande un temps de calcul rédhibitoire.

Enfin, selon Dogan *et al.*, pendant l'optimisation du calcul de dose, un TPS combinant à la fois les propriétés d'un algorithme basé sur le principe de convolution / superposition et d'un second basé sur la méthode de MC permet d'augmenter la précision de calcul et de réaliser ce calcul de dose dans un temps compatible avec la routine clinique ; délai non réalisable à l'heure actuelle avec l'utilisation seul d'un algorithme basé sur un code MC. La précision de calcul est obtenue par la réduction des erreurs de prédiction de dose et de convergence grâce à ce TPS implanté [97].

Si actuellement les algorithmes de calcul par MC sont assez peu utilisés en clinique, en raison du temps important nécessaire pour leur réalisation, cette technique précise et fiable est amenée à se développer fortement dans les années à venir.

I-B.3.3_ SYNTHÈSE DES MÉTHODES ITERATIVES

Les données bibliographiques ne permettent pas d'établir un réel parallèle entre les méthodologies développées par les différentes équipes de recherche car les données sont incomplètes concernant l'adéquation entre distributions de dose souhaitée et calculée, l'exactitude de l'algorithme de calcul de dose ou la robustesse des solutions. De plus, le système à résoudre ne présente pas de caractéristiques rendant plus évidente à priori l'efficacité d'une approche par rapport à une autre.

Cependant, plusieurs équipes utilisent des méthodes de type gradient. Les divers avantages sont convergence rapide si la solution de départ est bien définie et convergence assurée vers un optimum. La possibilité que la solution proposée ne soit qu'un optimum local est le défaut principal. Si c'était le cas, il faudrait remplacer la méthode déterministe par une méthode stochastique qui sait gérer les minimas locaux. Toutefois, diverses études ont montré que du point de vue de la radiothérapie, les

différences entre les diverses solutions optimales ne sont pas conséquentes et qu'il n'est pas déraisonnable de se baser sur un optimum local (Tableau I-5).

Pour toutes ces raisons, il nous est difficile de choisir quel algorithme serait le plus adapté à notre problématique d'irradier fortement un petit volume, en se basant uniquement sur les données bibliographiques, sans tester l'ensemble de ces algorithmes.

Néanmoins, ces algorithmes nécessitent l'utilisation d'une fonction score pertinente, laquelle regroupe les objectifs cliniques et évalue numériquement la qualité d'un plan de traitement. Aussi, une évaluation classique basée sur des critères dosimétriques est très consommatrice de temps. En effet, les matrices de fluence doivent être optimisées pour chaque nouvelle configuration testée. Ainsi afin de générer ces algorithmes, il serait intéressant d'introduire dans un premier temps, une fonction score basée sur des critères géométriques, pour permettre une réduction de l'espace des solutions et un affinement de la balistique. Ces critères géométriques ont pour but de quantifier, pour une orientation donnée de faisceaux, les proportions de volume cible irradiées par rapport aux proportions d'OAR et de tissus sains irradiées. Ensuite, une fonction score basée sur des critères dosimétriques serait utilisée. Ou encore, il nous semble que le meilleur choix en ce qui concerne la méthodologie d'optimisation employée serait une technique hybride associant un schéma stochastique assurant un premier parcours assez large de l'espace de recherche, suivi d'une méthode déterministe qui affinerait la solution déterminée par le premier schéma.

Comme notre objectif n'est pas de créer un nouvel algorithme d'optimisation, nous avons fait le choix d'utiliser pour notre problématique, un algorithme d'optimisation basé sur la méthode du gradient conjugué pour les raisons précitées.

Tableau I-5 : Récapitulatif avantages / inconvénients des différents algorithmes d'optimisation basés sur des méthodes itératives.

| | | AVANTAGES | INCONVENIENTS | |
|------------------------|---|---|--|---|
| METHODES DETERMINISTES | METHODE DU SIMPLEX (méthode d'espace) | + très efficace en pratique + populaire pour les problèmes de programmation linéaire | - lente - risque de minimum local - Difficile à programmer si l'ensemble des paramètres de la planification est pris en compte | → Pas d'application clinique (à l'état de recherche) |
| | GRADIENT CONJUGUE (méthode d'espace) | + Solution acceptable rapidement atteinte + la plus couramment utilisée | - Risque de minimum local suivant le point de départ | → Application en Radiothérapie |
| METHODES STOCHASTIQUES | RECUIT SIMULE (méthode aléatoire) | + Recherche potentielle dans tout l'espace de solution + Pas de risque de minimum local | - Demande un nombre d'itération important (augmentation du temps de calcul) | → Application en Radiothérapie et curiethérapie essentiellement |
| | ALGORITHME GENETIQUE (méthode aléatoire) | + Résultats excellents si parfaitement programmé + Robuste, résout des problèmes présentant des optima locaux et des problèmes multicritères | - Temps de calcul long - Difficile à programmer - Pas de certitude sur la solution finale optimale | → Application en complément d'un algorithme déjà en place |
| | MONTE-CARLO (méthode aléatoire) | + Précise et fiable | - lente | → Application en complément d'un algorithme déjà en place <i>NB: Application en Médecine nucléaire essentiellement</i> |

I-B.3.4_ AUTRES ETUDES SUR LES ALGORITHMES D'OPTIMISATION

D'autres études concernant les algorithmes d'optimisation ont été développées. En voici deux exemples :

- ◆ Une récente étude menée par Dionysiou *et al.* [98], a simulé la croissance d'une tumeur et sa réponse à la radiothérapie. Cela a été réalisé en créant un nouvel algorithme d'optimisation, où rentre en jeu les données biologiques du gène p53, gène influençant la réponse de la tumeur à l'irradiation, en plus des données du modèle linéaire quadratique. Les résultats de cette étude présente une réalité

clinique et peut être utilisé comme un outil pour étudier les aspects biologiques variables du cancer, et également comme support objectif, pratique et reproductible à la décision du radiothérapeute

- ◆ Parmi les algorithmes basés sur une méthode d'apprentissage, il existe les Réseaux de Neurones Artificiels (RNA). Ils utilisent une base de données Entrés/Sorties pour « entraîner » un algorithme à reproduire les associations constatées entre les entrés et les sorties. L'avantage de cette technique réside dans le fait qu'aucune fonction score n'est nécessaire, elle reproduit le raisonnement des experts. De plus, une fois l'apprentissage terminé, la solution optimale sera trouvée plus rapidement qu'avec les algorithmes mathématiques et itératifs précédents. Cependant cette étape d'apprentissage est l'inconvénient majeur de cette méthode. En effet, cela nécessite un nombre de données patients très important, une gamme importante de paramètres d'entrées différents pour une même localisation. Ainsi, il faudrait créer une base de données par localisations (ORL, sein,...) mais se pose alors le problème d'homogénéité des méthodes de traitements d'un centre à l'autre, ce qui conduirait à créer une base de données par centre !

En conclusion, de nombreuses études sont menées pour développer des algorithmes d'optimisation toujours plus performants et précis afin que la distribution de dose calculée soit la plus proche possible de celle initialement prescrite.

I-B.4_ PROBLEMATIQUE II : LE CALCUL DOSIMETRIQUE

D'après nos conclusions sur les algorithmes de calcul de dose, un algorithme basé soit sur la méthode du gradient conjugué ou du recuit simulé paraît pouvoir satisfaire notre objectif : « *forte dose - petit volume* ». Pour des raisons d'ordre pratique, notre choix s'est dirigé vers un algorithme d'optimisation basé sur le gradient conjugué, algorithme disponible dans notre centre. Il s'agit du TPS Eclipse / Helios version 7.3.10 (Varian Medical System, USA).

Notre problématique à ce niveau est de savoir si la RCMI peut rendre possible une irradiation hautement précise dans des zones limitées, tout en améliorant l'index thérapeutique. L'apparition de points chauds est l'inconvénient majeur que nous risquons de rencontrer lors de nos tests. Nous devons pour cela mettre en place une balistique permettant l'irradiation d'un volume cible constitué de trois niveaux de dose basés sur

l'activité tumorale, le volume tumoral et les marges à appliquer pour tenir compte des différents mouvements.

En radiothérapie classique un processus d'optimisation s'appuyant sur une modélisation pertinente conduit généralement à la détermination d'un plan de traitement optimal, car la connaissance du domaine est intuitivement incluse dans la modélisation. A contrario, le degré de liberté induit par la possibilité de moduler l'intensité des faisceaux n'est que peu maîtrisé, et si de prime abord «tout semble devenir réalisable», il s'avère rapidement que les solutions déterminées correspondent certes aux critères posés, mais que toute lacune ou imprécision dans la modélisation du problème à résoudre engendre la détermination d'une solution aberrante du point de vue de la radiothérapie.

En particulier, il convient de remettre en cause le fait que la forme de l'isodose de prescription adopte assez naturellement une géométrie directement liée à l'intersection des faisceaux d'irradiation, ce qui est le cas en radiothérapie classique.

Parallèlement de nouveaux facteurs sont également à prendre en compte dans la phase d'optimisation. En effet, si en radiothérapie classique, la réalisation d'un faisceau d'irradiation est un processus maîtrisé doté de procédures de contrôle, il n'en est pas de même lorsque l'intensité des faisceaux est modulée. La prise en compte des contraintes de réalisation technique des faisceaux est donc primordiale.

I-C_ LA MODULATION D'INTENSITE ET L'IMPACT DES DONNEES BIOLOGIQUES SUR L'OPTIMISATION DE LA DISTRIBUTION DE DOSE

I-C.1_ L'OPTIMISATION DE LA DISTRIBUTION DE DOSE EN RCMI

La RCMI a un objectif de conformation de dose. Et une des localisations très favorable pour les traitements par modulation d'intensité concerne la région tête et cou. Les mouvements internes des organes sont faibles et peuvent être considérés comme négligeables s'il s'agit de cancer de l'oropharynx uniquement (pas de larynx, ni de langue mobile), et dans ce cas, seule l'incertitude de positionnement du patient est à prendre en compte [99].

Pour cette localisation, les OAR comme la moelle épinière et les parotides sont très sensibles à des surdosages qui peuvent entraîner des risques de paralysie ou de xérostomie très handicapants pour les patients. La moelle épinière semble présenter une dose « seuil » de 50Gy et les parotides une dose « seuil » correspondant à une dose moyenne reçue inférieure à 26Gy [100].

Lee *et al.* [101] ont montré le bénéfice clinique d'un traitement par RCMI observé sur 67 patients avec une diminution nette des xérostomies à 24 mois. Plusieurs études comparant la radiothérapie conventionnelle à la modulation d'intensité ont conduit aux mêmes constatations [102-104].

L'équipe de Milan [105] a montré la supériorité de la RCMI par rapport à la RC-3D, en se basant sur un ensemble de données référant au pourcentage de couverture de la cible (dose minimum à la cible, % de dose obtenu par rapport à la dose prescrite pour 90% et 95% du volume considéré (V(90), V(95)), estimation de l'EUD), et sur la distribution de dose au sein des OAR. En effet, pour ce qui est de la couverture du volume cible, V(95) a augmenté de 85% à 93% de la dose prescrite, l'EUD normalisé par rapport à la dose prescrite a augmenté de 0,86 à 0,96, et pour les OAR, la dose moyenne pour les 2/3 du volume des parotides a diminué de 59Gy à 41Gy, pour la moelle épinière, la dose maximale est passée de 40Gy à 30Gy. En conséquence, ces résultats prouvent l'efficacité de la RCMI vis-à-vis de la protection des glandes salivaires, protection quasi impossible en radiothérapie conventionnelle.

I-C.2_ L'IRRADIATION SIMULTANEE DU COMPLEMENT DE DOSE

Les distributions de dose en RCMI peuvent se révéler significativement meilleures en terme de conformation de dose dans le cas où l'irradiation du complément de dose est réalisée en même temps que l'irradiation de la maladie infraclinique ou des régions devant recevoir un premier niveau de dose comme les aires ganglionnaires [106].

Plusieurs stratégies peuvent être adoptées :

- ◆ Une première consiste à garder un fractionnement classique sur les volumes devant recevoir la dose la plus élevée et à diminuer la dose par fraction sur les volumes du premier niveau de dose, c'est la technique dite du « boost intégrée simultanée » (« BIS ») [42]. Le protocole d'irradiation, réalisé en 33 ou 35 séances, consiste en une irradiation à haute dose (70Gy) du volume cible prévisionnel thérapeutique (PTV – planning target volume - thérapeutique) avec une irradiation simultanée de 54 ou 56Gy du premier niveau de dose (PTV prophylactique) (*voir paragraphe suivant*).
- ◆ Une deuxième technique consiste à conserver un fractionnement classique sur les volumes du premier niveau de dose et à augmenter la dose par fraction sur les volumes devant recevoir une dose élevée, c'est la technique de radiothérapie modulée accélérée (« Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy », SMART) [107].
- ◆ Une troisième et récente technique a été mise en place par Lee *et al.* [108]. Le protocole d'irradiation est réalisé en 33 séances, le premier niveau de dose reçoit 54Gy et le second niveau de dose reçoit 70Gy.
- ◆ Une quatrième technique, en cours de recherche et d'évaluation par l'équipe GORTEC, inclut certains patients dans un nouveau protocole intitulé « étude d'escalade de dose par radiothérapie par modulation d'intensité des cancers modérément avancés de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx utilisant la technique de la Surimpression Intégrée ». Ce nouveau protocole est réalisé en 30 séances par la technique du « BIS », le premier niveau de dose (PTV prophylactique) reçoit 55,5Gy et le second niveau de dose (PTV thérapeutique) reçoit soit 69, 72 ou 75Gy.

Le calcul des doses par fraction et des doses totales est effectué sur la base des modèles radiobiologiques. Ces techniques présentent un double avantage : un meilleur contrôle de la distribution de dose et une diminution de la complexité de réalisation des traitements puisque les faisceaux sont identiques sur toute la durée du traitement.

En revanche, les deux premières stratégies de traitement doivent être validées par des études cliniques en terme d'efficacité et de sécurité car les protocoles s'éloignent du fractionnement classique à 2Gy/fraction sur le volume cible. Les deux techniques plus récentes gardent un fractionnement proche du fractionnement classique et paraissent ainsi plus efficaces, puisque l'intérêt du fractionnement à 2Gy/fraction est conservé (compromis optimal entre la dose utile pour stériliser la tumeur et la dose tolérable pour une bonne réparation des tissus sains).

Les deux dernières stratégies étant trop récentes ou en cours d'évaluation, nous avons effectué une étude comparative entre les protocoles d'irradiation RC-3D, RCMI avec complément de dose, et RCMI avec complément de dose simultané (technique du « BIS »).

I-C.3_ COMPARAISON DES TECHNIQUES D'IRRADIATION AVEC COMPLEMENT DE DOSE

I-C.3.1_ LES TROIS TECHNIQUES AVEC COMPLEMENT DE DOSE

Avec la RC-3D, différents niveaux de dose pour chaque volume cible peuvent être fournis en plusieurs phases [109]. Les mêmes doses par fraction sont employées (en général 1,8-2,0Gy) pour tous les volumes cibles. Les tailles de champ sont réduites par étapes pour limiter la dose à la maladie microscopique et subclinique, ainsi que pour protéger les structures critiques. Ce genre d'approche de fractionnement exige la création de différents plans de traitement pour chaque phase de traitement.

Les techniques de fractionnement pour de tels traitements ont été établies en se basant sur la radiobiologie de la tumeur et des tissus sains environnants [110-112], et ces traitements durent de 5 à 7 semaines. Ces arrangements de fractionnement utilisés en RC-3D peuvent également être employés en RCMI.

Par exemple (Figure I-10), l'irradiation du PTV1 (volume comprenant la tumeur, les marges définies par le rapport ICRU n°50 et les volumes ganglionnaires prophylactiques) peut être effectuée par RC-3D ou RCMI, suivi du complément de dose au PTV2 (volume macroscopique tumoral nécessitant une dose élevée) réalisé par RCMI. Cependant, il peut être difficile d'optimiser la phase du complément de dose dans le plan de traitement, lorsqu'une grande partie de la dose a déjà été fournie lors de la première irradiation du PTV1 [109].

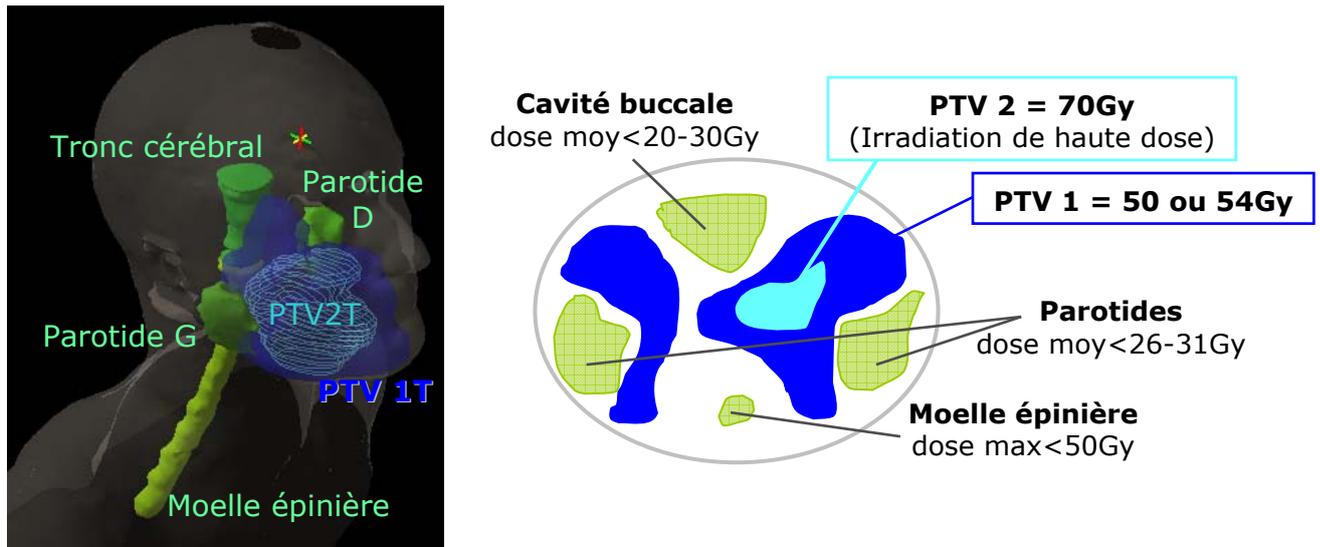


Figure I-10 : Techniques d'irradiation avec complément de dose

Traitement standard en 2 temps :
 1^{ère} phase (RC-3D ou RCMI): 50Gy en **25 fractions** au PTV1
 2^{ème} phase (RCMI): 20Gy en **10 fractions** au PTV2
 Au total 35 fractions, 5 + 2 = 7 semaines

Traitement « Boost intégré simultané » :
 7 semaines, une seule phase (RCMI):
 54 à 56Gy en **35 fractions** au PTV1 et 70Gy
 en **35 fractions** sur PTV2.

Plusieurs auteurs [42, 43, 63, 107, 109, 113] ont suggéré que la RCMI pouvait avoir la capacité de créer des distributions de doses prenant en compte directement le complément de dose, c'est à dire en intégrant simultanément le fractionnement de la zone « boostée » (PTV2) ; ce qui donna naissance à la technique du « Boost intégré simultané » (Figure I-10). Grâce à cette technique, les doses désirées au PTV1 et PTV2 par les champs initiaux et les champs du complément sont fournies avec le même nombre de fractions.

I-C.3.2_ COMPARAISON DES PLANS DE TRAITEMENT

Afin de comparer la technique du « BIS » à la RCMI en deux temps ou encore la RC-3D suivi d'un complément par RCMI, Mohan *et al.* [106] ont employé une formule « isoeffet » basée sur le modèle linéaire quadratique pour évaluer ces diverses stratégies de fractionnement. Ils ont déclaré la présence d'une incertitude considérable dans les approximations faites par ce modèle, et que les données utilisées pour chaque nouvel arrangement de fractionnement doivent être médicalement examinées pour assurer le traitement et sa bonne délivrance. Cette étude a aussi prouvé que la conformité des plans de traitements par « BIS » est fortement supérieure à celle des deux autres techniques. Cette meilleure conformité permet aussi de suggérer que la dose reçue par les tissus sains est inférieure avec la technique « BIS ».

D'après Wu *et al.*, pour le cancer du cavum, la comparaison des trois plans de traitement montre une différence significative des doses délivrées au tronc cérébral, à la moelle et aux parotides. D'un côté, la RCMi présente une meilleure protection aux OAR, en satisfaisant les objectifs cliniques. D'un autre côté, pour la RC-3D, les doses sont légèrement supérieures aux contraintes fixées, sauf pour les parotides où la dose est de 60Gy (Figure I-11) [42].

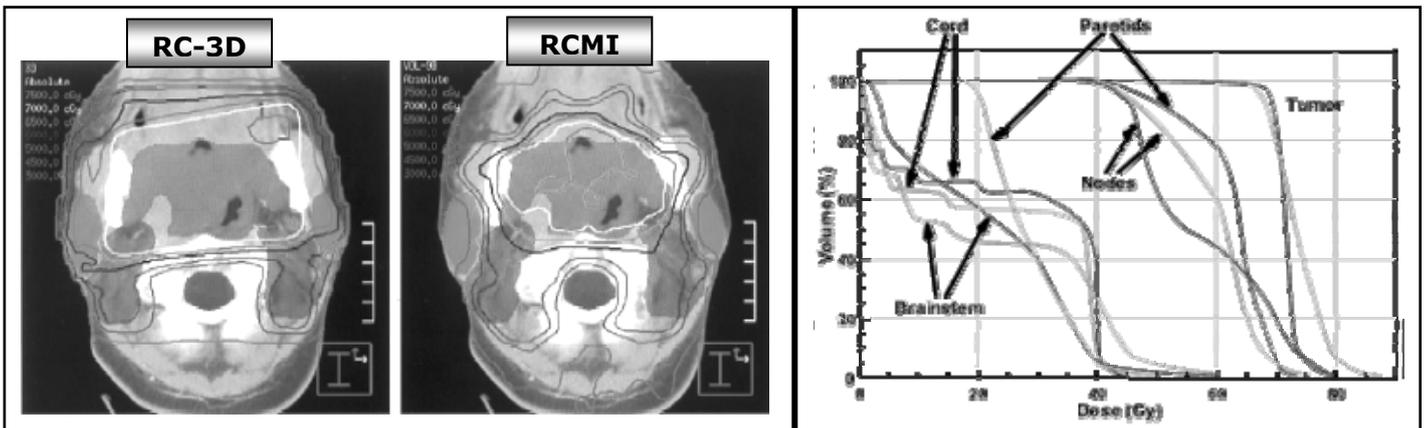


Figure I-11 : Comparaison des isodoses entre traitements RC-3D et RCMi (cancer du Cavum), et HDV correspondant. Fait important : par RCMi 50% des parotides reçoivent moins de 30Gy, par RC-3D le même pourcentage de volume reçoit 60Gy [42].

La technique du « BIS » [42, 114] combine les effets des modulations spatiale, d'intensité et temporelle (Figure I-12):

- ◆ En A figure un traitement associant irradiation par grand champ jusqu'à 50Gy, puis « boost » par RCMi sur la tumeur. Le « boost » apporte aux tissus non tumoraux un supplément de dose de 10Gy.
- ◆ En B (traitement RCMi en deux temps), la Figure I-12 montre que ce protocole permet de réduire le supplément de dose mais ne l'annule pas.
- ◆ En C (« BIS »), il apparaît clairement que ce protocole permet d'éviter toute dispersion de dose non désirée en dehors du volume tumoral. Tous les volumes (tumeur et ganglions) sont irradiés le même nombre de jours ; seule la dose par fraction varie en fonction de la région considérée. La tumeur macroscopique reçoit 71,7Gy (30 fractions de 2,39Gy équivalent biologique de 80Gy), la maladie infraclinique péri-tumorale reçoit 60Gy (30 fractions de 2Gy), et les aires ganglionnaires, irradiées préventivement, reçoivent 54Gy (30 fractions de 1,8Gy). Les parotides reçoivent dans le même temps une dose inférieure à 35Gy sur plus de 50% de leur volume (récupération salivaire satisfaisante).

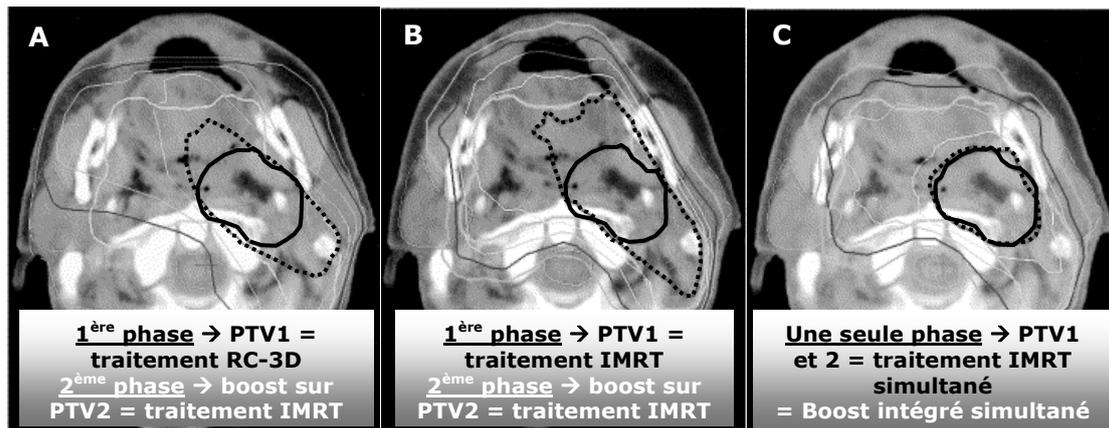


Figure I-12 : Comparaison des méthodes incluant un complément de dose en radiothérapie (cancer du cavum) [42]

Avec la technique « BIS », Hunt *et al.* ont montré lorsque le recouvrement entre le volume de la parotide HL et le PTV était inférieur à 20%, que la protection de l'OAR était quasi parfaite. Si ce recouvrement était plus important, la protection de l'OAR entraînerait une plus faible dose au niveau de ce recouvrement et donc une couverture moins adéquate pour le PTV. La proximité des glandes de la zone à haut risque de la tumeur est associée avec une forte dose moyenne mais n'exclut pas toujours l'objectif dosimétrique d'épargner les OAR. Ainsi, ce recouvrement peut être utilisé comme un outil de prédiction de dose, c'est-à-dire être utilisé en clinique pour estimer la dose aux parotides avant la réalisation du plan de traitement dosimétrique, diminuant ainsi le temps consacré à la dosimétrie et améliorant le traitement du patient [115].

Des raisons biologiques, médicales, et parfois logistiques doivent être considérées pour décider si la technique « BIS » doit être employée ou non plutôt que la RCMI ou la RC-3D en deux temps. Comparée à la RCMI en deux temps, il peut être plus facile d'employer la technique « BIS », puisque le même plan est employé tout au long du traitement. Cependant, cette technique peut entraîner des doses plus élevées par fraction au niveau des OAR proches ou incorporés dans les volumes cibles ($\approx 2,2\text{Gy}/\text{fraction}$) et entraîne des doses faibles au PTV1 ($\approx 1,5\text{Gy}/\text{fraction}$).

Par conséquent, la RCMI en deux temps peut être plus appropriée que la technique « BIS », quand la dose donnée aux tissus sains est le souci principal [109]. De plus, l'emploi du rapport α/β a largement été popularisé par les biologistes, seulement la validité clinique n'a jamais fermement été prouvée, et l'utilisation de ce modèle dans la pratique clinique a besoin d'attention sérieuse.

I-C.3.3_ PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Les perspectives sont multiples, prometteuses et s'exercent à plusieurs niveaux :

- ◆ L'association à la RC-3D de techniques simples de RCMI permet d'obtenir dans de nombreux cas d'anatomie complexe, une distribution de dose satisfaisant un contrôle local de la tumeur amélioré et une probabilité de complications aux OAR et tissus sains avoisinants diminuée.
- ◆ La RCMI obtenue par dosimétrie inverse permet une réduction significative de la dose distribuée aux OAR et en dehors du volume cible. Elles permettent de concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques, et ouvrent un nouveau champ d'investigation pour les protocoles d'escalade dose.

Cependant, l'existence d'un gradient de dose très élevé nécessite une rigueur accrue dans l'immobilisation des patients et une évaluation précise des marges nécessaires autour du volume cible et des OAR pour tenir compte des aléas de repositionnement et du mouvement des organes en cours de traitement.

Désormais une autre stratégie en cours d'étude est envisagée, afin de conformer la dose aux données biologiques. Cette stratégie se base sur la définition d'un volume cible biologique correspondant à l'activité tumorale et obtenu grâce aux différents types d'imagerie.

Ainsi, il semble possible d'aller encore plus loin en s'adaptant aux hétérogénéités biologiques tout en augmentant l'index thérapeutique. Notre stratégie est de créer un troisième niveau de dose basé sur l'activité tumorale et d'appliquer une forte dose.

I-C.4_ LA CONFORMATION DE LA DOSE AUX DONNEES BIOLOGIQUES

I-C.4.1_ DEFINITION D'UN VOLUME CIBLE BIOLOGIQUE

Le concept de GTV, CTV (Clinical Target Volume Clinique ou volume cible anatomoclinique) et PTV, établi par le rapport ICRU n°50, est à l'heure actuelle très bien accepté et largement utilisé en radiothérapie. En général, les images acquises par TDM ou IRM sont utilisées pour permettre le contour des volumes cibles et des OAR. Puis le traitement est réalisé de telle sorte que le PTV reçoive une dose uniforme sur l'ensemble de son volume. Cependant, cette recommandation de dose uniforme délivrée au PTV est de plus en plus discutée par un ensemble d'études traitant de l'escalade de dose au sein du volume cible [4, 17, 63, 116-123]. Effectivement, la suggestion de recourir à une

dose non uniforme sur le PTV, notamment sur les régions présentant une forte activité cellulaire, permettrait d'augmenter le contrôle local.

Si toutefois la RCMi permettait de délivrer des doses non uniformes, c'est-à-dire de délivrer de hautes doses en des volumes infimes de la tumeur, sans majoration de la toxicité, comment sculpter cette dose au sein même de la tumeur ? A cet égard, les images « fonctionnelles » sont essentielles.

Un exemple réel d'emploi des images fonctionnelles pour la planification et la réalisation de traitement est le travail des chercheurs de l'université de Californie, San Francisco. En effet, ils évaluent le gain clinique potentiel d'employer la RCMi, fournissant une distribution de dose non uniforme au PTV, avec une dose plus élevée (que celle prescrite) aux régions spécifiques de la tumeur, c'est-à-dire où la tumeur est active. Ainsi le plan de traitement par RCMi peut être conçu pour optimiser la probabilité de contrôle local de la tumeur. Une telle « sculpture » de la dose est guidée par des images obtenues par :

- ◆ IRM/SRM, employant le taux de choline/citrate comme traceur des zones hypertrophiques de la tumeur, dans le cas de cancer de la prostate (Figure I-13, schéma B) [124, 125].
- ◆ TEP ou IRM pour mettre en évidence les zones hypoxiques de la tumeur (Figure I-13, schéma A) [126, 127].
- ◆ TEP en utilisant d'autres traceurs, comme l'iode-124-iododeoxyuridine ($^{124}\text{IUdR}$), permettant de visualiser la repopulation de la tumeur, pendant un traitement de radiothérapie, afin de pouvoir fournir sélectivement les doses additionnelles à ces régions (Figure I-13, schéma C) [128].

Ainsi, les schémas de la Figure I-13 avancent le concept de "volume cible biologique" ou « biological target volume » (BTV) et projettent un scénario combinant différentes techniques d'imageries octroyant des données biologiques et permettant d'ajuster l'irradiation aux divers volumes établis (PTV, BTV, OAR).

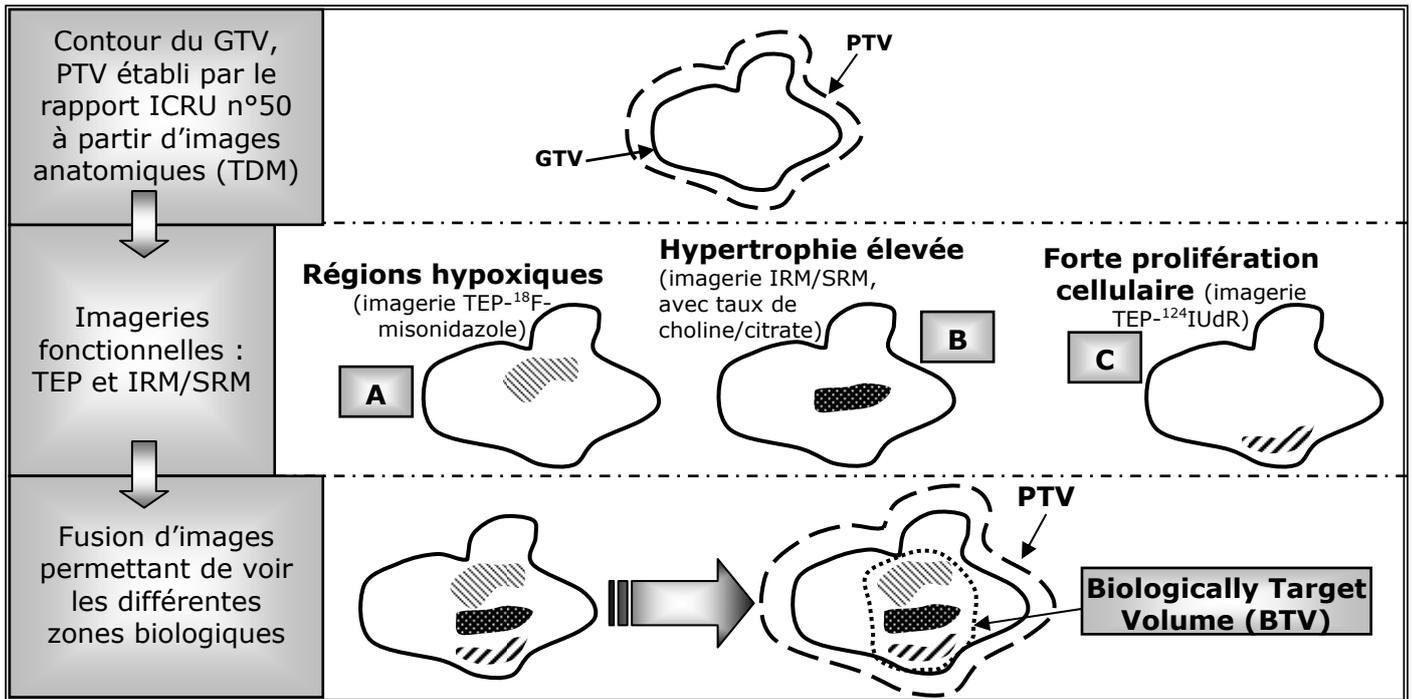


Figure I-13 : Concept de volume cible biologique (BTB *Biological Target Volume*) [118]. Alors qu'actuellement le volume cible est défini par les différents volumes établis par le rapport ICRU n°50, les images fonctionnelles, schématisées ci-dessus, peuvent fournir les informations nécessaires pour définir le BTB, afin d'augmenter la dose au niveau de cette région du volume cible.

Régions hypoxiques (A), et forte prolifération cellulaire (C) mises en évidence par l'imagerie TEP utilisant, respectivement, les traceurs ¹⁸F-misonidazole et ¹²⁴IuDR. Hypertrophie élevée de la tumeur (B) mise en évidence par l'imagerie IRM/SRM, basée sur le taux choline/citrate.

Ainsi, la formation d'images basée sur des données biologiques ouvrent une nouvelle ère, celle d'une distribution de dose basée sur la conformation biologique, et non plus seulement sur la conformation physique. En combinant ces deux approches, l'efficacité de la radiothérapie semble pouvoir être améliorée dans le futur.

I-C.4.2_ LES INTERETS DE L'EMPLOI DES MODALITES TDM ET TEP.

I-C.4.2.a. L'amélioration du contour du volume cible par TEP

Un des avantages de la TEP est dans la délimitation du volume cible. Les résultats de l'étude menée par Paulino *et al.* ont indiqué que pour approximativement 25% des patients, le TEP-GTV (contour du GTV à partir de l'imagerie TEP) de la tumeur est sous-dosé quand le CT-GTV (contour du GTV à partir de l'imagerie CT) est employé pour la planification inverse [129]. D'après cette publication, inclure le TEP-GTV entier dans la région de haute dose améliorerait le contrôle local, selon les cas.

Par ailleurs, la délimitation du TEP-GTV dans la région tête et cou peut être difficile parce que certains secteurs peuvent être avides en ¹⁸FDG, comme les amygdales, la base de langue, les muscles de la mastication, la glande thyroïde, et les glandes parotides. Par conséquent, l'apport des radiothérapeutes est primordial pour indiquer l'endroit et

l'ampleur de la tumeur. Actuellement, ce groupe de recherche emploie la définition de la tumeur primaire obtenue par les 2 CT-GTV et PET-GTV pour déterminer le GTV final de cette étude pour le plan de traitement RCMI [129].

De même, l'étude de Schwartz *et al.* démontre que l'utilisation combinée du TEP et du TDM offre une amélioration de l'identification des nodules cervicaux, par rapport à l'utilisation du TDM seul. Cet avantage est particulièrement important pour les futurs plans de traitement des cancers de la sphère ORL [130].

Heron *et al.* ont montré qu'en simulation, la délimitation des tissus sains à haut risque de récurrence était plus conforme à partir d'images provenant d'une fusion TEP-TDM, qu'à partir d'images TDM [131].

D'autres études [33, 34, 41, 132-134] vont dans le même sens, elles soulignent très largement l'importance d'utiliser les deux modalités TEP et TDM pour effectuer le contour le plus conforme des volumes cibles et des OAR, afin d'améliorer l'index thérapeutique.

I-C.4.2.b. La possibilité d'escalade de dose

Si l'escalade de dose semble nécessaire pour le contrôle local de la tumeur, elle peut être accompagnée de complications aux OAR. La principale complication en ORL est la myélite et la principale séquelle est la xérostomie. La probabilité est prédite par les modèles de NTCP qui postulent que ces complications sont directement liées au pourcentage de tissu sain recevant une dose importante. D'après ces modèles, les parotides sont des organes à la fois moyennement radiosensible ($TD_{50}=46\text{Gy}$) et peu « sériel » ($n=0,7$) [13], c'est-à-dire que de petites fractions du volume peuvent supporter de grandes doses sans que la fonction de l'organe soit dégradée, mais de grandes fractions de volume supportent mal des doses même modérées [13, 135].

Solberg *et al.* ont présumé que l'efficacité de la RCMI peut être accrue en augmentant sélectivement la dose d'irradiation aux zones biologiquement actives vues par TEP. Cette étude a montré qu'en couplant la RCMI et les images TEP-TDM, l'escalade de dose aux régions biologiquement actives dans le volume tumorale était permise [136].

D'après Antoch *et al.*, le principe de la planification par images TEP-TDM pour un traitement par RCMI peut sélectivement viser la maladie, c'est à dire fournir l'intensification de dose selon les zones avides en ^{18}FDG , zones à haut risque [137]. Les résultats de cette étude fournissent la preuve que l'utilisation d'images provenant de plusieurs modalités peut faciliter le traitement RCMI individualisé des cancers tête et cou.

Ceci en intensifiant le traitement aux régions avides en ^{18}F FDG, et étant plus protecteur pour le tissu sain.

Cependant, les protocoles d'irradiation basés sur les images TEP-TDM doivent être pris avec de beaucoup de précautions. Comme nous l'avons dit précédemment, la définition des volumes tumoraux à partir de l'imagerie TEP demande encore de nombreuses recherches dans ce domaine de l'obtention du seuil optimum pour définir ces volumes. L'exactitude de cette stratégie doit être entièrement vérifiée.

I-C.4.3_ L'AMELIORATION DES TRAITEMENTS

Le développement de la radiothérapie vers des techniques plus sophistiquées de traitement telles que la RCMI combinée à des algorithmes d'optimisation et des analyses prédictives, rend souhaitable d'affiner également la description mathématique de la tumeur et des relations dose-réponse du tissu sain. Le but ici est d'utiliser la notion d'hétérogénéité biologique employée pour l'optimisation « biologique » des traitements en radiothérapie, afin de trouver la meilleure technique de modulation, et ce pour chaque patient.

L'étude de Nilsson a permis d'explorer comment des données sur l'hétérogénéité de tumeur, sous forme de distributions de résistance au rayonnement, peuvent être employées à cette fin d'améliorer les traitements. La plupart des tumeurs sont associées à un certain degré d'organisation hétérogène, qui peut influencer leur réponse radiobiologique. Les forts gradients en oxygène et en nutriments sont dus à la vascularisation pauvre de la tumeur, et les variations de l'expression génétique des cellules tumorales provoquent des hétérogénéités de réponse au rayonnement dans la tumeur elle-même. Les patients peuvent également montrer une sensibilité différente à la radiothérapie. Le rapport dose-réponse, correspondant à des distributions complexes, peut être exactement décrit en utilisant les compartiments résistants et sensibles de cellules de tumeurs hétérogènes. Cette méthode complexe et longue à mettre en œuvre pourrait être une contribution importante à l'optimisation rapide de la radiothérapie moderne. Ce rapport permettrait l'optimisation précise de plan de traitements en RCMI pour différents patients, une fois cette méthode validée par des études de recherches [116].

De nombreuses publications [17, 116-122] ont démontré l'avantage de moduler en fonction des hétérogénéités biologiques, technique permettant une escalade de dose en délivrant une distribution de dose non homogène. Cette technique est baptisée BCRT pour Biologically Conformal Radiation Therapy par l'étude menée par Yang et Xing [17].

D'après cette publication, les propriétés biologiques, influençant le traitement par radiothérapie, sont de l'ordre de trois, et caractérisent ainsi les paramètres radiobiologiques : la densité de clonogènes (ρ), la radiosensibilité (α) et le taux de prolifération cellulaire (γ).

A partir de ces éléments, ainsi qu'à partir d'une distribution biologique connue au sein de la tumeur basée sur le modèle linéaire quadratique et les notions de TCP/NTCP, une formule générale a été établit permettant de déterminer la dose désirée pour chaque voxel.

Notons que cette distribution de dose désirée représente le cas idéal sans considération des tolérances dosimétriques à appliquer aux OAR. En réalité, cette distribution de dose ne peut être exactement réalisable. Néanmoins, elle peut servir de dose de prescription pour le TPS et ainsi optimiser le processus d'obtention de la répartition de dose calculée [17].

Cette technique BCRT permet ainsi une amélioration du TCP. Elle intègre les informations biologiques spécifiques à chaque patient et offre l'opportunité d'un traitement individualisé.

Pour réaliser un traitement par BCRT, trois aspects majeurs sont indispensables :

- ◆ Détermination de la distribution des propriétés biologiques de la tumeur et des OAR,
- ◆ Prescription de la distribution de dose désirée dans le TPS,
- ◆ Génération d'une dose non uniforme par le TPS.

Le premier point est réalisable par l'intermédiaire d'imageries, comme celles que nous avons citées (IRM/SRM, TEP,...) [124, 125, 127, 138, 139]. Par exemple, la densité clonogénique dans un cancer malin du gliome peut être obtenue en se basant sur le ratio choline/creatine à travers des images IRM/SRM [140], les tumeurs hypoxiques peuvent être quantifiées en utilisant l'imagerie TEP avec le traceur ^{18}F -misonidazole [126], le taux de prolifération tumorale peut être obtenue en se basant sur le niveau d'activité des voxels sur des images montrant la prolifération de l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN), c'est-à-dire des images TEP avec fluoro-L-thymidine [141].

Mais le développement de ces techniques basées sur une molécule est extrêmement critique pour obtenir une carte de la distribution biologique, indispensable pour le succès de la méthode BCRT. Cette technique est « probable » d'un point de vue théorique, elle présente les fondements, les bases d'une nouvelle stratégie de traitement cliniquement réalisable dans l'avenir. Pour ce faire, cette méthode a besoin des progrès de l'imagerie, de la radiobiologie et surtout a besoin d'être réalisable en clinique.

Cette étude conclue à l'aide de deux exemples cliniques (au niveau de la prostate), que livrer une dose non uniforme peut en général réduire les effets secondaires dus à l'irradiation et représente une voie plus intelligente pour cibler la tumeur. Seulement, un autre problème lié à cette méthode est sa haute précision quand à la zone où est livrée la

forte dose. En d'autres termes, cette technique ne peut être valable que dans des zones du corps où les mouvements internes des organes sont maîtrisés, comme c'est le cas pour la sphère ORL avec le système de contention thermoformé ou encore pour la région pelvienne avec l'aide de la radiothérapie guidée par l'image.

I-C.5_ PROBLEMATIQUE III: L'OPTIMISATION EN RADIOTHERAPIE ET LA FAISABILITE DE L'IRRADIATION

I-C.5.1_ L'OPTIMISATION EN RADIOTHERAPIE

Comme nous l'avons explicité précédemment, le principe de détection de la TEP reposant sur l'évaluation d'un hypermétabolisme glucidique, la taille n'est plus le seul élément pris en compte, l'activité cellulaire de la tumeur et son agressivité sont désormais évaluables. Ainsi, il est possible de conformer la dose à l'activité tumorale et non plus seulement à sa forme. Les doses d'irradiation déposées devront être adaptées à l'activité tumorale, sans excéder la dose de tolérance des tissus sains.

Les données biologiques permettent une amélioration des traitements, en permettant une augmentation de la dose en certains points du volume cible. Cette notion augmente le TCP, et également diminue la probabilité de complication aux OAR (NTCP). Cette avancée semble être prouvée théoriquement aux vues des différentes publications citées. Seulement d'un point de vue pratique, les études sont en cours essentiellement.

Nous allons étudier le problème de la réalisation de ces irradiations de hautes doses dans des volumes infimes, pour donner la possibilité aux radiothérapeutes d'utiliser en clinique cette future forme de traitement. Nous avons fait le choix de mettre en place un protocole d'irradiation basé sur les traitements par RCMI avec complément de dose (technique utilisée au centre Alexis Vautrin), et d'ajouter un troisième niveau de dose, basé sur l'activité tumorale, obtenu par l'imagerie TEP-TDM et d'appliquer une escalade de dose. Notre protocole d'irradiation contient donc trois niveaux de dose, le volume et la dose appliquée au troisième niveau de dose, ainsi que l'impact dosimétrique de ce nouveau protocole constituent notre problématique.

I-C.5.2_ LA FAISABILITE DE L'IRRADIATION

Le second problème de la problématique III est la faisabilité de cette irradiation hautement précise une fois validée par les calculs. En effet, comment produire cette

irradiation hautement précise ? L'accélérateur est-il capable de réaliser l'irradiation recherchée ? Quelles sont les limites physiques de l'accélérateur ?

L'une des difficultés majeure de la RCMI réside dans la difficulté de vérifier et de contrôler la réalisation des faisceaux. Ainsi, pour évaluer la concordance calcul/mesure et valider cette irradiation hautement précise, une série de contrôle qualité a été effectué. Puisque notre but était d'irradier de petits volumes avec de fortes doses, le positionnement était l'un des problèmes majeurs de cette faisabilité. Une autre difficulté était les limites physiques de l'accélérateur.

I-D_ LA PROBLEMATIQUE GENERALE

Sur le schéma suivant nous avons résumé l'ensemble de nos problématiques, constituant les travaux que nous avons réalisés. Ce schéma permet également intégrer nos problématique dans la chaîne complète de traitement que nous voulons caractériser dans le but de parvenir à l'optimisation des traitements par RCMI, par l'intermédiaire des données biologiques.

Le point sur lequel nous voulons insister, hormis nos problématiques largement détaillées dans ce chapitre, est la précision au sein de cette chaîne de traitement. En effet, la précision obtenue dans la définition du traitement n'est effective que si elle a été présente tout au long de la chaîne de traitement : acquisition des données, délinéation des structures, définition des faisceaux, établissement de la dosimétrie et contrôle de la concordance calcul/mesure et du positionnement du patient en position de traitement. L'application de critères de qualité stricts peut seule garantir cette exigence de précision. L'importance de cette exigence doit être soulignée car elle est double : d'une part la finalité de la radiothérapie est le traitement à visée curative d'affections potentiellement létales, et d'autre part, l'irradiation peut entraîner des effets secondaires particulièrement importants.

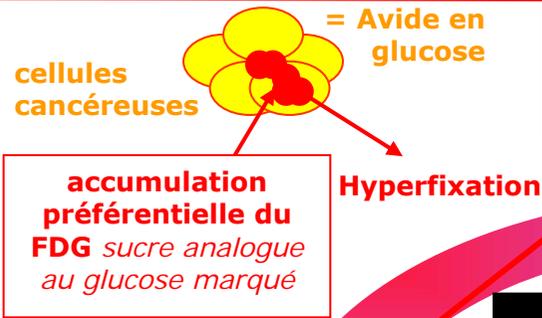
Ainsi des erreurs peuvent être rencontrées à tous les niveaux de cette chaîne :

- ◆ Problème de détectabilité de l'activité tumorale (seuillage opérateur-dépendant) (Chapitre II),
- ◆ Expérience du médecin pour la délinéation des volumes,
- ◆ Exactitude du calcul de dose par le TPS : limitation au niveau de l'algorithme pour tenir compte de tous les paramètres physiques et biologiques, tout en donnant une réponse optimale en un temps compatible avec la clinique (Chapitre III),
- ◆ Choix du protocole d'irradiation (optimisation « biologique »), des contraintes de doses sur les volumes cibles et OAR, choix des paramètres opérateur-dépendant (lissage, facteur de priorité, résolution de calcul, nombre de faisceaux, angles des faisceaux...) (Chapitre III),
- ◆ Exactitude de la dose délivrée par l'accélérateur : limitation physique de la machine, entre en jeu les notions de pénombre, de transmission entre les lames... (Chapitre IV),
- ◆ Positionnement du matériel de mesure pour la validation du protocole (Chapitre IV),
- ◆ Positionnement du patient ainsi que son repositionnement à chaque séance, une fois le protocole validé (confirmation de l'importance d'une immobilisation aussi parfaite que possible et surtout le choix de marges adéquates autour des différents volumes irradiés, pour éviter tout sous- ou surdosages).

MEDECINE NUCLEAIRE

DETECTABILITE

- Possibilité d'accéder à l'activité tumorale
- La taille n'est plus le seul élément pris en compte
- Activité tumorale + agressivité évaluables.



PROBLEMATIQUE I:
Caractérisation de la détectabilité

PROBLEMATIQUE I:
Problème du seuillage pour l'obtention du volume défini par l'imagerie TEP

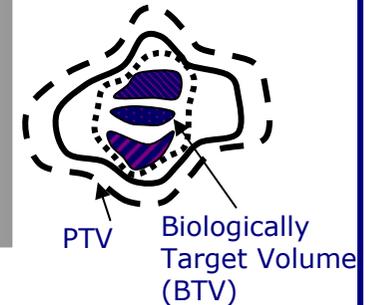
CHAINE COMPLETE DE TRAITEMENT PONCTUEE DE NOS PROBLEMATIQUES SCIENTIFIQUES SUIVANT NOTRE OBJECTIF D'ADAPTER LES DOSES D'IRRADIATION SUR L'ACTIVITE TUMORALE.

RADIOTHERAPIE

DELINEATION

- Permet de contourer un petit volume au sein du volume tumoral
- Apparaît la notion de BTV

PROBLEMATIQUE II:
Recherche de la géométrie nécessaire pour la réalisation du protocole à trois niveaux de dose



IRRADIATION

- Vérification / validation de la dose envoyée et de son emplacement

PROBLEMATIQUE III:
Concordance calcul/mesure et Positionnement

DOSIMETRIE

- Doses d'irradiation déposées adaptées sur l'activité tumorale et non plus seulement sur la géométrie de la tumeur.
- Escalade de dose sans excéder la dose de tolérance des tissus sains (= objectif radiobiologique)
- Augmentation présumée de la dose prescrite dans certaines régions du volume cible

PROBLEMATIQUES II ET III:
La RCMI rend-t-elle possible cette irradiation hautement précise dans des zones limitées? (étude réalisée sur des fantômes virtuels et sur deux cas cliniques)



CHAPITRE II

LA DETECTABILITE

EN MEDECINE NUCLÉAIRE

La délinéation des volumes de radiothérapie à partir des images TEP-TDM est une étape de la chaîne de traitement en radiothérapie qui devient primordiale pour améliorer individuellement les traitements. Dans ce chapitre, nous avons effectué une caractérisation de la TEP et quantifié les incertitudes de délinéation des volumes en fonction de divers paramètres d'acquisition, du contraste et de la taille des lésions à l'aide d'un fantôme original spécialement conçu. Une étude similaire a ensuite été réalisée sur des images cliniques d'un patient souffrant d'un cancer tête et cou et nous avons évalué l'impact dosimétrique sur les plans de traitements.

Ce chapitre est le fruit d'un travail effectué en collaboration avec Fanny Carbillet, physicienne médicale [142].

II-A_ MATRIELS ET METHODE

II-A.1_ LE FANTOME MN CONÇU

Les principales limitations des études de détectabilité repose sur les problèmes :

- ◆ de biais de reconnaissance des images analysées. Les systèmes sont, pour la majorité d'entre eux, de géométrie fixe (exemple : fantôme de Jaszczak).
- ◆ de quantité d'activité présente dans le champ de vue. Par exemple, l'utilisation de ^{22}Na pour le remplissage des sphères et du ^{18}F pour remplir le reste du fantôme permet d'effectuer une succession d'acquisitions pour des contrastes croissants, compte tenu de la décroissance radioactive rapide du ^{22}Na .
- ◆ de positionnement entre chaque patient ou entre chaque série d'acquisition.
- ◆ de distribution inhomogène des lésions dans et entre chaque groupe test dans le cas d'études cliniques.
- ◆ d'erreur de localisation pour les études sur fantôme n'utilisant pas le ^{18}F comme émetteur de positons. En fonction du radio-isotope considéré, l'énergie d'émission des β^+ n'étant pas semblable, par conséquent le libre parcours moyen non plus, on peut supposer que l'erreur portant sur la localisation des coïncidences vraies est différente. Il est à noter qu'en considérant le vol des β^+ du ^{18}F et la non colinéarité des deux photons γ , on estime à 1mm l'erreur dans le cas de l'utilisation du ^{18}F .

Le développement d'un fantôme spécifique, permettant de tester l'influence simultanée du contraste et de la taille sur la capacité de détection, doit autant que possible prendre en considération tous ces constats et essayer de pallier à ces limites méthodologiques. Ainsi, le radio-isotope utilisé sera du ^{18}F dans tous les compartiments, le contraste doit être contrôlable et modifiable en temps réel, offrant la possibilité de tester plusieurs paramètres d'influence de la détectabilité dans une même configuration, sans erreur de repositionnement. Pour finir, le système doit être modulable à souhait afin de générer des images issues de configurations différentes.

Le fantôme, qui reste simple d'utilisation, est nommé fantôme MN.

II-A.1.1_ CONCEPT GENERAL DU FANTOME MN

Le fantôme MN est un cylindre de 16cm de diamètre et de longueur 30cm. Il est constitué de deux compartiments distincts, le compartiment dit « Sphères » (Cs) et celui dit « Cylindre » (Cc).

- ◆ Le premier, Cs, est constitué d'une série de sphères montées en série et en parallèle comme le montre la Figure II-1. Ces sphères de diamètres différents simulant des lésions de tailles différentes, sont localisées à l'intérieur du fantôme entre les mires de positionnement. Un circuit externe permet l'injection du produit radioactif (^{18}F FDG) avec une concentration donnée.
- ◆ Dans le second, Cc, l'injection du produit permet de générer le bruit de fond, d'autant plus important pour les cancers tête et cou, car de nombreux OAR sont avides en glucose, entraînant ainsi un fort bruit de fond sur les images TEP-TDM en clinique.

Enfin une pompe est positionnée le long de ces circuits externes pour faire circuler et homogénéiser le liquide au sein de ces « compartiments-circuits » (Figure II-1) (voir Annexe 2).

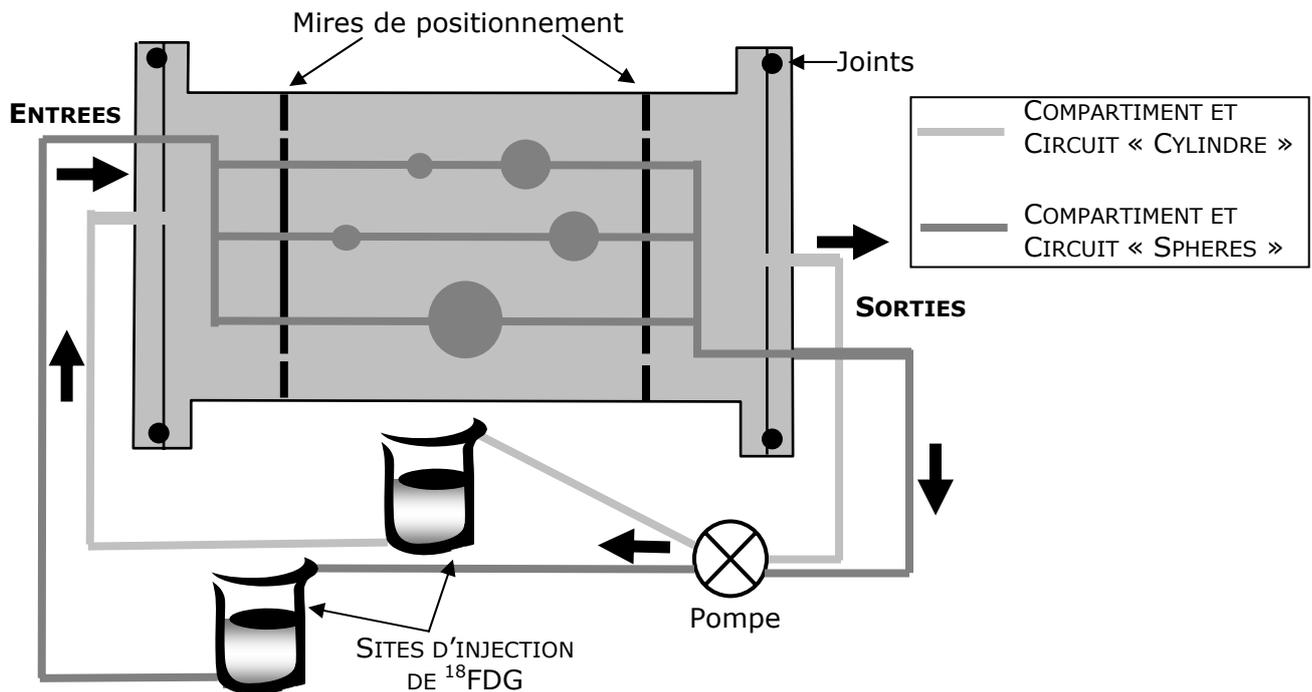


Figure II-1 : Schéma explicatif du dispositif mis en place pour l'acquisition en médecine nucléaire. Des injections de ^{18}F FDG sont effectuées dans les compartiments Sphère et Cylindre, pour obtenir différents contrastes et activités au sein de ces volumes. L'homogénéité est obtenue par le mouvement des liquides grâce à une pompe.

La connaissance la plus précise possible du volume interne de chacun des compartiments du système est nécessaire, puisque l'analyse porte sur l'influence du contraste en termes d'activités volumiques. Le volume interne du compartiment Cs prend en compte le volume des sphères, des cathéters, des tuyaux externes et du site d'injection. Le volume interne du compartiment Cc prend en compte le volume du cylindre, parfaitement connu (cotes), des tuyaux externes et du site d'injection.

Le fait de disposer de volumes tampon nous permet de fixer, quelle que soit la configuration du système, le volume de chacun des compartiments en ajustant le niveau au sein des sites d'injection. De façon à obtenir des activités à injecter dans le compartiment de sphères qui ne soient pas trop faibles afin de pouvoir être prélevées, on a fixé le volume du compartiment Cs à 500ml. Le volume du compartiment Cc fait quant à lui 5200ml.

Ceci présente aussi l'avantage d'éviter les erreurs de calcul liées à la configuration du système, aux volumes de Cs et Cc pour chaque série d'acquisitions et de limiter les imprécisions quant à leur détermination.

Suite à cette présentation générale du fantôme, nous allons détailler les différents éléments qui le composent.

II-A.1.2_ LES MATERIAUX

Les matériaux (Tableau II-1) répondent aux caractéristiques principales suivantes :

- ◆ équivalents tissus en terme d'atténuation des photons (densité voisine de 1,...),
- ◆ insensibles aux rayonnements X et γ (polymérisation,...),
- ◆ bonne résistance mécanique (fonction du volume des fluides utilisés et des pressions exercées dues à la circulation de ceux-ci).

Tableau II-1 : Caractéristiques techniques du fantôme MN

| FANTOME MN | | | |
|-------------------|---------------------------------------|---|--|
| | Cylindre | Sphères | Cathéters |
| Matériaux | Plexiglas | Résine époxy | Silicone |
| Dimensions | 16*30cm ² Epaisseur 1cm | D _{int} de 6 à 24mm Epaisseurs parois de 0,3 à 1mm | D _{ext} 3mm D _{int} 1mm |

D_{int} : Diamètre interne

D_{ext} : Diamètre externe

II-A.1.2.a. Les sphères

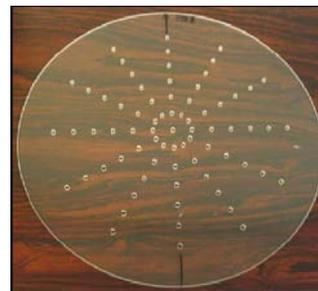
Les sphères ont été réalisées par un procédé de stéréolithographie au sein du Groupe de Recherche et d'Applications en Photophysique et Photochimie de l'ENSIC.

II-A.1.2.b. Les cathéters

Les cathéters ont un diamètre interne de 1mm, nettement inférieur à la résolution spatiale du système, et de ce fait ne seront pas visibles en tant que sites d'hyperfixation au sein des images réalisées. Cette considération irait même en faveur des mesures réalisées puisque, bien que non visibles sur les images TEP, leur présence augmentera à proximité des sphères le niveau de bruit. Le rapport signal/bruit étant ainsi diminué, on peut supposer que les résultats obtenus dans notre étude seraient, sans ces cathéters, tout au moins équivalents, si ce n'est meilleurs, en terme de détectabilité.

II-A.1.2.c. Les mires de positionnement

Les deux mires de positionnement (ci-contre) ont été placées de telle sorte que le Cs peut être modifié et permettent une délimitation du volume d'acquisition. En effet, notre objectif ici est de faire coïncider la zone d'acquisition avec la largeur de fenêtre d'acquisition au TEP, qui est de 15cm. Ainsi pour éviter les problèmes de volumes partiels, nous avons fixé cette distance à 19cm. Les mires sont percées de trous permettant le passage des cathéters et permettant de limiter l'effet de volume partiel (la distance minimale entre les bords internes du cylindre et la paroi externe des sphères doit être égale au moins à deux fois la résolution spatiale du système), ainsi on peut placer le circuit sphère selon la configuration recherchée.



II-A.1.3_ LES SITES D'INJECTION

Les sites d'injection possèdent trois fonctions :

- ◆ la première fonction est bien évidemment celle de site d'injection : possibilité d'injecter à tout moment une activité connue dans chaque compartiment,
- ◆ la fonction d'ébulleur, de part leur morphologie et par association avec les pompes : la purge (en air) des circuits liquidiens est alors aisée,
- ◆ la fonction d' « activité hors champ » : ces volumes tampon, radioactifs et situés en dehors du champs de vue, placent le fantôme dans une configuration d'acquisition plus réaliste en augmentant la fraction de diffusé.

Ces fonctions essentielles font des sites d'injection des éléments particulièrement importants dans la composition du système.

Le dispositif complet avant acquisition est montré sur la Figure II-2.

L'intérêt majeur du système réside en la géométrie entièrement modulable du compartiment de sphères : nombre total de sphères, diamètres utilisés, répartition des sphères par guirlande, positions des guirlandes au sein du volume... Sachant que pour éviter des problèmes d'écoulement et par conséquent des problèmes d'homogénéisation du ^{18}F FDG dans le compartiment Cs, en pratique, on dispose les sphères de sorte que la perte de charge par guirlande soit quasi identique.

De part sa modularité et le fait de pouvoir faire circuler des solutions de ^{18}F FDG de concentration désirée dans chacun de ces compartiments, le fantôme permettra de tester directement l'influence conjointe de la taille de la lésion et du contraste lésions / bruit de fond sur la capacité de détection et ainsi, déterminer l'influence sur la détectabilité de divers paramètres.



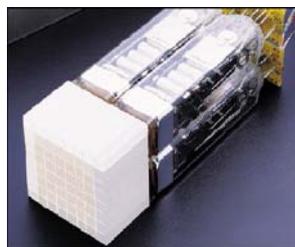
Figure II-2 : Mise en place du matériel avant injections et acquisitions

II-A.2_ LE SYSTEME D'IMAGERIE TEP ET LE LOGICIEL DE VISUALISATION

Le système d'imagerie TEP dont dispose le service de Médecine Nucléaire du CHRU Nancy est un système hybride TEP-CT, fabriqué par Siemens et nommé Biograph 2 LSO DUO (ci-contre). Il intègre un tomographe à émission de positons de type ECAT HR+ équipé de scintillateurs LSO et un scanner de type SOMATOM EMOTION DUO. Ce système offre la possibilité de procéder à des acquisitions bimodalité de 145cm.



Le TEP ne disposant pas de septa, fonctionne en mode d'acquisition 3D. Il dispose de 288 blocs détecteurs (ci-dessous) répartis sur 4 anneaux couvrant un champ de vue axial de 15,4cm. Chaque bloc étant subdivisé en 8x8 cristaux, cela équivaut donc à 32 couronnes



juxtaposées permettant l'acquisition de 63 coupes jointives. Grâce à l'absence de septa, on bénéficie d'un diamètre de l'anneau de 70cm particulièrement intéressant pour les applications en radiothérapie permettant l'utilisation de systèmes de contention.

Les scintillateurs utilisés sont en oxyorthosilicate de lutétium ou LSO autorisant la réalisation d'examen TEP corps entier en mode 3D (par réduction de la fenêtre de coïncidence) dans des temps très réduits avec une résolution spatiale de l'ordre de 5mm [143].

Le scanner est un scanner spiralé multicoupes équipé de deux couronnes de détecteurs pouvant procéder à l'acquisition de 2,5 coupes par secondes d'une épaisseur minimum de 1mm. Le diamètre de l'anneau est de 70cm et son champ de vue de 50cm.

Les acquisitions réalisées sont envoyées sur une station de visualisation équipée de deux logiciels « constructeur » :

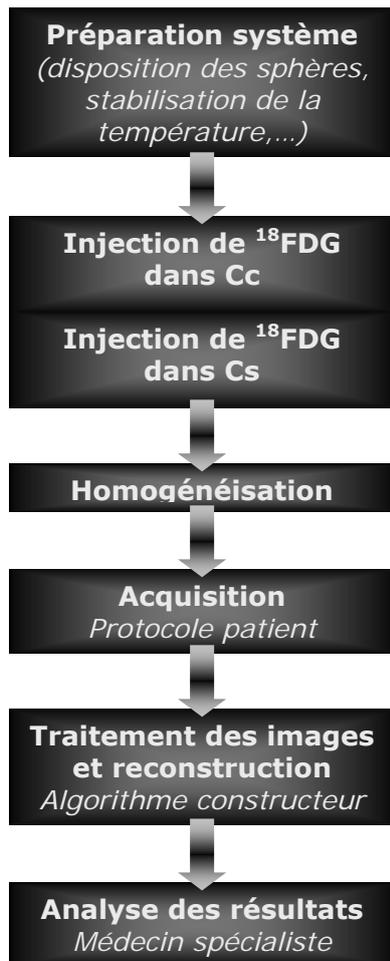
- ◆ un logiciel nommé « 3D » permettant la visualisation en coupe axiale, coronale et sagittale des images TEP et CT ou TEP/CT fusionnées en MIP (Maximum Intensity Projection) 2D ou 3D sous forme de films,
- ◆ un logiciel « e-soft » qui permet la visualisation des images en coupe axiale, coronale et sagittale, et qui propose des outils d'analyse des images.

II-A.3_ LA DETECTABILITE EN MEDECINE NUCLEAIRE

II-A.3.1_ PRINCIPE GENERAL

L'objectif de cette étude est d'évaluer les conditions optimales d'un protocole d'étude sur la détectabilité, en vue de préciser les paramètres (acquisition, conditions d'examen, analyse des images...) à ajuster prioritairement pour optimiser les performances du système en terme de détection.

La méthode, schématisée sur la Figure II-3, débute par la préparation du système. Cette préparation consiste à :



- ◆ disposer les sphères dans le cylindre en tenant compte des problèmes de volumes partiels,
- ◆ remplir d'eau l'ensemble du fantôme quelques heures avant l'acquisition pour obtenir une stabilisation de la température,
- ◆ placer l'ensemble du dispositif sur la table de traitement (Figure II-2).

Ensuite, les injections de ^{18}F FDG dans les compartiments se font de manière à obtenir différents contrastes.

L'homogénéisation est une étape importante et indispensable pour le bon fonctionnement de ce protocole.

Puis, l'acquisition est réalisée pour chaque contraste et répartition des sphères dans le cylindre.

Enfin les images sont traitées, reconstruites et analysées.

Figure II-3 : Méthodologie de l'étude sur la détectabilité en TEP

Les sphères simulant les lésions ont un volume allant de $0,11\text{cm}^3$ à $15,6\text{cm}^3$. Et l'activité volumique injectée dans le Cs va de 7,4 à $118,4\text{MBq/L}$, celle injectée dans le Cc va de 0,925 à $14,8\text{MBq/L}$ entraînant ainsi une série de contrastes différents (de 3 à 15) ; ces concentrations excèdent les concentrations rencontrées en clinique et permettent ainsi une mesure plus robuste du seuil approprié et recherché.

II-A.3.2_ LA PREPARATION DU FANTOME

II-A.3.2.a. Configurations et contraste

C'est au cours de la préparation du système que le choix du nombre, des diamètres internes et des positions des sphères dans le cylindre est effectué (Tableau II-2).

Pour les différents protocoles d'études, nous avons utilisé quatre configurations différentes pour la série de tests afin d'éviter une identification systématique par les médecins, des sphères présentes dans le cylindre par mémorisation de leur position au

sein du volume et nous avons choisi une gamme de contraste assez large pour couvrir la gamme de contraste rencontrée en clinique.

Tableau II-2 : Choix du nombre de sphères et de leur diamètre pour former 4 configurations distinctes et gamme des contrastes réalisés

| CONFIGURATION | DIAMETRES INTERNES UTILISES (en mm) | | | | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|----|----|----|------|----|----|----|----|
| | 1 | 6 | 8 | 10 | 11 | 12 | 15 | | |
| 2 | 9 | 10 | 12 | 16 | 21,5 | 31 | | | |
| 3 | 6 | 8 | 9 | 9 | 10 | 11 | 12 | 16 | |
| 4 | 6 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 16 | 20 | 24 |
| CONTRASTE | GAMME ALLANT DE 3 A 15 | | | | | | | | |

II-A.3.2.b. Calculs des activités à injecter

Selon le protocole testé, nous avons mis en place les formules permettant d'obtenir l'activité à injecter dans chacun des deux compartiments en tenant compte de l'activité restante dans le compartiment en question et du temps d'homogénéisation et d'acquisition. Ces formules découlent de la formule de la décroissance radioactive.

Pour les protocoles d'études sur l'influence du contraste, le calcul de l'activité à injecter A_{is} dans le Cs, compte tenu de la décroissance dans le Cc et du temps d'homogénéisation (TH), pour un contraste C au temps $t = HA$ (heure d'acquisition) est :

$$A_{is} = \frac{(A_{vc} * 500) * C - A_s}{e^{\left(\frac{-0,693 * TH}{109}\right)}} \quad \text{Équation II-1}$$

avec A_{vc} l'activité volumique présente dans le cylindre à HA

A_s l'activité présente dans les sphères à HA

Pour les protocoles d'études sur l'influence de l'activité injectée, le calcul de l'activité à injecter dans le Cs (A_{is}) ou le Cc (A_{ic}), compte tenu de la décroissance et du temps d'homogénéisation pour un contraste donné au temps HA est :

$$A_{is} \text{ ou } A_{ic} = \frac{A - A_{r_{S \text{ ou } C}}}{e^{\left(\frac{-0,693 * TH}{109}\right)}} \quad \text{Équation II-2}$$

Avec A l'activité souhaitée dans le compartiment sphère ou cylindre à HA

$A_{r_{S \text{ ou } C}}$ l'activité restante dans le compartiment sphère ou cylindre à HA

Comme mentionnée précédemment, l'activité volumique injectée dans les sphères va de 7,4 à 118,4MBq/L, celle injectée dans le cylindre va de 0,925 à 14,8 MBq/L.

II-A.3.3_ L'ACQUISITION, LE TRAITEMENT D'IMAGES ET LA RECONSTRUCTION

Les données patient importantes sont bien évidemment, outre les données d'identification traditionnelle (nom, prénom,...), le poids du patient, l'heure d'injection, l'activité injectée en MBq et le protocole utilisé.

Pour toutes les séries d'acquisition, le protocole de routine clinique tête et cou a été respecté. Des paramètres dits « standard » ont été fixés pour notre étude et sont :

- ◆ volume d'acquisition : 1 lit d'examen soit une largeur de 150mm
- ◆ temps d'acquisition : 10 minutes
- ◆ temps d'homogénéisation = TH : 10 à 12 minutes

Egalement, le tableau suivant indique les différents paramètres fixés de l'acquisition :

Tableau II-3 : Paramètres d'acquisition TEP-TDM.

| PARAMETRES | |
|-----------------------------------|---|
| DU TDM | DU TEP |
| ◆ Epaisseur de coupe : 2mm | ◆ Algorithme : FORE-OSEM |
| ◆ FOV : 500mm | ◆ FOV : 679mm |
| ◆ 128 mAs | ◆ Corrections fortuit / atténuation / diffusion |
| ◆ 130 kV | ◆ Nombre itérations : 8 |
| ◆ Nombre d'images : 99 | ◆ Nombre de subsets : 8 |
| ◆ Taille pixel : 0,9765mm | ◆ Taille pixel : 2,6534mm |
| ◆ Taille image : 512 ² | ◆ Taille image : 256 ² |

II-A.3.4_ LES PROTOCOLES D'ETUDES

II-A.3.4.a. Caractérisation du TEP

En premier lieu, il convient de vérifier si le système présente dans son ensemble des défauts majeurs (homogénéisation, diffusion du ¹⁸FDG) afin de valider son bon fonctionnement et la cohérence des protocoles appliqués.

II-A.3.4.a.i. Exactitude de la quantification

La première étape consiste en une vérification de l'étalonnage du système TEP, en terme d'activité volumique et pour la gamme d'activités utilisées. Pour effectuer ce test, le fantôme MN est uniformément rempli de ^{18}F FDG et placé au centre du tomographe. Puis on effectue des acquisitions à des heures différentes dans les mêmes conditions que celles utilisées en routine clinique. Une fois ces acquisitions réalisées, on calcule alors la restitution des activités volumiques en effectuant le rapport des activités volumiques :

$$R = A_{vr} / A_{vi},$$

avec A_{vr} l'activité volumique réellement présente dans le fantôme en MBq/L,

A_{vi} l'activité volumique moyenne mesurée sur les images, en MBq/L.

L'activité volumique image est mesurée pour chacune des acquisitions comme étant l'activité volumique moyenne présente au sein de 10 régions d'intérêt (ROI : Regions of interest) placées régulièrement sur la coupe centrale et moyennée sur 10 coupes. Cela nous permet de prendre en compte le bruit moyen dans le volume et pas seulement sur une coupe.

Pour éviter les effets de volume partiel, les ROI sont placées à plus de 15mm des bords du cylindre.

II-A.3.4.a.ii. Vérification des contrastes et de l'homogénéisation

La validation des contrastes a été testée pour chaque configuration en comparant contraste réel et contraste mesuré pour une gamme de contraste allant de 3,3 à 13,5.

La validation de l'homogénéisation de la répartition du ^{18}F FDG dans le fantôme a été testée pour chacune des configurations. Pour cela, les images quantifiées en SUV ont été utilisées. On a alors relevé le SUV moyen et son écart type, pour 5 ROI tracées sur le bruit de fond de l'image centrale, et moyennés sur 5 coupes. Le placement des ROI au sein d'une image a été choisi de façon à ne pas utiliser les pixels au voisinage des contours du cylindre afin de s'affranchir de l'effet de volume partiel.

II-A.3.4.b. Caractérisation de la détectabilité

II-A.3.4.b.i. Etude en hyperactivité

L'établissement de courbes contraste-détail pour les configurations 1, 3 et 4 selon le protocole d'examen nous permet d'effectuer une première caractérisation de la détectabilité. L'obtention de ces courbes est expliquée dans le paragraphe II-A.3.5.a. (p.-72 -). Des différences en terme de détectabilité en fonction du contraste, de la taille et de la position des sphères dans le système peuvent être mises en évidence, l'objectif étant de savoir à partir de quel contraste, telle sphère est détectable.

La gamme de contraste pour la configuration 1 va de 3,3 à 15, pour la configuration 3 cette gamme va de 3,3 à 13,5 et pour la dernière configuration elle va de 3,3 à 7,2.

II-A.3.4.b.ii. Etude sur les paramètres d'acquisitions

Egalement, nous avons étudié l'influence de l'activité volumique et du temps d'acquisition pour la configuration 3.

Pour l'influence de l'activité volumique, nous avons effectué une comparaison en terme de capacité de détection entre deux séries d'acquisitions pour des contrastes identiques (allant de 5,2 à 15) obtenus avec des activités volumiques différentes.

- ◆ La première série d'acquisitions est effectuée selon le protocole utilisé en tenant compte de la décroissance radioactive qui s'opère au sein du Cc pour calculer les activités à injecter dans le Cs.
- ◆ La seconde série d'acquisitions est effectuée sachant que l'on souhaite que l'activité présente dans le cylindre à HA soit toujours égale à l'activité A_{C_0} présente dans le cylindre à l'heure de la première acquisition. Avant chaque acquisition, on procède à des injections de doses de ^{18}FDG dans chaque compartiment telles que l'Équation II-2 soit valable pour A_{ic} (avec $A_{C_0}=A$) et pour A_{is} on ait :

$$A_{is} = \frac{\left[(A_{C_0} / 5200) * 500 * C \right] - A_{r_s}}{e^{\left(\frac{-0,693 * TH}{109} \right)}} \quad \text{Équation II-3}$$

Pour l'influence du temps d'acquisition, nous avons également fait deux séries d'acquisitions, l'une avec un temps d'acquisition de 4minutes, temps possible compte tenu du diamètre du fantôme, l'autre selon le protocole, soit 10mm. Le contraste a varié de 5,2 à 10,97.

Entre une acquisition à 4 minutes et une acquisition à 10 minutes, aucune injection de ^{18}FDG n'est pratiquée. Compte tenu de la décroissance du ^{18}FDG qui s'effectue de façon identique dans chacun des compartiments et des temps « inter-acquisition » faibles (6 minutes en moyenne), le contraste reste sensiblement constant pour deux acquisitions successives.

II-A.3.4.c. Etude du seuillage

II-A.3.4.c.i. Influence de la taille des lésions

Notre objectif est d'évaluer quantitativement les incertitudes physiques à la délinéation automatique du volume tumoral basé sur les images TEP et d'étudier leurs effets sur les volumes de radiothérapie résultants.

Notre méthode de délimitation utilise une valeur de seuil S définissant le contour du volume tumoral. Ce seuil est exprimé en pourcentage de l'activité maximale et est explicitée dans le paragraphe II-A.3.5.b (p.- 73 -). Pour chaque lésion de chaque acquisition, nous avons mesuré le seuil ($S_{V_{100}}$) permettant d'obtenir 100% du volume réel connu.

Actuellement, aucun accord n'existe sur le seuil approprié et à appliquer, ce qui représente une source importante d'incertitude dans la définition du volume cible le plus approprié.

La délimitation en fonction du seuil appliqué en utilisant des fantômes avec une concentration connue de traceur est traité dans de nombreuses publications [32, 33, 144, 145]. À l'exception de l'étude de Daisne *et al.* [33], ces études ont considéré des tailles de lésions limitées qui ne recouvrent pas toute la gamme de volumes cliniquement appropriés.

Nous avons utilisé la configuration 2 et adapté les concentrations au sein des compartiments afin de garder un contraste de 8 pour chaque acquisition réalisée. Au total, nous avons effectué cinq acquisitions avec une activité volumique croissante dans chaque compartiment à chaque acquisition (selon l'Équation II-2). A la première acquisition, l'activité volumique dans le Cc était de 0,925MBq/L, dans le Cs elle était de 7,4MBq/L et à la dernière acquisition, cette activité volumique était de 14,8 MBq/L dans le Cc et était de 118,4MBq/L dans le Cs.

II-A.3.4.c.ii. Estimation de la taille des lésions

L'objectif est de montrer si le système TEP amène à une surévaluation ou bien à une sous-évaluation de la taille des sphères montrant une hyperactivité selon notre protocole. Une série d'acquisitions effectuées avec les configuration 2 et 3 a été visualisée et analysée par un médecin spécialiste qui a du ensuite estimer la taille de chaque lésion grâce aux outils disponibles sur le logiciel « 3D » pour chacun des contrastes étudiés. La gamme des contrastes s'étend de 3,3 à 15.

II-A.3.4.d. Cas clinique

Pour évaluer l'impact clinique du choix du seuil, nous avons utilisé les données « patient » d'un patient souffrant d'un cancer du cavum (carcinome épidermoïde classé T2N1M0). L'activité volumique injectée de ^{18}F FDG était de 3,64MBq/kg, l'acquisition a eu lieu 60 minutes après l'injection, et a été réalisée selon le protocole de routine clinique ORL.

En référence pour cette étude, le GTV_{TEP} a été délinéé par rapport à l'image TDM, puis différents contours suivant différents seuils (pourcentage de l'activité maximale mesurée) ont été réalisés à partir des images TEP, entraînant ainsi différentes tailles pour le PTV_{TEP} . Ensuite, les plans de traitement ont été réalisés sur le logiciel de planification inverse Eclipse/Helios version 7.3.10 (Varian Medical Systems).

Les marges appliquées au CTV_{TEP} ($CTV_{TEP} = GTV_{TEP}$) pour générer le PTV_{TEP} , étaient celles utilisées en clinique, c'est-à-dire 5mm dans la direction tête-pied et 4mm dans les deux autres directions.

Pour le plan de traitement à partir des images TDM, la dose de prescription était de 70Gy. Pour les autres plans de traitement, une escalade de dose a été réalisée sur les PTV_{TEP} obtenus selon les différents seuils. Les différents seuils étaient de 42% et 60%. Le seuil de 42% est un seuil que l'on retrouve dans la littérature pour les cancers tête et cou [32, 146], le seuil de 60% a été choisi suite aux résultats que nous avons obtenus et que nous expliquerons dans le paragraphe résultat adéquat.

II-A.3.5_ L'ANALYSE DES RESULTATS

II-A.3.5.a. Protocole de visualisation et de validation des images

Les tests de détectabilité reflètent les capacités diagnostiques du système complet (observateur compris). Il convient donc d'établir une méthodologie d'analyse visuelle la plus stricte possible pour tenter de limiter l'influence sur la détectabilité des paramètres «observateur» concernant la visualisation des images, afin que les résultats soient analysables, c'est-à-dire comparables. Les consignes ont été les suivantes :

- ◆ effectuer les visualisations dans l'ordre,
- ◆ ne pas modifier le diagnostic d'un fichier antérieur au fichier analysé,
- ◆ temps maximum d'analyse par fichier : 5 minutes,
- ◆ effectuer toutes les visualisations au cours d'une même session d'analyse,
- ◆ pour chaque lésion détectée, imprimer une image en coupe de la lésion observée,
- ◆ entourer sur chaque cliché imprimé la ou les lésions détectée(s).

Les analyses ont été effectuées pour la plupart par un, deux ou trois médecins spécialisés en imagerie TEP qui indiquaient le nombre de lésions détectées et le nombre d'images imprimées (car il est possible que plusieurs lésions soient visualisables sur une même coupe). Cette étape est nécessaire pour le traitement des données permettant d'établir les courbes contraste-détail.

Ces médecins ne disposaient que des images TEP corrigées de l'atténuation et n'ont aucune information concernant le paramètre testé, le nombre, la position ni le diamètre interne des sphères présentes au sein du volume d'acquisition.

Puis pour la validation, chaque élément détecté est localisé au sein du volume puis validé comme étant une lésion (vrai positif) ou non (faux positif) grâce aux données scanner fusionnées.

II-A.3.5.b. Mesure du contraste et du seuil

Les résultats présentés sous forme de courbes sont exprimés en contraste réel Cr (rapport des activités volumiques) car non dépendantes des paramètres observateur (variabilité inter- et intra-observateur, réglage du seuillage,...) et des paramètres de reconstruction et de traitement d'image.

Notre méthode de délimitation utilise une valeur de seuil S définissant le contour du volume tumoral. Ce seuil est exprimé en pourcentage de l'activité maximale mesurée et affecte donc directement le contour physique de la tumeur. En d'autres termes, ce seuil correspond à une fraction f de l'activité maximale A_{max} mesurée dans la lésion.

$$S = f \cdot A_{max}$$

Dans la littérature, une méthode d'estimation des activités présentes dans la lésion et le bruit de fond à partir des images TEP reconstruites est essentiellement utilisée. Il s'agit de la méthode de Daisne *et al.* [33]. Cette méthode consiste à estimer :

- ◆ l'activité maximale de la lésion en effectuant la moyenne des activités des 9 voxels les plus intenses au sein de cette lésion.
- ◆ l'activité du bruit de fond en évaluant la valeur d'activité moyenne au sein de plusieurs ROI (d'un volume total d'environ 100ml), placées en dehors des lésions.

D'après le théorème de Shannon, pour que la fréquence d'un signal émis soit correctement restituée, la fréquence d'échantillonnage doit être au moins deux fois supérieure à celle du signal échantillonné. Mais ce qu'il est surtout important de considérer dans notre étude, c'est que dans le strict respect du théorème de Shannon, la restitution de l'amplitude du signal peut présenter une erreur allant de 30 à 50% en fonction de la fréquence d'échantillonnage choisie.

Dans le domaine spatial, pour une résolution spatiale théorique de 5mm, on comprend alors que l'estimation de l'activité volumique des lésions de diamètre supérieur à 14,14mm (figure A), par la valeur du pixel d'intensité maximale est une méthode acceptable, puisque systématiquement ; au moins un pixel présentera l'intensité maximale du signal issu de la lésion. Mais il ne faut pas oublier de prendre en considération le fait que cette intensité maximale peut être sous-estimée de 50%.

Concernant les sphères de diamètre inférieur à 2 fois la RS, cette méthode ne paraît alors plus recevable, puisque :

- ◆ pour une lésion de diamètre $5\sqrt{2} = 7,07\text{mm}$, il est seulement probable qu'un pixel comporte l'intensité maximale du « signal » émis par la lésion, ce n'est donc pas systématique (figure B)
- ◆ pour des lésions inférieures à $7,07\text{mm}$ de diamètre, la valeur d'intensité maximale émise par la lésion sera au mieux rapportée à la surface d'un pixel, et au pire, rapportée à la surface de quatre pixels : d'après la figure C pour une lésion de 5mm de diamètre (égal donc à la RS), l'erreur supplémentaire dans l'estimation de l'activité volumique originaire peut être de $21,4\%$ dans le premier cas (A), de $60,7\%$ dans le cas présenté en B et peut aller jusqu'à $80,35\%$ dans le cas C.

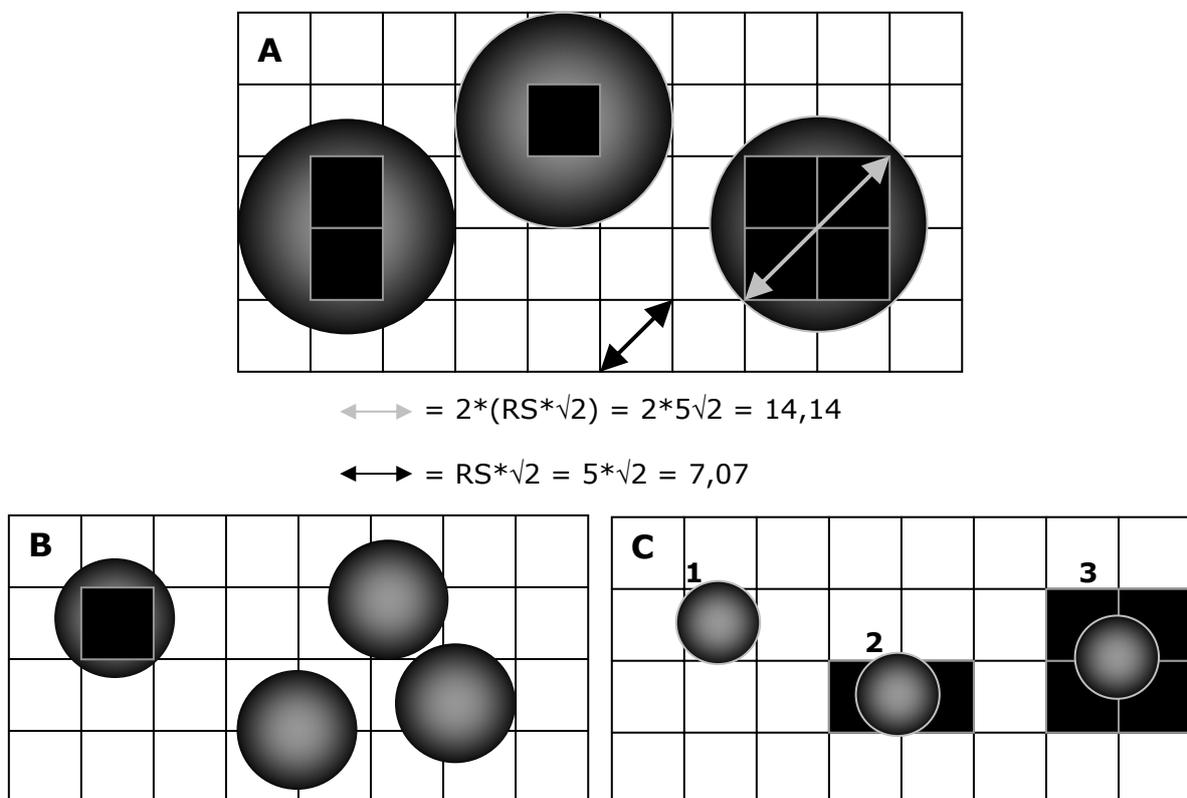


Figure II-4 : Illustration de la transposition dans le domaine spatial du théorème de Shannon

L'intérêt d'utiliser la méthode reposant sur la valeur d'intensité maximale de pixel plutôt que celle reposant sur la valeur moyenne d'activité de la ROI, réside en la minimisation des effets dus à la résolution spatiale du système et des effets dus à la taille de la lésion. Ainsi les résultats obtenus deviennent d'une sphère à l'autre plus comparables, mais seulement, comme nous venons de le voir, dans le respect du théorème de Shannon et sous l'hypothèse que l'activité au sein des sphères est homogène.

Compte tenu de ces réflexions, notre proposition de méthodologie s'est orientée vers l'approche suivante :

- ◆ pour estimer l'activité du bruit de fond, nous avons utilisé la valeur moyenne d'activité présente au sein de 10 ROI,
- ◆ pour des sphères de diamètre supérieur ou égal à 17mm (car la RS du système est dégradée par les algorithmes de reconstruction et nous considérons alors une RS de 6mm) nous avons utilisé la valeur d'activité du pixel d'intensité maximale pour l'estimation de l'activité de la lésion,
- ◆ pour des sphères de diamètre inférieur à 17mm :
 - tracer une ROI carrée, qui sera pour l'étude de chacune des sphères, de taille fixe : 4 pixels, correspondant ainsi au nombre maximum de pixels sur lesquels l'activité des plus petites sphères utilisées dans notre étude peut être estimée (figure C). On effectuera dans ce cas la somme de l'activité présente dans les quatre pixels, à laquelle on aura soustrait 4 fois le niveau de bruit mesuré sur l'image reconstruite.
 - appliquer à la somme des activités un facteur de correction de surface, fonction de la taille de la lésion qui n'est autre que le rapport des surfaces (exemple: pour une sphère de 6mm de diamètre, on multiplie l'activité mesurée par $[(\pi \cdot 3^2)/(6 \cdot 2)^2] = 0,196$).

II-B_ RESULTATS

II-B.1_ CARACTERISATION DU TEP

II-B.1.1_ VERIFICATION DE L'EXACTITUDE DE LA QUANTIFICATION

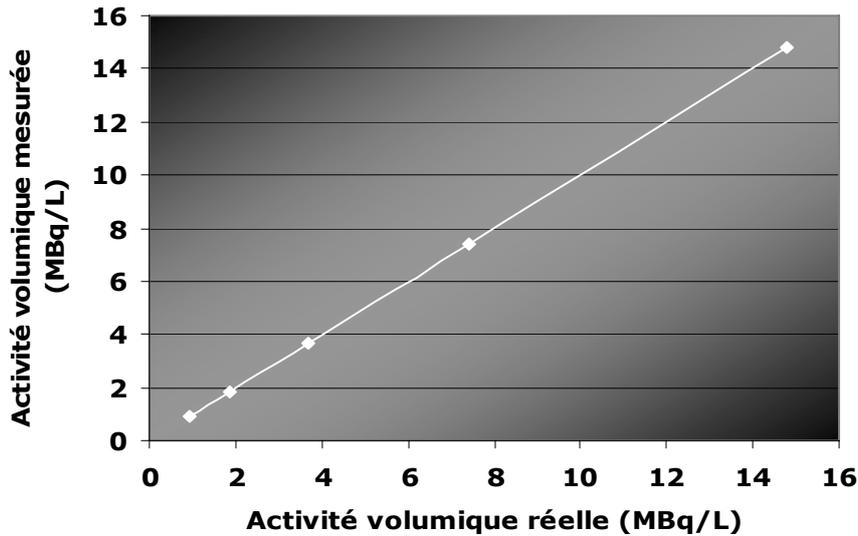


Figure II-5 : Comparaison entre activités volumiques mesurée et réelle dans le cylindre.

Cette courbe montre l'activité volumique mesurée grâce au logiciel « e-soft » en fonction de l'activité volumique réellement présente dans le cylindre pour cinq acquisitions réalisées. On peut montrer ici une corrélation linéaire entre cette courbe et la droite coupant l'axe des abscisses à 0 ; le coefficient de corrélation linéaire vaut ici 0,9984 montrant qu'il existe bien une relation entre les deux types de données.

L'étude du rapport de l'activité volumique réelle sur l'activité volumique mesurée est cependant plus riche en informations.

Tableau II-4 : Rapport des activités volumiques réelle et mesurée pour 5 acquisitions avec différentes activités injectées dans le cylindre.

| | ACQUISITIONS | | | | |
|---------------------------------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Activité réelle (MBq/L) | 0,925 | 1,85 | 3,7 | 7,4 | 14,8 |
| Activité mesurée (MBq/L) | 0,85 | 1,69 | 3,35 | 6,81 | 13,45 |
| Rapport des activités | 1,082 | 1,091 | 1,103 | 1,086 | 1,1 |

En effet, il est à noter que ce rapport vaut en moyenne 1,091 avec une déviation standard inférieure à 1% montrant ainsi que le système est correctement étalonné dans la plage d'activités volumiques utilisées.

De surcroît, le fait que ce rapport soit supérieur à 1 montre que la valeur d'activité volumique restituée par le système est inférieure à la valeur réelle d'activité volumique. Ceci n'est en rien surprenant du fait des phénomènes physiques d'acquisition et de reconstruction, incluant les effets de volume partiel et de « blurring » (= fait de rendre l'image floue) introduits par le filtrage lissant de l'algorithme de reconstruction.

II-B.1.2_ VERIFICATION DES CONTRASTES

Tableau II-5 : Pourcentage d'erreur entre contraste réel et mesuré

| | ACQUISITIONS | | | | | |
|-------------------------|--------------|------|------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Contraste réel | 3,3 | 5,2 | 7,9 | 10,97 | 13,5 | 15,12 |
| Contraste mesuré | 3,08 | 4,75 | 6,96 | 9,76 | 12,26 | 13,76 |
| % d'erreur | 6,78 | 8,7 | 11,9 | 11,07 | 9,2 | 9,7 |

On observe ici une diminution entre le contraste réel et le contraste mesuré avec une erreur moyenne de l'ordre de 10%. Sachant que lors du prélèvement d'une « dose » de ¹⁸FDG à injecter pour une acquisition définie, la mesure de l'activité donnée par l'activimètre est entachée d'une imprécision de 10%, et compte tenu de l'erreur portant sur la reproductibilité des mesures effectuées par le compteur, on considère alors que l'erreur de près de 10% sur les mesures est très compréhensible et acceptable.

Ce test nous permet de dire qu'il y a bien une correspondance entre les ordres de grandeur des contrastes réels et des contrastes mesurés. Les acquisitions seraient donc effectuées aux contrastes choisis avec une incertitude de 10%.

II-B.1.3_ VERIFICATION DE L'HOMOGENEITE

Le tableau ci-après présente les valeurs de SUV et d'écart type du SUV, moyennées et obtenues pour cinq acquisitions.

Tableau II-6 : SUVmoyen mesuré pour cinq acquisitions au sein du cylindre

| | ACQUISITIONS | | | | |
|-----------------------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| SUV moyen | 1.03 | 1.002 | 0.956 | 0.974 | 0.988 |
| Ecart type SUV | 0.087 | 0.2 | 0.15 | 0.07 | 0.21 |

Le SUV est un index de dilution du traceur, ainsi en constatant un SUV proche de 1 dans le compartiment liquidien, on montre que la répartition du traceur est homogène au sein du fantôme. Ce qui est d'autant plus intéressant que pour les systèmes « dynamiques » comme le nôtre, la variété du diamètre de sphères entraîne une variabilité de pertes de charges, responsable des troubles d'homogénéisation.

II-B.2_ CARACTERISATION DE LA DETECTABILITE

II-B.2.1_ TEST EN HYPERACTIVITE

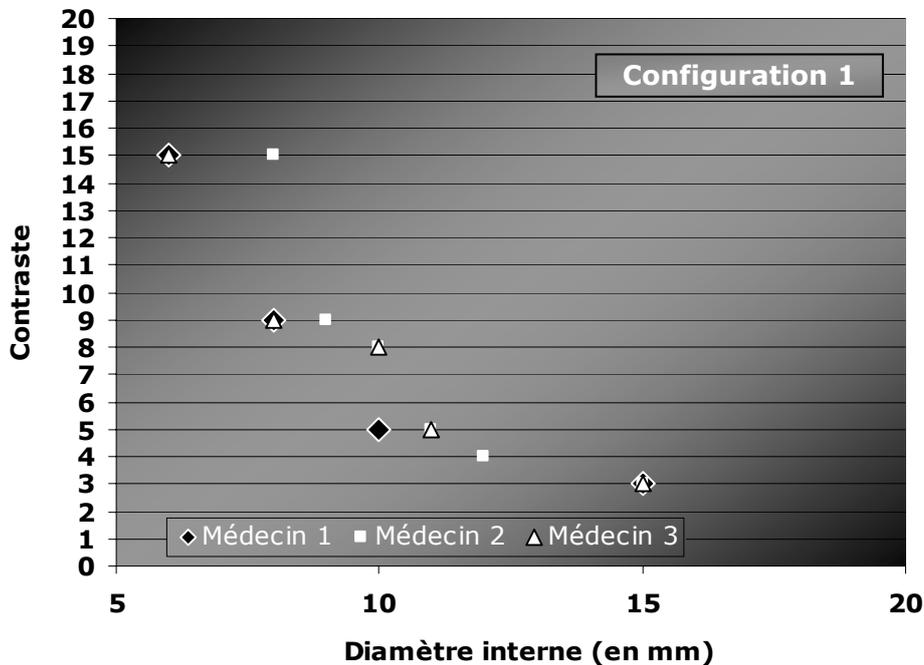


Figure II-6 : Courbe contraste-détail obtenue avec la configuration 1 et effectué par 3 médecins.

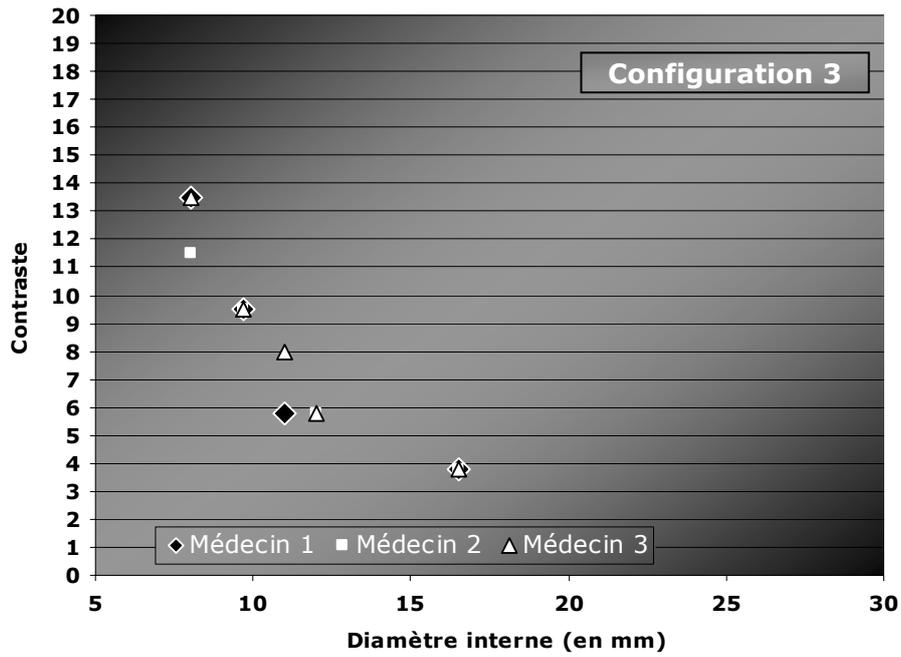


Figure II-7 : Courbe contraste-détail obtenue avec la configuration 3 et effectué par 3 médecins.

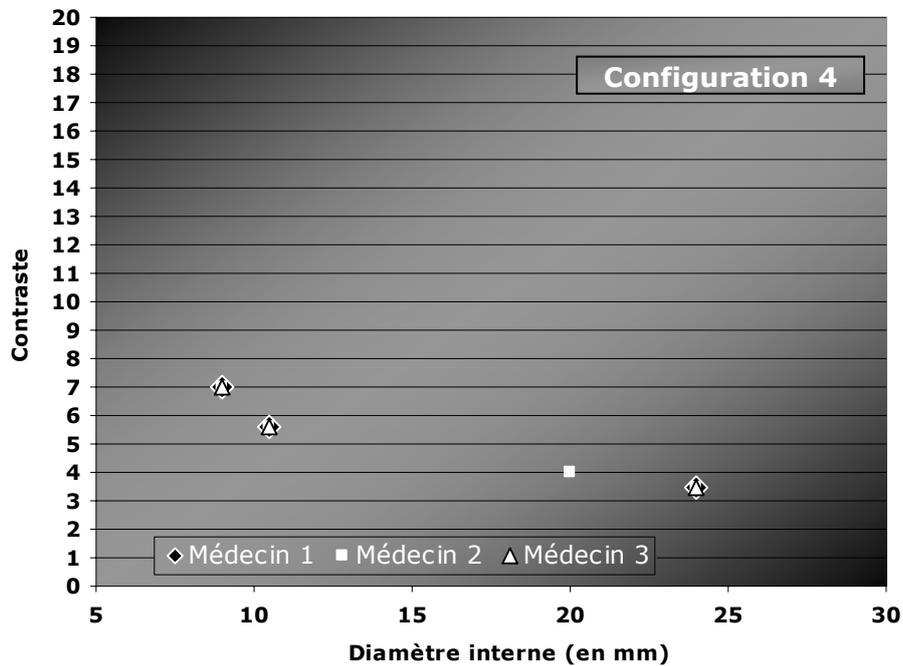


Figure II-8 : Courbe contraste-détail obtenue avec la configuration 4 et effectué par 3 médecins.

Tout d'abord, il est intéressant d'apprécier l'aspect général des courbes des Figure II-6, Figure II-7 et Figure II-8 qui montre que les plus petites sphères ne sont perceptibles

que lorsque le contraste réel est plus élevé. On sait que même dans le respect du théorème de Shannon (*II-A.3.5.b, p.- 73 -*), l'amplitude du signal restitué est sous-évaluée. Ceci indique que la restitution de contraste est fonction de la taille des sphères et donc que pour un même contraste réel, le contraste image dans les petites sphères (diamètre inférieur à 9mm) est nettement sous-évalué impliquant alors une capacité de détection plus faible.

Pour les sphères de diamètre supérieur à 15mm, les résultats sont identiques pour les trois médecins au sein de chacune des configurations analysées. Par ailleurs, on peut remarquer que les différences en terme de détection sont d'autant plus évidentes que le diamètre des sphères est petit. Ceci n'est en rien surprenant puisque la résolution spatiale et l'effet de « spill-out » (*Annexe 1, effet de volume partiel*) affectent prioritairement les petites sphères. Ainsi, on a également pu constater pour toutes les sphères de diamètre inférieur à 15mm, une augmentation de la taille apparente lorsque le contraste augmente.

La troisième remarque que l'on peut faire en comparant ces courbes concerne la « pente » de ces courbes. En effet, on remarque pour chacune des configurations une « inflexion » des courbes à partir d'un diamètre de 10-12mm. Cette réflexion va exactement dans le sens des observations faites par Kadrmas [147] montrant que la sensibilité des systèmes caméras TEP hybrides chute significativement pour des lésions de taille inférieure à 10-12mm.

D'après ces courbes, il est difficile de corréliser avec exactitude un contraste avec un diamètre de lésion minimum observable. On ne peut ici, que donner des gammes de contrastes pour chacun des diamètres de sphère. Par exemple, une sphère de 16mm devient détectable pour un contraste réel d'activités volumiques de l'ordre de 3 à 5, ou encore une sphère de 10mm devient détectable pour un contraste de l'ordre de 6 à 8. Dans l'étude sur le seuillage, nous détaillerons plus en avant l'influence du contraste sur l'obtention de la taille des lésions.

Enfin, sachant que seulement 10 à 20% de changement dans le contraste image se traduit déjà par des améliorations statistiquement significatives en terme de détectabilité, l'explication des différences observées entre les trois configurations ainsi qu'entre médecins pour une même configuration (variabilité inter-observateur) réside certainement, en partie, en ce que les plages de contrastes testés ne sont pas très précises (l'incrément est le plus souvent de 2).

II-B.2.2_ INFLUENCE DES PARAMETRES D'ACQUISITION

Les courbes contraste-détail ci-après représentent la moyenne des résultats obtenus pour les différents médecins selon les deux protocoles.

II-B.2.2.a. Test de l'influence de l'activité volumique

On ne constate pas de différence pour les sphères de diamètre supérieur à 9mm. En revanche, il semblerait que le fait d'augmenter l'activité volumique présente dans le champ de vue pour la gamme d'activités utilisées améliore la détectabilité des sphères de petit diamètre.

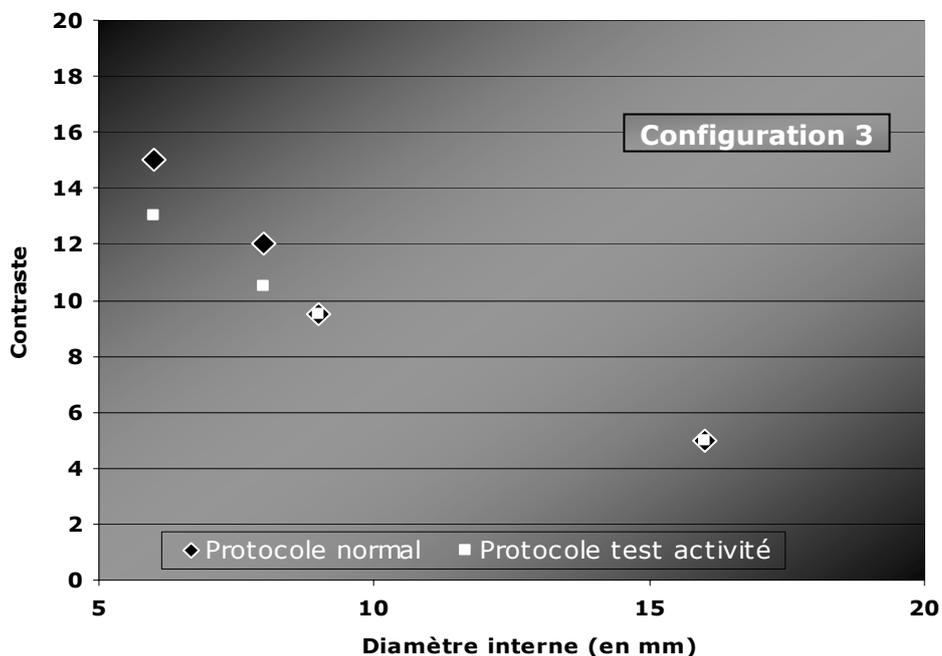


Figure II-9 : Courbe contraste-détail en fonction de l'activité volumique

II-B.2.2.b. Test de l'influence du temps d'acquisition

Concernant l'influence du temps d'acquisition, il semblerait qu'une augmentation du temps d'acquisition permet une amélioration de la capacité de détection mais qu'une fois encore, les différences ne soient remarquables que pour les sphères de plus petit diamètre (Figure II-10).

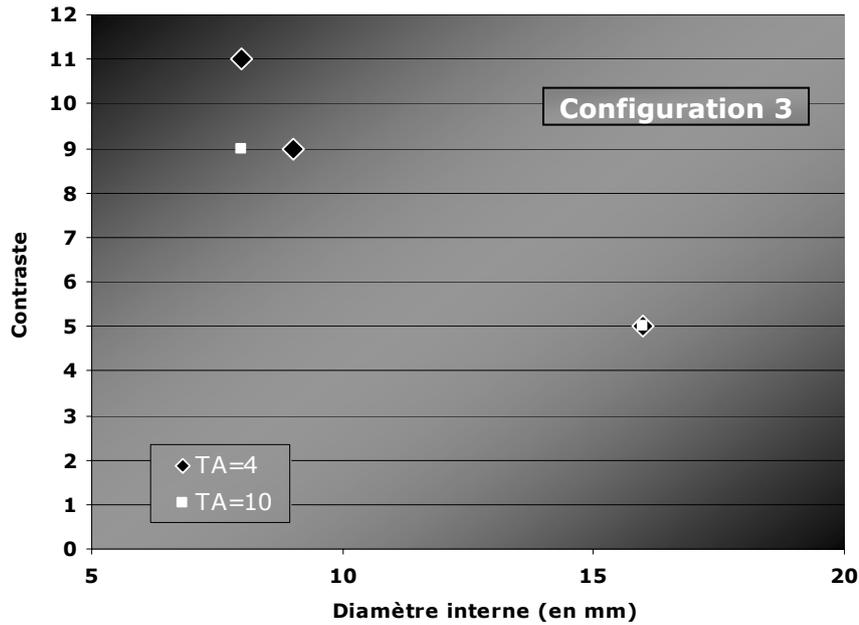


Figure II-10 : Courbe contraste-détail en fonction du temps d'acquisition

Les remarques apportées par les deux courbes précédentes vont dans le sens de la littérature [148], où on constate qu'une augmentation du temps d'acquisition ou de l'activité présente dans le champ de vue diminue le niveau de bruit dans l'image. En effet, du fait de la nature Poissonienne des données, lorsque le nombre de coups augmente de 2 fois, les fluctuations statistiques dues au bruit sont diminuées d'un facteur $\sqrt{2}$. Par conséquent, la qualité d'image augmente lorsque le nombre de coups mesurés augmente (par augmentation du temps d'acquisition ou de l'activité présente dans le champ de vue), améliorant la détectabilité.

Le fait que dans nos tests, nous n'ayons pu montrer l'influence du temps d'acquisition et de l'activité présente dans le champ de vue pour les sphères de plus gros diamètre s'explique très certainement par le fait que le contraste 5 est le plus faible contraste utilisé dans ces deux études, et que les sphères de 16mm de diamètre dans la configuration 3 soient déjà détectables à contraste 5. Ainsi, une amélioration de la qualité d'image ne nous permettra pas dans ce cas précis de constater si elles sont perceptibles pour des contrastes plus faibles.

Remarque : Les résultats semblaient meilleurs en terme de capacité de détection pour l'utilisation du mode de visualisation 3D et pour des sphères de diamètre inférieur ou égal à 12mm. Ce gain en détectabilité est très certainement dû au fait que la visualisation en 3D est dynamique et permet donc au médecin de repérer plus facilement

les sites d'hyperactivité, visibles sur plusieurs coupes consécutives et de forme ronde. Ceci montre également l'influence de la connaissance à priori de l'objet recherché qui est un critère décisif dans le diagnostic.

De surcroît, les faux négatifs de la série analysée en mode 2D ont été détectés systématiquement en mode de visualisation 3D.

II-B.3_ ETUDE DU SEUILLAGE

Pour éviter les effets de volume partiels pour les sphères ayant un trop petit diamètre par rapport à la résolution du scanner, l'activité a été calculée pour les sphères de diamètre supérieur à 10mm. Pour cette étude, nous avons donc exclu les sphères de diamètres inférieurs à 10mm, car également d'après nos résultats précédents, elles sont difficilement perceptibles à faible contraste. Par ailleurs, les résultats du paragraphe II-B.2.1_ expliquent aussi le choix du contraste de 8 pour cette étude, car en dehors du fait que c'est un contraste rencontré en clinique pour les cancers ORL, les sphères de diamètre d'environ 10mm sont perceptibles à partir d'un contraste de 6.

II-B.3.1_ INFLUENCE DE LA TAILLE DES SPHERES

La Figure II-11 montre l'effet de la taille des sphères sur le niveau de seuil de délinéation afin d'obtenir un pourcentage du volume connu de ces sphères, autrement dit elle montre l'effet du seuil sur l'obtention du volume recherché en fonction du volume de ces sphères. Pour les petites lésions et les faibles niveaux de seuil, le volume mesuré est plus fortement influencé par ce seuil, qui est choisi par le médecin lors de l'analyse d'images. Ainsi, Sv_{100} augmente pour les petites lésions (Figure II-12). Ce résultat n'est pas étonnant car il résulte de la perte de charge dans les petites lésions, c'est-à-dire plus la taille de la lésion est petite, plus l'intensité maximale dans la lésion est faible. Cette chute de l'intensité maximale devient importante pour les lésions inférieures à 2cm^3 . Ceci est représenté sur la Figure II-13.

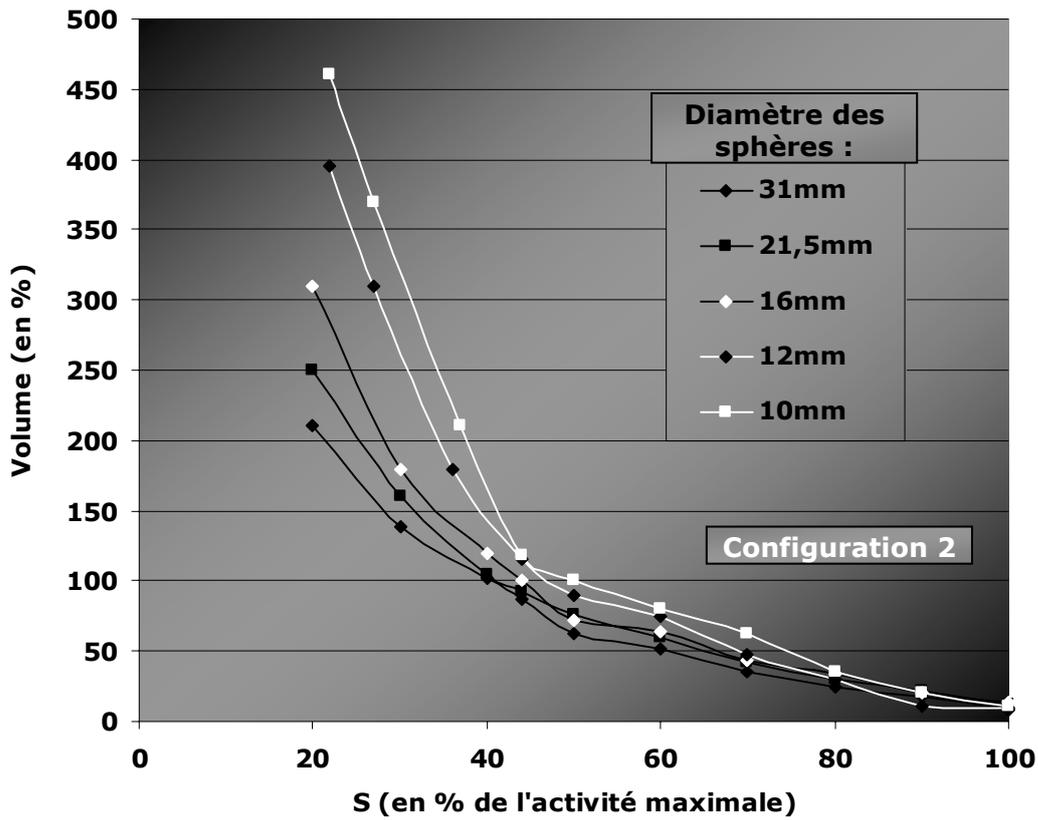


Figure II-11 : Effet du seuil en pourcentage de l'activité maximale mesurée sur le pourcentage de volume délinéé, en fonction de cinq sphères de diamètre interne différent de la configuration 2.
Conditions : contraste = 8, activité volumique dans le Cc = 7,4MBq/L, activité volumique dans le Cs = 59,2MBq/L.

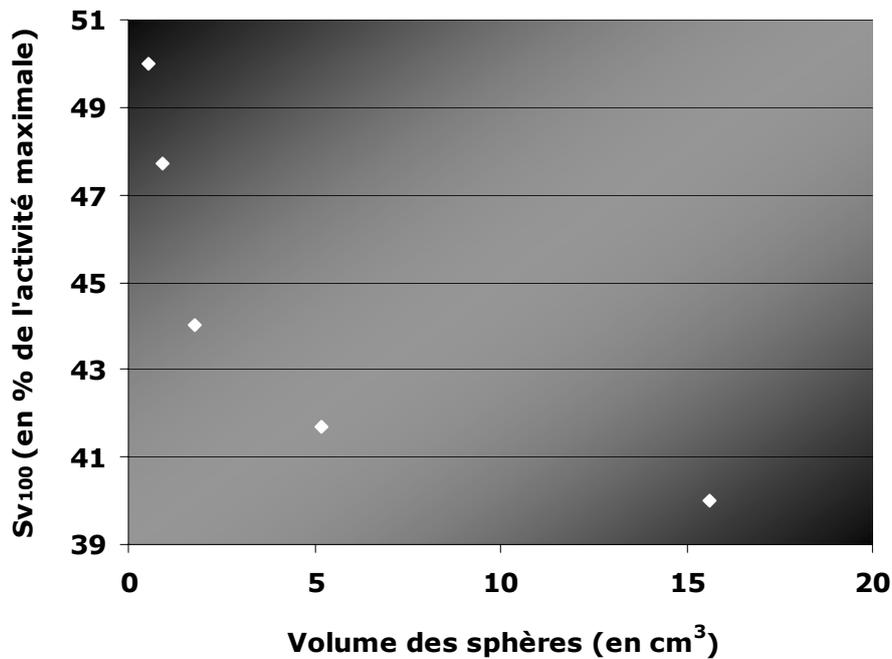


Figure II-12 : Valeur du seuil (en pourcentage de l'activité maximale) pour obtenir 100% du volume réel connu

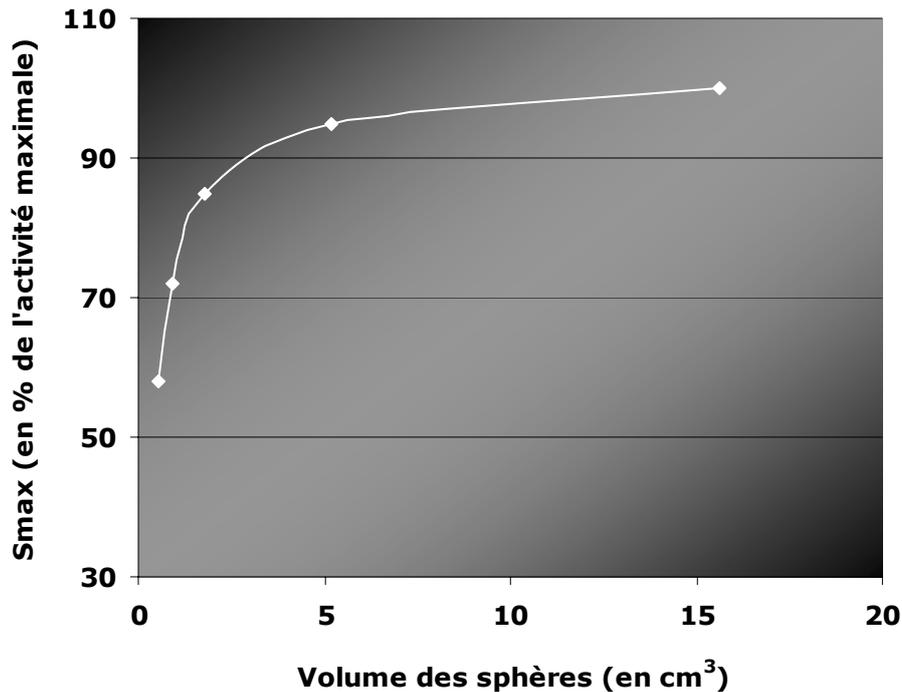


Figure II-13 : Effet de la perte de charge dans les petites lésions pour une acquisition.

Par ailleurs, on remarque que la plage de seuil pour laquelle le volume délinéé est proche du volume réel connu va de 40% à 50% pour nos tailles de sphères choisies. En effet, pour les sphères de diamètres supérieurs à 20mm, le seuil optimal serait plutôt de 40% et pour la sphère de 10mm, ce seuil serait plutôt de 50%. Pour les sphères de diamètres compris entre 10 et 20mm, ce seuil est d'environ 44%.

Ainsi, si une valeur de seuil devait être choisie, ce serait la valeur 44%. C'est pour ce seuil que l'ensemble des volumes délinéés est le plus proche de la réalité. Le pourcentage d'erreur pour ce seuil est de l'ordre de 11% pour cinq sphères de la configuration 2 (Tableau II-7).

Tableau II-7 : Pourcentage d'erreur du volume estimé à partir de l'image TEP pour un seuil à 44%, un contraste de 8 et pour cinq sphères de la configuration 2.

| | SPHERES | | | | |
|--|---------|------|------|------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Volumes réels (en cm³) | 0,52 | 0,9 | 1,77 | 5,2 | 15,6 |
| Volumes estimés (en cm³) | 0,62 | 1,04 | 1,77 | 4,84 | 13,57 |
| % d'erreur | 20 | 16 | 0 | 7 | 13 |

II-B.3.2_ ESTIMATION DE LA TAILLE DES LESIONS OBSERVEES

Pour l'ensemble des trois séries de courbes des Figure II-14, Figure II-15 et Figure II-16, on observe une tendance à la surestimation de la taille réelle de chacune des sphères ayant un diamètre interne inférieur à environ 16mm en fonction du contraste, et une tendance à la sous-estimation de la taille des sphères de diamètre supérieur à 16mm. L'effet de volume partiel (« spill-in et spill-out» (Annexe 1)) et la dégradation de l'information réelle due aux photons diffusés sont probablement les deux principaux facteurs responsables de ces constatations.

II-B.3.2.a. Influence du contraste

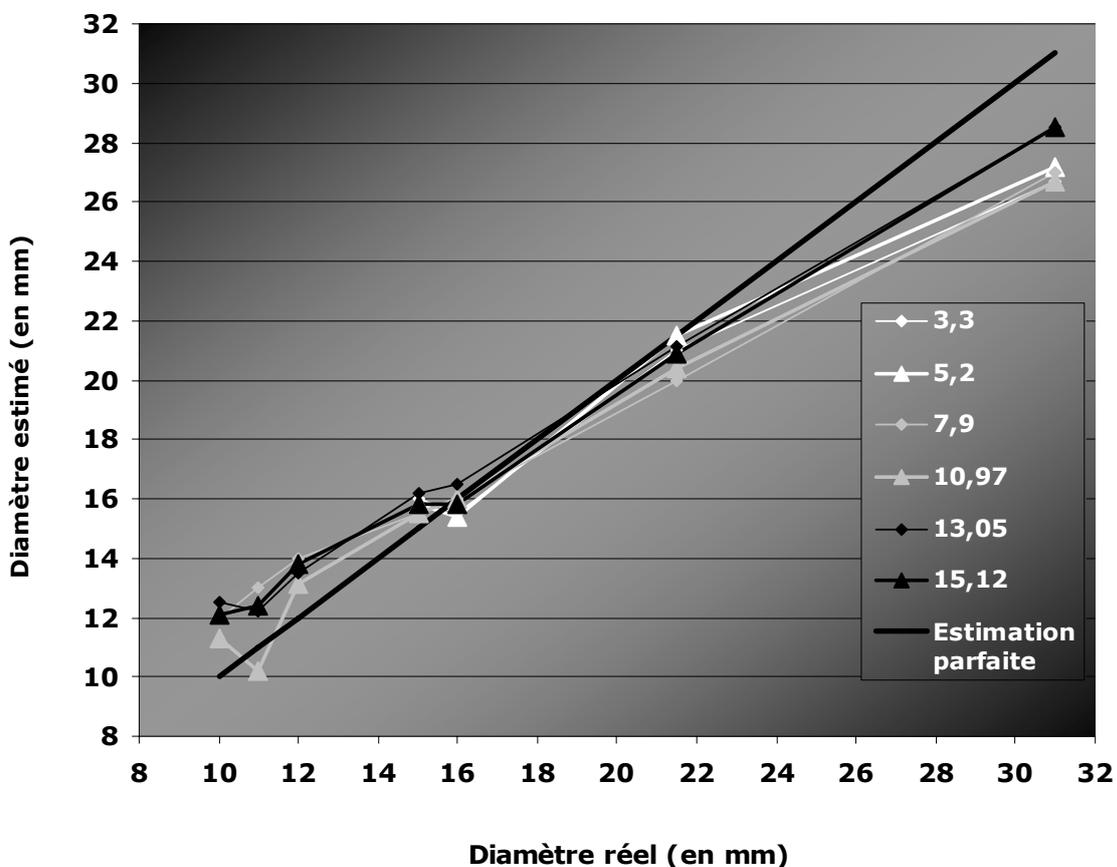


Figure II-14 : Comparaison entre diamètre réel et diamètre estimé pour six contrastes différents allant de 3,3 à 15,12 pour les configurations 2 et 3.

Toutes les valeurs indiquées par le médecin surestiment ou sous-estiment la taille des sphères, en dehors des estimations pour la sphère de diamètre 21,5mm à contraste 5,2 et pour la sphère de diamètre 16mm à contraste 10,97 et 13,05. On peut mettre en cause l'imprécision des outils utilisés et le caractère « aléatoire » des seuillages utilisés par le médecin.

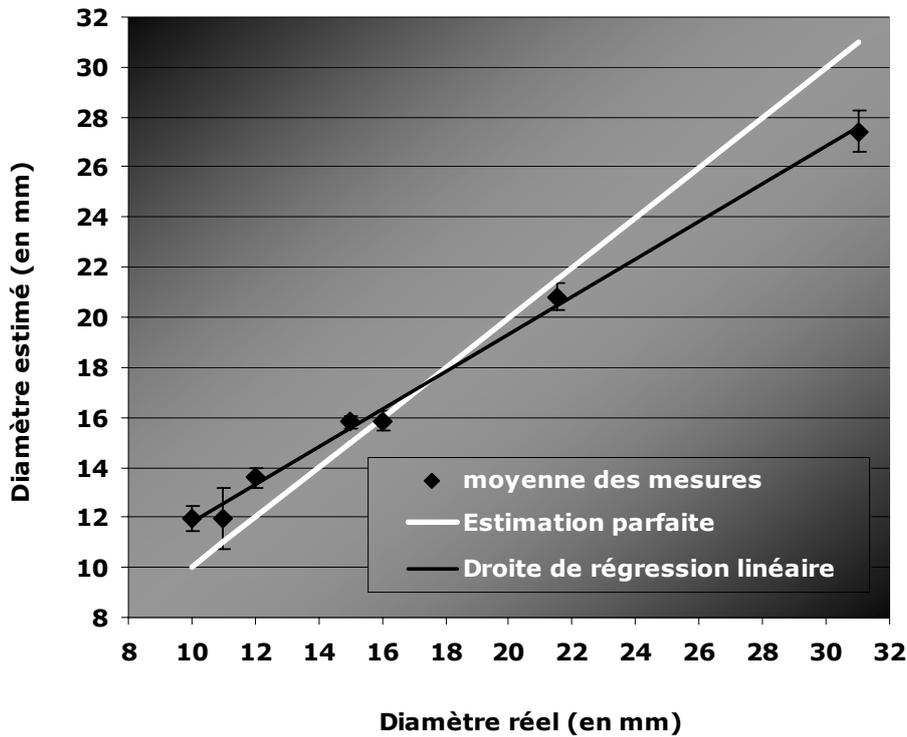


Figure II-15 : Moyennes et écart-types obtenus de la figure précédente (Figure II-14).

La Figure II-15 montre clairement le phénomène de sur et sous-estimation autour de la valeur 16mm pour le diamètre interne de la sphère. La surestimation va de 19,7% \pm 4,8% pour la sphère de plus petit diamètre, à 5,3% \pm 1,8% pour la sphère de diamètre 15mm et la sous-estimation va de 3,3% \pm 2,4% pour le diamètre 21,5mm, à 11,5% \pm 2,7% pour le diamètre 31mm. La sphère de diamètre 16mm (volume = 2,16cm³) est celle la mieux estimée pour la série de contraste utilisé, le pourcentage d'erreur est inférieur à 1,8% \pm 1%.

Dans le tableau suivant figurent les erreurs relatives à la taille réelle des sphères pour les sphères de diamètre 9, 10, 11, 12, 15, 16, 21,5 et 31mm et pour la gamme de contrastes allant de 3,3 à 15,12 :

Tableau II-8 : Erreurs relatives de la taille réelle pour différentes tailles de sphères et pour 8 contrastes différents, et erreur relative moyennée.

| | | ERREURS RELATIVES A LA TAILLE REELLE (EN %) | | | | | | |
|------------------|-------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|
| | | DIAMETRE (en mm) | | | | | | |
| | | 10 | 11 | 12 | 15 | 16 | 21,5 | 31 |
| CONTRASTE | 3,3 | <i>Non pris en compte, car non visible</i> | | | 5,3 | -3,7 | -5,32 | -13,9 |
| | 5,2 | | | | 6,67 | -3,12 | 0 | -12,9 |
| | 7,9 | 20 | 12,7 | 15 | 3,3 | 0 | -6,9 | -13,8 |
| | 10,97 | 13 | 7,27 | 9,1 | 3,3 | 0 | -5,1 | -12,3 |
| | 13,05 | 21 | 10,9 | 12,5 | 8 | -3,12 | -1,8 | -8 |
| | 15,12 | 25 | 18,2 | 16,7 | 5,7 | -1,25 | -2,9 | -8 |
| | | ERREURS RELATIVES MOYENNES (EN %) | | | | | | |
| | | 19,7 | 12,5 | 13,3 | 5,3 | -1,8 | -3,7 | -11,5 |
| | | $\pm 4,8$ | $\pm 4,2$ | $\pm 3,2$ | $\pm 1,8$ | ± 1 | $\pm 2,6$ | $\pm 2,7$ |

Tendance de la variation de l'erreur relative en fonction du diamètre : Les erreurs relatives moyennes sont relativement du même ordre de grandeur pour un diamètre donné, et tendent à augmenter plus la taille des sphères est inférieure à 16mm et plus leur taille augmente au-delà de ce diamètre.

Tendance de la variation de l'erreur relative en fonction du contraste : Pour les sphères de diamètres inférieurs à 16mm, on observe une augmentation de la taille apparente lorsque le contraste augmente, l'effet de volume partiel affectant davantage les petites structures engendre des erreurs plus importantes sur les petites lésions.

Pour les sphères de diamètre supérieur à 16mm, on peut observer une tendance à la diminution de l'erreur relative plus le contraste augmente. Pour des volumes supérieurs à 2cm³, la délinéation est d'autant plus juste que le contraste augmente, cependant tels contrastes ne sont rencontrés en clinique, en effet la gamme de contraste la plus courante pour les cancers tête et cou s'étend d'environ 1,5 à 9.

Toutefois, on observe une erreur relative moyenne plus importante pour la sphère de 12mm de diamètre que pour celle de 11mm de diamètre. Or cette sphère s'avère être la sphère qui se trouvait le plus près des bords du cylindre lors de l'acquisition. On peut donc supposer que cette constatation est le résultat de l'augmentation du bruit sur les bords du volume d'acquisition.

Aussi peut-on constater que les courbes varient de la même façon pour chaque nouveau contraste testé (Figure II-15). On peut émettre comme hypothèse que le paramètre influençant de façon quasi similaire l'estimation de la taille de chacune des sphères pour

une même acquisition est un paramètre de visualisation. Le paramètre le plus évident semble être le seuillage qui est réglé par l'observateur pour chaque acquisition en fonction de sa sensibilité au contraste.

Il est à noter que le contraste pour lequel l'estimation du diamètre des sphères est la plus proche de la réalité est le contraste 11, pour lequel on obtient une erreur relative de $7,39\% \pm 5,05\%$. Nous n'avons cependant pas d'explications à ce constat ; nous pouvons simplement supposer qu'à contraste 11, les effets de volume partiel, d'échantillonnage fini et de dégradation de l'image par les filtres de reconstruction se compensent partiellement.

II-B.3.2.b. Influence de l'activité injectée

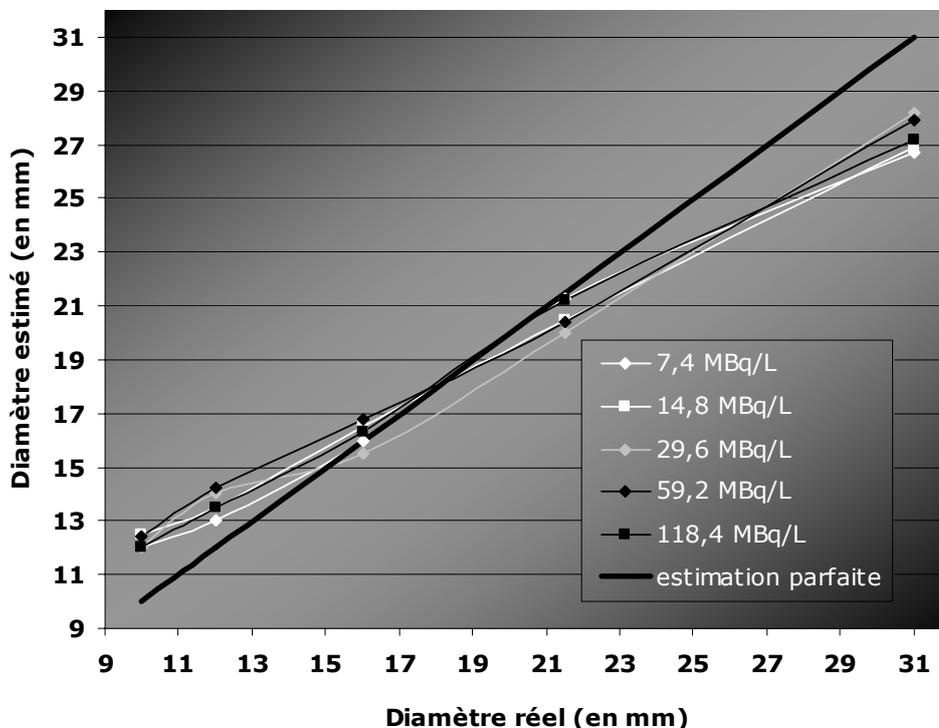


Figure II-16 : Comparaison entre diamètre réel et diamètre estimé pour un même contraste de 7,8 et pour cinq acquisitions avec des activités volumiques injectées au Cs différentes (de 7,4 à 118,4 MBq/L).

D'après la Figure II-16 et l'étude sur l'influence de l'activité volumique, on peut dire qu'une forte activité dans le milieu permet une meilleure détectabilité, mais ne permet pas de délimiter le volume de façon plus juste. Quelle que soit l'activité dans le milieu, on observe le même phénomène, c'est-à-dire une surestimation de $10,2\% \pm 9,2\%$ du volume par rapport au volume réel pour des sphères de diamètres allant de 10 à 16 mm. Plus précisément, pour la sphère de diamètre interne 10 mm, le pourcentage d'erreur entre volume réel et volume estimé est de $21,8\% \pm 2,5\%$, ce pourcentage diminue progressivement jusqu'à un pourcentage d'erreur de $0,4\% \pm 0,3\%$ pour la sphère de

diamètre 16mm. De même, on observe une sous-estimation de l'ordre de 8% \pm 4,6% pour les sphères de diamètres 21,5 et 31mm. Ainsi, on passe d'une surestimation de l'ordre de 22% pour des sphères de diamètre 10mm à une sous-estimation de l'ordre de 13% pour des sphères de diamètre 31mm.

Nos constatations vont dans le sens des résultats obtenus dans l'étude menée par Daisne *et al.* [33]. En effet, comme pour cette étude, nous constatons une surestimation de la taille réelle des sphères pour des sphères de volumes inférieurs à 2cm³ (diamètre \approx 17mm) et une sous-estimation pour des volumes supérieurs à cette même valeur.

On comprend l'importance de l'analyse plus approfondie de l'impact du contraste sur la taille apparente des lésions dès lors que la planification des traitements en radiothérapie se base sur l'imagerie TEP pour la définition des volumes cibles (GTV). C'est pourquoi, nous avons tenté d'établir la courbe du seuil optimal en fonction du contraste pour les résultats que nous avons obtenu.

II-B.3.2.c. Obtention de la courbe du seuil optimal en fonction du contraste

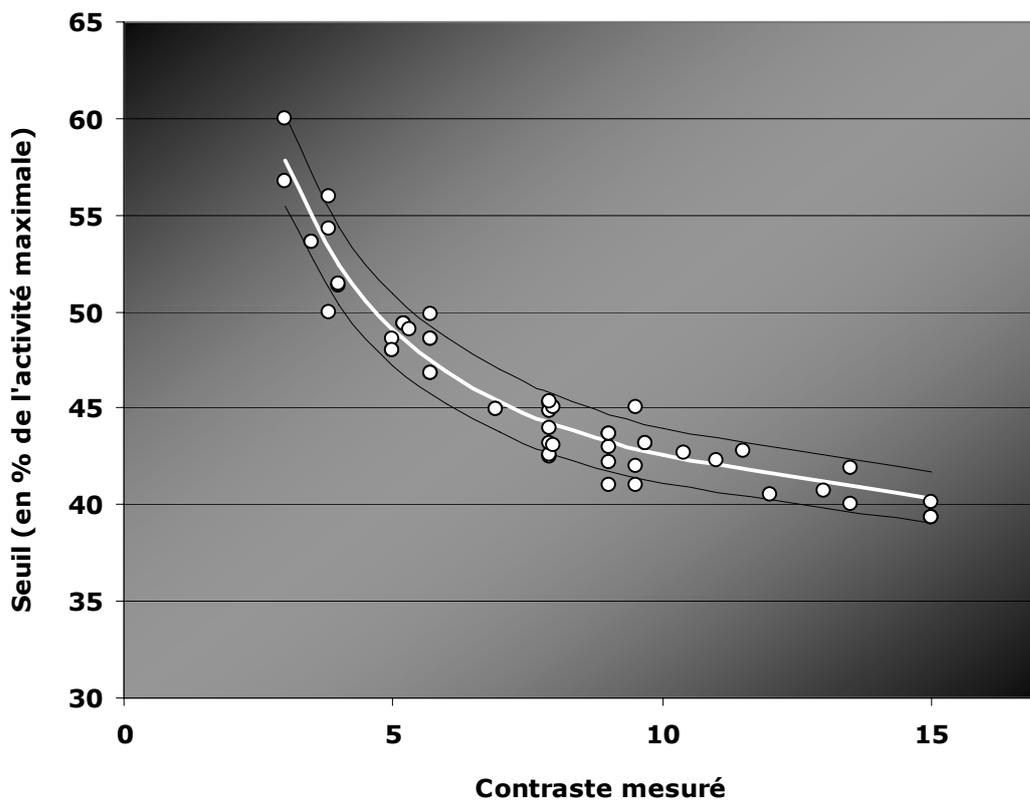


Figure II-17 : Relation entre le seuil optimal et le contraste mesuré, obtenu pour notre gamme de contrastes testé (3 à 15) et pour différents diamètres de sphères allant de 9 à 31mm.

Pour obtenir cette courbe, nous avons repris la méthode de Daisne *et al.* [33], et surtout la formule de la courbe de régression établit dans cette publication. La relation qui lit donc le contraste avec le seuil optimal est la suivante : $y = a + b \cdot 1/x$. D'après l'ensemble de nos résultats, nous avons pu obtenir pour a la valeur de $36 \pm 1,07$ et pour b la valeur de $65,49 \pm 3,9$. Par ailleurs, comme l'affirme la publication de Daisne *et al.*, ces valeurs pour les paramètres a et b sont propres à notre système en condition d'examen clinique ORL. Cependant, il aurait sans doute été intéressant de faire ces tests sur un plus grand nombre d'acquisitions avec des configurations plus diverses, ainsi que sur des images reconstruites avec différents paramètres (taille de l'image, FWHM du filtre, nombre d'itérations, nombre de subsets...).

II-B.4_ L'IMPACT DOSIMETRIQUE DU CHOIX DU SEUIL

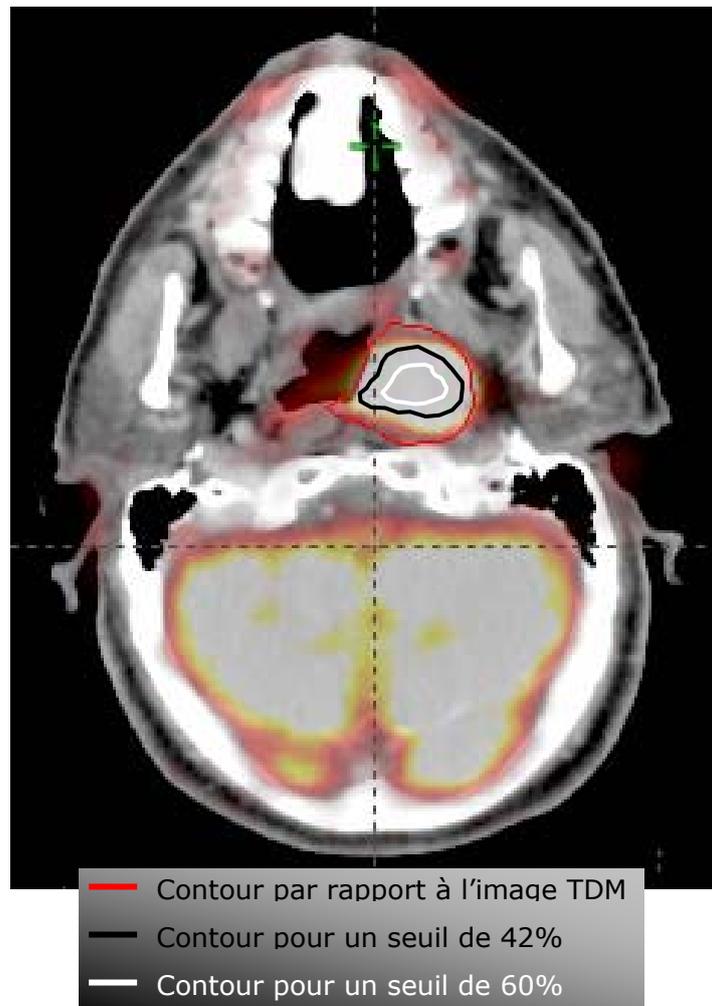


Figure II-18 : Image fusionnée TEP-TDM d'un patient souffrant d'un carcinome épidermoïde du cavum. Différents contours du volume cible ont été dessinés suivant l'image TDM (en rouge), un niveau de seuil de 42% (en noir) ou 60% (en blanc).

Pour étudier l'impact dosimétrique du choix du seuil, nous avons utilisé les données d'un traitement RCMI en deux temps avec complément de dose. La Figure II-18 montre l'image fusionnée TEP-TDM obtenue pour un patient souffrant d'un cancer du cavum (carcinome épidermoïde classé T2N1M0). Trois contours différents du volume cible (PTV_{TEP}) ont été réalisés soit par rapport à l'image TDM, soit suivant un seuil de 42% ou de 60% du maximum d'activité.

Ceci illustre ainsi l'effet « seuil-volume » sur un cas clinique.

Le seuil de 42% a été choisi selon ce que nous pouvons lire dans la littérature pour les cancers tête et cou [32, 146]. Le seuil de 60% a lui été choisi selon notre courbe « seuil optimal vs contraste » (Figure II-17) si l'on admet que le contraste est de l'ordre de 3.

Dans la suite, le plan de traitement effectué selon le contour réalisé par rapport à l'image TDM sera nommé le plan de traitement TDM et le volume cible subissant le complément de dose $PTV_{TEP-TDM}$. Les plans de traitement effectués selon les contours réalisés avec un seuil de 42% et 60% seront nommés respectivement, le plan de traitement 42% et le plan de traitement 60% et les volumes cibles recevant le complément de dose seront nommés respectivement, $PTV_{TEP-42\%}$ et $PTV_{TEP-60\%}$.

La Figure II-19 montre les HDV correspondant aux différents plans de traitement. Le plan de traitement TDM en rouge est donc un traitement avec complément de dose intégré, la dose de prescription pour le $PTV_{TEP-TDM}$ est de 70Gy, la dose au volume cible complet est de 50Gy, le complément réalisé est donc de 20Gy. Les plans de traitement 42% et 60% sont similaires au précédent, même balistique, mêmes volumes, seul le volume du PTV_{TEP} est donc modifié suivant le contour réalisé. Ainsi, une escalade de dose est réalisée au sein de ce volume tout en respectant les doses aux OAR. Et comme le montre la Figure II-19, le $PTV_{TEP-60\%}$ a pu être irradié avec une dose significativement plus importante par rapport à celle du $PTV_{TEP-TDM}$, un gain en dose d'environ 12Gy a été obtenu tout en ayant une bonne couverture des OAR pour ce traitement.

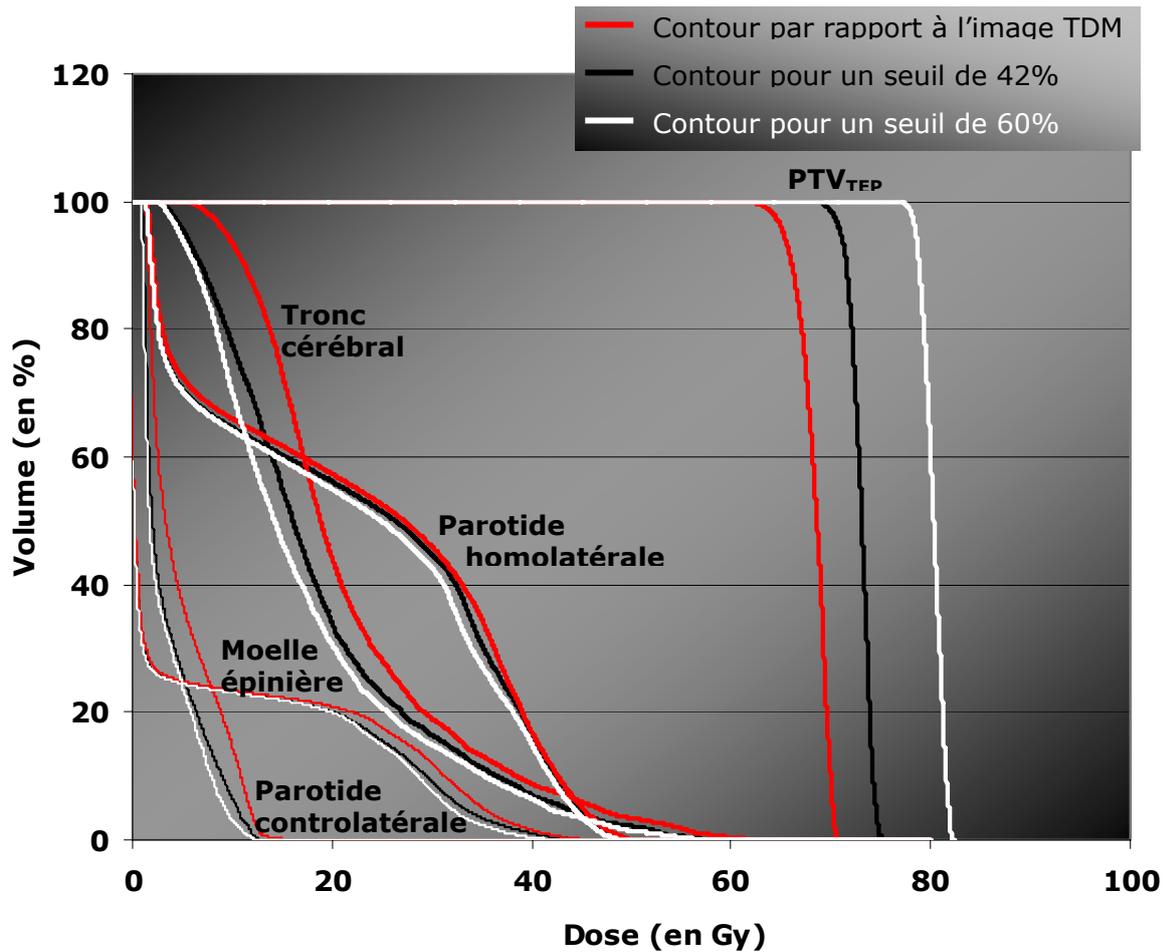


Figure II-19 : HDV de trois plans de traitements (balistique et volumes identiques), où seul le volume du PTV est modifié en fonction du contour réalisé précédemment suivant soit l'image TDM, soit un seuil de 42%, soit de 60%. Une escalade de dose a été réalisée au sein des plans de traitement réalisés suivant les différents seuils, le plan de traitement obtenu suivant le contour par rapport à l'image TDM étant la référence.

Ainsi, l'imagerie TEP peut modifier la prise en charge en radiothérapie des patients en modifiant la définition du volume tumoral macroscopique et donc du volume cible prévisionnel (PTV) et au final du volume de tissu sain irradié.

II-C_ DISCUSSION

La détectabilité est dépendante d'un grand nombre de paramètres et la principale entrave à la réalisation des études portant sur la détectabilité des tumeurs en TEP au ^{18}F FDG repose sur la difficulté à obtenir une référence absolue (« gold standard ») quant à la présence ou non de lésion observée dans un but d'évaluation.

Dans la première partie de notre étude sur la caractérisation du TEP et de la détectabilité, le but n'était pas de montrer l'influence de chacun de ces paramètres, mais de pouvoir constater si le concept proposé d'étude de la détectabilité par l'analyse de courbes contraste-détail grâce à un fantôme spécifique était pertinent.

D'après les résultats obtenus, l'analyse par courbes contraste-détail semble constituer une approche très intéressante de l'étude de la détectabilité : elle permet de présenter des résultats incluant deux acteurs principaux de la détectabilité en imagerie TEP que sont, les caractéristiques intrinsèques du tomographe et les paramètres « observateur ». Nous avons pu montrer que la détectabilité est étroitement liée à la qualité d'image et dépend :

- ◆ du contraste et de la taille de la lésion : en effet, définir une capacité de détection ne prend tout son sens que lorsque sont évoquées, pour un niveau de bruit donné dans l'image, les deux notions de taille et de contraste correspondantes, ainsi, au terme de notre étude préliminaire, il semblerait que le système dont nous disposons nous permette dans des conditions de routine clinique, de détecter des tumeurs de diamètre supérieur ou égal à 10mm,
- ◆ de l'activité injectée : l'activité présente dans le champ de vue influence le niveau de bruit présent dans l'image et par la même, la détectabilité ; plus l'activité augmente, meilleure est la qualité d'image. Cependant il ne faut pas oublier que cet effet positif de l'augmentation de l'activité injectée sera limité par le fait que le nombre de coïncidences aléatoires est fonction du carré de l'activité présente,
- ◆ de la durée des mesures en émission : un temps d'acquisition plus long permet une meilleure qualité d'image et améliore la détectabilité mais doit être limité pour que l'examen corps entier d'un patient ne soit pas trop long,
- ◆ de la position des lésions au sein du volume : lorsque les lésions sont situées dans un environnement plus hétérogène (exemple : bords du volume d'acquisition), la capacité de détection est amoindrie,

- ◆ du mode de visualisation des images réalisées : le mode de visualisation 3D dynamique semble améliorer la détectabilité comparé au mode de visualisation 2D en coupe,
- ◆ bien évidemment de l'observateur : la détectabilité dépend de sa sensibilité au contraste, de son niveau de concentration ainsi que de sa connaissance a priori du type de lésions recherchées (hyperfixation ou hypofixation)...

Notre étude ne nous a pas permis d'affecter des priorités quant aux paramètres à ajuster mais, bien qu'il soit impossible comme l'a montré Kadrmas de comparer même des systèmes de caractéristiques techniques équivalentes, tant les différences en terme de traitement d'images sont grandes d'un système à l'autre, il est important de constater que tous nos résultats vont dans le sens de la littérature.

En utilisant une méthode de seuillage pour la délimitation de la tumeur, le volume de la tumeur évalué dépendra évidemment du niveau de seuil choisi. L'étude sur fantôme montre ici qu'il existe une dépendance très sensible entre le seuil et le volume tumoral, d'autant plus importante que les lésions sont petites. Un changement du niveau de seuil de 5% peut entraîner une variation du volume tumoral d'un facteur 2 dans des cas extrêmes. Ainsi la délimitation de la tumeur en radiothérapie est affectée directement par cette dépendance. Une étude récente sur des patients souffrant d'un cancer du poumon menée par Nestle *et al.* a montré que le volume tumoral basé sur l'imagerie TEP peut varier d'un facteur 5 en fonction du niveau de seuil choisi [145].

La plupart des études précédentes n'ont pas évalué le volume en fonction du seuil appliqué, mais se sont concentrées sur la détermination d'une seule valeur pour Sv_{100} . Ciernik *et al.* ont exécuté une étude sur fantôme pour valider leur choix de seuil à 50% [149]. Ils ont utilisé trois cylindres de 17mm de diamètre remplis uniformément, placés dans un environnement également uniforme et ont constaté que pour un seuil de 50% du maximum d'intensité, le diamètre des cylindres est estimé le plus précisément possible. D'après nos résultats, ce sont les sphères de diamètre 16mm qui sont le mieux estimées pour un seuil compris entre 44%. L'étude menée par Black *et al.* suggère que la taille de lésion n'est pas un paramètre important, mais cette étude considère des lésions de fantôme de 12,2 à 291cm³ [150].

Nos données montrent que Sv_{100} dépend vraiment de la taille de lésion, mais la dépendance est seulement apparente quand on considère la gamme complète de tailles de lésion (Figure II-12). La dépendance par rapport à la taille est particulièrement

prononcée pour des lésions inférieures à 2cm³. Cependant, la surestimation de 20% environ, pour la sphère de diamètre 10mm correspond à seulement une surestimation du diamètre de 3%.

L'importance de l'effet « seuil-volume » pour la planification en radiothérapie est illustrée sur la Figure II-19. Avec un seuil de 60%, on aboutit à un volume tumoral plus petit qu'avec un seuil de 42% et plus encore qu'avec un contour de volume basé sur l'image TDM et on obtient une augmentation résultante possible de la dose de 12Gy entre le plan de traitement TDM et 60%.

Dans la considération de notre analyse de données patient, il est important de noter que nous avons utilisé le volume de tumeur TDM pour la normalisation, puisque nous ne pouvons connaître le volume exact de l'hyperfixation au ¹⁸FDG sur les images TEP. Cependant l'estimation par imagerie TDM n'est pas totalement correcte non plus. D'une part, le contour effectué par les médecins est volontairement plus large pour plus de sécurité. D'autre part, une étude histologique sur le cancer du poumon a montré que le volume basé sur le TDM est sous-estimé alors que pour une même étude au niveau d'une autre localisation, le larynx, il s'agit d'une surestimation du volume réel par image TDM.

Nous n'avons présenté ici que l'impact dosimétrique par l'intermédiaire des HDV. Dans les chapitres suivants, une étude plus poussée sur l'impact dosimétrique est réalisée grâce à des outils d'évaluation comme le nombre de conformation ou le NTCP, afin de montrer l'augmentation de l'index thérapeutique lorsque la dose délivrée est adaptée aux hétérogénéités biologiques. Cependant, les HDV présentés dans ce chapitre permettent de déduire visuellement cette augmentation de l'index thérapeutique, puisque nous avons réalisé un gain en dose tout en respectant aussi bien voir mieux les OAR. Nous pouvons donc supposer que ce gain en terme d'index thérapeutique peut entraîner un bénéfice clinique en terme de gain de survie. Cependant, nous pouvons que le supposer, car en effet il n'a jamais été démontré que l'apport de l'imagerie TEP avec ¹⁸FDG dans la détermination des volumes cibles de radiothérapie se traduisait par un bénéfice clinique pour les patients en terme de gain de survie, la technique étant trop récente, le bénéfice clinique sur la survie à 5 ans n'est pas encore évaluables.

Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier l'impact clinique sur un grand nombre de patients ayant des volumes tumoraux variés, plus petit que celui étudié ici, qui était de 68cm³.

Cette étude de la détectabilité, nous a amenés à prendre conscience des limites de notre concept et ainsi, à proposer une optimisation du protocole général.

La principale limite technologique porte sur le fait que le choix des diamètres de sphères constituant le compartiment « sphères » est fonction des pertes de charge, et qu'on ne peut à l'heure actuelle tester simultanément des diamètres de sphères trop différents sans constater des perturbations de la diffusion du ^{18}F FDG dans le système.

On peut souligner le fait que l'homogénéité de la répartition du ^{18}F FDG au sein du fantôme rend l'identification des lésions plus aisée et que l'utilisation de quatre configurations seulement pour l'ensemble des expérimentations a du introduire un biais de reconnaissance. Mais l'étude d'images en routine clinique est influencée par d'autres sources d'informations cliniques (historique médical du patient, résultats de laboratoire, autres images, ...).

Par conséquent, l'optimisation du protocole général d'étude de la détectabilité comprend:

- ◆ l'augmentation du nombre de tests par paramètre testé afin d'être en mesure de caractériser leur principe d'action et d'indiquer les limites de cette influence,
- ◆ l'étude de gammes plus précises de contraste et l'utilisation d'une plus grande variété de diamètres de sphères,
- ◆ l'incorporation d'inserts de différents coefficients d'atténuation et de concentration radioactive variable pour simuler des organes tels que les parotides, le tronc cérébral, la moelle épinière..., rendant la délinéation des lésions plus délicate, car la distribution spatiale réelle du traceur va probablement être plus compliquée,
- ◆ la limitation du biais de reconnaissance en modulant plus fréquemment la configuration du fantôme (Cs) et/ou l'ordre de visualisation des images,
- ◆ la visualisation par chaque médecin de l'ensemble des séries d'images plusieurs fois dans des conditions de visualisation différentes pour analyser ensuite la variabilité inter- et intra-observateur,

L'étude sur le seuillage est soumise à plusieurs limitations. En effet, nous soulignons que cette étude n'explore pas tous les paramètres d'image qui peuvent ou ne peuvent pas avoir de grand impact sur nos résultats ou encore qui pourraient être aussi physiquement importants que les variables que nous avons étudiées, comme le choix de l'algorithme de reconstruction, le nombre d'itérations OSEM, l'effet d'atténuation de photon et de diffusion de photons, les effets de lissage, les effets de filtrage pendant la reconstruction d'image plutôt qu'après. Nous nous sommes concentrés sur les effets de taille de lésion, et du contraste.

D'après plusieurs études, l'influence des paramètres de reconstruction sur l'obtention de la taille des lésions a été montrée. Les reconstructions avec de fort lissage exigent que le seuil soit plus important pour obtenir le volume correct. Cet effet est plus fort pour des lésions de petits volumes et est un résultat direct de l'effet du processus de lissage sur la valeur maximale mesurée [146]. D'après Dasine *et al.* [33], le choix de la reconstruction affecte la détectabilité, et donc l'optimisation de l'algorithme de construction devrait améliorer la résolution spatiale et donc la détectabilité des petites lésions.

II-D_ CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Jusque aujourd'hui, les informations données par l'imagerie TEP sont utilisées de manière binaire pour la décision thérapeutique, c'est-à-dire sont utilisées dans un mode diagnostique pour indiquer la présence ou l'absence de tumeur. Cette décision peut donc inclure ou exclure une structure entière comme par exemple un ganglion lymphatique. Cependant, un nouvel intérêt voit le jour, l'utilisation de l'imagerie TEP pour la délimitation du volume cible, processus cependant soumis aux incertitudes physiques de l'image. Comme nous l'avons montré, les différentes tentatives de mise en place d'un protocole basé sur une méthode de seuillage adaptatif peuvent aboutir à des erreurs significatives de mesure du volume cible. Ceci peut être dû à plusieurs raisons :

- ◆ l'intensité maximale est variable en fonction du lissage et des autres paramètres de l'algorithme de reconstruction,
- ◆ la résolution entraîne des erreurs de volumes partiels.

De plus, les effets du bruit de fond, de l'activité au sein de la tumeur et la distribution spatiale réelle du traceur au bord de la tumeur sont autant de raisons, aussi probables qu'importantes, d'aboutir à une estimation du volume tumoral éronné.

Les études sur fantômes soigneusement conçues et utilisant les mêmes protocoles d'acquisition peuvent être un outil important pour la caractérisation de ces effets dans un objectif de routine clinique. Le besoin de définir précisément les bords de la tumeur a son importance face aux techniques d'irradiation telles que la RCMI et la radiothérapie guidée par l'image. De nombreux travaux sont encore nécessaires pour évaluer quantitativement ces effets et l'utilisation de l'imagerie TEP pour la délimitation du volume cible doit être faite avec prudence.

Les perspectives d'une telle étude sont très nombreuses tant concernant les paramètres à tester (influence des paramètres de reconstruction, de la correction d'atténuation, du type d'images observées (axiales, coronales, sagittales),...) que la méthodologie. En effet, inclure un test de détectabilité reposant sur notre concept de « fantôme dynamique, courbes contraste-détail » et influence du niveau de seuil, dans une démarche de CQ ne semble pas dénué de sens. Pour cela, on doit disposer d'un « gold standard » et un protocole détaillé doit être établi, des programmes informatiques de traitement des résultats doivent être développés et on doit pouvoir disposer de doses calibrées pour chacun des compartiments par test effectué. Le résultat d'un tel contrôle pourrait consister à associer une probabilité de Faux Positif aux résultats du test en fonction du contraste réel étudié. Ainsi, l'étude de cette probabilité dans le temps viserait à mettre en évidence toute dérive du système.

Par ailleurs, la prochaine étape pour valider la courbe « seuil optimal vs contraste » est de réaliser une comparaison de volumes tumoraux par rapport à l'examen chirurgical pour des patients atteints d'un cancer tête et cou, et d'utiliser ainsi la chirurgie comme « gold standard ».

CHAPITRE III
LA CARACTÉRISATION DU
TPS ET L'IRRADIATION
ADAPTÉE AUX
HÉTÉROGÉNÉITÉS
BIOLOGIQUES

L'objectif de cette étude est d'adapter, grâce à la RCMI, les doses d'irradiation déposées sur l'activité tumorale et non plus seulement sur la géométrie de la tumeur. L'adaptation de la dose à l'activité biologique permet une meilleure distribution de dose, et semble plus efficace d'un point de vue radiobiologique (augmentation du Tumor Control Probability (TCP), diminution du Normal Tissue Complication Probability (NTCP)) [17, 63]. Comme nous l'avons vu précédemment, actuellement les protocoles d'irradiation peuvent avoir deux niveaux de dose (traitement avec complément de dose). Cependant, il paraît possible d'aller plus loin en s'adaptant aux hétérogénéités biologiques, en créant un troisième niveau de dose sur un volume plus ciblé (Figure III-1). L'idée est d'effectuer une forte irradiation d'un volume sphérique (diamètre 1cm au minimum) constituant le 3^{ème} niveau de dose. Cela constitue la configuration recherchée : *petit volume / forte dose*. La dimension minimale du 3^{ème} volume dépend à la fois de la résolution spatiale de l'imagerie grâce à laquelle on obtient l'activité tumorale (résolution TEP $\approx 5\text{mm}$) et des marges à appliquer en radiothérapie ($\approx 5\text{mm}$).

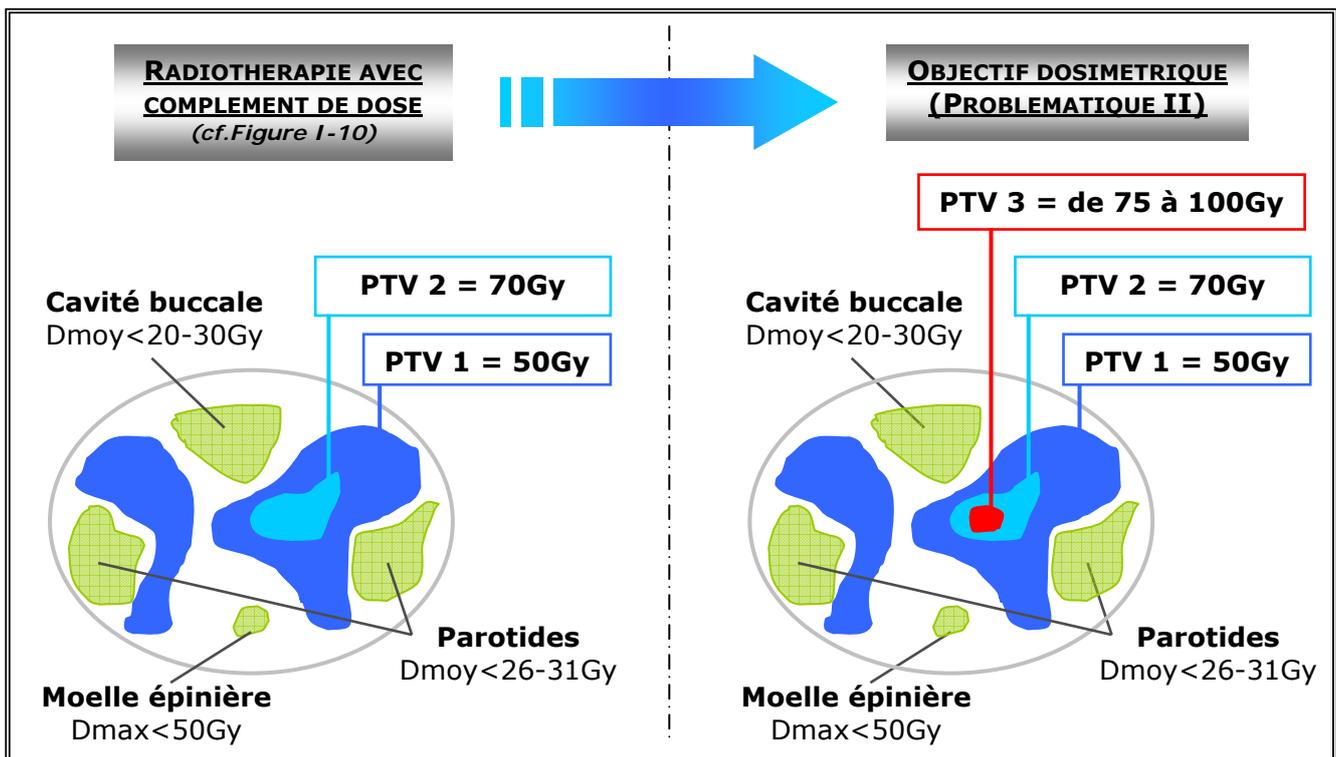


Figure III-1 : Objectif de la problématique II

III-A_ MATERIELS ET METHODE

III-A.1_ LE LOGICIEL DE DOSIMETRIE : ECLIPSE / HELIOS

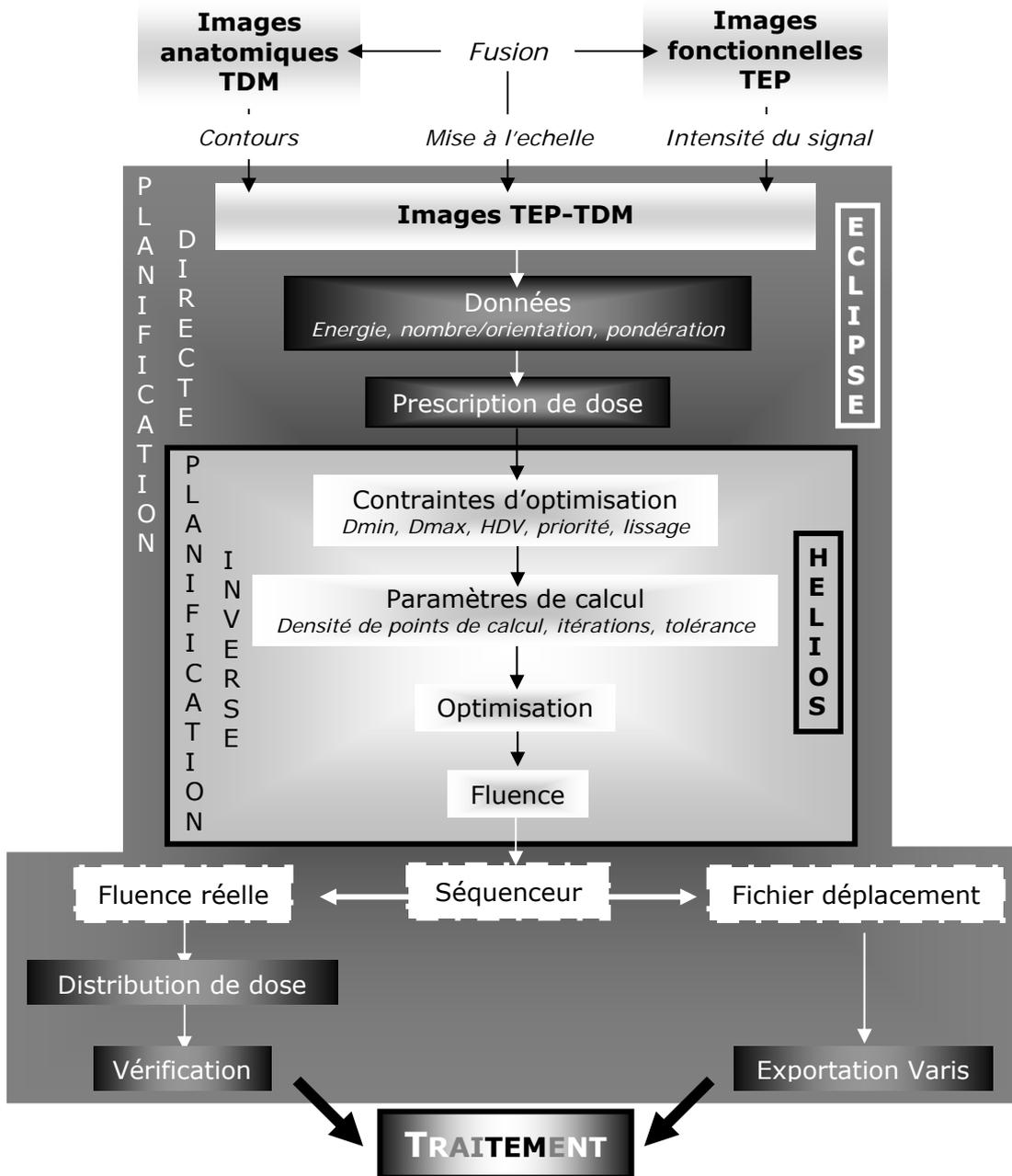


Figure III-2 : Etapes de notre chaîne de traitement, de l'acquisition au traitement ; utilisant l'imagerie TEP-TDM pour le contour des volumes, le TPS Eclipse/Helios pour la dosimétrie et l'accélérateur Clinac 23EX pour le traitement (les étapes de dosimétrie étant plus détaillées).

Le schéma ci-dessus présente les différentes étapes nécessaires à la mise en œuvre d'un traitement par modulation d'intensité, en utilisant notamment le TPS Eclipse/Helios

Varian Medical Systems version 7.3.10 pour le calcul de dose, et également l'imagerie TEP-TDM pour le contour des volumes et l'accélérateur Clinac 23EX (Varian Medical Systems) pour le traitement.

L'algorithme d'optimisation de ce TPS fonctionne selon la technique du gradient conjugué, et a été développé au Memorial Sloan Kettering Cancer Center [61, 75] (I-B.3.1.b p.- 33 -). La méthodologie consiste à minimiser la valeur de la "fonction objectif" (Équation I-3 p.- 30 -) en déterminant les valeurs pour lesquelles sa dérivée est nulle, par un processus itératif. À la fin de l'optimisation, Helios produit une fluence "optimale" pour chacun des champs. Cette fluence « optimale » est alors convertie en fluence "réelle" grâce au calculateur de mouvement des lames (Leaf Motion Calculator).

III-A.2_ REALISATION DE FANTOMES VIRTUELS

Nous avons caractérisé le logiciel de planification inverse Eclipse/Helios, pour connaître ses limites technologiques et son aptitude à réaliser une irradiation hautement précise. Pour évaluer l'aptitude du logiciel à calculer les doses selon la configuration « *petit volume - forte dose* », deux groupes de fantômes virtuels ont été créés et étudiés. Le premier groupe, comprenant trois modèles, forme le groupe dit géométrique, et le second est dit anatomique.

III-A.2.1_ LES FANTOMES VIRTUELS GEOMETRIQUES (*MODELES 1A, 1B ET 1C*)

Ce modèle comprend 3 géométries distinctes (modèles 1a, 1b et 1c). Il inclut des champs sphériques et cylindriques pour les volumes cibles et les OAR. Si ces derniers sont inclus dans le plan de traitement, les contraintes de dose qui leurs sont appliquées sont prises en compte.

Pour le modèle 1a (Figure III-3a), le calcul de dose est évalué pour deux volumes cibles différents, l'un cylindrique, l'autre sphérique :

- ◆ Volume (PTVa) = $102,8\text{cm}^3$ (Hauteur= 5cm et Rayon= 2,56cm),
- ◆ Volume (PTVb) = $0,5\text{cm}^3$ (Rayon= 0,5cm).

Le modèle 1b comprend un volume cible, soit PTVa, soit PTVb, et un OAR englobant de manière exagérée ce volume cible (Figure III-3b). La forme englobante de l'OAR a pour but de mettre en évidence les capacités à la fois de l'accélérateur et du TPS à pouvoir irradier un volume cible « protégé » par un OAR. Le but de ces deux modèles est

d'évaluer le calcul de dose pour des géométries d'apparence simples. De plus, la dose de prescription aux PTV a varié de 50Gy à 150Gy (avec 2Gy/fraction) de façon à couvrir la plage de doses utilisées en routine clinique et au-delà dans un souci de caractérisation du logiciel.

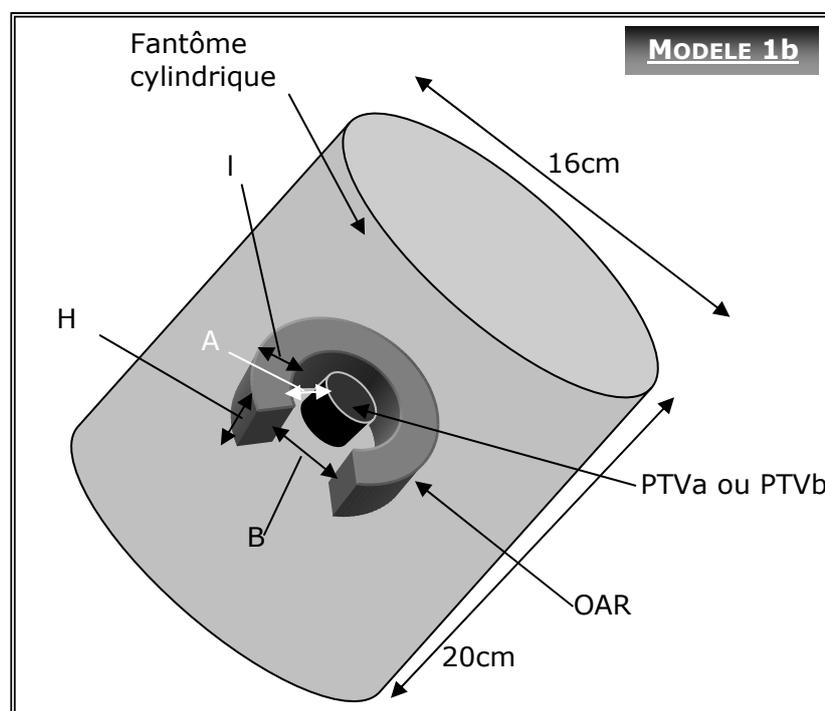
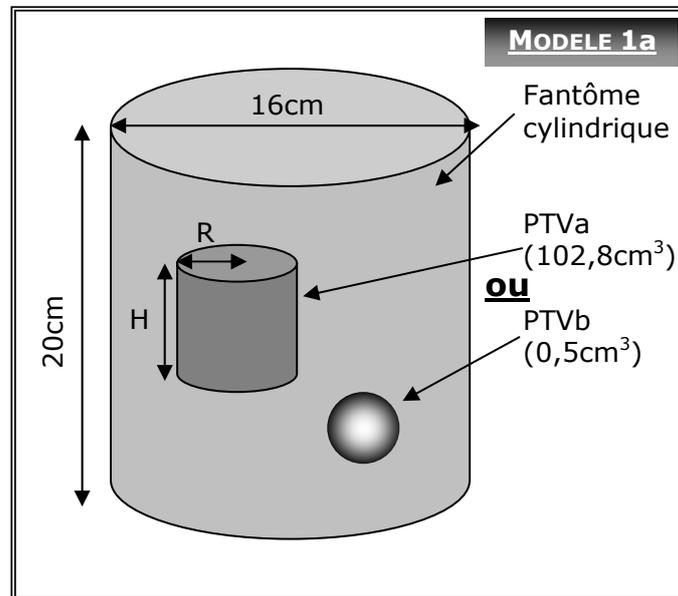


Figure III-3 : En haut, le modèle 1a comprend un seul volume cible, soit PTVa de volume 102,8cm³ (H=5cm, R=2,56cm), soit PTVb de volume 0,5cm³ (R=0,5cm) pour l'évaluation du calcul de dose.

En bas, le modèle 1b comprend un seul volume cible, PTVa ou PTVb, entouré d'un OAR, dont les dimensions en centimètre, différentes selon le volume cible, sont pour PTVa : H=3,5, I=1,97, A=0,46 et B=5,85, et pour PTVb : H=2, I=0,91, A=0,4 et B=1,82.

Le modèle géométrique 1c a pour objectif d'évaluer l'influence de l'irradiation d'un volume sur l'autre, en fonction de la distance entre ces volumes et du différentiel de dose appliqué entre le volume cible et les tissus avoisinants. Ce modèle contient deux volumes cibles sphériques PTV1a et PTV1b (diamètre = 1cm) contenus dans un volume plus important PTV1c (Figure III-4). Les deux volumes cibles PTV1a et PTV1b sont irradiés avec une dose constante de 100Gy. Le PTV1c est irradié avec une dose allant de 20 à 90Gy, par pas de 10Gy. La distance entre PTV1a et PTV1b est modifiée de 2,4cm à 5,2cm, distances pour lesquelles l'influence recherchée peut être évaluée selon notre modèle.

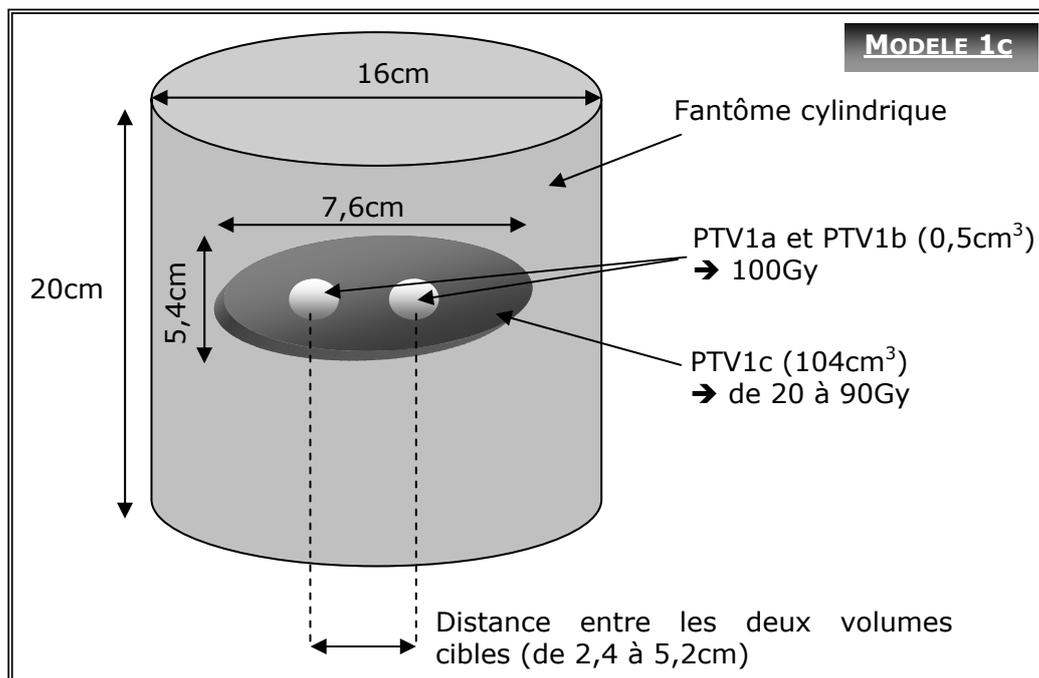


Figure III-4 : Le modèle 1c comprend deux volumes cibles PTV1a et PTV1b (0,5cm³) contenus dans un volume cible plus important PTV1c (7,6*5,4*3cm³). La distance entre PTV1a et PTV1b est variable, ainsi que la dose au PTV1c.

III-A.2.2_ LE FANTÔME VIRTUEL ANATOMIQUE (MODELE 2)

Ce modèle est nommé anatomique car il inclut les structures suivantes : PTV, activité tumorale, OAR comme la moelle épinière et les parotides (Figure III-5). Pour ce second modèle, l'évaluation du TPS a porté sur la faisabilité de calculer une forte irradiation d'un volume infime, contenu dans un PTV dont le volume correspond à un volume rencontré en clinique et correspondant à l'activité biologique.

Les contraintes de dose utilisées en routine clinique sur les OAR sont respectées et sont résumées dans le Tableau III-1. Si ces derniers sont inclus dans le plan de traitement, les contraintes de dose qui leurs sont appliquées sont prises en compte selon le besoin

du test. La moelle épinière a un volume de 30cm³ et les parotides ont un volume d'environ 29cm³ chacune. Pour le volume cible, le premier niveau de dose (PTV1) est fixé à 50Gy, le deuxième niveau (PTV2) à 70Gy, et enfin le troisième niveau de dose (PTV3) adapté aux hétérogénéités biologiques, est choisi variable avec une dose allant de 75Gy à 100Gy.

Tableau III-1 : contraintes de doses pour la moelle épinière et les parotides, notamment la parotide homolatérale et la cavité buccale, et dose de prescription des volumes cibles.

| OAR | CONTRAINTES DE DOSE |
|-----------------------|---|
| Moelle épinière | Dmax = 50Gy |
| Parotide homolatérale | Dmax pour 65% du volume = 15Gy Dmax pour 45% du volume = 30Gy Dmoy < 26Gy Dmax pour 25% du volume = 45Gy |
| Cavité buccale | Dmax pour 95% du volume = 20Gy |

| VOLUME CIBLE | DOSE PRESCRITE |
|--------------------------|-----------------|
| PTV1 | 50Gy |
| PTV2 | 70Gy |
| PTV3 (activité tumorale) | De 75Gy à 100Gy |

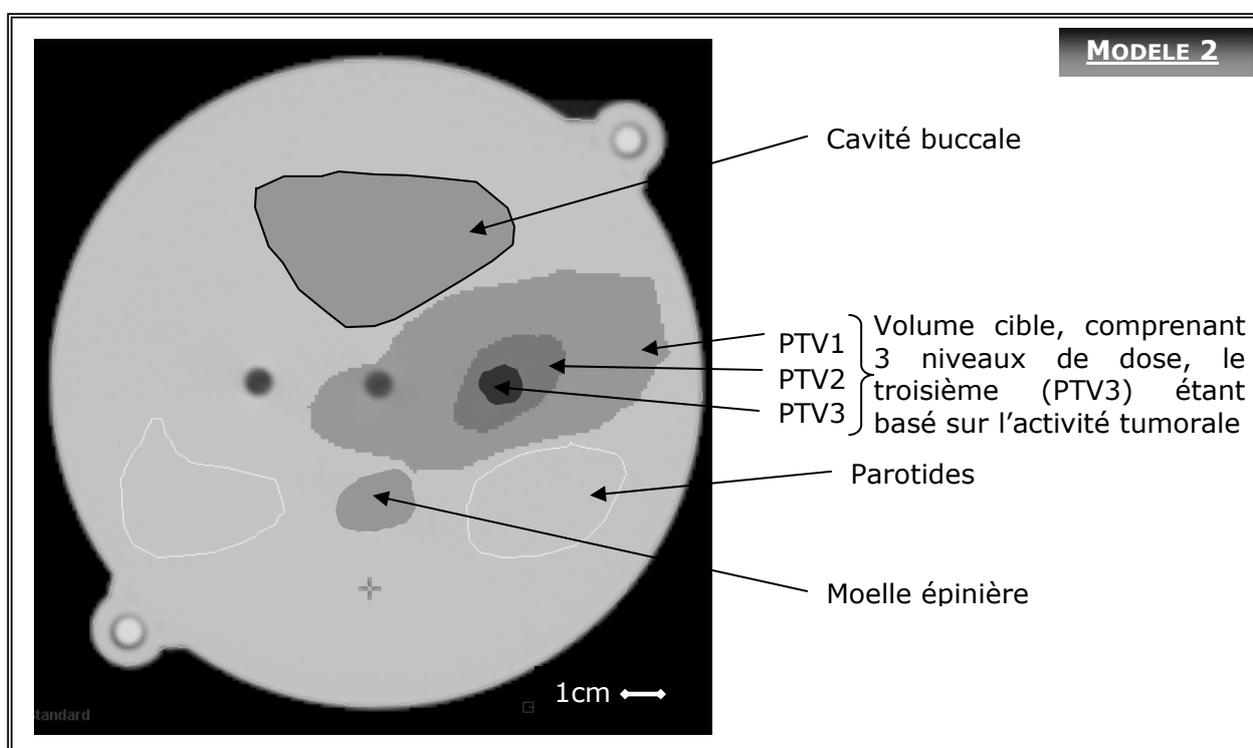


Figure III-5 : modèle anatomique comprenant plusieurs PTV, notamment l'hyperfixation (PTV3), composant ainsi les 3 niveaux de doses recherchés (PTV1, PTV2 et PTV3) et des OAR, comme la moelle épinière et les parotides.

Trois études sont menées en parallèle :

- ◆ L'influence du volume de l'activité tumorale. L'évaluation de la taille minimale de l'activité tumorale est recherchée. Divers plans de traitement, choisis en fonction des résultats obtenus avec le groupe de modèles géométriques, sont étudiés en fixant l'ensemble des différents éléments de ce modèle 2 en dehors de la taille du troisième niveau de dose. Ce volume a varié de 0,5 à 3cm³.
- ◆ L'influence de la distance entre le volume cible et l'OAR. Cette distance est modifiée de manière à obtenir la distance minimale entre les deux sans entraîner de problèmes majeurs dans les calculs comme l'apparition de points chauds ou une trop forte irradiation de l'OAR. Cette distance a varié de 0 à 2cm
- ◆ L'influence d'une escalade de dose. Au sein du troisième niveau de dose, une escalade de dose est effectuée pour connaître la dose maximale que l'on peut appliquer à ce petit volume tout en respectant les tissus sains et OAR avoisinants. Cette dose a varié de 70 à 100Gy.

Egalement, nous avons réalisé une étude comparative entre nos plans de traitement avec 3 niveaux de dose et des plans de traitements avec 2 niveaux de dose (technique actuelle). Le but ici est d'évaluer l'impact dosimétrique d'une telle stratégie sur un modèle géométrique proche de la réalité, avant d'estimer l'impact dosimétrique sur des cas cliniques pouvant bénéficier de ce nouveau protocole. Ainsi, la comparaison a porté sur 6 plans de traitement dont le choix s'est effectué suite aux résultats obtenus pour l'ensemble de nos modèles :

- ◆ **Plan 1** : technique actuelle avec complément de dose, 2 niveaux de dose (PTV1 et PTV2), dose de prescription au PTV2 $D_{p(PTV2)}=70\text{Gy}$,
- ◆ **Plan 2** : technique actuelle avec complément de dose et escalade dose sur PTV2, $D_{p(PTV2)}=75\text{Gy}$,
- ◆ **Plan 3** : technique actuelle avec complément de dose et escalade dose sur PTV2, $D_{p(PTV2)}=80\text{Gy}$,
- ◆ **Plan 4** : technique actuelle avec complément de dose et escalade dose sur PTV2, $D_{p(PTV2)}=90\text{Gy}$,
- ◆ **Plan 5** : notre protocole d'irradiation avec 3 niveaux de dose, $D_{p(PTV3)}=90\text{Gy}$ et $V_{PTV3}=2,7\text{cm}^3$,
- ◆ **Plan 6** : notre protocole d'irradiation avec 3 niveaux de dose, le PTV2 étant délinéer de manière différente, en « couronne » pour forcer le logiciel de dosimétrie (voir explication p. - 133 -), $D_{p(PTV3)}=90\text{Gy}$ et $V_{PTV3}=0,5\text{cm}^3$.

L'ensemble de ces divers plans de traitement a pour but d'établir la géométrie complexe nécessaire (volume des PTV, présence ou non de l'activité tumorale, localisation de la

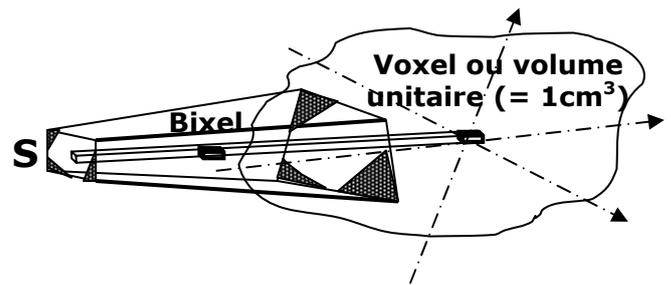
tumeur, des différents PTV par rapport aux OAR...) afin de réaliser une forte irradiation d'un petit volume cible, correspondant à l'activité tumorale. L'objectif est donc de savoir dans quel cas de figure ce nouveau type d'irradiation est réalisable dans le but d'augmenter l'index thérapeutique.

III-A.3_ LES CONDITIONS DE MESURES ET PARAMETRES UTILISATEURS DEPENDANTS

Nous avons réalisé une caractérisation du logiciel portant sur l'influence de divers paramètres : résolution de calcul, facteur de priorité, lissage, nombre de faisceaux, dose prescrite.

III-A.3.1_ LA RESOLUTION DES ELEMENTS DE CALCUL

La modulation d'intensité du faisceau ajoute à la conformation géométrique une variation de l'intensité de la dose délivrée par chaque faisceau élémentaire, composant le faisceau de rayons X. La réalisation pratique de la modulation d'intensité consiste à découper le champ d'irradiation en petits éléments de volume appelés bixels. Les dimensions de chaque bixel déterminent la résolution spatiale de la modulation d'intensité [40].



Ce découpage des faisceaux aura une incidence sur le résultat obtenu. La taille des voxels de calcul doit être adaptée en fonction de la résolution des fluences modulées optimisées. En effet, si la taille des éléments de la fluence est plus petite que la taille des voxels, la valeur de dose calculée dans ce voxel sera une moyenne de la dose délivrée par plusieurs bixels. Cela aura pour conséquence de lisser artificiellement les profils de dose et ainsi créer des différences entre la dose calculée et la dose délivrée. A l'inverse, diminuer trop la taille de la grille de calcul peut augmenter sensiblement le temps de calcul et, pour certains type de système de calcul, peut diminuer la zone de calcul jusqu'à omettre le calcul d'une partie des volumes d'intérêts.

Ainsi, la résolution de calcul sur le logiciel permet de fixer la distance entre 2 points de calcul. Elle varie de 1,25 à 10mm pour notre système, et pour notre étude, nous avons cherché quelle résolution serait la plus adaptée pour notre configuration avec un temps de calcul acceptable.

III-A.3.2_ LE FACTEUR DE PRIORITE

Les objectifs dosimétriques que l'on souhaite atteindre se traduisent par des contraintes d'optimisation sur les volumes cibles. Elles sont regroupées selon deux catégories : celles qui ne peuvent pas être "violées" (contraintes dures), il s'agit typiquement des intensités de faisceaux négatives et celles qui peuvent l'être (contraintes souples).

Les contraintes dures traduisent le fait que l'algorithme ne peut pas fournir de faisceaux d'intensité négative. Et c'est en partie parce que les contraintes d'optimisation des logiciels utilisés sont souvent souples que la distribution de dose calculée peut s'éloigner de la distribution de dose prescrite. En effet, même si les contraintes d'optimisation ne sont pas satisfaites, l'algorithme d'optimisation ne s'interrompt pas mais fournit une réponse qui n'est naturellement pas satisfaisante. C'est pourquoi, la façon de formuler les contraintes est essentielle et c'est ce qui explique aussi la difficulté à maîtriser ce mode de raisonnement radicalement différent.

Ces contraintes s'expriment sous la forme de doses minimales et maximales acceptables pour le volume cible et les OAR. A chaque contrainte est associé un facteur de priorité correspondant à un coefficient de pondération. Ce facteur peut varier de 0 à 1000, nous avons choisi de le faire varier de 50 à 500. Nous verrons qu'en deçà de 50, ce facteur n'entraîne pas de réelle priorité pour la contrainte de dose associée, et au-delà de 500, nous estimons que ce facteur n'a plus de réel intérêt puisque dans ce cas l'ensemble des coefficients de priorité doit également être augmenté pour être pris en compte.

III-A.3.3_ LE LISSAGE DES PROFILS D'INTENSITE MODULEE

Le facteur de lissage joue sur la fluence et permet de réduire le bruit statistique, dû à la randomisation du processus de simulation. L'intérêt de ce lissage réside dans la difficulté à réaliser des profils irréguliers. En effet, ces derniers sont difficiles à produire du fait des limitations mécaniques, ils peuvent significativement prolonger le temps nécessaire à l'irradiation et sont très sensibles aux incertitudes de traitement. Ainsi, afin de réduire la présence de fluctuations dans les profils modulés, le lissage des profils permet d'éliminer les hautes fréquences spatiales présentes dans le spectre des profils. Son utilisation permet aussi une convergence plus rapide vers la solution finale.

Le lissage est réalisé aussi bien dans la direction x que y , chacun pouvant avoir une pondération différente, et peut avoir lieu suivant deux méthodes : soit après chaque itération, soit en étant un critère d'optimisation inclus dans la fonction objectif.

La première méthode est la plus simple à mettre en place et a été implémentée dans le cadre d'optimisation par la technique du gradient et par la technique du recuit simulé. Webb *et al.* ont montré que l'utilisation de filtres médians permettait d'obtenir des résultats convenables du point de vue dosimétrique et réalisation pratique [151]. Spirou

et al. ont comparé les deux techniques et ont montré que la seconde méthode était plus efficace du point de vue du résultat d'optimisation mais moins efficace du point de vue du temps requis pour l'irradiation [75].

Enfin, le processus de lissage inclus dans la fonction objectif est particulièrement adapté aux traitements de la sphère ORL car ceux-ci nécessitent des gradients de dose élevés [152].

Le système d'optimisation du Centre Alexis Vautrin bénéficie de ce lissage des profils en cours d'optimisation. Ainsi, plus ce facteur sera faible, plus le calcul de dose s'effectuera en modulant fortement pouvant entraîner des points chauds indésirables ; à l'inverse si l'on diminue ce facteur, la modulation sera réduite rendant plus difficile l'obtention de notre objectif. Ce facteur a varié de 0 à 70, de manière à parcourir la plage de valeurs utilisée en routine clinique.

III-A.3.4_ LE NOMBRE DE FAISCEAUX

Le nombre de faisceaux est également étudié, afin de déterminer le nombre minimal acceptable. Les plans de traitement sont réalisés avec 5, 9 ou 15 faisceaux coplanaires équirépartis [42].

L'étude de l'optimisation du nombre et de l'orientation des faisceaux demeure un sujet d'intérêt, faisant l'objet de nombreuses publications.

Rowbottom *et al.* ont mené différentes études concernant ce sujet. Ils ont étudié le potentiel d'amélioration du TCP de la prostate et de l'irradiation des tumeurs oesophagiennes en optimisant la direction des faisceaux [153]. De même, ils ont optimisé la sélection de faisceaux non coplanaires pour le traitement des tumeurs cérébrales [154] et ont montré dans différentes publications que selon la localisation traitée, le choix de la balistique de traitement et l'optimisation du nombre de faisceaux variaient [155, 156].

Pugachev *et al.* se sont aussi intéressés à ce problème et ont étudié le lien entre l'optimisation de l'orientation des faisceaux et le poids qui leur est associé [86]. Ils ont mis en évidence que pour une tumeur du nasopharynx, l'utilisation de 9 faisceaux non-coplanaires permettait une couverture optimale du volume cible pour une meilleure protection des organes critiques [85].

Stein *et al.* [157] ont mené une étude particulièrement intéressante qui révèle que l'optimisation de l'orientation des faisceaux est particulièrement avantageuse pour un faible nombre de faisceaux (≤ 5) et que le gain diminue rapidement quand le nombre de faisceaux augmente. Contrairement aux résultats attendus, ils ont démontré que dans une configuration où un OAR est entouré par un volume cible, les faisceaux irradiant

directement cet organe tendent à être préférables car ils permettent un meilleur contrôle de la distribution de dose. Cette étude a aussi démontré que des configurations avec des faisceaux coplanaires équirépartis permettaient d'obtenir une distribution de dose plus homogène à la cible pour le même nombre de structures de dose. D'après cette étude, pour des dosimétries standard, le réglage fin de l'angle des faisceaux est moins important que la recherche du nombre suffisant de faisceaux.

III-A.3.5_ LA PRESCRIPTION DE DOSE

La dose de prescription est modifiée afin de savoir quelle escalade de dose était possible selon le modèle étudié. Cette dose a varié de 50Gy à 150Gy (avec 2Gy/fraction). D'après Zhou *et al.*[41], avec la technique du « boost intégrée », la dose maximale au GTV, qui peut être atteinte pour les cancers HNSCC (Head and neck squamous cell carcinoma), était supérieure à 86Gy, si la dose au CTV augmentait avec la dose au GTV. Cette dose maximale était réduite entre 76 à 82Gy si la dose au CTV était fixée à 60Gy. Le niveau de dose de prescription actuel de 70Gy pour les cancers tête et cou n'est pas la limite de dose en RCMI [41]. Cependant, de telles hautes doses totales et fractionnées devraient être soigneusement évaluées avant la prescription cliniquement. De plus, une telle escalade de dose se heurte aux facteurs de limitations que sont la dose de tolérance aux OAR et l'homogénéité au volume cible.

III-A.4_ LES OUTILS D'ÉVALUATION

Quatre outils d'évaluation sont utilisés pour analyser les différents plans de traitement étudiés et pour les comparer les uns aux autres par rapport à leur niveau de conformation, d'homogénéité et de protection des OAR. Le but est de savoir sous quelle géométrie, le calcul de dose donne des résultats satisfaisants.

Les avantages de ces outils sont simplicité et caractère synthétique. À ce jour, leur utilisation en routine clinique n'est pas répandue, sauf pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, pour laquelle l'index de conformation a été créé. Pourtant, au-delà de la pratique quotidienne, il permettrait de faciliter la comparaison entre différentes techniques courantes et d'évaluer de nouvelles technologies.

Cependant, il nous faut être prudent dans l'utilisation de ces outils, car aucun outil idéal n'existe à ce jour. Les index de conformation sont trop divers pour pouvoir offrir ce qu'on leur demande : quantifier la qualité d'un traitement avec une sensibilité et une spécificité de 100%. De vouloir nécessairement réduire la conformation à une valeur unique risque d'omettre des informations indispensables, car leur conception relevant de la géométrie

pure, il manque alors de nombreux aspects qualitatifs de l'irradiation (caractérisation tissulaire, effet du fractionnement...) liés aux tissus vivants tumoraux et sains irradiés, pour lesquels les incertitudes sont encore trop nombreuses. C'est pourquoi nous avons fait le choix de l'utilisation conjointe de plusieurs index pour être le plus juste possible.

III-A.4.1_ LE NOMBRE DE CONFORMATION (NC)

Le nombre de conformation (NC) tient compte de l'irradiation de la tumeur et de celle des tissus sains, informations complémentaires indissociables [67].

$$NC = \frac{VT_{IR}}{VT} \times \frac{VT_{IR}}{V_{IR}} \quad \text{Équation III-1}$$

Avec VT_{IR} le volume tumoral couvert par l'isodose de référence, VT le volume tumoral et V_{IR} le volume de l'isodose de référence (Figure III-6).

Le premier terme représente la qualité de la couverture tumorale, le second terme chiffre le volume de tissus sains recevant une dose supérieure ou égale à la dose de référence. Plus NC est proche de 1, meilleure est la couverture du volumes cibles sans irradier trop fortement les tissus sains avoisinants. D'après Feuvret *et al.*, une irradiation est considérée comme conformationnelle si et seulement si NC est supérieur ou égale à 0,6 [67].

III-A.4.2_ L'INDICE COIN

L'indice COIN (COnformal INdex) ajoute un paramètre supplémentaire à l'indice précédent : la notion d'organes critiques. Il tient compte de la qualité de l'irradiation tumorale, de l'irradiation des tissus sains non critiques et de l'irradiation des organes critiques [67].

$$COIN = \left[NC \times \prod_{i=1}^{N_{OC}} \left[1 - \frac{V_{OC_{IR},i}}{V_{OC,i}} \right] \right] \quad \text{Équation III-2}$$

Avec V_{OC} le volume de l'organe critique, $V_{OC_{ref}}$ le volume de l'organe critique couvert par l'isodose de référence et N_{OC} le nombre d'OAR (Figure III-6).

D'après Baltas *et al.*, un traitement est considéré optimum si cet indice est supérieur à 0,64 [158], ce qui signifie une bonne couverture du volume cible, et une bonne protection des OAR. Par ailleurs, lorsque tous les OAR sont épargnés, c'est-à-dire non irradiés par l'isodose de référence, l'indice COIN équivaut à l'indice NC.

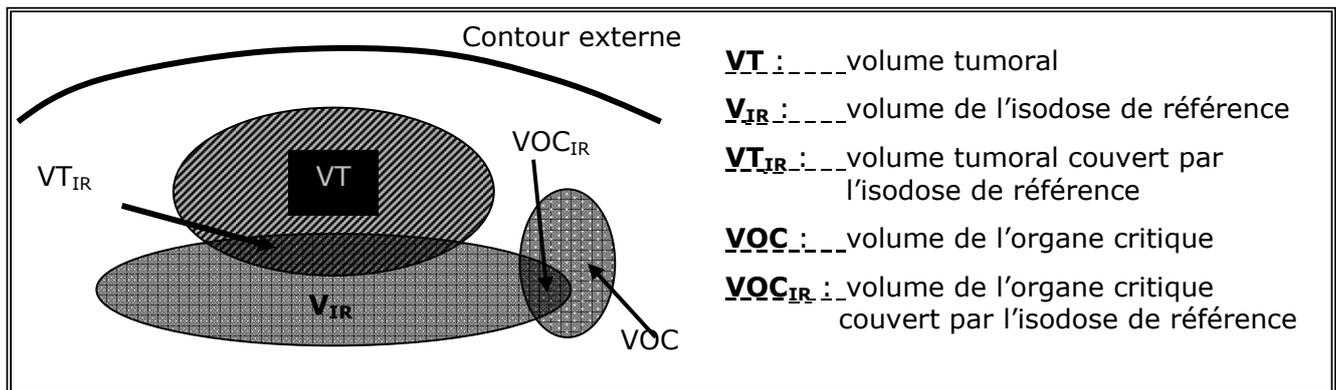


Figure III-6 : Définition des différents volumes nécessaires aux calculs des outils d'évaluation NC et COIN.

III-A.4.3_ L'INDICE D'HOMOGENEITE (IH)

L'indice d'homogénéité IH permet d'évaluer l'uniformité de la dose au sein du volume cible. $IH = [(D_{max}-D_{min})/D_p] \times 100\%$, avec D_{max} la dose obtenue pour 1% du volume cible, D_{min} la dose obtenue pour 99% du volume cible et D_p la dose prescrite au volume cible. Un traitement est considéré comme homogène si $IH < 10\%$ [41].

III-A.4.4_ LE NTCP

Pour surmonter l'insuffisance d'une approche simpliste et permettre la comparaison quantitative des plans de traitement sur une base biologique, des modèles qui lient l'HDV entier avec le risque de complication ont été construits. Leur principe se base sur la conversion d'un HDV (qui représente une irradiation non uniforme) en un HDV uniforme et sur l'utilisation d'une courbe « sigmoïde » de dose-réponse pour lier ce dernier au risque de complication (NTCP).

Précisons qu'un HDV ne peut tenir compte des hétérogénéités biologiques au sein d'un organe ni de l'impact biologique de la distribution de dose dans le volume considéré. Il tient seulement compte des grandeurs physiques (dose, volume) ; la comparaison ou l'optimisation reposent également sur ces grandeurs.

Par ailleurs, la seule utilisation des doses de tolérances pour l'évaluation de plans de traitements n'est pas toujours efficace pour les raisons suivantes :

- ◆ Le résultat de l'évaluation du plan dépend fortement de la dose de tolérance utilisée. Cette valeur doit être soigneusement choisie, afin que le volume correspondant soit effectivement significatif d'une éventuelle complication.
- ◆ La comparaison des plans est basée sur l'irradiation de plusieurs organes.
- ◆ Un seul point de l'HDV ne peut pas représenter la totalité de l'histogramme.

Les fonctions radiobiologiques sont les seules qui permettent de modéliser la totalité de la distribution de la dose en un chiffre, facilitant ainsi la procédure d'évaluation et d'optimisation. Les HDV facilitent les conditions d'optimisation d'un plan de traitement, puisqu'ils réduisent une quantité considérable de données dosimétriques en une courbe. Pourtant, leur utilisation ne permet pas le choix du meilleur plan de traitement dans tous les cas envisagés (ex. HDV qui se croisent). Les fonctions radiobiologiques sont les seules qui permettent la réduction de toute l'information dosimétrique sous forme d'un chiffre, permettant ainsi d'obtenir une optimisation objective. De plus, elles sont les seules qui tiennent compte de la réponse biologique des organes.

Cette fonction a été proposée pour modéliser la réponse d'un organe à partir de données expérimentales. Pour les OAR, une seule complication est considérée pour chacun d'eux et elle correspond à un résultat particulièrement fatal pour le fonctionnement de l'organe (par exemple, pour le nerf et le chiasma optiques la complication « prévue » est la cécité).

Cet outil d'évaluation calcule les probabilités de complications des tissus sains (NTCP ou Normal Tissue Complication Probability), et est aussi désignée dans la littérature comme méthode LKB (Lyman Kutcher Burman) en référence aux trois auteurs qui l'ont proposée [12, 13, 159, 160]. Nous avons utilisé les paramètres d'Emami *et al.* et Burman *et al.* [13, 135]. Ces articles, très référencés dans la littérature, proposent un jeu de paramètres pour les toxicités de différents organes, données indépendantes du centre.

Il s'agit de réduire l'information contenue dans un HDV cumulé à une seule valeur de probabilité de complication. Si certains auteurs critiquent de façon parfois féroce ce concept de NTCP [16], il est admis qu'il permet de comparer avec pertinence deux plans de traitement.

Le calcul de NTCP pour un organe se fait en trois étapes. D'abord le HDV de l'organe est calculé par le TPS, puis « réduit ». Il existe plusieurs façon de réduire les HDV, nous avons choisi la méthode du « volume effectif » proposée par Kutcher en 1989 ([160]. Cette méthode permet de réduire l'ensemble des points d'un HDV à un volume effectif recevant la dose maximum reçue par l'organe. Cette réduction se fait en fonction des spécificités de l'organe et donc des jeux de paramètres déjà évoqués. Le volume effectif est :

$$V_{\text{eff}} = \Delta V_{\text{max}} + \Delta V_1 \left(\frac{D_1}{D_{\text{max}}} \right)^{1/n} + \Delta V_2 \left(\frac{D_2}{D_{\text{max}}} \right)^{1/n} + \dots$$

Équation III-3

Avec ΔV_{max} la « hauteur » de la marche de l'HDV correspondant à la dose maximum D_{max} , ΔV_i les hauteurs des marches précédentes recevant la dose D_i et n l'un des trois paramètres donnés par Burman *et al.* et dépendant de l'organe.

Une fois le volume effectif calculé, le NTCP se calcule ainsi (loi binomiale) :

$$\text{NTCP} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx \quad \text{Équation III-4}$$

avec t défini ainsi :

$$t = \frac{D - \text{TD}_{50}(v)}{m \cdot \text{TD}_{50}(v)} \quad \text{Équation III-5}$$

et avec

$$\text{TD}_{50}(1) = \text{TD}_{50}(v) \cdot v^n \quad \text{et} \quad v = \frac{V}{V_{\text{ref}}} \quad \text{Équation III-6}$$

V_{ref} est le volume total de l'organe, V le volume effectif recevant la dose D .

$\text{TD}_{50}(v)$ correspond à la dose tolérée pour une probabilité de complication de 50 % pour une irradiation uniforme d'un volume partiel v , $\text{TD}_{50}(1)$ correspond à la probabilité de complication de 50% pour une irradiation uniforme d'un volume entier.

m représente la pente de la courbe $\text{NTCP}=f(D)$; en d'autres termes, c'est la dépendance de l'organe à la dose autour de sa radiosensibilité générale.

n représente la « sérialité » (ou dépendance volumique) de l'organe. Il est faible pour les OAR à comportement « en série » comme pour la moelle ($n=0,05$), dont la probabilité de complication dépend essentiellement de la dose maximum. Il est plus grand pour les OAR à comportement « parallèle » comme les parotides ($n=0,7$), dont la probabilité de complication dépend essentiellement de la fraction volumique recevant une dose critique.

Notre calcul de NTCP a été validé en utilisant le test (benchmark) de Kutcher [160].

III-B_ RESULTATS

III-B.1_ LA RESOLUTION DE CALCUL

La Figure III-7 présente les profils de dose calculée pour les résolutions de calculs 1,25 et 2,5mm pour le modèle 1a avec 5 faisceaux dans le plan transverse. Pour les modèles 1b, 1c, et 2 (Figure III-8) les résultats sont équivalents. Les valeurs de résolution de calcul ont peu d'influence sur les profils obtenus dans les 3 directions de l'espace. Sur la Figure III-7 et Figure III-8 n'est représenté que les profils en x, qui par convention, sont les profils de dose effectués dans un plan transverse. La déviation (Équation III-7), entre les profils de dose obtenus avec une résolution de calcul de 1,25mm et ceux obtenus avec une résolution de 2,5mm, est inférieure à 1%.

$$\text{Déviation} = \frac{\sum_{i=1}^x \left(1 - \frac{P_{1i}}{P_{2i}} \right)}{x} \quad \text{Équation III-7}$$

avec x le nombre total de valeurs des profils, P_1 le profil de dose obtenu avec une résolution de calcul de 1,25mm et P_2 le profil de dose obtenu avec une résolution de calcul de 2,5mm.

Comme une résolution de 2,5mm permet d'obtenir le même degré de précision mais avec un temps de calcul moindre, dans la suite de cette étude, nous avons fixé notre résolution de calcul à 2,5mm.

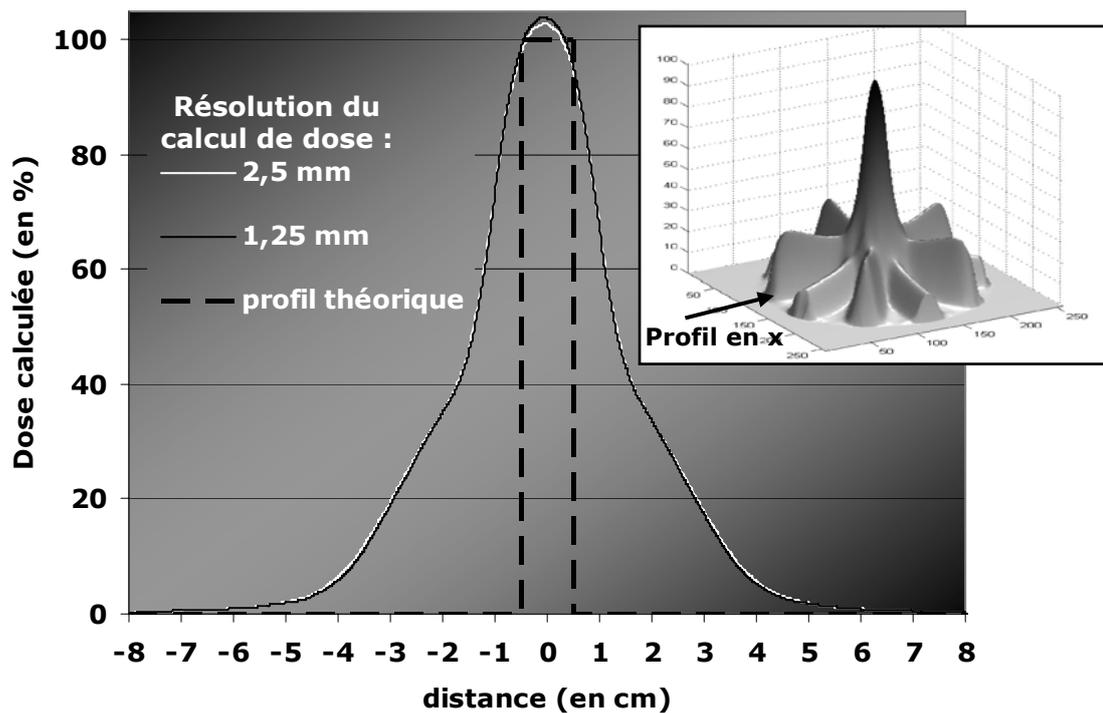


Figure III-7 : **Modèle 1a** : Profils de dose en x montrant l'influence de la résolution de calcul pour deux valeurs 1,25mm et 2,5mm et pour le modèle 1a. En médaillon, dosimétrie en 3D mettant en évidence l'emplacement des cinq faisceaux et du profil effectué (résultats équivalents pour les modèles 1b et 1c).

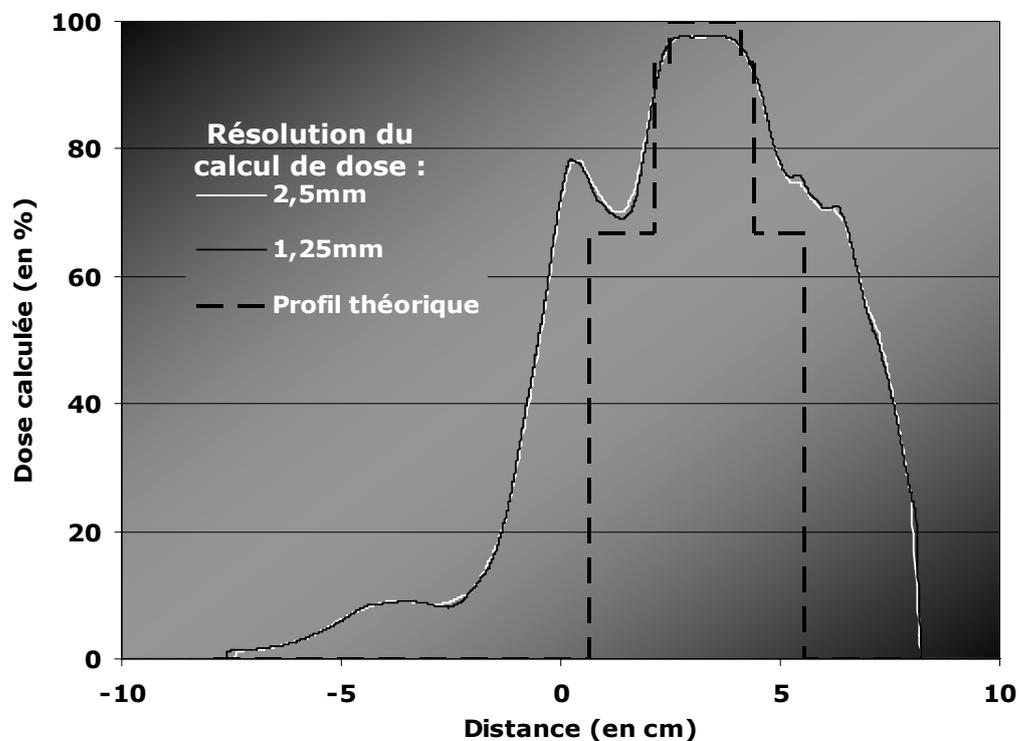


Figure III-8 : **Modèle 2** : Profils de dose en x montrant l'influence de la résolution de calcul pour deux valeurs 1,25mm et 2,5mm.

III-B.2_ LA SIMULATION AVEC LES FANTOMES VIRTUELS GEOMETRIQUES

III-B.2.1_ ETUDE DE L'INFLUENCE DES PARAMETRES

III-B.2.1.a. Le modèle 1a

Pour le modèle 1a, les études de l'influence du facteur de priorité, du facteur de lissage, du nombre de faisceaux et de la dose de prescription sont présentées dans les paragraphes suivants.

III-B.2.1.a.i. Influence du facteur de priorité

Les paramètres de l'algorithme d'optimisation ont une valeur fixe et seule la contrainte d'optimisation traduisant le poids que l'on fixe aux doses minimale et maximale à respecter pour le volume cible est modifiée. Cette contrainte est aussi appelée facteur de priorité. Pour la dose minimum de 95Gy et la dose maximum de 107Gy imposées au volume cible pour une dose de prescription de 100Gy, on fixe des valeurs du facteur de priorité identiques et on les fait varier. On note qu'une valeur nulle du facteur de priorité empêche la contrainte de dose qui lui est associée d'être prise en compte lors de l'optimisation.

Cette étude a été réalisée pour les deux tailles de volumes cibles, et pour les valeurs de priorité suivantes : 50, 100, 150, 200 et 300. Les résultats obtenus sont résumés sur la Figure III-9, montrant à la fois les résultats acquis pour l'indice NC et pour l'indice IH.

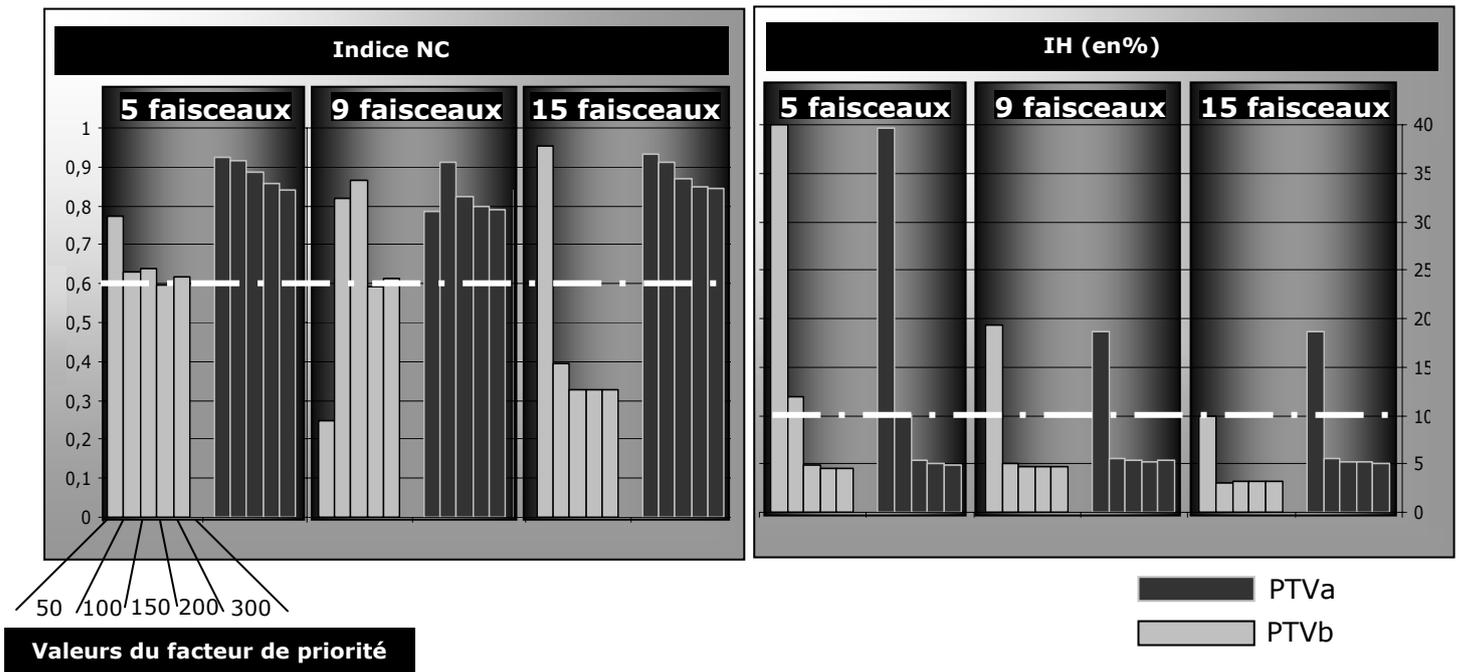


Figure III-9 : Modèle 1a : Histogrammes des indices NC (à gauche) et homogénéité (à droite) pour PTVa et PTVb en fonction du facteur de priorité, et pour chaque histogramme en fonction du nombre de faisceaux (5, 9 ou 15 faisceaux). L'influence du facteur de priorité est étudiée sur cinq valeurs distinctes (50, 100, 150, 200 et 300).
 Les barres horizontales blanches représentent les seuils des indices NC et IH, (seuil de NC $\geq 0,6$ et seuil de IH $\leq 10\%$).
 Conditions : pas de contraintes aux tissus sains et OAR, Lissage=60 en x, 40 en y, Dp=100Gy

Pour l'influence du facteur de priorité, les résultats ont montré une modélisation satisfaisante dans le cas de l'irradiation du PTVa, à la fois pour l'indice NC et IH. Cependant d'après la Figure III-9, on se rend compte plus précisément que les valeurs de l'indice IH, pour un facteur de priorité de 50, ne sont pas acceptables, traduisant une insuffisance de ce facteur pour obtenir une modulation correcte. L'algorithme de calcul ne prend en compte que très légèrement les contraintes appliquées au volume cible pour un facteur de priorité inférieur ou égale à 50, entraînant d'important sous- ou surdosage (Figure III-10).

Pour le volume cible de $0,8\text{cm}^3$, on peut émettre la même remarque que pour le PTVa en ce qui concerne l'indice IH. La dégradation de l'indice NC pour certaine valeur de priorité (indice NC Figure III-9) est due à une mauvaise conformation du volume cible par l'isodose de référence, qui entraîne une augmentation de la dose aux tissus sains en périphérie du volume tumorale.

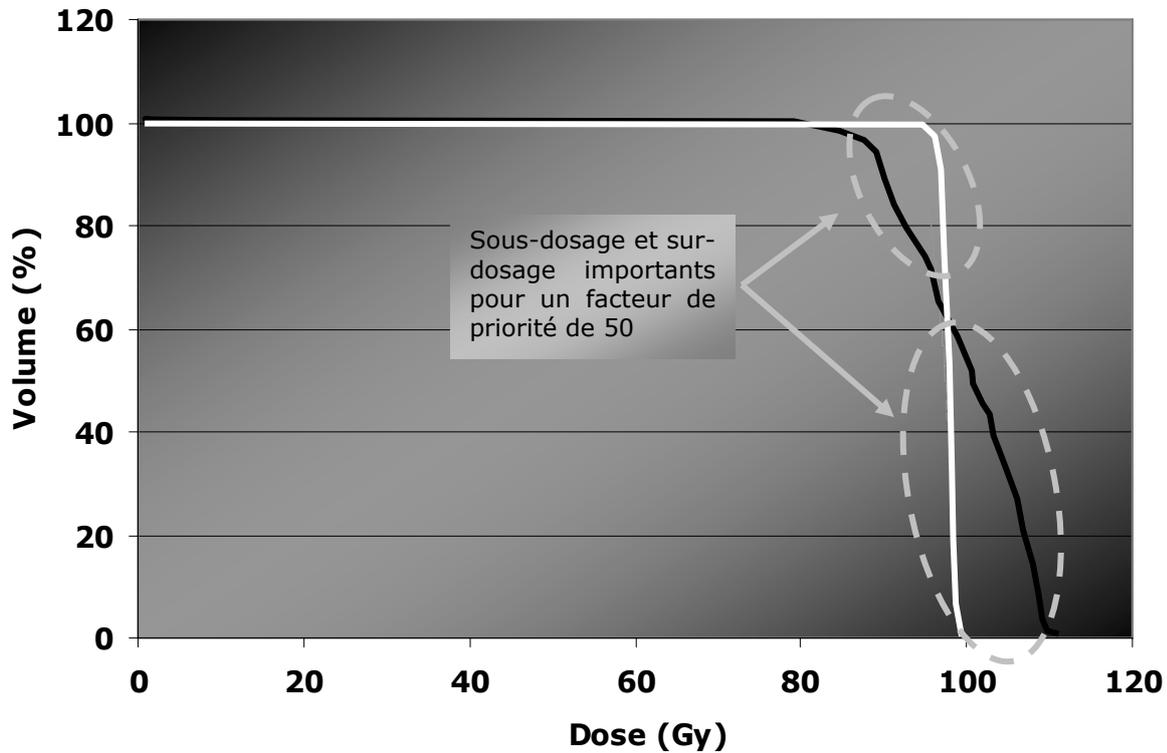


Figure III-10 : **Modèle 1a** : HDV du volume cible PTVa pour un facteur de priorité de 50, en blanc, et pour des facteurs compris entre 100 et 300 en noir (les HDV sont superposables pour ces valeurs)

III-B.2.1.a.ii. Influence du lissage

De même pour cette étude, les paramètres de l'algorithme d'optimisation ont une valeur fixe et seule la contrainte d'optimisation traduisant le lissage effectué sur la modulation est modifiée. Cette étude est réalisée pour les deux différentes tailles de volumes cibles, et pour les valeurs de lissage suivantes : 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 70. Les résultats obtenus, pour l'indice NC et pour l'indice IH sont résumés sur la Figure III-11.

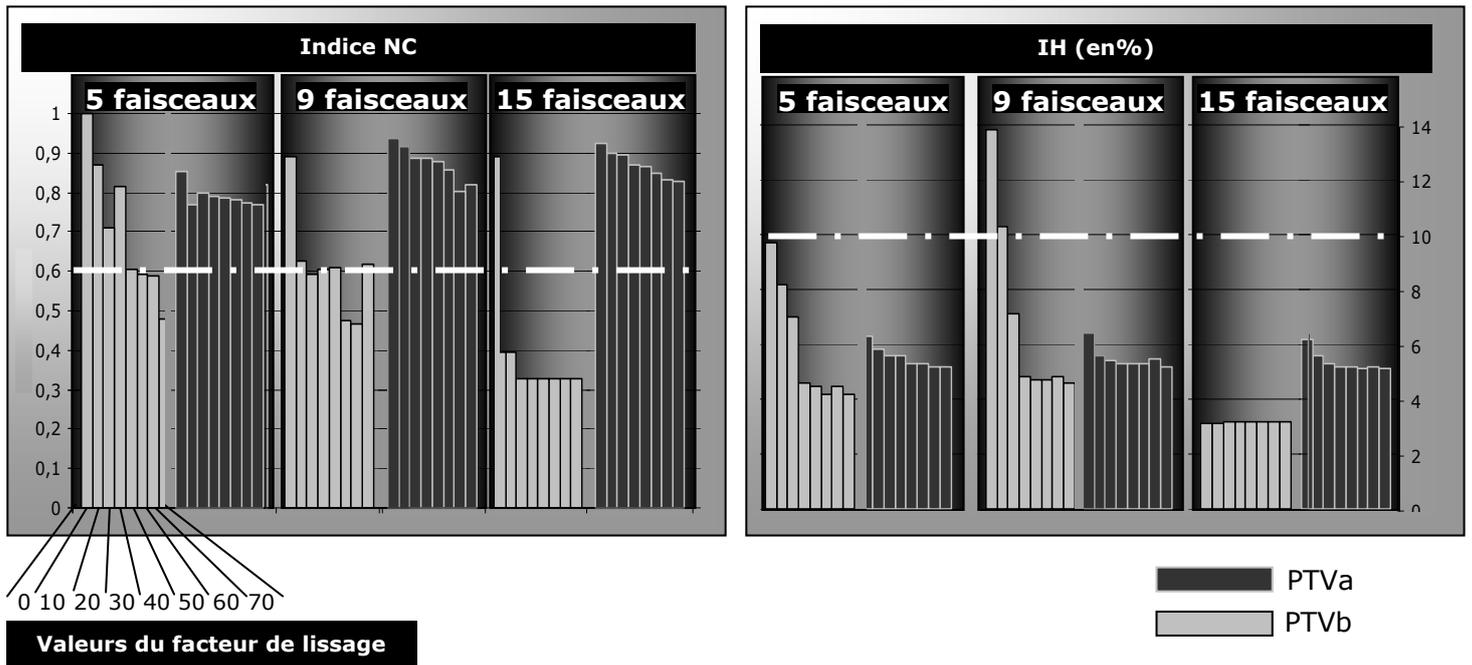


Figure III-11 : Modèle 1a : Histogrammes des indices NC (à gauche) et homogénéité (à droite) pour PTVa et PTVb en fonction du facteur de lissage, et pour chaque histogramme, en fonction du nombre de faisceaux (5, 9 ou 15 faisceaux). L'influence du facteur de lissage est étudiée sur huit valeurs distinctes (0, 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 70). Les barres horizontales blanches représentent les seuils des indices NC et IH, (seuil de NC $\geq 0,6$ et seuil de IH $\leq 10\%$). Conditions : pas de contraintes aux tissus sains et OAR, Priorité = 150, Dp=100Gy

La modélisation est satisfaisante pour l'indice NC dans le cas de l'irradiation du PTVa, et pour l'indice IH quelle que soit la taille du PTV, en dehors des valeurs obtenus pour un faible lissage de 0 et 10 dans le cas d'une irradiation à 9 faisceaux. Pour le PTVb, la dégradation de l'indice NC est due à une mauvaise conformation du volume cible par l'isodose de référence, qui entraîne une augmentation de la dose aux tissus sains en périphérie du volume tumoral.

Nous avons remarqué que plus le facteur de lissage diminue, meilleur est l'indice NC. En revanche, l'indice IH est meilleur plus le lissage augmente (Tableau III-2). En effet, le lissage aplati le pic de dose entraînant une meilleure homogénéité, mais également un plus fort pourcentage de tissus sains irradié par l'isodose de référence. La Figure III-12 démontre ces résultats. Il faut donc chercher un compromis, c'est pourquoi la valeur 60 est choisie pour le lissage en x et 40 pour le lissage en y (valeurs utilisées en clinique).

Tableau III-2 : **Modèle 1a** : Valeurs des indices NC et IH pour les différentes valeurs de lissage testées pour une irradiation à 5 faisceaux.
Les valeurs grisées sont hors tolérances. (Tendances similaires pour 9 et 15 faisceaux).

| | | FACTEUR DE LISSAGE | | | | | | | |
|------------|------------------|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 |
| NC | PTV _a | 0,84 | 0,76 | 0,81 | 0,79 | 0,79 | 0,78 | 0,77 | 0,76 |
| | PTV _b | 0,99 | 0,86 | 0,70 | 0,80 | 0,60 | 0,59 | 0,58 | 0,48 |
| IH | PTV _a | 6,2 | 5,8 | 5,6 | 5,6 | 5,3 | 5,3 | 5,2 | 5,2 |
| (%) | PTV _b | 9,7 | 8,2 | 7 | 4,6 | 4,5 | 4,2 | 4,5 | 4,2 |

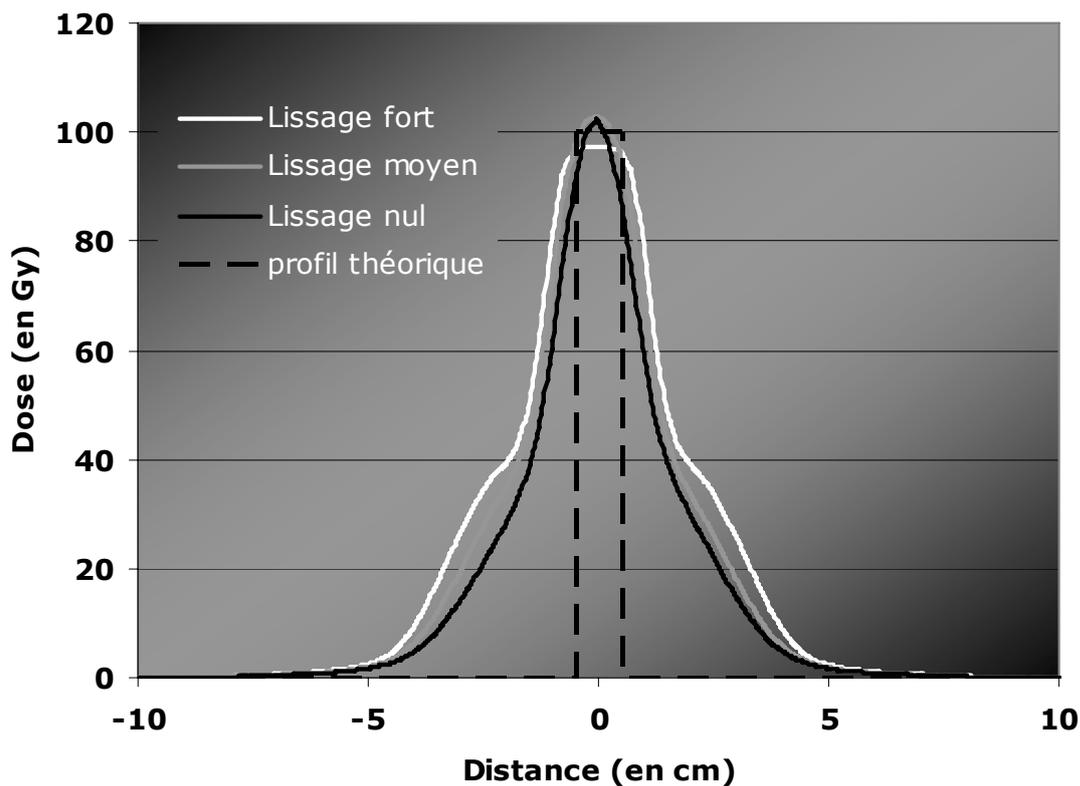


Figure III-12 : **Modèle 1a** : Profils de dose en x montrant l'influence du facteur de lissage pour trois valeurs (nul, moyen et fort).

III-B.2.1.a.iii. Escalade de dose

Les paramètres de l'algorithme d'optimisation ont une valeur fixe et seule la dose prescrite est modifiée. Cette étude est réalisée pour les deux tailles de PTV, et pour des valeurs de dose allant de 50Gy à 150Gy (Figure III-13).

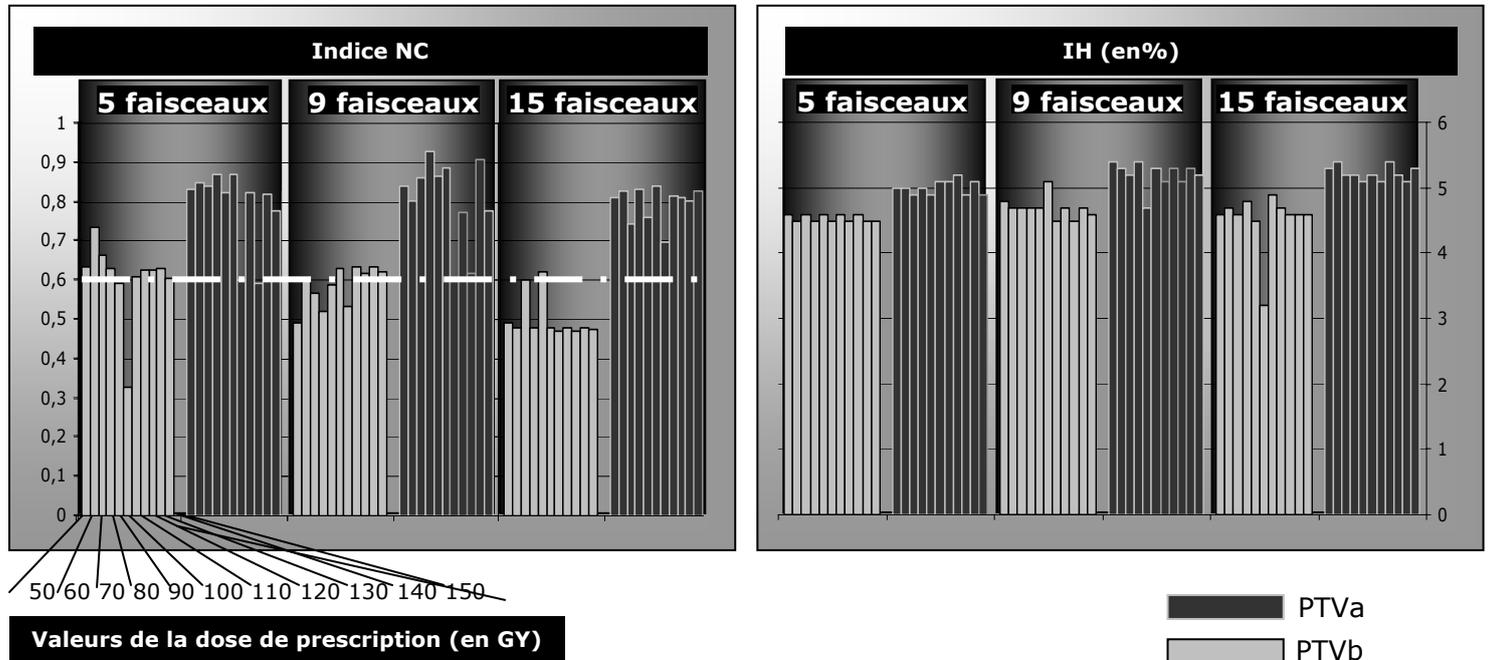


Figure III-13 : Modèle 1a : Histogrammes des indices NC (à gauche) et homogénéité (à droite) pour PTVa et PTVb en fonction de la dose prescrite, et pour chaque histogramme, en fonction du nombre de faisceaux (5, 9 ou 15 faisceaux). L'influence de la dose prescrite est étudiée sur onze valeurs distinctes (de 50Gy à 150Gy par pas de 10Gy).

La barre horizontale blanche représente le seuil de NC et le seuil de IH étant non visible, (seuil de NC $\geq 0,6$ et seuil de IH $\leq 10\%$).

Conditions : pas de contraintes tissus sains et OAR, Priorité=150, Lissage=60 en x et 40 en y

De même que précédemment, les résultats montrent une modélisation satisfaisante à la fois pour l'indice NC dans le cas de l'irradiation d'un volume cible PTVa, et pour l'indice IH quelle que soit la taille du PTV. Pour le volume cible PTVa, la dégradation de l'indice NC est également due à une mauvaise conformation du volume cible par l'isodose de référence, qui entraîne une augmentation de la dose aux tissus sains en périphérie du volume tumoral.

III-B.2.1.a.iv. Influence du nombre de faisceaux

Dans l'ensemble, les résultats pour l'indice NC sont meilleurs pour une irradiation avec 5 faisceaux, et pour IH, les résultats sont meilleurs pour une irradiation avec 15 faisceaux. Et si l'on omet les résultats obtenus pour un facteur de priorité de 50, les résultats pour l'indice IH sont aussi très satisfaisants pour une irradiation à 5 faisceaux.

Wu *et al.*[42] ont recommandé une irradiation avec 9 faisceaux pour les cancers tête et cou, par rapport à une irradiation à 5 faisceaux. En effet, ils ont montré une dégradation des HDV avec une irradiation à 5 faisceaux. Egalement, ils n'ont recensé aucune amélioration perceptible entre une irradiation à 9 faisceaux et une irradiation à 15 faisceaux. Le temps de calcul étant pratiquement doublé pour une irradiation avec 15 faisceaux, ce qui présente un inconvénient majeur pour la routine clinique, cette équipe recommandait une irradiation avec 9 faisceaux.

Cependant, nos résultats étant globalement meilleurs pour une modélisation avec 5 faisceaux, nous avons fait le choix d'effectuer des irradiations avec 5 faisceaux dans la suite de notre travail. Nous avons donc utilisé une modélisation à 5 faisceaux pour les tests réalisés avec le modèle anatomique et un facteur de priorité supérieur à 50.

III-B.2.1.b. Le modèle 1b

L'étude de l'influence du facteur de priorité, du facteur de lissage, du nombre de faisceaux et de la dose de prescription est également réalisée pour le modèle 1b. Et de même, l'étude de l'influence d'un paramètre a été réalisée en fixant les autres paramètres de l'algorithme de calcul.

Pour le facteur de priorité associé aux contraintes du PTV, la présence de points chauds s'est révélée à partir d'une valeur de 100, et ce quel que soit le nombre de faisceaux fixé. Quels que soient le facteur de lissage et le nombre de faisceaux, des points chauds sont également apparus sur les coupes passant proche de l'isocentre.

De même, nous avons réalisé l'irradiation du volume cible, de manière similaire (dans un souci de comparaison), en présence de l'OAR, soit en supposant qu'il s'agissait d'un organe dit « en série », donc en appliquant une dose maximale (= contrainte de dose maximale à l'organe), soit en supposant qu'il s'agissait d'un organe dit « en parallèle » où seule la dose moyenne a une importance (= pas de dose maximale appliquée). La dose maximale reçue à l'OAR était beaucoup trop importante quelle que soit la configuration d'irradiation. Cependant on a pu noter que l'application d'une contrainte en dose maximale permettait de diminuer de moitié, au maximum, la dose reçue à l'OAR.

Pour résumer les différents résultats, les indices COIN et IH ont été calculés pour les différentes configurations analysées (Figure III-14 et Figure III-15).

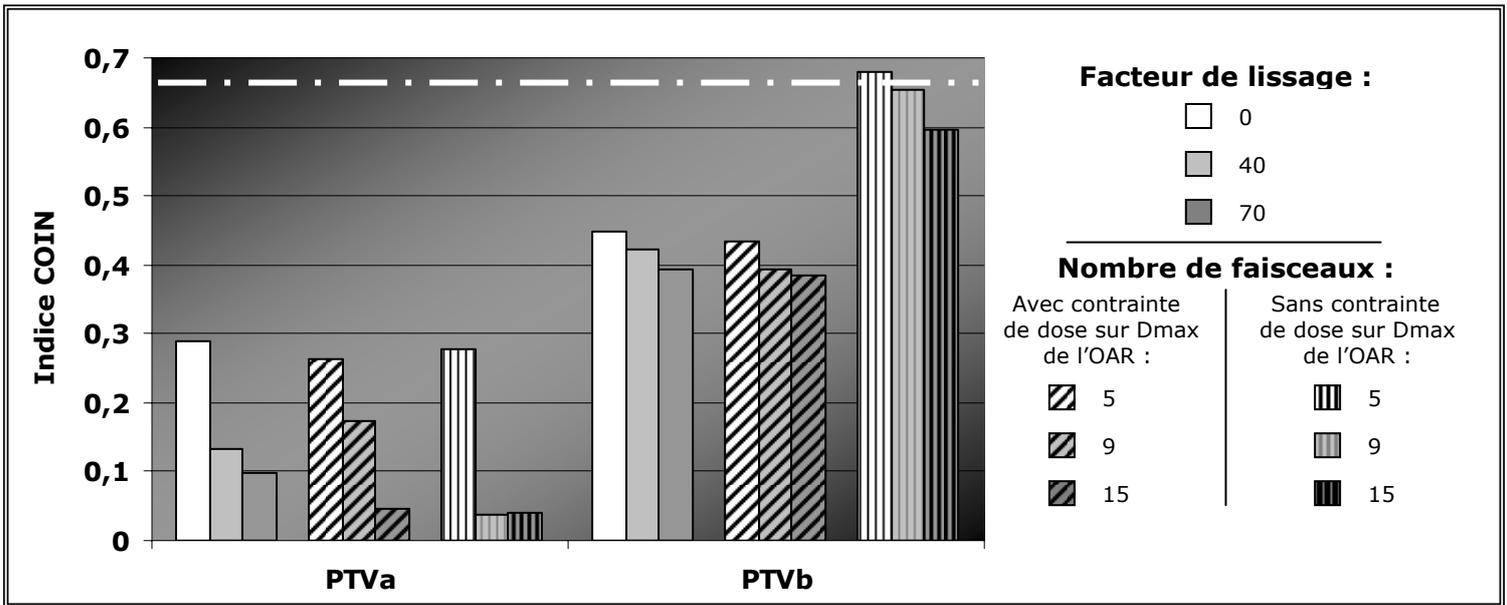


Figure III-14 : Modèle 1b : Histogramme de l'indice COIN pour les deux tailles de PTV et pour différentes configurations :

- Analyse de l'influence du facteur de lissage pour une irradiation à 5 faisceaux
- Analyse de l'influence du nombre de faisceaux (5, 9 ou 15 faisceaux) avec ou sans contraintes de dose maximale sur l'OAR.

La barre blanche correspond au seuil de l'indice (COIN ≥ 0,68)

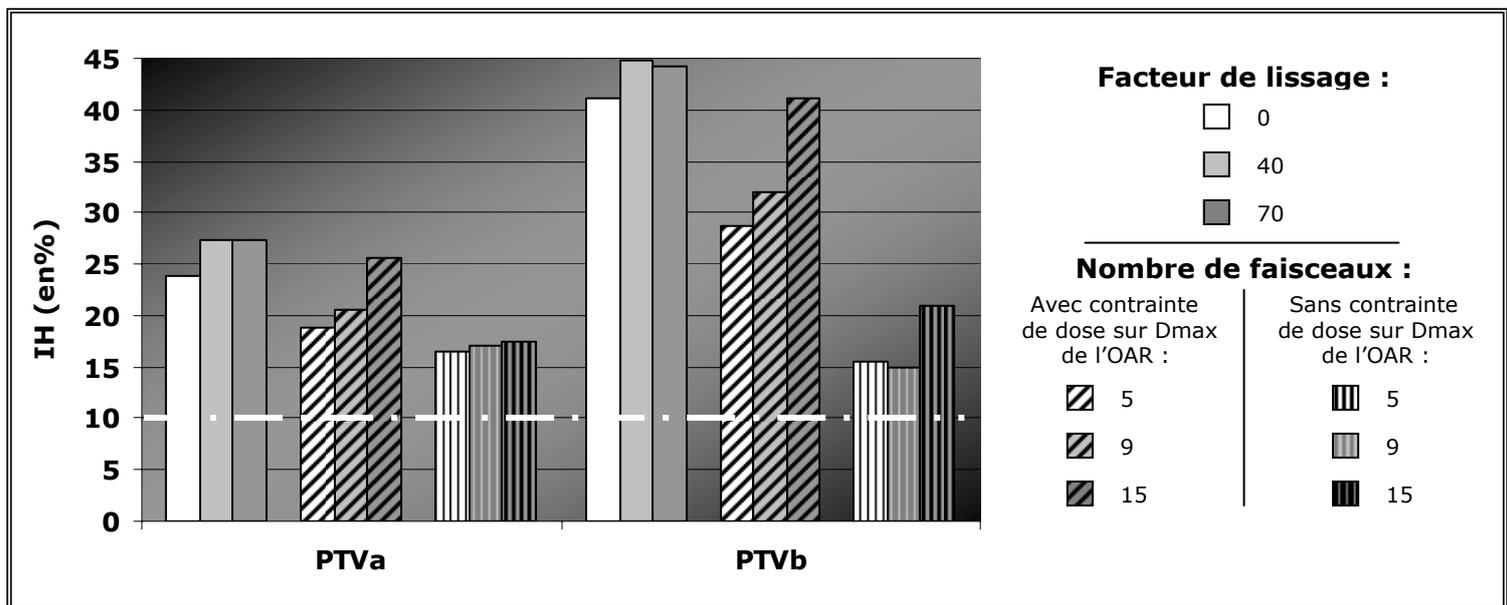


Figure III-15 : Modèle 1b : Histogramme de l'indice IH pour les deux tailles de PTV et pour différentes configurations :

- Analyse de l'influence du facteur de lissage pour une irradiation à 5 faisceaux
- Analyse de l'influence du nombre de faisceaux (5, 9 ou 15 faisceaux) avec ou sans contraintes de dose maximale sur l'OAR.

La barre blanche correspond au seuil de l'indice (IH < 10%)

A la vue des résultats, la modélisation avec le modèle géométrique 1b est non conforme à ce qui est attendu, tous nos résultats sont hors tolérance.

Nous pouvons expliquer ce phénomène de points chauds et donc cette mauvaise modélisation par le caractère extrême des conditions. En effet, l'organe à risque englobe la majeure partie du volume cible (=géométrie non réaliste). Ce choix avait pour but de caractériser l'ensemble du logiciel de planification inverse, même en conditions géométriques et de calcul extrêmes.

Par contre, malgré le fait que tous ces résultats soient hors tolérances, les « meilleures » résultats sont obtenus pour une irradiation à 5 faisceaux. Ainsi, pour les raisons cités dans le paragraphe sur l'influence du nombre de faisceaux et les résultats du modèle 1b, nous confirmons notre choix de continuer l'étude en effectuant des irradiations à 5 faisceaux.

En conclusion, on peut dire que le logiciel Eclipse/Helios a du mal à modéliser dans ces conditions extrêmes peu réalistes à la limite de résolution. C'est pourquoi dans la suite de ce travail, nous poursuivons l'analyse du comportement du logiciel de planification inverse dans une configuration plus proche des conditions rencontrées en clinique avec le modèle 2.

III-B.2.2_ LE MODELE 1C

Le modèle 1c permet d'évaluer l'influence de l'irradiation d'un volume cible sur un autre en fonction de la distance entre ces volumes. La Figure III-16 représente trois profils de dose en x passant par l'isocentre du modèle. Chacun des profils montre l'influence étudiée pour trois distances différentes entre les deux volumes tumoraux. Un profil théorique est ajouté pour chacune des distances. De plus, l'échelon de dose appliqué ici est de 50Gy. En effet, une dose de 50Gy est appliquée au volume englobant et une dose de 100Gy aux volumes tumoraux.

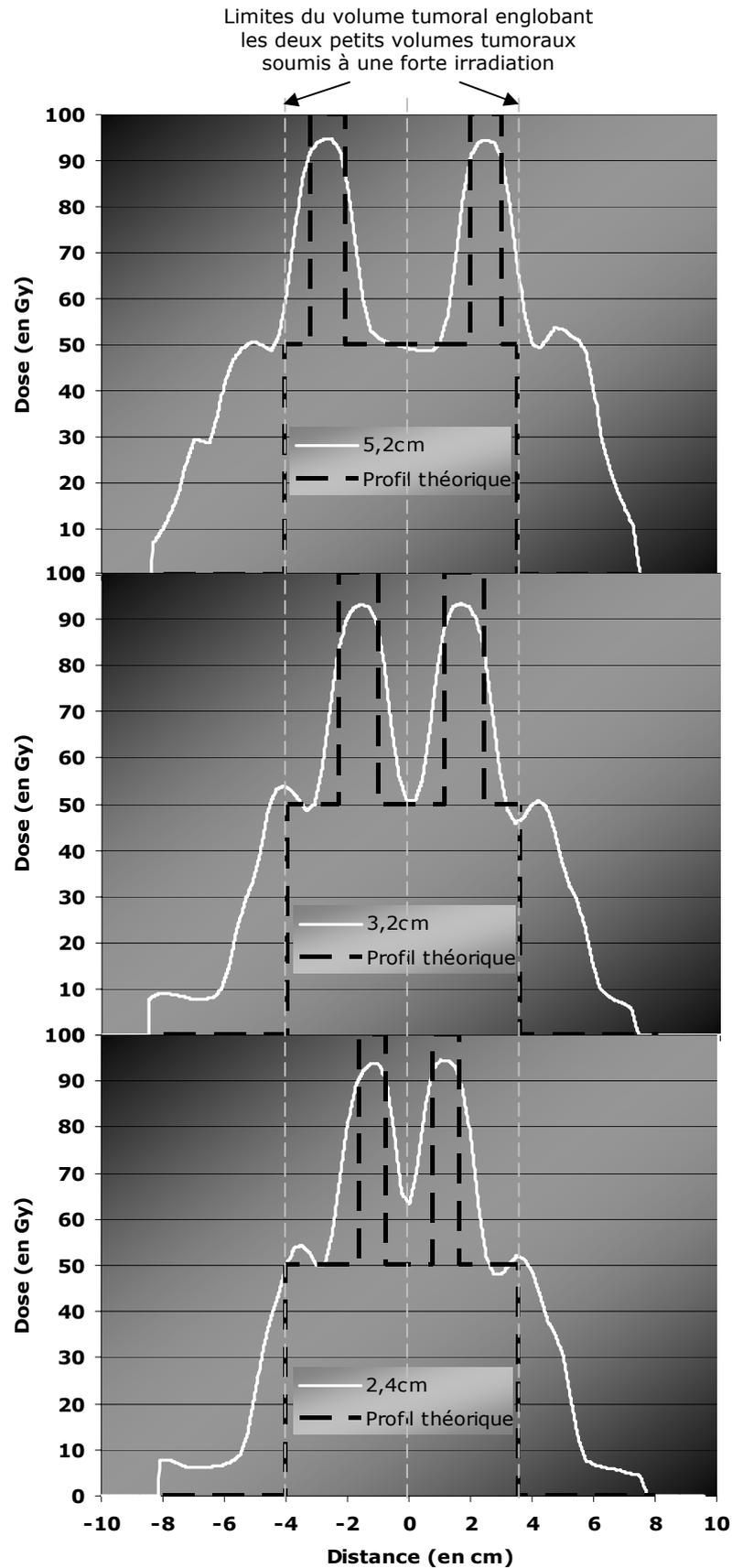


Figure III-16 : **Modèle 1c** : Comparaison profil théorique – profil mesuré pour 3 distances appliquées entre les petits volumes tumoraux PTV1a et PTV1b soumis à une forte irradiation de 100Gy, le tout englobé dans un volume tumoral PTV1c irradié à 50Gy (Profils passant par l'isocentre de PTV1a et PTV1b).

Puis plusieurs échelons de dose sont testés, pour différentes distances entre PTV1a et PTV1b, la courbe de la Figure III-17 résume le résultat obtenu.

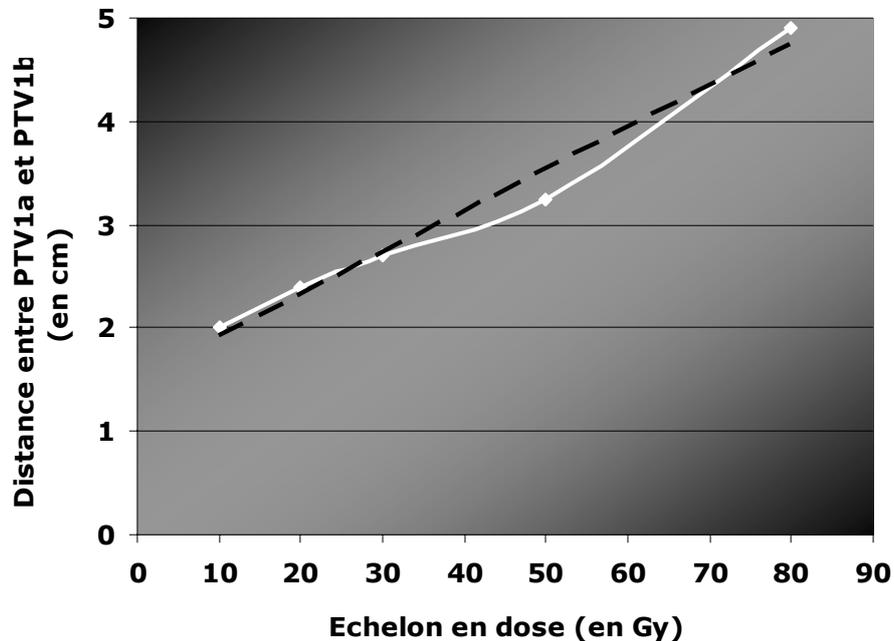


Figure III-17 : Modèle 1c : l'influence de l'irradiation d'un volume cible sur un autre en fonction de la distance entre ces deux volumes et de l'échelon de dose appliqué entre l'environnement et ces volumes.

Avec le model 1c, aucune influence n'est à noter lorsque les deux petites structures sont séparées par une distance supérieure à 3cm et pour un échelon de 50Gy (Figure III-16).

Plus précisément, à partir et sous la courbe de la Figure III-17, une influence est à noter entre les deux volumes tumoraux. Ceci traduit la résolution spatiale du TPS en fonction de différents échelons de dose. De plus, les indices NC et IH ont été calculés pour les différentes configurations, et les résultats sont recensés dans les histogrammes de la Figure III-18. Quelle que soit la distance, nos résultats ont montré une bonne modélisation pour les échelons de dose inférieurs à 30Gy ($D_{PTV1a \text{ ou } b} - D_{PTV1c} = 100-70\text{Gy}$). Ainsi suivant notre objectif d'irradier fortement un petit volume, la dose au PTV1a ou 1b ne devrait pas excéder $D+30\text{Gy}$, où D représente la dose reçue par le PTV1c.

Pour un important échelon ($>30\text{Gy}$) entre deux volumes, l'algorithme d'optimisation ne modélise pas correctement en fonction des contraintes de dose souhaitées. Egalement, pour un faible échelon de dose ($<30\text{Gy}$), l'algorithme tend à uniformiser la dose sur les deux volumes.

Le choix de l'algorithme n'est pas remis en question. En effet, ce problème de calcul de dose dépend essentiellement des limites physiques de l'accélérateur. Ces limites sont implantées dans l'algorithme qui les prend en compte. Ces limites physiques sont multiples : pénombre, largeur des lames du collimateur, transmission entre les lames. Ces lames fixent la taille minimale du champ d'irradiation inférieur à 4mm en raison de la pénombre de notre système dans le sens de déplacement des lames. Dans le sens perpendiculaire au déplacement des lames, cette taille minimale ne peut être inférieure à 5mm en raison de la largeur des lames. Ainsi à cause de la transmission, de la pénombre et de la largeur des lames, la dose ne peut varier brutalement d'un volume à l'autre. C'est pourquoi, quand un fort changement de dose est demandé, le TPS force le passage d'une dose à l'autre. Ceci entraîne des oscillations au niveau de la limite entre les volumes, et donc une conformation de dose non appropriée et une homogénéité dégradée (Figure III-8). Par ailleurs avec un faible changement de dose entre deux structures voisines, les limites physiques tendent à uniformiser la dose. Ces limites physiques expliquent donc les limites que nous avons rencontrées dans les calculs de dose pour nos différentes configurations. De plus, ceci est également valable pour les résultats obtenus pour le modèle 2.

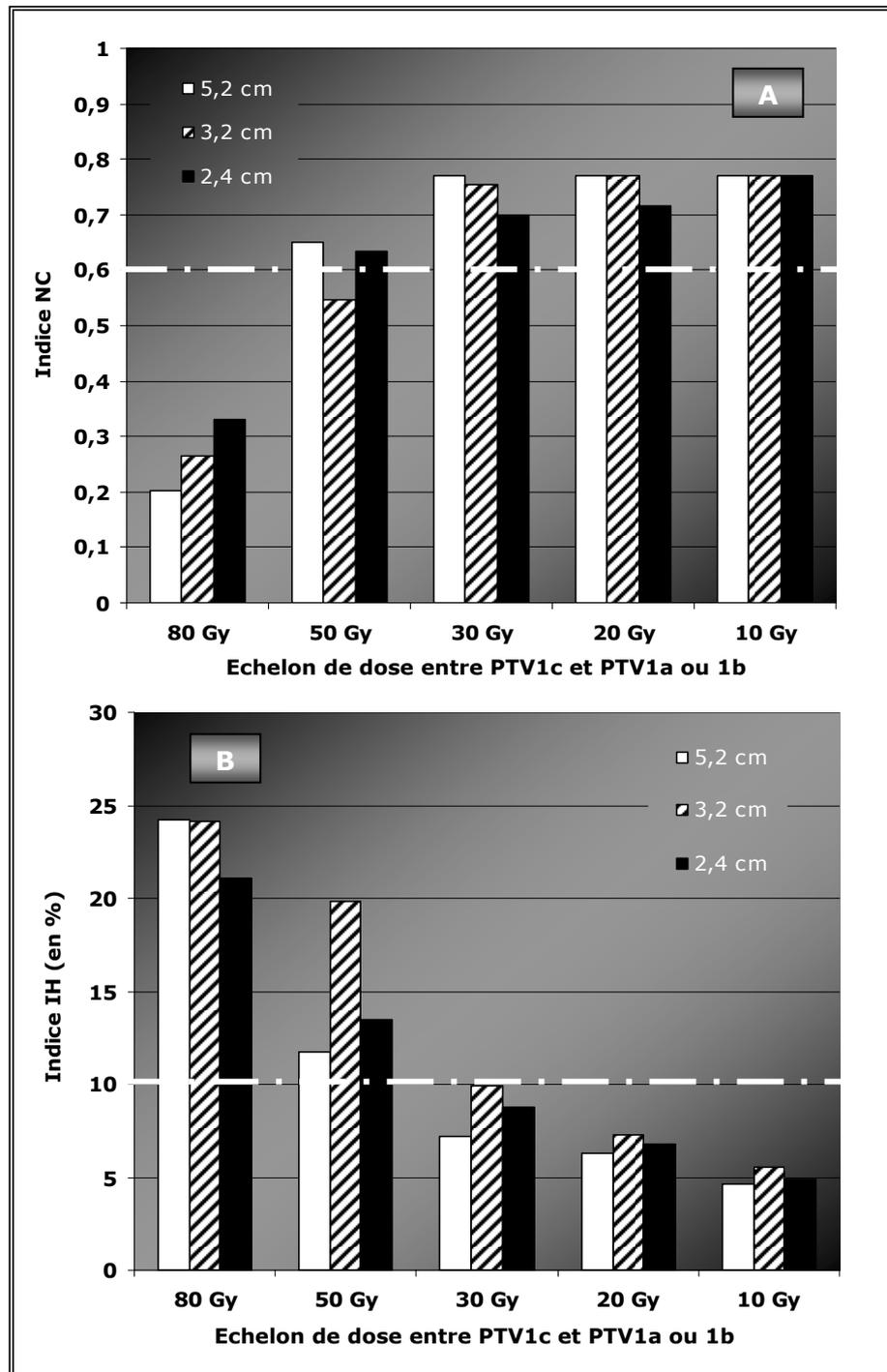


Figure III-18 : **Modèle 1c** : Indices NC (en A) et IH (en B) en fonction de la distance entre les deux volumes tumoraux PTV1a et PTV1b et de l'échelon de dose appliqué entre le tissu environnant et ces volumes tumoraux.
Les barres horizontales blanches représentent les seuils de NC et IH ($NC \geq 0,68$ et $IH < 10\%$).

III-B.3_ LA SIMULATION AVEC LE FANTOME VIRTUEL ANATOMIQUE

L'objectif de la modulation d'intensité est d'obtenir une distribution de dose plus ciblée préservant au maximum les tissus sains et entraînant le moins d'effets secondaires possibles. Ainsi on recherche un traitement véritablement sculpté à la forme et à l'activité de la tumeur. Pour cela, il est essentiel de définir précisément le volume tumoral et de choisir la dose la mieux adaptée.

Les études sur le volume de PTV3, la distance PTV-OAR et l'escalade de dose ont été traitées parallèlement. De nos résultats, nous avons choisi de présenter ici les résultats obtenus pour l'étude :

- ◆ sur le volume en fixant la distance PTV-OAR à 0,8cm et la dose au PTV3 ($D_{p(PTV3)}$) à 90Gy,
- ◆ sur la distance en fixant le volume de PTV3 (V_{PTV3}) à 2,7cm³ et la dose au PTV3 à 90Gy,
- ◆ sur l'escalade de dose en fixant la distance PTV-OAR à 0,8cm.

III-B.3.1_ INFLUENCE DU VOLUME DE L'ACTIVITE TUMORALE

Les indices COIN et IH ont été calculés afin d'évaluer le volume de l'activité tumorale. Cette étude est réalisée selon le modèle anatomique en prenant ou en ne prenant pas en compte les OAR. Le volume de PTV3 est donc modifié et les résultats sont résumés dans le Tableau III-3.

| |
|--|
| Tableau III-3 : <u>Modèle 2</u> : Valeurs des indices NC, COIN et IH, selon que les OAR sont pris en compte (COIN et IH avec OAR) ou ne sont pas pris en compte (NC et IH sans OAR), et en fonction de différents volumes pour l'activité tumorale V_{PTV3}. Les valeurs grisées sont hors tolérances. |
|--|

| | | $V_{PTV3} =$ | | | |
|--------|----------|------------------------------|--------------------|------------------|--------------------------------|
| | | 0cm ³ (Plan 1) | 0,5cm ³ | 1cm ³ | 2,7cm ³ (Plan 5) |
| COIN | | 0,85 | 0,32 | 0,29 | 0,91 |
| NC | | 0,78 | 0,05 | 0,22 | 0,87 |
| IH (%) | Avec OAR | 6 | 3 | 1 | 7 |
| | Sans OAR | 6 | 4 | 2 | 5 |

Pour l'ensemble des résultats, l'indice IH est largement inférieur à 10%. Les meilleures conformations sont obtenues pour $V_{PTV3} = 0\text{cm}^3$ ou $V_{PTV3} = 2,7\text{cm}^3$. La configuration sans PTV3 correspond à un traitement en deux temps, deux niveaux de dose le deuxième correspondant au complément de dose. Ainsi, parmi les configurations à trois niveaux de dose, la configuration avec $V_{PTV3}=2,7\text{cm}^3$ est celle qui a obtenu le meilleur indice COIN, le PTV3 peut donc être au minimum de $2,7\text{cm}^3$, soit avoir un diamètre d'environ 2cm.

Pour des tailles de l'activité tumorale inférieures à $2,7\text{cm}^3$, la modélisation des isodoses n'est plus assez conforme pour accepter le plan de traitement. Un pourcentage trop important des tissus sains avoisinants est largement trop irradié, diminuant ainsi l'indice NC, dans le cas d'absence d'OAR, et également l'indice COIN, dans le cas de présence d'OAR.

Le facteur limitant la possibilité d'irradier fortement un petit volume de $0,5\text{cm}^3$ est l'insuffisance de conformation au volume de l'activité tumorale.

III-B.3.2_ INFLUENCE DE LA DISTANCE PTV-OAR

Parallèlement, pour évaluer l'influence de la distance PTV-OAR, la parotide homolatérale est éloignée du volume cible de 0 à 2cm. Une distance minimale de 0,8cm entre le PTV et l'OAR a été trouvée nécessaire pour réaliser l'irradiation du modèle anatomique mis en œuvre. En effet avec une distance plus faible, des points chauds apparaissent et l'indice COIN devient inférieur à 0,62. Cette distance est sans doute liée à la pénombre qui est de 6mm pour une énergie de 6MV pour notre accélérateur. Donc pour une distance de 8mm, le faible recouvrement de pénombres dû aux différents champs de traitement n'entraîne plus de points chauds.

III-B.3.3_ INFLUENCE DE L'ESCALADE DE DOSE

Une escalade de dose, allant de 75Gy à 100Gy, est réalisée au sein du volume basé sur l'activité tumorale. Ainsi, des échelons de dose, allant de 5Gy à 30Gy, sont réalisés entre le 2^{ème} niveau de dose (PTV2), irradié avec une dose de prescription fixe de 70Gy, et le 3^{ème} niveau (PTV3). Aussi, le 1er niveau (PTV1) reçoit une dose de prescription fixe de 50Gy. En s'appuyant sur les résultats précédents obtenus avec le modèle 1c, les échelons de dose doivent être inférieurs à 30Gy.

L'étude est réalisée pour $V_{PTV3}=2,7\text{cm}^3$. Le Tableau III-4 montre que la meilleure conformation est obtenue pour un échelon de 20Gy, soit une irradiation de 90Gy pour le PTV3, ce qui correspond au plan 5. Egalement, ce résultat va dans le sens des résultats

publiés par Zhou *et al.* [41] qui montrent que la dose à la tumeur peut être supérieure à 86Gy si la dose aux OAR est acceptable. Sinon cette dose peut être supérieure à 76Gy. Plus l'échelon augmente au-dessus de 20Gy, plus les résultats se dégradent, notamment l'homogénéité qui s'effondre très vite au-delà d'un échelon de 30Gy. Le facteur limitant pour l'escalade de dose est l'homogénéité de la répartition dosimétrique au sein du volume de l'activité tumorale.

| |
|--|
| Tableau III-4 : <u>Modèle 2</u> : Valeurs de l'indice COIN et IH pour différentes doses d'irradiation au PTV3 et pour $V_{PTV3}=2,7\text{cm}^3$. |
|--|

| ECHOLON ENTRE PTV2 (70Gy) ET PTV3 | | | | |
|--|---|--|--|---|
| | 5Gy ($D_{p(PTV3)}=75\text{Gy}$) | 10Gy ($D_{p(PTV3)}=80\text{Gy}$) | 20Gy ($D_{p(PTV3)}=90\text{Gy}$) (Plan 5) | 30Gy ($D_{p(PTV3)}=100\text{Gy}$) |
| COIN | 0,69 | 0,73 | 0,91 | 0,8 |
| IH (%) | 4 | 5 | 7 | 9 |

III-B.3.4_ VOLUMES CIBLES DELINEES DIFFEREMENT

Afin de cibler encore plus précisément le volume de l'activité tumorale, une manière différente de délimiter a été testée. Comme le montre la Figure III-19, un contour dit « en couronne » est effectué sur le PTV2, afin de pouvoir diminuer le volume de PTV3 tout en gardant de bons indices COIN et IH. Ce contour en couronne de PTV2 exclu le volume PTV3, agrandi d'une marge de 19mm, du volume PTV2 délimité de façon standard.

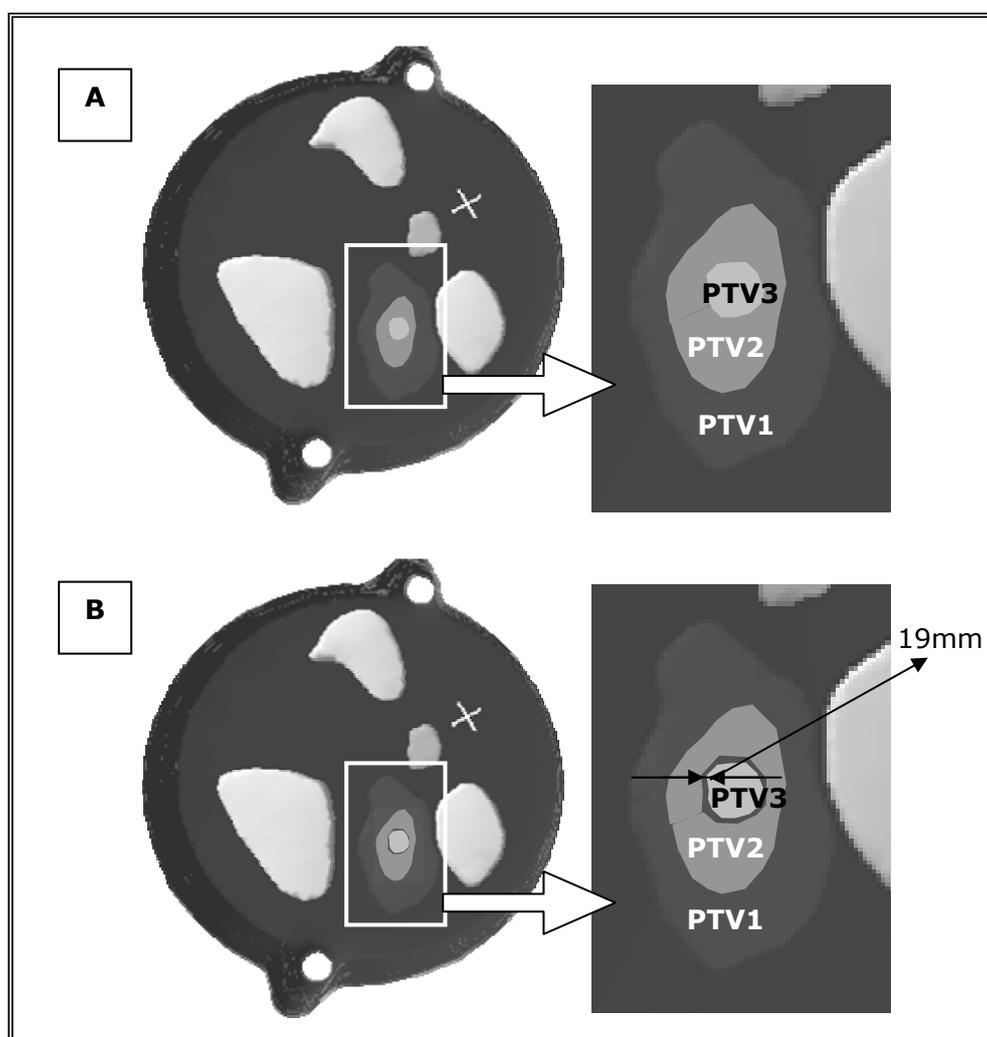


Figure III-19 : Modèle 2 : Contours des volumes cibles
En A, volume cible avec trois niveaux de dose délinés classiquement
En B, Volume cible avec trois niveaux de dose, dont le deuxième niveau est déliné en forme de couronne
Conditions : $D_{p(PTV3)} = 90\text{Gy}$, distance PTV-OAR = 0,8cm et $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$ (diamètre 1cm).

Tableau III-5 : Modèle 2 : Récapitulatif et comparaison des valeurs des indices COIN et IH pour :
 - différentes doses d'irradiation au PTV3, le contour en couronne de PTV2 et $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$.
 - différentes doses d'irradiation au PTV3, le contour standard de PTV2 et $V_{PTV3} = 2,7\text{cm}^3$ (cf. Tableau III-4).
 - $D_{p(PTV3)} = 90\text{Gy}$, le contour standard de PTV2 et $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$ (cf. Tableau III-3).

| | | ECHELON ENTRE PTV2 (70Gy) ET PTV3 | | | |
|--|--------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| | | 5Gy | 10Gy | 20Gy | 30Gy |
| | | (Dose au PTV3=75Gy) | (Dose au PTV3=80Gy) | (Dose au PTV3=90Gy) | (Dose au PTV3=100Gy) |
| Contour en couronne de PTV2 et $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$ | COIN | 0,35 | 0,5 | 0,9 <i>Plan 5</i> | 0,85 |
| | IH (%) | 4 | 5 | 6 <i>Plan 5</i> | 9 |
| Contour standard de PTV2 et $V_{PTV3} = 2,7\text{cm}^3$ | COIN | 0,69 | 0,73 | 0,91 <i>Plan 6</i> | 0,8 |
| | IH (%) | 4 | 5 | 7 <i>Plan 6</i> | 9 |
| Contour standard de PTV2, $D_{p(PTV3)} = 90\text{Gy}$ et $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3 \rightarrow$ COIN = 0,32 et IH = 5% | | | | | |

Grâce à cette manière de déliméer, nous avons pu diminuer le volume de l'activité tumorale à $0,5\text{cm}^3$, soit un diamètre de 1cm.

Le Tableau III-5 indique les valeurs des COIN et IH que nous avons obtenu avec ce volume pour le PTV3. Ce tableau permet également la comparaison des indices COIN et IH pour :

- ◆ différentes doses d'irradiation au PTV3, le contour en couronne de PTV2 et $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$.
- ◆ différentes doses d'irradiation au PTV3, le contour standard de PTV2 et $V_{PTV3} = 2,7\text{cm}^3$ (cf. Tableau III-4).
- ◆ $D_{p(PTV3)} = 90\text{Gy}$, le contour standard de PTV2 et $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$ (cf. Tableau III-3).

L'indice COIN vaut $0,9 \pm 0,02$ et l'indice IH $6\% \pm 0,7\%$, dans le cas du contour en couronne du PTV2 pour un volume sphérique de l'activité tumorale de $0,5\text{cm}^3$ et pour une escalade de dose de 20Gy, ce qui correspond au meilleur résultat dans ces conditions. Et ce résultat est totalement différent de celui présenté dans le Tableau III-3, colonne 2, obtenu dans les mêmes conditions géométriques et de mesures à l'exception du contour standard de PTV2 (résultat repris dans le tableau ci-dessous).

Le contour en couronne permet d'obtenir un indice COIN 3 fois plus important, et surtout de passer d'une valeur hors tolérance (0,32) à une valeur (0,9) signifiant une très bonne conformation du volume cible et une très bonne préservation des OAR.

Les résultats obtenus pour le plan 5 et 6 sont similaires, hormis le volume de PTV3.

III-B.3.5_ COMPARAISON ENTRE UN PROTOCOLE A DEUX NIVEAUX DE DOSE ET UN PROTOCOLE A TROIS NIVEAUX DE DOSE

D'après les résultats du Tableau III-6, on remarque un manque de conformation net pour les plans de traitement 2 à 4, correspondant aux plans de traitement à deux niveaux de dose avec une escalade de dose sur le deuxième niveau (*voir III-A.2.2_ p.- 105 -*). Egalement, l'homogénéité se dégradent vite plus l'escalade de dose augmente pour les plans de traitement à 2 niveaux de dose. En effet, l'homogénéité est hors tolérance pour les plans 3 et 4.

**Tableau III-6 : Modèle 2 : Valeurs des indices COIN et IH pour les six plans de traitement.
Les valeurs grisées sont hors tolérances.**

| | COIN | IH (en %) |
|--|-------------|----------------------|
| Plan 1 (<i>traitement RCMI avec complément de dose, $D_{p(PTV2)}=70\text{Gy}$</i>) | 0,85 | 6 |
| Plan 2 (<i>traitement RCMI avec complément de dose, $D_{p(PTV2)}=75\text{Gy}$</i>) | 0,57 | 8 |
| Plan 3 (<i>traitement RCMI avec complément de dose, $D_{p(PTV2)}=80\text{Gy}$</i>) | 0,47 | 10,2 |
| Plan 4 (<i>traitement RCMI avec complément de dose, $D_{p(PTV2)}=90\text{Gy}$</i>) | 0,4 | 11,7 |
| Plan 5 (<i>3 niveaux de dose, contour standard, $V_{PTV3}=2,7\text{cm}^3$ et $D_{p(PTV3)}=90\text{Gy}$</i>) | 0,91 | 7 |
| Plan 6 (<i>3 niveaux de dose, contour couronne, $V_{PTV3}=0,5\text{cm}^3$ et $D_{p(PTV3)}=90\text{Gy}$</i>) | 0,9 | 6 |

Par ailleurs, les résultats pour les plans 5 et 6, irradiés selon notre protocole à 3 niveaux de dose sont confirmés par la Figure III-20 représentant les HDV des deux plans de traitement, soit avec le contour standard du PTV2 (plan 5), soit avec le contour en couronne du PTV2 (plan 6). Dans le cas du contour en couronne, le volume du PTV3 est de $0,5\text{cm}^3$, et avec le contour standard, le volume du PTV3 est de $2,7\text{cm}^3$. La confirmation des résultats obtenus avec le plan de traitement ayant comme conditions :

contour standard de PTV2, $D_{p(PTV3)}=90\text{Gy}$ et $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$ (Tableau III-3, colonne 2, correspond au plan 5 avec $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$) est également montrée.

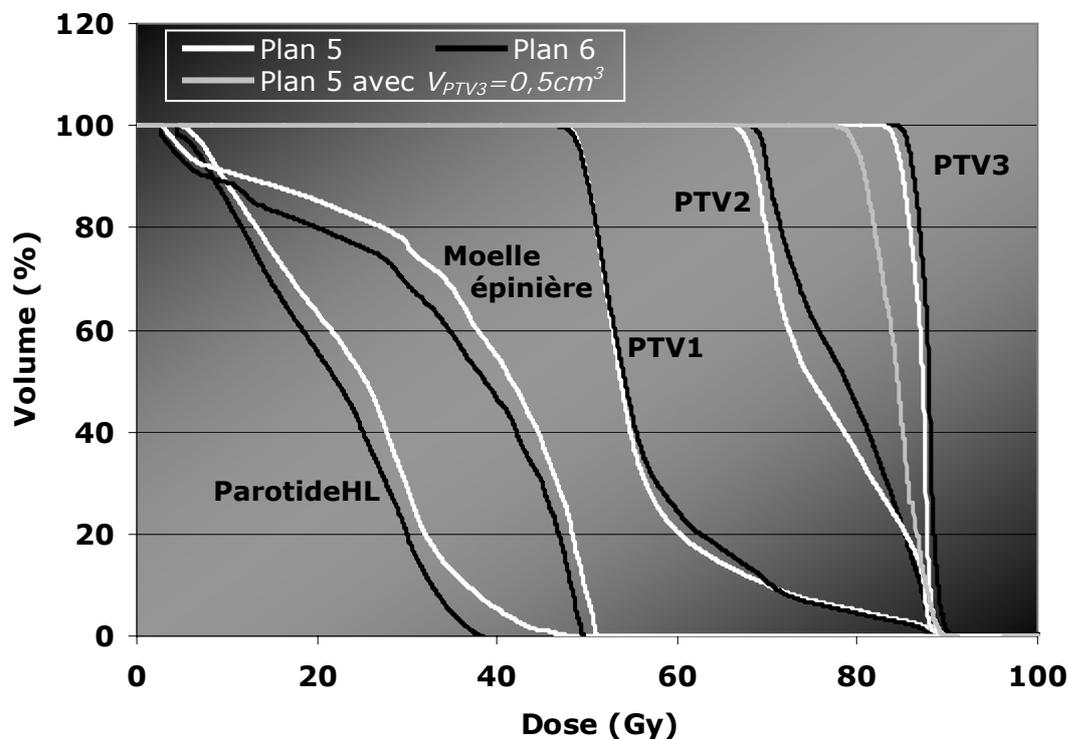


Figure III-20 : Modèle 2 : HDV du plan de traitement 5 avec le contour standard du PTV2 (en blanc), et HDV du plan de traitement 6 avec le contour en couronne du PTV2 (en noir). Pour le plan 5 (contour standard) avec $V_{PTV3}=0,5\text{cm}^3$, seul est représenté le PTV3 en gris.
Conditions : $D_{p(PTV3)}=90\text{Gy}$, distance PTV-OAR = 0,8cm

On remarque sur cette figure (Figure III-20) que le volume cible PTV3 est irradié de manière similaire que ce soit avec le contour standard et $V_{PTV3} = 2,7\text{cm}^3$ ou avec le contour en couronne et $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$. Par contre, un gain notable est obtenu en dose et en homogénéité entre le contour standard de PTV2 et le contour en couronne de PTV2 pour un même volume de PTV3 de $0,5\text{cm}^3$. Ce gain est donc apporté par le contour effectué en couronne.

Egalement, une étude entre le plan 5 et 6 peut être menée au niveau des HDV des OAR. En effet, les OAR sont mieux épargnés avec le contour en couronne. Nous avons obtenu un NTCP de $4,25 \cdot 10^{-3}$ pour la parotide homolatérale dans le cas du contour en couronne avec $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$ (Plan 6). Et nous avons obtenu un NTCP de $8,926 \cdot 10^{-3}$ pour la même parotide pour le plan de traitement 5 avec le contour standard et $V_{PTV3} = 2,7\text{cm}^3$. C'est-à-dire que le NTCP de la parotide homolatérale est certes du même ordre de grandeur pour le plan de traitement avec le contour standard et celui avec le contour en couronne, mais également ce facteur a diminué de moitié grâce au contour en couronne.

Par contre pour la moelle épinière, le NTCP a diminué de 72% entre le plan 5 et 6 (Tableau III-7). Le contour en couronne a donc apporté un gain en terme de NTCP.

Tableau III-7 : Modèle 2 : Valeurs de NTCP pour les OAR parotide homolatérale et moelle épinière, pour quatre des six plans de traitement : le plan 1 (traitement RCMI avec complément de dose, $D_{p(PTV2)}=70\text{Gy}$), le plan 4 (traitement RCMI avec complément de dose et escalade de dose, $D_{p(PTV2)}=90\text{Gy}$), le plan 5 (3 niveaux de dose, contour standard, $D_{p(PTV3)}=70\text{Gy}$ et $V_{PTV3} = 2,7\text{cm}^3$) et le plan 6 (3 niveaux de dose, contour en couronne de PTV2, $D_{p(PTV3)}=90\text{Gy}$ et $V_{PTV3} = 0,5\text{cm}^3$).

| | NTCP | |
|---|-----------------------|----------|
| | PAROTIDE | MOELLE |
| | HOMOLATERALE | EPINIERE |
| Plan 1 <i>(RCMI en 2 temps, $D_{p(PTV2)}=70\text{Gy}$)</i> | 0,0092 | 0,4427 |
| Plan 4 <i>(RCMI en 2 temps, $D_{p(PTV2)}=90\text{Gy}$)</i> | 0,8654 | 0,4331 |
| Plan 5 <i>(contour standard, $V_{PTV3}=2,7\text{cm}^3$ et $D_{p(PTV3)}=90\text{Gy}$)</i> | $8,926 \cdot 10^{-3}$ | 0,0761 |
| Plan 6 <i>(contour en couronne, $V_{PTV3}=0,5\text{cm}^3$ et $D_{p(PTV3)}=90\text{Gy}$)</i> | $4,25 \cdot 10^{-3}$ | 0,0212 |

Le tableau ci-dessus montre l'apport des conditions utilisées pour les plans 5 et 6 afin d'obtenir les plus faibles NTCP. Logiquement, le plan 4 présente les moins bons résultats en terme de NTCP, puisque la forte irradiation est réalisée sur un volume assez conséquent. Ces résultats rejoignent ceux du Tableau III-6.

D'après le Tableau III-6, la conformation est similaire et excellente pour les plans 1, 5 et 6, cependant les OAR sont mieux épargnés d'après le Tableau III-7 pour les plans 5 et 6, c'est-à-dire que pour une même conformation du volume cible, les NTCP des OAR sont plus faible avec notre protocole d'irradiation qu'avec un traitement RCMI en deux temps. Le troisième niveau de dose apporte donc un gain en protection des OAR.

Ainsi, avec ce nouveau type de contour, le diamètre de 1cm pour le volume de PTV3 peut être atteint, tout ayant un bon voire un meilleur index thérapeutique.

III-C_ DISCUSSION

Notre caractérisation du TPS afin d'obtenir une irradiation adaptée aux hétérogénéités biologiques a porté sur deux types de fantômes virtuels. Ce que l'on peut dégager de cette étude sont les remarques suivantes.

- ◆ Pour les fantômes virtuels géométriques :

Un facteur de priorité de 50 sur un volume cible a entraîné une dégradation importante du HDV correspondant.

D'un point de vue conformation et homogénéité, les plans de traitement basés sur le modèle 1a ont donné des résultats satisfaisants lorsqu'il s'agissait d'irradier un volume cible de taille standard ($NC = 0,82 \pm 0,07$ et $IH = 6,2\% \pm 4,6\%$, valeurs moyennes et écart-types obtenues pour l'ensemble des paramètres modifiés). Pour un volume infime de $0,8\text{cm}^3$, les résultats étaient plus mitigés avec ce même modèle ($NC = 0,57 \pm 0,16$ et $IH = 5,5\% \pm 4,8\%$, valeurs moyennes et écart-types obtenues pour l'ensemble des paramètres modifiés). Pour le modèle 1b, les résultats étaient moins concluants. En effet, la géométrie extrême a entraîné des résultats non acceptables, de nombreux points chauds sont apparus sur les différents plans de traitement, quels que soient la configuration et les paramètres appliqués et sont donc défavorables au traitement.

L'étude sur le modèle 1c a renseigné d'une part, sur la résolution de calcul du TPS, c'est-à-dire à partir de quelle distance il peut y avoir une influence de l'irradiation d'un volume sur l'autre. Et d'autre part, cette étude a montré qu'un fort échelon de dose était nécessaire pour irradier correctement un petit volume, toutefois cet échelon de dose ne devait excéder 30Gy entre le PTV1a ou 1b et le PTV1c. Ce que nous avons confirmé avec le modèle 2, où le plan de traitement le plus satisfaisant était celui avec un échelon de dose de 20Gy entre le PTV2 et le PTV3, basé sur l'activité tumorale.

Dans l'ensemble, les résultats étaient meilleurs pour irradiation à 5 faisceaux. Dans notre étude, nous avons conservé une répartition uniforme des faisceaux, il serait intéressant aussi de voir ce que l'on obtient avec une optimisation de l'angle des faisceaux. En effet, Pugachev et al. ont montré, dans leur étude, l'importance d'optimiser cette orientation pour améliorer l'index thérapeutique [86]. Cependant, cette étude d'optimisation des faisceaux est une étude longue, qui demanderait à être traitée à part entière.

- ◆ Pour le fantôme virtuel anatomique :

Le logiciel Eclipse/Helios a du mal à modéliser dans des conditions extrêmes. C'est pourquoi dans la seconde étude, une irradiation plus conforme à ce qui est rencontré en routine clinique est réalisée, puisque l'objectif est de mettre en place la géométrie nécessaire pour réaliser une irradiation hautement précise, basée sur les hétérogénéités biologiques. L'élaboration d'un nouveau protocole de traitement dans le cas d'activité tumorale visible passe par l'obtention de la géométrie recommandée pour utiliser ce type d'irradiation hautement précise.

Nos résultats obtenus avec le modèle 2 permettent d'établir une géométrie précise, ainsi que les doses à appliquer, pour pouvoir réaliser l'irradiation d'un volume cible composé de trois niveaux de dose.

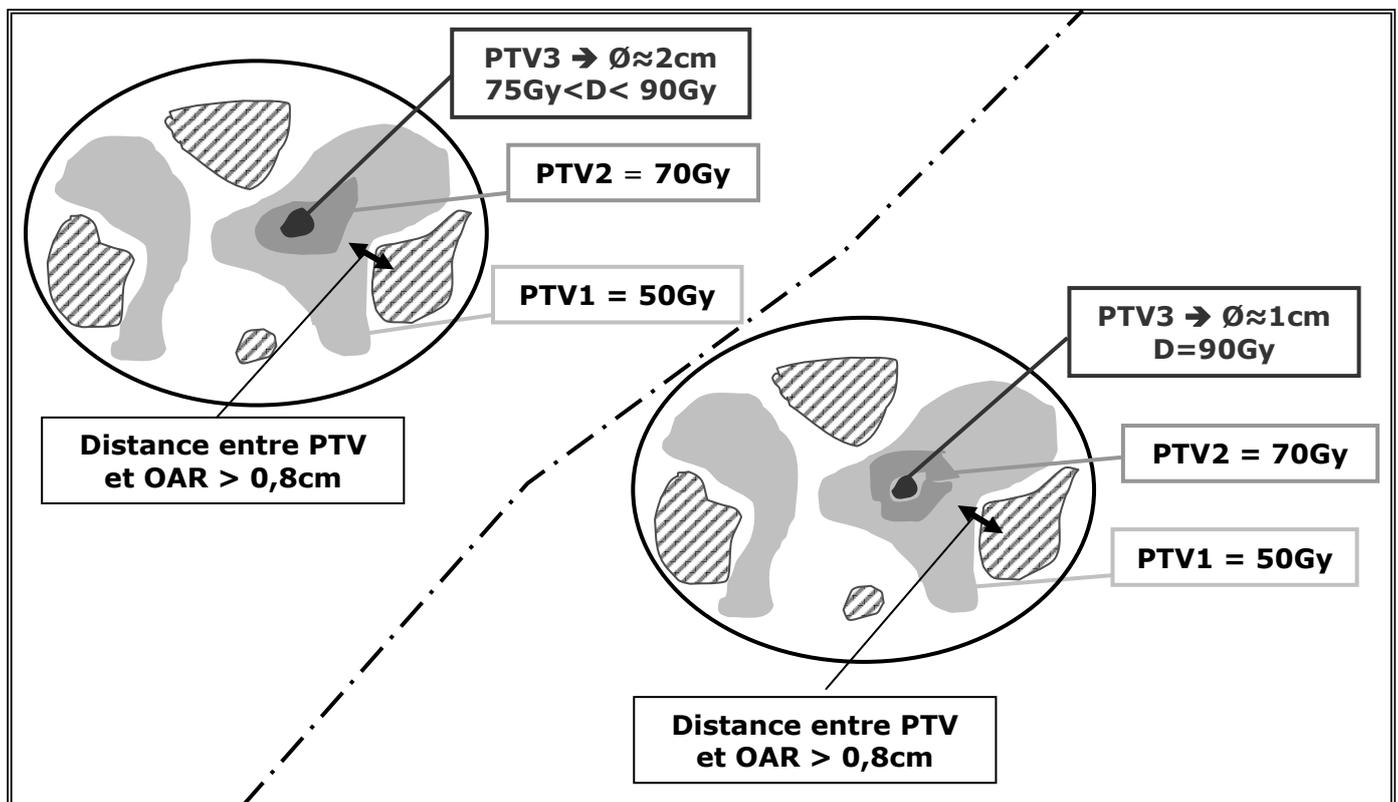


Figure III-21 : A gauche, illustration, avec le contour standard des volumes, de la géométrie et des doses recommandées pour l'irradiation d'un volume cible, composé de trois niveaux de doses, dont le troisième est basé sur l'activité tumorale obtenue par imagerie TEP. A droite, illustration, avec le contour « en couronne » du deuxième niveau de dose, de la géométrie et des doses recommandées pour l'irradiation d'un volume cible composé de trois niveaux de doses, dont le troisième est basé sur l'activité tumorale.

Avec un contour standard des différents OAR et PTV, le volume établi avec les images TEP peut atteindre un diamètre de 2cm au minimum, et être irradié avec une dose comprise entre 75 et 90Gy (Figure III-21). Egalement, la distance entre le volume cible

et l'OAR doit être supérieure à 0,8cm. Dans ces conditions schématisées sur la Figure III-21, l'indice COIN vaut $0,91 \pm 0,03$ et IH vaut $7\% \pm 0,9\%$ (plan5).

Avec un contour différent, c'est-à-dire en couronne pour le deuxième niveau de dose, le diamètre du volume de l'activité tumorale peut atteindre 1cm. Cette dimension était la dimension recherchée car la plus petite taille possible que l'on peut rencontrer en routine clinique (Figure III-21). En effet, un diamètre de 1cm tient compte à la fois de la résolution spatiale de l'imagerie TEP et des marges à appliquer en radiothérapie ORL pour prendre en compte les mouvements internes des organes. Dans ces conditions, l'indice COIN du plan 6 vaut $0,9 \pm 0,02$ et IH vaut $6\% \pm 0,7\%$.

En comparaison avec les traitement RCMI avec complément de dose, notre étude suggère clairement que l'incorporation délibérée ne dose inhomogène, obtenue par les 3 niveaux de dose, réduit significativement le NTCP de la parotide homolatérale et de la moelle épinière pour un même niveau de conformation.

Par ailleurs, Hunt *et al.* ont montré dans leur étude que l'épargne dosimétrique des parotides était faisable quand le pourcentage de recouvrement entre le volume cible PTV et le volume de l'OAR était inférieur à environ 20% [115]. Leur condition d'irradiation était un traitement de type « BIS » avec une dose délivrée au PTV de 70Gy. Selon notre étude avec trois niveaux de dose, dont le troisième basé sur l'activité tumorale et irradié avec une forte dose de 90Gy, nous sommes arrivés à la conclusion que PTV et parotide devait être éloigné de 0,8cm pour éviter l'apparition de points chauds dans la dosimétrie.

Le niveau de dose à 70Gy n'est donc pas la limite de dose pour les traitements des cancers tête et cou par IMRT. Différentes études [41, 161] cherchent à augmenter la dose tout en gardant un bon index thérapeutique, comme nous l'avons fait dans ce chapitre. Cette escalade de dose est rendue possible par le caractère inhomogène de la répartition de dose. Ainsi l'idée d'irradier trois niveaux de dose est favorable à l'augmentation de la dose, comme nous avons pu le démontrer avec nos plans 5 et 6 où la dose prescrite était de 90Gy au PTV3. Pour les plans 1 et 4, qui ne comportaient que deux niveaux de dose, dès que la dose prescrite était supérieure à 75Gy pour le PTV2 une dégradation nette de la conformation et une augmentation du NTCP était déjà rencontrées.

Toutefois de telles hautes doses doivent être utilisées avec grande précaution avant de passer en clinique.

III-D_ CONCLUSION

La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité permet une irradiation hautement précise dans des zones limitées, selon une géométrie bien définie adaptée aux hétérogénéités biologiques. En effet, la réponse dépend de différentes conditions, comme la localisation tumorale, le nombre d'OAR, la présence d'hyperfixation bien visible, le volume de cette hyperfixation, sa localisation au sein de la tumeur...

Grâce à nos résultats sur la caractérisation du logiciel en utilisant nos fantômes virtuels, nous pouvons conclure qu'avec un contour standard des différents OAR et PTV, le volume de l'activité tumorale peut atteindre un diamètre de 2cm au minimum, et être irradié avec une dose allant de 75 à 90 Gy. Egalement, la distance PTV-OAR doit être supérieure à 0,8cm. Dans ces conditions, l'indice COIN vaut $0,91 \pm 0,03$, et l'indice IH vaut $7\% \pm 0,9\%$. Avec un contour en couronne pour le deuxième niveau de dose, le diamètre du volume de l'activité tumorale peut être diminué à 1cm. Cette dimension correspond à la plus petite taille possible que l'on peut rencontrer en routine clinique. En tenant compte de la résolution spatiale de l'imagerie TEP et des marges à appliquer en radiothérapie ORL pour prendre en compte les mouvements internes des organes. Dans ces conditions, l'indice COIN vaut $0,9 \pm 0,02$ et l'indice IH $6\% \pm 0,7\%$. Et en comparaison avec les traitements RCMI avec complément de dose, notre étude suggère clairement que l'incorporation délibérée d'une dose inhomogène réduit significativement le facteur NTCP.

Enfin pour valider ce nouveau protocole, de nombreuses simulations à partir de cas cliniques doivent être réalisés, afin de comparer l'intérêt porté pour ce protocole par rapport aux protocoles de traitement actuellement utilisés. Ce qui permettrait d'évaluer l'indice thérapeutique pour ce nouveau protocole. Par ailleurs des progrès sont aussi attendus en imagerie, puisque la taille minimale que l'on peut irradier est à la limite de la résolution de l'imagerie TEP. Il serait donc bon d'attendre une amélioration de cette résolution pour parfaire la validation de ce protocole hautement précis.

CHAPITRE IV

LA MISE EN PLACE DU PROTOCOLE D'IRRADIATION

Notre méthode d'irradiation par RCMI consiste à adapter l'irradiation à l'activité tumorale, ce qui permet d'accroître la dose délivrée au niveau du volume tumoral et de limiter l'irradiation des tissus sains avoisinants. Cependant, les distributions volumiques de doses au cours de tels traitements sont complexes. C'est pourquoi pour s'assurer de la bonne délivrance de la dose d'irradiation, nous avons eu recours à différents détecteurs présentant chacun des avantages indispensables afin de valider notre méthode d'irradiation. Suite à quoi, une étude clinique est réalisée sur deux patients pour évaluer l'impact dosimétrique de notre protocole.

IV-A_ MATERIELS ET METHODE

IV-A.1_ L'ACCELERATEUR

L'équipement utilisé pour cette étude comprend un accélérateur linéaire Clinac 23EX (Varian Medical System, USA) disposant d'un collimateur multilames, comportant 120 éléments mobiles, permettant la délimitation des champs d'irradiation avec une précision de 5mm. Le principe de fonctionnement est illustré sur la Figure IV-1. Comme nous nous sommes intéressés aux localisations tête et cou, l'énergie 6MV a été utilisée. Son indice de qualité, défini par le protocole IAEA 277 comme le rapport des ionisations à 10 et 20cm, en conditions isocentriques est de 0,668.

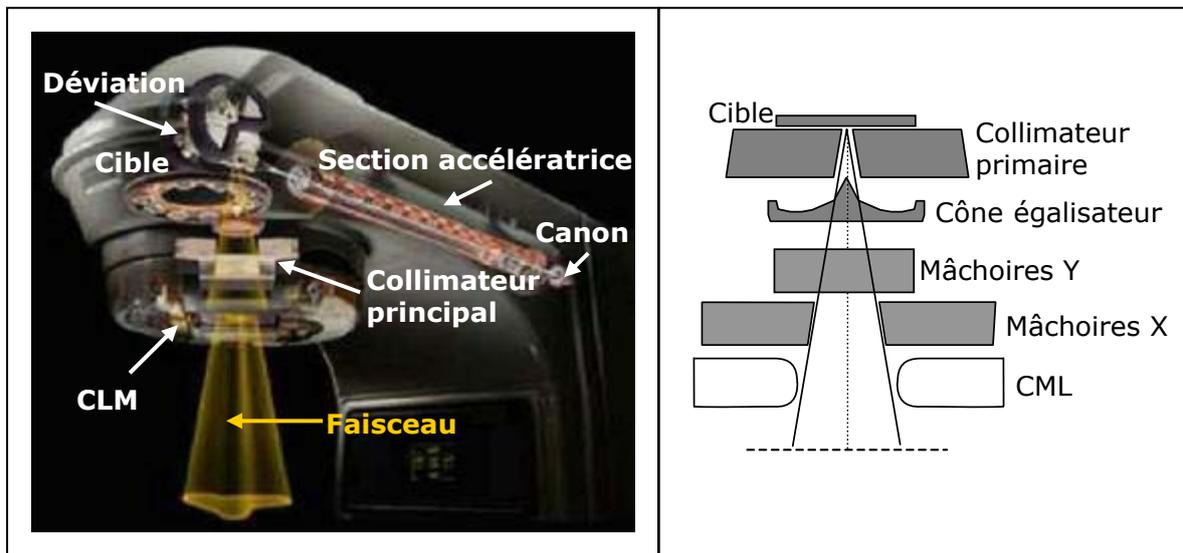


Figure IV-1 : Principe de fonctionnement d'un accélérateur linéaire (Clinac 23EX – documentation Varian). Le collimateur multilame est un élément additionnel placé sous les mâchoires principales.

IV-A.2_ LES FANTOMES DEVELOPPES ET LES DETECTEURS APPROPRIES

Pour la vérification des résultats après irradiation, deux fantômes tête et cou originaux ont été conçus (Fantôme 1D-2D et Fantôme 3D). Ces fantômes peuvent héberger trois types de détecteurs offrant :

- ◆ soit une dosimétrie 1D (chambre d'ionisation PTW 0,125cc),
- ◆ soit une dosimétrie 2D (film radiographique EDR2),
- ◆ soit une dosimétrie 3D (gel dosimétrique, Glucogel fabriqué par le laboratoire de Chimie Bioinorganique Médicale, Imagerie thérapeutique et diagnostique de l'Université Paul Sabatier (CNRS FR2599-UPS) – Toulouse).

Ce choix de détecteurs a été fait pour les multiples raisons explicitées ci-dessous.

IV-A.2.1_ LE DETECTEUR IDEAL

Le détecteur idéal doit regrouper les recommandations suivantes :

- ◆ La méthode de dosimétrie idéale doit permettre la détermination de la dose absolue sans utilisation de processus de (re)normalisation pour convertir la dose relative en dose absolue. A cette fin, une courbe de calibration, obtenue en exposant le dosimètre spécifique pour connaître les doses indépendamment de la distribution de dose à évaluer, est souhaitable.
 - Cas de la chambre d'ionisation, du gel dosimétrique et du film radiographique sous conditions.
- ◆ La mesure de la distribution de dose 3D doit être possible. La dose devrait être retrouvée sur n'importe quel point spécifique de la distribution.
 - Cas du gel dosimétrique.
- ◆ Le détecteur idéal doit être imperturbable et sa réponse indépendante à l'orientation de l'irradiation. Ces recommandations sont idéalement rencontrées si le détecteur ou une partie de lui agit comme un fantôme équivalent tissu.
 - Cas de la chambre d'ionisation et du gel dosimétrique.
- ◆ La précision dosimétrique doit être rigoureusement spécifique du niveau de dose. La RS doit être comparable ou supérieure à la résolution de calcul du TPS. Précision dosimétrique, RS, volume du dosimètre et durée d'efficacité doivent être connus. Les méthodes de dosimétrie complexes peuvent consister en une chaîne de procédures et de combinaisons de diverses disciplines et technologies, nécessaire à son propre CQ. Donc l'efficacité et la reproductibilité de la méthode doivent être démontrées pour que la méthode soit implantée en clinique.
 - Cas de la chambre d'ionisation et du film radiographique.

Remarque : De nombreux travaux scientifiques ont permis la validation du gel dosimétrique pour la vérification des distributions de dose complexes. La réalisation de ces deux points est très ambitieuse, car la chambre d'ionisation reste le « gold standard ». Ce fait a été démontré par MacDouglas *et al.* dans une publication qui n'offre pas cependant de système de dosimétrie 3D comparable, valide et alternatif [162].

- ◆ La réponse du dosimètre doit couvrir une large gamme dynamique et être insensible au niveau de dose et au spectre d'énergie des photons.
 - Cas de la chambre d'ionisation, du film radiographique, des détecteurs thermoluminescents (DTL) et du gel dosimétrique.
- ◆ Le dosimètre doit permettre la mesure de dose proche de la surface ou entre différentes surfaces ou encore au niveau de fort gradient de dose.
 - Cas de la chambre d'ionisation, du film radiographique et du gel dosimétrique.
- ◆ Les contaminations possibles doivent être minimisées.
 - Cas de la chambre d'ionisation, du film radiographique et du gel dosimétrique
- ◆ Le prix doit être raisonnable.

Les semi-conducteurs et les DTL n'ont pas été retenus pour notre étude.

Bien que l'avantage des semi-conducteurs soit leurs faibles dimensions permettant d'obtenir une excellente résolution spatiale, leurs inconvénients sont d'une part la trop grande dépendance vis à vis de l'énergie et du débit de dose et d'autre part la non-équivalence aux tissus. Leur réponse est également très influencée par la température et par l'incidence du faisceau. De plus, le cumul de dose dégrade le détecteur et cause une perte progressive de sensibilité. Ils sont principalement utilisés pour la dosimétrie relative des faisceaux et pour la dosimétrie in vivo.

Quand aux DTL, leurs qualités sont une forte sensibilité même pour de faibles quantités de matériau (quelques mg), ils possèdent une bande spectrale éloignée du spectre d'incandescence ce qui permet d'obtenir un bon rapport signal/bruit de fond, une grande stabilité de l'information, une excellente linéarité en fonction de la dose jusqu'à quelques dizaines de Gy. Ils possèdent une faible dépendance vis à vis de l'énergie et du débit de dose. En revanche, ils nécessitent une étude préalable de chaque DTL d'un même lot en fonction des conditions d'irradiation. Ils sont sensibles à l'humidité et à la lumière et demandent une manipulation soignée et rigoureuse (un seul et même opérateur). A moins d'une grande rigueur, une précision sur la mesure inférieure à 5% est difficile à atteindre, ce qui reste trop important pour la mesure de faisceaux surtout en ajoutant la difficulté de positionnement pour les faisceaux modulés.

Le gel dosimétrique paraît le candidat idéal pour répondre à aux recommandations précédentes. Cependant, quand il s'agit d'élire un système de mesure de distribution de dose de référence, la précision du dosimètre doit toujours être discutée. C'est pourquoi, nous avons également utilisés les détecteurs utilisés en routine clinique pour les CQ, soit la chambre d'ionisation et le film radiographique.

Leybovitch *et al.* ont comparé trois chambres d'ionisation de volume respectifs 0,6, 0,125 et 0,009cm³ [163]. Ils ont montré que l'utilisation de chambres de volumes inférieurs ou égaux à 0,01cm³ pouvait entraîner des erreurs sur la dose mesurée jusqu'à 16% principalement à cause du courant de fuite. Avec une mesure de ce courant et une correction active de la mesure, les erreurs peuvent être réduites à moins de 2%. Ce phénomène se réduit fortement dès lors que le volume de détection augmente grâce à l'augmentation du signal recueilli qui n'est plus perturbé par le courant de fuite. En conclusion, les auteurs affirment que, bien que les détecteurs de faibles volumes permettent une excellente précision sur la position de point de mesure, leur utilisation reste délicate du fait de la faible amplitude du signal recueilli. L'utilisation de détecteurs plus grands permet de limiter cette sensibilité par l'intégration de la dose sur un plus grand volume et donc de réaliser une moyenne de la dose limitant l'influence de petits déplacements. Toutefois, l'intégration de la dose sur un grand volume ne doit pas masquer des déviations majeures et les erreurs de calcul de dose.

D'après l'étude de la littérature, les chambres d'ionisation dont le volume est inférieur à 0,3cm³ sont les plus adaptées à la mesure des faisceaux modulés en intensité.

Pour ce qui est des films radiographiques, l'avantage du film EDR2 est sa grande plage de linéarité, permettant ainsi de réaliser le contrôle d'une séance de traitement normale. En revanche la faible pente de la courbe sensitométrique fait que le contraste obtenu est plus faible que pour un film dit plus « rapide » tel que le film X-Omat V. En effet, plus la pente de la partie linéaire de la courbe sera faible, plus la différence entre les densités optiques (DO) observées pour des doses proches est petite. La précision est donc plus importante sur les films X-Omat V, mais en contrepartie, il est nécessaire de limiter la dose reçue afin de rester dans la gamme de linéarité. Pour une mesure de la séance de traitement, il faut donc ramener la dose totale de 2Gy à moins de 0,8Gy. Pour une mesure d'un faisceau seul, la même considération doit être prise en compte. Pour ces raisons le film EDR2 a été utilisé.

IV-A.2.2_ LE FANTÔME 1D-2D

IV-A.2.2.a. Concept

Ce fantôme, en polypropylène naturel, nommé fantôme 1D-2D, permet de réaliser des CQ en 1D et 2D. C'est un cylindre de 16cm de diamètre et de longueur 20cm, correspondant à des dimensions anatomiques moyennes de la localisation tête et cou. Il comporte des insertions permettant d'y placer les détecteurs choisis, 5 insertions pour la chambre d'ionisation (dosimétrie 1D) et 10 insertions pour le film radiographique (dosimétrie 2D) (Figure IV-2 et *Annexe 2*).

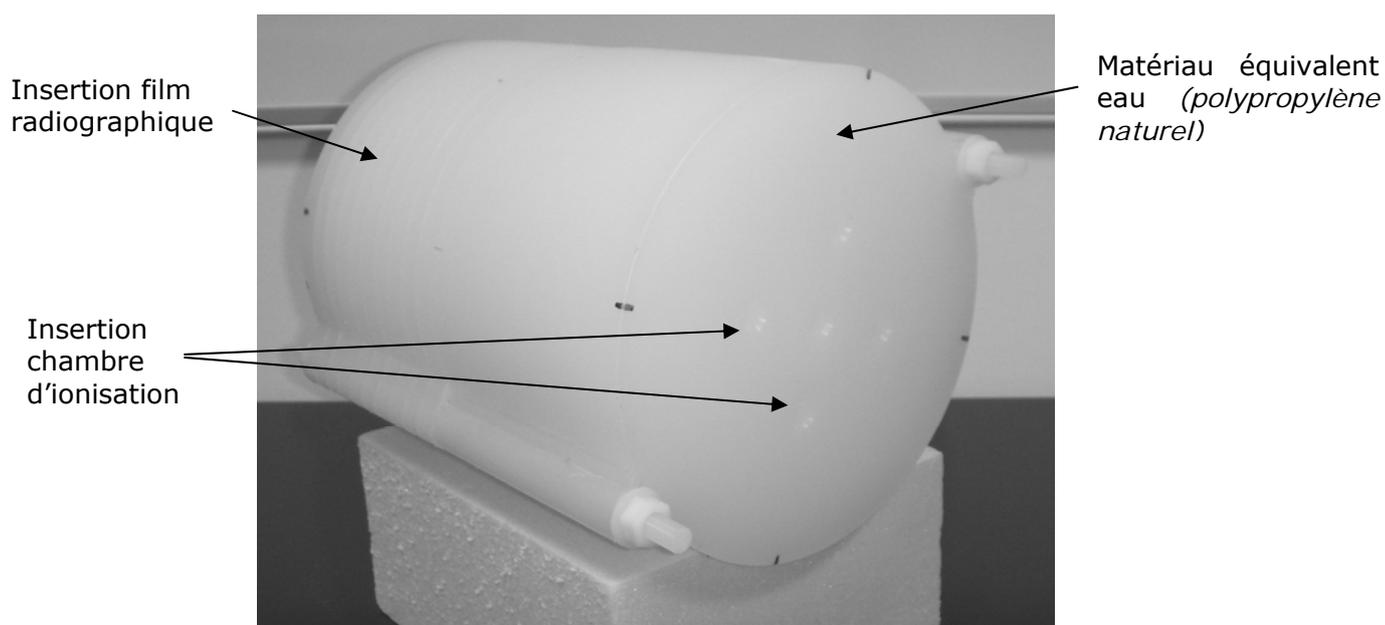


Figure IV-2 : fantôme 1D-2D développé au Centre Alexis Vautrin, en polypropylène naturel permettant une dosimétrie 1D et 2D

IV-A.2.2.b. Détecteurs appropriés

IV-A.2.2.b.i. Dosimétrie absolue = Dosimétrie 1D

La chambre d'ionisation fait partie de la famille des détecteurs fondés sur l'ionisation dans un gaz.

Un rayonnement ionisant pénétrant dans ce milieu gazeux produit des ionisations au cours desquelles, des électrons sont arrachés aux atomes de gaz, ce qui entraîne la production d'une succession de paires d'ions positifs et d'électrons.

Ces ionisations ayant lieu dans un volume de gaz délimité par deux électrodes entre lesquelles une différence de potentiel est appliquée, il se crée un champ électrique sous l'action duquel les électrons migrent vers l'électrode positive (l'anode) et les ions positifs migrent vers l'électrode négative (la cathode, qui est la paroi extérieure du détecteur, reliée à la masse).

Le signal exploité est la collection des électrons. Elle est quantifiée par un électromètre qui indique le courant électrique (ou la charge collectée) passant dans le volume de gaz.

La tension appliquée varie généralement de 200V à 400V, en fonction des propriétés de la chambre d'ionisation. Le détecteur est alors dans la zone dite de saturation où la recombinaison des charges (ions positifs/ions négatifs) est presque nulle et où la quasi-totalité des charges est collectée et la hauteur de l'impulsion mesurée est constante quelle que soit la tension appliquée. La charge recueillie est proportionnelle à l'énergie cédée par la particule dans le gaz.

Notons que lorsqu'elle est utilisée dans l'air, on la recouvre d'un capuchon de matériau en tissu équivalent d'une épaisseur nécessaire à l'obtention de l'équilibre électronique.

Remarque : Du point de vue électrique, une chambre d'ionisation est équivalente à un condensateur plan.

Egalement, elles se présentent sous différentes formes et tailles. On retrouve principalement les chambres d'ionisation cylindriques (Figure IV-3) et plates, certaines sont sphériques de gros volume (jusqu'à 1 litre) mais ont une utilisation très spécifique notamment en radioprotection.

En effet en fonction du type et de l'énergie du rayonnement à mesurer, divers protocoles nationaux et internationaux sont à disposition. L'agence internationale sur l'énergie atomique (IAEA) préconise l'utilisation de chambres plates pour la dosimétrie des faisceaux d'électrons d'énergie inférieure ou égale à 10MeV et de chambres cylindriques dans les cas de faisceaux de photons et d'électrons d'énergie supérieure à 10MeV. Ainsi, les chambres plates ne sont pas conseillées pour la mesure de dose absolue dans les faisceaux de photons ni dans les faisceaux modulés à cause de l'incertitude élevée sur le positionnement précis de celle-ci, mais particulièrement adapté pour la dosimétrie dans la région de mise en équilibre électronique et notamment pour la mesure de dose en surface. Par ailleurs, le point effectif de mesure pour une chambre cylindrique est positionné au centre géométrique du volume de mesure, tandis que pour une chambre plate, il est situé au centre de la face interne de l'électrode d'entrée.

La chambre d'ionisation utilisée dans cette étude est une chambre d'ionisation cylindrique (PTW, Freiburg Allemagne, type 31002, « Semiflex »), constitué d'un tube de Semiflex, avec un volume actif de $0,125\text{cm}^3$ et un diamètre de 0,55cm, étalonnée en terme de dose absorbée dans l'eau par un faisceau de Co^{60} (Sensibilité de la réponse : 4.10^{-9}C/Gy , Tension de polarisation maximale 500V, Dimensions de l'électrode : Diamètre : 1mm, longueur : 5mm). Elle est considérée comme une référence, ce qui fait que les autres détecteurs peuvent être évalués par rapport à elle.

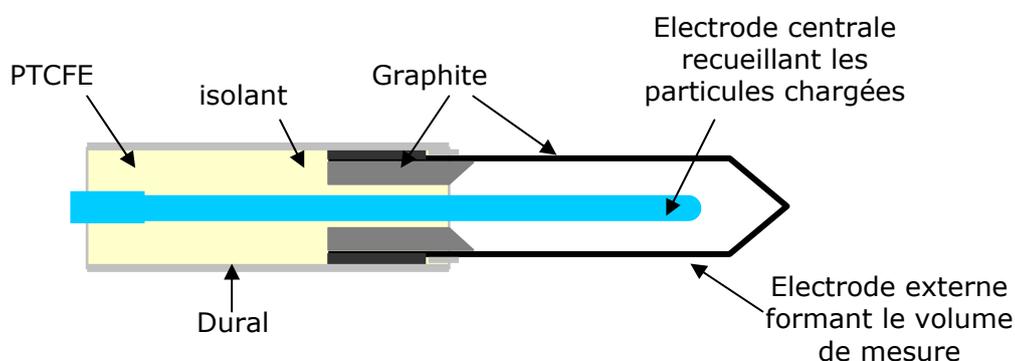


Figure IV-3 : Schéma d'une chambre d'ionisation cylindrique.

IV-A.2.2.b.ii. Dosimétrie relative = Dosimétrie 2D

Les films radiographiques, qui sont des détecteurs linéaires et planaires, peuvent servir à plusieurs fonctions, soient détecteur de radiation, mesure de dose relative, support d'image et un médium d'archive.

Le film radiographique reste l'outil de référence pour le contrôle des distributions de dose. Du fait de la faible taille des grains de l'émulsion photographique (la taille des grains de bromure d'argent varie de 0,5 à 3µm) qui le compose, il dispose d'une très grande résolution spatiale. Ainsi, ils sont particulièrement adaptés à la mesure de faisceaux avec des gradients de dose élevés (RCMI).

L'ionisation des grains de bromure d'argent, contenus sur le film, suite à une irradiation forme l'image latente qui peut être vue après développement. Pour cela, l'opacité du film est exprimée en DO après lecture par des photodensitomètres. La DO, qui traduit l'absorption et la diffusion subie par un faisceau lumineux qui traverse le film, est obtenue par le logarithme du rapport des intensités incidentes I_0 et transmises I : $DO = \log (I_0/I)$. Puis de la DO, on obtient la dose, grâce à des courbes d'étalonnage pré-établies.

Pour les films utilisés ici (film EDR2, Kodak) la courbe sensitométrique est linéaire jusque 5-6 Gy mais présente une faible pente.

Egalement, ils présentent plusieurs inconvénients, conséquence de plusieurs sources d'erreur (Tableau IV-1). La plupart de ces sources d'erreur sont maîtrisables. Cependant, leur inconvénient principal est la difficulté d'exploitation des résultats. En effet, ces détecteurs sont très sensibles aux conditions d'utilisation et de développement. Un léger changement de composition ou de température des bains de développement peut entraîner de fortes perturbations sur la distribution de dose mesurée. La non-équivalence de l'émulsion photographique aux tissus peut provoquer pour les faisceaux de faible énergie (photons diffusés) un noircissement plus important difficilement corrigé. Ces défauts peuvent être réduits par l'interposition d'un filtre métallique [164].

Tableau IV-1 : Sources d'erreurs sur les films radiographiques

| SOURCE D'ERREUR | POSSIBILITE D'ERREUR |
|--|-----------------------------|
| Espacement d'air entre film et tranches du fantôme | OUI |
| Variation spectrale en énergie pour différentes profondeurs du fantôme | NON |
| Photons de basse énergie dans la pénombre des champs | OUI |
| Variation de l'accélérateur linéaire | NON |
| Température de développement de film | OUI |
| Entreposage et exposition à différentes conditions environnementales | OUI |
| Différentes réponses provenant de l'utilisation d'une autre série de films | OUI |

IV-A.2.3_ LE FANTÔME 3D

IV-A.2.3.a. Concept

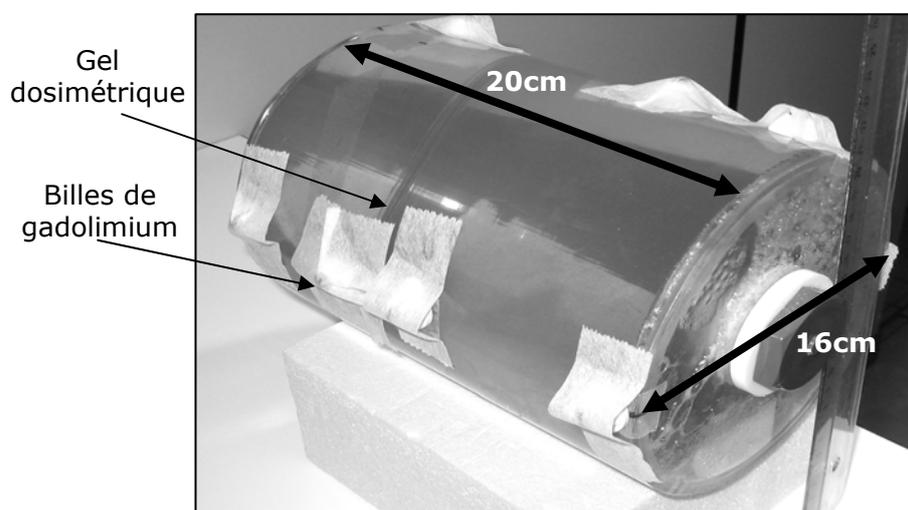


Figure IV-4 : fantôme 3D développé au centre Alexis Vautrin (France), en PMMA permettant une dosimétrie 3D.

Le second fantôme en PMMA (PolyMethylMethAcrylate), nommé 3D, permet la réalisation de CQ en 3D (Figure IV-4). Il utilise un matériau en plein essor pour la vérification dosimétrique 3D, le gel dosimétrique. Les outils dosimétriques classiques (chambres d'ionisation, films, DTL, ...) ne sont pas adaptés pour visualiser et valider une dosimétrie prévisionnelle complexe en 3D. Ainsi l'utilisation du gel a permis d'accroître la précision du CQ de la chaîne radiothérapeutique dans le domaine des irradiations complexes, en mesurant la répartition tridimensionnelle de la dose absorbée lors de la simulation d'un traitement de radiothérapie [165].

IV-A.2.3.a.i. Intérêt de l'utilisation du gel dosimétrique

Par ailleurs, les détecteurs présentés permettent de réaliser des mesures soit ponctuelles (chambres d'ionisation, diodes, etc....), soit à deux dimensions (films ou matrices de détecteurs). Mais avec le développement de techniques de traitement aussi complexes que la modulation d'intensité, une mesure à trois dimensions présente l'avantage de réaliser une mesure de la distribution de dose globale, et notamment de pouvoir réaliser des histogrammes dose-volume mesurés [166]. Le développement de l'IRM permet dorénavant de quantifier certains paramètres tels que la densité de protons ou les temps de relaxation de différents matériaux. Afin de profiter de cette avancée technologique, un dosimètre chimique a été mis au point afin de tirer partie de la mesure des temps de relaxation. Ces dosimètres, rencontrés sous forme de gels, ont la particularité de voir leur vitesse de relaxation R_i (inverse du temps de relaxation T_i : $R_i = 1/T_i$, $i=1,2$) du proton augmenter de façon linéaire avec la dose d'irradiation [167]. Puis la détermination

volumique des distributions de doses est obtenue par analyse pixel par pixel de l'image IRM paramétrique T2 du gel irradié. La réalisation d'une dosimétrie volumique par IRM nécessite de disposer d'une substance équivalent-tissu présentant une réponse relaxométrique aux radiations ionisantes et d'une méthode d'imagerie quantitative de résonance magnétique, précise et reproductible [165].

IV-A.2.3.a.ii. Choix du gel dosimétrique

Deux types de dosimètres chimiques, tous deux équivalents-tissus sont disponibles sur le marché: les dosimètres de Fricke (à base de gel ferreux) et les dosimètres polymères [162]. Les premiers présentent une large plage de linéarité en dose (0-100Gy) sont difficiles d'emploi et sont sensibles à la diffusion des ions ferreux entraînant une distorsion des distributions de dose. Les seconds, en revanche, contiennent une gélatine maintenant l'ensemble solide mais présentent une linéarité pour des doses inférieures à 10Gy [168].

Aussi, Islam *et al.* ont présenté une nouvelle méthode de lecture de gels polymères BANG® à l'aide d'un scanner tomographique à laser montrant des résultats encourageants mais nécessitant encore quelques améliorations [169]. Cependant, nous nous sommes tournés vers un autre gel dosimétrique alliant à la fois les avantages des gels ferreux et polymères. Il s'agit du gel GLUCOGEL, fabriqué par le laboratoire de Chimie Bioinorganique Médicale, Imagerie thérapeutique et diagnostique de l'Université Paul Sabatier (CNRS FR2599-UPS) – Toulouse.

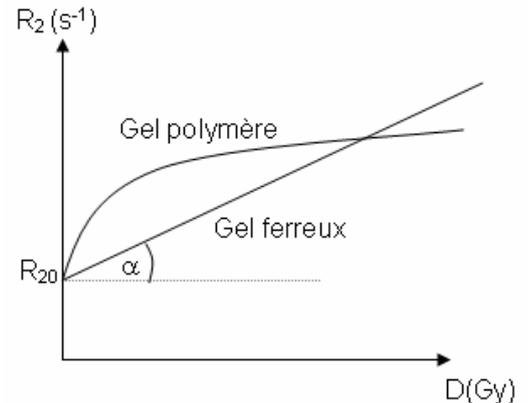
IV-A.2.3.b. Caractéristiques du GLUCOGEL

Le gel utilisé, nommé Glucogel, est un gel ferreux facilement utilisable en routine clinique, de sensibilité élevée ($0,15s^{-1}.Gy^{-1}$) et de très faible coefficient de diffusion ($0,08mm^2/h$). Ainsi, ce matériau allie à la fois les qualités des ferreux classiques (domaine de sensibilité étendu, faible toxicité, facilité d'utilisation) et celles des gels polymères d'emploi beaucoup plus onéreux et complexes (sensibilité élevée aux rayonnements ionisants et faible coefficient de diffusion) [170-172]. Les principales caractéristiques des matériaux dosimétriques sont représentées sur la Figure IV-5.

Le gel se réalise de manière assez simple, par le mélange de différents composants, comme notamment l'agent gélifiant et une solution ferreuse.

Puis ce gel, une fois le mélange homogène, est versé dans notre fantôme, ainsi que dans 7 tubes à hémolyse afin de réaliser un calibrage en dose.

| | α (s ⁻¹ .Gy ⁻¹) | Linéarité (Gy) | Diffusion (mm ² /h) |
|-------------------------|--|-------------------|-----------------------------------|
| GELS FERREUX | | | |
| Classiques ¹ | 0.05 | 0-100 | 1.5 |
| GLUCOGEL* | 0.15 | 0-100 | 0.08 |
| GELS POLYMERES | | | |
| BANG1/PAG ² | 0.2 | 0-10 | 0 |
| BANG2 ³ | 0.3 | 0-10 | 0 |
| BANG3 ⁴ | 0.18 | 0-80 | 0 |



¹[170] ²[171, 173-176] ³[175] ⁴[172]

* Résultats relatifs au gel ferreux développé dans le laboratoire de recherche de l'Université Paul Sabatier – Toulouse

Figure IV-5 : Le tableau regroupe les principales caractéristiques des gels ferreux et polymères, et du gel utilisé. La figure illustre la relation effet-dose et domaine de linéarité des gels ferreux et polymères

IV-A.2.3.c. Protocole d'irradiation

Avant d'irradier l'ensemble du fantôme, un étalonnage du gel est nécessaire.

IV-A.2.3.c.i. *Etalonnage du gel.*

Pour l'étalonnage du gel 6 tubes à hémolyse sont irradiés à des doses différentes comprises entre 0 et 30Gy avec un pas de 5Gy. Un tube non irradié est utilisé comme référence. La gamme de linéarité est comprise entre 0 et 30Gy.

L'irradiation des tubes a été réalisée selon le protocole suivant:

- ◆ Positionnement les tubes en ligne sur un porte-tubes en Plexiglas immergé dans une cuve à eau pour assurer l'établissement de la zone d'équilibre électronique.
- ◆ Irradiation au moyen d'un faisceau large de photons perpendiculairement à l'axe des tubes. Les tubes sont retirés successivement du porte-tubes à des intervalles de temps déterminés pour obtenir un pas d'irradiation de 5Gy.

IV-A.2.3.c.ii. *Irradiation du fantôme*

Avant irradiation, il faut localiser la zone d'irradiation dans le fantôme au moyen de repères visibles sur les images d'IRM disposés sur les parois du fantôme (billes de



galodinium par exemple) pour identifier les 3 axes orthogonaux sur l'image (Figure IV-4).

Les irradiations ont été réalisées au moyen de l'accélérateur linéaire Clinac 23EX, délivrant un faisceau de photons de 6MV. Et une dose maximale de 20Gy a été déposée à 8cm de profondeur.

Après son irradiation le GLUCOGEL est maintenu à la température ambiante pendant une durée de deux heures afin d'assurer l'homogénéisation de sa température avant de réaliser les images d'IRM.

IV-A.2.3.d. Protocole d'imagerie

Les images du gel irradié ont été réalisées au moyen d'une antenne crâne sur un imageur IRM 1,5T GE SIGNA Excite HD MR System (General Electric, Milwaukee, WI). Il est préférable d'utiliser une antenne crâne pour la réalisation des images IRM qui permet d'obtenir la meilleure précision de mesure des isodoses pour des fantômes de grand volume. De plus, le fantôme doit être placé au centre de l'antenne, qui correspond à la zone de détection optimale de l'antenne.

La distribution de doses à l'intérieur du gel a été déduite de l'image paramétrique T2 obtenue à partir d'une séquence d'imagerie classique multi-spin-écho à 16 échos (TR/TE = 2000/20ms). Pour une dosimétrie clinique standard (RCMI), les paramètres d'imagerie, correspondant à une résolution dosimétrique de 0,1Gy et une résolution spatiale de 12mm³ (2*2*3mm³), sont une matrice d'acquisition de 128², un champ de vue (FOV) carré de 250²mm² et une épaisseur de coupe de 3mm.

Les distributions de doses obtenues dans le gel et mesurées par IRM ont été comparées à celles calculées par logiciel Eclipse dans le cadre d'une planification inverse.

IV-A.2.4_ LE GAMMA INDEX

Avec le développement de nouveaux détecteurs et systèmes de vérification de la position du patient, la précision de la répartition spatiale est devenue aussi importante que la précision intrinsèque dosimétrique.

Comme les précisions géométriques et dosimétriques sont aussi importantes en RCMI, Low *et al.* [177] ont introduit la méthode du gamma index pour évaluer les distributions de dose 3D. Cette méthode est basée sur un concept 4D : les 3 dimensions de l'espace plus une dimension supplémentaire : la dimension dosimétrique, et permet la comparaison quantitative de distributions de dose en 2D calculée et mesurée [178, 179]. Cette méthode fournit une visualisation graphique des indices gamma pour chaque point de l'image. L'écart de dose et la distance (DTA, distance-to-agreement) entre les profils de dose mesurée et calculée sont évalués.

Le critère de tolérance est défini par ΔD_{max} pour la différence de dose (%) et par DTA (Distance To Agreement) pour l'écart de distance (mm). Pour un point de référence à la position de référence r_r , qui reçoit une dose D_r , la surface qui représente le critère de tolérance est une ellipsoïde définie par :

$$\sqrt{\left(\frac{\Delta D^2}{\Delta D_{\max}^2} + \frac{\Delta r^2}{DTA^2}\right)} = 1 \quad \text{Équation IV-1}$$

avec $\Delta r = |r_r - r_c|$ la distance entre le point de référence r_r et le point à évaluer r_c ,
 et $\Delta D = D_c(r_c) - D_r(r_r)$ la différence entre la dose au point r_r et celle au point r_c .

Pour que la distribution de dose à évaluer puisse être comparée à la distribution de dose de référence en r_r , il faut que cette distribution de dose contienne au moins un point (r_c, D_c) qui se situe à l'intérieur de l'ellipse de tolérance c'est à dire un point pour lequel :

$$\Gamma_r(r_c, D_c) = \sqrt{\left(\frac{\Delta D^2}{\Delta D_{\max}^2} + \frac{\Delta r^2}{DTA^2}\right)} \leq 1 \quad \text{Équation IV-2}$$

La valeur de la tolérance est déterminée par le point qui a la plus petite déviation par rapport au point de référence, c'est à dire le point pour lequel $\Gamma_r(r_c, D_c)$ est minimum. Cette valeur minimale est considérée comme l'index de qualité $\gamma(r_r)$ du point de référence comme l'explique la Figure IV-6.

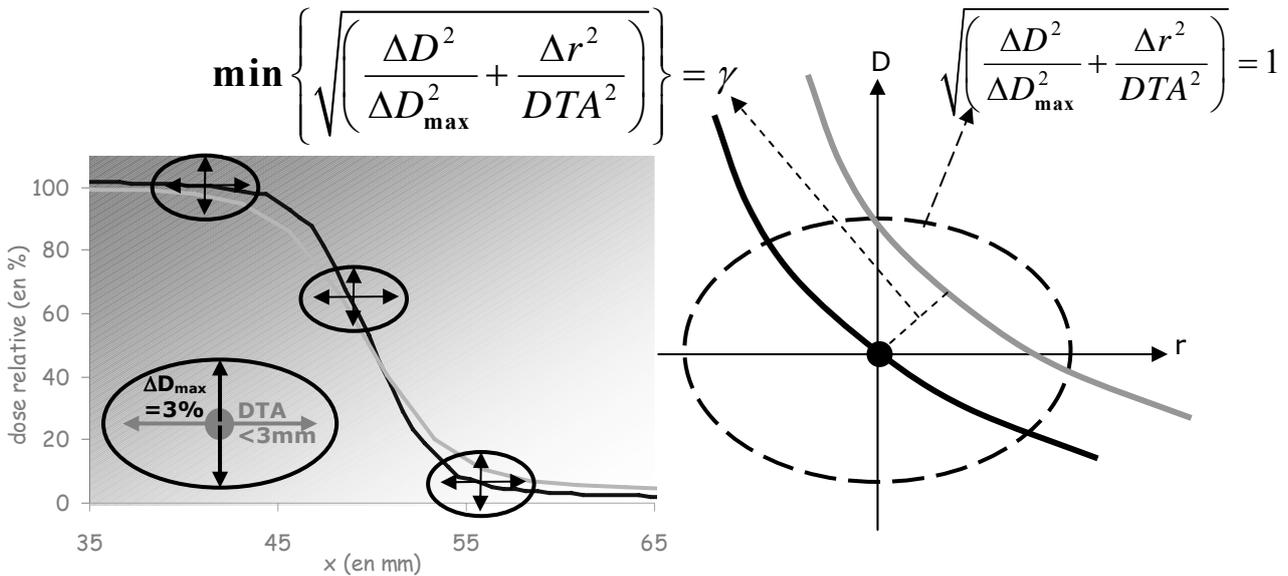


Figure IV-6 : Représentation graphique de la méthode du gamma index. Au Centre Alexis Vautrin, le critère de tolérance correspond à $\Delta D_{\max} = 4\%$ et $DTA = 3\text{mm}$

Ainsi, si $\gamma(r_r) \leq 1$, la correspondance entre le point à évaluer et celui de référence est dans le critère de tolérance et si $\gamma(r_r) > 1$, la correspondance entre le point à évaluer et celui de référence est en dehors du critère de tolérance.

Le critère de tolérance utilisé au CAV, correspond à $\Delta D_{\max} = 4\%$ et $DTA = 3\text{mm}$.

Un plan de traitement est considéré optimal lorsque le pourcentage de pixels ayant un gamma >1% est inférieur à 5% de l'ensemble des pixels de l'image [178]. Pour un pourcentage de pixels inférieur à 10%, le plan de traitement est considéré acceptable.

IV-A.3_ LA METHODOLOGIE POUR L'IMPACT DOSIMETRIQUE

Pour évaluer l'impact dosimétrique de notre protocole hautement précis, nous avons sélectionné deux patients traités l'un pour un cancer du cavum (carcinome épidermoïde classé T2N1M0) et l'autre pour un cancer de l'oropharynx (carcinome épidermoïde classé T4N2bM0).

Ces patients ont subi un traitement par radiothérapie externe exclusive en deux temps (I-C.3_ p.- 45 -). Grâce aux images fonctionnelles, un troisième volume a été délinéé selon notre méthodologie mise en place dans les chapitres précédents. L'évaluation a été réalisée sur les différents plans de traitement obtenus selon la technique d'irradiation (2 ou 3 niveaux de dose), la délinéation du volume cible PTV2 (standard ou couronne) et la dose appliquée (de 70 à 90Gy) au volume délinéé à partir de l'imagerie TEP (PTV3), et ce par l'intermédiaire des outils d'évaluation utilisés précédemment (III-A.4_ p.- 111 -). L'ensemble de la démarche, représentant un résultat en soi, est détaillé dans la partie résultat de ce chapitre (paragraphe IV-B.2_ p.- 167 -).

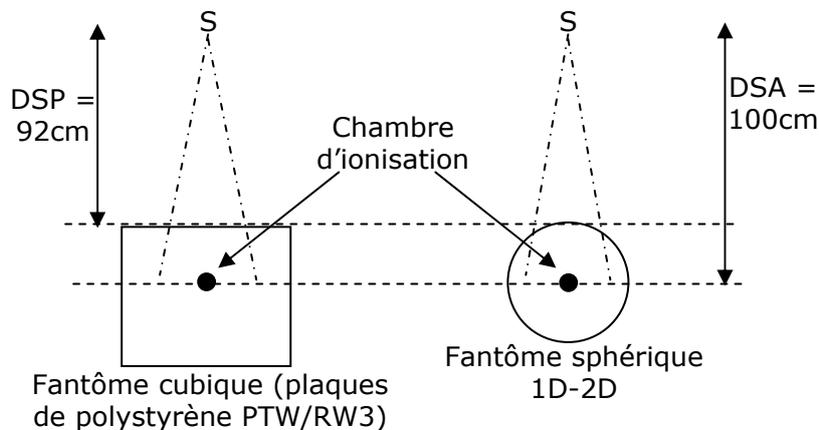
IV-B_ RESULTATS

IV-B.1_ LE CONTROLE QUALITE EN 1D, 2D ET 3D

IV-B.1.1_ AVEC LA CHAMBRE D'IONISATION

IV-B.1.1.a. Calcul du facteur correctif

Au préalable, nous avons calculé le facteur correctif équivalent tissus de ce fantôme par rapport au fantôme cubique, utilisé en routine clinique composé de plaques de polystyrène PTW/RW3. Pour cela, nous avons réalisé la même irradiation de 300UM avec un faisceau de photons d'énergie 6MV, pour un champ de taille 10*10cm² (Figure IV-7). Ainsi en mesurant la dose absolue selon les deux systèmes, nous avons établi que le facteur correctif de ce fantôme était de 1,0072.



**Figure IV-7 : Protocole de mesure pour l'obtention du facteur correctif du fantôme 1D-2D par rapport au fantôme cubique, utilisé en routine pour les CQ.
Conditions : énergie 6MV, 300UM, champ 10*10cm².**

IV-B.1.1.b. Mesure de la dose

En dosimétrie absolue (CQ en 1D), la moyenne du pourcentage d'erreur entre la dose calculée et la dose mesurée avec chambre d'ionisation est de l'ordre de $1\% \pm 0,4\%$ à l'isocentre (zone de faible gradient de dose) et est de l'ordre de $3\% \pm 1,2\%$ dans les zones à forts gradients de dose. Cette moyenne a été effectuée pour tous les faisceaux de 25 plans de traitements obtenus à partir de nos différents modèles (modèles 1a, 1b, 1c et 2), soit pour un total de 252 faisceaux. Ces mesures ont été réalisées pour une distance source-détecteur (DSA) de 100cm et une distance source-peau (DSP) de 92cm (Figure IV-8).

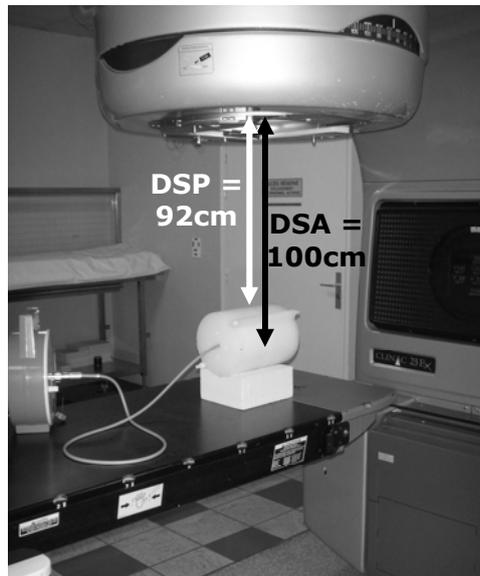


Figure IV-8 : Mise en place de la chambre d'ionisation dans le fantôme 1D-2D pour la mesure de la dose en absolue.

IV-B.1.1.c. Mesure de la reproductibilité et de la répétabilité

La répétabilité et la reproductibilité de notre modulation hautement précise basée sur l'activité tumorale, ont été étudiées. Ce type de modulation est parfaitement reproductible et répétable. En effet, l'analyse de 12 mesures successives donne un écart type relatif de 0,058% (Figure IV-9). Aussi on peut observer de très faibles variations de près de 1% sur la réponse du détecteur d'un jour à l'autre sur une période de 3 mois (écart-type relatif pour la reproductibilité = 0,538%, Figure IV-10).

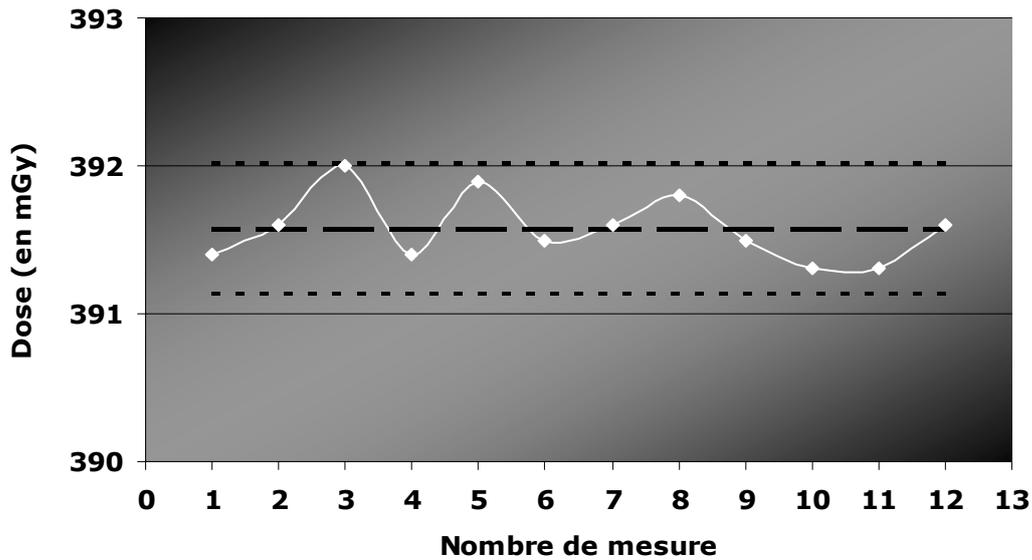


Figure IV-9 : Répétabilité de la mesure de dose absolue pour la modulation selon la configuration forte dose/ petit volume, écart-type relatif = 0,087%.

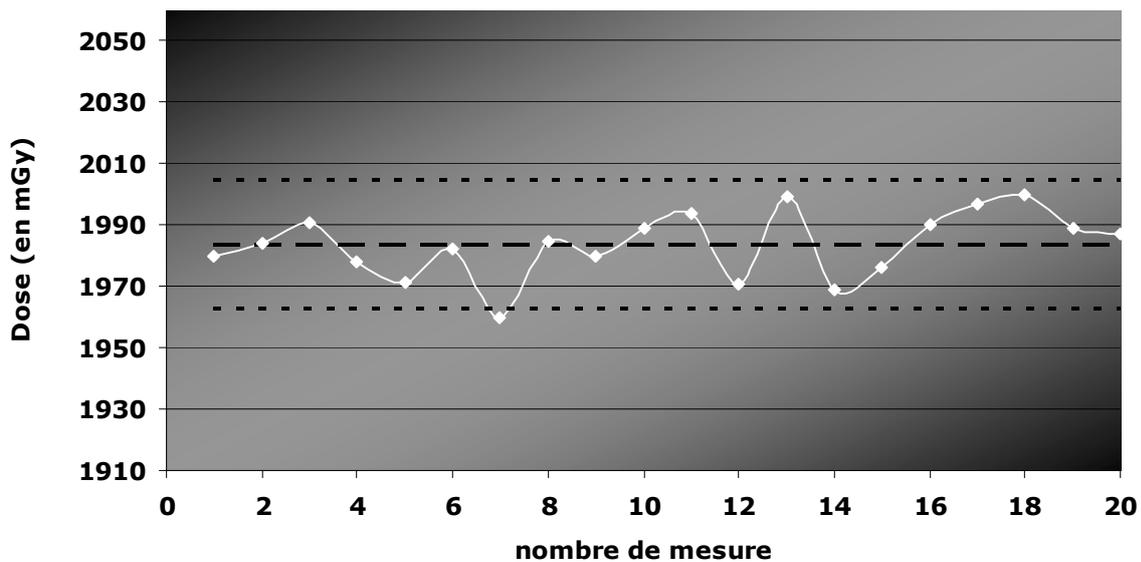


Figure IV-10 : Reproductibilité de la mesure de dose absolue sur une période de 3 mois pour la modulation selon la configuration forte dose/ petit volume (écart-type relatif = 0,538%).

IV-B.1.2_ AVEC LE FILM RADIOGRAPHIQUE

La comparaison entre la mesure et le calcul de la dose relative a été effectuée avec le film radiographique EDR2 (Figure IV-11). Plusieurs plans de traitement selon l'ensemble de nos modèles de géométries simples et anatomique (modèles 1a, 1b, 1c et 2) ont été analysés sur film. Le film, une fois placé dans le fantôme, est positionné de sorte de

passer par l'isocentre du plan de traitement, et le serrage des plaques est assuré pour éviter au mieux un espacement d'air entre le film et les plaques du fantôme.

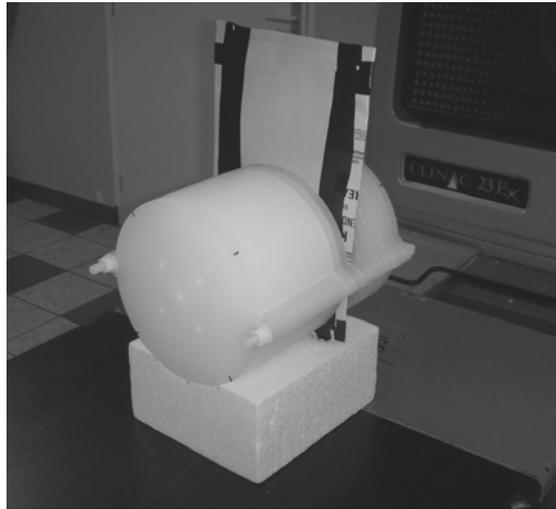


Figure IV-11 : Mise en place du film radiographique EDR2 dans le fantôme 1D-2D pour la mesure de la dose en relatif.

Ainsi, en dosimétrie relative en 2D pour les modèles 1a, 1b et 1c, nous avons obtenu un bon gamma index, en effet $2,7\% \pm 0,7\%$ des pixels ont un gamma index supérieur à 1, pour les isodoses supérieures à 20%.

Pour le modèle 2, $5,3\% \pm 1,1\%$ des pixels ont un gamma index supérieur à 1, pour les isodoses supérieures à 20% (Figure IV-13). De plus, la localisation des pixels, ayant un gamma index supérieur à 1, se trouve dans les zones à faible gradient de dose et faibles doses et non dans la zone où se trouve le volume cible à 3 niveaux de dose (Figure IV-12). Donc ce type d'irradiation donne des résultats acceptables en deux dimensions pour la coupe frontale passant par l'isocentre du volume cible.

L'accélérateur ne présente donc pas de limitations technologiques à l'irradiation d'un volume de 1cm^3 avec une forte dose, allant jusque 150Gy, et ce quel que soit le modèle géométrique utilisé.

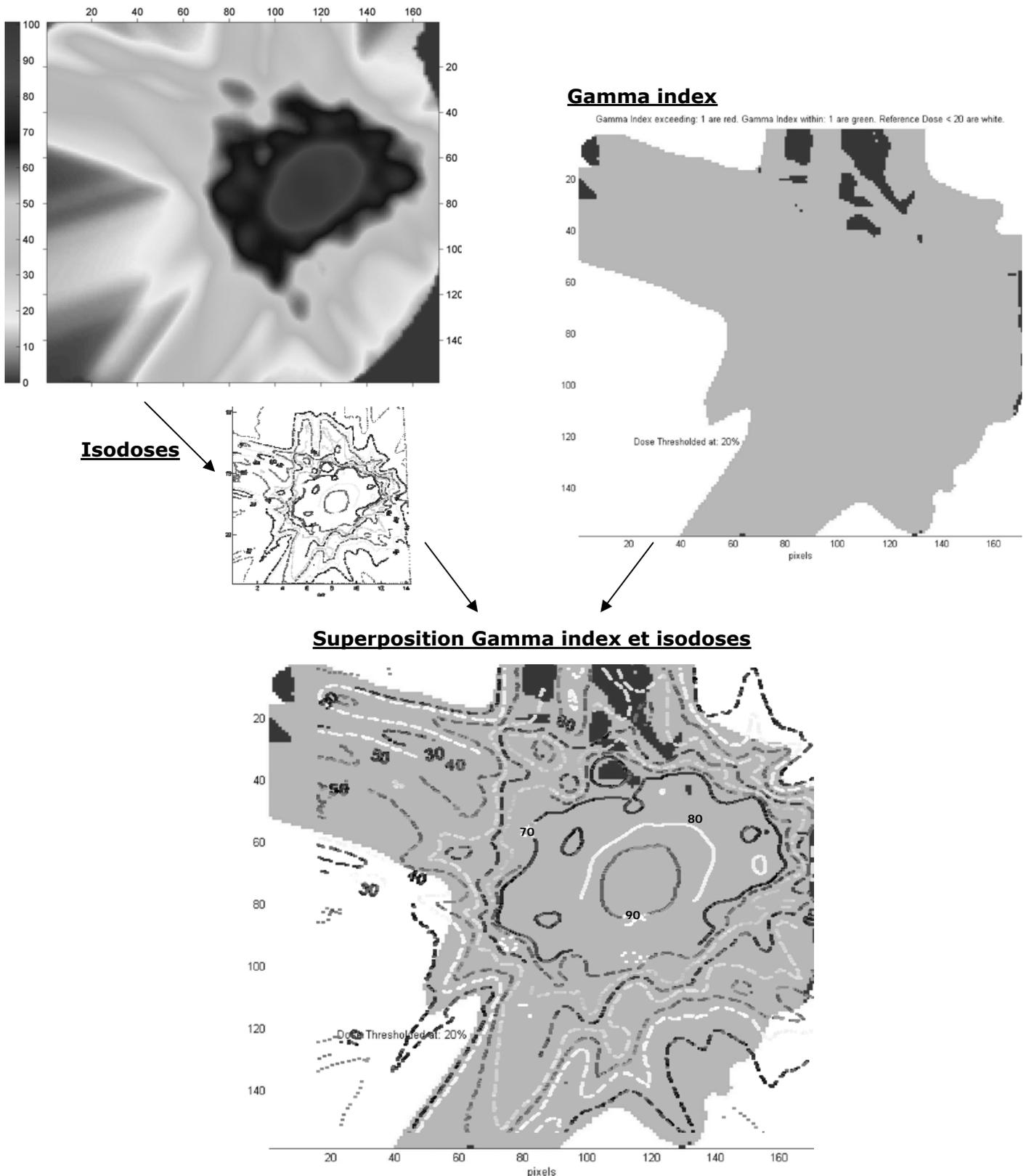


Figure IV-12 : Analyse des distributions de dose mesurées (par film) et calculées par la méthode du gamma index pour un plan de traitement selon le modèle 2. Sur l'image « Gamma index », l'accord entre la mesure et le calcul est de 94,7% et est représenté en gris clair, les zones en gris foncé sont les zones où la différence entre la répartition dosimétrique mesurée et celle calculée est hors tolérance. En bas, la superposition des isodoses sur la répartition du gamma index indique plus précisément les zones de hors tolérance sur le plan de traitement, ces zones sont d'ailleurs en dehors du volume cible à 3 niveaux de dose et en dehors des OAR.

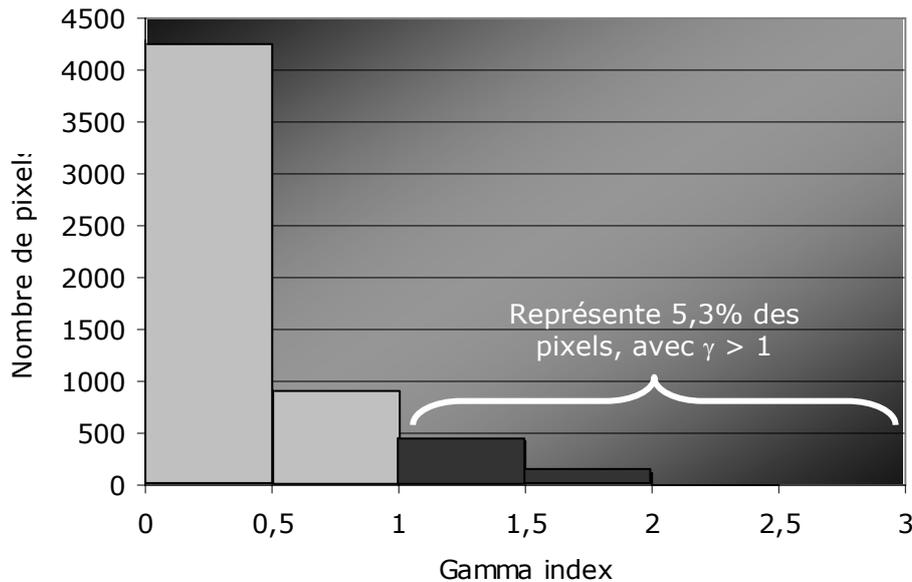


Figure IV-13 : Histogramme du gamma index obtenu pour le même plan de traitement selon le modèle 2 que celui de la Figure IV-12.

IV-B.1.3_ AVEC GEL DOSIMETRIQUE

IV-B.1.3.a. Evaluation par le gamma index

Le gel dosimétrique a permis de valider nos plans de traitement en 3D. $9,7\% \pm 3,2\%$ des voxels ont un gamma index supérieur à 1, pour les isodoses supérieures à 20% et pour des tolérances de 3mm et 4%, que ce soit pour la configuration avec $V_{PTV3} = 2,7$ ou $0,5\text{cm}^3$.

Nous avons donc pu obtenir la valeur du gamma index aussi bien pour les coupes passant par l'isocentre que celles passant aux alentours de l'isocentre. Les figures suivantes illustrent la comparaison entre les isodoses calculées et la répartition du gamma index pour un plan de traitement passant par l'isocentre (Figure IV-14) et à 2cm de l'isocentre (Figure IV-15) obtenu à partir du modèle 2. Les histogrammes correspondants au gamma index obtenu sont représentés sur les Figure IV-16 et Figure IV-17. Les résultats illustrés ici correspondent à ceux obtenus selon la balistique, les conditions, les contraintes de dose et les doses du plan 6 (III-A.2.2_ p.- 105 -).

Toutefois, il est à noter que la valeur du gamma index est sous-estimée, car des pixels ayant un gamma index supérieur à 1 se trouvent hors du fantôme.

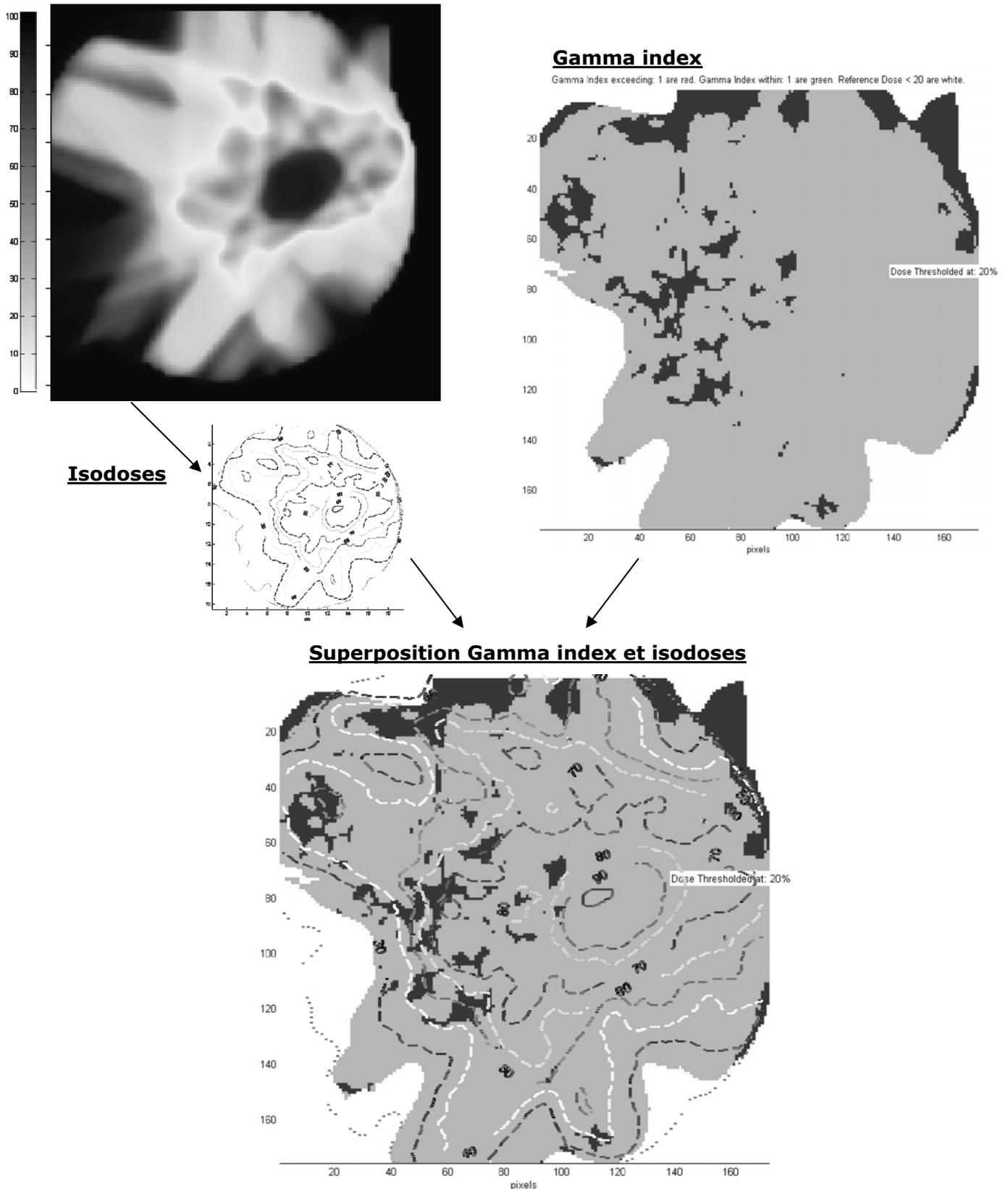


Figure IV-14 : Analyse des distributions de dose mesurées (par gel) et calculées à l'isocentre par la méthode du gamma index pour un plan de traitement selon le modèle 2. Sur l'image « Gamma index », l'accord entre la mesure et le calcul est de 91,6% et est représenté en gris clair, les zones en gris foncé sont les zones où la différence entre la répartition dosimétrique mesurée et celle calculée est hors tolérance. En bas, la superposition des isodoses sur la répartition du gamma index indique plus précisément les zones de hors tolérance sur le plan de traitement.

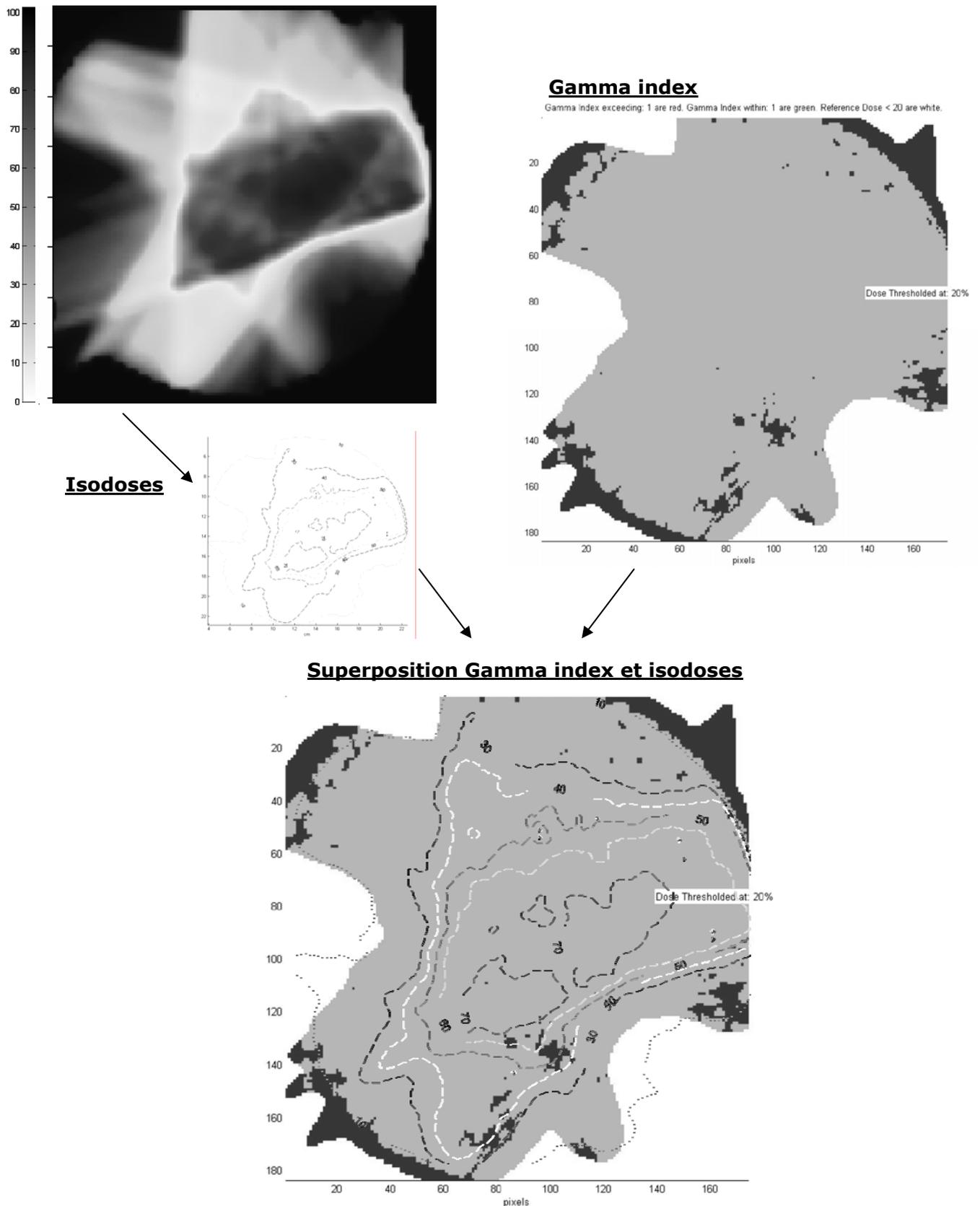


Figure IV-15 : Analyse des distributions de dose mesurées (par gel) et calculées à 2cm de l'isocentre par la méthode du gamma index pour un plan de traitement selon le modèle 2. Sur l'image « Gamma index », l'accord entre la mesure et le calcul est de 88,5% et est représenté en gris clair, les zones en gris foncé sont les zones où la différence entre la répartition dosimétrique mesurée et celle calculée est hors tolérance. En bas, la superposition des isodoses sur la répartition du gamma index indique plus précisément les zones de hors tolérance sur le plan de traitement.

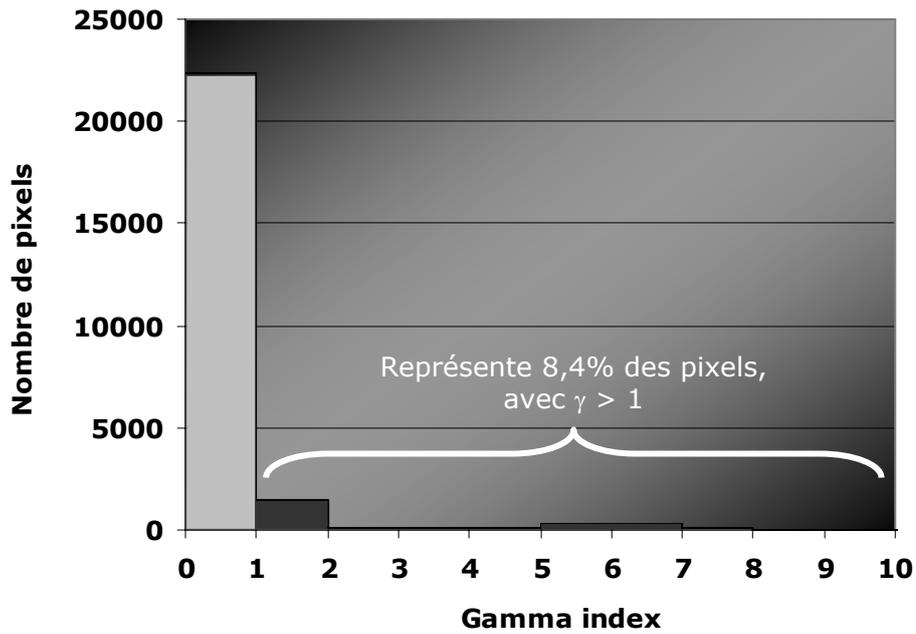


Figure IV-16 : Histogramme du gamma index obtenu pour le même plan de traitement selon le modèle 2 que celui de la Figure IV-14.

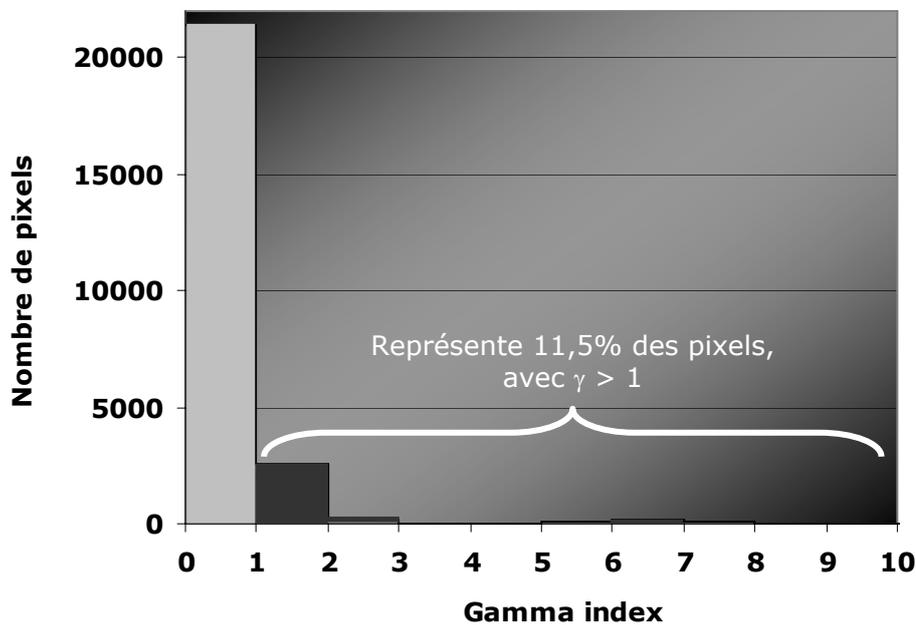


Figure IV-17 : Histogramme du gamma index obtenu pour le même plan de traitement selon le modèle 2 que celui de la Figure IV-15.

IV-B.1.3.b. Evaluation de la dosimétrie par IRM par rapport aux dosimétries par chambres d'ionisation, films radiographiques et dosimétries calculées.

Dans les conditions d'irradiation simples, c'est-à-dire avec les trois géométries du modèle 1, la dosimétrie par IRM est en bon accord avec celle obtenue au moyen d'une chambre d'ionisation, du film radiographique et du logiciel de planification de traitement. En effet, l'écart relatif entre les différentes techniques, c'est-à-dire l'écart entre les distributions de dose calculées par le TPS et celles mesurées par IRM, chambre d'ionisation ou film radiographique est inférieur à 2% pour les zones à faible gradient et est inférieur à 4% pour les zones à fort gradient.

Pour les irradiations complexes avec notre modèle 2, les distributions de dose calculées par le TPS montrent des écarts relatifs également inférieurs à 2% dans les zones à faible gradient, par comparaison avec celles mesurées par IRM et au moyen de la chambre d'ionisation et du film radiographique. Dans les régions à fort gradient, l'écart était inférieur à 5% dans ces régions, avec des écarts pouvant atteindre 8% dans certaines régions à fort gradient.

L'accélérateur est donc capable d'irradier avec une grande précision un volume de 1cm^3 avec une forte dose, allant jusque 90Gy, inclus dans un plan de traitement réaliste.

IV-B.1.4_ DISCUSSION

En sortie de l'accélérateur, le choix du détecteur est important ainsi que le bon positionnement du fantôme et du détecteur, c'est pourquoi nous avons utilisé plusieurs types de détecteurs. En dosimétrie absolue, la différence entre mesure et calcul est de l'ordre de 1% à l'isocentre. En dosimétrie relative avec film radiographique, le gamma index indique que 5,3% des pixels ont un gamma supérieur à 1 pour les isodoses supérieures à 20% et pour des tolérances de 3mm et 4%. Avec le gel dosimétrique, 9,7% des voxels ont un gamma index supérieur à 1. L'accélérateur délivre donc précisément la distribution de dose.

Notre étude a montré la faisabilité de la dosimétrie 3D par IRM au moyen du GLUCOGEL. Son utilisation en routine clinique pourrait accroître la précision du CQ de la totalité de la chaîne radiothérapeutique dans le domaine des irradiations complexes. Par contre, le temps d'utilisation de cette méthode dosimétrique est à comparer avec le temps nécessaire à la réalisation des différents films radiographiques. D'un côté, le gel permettrait de réduire considérablement le temps consacré au contrôle des plans de traitements en RCMI, puisque l'analyse dosimétrique du gel prend environ qu'une dizaine

de minutes. Cependant un seul plan de traitement peut être vérifié par jour, la préparation du gel demandant une journée de repos et de réfrigération.

Ainsi des développements sont attendus au niveau de la réalisation de nouveaux gels radiosensibles satisfaisant au mieux aux impératifs de coût, de facilité de réalisation et d'emploi, de sensibilité en IRM, d'équivalence aux tissus et de stabilité. Un autre axe de développement porte sur la mise au point de techniques de mesures plus performantes, et en particulier sur les séquences en IRM de mesure des temps de relaxation T1 et T2.

L'utilisation de ce nouveau type de gel paraît donc présenter d'intéressantes perspectives d'applications pour le CQ en RCMI.

IV-B.2_ L'IMPACT DOSIMETRIQUE DU NOUVEAU PROTOCOLE ORL

IV-B.2.1_ DE LA SELECTION DES PATIENTS A L'OBTENTION DU PLAN DE TRAITEMENT

Pour évaluer l'impact dosimétrique de notre nouveau protocole, nous avons sélectionné 2 patients traités l'un pour un cancer de cavum (carcinome épidermoïde classé T2N1M0 =patient 1), l'autre pour un cancer de l'oropharynx (carcinome épidermoïde classé T4N2bM0 =patient 2). D'après les images scanner et l'emplacement des divers volumes, la géométrie de ces volumes coïncide avec celle mise en place avec notre fantôme virtuel 2 (Figure IV-18). Le volume cible se situe entre les parotides et la moelle épinière pour la section basse du volume cible, et entre les parotides et le tronc cérébral pour la section haute du volume cible.

Les données anatomiques et fonctionnelles sont acquises lors d'un examen TDM et d'un examen TEP-TDM. Pour le traitement de ces deux patients, les volumes cibles suivants ont été défini : un CTV1T (extensions microscopiques péri-tumorales), un CTV1N droite et un gauche (aires ganglionnaires à risque), un CTV2T correspondant aux volumes macroscopiques tumoraux (=GTV). Seul pour le patient 1, un GTVT a été défini et pour le patient 2 un CTV2N-HL a été défini. Les PTV (PTV1T, PTV1N, ...) ont été obtenus par extension automatique en ajoutant une marge de 5mm dans la direction tête-pied et une marge de 4mm dans les deux autres directions, autour des CTV en raison des mouvements dans ce type de contention. Pour les aires ganglionnaires l'extension est réduite à 3mm vers la peau.

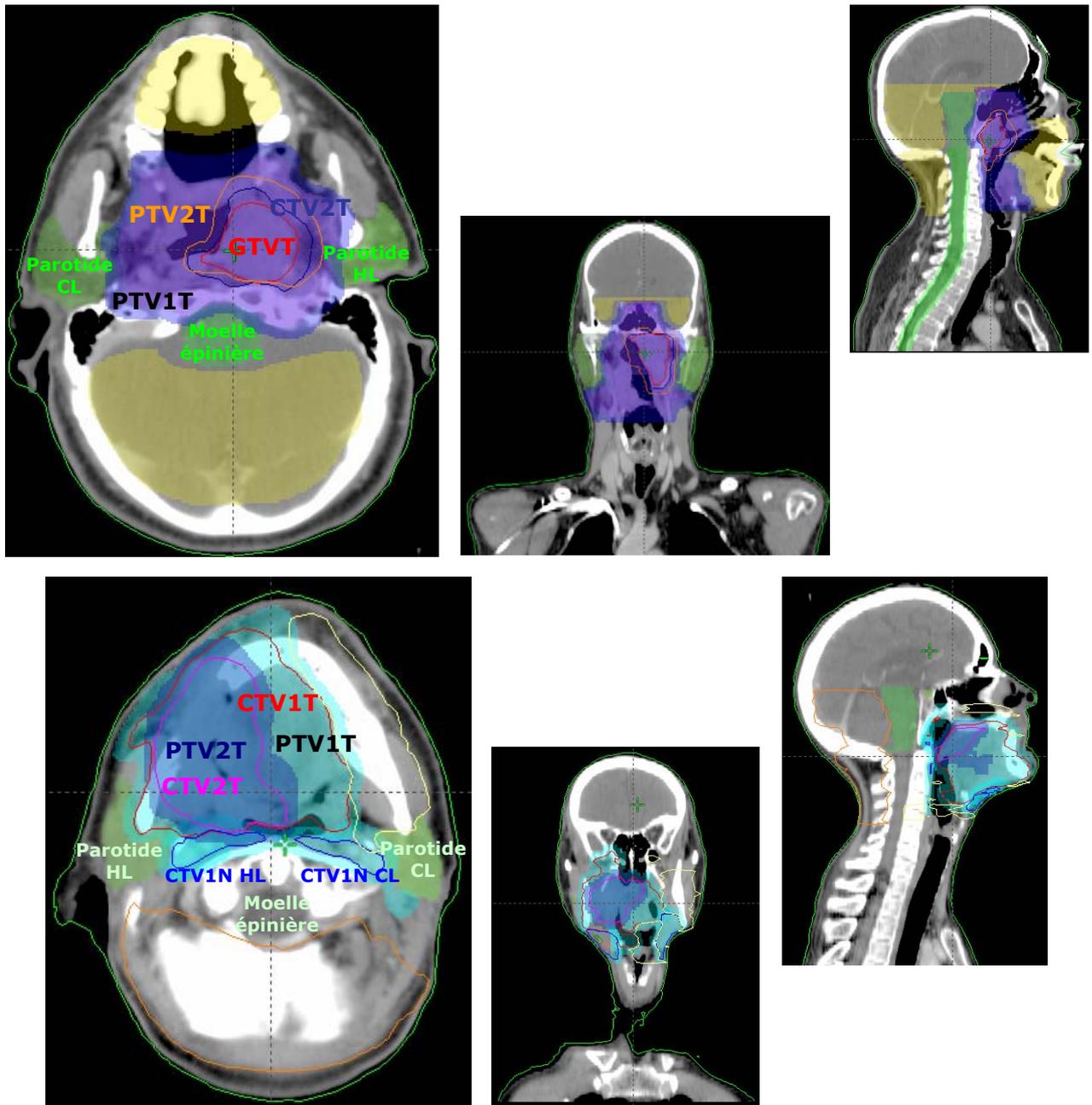


Figure IV-18 : Représentation des volumes d'intérêts (volumes cibles et OAR) sur une coupe transverse, sagittale et frontale pour un traitement du cavum (patient 1), en haut, et un traitement de l'oropharynx (patient 2), en bas.

Les principaux OAR délimités étaient les suivants : moelle épinière ou canal rachidien, tronc cérébral, glandes parotides. Il n'a pas été défini de marge de sécurité pour les OAR comme le préconise le rapport ICRU 62. La définition du canal rachidien plutôt que la moelle elle-même équivaut à définir sur celle-ci une marge de 5mm environ.

Ces 2 patients ont subi un traitement de radiothérapie en deux temps. Les contraintes de doses d'évaluation des plans de traitements sont regroupées dans le tableau suivant (Tableau IV-2).

Tableau IV-2 : Contraintes de dose appliquées pour un traitement ORL

| OAR | CONTRAINTES DE DOSE |
|-----------------------|---|
| Moelle épinière | Dmax = 50Gy |
| Tronc cérébral | Dmax = 55Gy |
| Parotide homolatérale | Dmax pour 65% du volume = 15Gy Dmax pour 45% du volume = 30Gy Dmoy < 26Gy Dmax pour 25% du volume = 45Gy |
| Cavité buccale | Dmax pour 95% du volume = 20Gy |
| VOLUME CIBLE | DOSE PRESCRITE |
| PTV1T et N | 50Gy |
| PTV2T | 70Gy |

L'acceptation d'un plan de traitement repose en priorité, et dans un ordre décroissant, sur le respect des contraintes à la moelle et au tronc cérébral, à la parotide controlatérale (dans le cas de tumeurs latéralisés), aux volumes cibles puis à la parotides homolatérale et à la cavité buccale. De ce fait découle les priorités que l'on applique à ces contraintes de dose. De plus, le lissage en x valait 40 et le lissage en y valait 60.

Pour les deux patients, le volume cible subit donc une première irradiation de 50Gy réalisée avec 5 faisceaux, puis le complément de dose permet d'irradier avec une dose de 20Gy le PTV2, afin d'obtenir une dose totale de 70Gy sur ce volume cible et comprend 4 faisceaux dont les orientations sont ajustées de manière à éviter autant que possible l'irradiation de la moelle et de la parotide controlatérale (Figure IV-19). Les orientations de base des faisceaux sont 60°, 140°, 180°, 220° et 300° ; de légers ajustements peuvent être réalisés afin d'adapter les portes d'entrée des faisceaux en fonction de la position des organes.

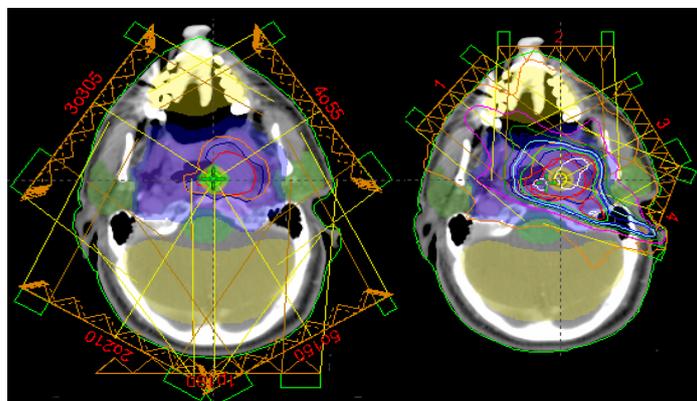


Figure IV-19 : Balistique de traitement employé pour les traitements par RCMi avec irradiation à 50Gy (à gauche) et complément jusque 70Gy (à droite).

Enfin, lors du traitement, les patients étaient positionnés en décubitus dorsal, maintenu par un masque thermoformé à cinq points d'attache (masque type Orfit®) avec une mousse sous la tête permettant une position du menton en hyper-extension. Le système de contention utilisé permet un repositionnement précis du patient (inférieur à 3mm) ainsi qu'un maintien ferme des épaules du patient.

Tout ceci correspond au traitement qui fut appliqué à chacun de ces patients. Nous allons maintenant, comparer ces plans de traitement aux plans de traitement créés avec un troisième niveau de dose.

IV-B.2.1.a. Détermination du troisième niveau de dose

IV-B.2.1.a.i. Contour standard des volumes cibles

Dans un premier temps, la délimitation des 3 niveaux de dose a été réalisée de manière standard. Le troisième niveau de dose a été délimité selon un seuil de 60% pour le patient 1, comme se fut le cas dans le chapitre II puisqu'il s'agit du même patient. Mais selon notre protocole, le deuxième niveau de dose est conservé à l'identique du plan de traitement réellement appliqué contrairement à ce qui a été réalisé dans le chapitre II, où c'était le PTV2 qui était modifié en fonction de l'imagerie TEP. De même pour le patient 2, le troisième niveau de dose a été obtenu avec un seuil de 42% (contraste = 12). Ainsi, nous avons obtenu les trois niveaux de dose représentés sur la Figure IV-20.

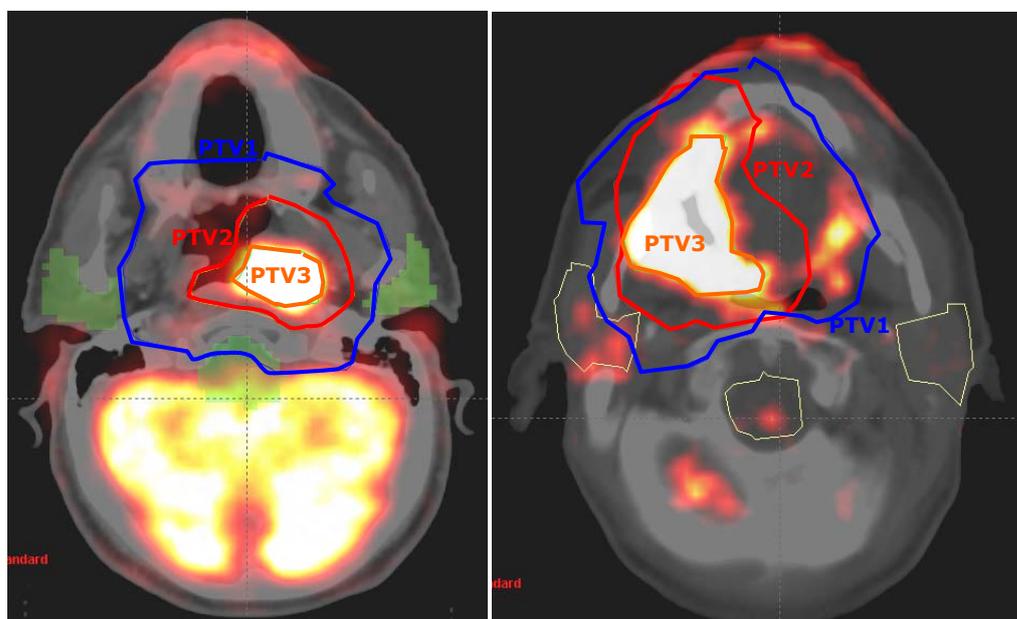


Figure IV-20 : Représentation des 3 niveaux de dose pour les deux patients (patient 1 à gauche, et patient 2 à droite).

IV-B.2.1.a.ii. Contour en couronne du volume cible PTV2

Dans un second temps, le PTV2 est délinéé en couronne de manière à avoir une marge de 4mm entre le bord du PTV3 et le bord interne du PTV2 (Figure IV-21). Dans la littérature une marge de 6mm est rencontrée [180], notre marge de 4mm est adaptée aux volumes délinéés. Le PTV3 et le PTV1 sont inchangés, de même pour le contour des autres volumes.

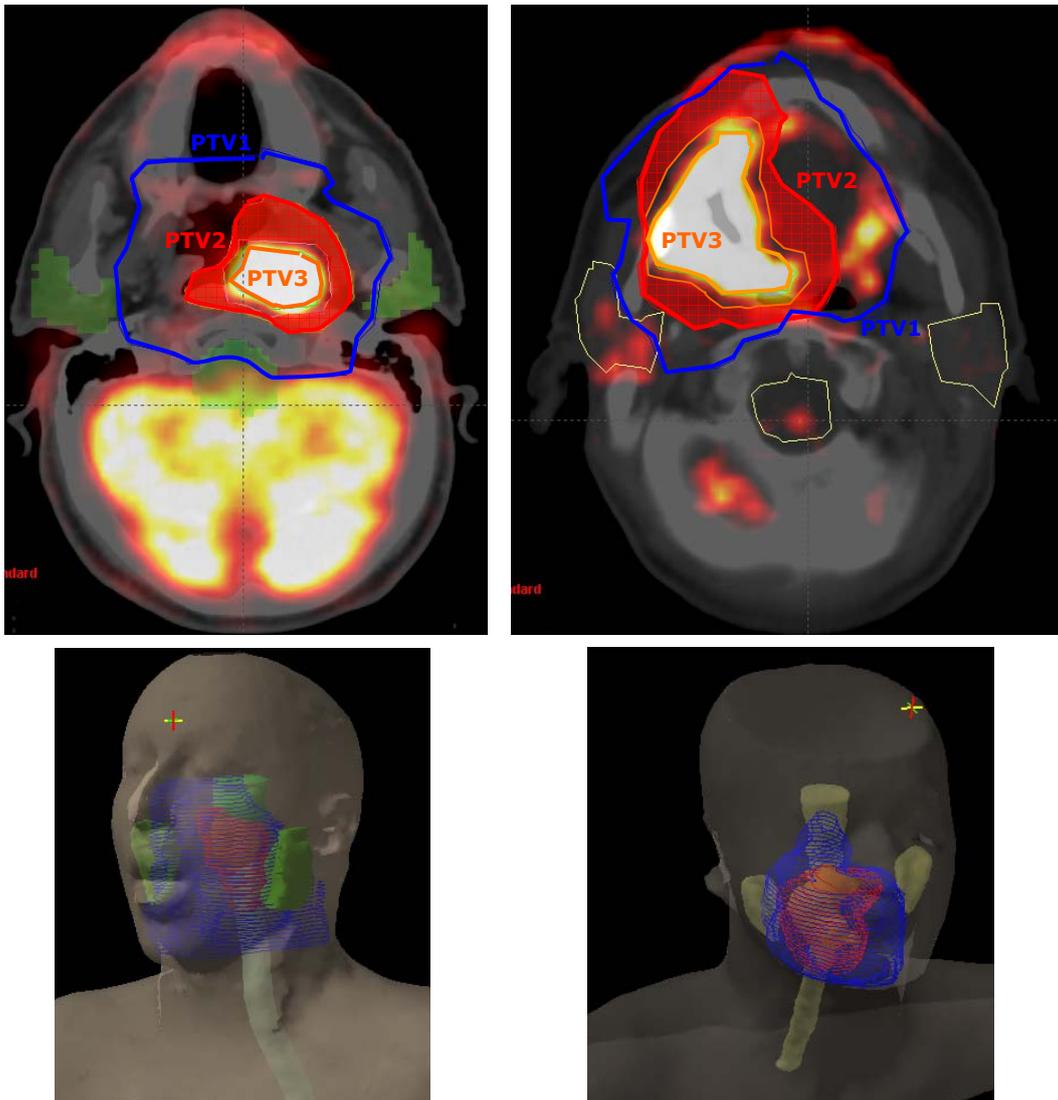


Figure IV-21 : Représentation des 3 niveaux de dose sur une coupe transverse et représentation 3D des trois niveaux de dose pour les deux patients (patient 1 à gauche et patient 2 à droite).

IV-B.2.1.a.iii. Prescription de dose

Dans l'ensemble, la balistique et les contraintes de dose restent inchangées, les priorités sont adaptées avec ce troisième niveau de dose et seule la dose de prescription est modifiée et augmente de 70 à 90Gy. Ainsi, pour le patient 1, le plan de traitement réel est nommé « Plan patient 1 », les plans de traitement avec le contour standard sont nommés :

- ◆ « plan patient 1a » avec $D_p = 75\text{Gy}$,
- ◆ « plan patient 1b » avec $D_p = 80\text{Gy}$ et
- ◆ « plan patient 1c » avec $D_p = 90\text{Gy}$.

Les plans de traitement avec le contour en couronne sont nommés :

- ◆ « plan patient 1d » avec $D_p = 75\text{Gy}$,
- ◆ « plan patient 1e » avec $D_p = 80\text{Gy}$ et
- ◆ « plan patient 1f » avec $D_p = 90\text{Gy}$.

Respectivement pour le patient 2, les plans de traitement sont nommés : « plan patient 2 », « plan patient 2a », « plan patient 2b », « plan patient 2c », « plan patient 2d », « plan patient 2e », « plan patient 2f ».

IV-B.2.2_ EVALUATION DES PLANS DE TRAITEMENT A 3 NIVEAUX DE DOSE ET COMPARAISON AUX PLANS DE TRAITEMENT A 2 NIVEAUX DE DOSE

IV-B.2.2.a. Analyse des HDV avec le contour standard

Suite à la réalisation des différents plans de traitement, nous avons réalisé les HDV correspondants pour les trois PTV correspondant au trois niveaux de dose (PTV1, PTV2 et PTV3), et pour les OAR suivants moelle épinière, parotide controlatérale (CL) et HL et le tronc cérébral, et ce pour les deux patients et le contour standard de PTV2 (Figure IV-22 et Figure IV-23).

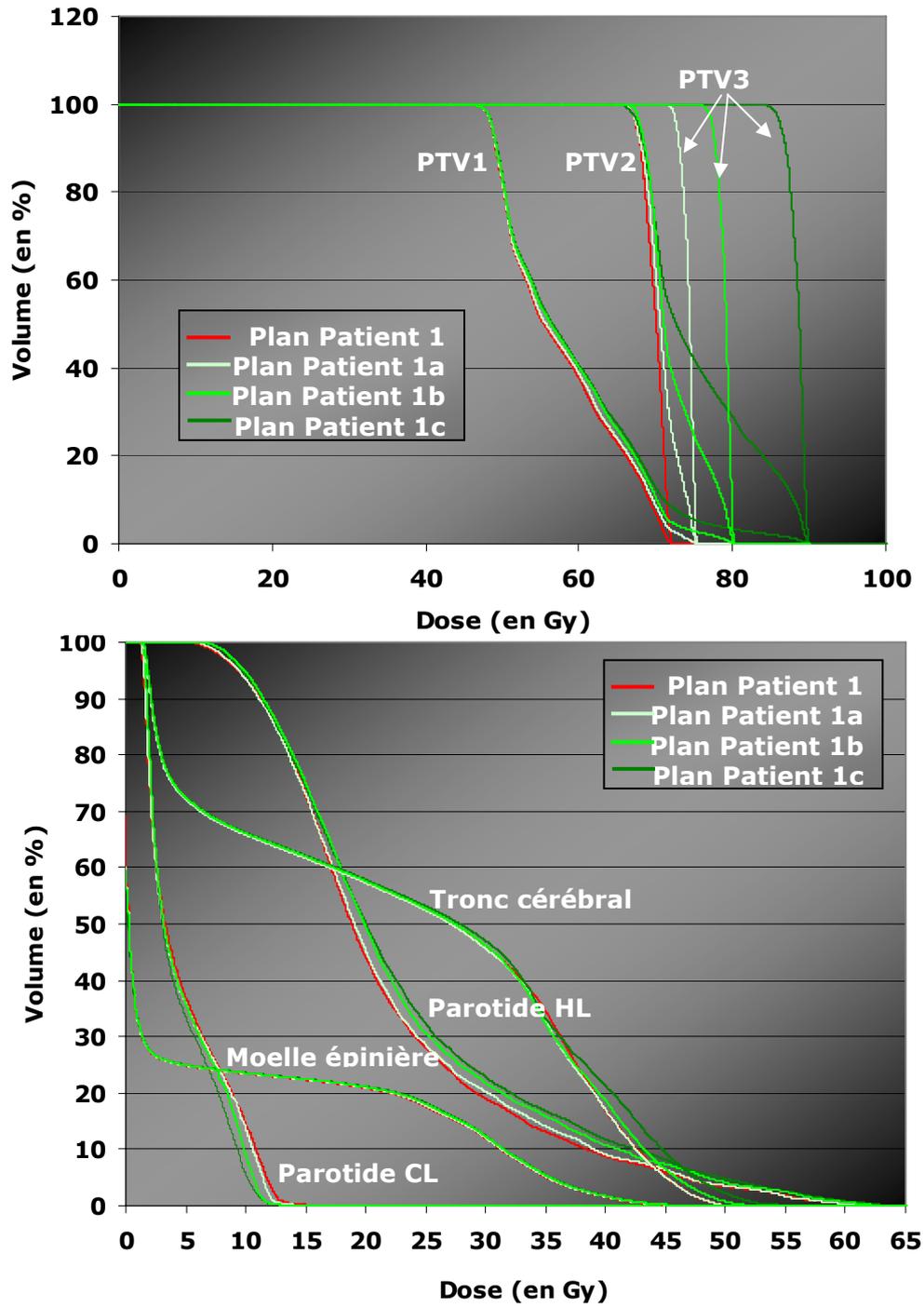


Figure IV-22 : HDV des trois niveaux de dose, en haut, et des OAR, en bas, pour le patient 1 avec le contour standard de PTV2 et une dose au PTV3 de 75Gy en vert clair, de 80Gy en vert et de 90Gy en vert foncé. Le plan de traitement réel est représenté en rouge.

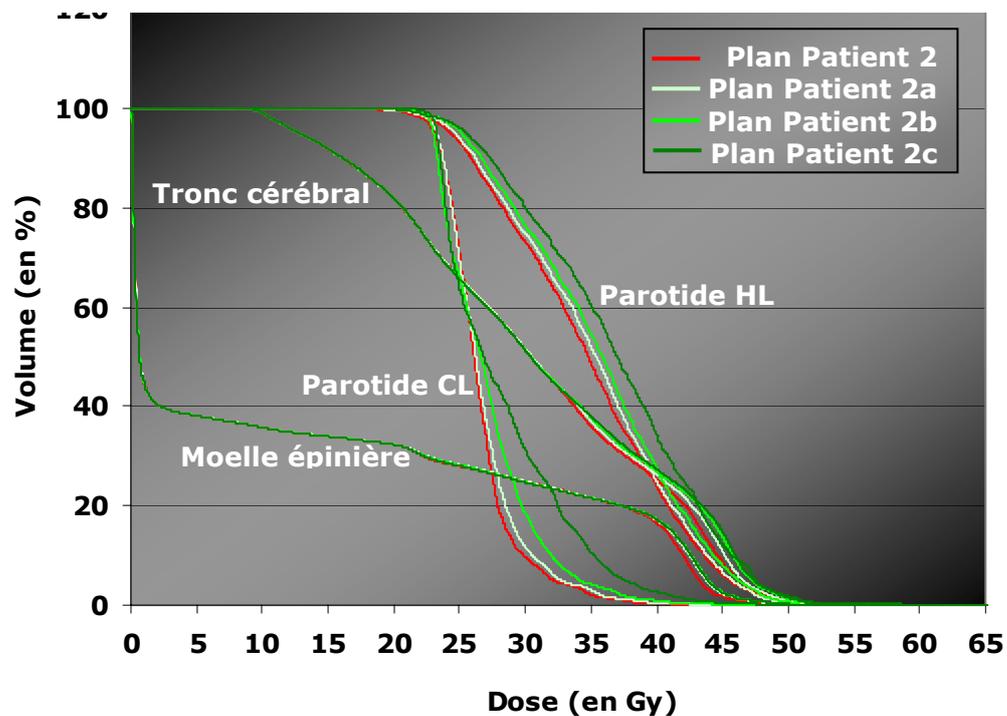
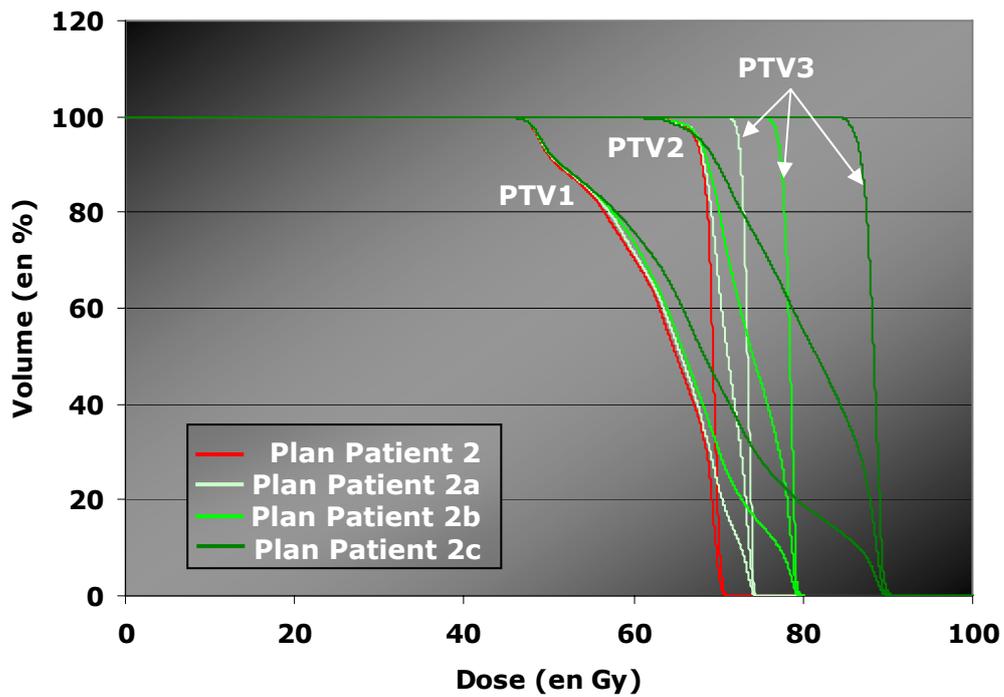


Figure IV-23 : HDV des trois niveaux de dose, en haut, et des OAR, en bas, pour le patient 2 avec le contour standard de PTV2 et une dose au PTV3 de 75Gy en vert clair, de 80Gy en vert et de 90Gy en vert foncé. Le plan de traitement réel est représenté en rouge.

Suite à l'obtention de ces HDV, nous avons calculé les indices COIN et IH pour chaque plan de traitement et nous avons comparé ces indices obtenus pour les plans patient 1a, 1b, 1c, 2a, 2b et 2c avec ceux obtenus pour le plan patient 1 ou 2. Les plans patient 1 et 2 sont pris comme référence puisqu'il s'agit des plans de traitement réels. Puis, nous avons fait de même pour le calcul du NTCP pour la moelle épinière et la parotide HL,

c'est-à-dire calcul et comparaison. Ces comparaisons nous permettent de chiffrer le gain ou la perte en conformité, en homogénéité et en protection de l'OAR (Tableau IV-3).

Tableau IV-3 : Valeurs des indices COIN et IH et du NTCP pour la moelle épinière et la parotide HL pour les plans de traitements réels des deux patients, ainsi que celles des plans de traitement virtuels testés avec le contour standard du PTV2. Le gain ou la perte en conformité, homogénéité et protection de l'OAR sont calculés entre le plan de traitement réel et un plan de traitement virtuel d'un même patient.
Les valeurs grisées correspondent aux meilleurs résultats.
Les valeurs de Dmax de la moelle et Dmoy de la parotide sont données à titre indicatif.

| | COIN | | IH | | Moelle épinière | | | Parotide HL | | |
|------------|------|-----------------|-----|---------------|-----------------|----------|------------------|-------------|----------|------------------|
| | | Δ_{COIN} | (%) | Δ_{IH} | NTCP | Δ | D _{max} | NTCP | Δ | D _{moy} |
| Patient 1 | 0,68 | / | 9,1 | / | 0,12 | / | 47,58 | 0,072 | / | 31,97 |
| Patient 1a | 0,37 | -46% | 5,5 | +3,6 | 0,12 | = | 46,82 | 0,08 | *0,9 | 32,3 |
| Patient 1b | 0,74 | +8% | 6,4 | +2,7 | 0,14 | *0,86 | 46,95 | 0,11 | *0,64 | 33,15 |
| Patient 1c | 0,82 | +21% | 7,7 | +1,4 | 0,15 | *0,8 | 46,83 | 0,12 | *0,57 | 33,46 |
| Patient 2 | 0,72 | / | 6,9 | / | 0,005 | / | 48,65 | 0,16 | / | 39,77 |
| Patient 2a | 0,61 | -15% | 5,5 | +1,4 | 0,005 | = | 49,46 | 0,17 | ≈ | 40,10 |
| Patient 2b | 0,72 | 0% | 6,4 | +0,5 | 0,005 | = | 49,77 | 0,17 | ≈ | 40,14 |
| Patient 2c | 0,77 | +7% | 8,9 | -2 | 0,006 | ≈ | 49,85 | 0,18 | *0,9 | 42,55 |

Δ_{COIN} et Δ_{IH} représentent les pourcentages de gain (+) ou de perte (-) en terme de conformité et d'homogénéité, respectivement, entre la valeur obtenue pour le plan de traitement réel et celle obtenue pour le plan de traitement virtuel testé.

Δ représente le facteur de gain (>1) ou de perte (<1) en terme de protection de l'OAR entre la valeur de NTCP obtenue pour le plan de traitement réel et celle obtenue pour le plan de traitement virtuel testé.

Si nous prenons ces indices un par un, on remarque que la meilleure conformité est obtenue pour les plans patient 1c et 2c, la meilleure homogénéité pour les plans patient 1a et 2a, et la meilleur protection pour les OAR pour les plans patient 1 et 2. Si nous les prenons dans leur ensemble, pour le patient 1, ce sont les plans patient 1 et 1b qui semblent les plus acceptables, le plan patient 1b étant légèrement moins protecteur pour les OAR. Pour le patient 2, les plans les plus acceptables sont les plans patient 2 et 2b qui sont pratiquement identiques en terme d'indices COIN, IH et NTCP.

Ainsi, nous pouvons en conclure qu'avec l'ajout d'un troisième niveau de dose et un contour standard de PTV2, les différents plans de traitement obtenus sont inférieurs ou semblables au plan de référence en terme de conformité, homogénéité et protection de l'OAR. Dans ces deux cas précis (patient 1 et 2), le troisième niveau de dose n'apporte pas de gain dosimétrique si l'on se base sur ces trois outils d'évaluation, outre le fait qu'une irradiation de 80Gy peut être réalisé sur le troisième niveau de dose tout en gardant un index thérapeutique semblable à celui de référence.

IV-B.2.2.b. Analyse des HDV avec le contour en couronne

De même, nous avons réalisé les HDV des volumes cibles et OAR pour les plans de traitement avec le contour en couronne du PTV2

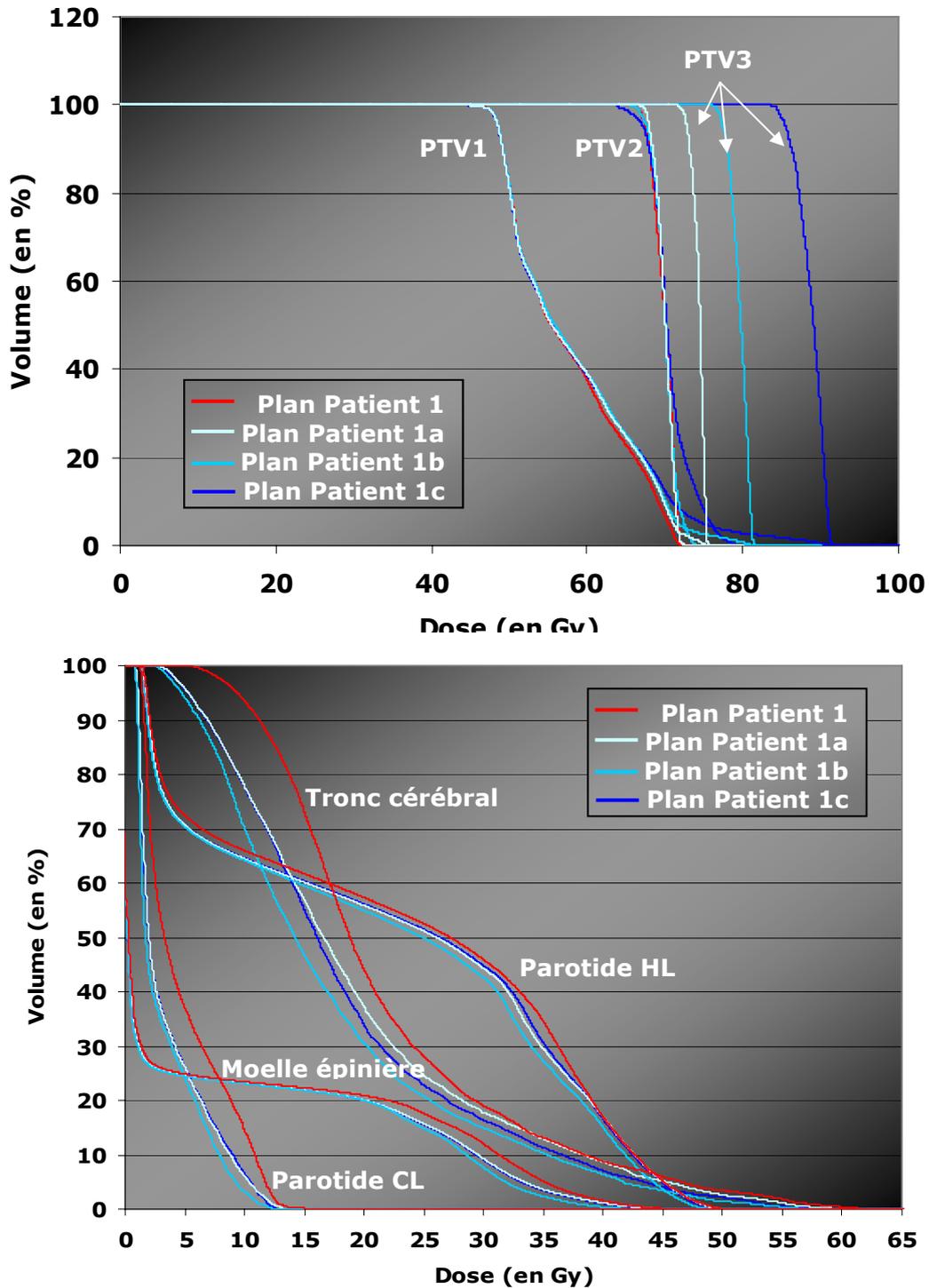


Figure IV-24 : HDV des trois niveaux de dose, en haut, et des OAR, en bas, pour le patient 1 avec le contour en couronne de PTV2 et une dose au PTV3 de 75Gy en bleu clair, de 80Gy en bleu et de 90Gy en bleu foncé. Le plan de traitement réel est représenté en rouge.

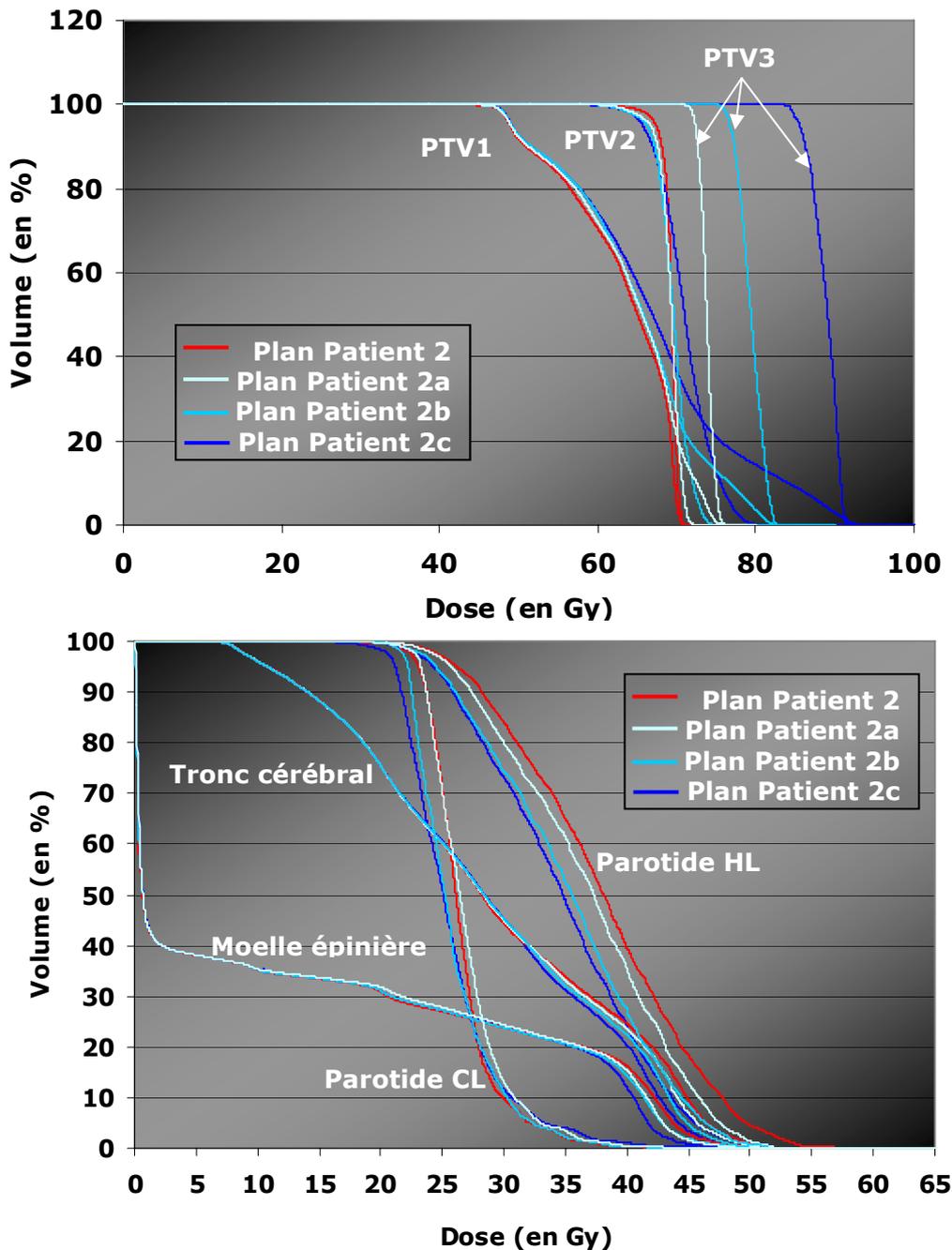


Figure IV-25 : HDV des trois niveaux de dose, en haut, et des OAR, en bas, pour le patient 2 avec le contour en couronne de PTV2 et une dose au PTV3 de 75Gy en bleu clair, de 80Gy en bleu et de 90Gy en bleu foncé. Le plan de traitement réel est représenté en rouge.

De même que précédemment, nous avons calculé les indices COIN et IH pour chacun des plans de traitement suivant : plans patient 1d, 1e, 1f, 2d, 2e et 2f et nous avons comparé ces indices obtenus avec ceux obtenus pour les plans patient 1 ou 2 (plans de référence). Puis, nous avons fait de même pour le calcul du NTCP pour la moelle épinière et la parotide HL, c'est-à-dire calcul et comparaison (Tableau IV-3). Ces comparaisons nous permettent ainsi de chiffrer le gain ou la perte en conformité, en homogénéité et en protection de l'OAR dans le cas du contour en couronne de PTV2.

Tableau IV-4 : Valeurs des indices COIN et IH et du NTCP pour la moelle épinière et la parotide HL pour les plans de traitements réels des deux patients, ainsi que celles des plans de traitement virtuels testés avec le contour en couronne du PTV2. Le gain ou la perte en conformité, homogénéité et protection de l'OAR sont calculés entre le plan de traitement réel et un plan de traitement virtuel d'un même patient.

Les valeurs grisées correspondent aux meilleurs résultats.

Les valeurs de Dmax de la moelle et Dmoy de la parotide sont données à titre indicatif.

| | COIN | Δ_{COIN} | IH | Δ_{IH} | Moelle épinière | | | Parotide HL | | |
|------------|------|-----------------|------|---------------|-----------------|----------|------------------|-------------|----------|------------------|
| | | | | | NTCP | Δ | D _{max} | NTCP | Δ | D _{moy} |
| Patient 1 | 0,68 | / | 9,1 | / | 0,12 | / | 47,58 | 0,072 | / | 31,97 |
| Patient 1d | 0,39 | -43% | 5,8 | +3,3 | 0,1 | ≈ | 46,08 | 0,031 | *2,3 | 29,51 |
| Patient 1e | 0,76 | +12% | 7,3 | +1,8 | 0,058 | *2 | 43,91 | 0,014 | *5,3 | 25,55 |
| Patient 1f | 0,9 | +32% | 9,4 | -0,3 | 0,095 | *1,26 | 45,82 | 0,023 | *3,1 | 27,87 |
| Patient 2 | 0,72 | / | 6,9 | / | 0,005 | / | 48,65 | 0,16 | / | 39,77 |
| Patient 2d | 0,64 | +11% | 7,6 | -0,7 | 0,005 | = | 49,84 | 0,15 | *1,06 | 39,04 |
| Patient 2e | 0,82 | +14% | 9,7 | -2,8 | 0,004 | *1,25 | 49,01 | 0,14 | *1,16 | 37,29 |
| Patient 2f | 0,99 | +38% | 11,3 | -4,4 | 0,003 | *1,7 | 47,15 | 0,12 | *1,38 | 35,6 |

Δ_{COIN} et Δ_{IH} représentent les pourcentages de gain (+) ou de perte (-) en terme de conformité et d'homogénéité, respectivement, entre la valeur obtenue pour le plan de traitement réel et celle obtenue pour le plan de traitement virtuel testé.

Δ représente le facteur de gain (>1) ou de perte (<1) en terme de protection de l'OAR entre la valeur de NTCP obtenue pour le plan de traitement réel et celle obtenue pour le plan de traitement virtuel testé.

Si nous prenons séparément ces indices, nous pouvons noter que la meilleure conformité est obtenue pour les plans patient 1f et 2f, la meilleure homogénéité pour les plans 1d et 2, et la meilleure protection aux OAR pour les plans 1e et 2f.

Pris dans leur ensemble ces indices nous permettent de dire que les plans patient 1e et 2e sont les plus acceptables. En effet, ces plans présentent une bonne conformité, meilleure que celle des plans de référence et la protection des OAR pour ces plans est au maximum 5,3 fois meilleure que la protection des OAR pour les plans de référence. Le plan 2f n'est pas considéré comme le plan le plus acceptable au vu son excellente conformité ou encore de sa bonne protection des OAR car son indice d'homogénéité est hors tolérance. En effet, on remarque, comme nous l'avons montré dans le chapitre précédent, que l'augmentation de la dose au PTV3 dégrade l'homogénéité de l'irradiation au sein de ce volume.

Par ailleurs, pour mettre en évidence les défauts de conformité, les profils de dose suivants montrent simplement que les plans de traitement avec le contour en couronne sont plus proches du profil théorique idéal (Figure IV-26). Grâce à ce contour, les paliers de dose sont plus visibles et mieux réalisés. Avec le contour standard, le deuxième

niveau de dose (PTV2) est pratiquement noyé entre le premier et le troisième niveau. L'objectif de dose n'est donc pas atteint avec ce contour pour trois niveaux de dose.

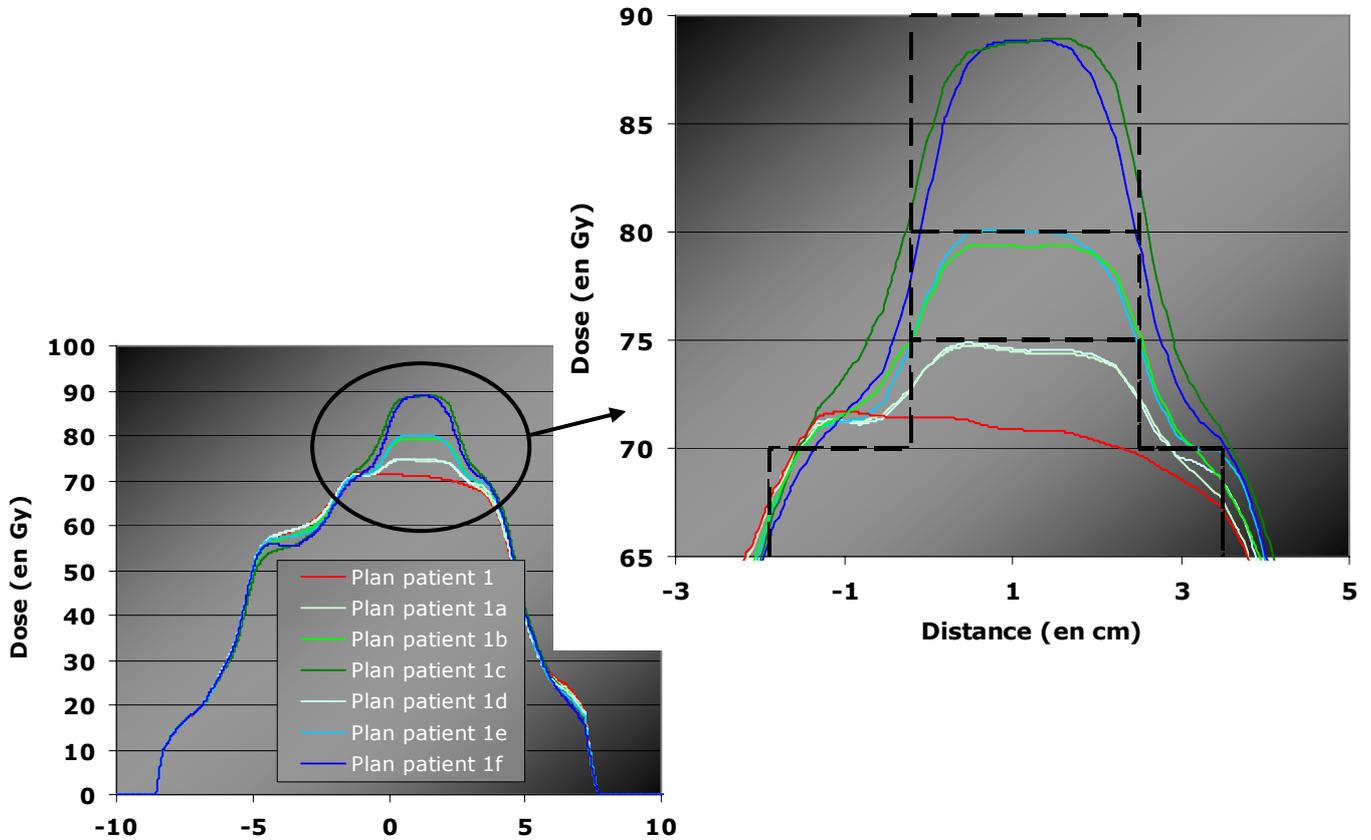


Figure IV-26 : Profils de dose en x passant par l'isocentre du volume cible, provenant du patient 1. Chaque profil correspond à un plan de traitement, et est comparé au profil théorique idéal.

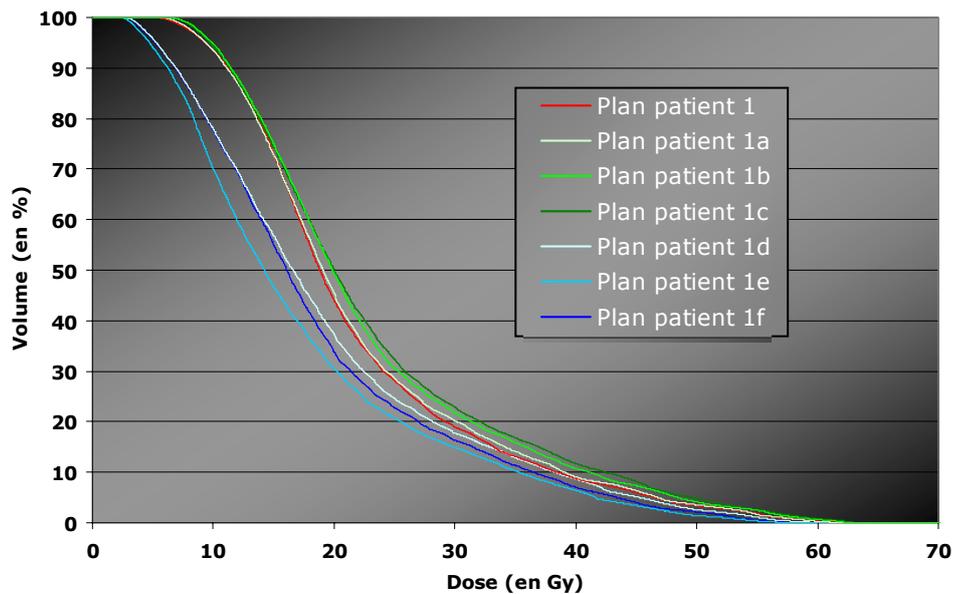


Figure IV-27 : Comparaison des HDV de la parotide HL pour les 7 plans de traitement du patient 1. Les HDV des plans avec le contour en couronne sont visuellement plus protecteur.

Ainsi, nous pouvons en conclure que l'irradiation d'un troisième niveau de dose apporte un gain en terme de conformité, et de protection des OAR, si celui-ci reçoit une dose de 80Gy dans ces cas précis, c'est-à-dire une dose $D = D_{p(PTV2)} + 20Gy$, et si le contour de PTV2 est réalisé en couronne.

En effet, la Figure IV-27 montrent visuellement l'apport du contour en couronne pour la protection de la parotide HL (la même remarque peut être faite pour la moelle épinière, la parotide CL et le tronc cérébral si on compare les HDV de ces OAR entre la Figure IV-22 et la Figure IV-24 pour le patient 1 et la Figure IV-23 et la Figure IV-25 pour le patient 2). Le NTCP de la parotide HL passe de 0,28 pour le plan patient 1c à 0,03 pour le plan patient 1e, soit un apport en protection d'un facteur d'environ 9 fois meilleur pour le plan patient 1e.

La Figure IV-26 montrent visuellement l'apport de conformité entre le contour standard et le contour en couronne pour un même plan de traitement, cet apport est chiffré dans les Tableau IV-3 et Tableau IV-4, et montre un gain de l'ordre de 0,06 en terme de conformité entre un plan avec contour standard et un même plan avec contour en couronne.

IV-B.2.3_ CONTROLE QUALITE DU NOUVEAU PLAN DE TRAITEMENT

Comme pour tout plan de traitement lors d'un traitement de radiothérapie, nos différents plans ont subi un CQ au même titre que les plans de référence. Brièvement, en dosimétrie 1D avec la chambre d'ionisation pour l'ensemble des 108 faisceaux des 6 plans de traitement testés pour chacun des deux patients, l'écart moyen entre dose mesurée et dose calculée est de $1,2\% \pm 1,5\%$. Ce qui est tout à fait acceptable et comparable à ce qui a été obtenu pour les plans patient 1 et 2 dont l'écart moyen était de $1,1\% \pm 2,1\%$.

En dosimétrie relative avec film radiographique pour les plans testés, $6,7\% \pm 1,9\%$ des pixels ont un gamma index inférieur à 1 pour les isodoses supérieures à 20Gy, ce qui est encore une fois acceptable et comparable au pourcentage de pixels ayant un gamma index inférieur à 1 pour les plans patient 1 et 2, ce pourcentage est de 5,7.

Pour les raisons citées précédemment et le fait que nous ne disposions pas au Centre Alexis Vautrin de ce gel, le CQ en 3D par gel dosimétrique n'a pu être réalisé pour ces plans de traitement.

IV-B.2.4_ DISCUSSION ET CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons présenté l'aboutissement clinique de nos travaux.

Dans une première partie, nous avons montré la faisabilité d'irradier un petit volume jusque 1cm de diamètre avec une forte dose jusque 90Gy, avec nos modèles virtuels. Cette faisabilité a aussi été montrée selon l'anatomie de deux patients pour des volumes du PTV3 de 10,38cm³ et de 37,2cm³.

Dans une seconde partie, nous avons testé notre protocole hautement précis sur les deux patients en créant un troisième niveau de dose grâce à l'imagerie TEP et en y appliquant une escalade de dose. En effet, pour les cancers tête et cou, la RCMI permet de diminuer la dose aux OAR en dehors du volume cible, ce qui ouvre la voie à l'escalade de dose. Par ailleurs, si les organes avoisinants ne demandent pas de fortes contraintes de dose, l'augmentation de dose est tout de même limitée par la présence de structures ne pouvant être trop irradiées et se trouvant dans le volume cible, parmi ces structures on retrouve le cartilage, les tissus nerveux, les os ou encore le système lymphatique. Nous supposons donc dans cette situation que l'escalade de dose peut être focalisé sur un petit volume du volume cible global. Cette hypothèse est renforcée par les considérations théoriques, qui suggèrent que focaliser la dose et donc l'escalade de dose peut améliorer le contrôle local [106]. De plus, la faisabilité d'escalader la dose sur un petit volume a été démontrée pour certains sites tumoraux, en utilisant le « boost » en curiethérapie, la stéréotaxie et la technique du « BIS ».

Avec notre méthode d'irradiation, nous avons montré le bénéfice d'irradier 3 niveaux de dose si le deuxième niveau est délinéé en couronne et si la dose au troisième niveau de dose n'excède pas les 80Gy dans nos deux cas ou encore si cette dose n'excède pas la dose reçue par le PTV2 + 20Gy. Dans ces conditions, le NTCP de la parotide HL a diminué d'un facteur 5 par rapport au NTCP du plan de traitement réellement réalisé, et de même pour la moelle épinière, le NTCP a diminué d'un facteur 2.

Ce protocole d'irradiation a été réalisé pour une localisation précise du volume cible entre la moelle épinière et les parotides, on peut donc se demander quel serait le bénéfice, si bénéfique il y a, au niveau d'une autre localisation.

Egalement le volume du PTV3 a son importance, dans notre étude de caractérisation nous avons atteint un volume de 1cm de diamètre pour le PTV3 et permis une escalade de dose jusque 90Gy sur ce volume. Toutefois avec nos plans de traitement basés sur l'anatomie de patients, le PTV3 était de l'ordre de la dizaine de cm³ et l'escalade de dose

a atteint les 80Gy. Une plus forte dose donnait un indice d'homogénéité hors tolérance. Aussi, avec le patient ayant le plus petit PTV3, le bénéfice en terme de NTCP a été beaucoup plus net (gain d'un facteur de 5). En d'autres termes, si le volume du PTV3 est trop important l'avantage d'une telle stratégie est remise en question car le bénéfice par rapport au traitement actuellement délivré n'est pas assez significatif.

Par contre, quels que soient le volume du PTV3 et la dose appliquée à ce volume, un contour standard du PTV2 est à exclure pour ce protocole. En effet, les résultats obtenus avec le contour standard sont inférieurs ou semblables à ceux obtenus avec le traitement réellement délivré. Ainsi, nous suggérons de délimiter le PTV2 en couronne lors de l'utilisation de ce protocole à trois niveaux de dose basés sur l'imagerie TEP afin d'améliorer l'index thérapeutique.

Enfin, l'utilisation de ce protocole suppose donc l'utilisation de l'imagerie TEP au préalable afin de définir le PTV3. Egalement, le choix de seuillage pour la définition de ce volume pose encore de nombreux problèmes comme nous l'avons souligné et expliqué dans le chapitre II. Ainsi, toute la stratégie de traitement dépend de ce seuil qui va définir le volume du PTV3 et donc la dose que l'on pourra y appliquer.

CONCLUSION GENERALE

SYNTHESE ET DISCUSSION

L'ensemble de nos travaux a eu pour objectif principal l'optimisation de toute la chaîne de traitement, de l'acquisition d'images à l'irradiation du patient, en passant par la dosimétrie et le CQ, dans le cas de cancers tête et cou et où l'activité tumorale est recherchée pour y adapter la dose. De cet objectif principal, nous avons dégagé trois problématiques :

- ◆ La détectabilité en TEP,
- ◆ La caractérisation du TPS et l'irradiation adaptée aux hétérogénéités biologiques,
- ◆ La mise en place du nouveau protocole d'irradiation.

Les progrès récents en imagerie fonctionnelle par TEP ouvrent de nouvelles perspectives dans la délimitation des volumes cibles avant et en cours de radiothérapie. L'information fonctionnelle est capitale. On peut envisager d'adapter les doses d'irradiation sur l'activité tumorale et non plus seulement sur la géométrie de la tumeur et ainsi de réaliser une escalade de dose.

L'apport d'information provenant de la TEP peut modifier le volume cible de deux façons.

- ◆ Premièrement, si la TEP est utilisé dans un mode diagnostique pour indiquer la présence ou l'absence d'une tumeur, alors une décision peut être faite pour inclure ou exclure la structure entière, par exemple un ganglion lymphatique.
- ◆ L'autre possibilité est d'utiliser l'image TEP pour déterminer les frontières du volume cible, semblables à celles obtenues avec l'image TDM, actuellement utilisées pour la planification en radiothérapie. La délinéation de la tumeur basée sur la TEP peut entraîner une vue plus précise et robuste, comme l'ont démontré de nombreuses études citées précédemment. Cependant, les incertitudes inhérentes à réaliser le contour des volumes cibles à partir de ces images doivent être comprises et contrôlées.

Les résultats du chapitre II ont montré l'importance de l'effet seuil-volume pour la planification en radiothérapie. Avec un niveau de seuil de 60% de l'activité maximale mesurée, on aboutit à un volume tumoral ($PTV_{TEP} = PTV_3$) plus petit qu'avec un seuil à 42%, et à un volume également plus petit que le volume tumoral obtenu à partir des images TDM (PTV_{TDM}). On obtient ainsi une augmentation résultante possible de la dose de 12Gy entre PTV_{TEP} et PTV_{TDM} . En effet, le contour effectué par les médecins à partir d'images TDM est plus large pour plus de sécurité. De plus, la dépendance seuil-volume est d'autant plus importante que les lésions sont petites (lésions inférieures à 2cm^3).

Ainsi la délimitation de la tumeur en radiothérapie est affectée directement par cette dépendance, due entre autre à l'intensité maximale variable car fonction de l'algorithme de reconstruction, du bruit de fond, de l'activité au sein de la tumeur, de la distribution spatiale réelle du traceur au bord de la tumeur et de la résolution entraînant des erreurs de volumes partiels.

En conséquence, nous avons mis en place un volume cible constitué de trois niveaux de dose. Les deux premiers niveaux de dose correspondent à ceux déjà rencontrés en clinique lors d'un traitement avec complément de dose. Et le troisième niveau est celui basé sur l'imagerie TEP qui reflète l'activité tumorale, puisque la TEP permet de visualiser la fraction tumorale hypoxique, facteur de radiorésistance. Ce volume est obtenu grâce à la méthodologie que nous avons mise en place dans le chapitre II.

Au sein de ce volume, une escalade de dose est recherchée. Cette escalade de dose est justifiée par le fait qu'elle peut améliorer le contrôle local (d'après la littérature) et que la forte irradiation est focalisée sur un petit volume du volume cible globale et épargne au mieux les structures qui ne sont pas des OAR mais qui ne peuvent être trop irradiées, comme le cartilage, les tissus nerveux, les os ou encore le système lymphatique. Et ceci sans perdre de vue la réalité clinique, qui demande de rendre réaliste les critères dosimétriques en terme de gradient et de dépôt de doses calculées.

Dans le chapitre III, nous avons montré qu'une irradiation hautement précise dans des zones limitées était possible avec la RCMi quand plusieurs conditions sont regroupées comme la localisation tumorale, la distance entre PTV et OAR, le volume de l'activité tumorale, le nombre de faisceaux... Ainsi, afin d'utiliser cette méthode d'irradiation adaptée à l'activité tumorale et d'après nos fantômes virtuels, une géométrie précise est nécessaire.

- ◆ La distance PTV-OAR doit être supérieure à 0,8cm.
- ◆ Selon le contour effectué (standard ou en couronne) sur le deuxième niveau de dose, nous avons obtenu deux tailles minimales pour le PTV3 pour la même escalade de dose, jusque 90Gy, et pour des indices COIN et IH similaires, de l'ordre de 0,9 et de 7% respectivement. Avec le contour standard, le PTV3 peut atteindre un diamètre de 2cm au minimum. Avec un contour en couronne du deuxième niveau de dose, le diamètre PTV3 peut être diminué à 1cm (ce contour en couronne de PTV2 exclu le volume PTV3 du volume PTV2 délimité de façon standard). Cette dimension correspond à la plus petite taille possible que l'on peut rencontrer en routine clinique, en tenant compte de la résolution spatiale de l'imagerie TEP et des marges à appliquer en radiothérapie ORL pour prendre en compte les mouvements internes des organes.

Par ailleurs, hormis la diminution possible du PTV3 avec le contour en couronne, ce contour a également permis d'obtenir un NTCP pour la parotide homolatérale et la moelle épinière, deux fois meilleur que celui obtenu avec le contour standard dans les mêmes conditions.

Pour la faisabilité de l'irradiation hautement précise dans le chapitre IV, le choix du détecteur est important comme le bon positionnement du fantôme et du détecteur, c'est pourquoi nous avons utilisé plusieurs types de détecteurs. Pour les configurations testées, nous avons obtenu :

- ◆ en dosimétrie absolue, une différence entre mesure et calcul de l'ordre de 1% à l'isocentre.
- ◆ en dosimétrie relative avec film radiographique, un gamma index indiquant que 5,3% des pixels ont un gamma supérieur à 1 pour les isodoses supérieures à 20% et pour des tolérances de 3mm et 3%.
- ◆ avec le gel dosimétrique, 9,7% des voxels avec un gamma index supérieur à 1.

L'irradiation précise de petits volumes avec une forte dose de 90Gy est donc réalisable avec les accélérateurs utilisés dans cette étude. Ceci a été confirmé sur des cas cliniques bénéficiant du nouveau protocole à trois niveaux de dose.

Pour l'étude clinique, une escalade de 10Gy a été possible entre le 2^{ème} (70Gy) et le 3^{ème} niveau de dose (80Gy) avec un contour en couronne du PTV2. Les résultats obtenus montrent que l'utilisation de ce protocole à trois niveaux de dose demande ce type de contour, en effet, un contour standard n'apporte pas de bénéfice, voir dégrade les résultats par rapport au traitement clinique actuel. L'impact dosimétrique est satisfaisant, l'indice COIN est supérieur de 10% environ pour le nouveau protocole et le NTCP est diminué d'un facteur d'environ 2,5.

Nous avons donc mis en place un nouveau protocole pour des patients bénéficiant d'une imagerie TEP au préalable, sur laquelle l'activité tumorale peut être dégagée malgré les problèmes rencontrés que nous avons tentés de résoudre dans le chapitre II. A partir de cette activité tumorale, les différents volumes cibles et OAR sont délinéés. Les volumes cibles sont au nombre de trois, les deux premiers (PTV1 et PTV2) correspondant à ceux classiquement délinéés et le troisième volume correspondant à l'activité tumorale détectée. La délinéation du PTV2 est réalisée en couronne pour de meilleurs résultats en terme de NTCP et de conformation, et l'irradiation du PTV3 peut atteindre 80Gy pour des volumes de PTV3 de l'ordre de la dizaine de cm³. D'après nos résultats du chapitre III,

plus ce volume diminuera, plus la dose pourra être augmentée jusque un maximum de 90Gy. L'irradiation de PTV1 et PTV2 est de 50Gy et 70Gy respectivement, il s'agit d'un traitement avec complément de dose.

Ainsi, le niveau de dose à 70Gy n'est pas la limite de dose pour les traitements des cancers tête et cou par RCMI.

Par ailleurs, nous pouvons donc supposer que le gain en terme d'index thérapeutique peut entraîner un bénéfice en terme de gain de survie. Cependant, nous pouvons que le supposer, car il n'a jamais été démontré que l'apport de l'imagerie TEP avec ¹⁸FDG dans la détermination des volumes cibles de radiothérapie se traduisait par un bénéfice clinique pour les patients en terme de gain de survie (la technique étant trop récente, le bénéfice clinique sur la survie à 5 ans n'est pas encore évaluables).

Enfin, notre choix d'utiliser l'indice radiobiologique NTCP nous a permis de différencier les différents plans de traitement. Ainsi, cette donnée permet de compléter les données géométriques apportées par le calcul de l'index de conformation, et offre ainsi la possibilité de sélectionner un plan de traitement sur des paramètres dosimétriques, géométriques et biologiques obtenus par les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle.

Aussi, notre étude a permis de montrer la faisabilité des CQ à l'aide du gel dosimétrique, Glucogel. Son utilisation en routine clinique pourrait accroître la précision du CQ de la totalité de la chaîne radiothérapeutique dans le domaine des irradiations complexes. Par contre, le temps d'utilisation de cette méthode dosimétrique est à comparer avec le temps nécessaire à la réalisation des différents films radiographiques. D'un côté, le gel permettrait de réduire considérablement le temps consacré au contrôle des plans de traitements en RCMI, puisque l'analyse dosimétrique du gel prend environ une dizaine de minutes. D'un autre côté, un seul plan de traitement peut être vérifié par jour, la préparation du gel demandant une journée de repos et de réfrigération. Cependant, pour contrer cet inconvénient, plusieurs fantômes identiques peuvent être créés

PERSPECTIVES

D'après nos résultats en imagerie, la détectabilité se dégrade assez vite pour des volumes de lésions inférieures à 2cm^3 . Pour des volumes inférieurs à cette valeur, et si le contraste est faible, comme c'est le cas en ORL (contraste compris entre 1,5 et 9), ces lésions ne sont pas détectées. Ceci rend nos résultats du chapitre III encore inutilisables. Bien que l'on puisse irradier un petit volume de $0,5\text{cm}^3$ avec une forte dose de 90Gy, ce volume est pratiquement invisible en imagerie TEP et ne peut donc pas être délinéé, ni pris en compte dans le plan de traitement. Le premier objectif en détectabilité est donc l'amélioration de la résolution spatiale de l'imagerie TEP à la fois grâce à l'amélioration technologique de l'appareillage et à l'amélioration des algorithmes de reconstruction, à l'amélioration de la prise en compte des corrections de diffusion, d'atténuation et de volumes partiels.

Une autre perspective serait de valider la courbe « seuil optimal vs contraste » en réalisant une comparaison de volumes tumoraux acquis par l'imagerie par rapport à l'examen chirurgical pour des patients atteints d'un cancer tête et cou et d'utiliser ainsi la chirurgie comme gold standard.

Une dernière perspective est envisageable, il s'agit de l'utilisation d'autres traceurs que le ^{18}F FDG, ou encore de l'utilisation de l'IRM spectrale, afin de détecter de petits volumes. Il serait intéressant de réaliser cette étude avec d'autres solutions que le ^{18}F FDG, qui n'est pas le traceur absolu pour obtenir cette information fonctionnelle. On retiendra le ^{18}F -misonidazole qui met en évidence les régions hypoxiques de la tumeur, ou encore le ^{124}I UdR qui met en évidence la forte prolifération cellulaire.

Notre étude clinique doit être poursuivie afin d'évaluer plus précisément l'impact clinique de notre protocole basé sur l'activité tumorale. Il serait intéressant d'étudier l'impact clinique sur un grand nombre de patients ayant des volumes tumoraux variés, plus petits que ceux étudiés ici. Une étude du bénéfice de ce protocole au niveau d'une autre localisation serait également intéressante pour parfaire le choix de ce nouveau protocole.

Le choix des patients est délicat et dépend donc à la fois de la détection d'activité tumorale au TEP, et également de la distribution spatiale des différents volumes.

Une amélioration de l'irradiation pourrait être obtenue par l'intermédiaire de nouvelles machines, comme le cyberknife et la tomothérapie, ce qui constitue une autre perspective de notre étude. En effet, dans une étude récente, il a été montré que le

cyberknife améliore le contrôle local de patients souffrant d'une récurrence d'un carcinome du nasopharynx de stade T4, quand il est utilisé comme complément de dose après un traitement par RCMI. La dose déposée est de 81Gy par fraction en 3 fractions. Et cette technique évite toute dispersion de dose en dehors du volume cible. La survie à deux ans est excellente. Par ailleurs, le volume irradié est de 1,6cm³. Cette précision de la distribution de dose est aussi rencontrée avec la tomothérapie.

Ces deux techniques correspondent à la technique de radiothérapie guidée par l'image. Et grâce aux bénéfices que produit ce type de radiothérapie, les marges pourraient être réduites et par conséquent, de plus hautes doses pourraient être délivrées aux volumes cibles et ainsi provoquer moins de complications aux faibles doses des structures saines, ce qui rejoint notre objectif.

Notre méthode d'optimisation avec trois niveaux de doses peut-être mise en place en un temps similaire aux plans de traitement par RCMI avec complément de dose. Une forte irradiation hautement précise est donc réalisable sans avoir recours à de nouvelles technologies comme le cyberknife ou la tomothérapie, technologies non répandues. L'utilisation judicieuse de ce processus d'optimisation doit être exercé, de nombreux aspects demande une validation. Néanmoins, ce nouveau protocole de RCMI à trois niveaux de dose, basés sur l'activité tumorale apparaît prometteuse, et encourage de continuer dans cette voie de recherche.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lapeyre M, Marchesi V, et al., "[Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers with bilateral irradiation of the neck : preliminary results]", Cancer Radiother **2004**; 8(3) p.134-147
- [2] Boda-Heggemann J, Walter C, et al., "Repositioning accuracy of two different mask systems-3D revisited: comparison using true 3D/3D matching with cone-beam CT", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2006**; 66(5) p.1568-1575
- [3] Georg D, Bogner J, et al., "Is mask-based stereotactic head-and-neck fixation as precise as stereotactic head fixation for precision radiotherapy?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **2006**; 66(4 Suppl) p.S61-66
- [4] Brahme A and Agren AK, "Optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumours", Acta Oncol **1987**; 26(5) p.377-385
- [5] Calabresi P, Dexter DL, et al., "Clinical and pharmacological implications of cancer cell differentiation and heterogeneity", Biochem Pharmacol **1979**; 28(12) p.1933-1941
- [6] Vignaud JM, "Cours de Pathologie tumorale Professeur", PCEM 2 **2004**;
- [7] Belkacemi Y, Tsoutsou PG, et al., "[Assessment of tumor radiosensitivity using functional and metabolic nuclear imaging in research and clinical practice. A review]", Cancer Radiother **2006**; 10(3) p.124-133
- [8] Deutsch E, Kaliski A, et al., "[New strategies to interfere with radiation response: "biomodulation" of radiation therapy]", Cancer Radiother **2005**; 9(2) p.69-76
- [9] Wachsberger P, Burd R, et al., "Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction", Clin Cancer Res **2003**; 9(6) p.1957-1971
- [10] Lehtio K, Eskola O, et al., "Imaging perfusion and hypoxia with PET to predict radiotherapy response in head-and-neck cancer", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004**; 59(4) p.971-982
- [11] Kulik C, Mazurier J, et al., "[Probabilities of controlling tumors and complications (TCP/NTCP) after radiotherapy: methodologic, physical, and biological aspects]", Cancer Radiother **2002**; 6 Suppl 1(p.155s-165s
- [12] Kutcher GJ, Burman C, et al., "Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1991**; 21(1) p.137-146
- [13] Burman C, Kutcher GJ, et al., "Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1991**; 21(1) p.123-135
- [14] Webb S and Nahum AE, "A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density", Phys Med Biol **1993**; 38(6) p.653-666
- [15] Niemierko A and Goitein M, "Implementation of a model for estimating tumor control probability for an inhomogeneously irradiated tumor", Radiother Oncol **1993**; 29(2) p.140-147
- [16] Glatstein E, "Personal thoughts on normal tissue tolerance, or, what the textbooks don't tell you", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2001**; 51(5) p.1185-1189
- [17] Yang Y and Xing L, "Towards biologically conformal radiation therapy (BCRT): selective IMRT dose escalation under the guidance of spatial biology distribution", Med Phys **2005**; 32(6) p.1473-1484
- [18] Ling CC, Yorke E, et al., "High-tech will improve radiotherapy of NSCLC: a hypothesis waiting to be validated", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004**; 60(1) p.3-7
- [19] Gensanne D, Josse G, et al., "A post-processing method for multiexponential spin-spin relaxation analysis of MRI signals", Phys Med Biol **2005**; 50(16) p.3755-3772
- [20] Moonen CT, van Zijl PC, et al., "Functional magnetic resonance imaging in medicine and physiology", Science **1990**; 250(4977) p.53-61

- [21] Dzik-Jurasz AS, Murphy PS, *et al.*, "Human rectal adenocarcinoma: demonstration of 1H-MR spectra in vivo at 1.5 T", Magn Reson Med **2002**; 47(4) p.809-811
- [22] Golder W, "Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology", Onkologie **2004**; 27(3) p.304-309
- [23] Kwock L, Smith JK, *et al.*, "Clinical role of proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: brain, breast, and prostate cancer", Lancet Oncol **2006**; 7(10) p.859-868
- [24] Shah N, Sattar A, *et al.*, "Magnetic resonance spectroscopy as an imaging tool for cancer: a review of the literature", J Am Osteopath Assoc **2006**; 106(1) p.23-27
- [25] Mueller-Lisse UG, Swanson MG, *et al.*, "Time-dependent effects of hormone-deprivation therapy on prostate metabolism as detected by combined magnetic resonance imaging and 3D magnetic resonance spectroscopic imaging", Magn Reson Med **2001**; 46(1) p.49-57
- [26] Payne GS and Leach MO, "Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiotherapy treatment planning", Br J Radiol **2006**; 79 Spec No 1(p.S16-26
- [27] Pouliot J, Kim Y, *et al.*, "Inverse planning for HDR prostate brachytherapy used to boost dominant intraprostatic lesions defined by magnetic resonance spectroscopy imaging", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004**; 59(4) p.1196-1207
- [28] Xia P, Pickett B, *et al.*, "Forward or inversely planned segmental multileaf collimator IMRT and sequential tomotherapy to treat multiple dominant intraprostatic lesions of prostate cancer to 90 Gy", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2001**; 51(1) p.244-254
- [29] Mason RP, Shukla H, *et al.*, "In vivo oxygen tension and temperature: simultaneous determination using 19F NMR spectroscopy of perfluorocarbon", Magn Reson Med **1993**; 29(3) p.296-302
- [30] De Dreuille O, "Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP)." Encyclopédie Médicale Chirurgicale, Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie. **2002**; Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. 22.(
- [31] Kim CK, Gupta NC, *et al.*, "Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction", J Nucl Med **1994**; 35(1) p.164-167
- [32] Erdi YE, Mawlawi O, *et al.*, "Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding", Cancer **1997**; 80(12 Suppl) p.2505-2509
- [33] Daisne JF, Sibomana M, *et al.*, "Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms", Radiother Oncol **2003**; 69(3) p.247-250
- [34] Daisne JF, Sibomana M, *et al.*, "Evaluation of a multimodality image (CT, MRI and PET) coregistration procedure on phantom and head and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency", Radiother Oncol **2003**; 69(3) p.237-245
- [35] Bondiau PY, Malandain G, *et al.*, "[Image processing and radiotherapy]", Cancer Radiother **2004**; 8(2) p.120-129
- [36] Pirzkall A, Li X, *et al.*, "3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004**; 59(1) p.126-137
- [37] Narayana A, Chang J, *et al.*, "Use of MR Spectroscopy and functional imaging in the treatment planning of gliomas." Atlanta. Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004**; Proc ASTRO(Abstr.153)
- [38] Dhermain F, Ducreux D, *et al.*, "[Use of the functional imaging modalities in radiation therapy treatment planning in patients with glioblastoma]", Bull Cancer **2005**; 92(4) p.333-342
- [39] Lu S, Ahn D, *et al.*, "Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index", Radiology **2004**; 232(1) p.221-228
- [40] Rosenwald JC, Gaboriaud G, *et al.*, "[Conformal radiotherapy: principles and classification]", Cancer Radiother **1999**; 3(5) p.367-377
- [41] Zhou J, Fei D, *et al.*, "Potential of intensity-modulated radiotherapy to escalate doses to head-and-neck cancers: what is the maximal dose?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **2003**; 57(3) p.673-682
- [42] Wu Q, Manning M, *et al.*, "The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2000**; 46(1) p.195-205

- [43] Lauve A, Morris M, *et al.*, "Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II--clinical results", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004**; 60(2) p.374-387
- [44] Hanks GE, Hanlon AL, *et al.*, "Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1998**; 41(3) p.501-510
- [45] Zelefsky MJ, Leibel SA, *et al.*, "Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1998**; 41(3) p.491-500
- [46] GETUG, "Radiothérapie conformationnelle curative du cancer localisé à la prostate (NO, N-): étude de phase III multicentrique de l'apport sur la survie sans évolution biologique ou clinique d'une augmentation de dose de 15% (80Gy vs 70Gy)." **1999**;
- [47] Pollack A, Zagars GK, *et al.*, "Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2002**; 53(5) p.1097-1105
- [48] Papatheodorou S, Rosenwald JC, *et al.*, "[Use of a multileaf collimator for the production of intensity-modulated beams]", Cancer Radiother **1998**; 2(4) p.392-403
- [49] Chui CS, LoSasso T, *et al.*, "Dose calculation for photon beams with intensity modulation generated by dynamic jaw or multileaf collimations", Med Phys **1994**; 21(8) p.1237-1244
- [50] Boyer AL, Ochran TG, *et al.*, "Clinical dosimetry for implementation of a multileaf collimator", Med Phys **1992**; 19(5) p.1255-1261
- [51] Boyer AL and Yu CX, "Intensity-modulated radiation therapy with dynamic multileaf collimators", Semin Radiat Oncol **1999**; 9(1) p.48-59
- [52] Nicolini G, Fogliata A, *et al.*, "IMRT with the sliding window: comparison of the static and dynamic methods. Dosimetric and spectral analysis", Radiother Oncol **2005**; 75(1) p.112-119
- [53] Papatheodorou S, Rosenwald JC, *et al.*, "Dose calculation and verification of intensity modulation generated by dynamic multileaf collimators", Med Phys **2000**; 27(5) p.960-971
- [54] Brahme A, Roos JE, *et al.*, "Solution of an integral equation encountered in rotation therapy", Phys Med Biol **1982**; 27(10) p.1221-1229
- [55] Cormack AM, "A problem in rotation therapy with X rays", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1987**; 13(4) p.623-630
- [56] Cormack AM and Cormack RA, "A problem in rotation therapy with X-rays: dose distributions with an axis of symmetry", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1987**; 13(12) p.1921-1925
- [57] Bortfeld T, Burkelbach J, *et al.*, "Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy", Phys Med Biol **1990**; 35(10) p.1423-1434.
- [58] Bortfeld T, "Optimized planning using physical objectives and constraints", Semin Radiat Oncol **1999**; 9(1) p.20-34
- [59] Wu Q and Mohan R, "Algorithms and functionality of an intensity modulated radiotherapy optimization system", Med Phys **2000**; 27(4) p.701-711
- [60] Redpath AT, "Planning of beam intensity modulation using an advanced 3D dose calculation algorithm and a simulated annealing method", Radiother Oncol **1998**; 49(3) p.295-304
- [61] Spirou SV and Chui CS, "A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints", Med Phys **1998**; 25(3) p.321-333
- [62] Boyer AL, Fraass BA, *et al.*, "Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2001**; 51(4) p.880-914
- [63] Penagaricano JA, Papanikolaou N, *et al.*, "An assessment of biologically-based optimization (BORT) in the IMRT era", Med Dosim **2005**; 30(1) p.12-19
- [64] Brahme A, "Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives", Semin Radiat Oncol **1999**; 9(1) p.35-47
- [65] Wang XH, Mohan R, *et al.*, "Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices", Radiother Oncol **1995**; 37(2) p.140-152
- [66] Mohan R, Wang X, *et al.*, "The potential and limitations of the inverse radiotherapy technique", Radiother Oncol **1994**; 32(3) p.232-248
- [67] Feuvret L, Noel G, *et al.*, "[Conformal index and radiotherapy]", Cancer Radiother **2004**; 8(2) p.108-119

- [68] Niemierko A, "Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose", Med Phys **1997**; 24(1) p.103-110
- [69] Bortfeld T, Schlegel W, et al., "Physical vs. biological objectives for treatment plan optimization", Radiother Oncol **1996**; 40(2) p.185-187
- [70] Moiseenko V, Battista J, et al., "Normal tissue complication probabilities: dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2000**; 46(4) p.983-993
- [71] Yang CC, Ting JY, et al., "A comparison of 3-D data correlation methods for fractionated stereotactic radiotherapy", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1999**; 43(3) p.663-670
- [72] Gerard K, Marchesi V, et al., "Optimisation des orientations des faisceaux en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI)", **2007 SFPM 2007**;
- [73] Holmes T and Mackie TR, "A comparison of three inverse treatment planning algorithms", Phys Med Biol **1994**; 39(1) p.91-106.
- [74] Hristov DH and Fallone BG, "An active set algorithm for treatment planning optimization", Med Phys **1997**; 24(9) p.1455-1464
- [75] Spirou SV, Fournier-Bidoz N, et al., "Smoothing intensity-modulated beam profiles to improve the efficiency of delivery", Med Phys **2001**; 28(10) p.2105-2112
- [76] Webb S, "Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing", Phys Med Biol **1989**; 34(10) p.1349-1370
- [77] Webb S, "Optimization by simulated annealing of three-dimensional, conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator: II. Inclusion of two-dimensional modulation of the x-ray intensity", Phys Med Biol **1992**; 37(8) p.1689-1704
- [78] Morrill SM, Lane RG, et al., "Treatment planning optimization using constrained simulated annealing", Phys Med Biol **1991**; 36(10) p.1341-1361
- [79] IMRTCWG, "Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2001**; 51(4) p.880-914.
- [80] Oldham M, Neal A, et al., "A comparison of conventional 'forward planning' with inverse planning for 3D conformal radiotherapy of the prostate", Radiother Oncol **1995**; 35(3) p.248-262
- [81] Rosen, II, Lam KS, et al., "Comparison of simulated annealing algorithms for conformal therapy treatment planning", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1995**; 33(5) p.1091-1099
- [82] Boyer AL, Geis P, et al., "Modulated beam conformal therapy for head and neck tumors", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1997**; 39(1) p.227-236
- [83] Fraass BA, Kessler ML, et al., "Optimization and clinical use of multisegment intensity-modulated radiation therapy for high-dose conformal therapy", Semin Radiat Oncol **1999**; 9(1) p.60-77
- [84] Aubry JF, Beaulieu F, et al., "Multiobjective optimization with a modified simulated annealing algorithm for external beam radiotherapy treatment planning", Med Phys **2006**; 33(12) p.4718-4729
- [85] Pugachev A, Li JG, et al., "Role of beam orientation optimization in intensity-modulated radiation therapy", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2001**; 50(2) p.551-560
- [86] Pugachev AB, Boyer AL, et al., "Beam orientation optimization in intensity-modulated radiation treatment planning", Med Phys **2000**; 27(6) p.1238-1245
- [87] Pugachev A and Xing L, "Incorporating prior knowledge into beam orientation optimization in IMRT", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2002**; 54(5) p.1565-1574
- [88] Ezzell GA, "Genetic and geometric optimization of three-dimensional radiation therapy treatment planning", Med Phys **1996**; 23(3) p.293-305
- [89] Wu X and Zhu Y, "A mixed-encoding genetic algorithm with beam constraint for conformal radiotherapy treatment planning", Med Phys **2000**; 27(11) p.2508-2516
- [90] Elles S "Dosimétrie inverse en radiothérapie : détermination des profils d'intensité des faisceaux par méthodes d'optimisation mathématique" **2003 Ecole doctorale IAE+M - Institut National Polytechnique de Lorraine**, 135pages
- [91] Langer M, Brown R, et al., "A generic genetic algorithm for generating beam weights", Med Phys **1996**; 23(6) p.965-971.
- [92] Yang G, Reinstein LE, et al., "A new genetic algorithm technique in optimization of permanent 125I prostate implants", Med Phys **1998**; 25(12) p.2308-2315

- [93] Hou Q, Wang J, *et al.*, "Beam orientation optimization for IMRT by a hybrid method of the genetic algorithm and the simulated dynamics", Med Phys **2003**; 30(9) p.2360-2367
- [94] Laub WU and Nüsslin F, "The Monte Carlo code EGS4 for optimisation in inverse treatment planning", Radiotherapy and Oncology **1999**; 51(Suppl. 1) p.S33
- [95] Ma CM, Pawlicki T, *et al.*, "Monte Carlo verification of IMRT dose distributions from a commercial treatment planning optimization system", Phys Med Biol **2000**; 45(9) p.2483-2495
- [96] Wang L, Yorke E, *et al.*, "Monte Carlo evaluation of 6 MV intensity modulated radiotherapy plans for head and neck and lung treatments", Med Phys **2002**; 29(11) p.2705-2717
- [97] Dogan N, Siebers JV, *et al.*, "Improving IMRT dose accuracy via deliverable Monte Carlo optimization for the treatment of head and neck cancer patients", Med Phys **2006**; 33(11) p.4033-4043
- [98] Dionysiou DD, Stamatakos GS, *et al.*, "A computer simulation of in vivo tumour growth and response to radiotherapy: New algorithms and parametric results", Comput Biol Med **2005**;
- [99] Gilbeau L, Octave-Prignot M, *et al.*, "Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors", Radiother Oncol **2001**; 58(2) p.155-162
- [100] Eisbruch A, Ten Haken RK, *et al.*, "Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1999**; 45(3) p.577-587
- [101] Lee N, Xia P, *et al.*, "Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2002**; 53(1) p.12-22
- [102] Damen EM, Brugmans MJ, *et al.*, "Planning, computer optimization, and dosimetric verification of a segmented irradiation technique for prostate cancer", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2001**; 49(4) p.1183-1195
- [103] Martinez AA, Yan D, *et al.*, "Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2001**; 50(5) p.1226-1234
- [104] Zelefsky MJ, Fuks Z, *et al.*, "High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2002**; 53(5) p.1111-1116
- [105] Cozzi L, Fogliata A, *et al.*, "Three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancer patients: comparative analysis of dosimetric and technical parameters", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004**; 58(2) p.617-624
- [106] Mohan R, Wu Q, *et al.*, "Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2000**; 46(3) p.619-630
- [107] Butler EB, Teh BS, *et al.*, "Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1999**; 45(1) p.21-32
- [108] Lee N, Mechalakos J, *et al.*, "Choosing an intensity-modulated radiation therapy technique in the treatment of head-and-neck cancer", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2007**; 68(5) p.1299-1309
- [109] Dogan N, King S, *et al.*, "Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2003**; 57(5) p.1480-1491
- [110] Peters LJ and Ang KK, "The Role of Altered Fractionation in Head and Neck Cancers", Semin Radiat Oncol **1992**; 2(3) p.180-194
- [111] Withers HR, Peters LJ, *et al.*, "Late normal tissue sequelae from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1995**; 33(3) p.563-568
- [112] Maciejewski B, Withers HR, *et al.*, "Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1989**; 16(3) p.831-843

- [113] Fogliata A, Bolsi A, *et al.*, "Comparative dosimetric evaluation of the simultaneous integrated boost with photon intensity modulation in head and neck cancer patients", Radiother Oncol **2003**; 69(3) p.267-275
- [114] Chou WW, Puri DR, *et al.*, "Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer", Expert Rev Anticancer Ther **2005**; 5(3) p.515-521
- [115] Hunt MA, Jackson A, *et al.*, "Geometric factors influencing dosimetric sparing of the parotid glands using IMRT", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2006**; 66(1) p.296-304
- [116] Nilsson J "Accurate description of heterogeneous tumors for biologically optimised radiation therapy" **2004** Medical Radiation Physics, Departement of Oncology-Pathology - Karolinska Institutet and Stockholm University,
- [117] Brahme A, "Individualizing cancer treatment: biological optimization models in treatment planning and delivery", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2001**; 49(2) p.327-337
- [118] Ling CC, Humm J, *et al.*, "Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2000**; 47(3) p.551-560
- [119] Chao KS, Bosch WR, *et al.*, "A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2001**; 49(4) p.1171-1182
- [120] Macklis R, Weinhaus M, *et al.*, "Intensity-modulated radiotherapy: rethinking basic treatment planning paradigms", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2000**; 48(2) p.317-318
- [121] Lu Y, Spelbring DR, *et al.*, "Functional dose-volume histograms for functionally heterogeneous normal organs", Phys Med Biol **1997**; 42(2) p.345-356
- [122] Bentzen SM and Thames HD, "Tumor volume and local control probability: clinical data and radiobiological interpretations", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1996**; 36(1) p.247-251
- [123] Agren Cronqvist AK, Kallman P, *et al.*, "Volume and heterogeneity dependence of the dose-response relationship for head and neck tumours", Acta Oncol **1995**; 34(6) p.851-860
- [124] Kurhanewicz J, Vigneron DB, *et al.*, "Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution", Radiology **1996**; 198(3) p.795-805
- [125] Kurhanewicz J, Vigneron DB, *et al.*, "Prostate cancer: metabolic response to cryosurgery as detected with 3D H-1 MR spectroscopic imaging", Radiology **1996**; 200(2) p.489-496
- [126] Rasey JS, Koh WJ, *et al.*, "Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [18F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1996**; 36(2) p.417-428
- [127] Chapman JD, Engelhardt EL, *et al.*, "Measuring hypoxia and predicting tumor radioresistance with nuclear medicine assays", Radiother Oncol **1998**; 46(3) p.229-237
- [128] Tjuvajev JG, Macapinlac HA, *et al.*, "Imaging of brain tumor proliferative activity with iodine-131-iododeoxyuridine", J Nucl Med **1994**; 35(9) p.1407-1417
- [129] Paulino RG, Rezende Dos Santos MV, *et al.*, "Control of single-joint movements with a reversal", J Electromyogr Kinesiol **2005**; 15(4) p.406-417
- [130] Schwartz DL, Ford E, *et al.*, "FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2005**; 61(1) p.129-136
- [131] Heron DE, Andrade RS, *et al.*, "Hybrid PET-CT simulation for radiation treatment planning in head-and-neck cancers: a brief technical report", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004**; 60(5) p.1419-1424
- [132] Geets X, Daisne JF, *et al.*, "Role of 11-C-methionine positron emission tomography for the delineation of the tumor volume in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET and CT", Radiother Oncol **2004**; 71(3) p.267-273
- [133] Clark CH, Bidmead AM, *et al.*, "Intensity-modulated radiotherapy improves target coverage, spinal cord sparing and allows dose escalation in patients with locally advanced cancer of the larynx", Radiother Oncol **2004**; 70(2) p.189-198
- [134] Nishioka T, Shiga T, *et al.*, "Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2002**; 53(4) p.1051-1057
- [135] Emami B, Lyman J, *et al.*, "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1991**; 21(1) p.109-122

- [136] Solberg TD, Agazaryan N, *et al.*, "A feasibility study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography targeting and simultaneous integrated boost for intensity-modulated radiosurgery and radiotherapy", J Neurosurg **2004**; 101 Suppl 3(p.381-389
- [137] Antoch G, Vogt FM, *et al.*, "Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology", JAMA **2003**; 290(p.3199-3206
- [138] Cherry SR, "In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics", Phys Med Biol **2004**; 49(3) p.R13-48
- [139] Kurhanewicz J, Swanson MG, *et al.*, "Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer", J Magn Reson Imaging **2002**; 16(4) p.451-463
- [140] Gupta RK, Cloughesy TF, *et al.*, "Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma", J Neurooncol **2000**; 50(3) p.215-226
- [141] Marks LB, Sherouse GW, *et al.*, "Incorporation of functional status into dose-volume analysis", Med Phys **1999**; 26(2) p.196-199
- [142] Carbillet F "Caractérisation de la détectabilité en tomographie par émission de positons" **2004** - Toulouse III Paul Sabatier, 62pages
- [143] Karp JS, "Against: Is LSO the future of PET?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **2002**; 29(11) p.1525-1528
- [144] Scarfone C, Lavelly WC, *et al.*, "Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging", J Nucl Med **2004**; 45(4) p.543-552
- [145] Nestle U, Kremp S, *et al.*, "Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer", J Nucl Med **2005**; 46(8) p.1342-1348
- [146] Ford EC, Kinahan PE, *et al.*, "Tumor delineation using PET in head and neck cancers: threshold contouring and lesion volumes", Med Phys **2006**; 33(11) p.4280-4288
- [147] Kadrmaz DJ and Christian PE, "Comparative evaluation of lesion detectability for 6 PET imaging platforms using a highly reproducible whole-body phantom with (22)Na lesions and localization ROC analysis", J Nucl Med **2002**; 43(11) p.1545-1554
- [148] Halpern BS, Dahlbom M, *et al.*, "Impact of patient weight and emission scan duration on PET/CT image quality and lesion detectability", J Nucl Med **2004**; 45(5) p.797-801
- [149] Ciernik IF, Dizendorf E, *et al.*, "Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2003**; 57(3) p.853-863
- [150] Black QC, Grills IS, *et al.*, "Defining a radiotherapy target with positron emission tomography", Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004**; 60(4) p.1272-1282
- [151] Webb S, Convery DJ, *et al.*, "Inverse planning with constraints to generate smoothed intensity-modulated beams", Phys Med Biol **1998**; 43(10) p.2785-2794
- [152] Ma L, "Smoothing intensity-modulated treatment delivery under hardware constraints", Med Phys **2002**; 29(12) p.2937-2945
- [153] Rowbottom CG, Webb S, *et al.*, "Improvements in prostate radiotherapy from the customization of beam directions", Med Phys **1998**; 25(7 Pt 1) p.1171-1179
- [154] Rowbottom CG, Oldham M, *et al.*, "Constrained customization of non-coplanar beam orientations in radiotherapy of brain tumours", Phys Med Biol **1999**; 44(2) p.383-399
- [155] Rowbottom CG, Nutting CM, *et al.*, "Beam-orientation optimization of intensity-modulated radiotherapy: clinical application to parotid gland tumours", Radiother Oncol **2001**; 59(2) p.169-177
- [156] Rowbottom CG, Khoo VS, *et al.*, "Simultaneous optimization of beam orientations and beam weights in conformal radiotherapy", Med Phys **2001**; 28(8) p.1696-1702
- [157] Stein J, Levegrun S, *et al.*, "Intensity-Modulated Treatments: Compensators vs. Multileaf Modulation." XIIth ICCR, Salt Lake City, Utah, USA. 1997;
- [158] Baltas D, Kolotas C, *et al.*, "A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1998**; 40(2) p.515-524
- [159] Lyman JT, "Complication probability as assessed from dose-volume histograms", Radiat Res Suppl **1985**; 8(p.S13-19

- [160] Kutcher GJ and Burman C, "Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1989**; 16(6) p.1623-1630
- [161] Kubs F, Aletti P, et al., "Irradiation adaptation to tumor activity with the help of Intensity-Modulated Radiation Therapy for head and neck cancer", **2007 EMBC 2007**;
- [162] MacDougall ND, Pitchford WG, et al., "A systematic review of the precision and accuracy of dose measurements in photon radiotherapy using polymer and Fricke MRI gel dosimetry", Phys Med Biol **2002**; 47(20) p.R107-121
- [163] Leybovich LB, Sethi A, et al., "Comparison of ionization chambers of various volumes for IMRT absolute dose verification", Med Phys **2003**; 30(2) p.119-123
- [164] Ju SG, Ahn YC, et al., "Film dosimetry for intensity modulated radiation therapy: dosimetric evaluation", Med Phys **2002**; 29(3) p.351-355
- [165] De Deene Y, "Gel dosimetry for the dose verification of intensity modulated radiotherapy treatments", Z Med Phys **2002**; 12(2) p.77-88
- [166] Low DA, Gerber RL, et al., "Phantoms for IMRT dose distribution measurement and treatment verification", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1998**; 40(5) p.1231-1235.
- [167] Gum F, Scherer J, et al., "Preliminary study on the use of an inhomogeneous anthropomorphic Fricke gel phantom and 3D magnetic resonance dosimetry for verification of IMRT treatment plans", Phys Med Biol **2002**; 47(7) p.N67-77
- [168] Gensanne D "Réalisation d'un nouveau gel ferreux équivalent-tissu incorporant un substrat hydrocarboné : applications en dosimétrie volumique par imagerie de résonance magnétique" **2003** - Université Paul Sabatier, 123pages
- [169] Islam KT, Dempsey JF, et al., "Initial evaluation of commercial optical CT-based 3D gel dosimeter", Med Phys **2003**; 30(8) p.2159-2168
- [170] Olsson LE, Petersson S, et al., "Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI technique: basic studies", Phys Med Biol **1989**; 34(1) p.43-52
- [171] De Deene Y, De Wagter C, et al., "Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer", Radiother Oncol **1998**; 48(3) p.283-291
- [172] Watanabe Y, Perera GM, et al., "Image distortion in MRI-based polymer gel dosimetry of gamma knife stereotactic radiosurgery systems", Med Phys **2002**; 29(5) p.797-802
- [173] Maryanski MJ, Ibbott GS, et al., "Radiation therapy dosimetry using magnetic resonance imaging of polymer gels", Med Phys **1996**; 23(5) p.699-705
- [174] Oldham M, McJury M, et al., "Improving calibration accuracy in gel dosimetry", Phys Med Biol **1998**; 43(10) p.2709-2720
- [175] Ibbott GS, Maryanski MJ, et al., "Three-dimensional visualization and measurement of conformal dose distributions using magnetic resonance imaging of BANG polymer gel dosimeters", Int J Radiat Oncol Biol Phys **1997**; 38(5) p.1097-1103
- [176] De Deene Y, Venning A, et al., "Dose-response stability and integrity of the dose distribution of various polymer gel dosimeters", Phys Med Biol **2002**; 47(14) p.2459-2470
- [177] Low DA, Harms WB, et al., "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions", Med Phys **1998**; 25(5) p.656-661
- [178] Stock M, Kroupa B, et al., "Interpretation and evaluation of the gamma index and the gamma index angle for the verification of IMRT hybrid plans", Phys Med Biol **2005**; 50(3) p.399-411
- [179] Harms WB, Sr., Low DA, et al., "A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms", Med Phys **1998**; 25(10) p.1830-1836
- [180] Vanderstraeten B, Duthoy W, et al., "[¹⁸F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography ([¹⁸F]FDG-PET) voxel intensity-based intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer", Radiother Oncol **2006**; 79(3) p.249-258
- [181] Nutt R, "For: Is LSO the future of PET?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **2002**; 29(11) p.1523-1525
- [182] Lartizien C, Kinahan PE, et al., "A lesion detection observer study comparing 2-dimensional versus fully 3-dimensional whole-body PET imaging protocols", J Nucl Med **2004**; 45(4) p.714-723

ANNEXES

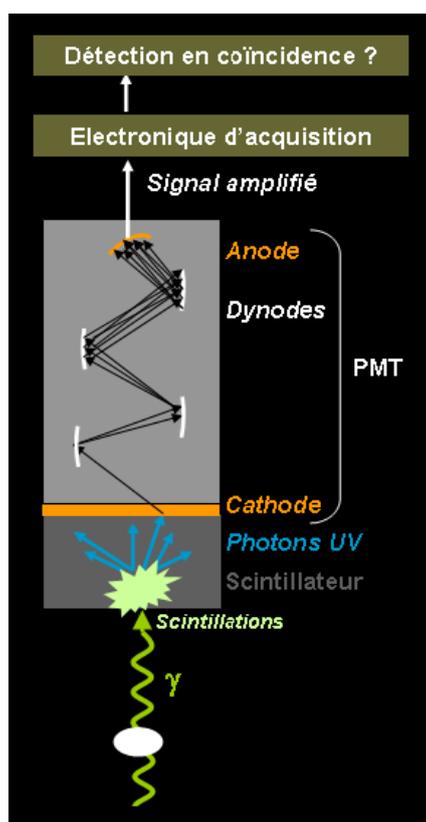
ANNEXE 1 : PRINCIPE DE DETECTION EN TEP ET IMAGERIE TOMOGRAPHIQUE

PRINCIPE DE DETECTION

Tomographes

Les tomographes à émission de positons dédiés, évidemment plus efficaces en terme de détection mais plus coûteux que les systèmes alternatifs (gamma caméras modifiées pour la détection de coïncidence = CDET ou gamma caméras modifiées pour l'imagerie SPECT haute énergie) [147], utilisent des séries de détecteurs qui sont organisés soit :

- ◆ en anneau complet ou couronne autour du patient: ce qui permet de mesurer toutes les projections en même temps,
- ◆ en anneau partiel tournant autour du patient : ce qui constitue un système « moyenne performance ».



Couplage scintillateur et PMT

Détection de photons

Le système de détection repose sur le couplage d'un ou plusieurs cristaux scintillateurs (BGO, NaI, LSO, ou GSO...) avec un ou plusieurs tubes photomultiplicateurs (PMT). Il analyse chaque photon individuellement.

L'arrivée d'un photon sur le cristal génère par des mécanismes de scintillation des photons dont l'énergie lumineuse sera proportionnelle à celle déposée dans le cristal. Ce signal va être amplifié au sein du PMT puis va être mis en forme grâce à une électronique d'acquisition spécifique. Le signal ainsi traité sera comptabilisé comme événement du rejeté après passage dans le système de détection en coïncidence.

Le matériau utilisé majoritairement pour la construction de détecteurs en TEP était le BGO qui présente une densité élevée et une bonne efficacité de détection pour des énergies de 511keV. Cependant il tend à être remplacé par des détecteurs en LSO plus rapides et surtout moins onéreux

[143, 181].

Pour recueillir le maximum de paires de photons un système TEP comprend plusieurs couronnes de détecteurs, couvrant environ dix à vingt centimètres dans la direction axiale et produisant simultanément entre trente cinq et soixante trois coupes.

Détection en coïncidence

Le principe de détection en TEP est simple : une mesure élémentaire correspond à la détection simultanée (c'est-à-dire en coïncidence) des deux photons d'annihilation. La mémorisation d'un événement en tant que « coïncidence » par le système ne sera effective que si les deux photons de 511keV (sélection en énergie des événements mesurés) sont détectés dans un intervalle de temps, appelé fenêtre de coïncidence, pouvant varier de six à vingt nanosecondes suivant la nature des détecteurs.

A chaque événement détecté est assignée une direction, ou ligne de réponse (LOR), et non pas une localisation précise du lieu d'annihilation : c'est la direction de la droite passant par les sites de scintillation en vis-à-vis qui ont été activés dans la couronne de détecteurs par l'arrivée des deux photons.

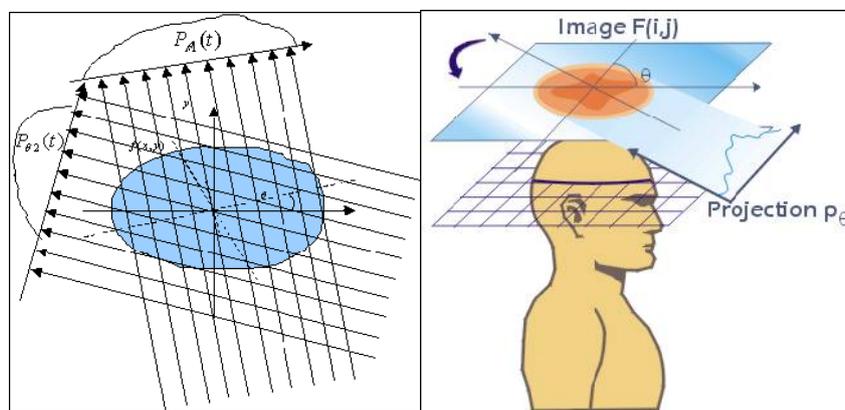
Remarque : la collimation est dite ici « électronique » car le volume d'acquisition élémentaire, ou LOR, est en relation avec la taille des deux détecteurs en vis-à-vis.

La majorité des systèmes peut fonctionner selon deux modes d'acquisition :

- ◆ le mode 2D : les détections en coïncidence considérées ne surviennent que dans le plan d'une seule couronne de détecteurs
- ◆ le mode 3D, récemment mis au point : les détections en coïncidence considérées peuvent émaner de détecteurs appartenant à des couronnes distinctes, augmentant ainsi la sensibilité du système [182], mais également le taux de coïncidences diffusées détectées.

IMAGERIE TOMOGRAPHIQUE

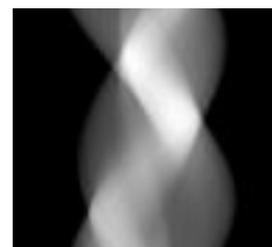
Lors d'un examen TEP, le système d'acquisition enregistre en continu les événements de coïncidence élémentaires et compte le nombre d'annihilations survenues par LOR reliant deux détecteurs. Il procède donc à la collecte de tous les événements sur les lignes de réponses liant les milliers de cristaux du système de détection de la caméra TEP.



Projections et reconstruction tomographique

Projections

Chaque projection est construite à partir de l'ensemble des mesures élémentaires qui correspondent aux paires de photons émis pour toutes les LOR parallèles, c'est-à-dire suivant une même direction de l'espace. Dans le repère des projections, une LOR est alors définie par son angle θ et sa distance s par rapport au centre du tomographe.



Sinogramme

Toutes les projections d'une coupe de l'objet sont ordonnées dans une matrice appelée sinogramme qui comporte autant de lignes que d'angles de mesure de projections et autant de colonnes que de cases de mesure pour une position angulaire. L'information reportée dans chaque pixel du sinogramme est l'intégrale des émissions des photons de 511keV émis suivant une incidence, pour tous les points de l'objet situés sur la LOR (S,θ) . L'ensemble des sinogrammes constitue l'information brute à partir de laquelle le système va reconstituer l'image de la distribution spatiale de la radioactivité qui a été mesurée.

Reconstruction

La détermination de l'objet à partir de ses projections passe par une étape de reconstruction tomographique, dont la théorie mathématique a été développée à la fin des années soixante (Allan M. Cormack) : on obtient donc à partir des sinogrammes des coupes jointives décrivant un volume, dont chaque voxel représente la mesure locale de la radioactivité sur la durée d'acquisition.

Différents algorithmes de reconstruction tomographique ont été mis au point : les plus performants à ce jour reposent sur des méthodes itératives diminuant le bruit statistique en prenant en compte le modèle de distribution statistique des données, éliminant les artéfacts en étoile constatés lors de l'application d'algorithmes analytiques tels que la rétroprojection filtrée (ou FBP) et permettant de mieux contrôler la propagation du bruit. Pour l'imagerie TEP, l'algorithme itératif OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization) est le plus utilisé, il dérive des méthodes d'espérance maximisée (EM) accélérées par la mise en œuvre de sous-ensembles ordonnés.

Il convient en pratique de procéder à un réarrangement des données avant l'application des algorithmes de reconstruction sur l'image brute. Cela consiste en l'estimation d'un sinogramme correspondant à un angle d'inclinaison ou incidence $\theta = 0$ à partir d'un ensemble de sinogrammes obliques. L'algorithme le plus utilisé aujourd'hui est l'algorithme FORE, pour Fourier Rebinning décrit par Defrise en 1997.

Sources de bruit en imagerie TEP et corrections

En pratique, sans aucune correction, les images TEP ne seraient pas fidèlement représentatives de la distribution radioactive au sein du patient car l'information recueillie

dans les projections est biaisée. Seules les coïncidences vraies (ou « trues ») sont correctement corrélées spatialement et temporellement à l'annihilation d'un positon avec un électron. Les principales sources de bruit en imagerie TEP sont d'une part liées aux phénomènes physiques et au bruit statistique, d'autre part liées à la conception même du système de détection [30]. Les interactions rayonnement/matière constituent un phénomène très important puisque typiquement 1% des paires de photons émises au centre du thorax en émergent sans avoir subi d'interaction.

L'atténuation

L'atténuation des photons d'annihilation dans le corps est un phénomène physique non isotrope, qui est indépendant du lieu d'annihilation mais seulement de la composition et de l'épaisseur des tissus traversés par les deux photons. Pour s'affranchir de l'effet de sous-évaluation des lésions hypermétaboliques profondes engendré, on procède à une mesure de transmission, à l'aide d'une source externe (germanium 68 ou césium 137) ou de rayons X (scanner couplé à l'imageur TEP). Une cartographie de la distribution des coefficients d'atténuation est établie et les images mesurées sont multipliées par un facteur correctif, fonction de l'intégrale le long de la LOR du coefficient d'atténuation de photons de 511keV.

Les coïncidences diffusées

Le deuxième phénomène physique à considérer est l'interaction des photons d'annihilation avec la matière par diffusion Compton, donnant lieu à des coïncidences diffusées ou CD (ou « scattered »), qui vont parasiter ainsi l'information utile puisque la ligne de réponse selon laquelle s'effectue la détection n'est pas corrélée au lieu d'émission des photons. Les CD sont donc responsables d'une modification du nombre de coups mesurés et d'une diminution du contraste et du rapport signal sur bruit (ou SNR) par perte de résolution spatiale.

Les caractéristiques des détecteurs ont elles aussi, toute leur importance ici. Outre un changement de direction d'émission, la diffusion Compton se traduit par une perte d'énergie. Or, du fait de la résolution en énergie limitée des détecteurs à scintillation (15% à 20%), la discrimination en énergie n'étant alors pas très efficace, une partie des coïncidences diffusées est tout de même comptabilisée par le système.

Le taux de CD est fonction du mode d'acquisition (entre 10% en mode 2D et jusqu'à 50% en mode 3D), de la qualité des détecteurs (efficacité de conversion lumineuse du scintillateur, dépendant de la largeur de la fenêtre spectroscopique et de la résolution en énergie) mais aussi de l'activité hors champ de vue.

On peut appliquer aux images obtenues différents types de corrections basées soit :

- ◆ sur l'information en énergie : utilisation de plusieurs fenêtres en énergie
- ◆ sur l'information spatiale de localisation erronée des CD (méthodologie non applicable pour des distributions complexes telles que celles rencontrées en pratique car elle repose sur l'hypothèse d'une distribution homogène)
- ◆ sur le calcul direct de la distribution du diffusé dans un patient donné (simulation Monte Carlo)

Les coïncidences aléatoires

La détection de deux photons γ de 511keV dans la même fenêtre temporelle mais ne provenant pas d'une même annihilation constitue une coïncidence dite fortuite (CF) ou aléatoire (« randoms »).

Le taux de CF dépend aussi des caractéristiques du tomographe (rapidité du scintillateur) et fortement des conditions d'acquisition : il croît linéairement avec la largeur de la fenêtre temporelle d'acquisition et avec le carré de la radioactivité présente dans le champ de vue. Il reste donc négligeable pour des concentrations radioactives faibles.

Il existe trois méthodes d'estimation des CF :

- ◆ mesure dans une fenêtre temporelle décalée (basée sur l'uniformité de la probabilité de détecter des CF au cours du temps) : cette méthode présente l'avantage de mesurer la distribution spatiale des CF
- ◆ mesure indirecte à partir du nombre total de photons détectés par détecteur selon : $F_{D1,D2}$ (taux de CF selon la LOR entre les détecteurs D1 et D2) = $S_{D1} * S_{D2} * 2\tau$ avec S_D , taux de photons détectés par le détecteur D et 2τ , largeur de la fenêtre temporelle de coïncidence
- ◆ par soustraction d'un niveau constant déterminé à partir de la distribution des coïncidences dans les projections, en dehors du patient (pas applicable à des géométries complexes)

L'effet de volume partiel

Du fait de la résolution spatiale (ou RS) limitée des imageurs TEP (de 4 à 8mm), on observe deux phénomènes principaux :

- ◆ l'effet « spill-out » correspondant à une sous-estimation systématique de la concentration radioactive dans les structures de taille inférieure à deux ou trois fois la RS
- ◆ l'effet « spill-over » correspondant à la superposition, dans les mesures, d'activité originale de deux structures voisines distinctes

Les méthodes de correction proposées sont les suivantes :

- ◆ multiplication des valeurs de concentration contenues dans l'image par un facteur de recouvrement dépendant de la taille des lésions, estimée par imagerie

anatomique : méthode simple mais n'améliorant pas la qualité d'image et par conséquent, n'améliorant pas la détection des lésions

- ◆ déconvolution d'une partie seulement de l'image (pour réduire l'amplification du bruit) par la fonction de réponse du tomographe : méthode qui ne permet pas une rectification complète de l'image
- ◆ méthode basée sur la réponse du tomographe dans le domaine spatial et la connaissance précise des contours des objets fixants (données anatomiques) : importance du recalage et exactitude de la segmentation

Remarque : cet effet n'est pas corrigé en routine clinique.

Le signal « utile », c'est-à-dire le nombre de coïncidences vraies, est obtenu en soustrayant au nombre total de coïncidences, le nombre de coïncidences diffusées et aléatoires.

En imagerie TEP 3D, le taux d'évènements diffusés et aléatoires étant significativement plus élevé qu'en mode 2D, la correction de ces parasites est nécessaire pour obtenir une image de qualité et pour leur quantification relative et absolue.

ANNEXE 2 : PLANS DETAILES DES FANTOMES CONÇUS

FANTOME MN

1_ Cylindre de plexiglas avec couronne soudée :

Dimensions cylindre : diamètre 150mm * hauteur 300mm en 5mm d'épaisseur
 Dimensions de la couronne : diamètre interne 150mm * largeur 40mm en 4mm d'épaisseur

2_ Bride (x2) :

Dimensions cercle : diamètre 230mm en 8mm d'épaisseur
 Gorge creusée pour l'emplacement du joint thorique de diamètre $D : 0,7*D$ de profondeur de gorge et $1,2*D$ de largeur de gorge

3_ Mire de positionnement (x2) :

Dimensions cercle : diamètre 140mm en 4mm d'épaisseur
 Répartition uniforme des trous de 4mm de diamètre

4_ Butée soudée (x4) :

Dimensions des cales : largeur 15mm * hauteur 15mm en 4mm d'épaisseur avec
 « a » = 46mm et « b » = 200mm donc butée soudée à 50mm du bord du cylindre

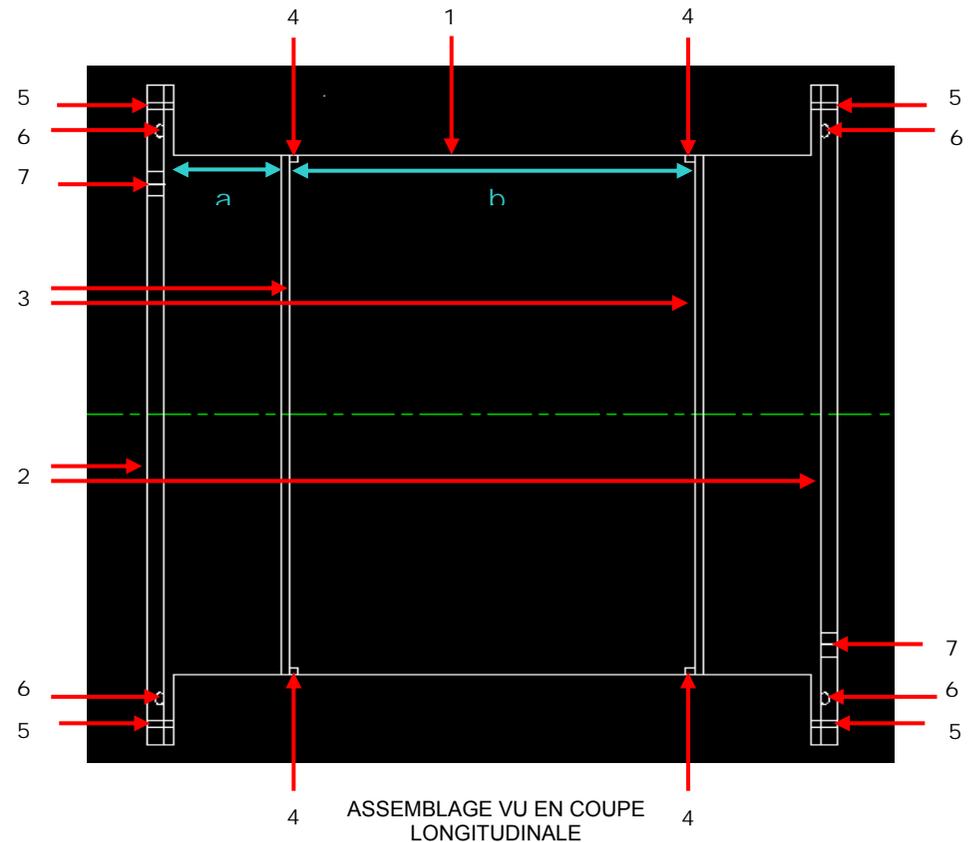
5_ Trous pour vis de serrage :

10 trous par bride séparés par des angles de 36°

6_ Gorge d'emplacement du joint thorique

7_ Trous d'entrée/sortie du système :

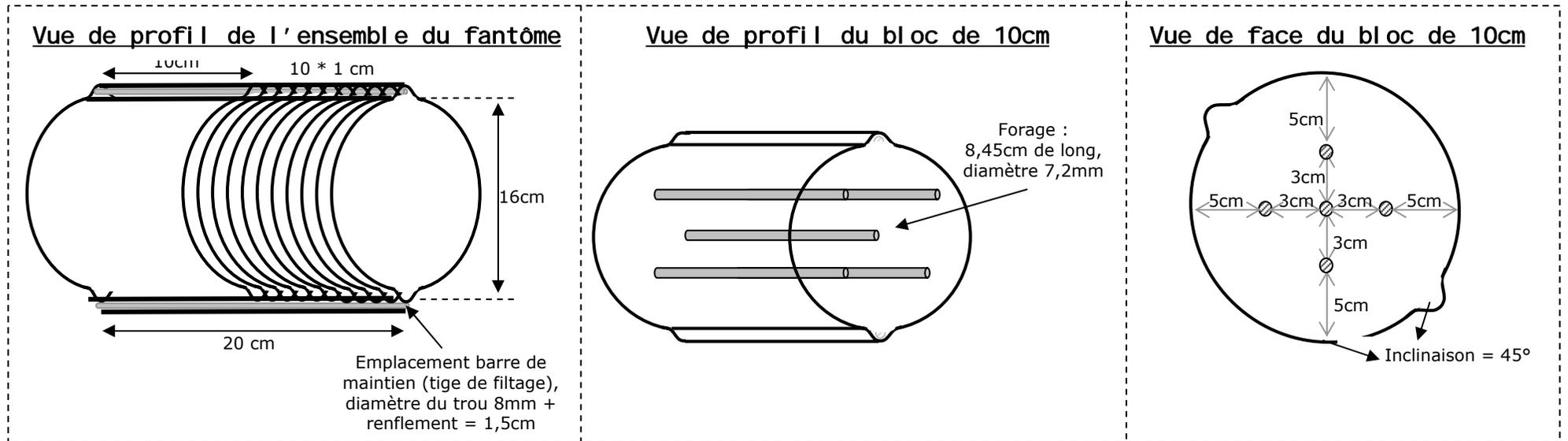
Dimensions des trous : 4mm avec système étanche pour les boucher !



FANTOME 1D-2D

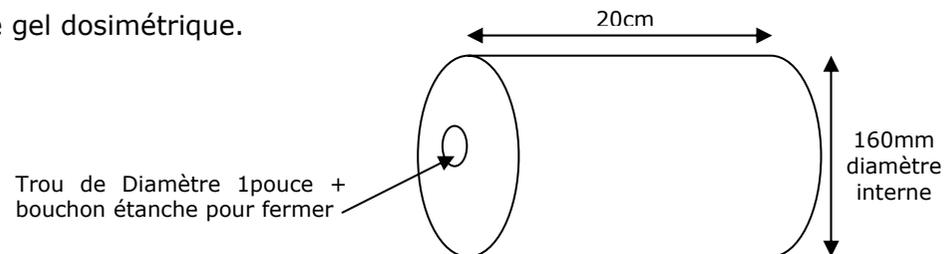
Ce fantôme est constitué :

- ◆ d'un bloc de 10cm de long et de 16cm de diamètre, dans lequel des emplacements ont été prévus pour accueillir une chambre d'ionisation (PTW 0.125cc) en 5 endroits.
- ◆ De 10 blocs de 1cm de long et de 16cm de diamètre, donnant la possibilité d'intercaler des films radiographiques (EDR2).



FANTOME 3D

Il s'agit d'un cylindre creux pouvant accueillir le gel dosimétrique.



ANNEXE 3 : POSTERS

25th Annual ESTRO Meeting _ Leipzig, Allemagne, Octobre 2006

Irradiation adaptation to the tumoral activity with IMRT for head and neck cancers

Fleur Kubst^{1,2,3}, Pierre Aletti^{2,3}, D. Wolf⁴, S. Millasseau³, V. Marchesi³, D. Gansse⁴

I Introduction

The purpose of this study was to index deposited doses of irradiation to the tumoral activity and not only to the tumoral geometry. This tumoral activity (biological heterogeneities) is given by PET imaging or Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging. The idea is to administer a higher dose to a tiny volume (around 1cm of diameter), included in a larger Planning Target Volume (PTV). The long-term objective is to offer to the radiation oncologist the possibility to irradiate a hyperfixation with a higher dose within a PTV, while improving the tumoral control.

II Materials and Method

- Dose calculations were performed on Eclipse/Helios, Varian Medical Systems treatment planning system.
- Two IMRT head and neck phantoms developed in the Centre Alexis Vautrin, were used with various detectors to either perform 1D dosimetry (onisation chamber), 2D dosimetry (radiographic film) or 3D dosimetry (dosimetric gel, GlucoGel).
- Software characterization was performed studying the influence of different parameters (priority's factor, smoothing, number of beams and prescribed dose...) and according to different treatment plans. The following models were used:

Simplistic model n°1

Simplistic model n°2

Simplistic model n°3

Anatomically realistic model

III Results

III A Simplistic models

1. Simplistic model n°1 and n°2

| Model | Index | Value | Interpretation |
|----------------------|-------|--------------------|----------------|
| Simplistic model n°1 | CN | PTV1 125cm³ < 0.58 | Red |
| | HI | PTV1 125cm³ > 0.8 | Green |
| Simplistic model n°2 | HI | PTV1 1cm³ < 10% | Green |
| | COIN | PTV1 125cm³ < 0.64 | Red |
| Simplistic model n°3 | HI | PTV1 1cm³ < 0.64 | Red |
| | HI | PTV1 125cm³ > 10% | Red |

Conclusion: Numerous hot spots whatever the configuration and the parameters applied.

2. Simplistic model n°3

Conclusion: Better results with 9 and 15 beams, but it's not realistic protocol in clinical routine (time of calculation = 4h, time of treatment = 2h).

III B Anatomically realistic model

1. Gradient Influence in PTV3 volume

Conclusion: For volumes of PTV3 > 2.7cm³ (≈ 2cm diameter), CN was > 0.7. Hence target volume conformation by the reference isodose was satisfactory.

2. Gradient Influence between target volume and OAR

Conclusion: One or several hot spots outside PTV, unfavourable to the treatment, appeared when the OAR was too close to PTV3 (distance < 0.8cm) → COIN < 0.53.

3. Influence of applied dose to PTV3

Conclusion: Higher is the echelon between PTV3 and PTV2, better is the conformation.

4. Modification of delineation

Conclusion: Possibility of reducing PTV3 diameter to 1cm with the coronal form and with a dose superior in 90Gy for PTV3. CN=COIN=0.9. Is it practicable in clinical routine?

III C Quality control

The detector choice was as important as its location in the phantom. Hence the use of several types of detectors was necessary.

1. 1D absolute dosimetry

This extremely precise modulation is reproducible and repeatable:

Measurements Repeatability (left) and Reproducibility (right) with the configuration, strong dose/tiny volume.

| | Simplistic model | Realistic model |
|--|------------------|-----------------|
| Difference between measured and calculated values was: | 3.55 ± 4.64% | 1.42 ± 1.48% |
| Area of low gradient | 7.85 ± 14.3% | 0.18 ± 0.17% |
| Area of high gradient | | |

2. 2D relative dosimetry

95.7% of pixels had a gamma index < 1, for isodoses > 20% and with 3mm and 4% of tolerances.

3. 3D relative dosimetry

90.5% of voxels had a gamma index < 1 at isocentre.

IV Conclusion

Highly precise radiotherapy in limited zones is possible with IMRT depending on various conditions: such as localization, number of OAR, distance between PTV and OAR, presence of hyperfixation, volume of this hyperfixation, its localization within the tumour, localization of the tumour as well as its volume within the zone to be treated and the number of fields.

According to our results, a precise geometry will thus be recommended to use this method of irradiation adapted to the biological heterogeneities.

V Perspective

Passage in the clinical tests to compare this new protocol with the current technics.

Irradiation adaptation to the tumor activity with the help of Intensity-Modulated Radiation Therapy for head and neck cancers



Fleur Kubs^{1,2,3}, P. Aletti^{2,3}, D. Wolf², S. Millasseau¹, V. Marchesi³

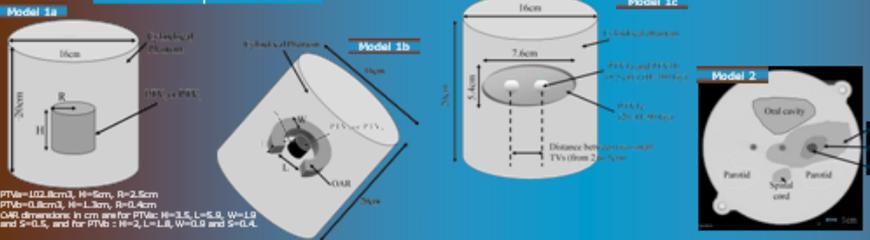
1. Varian Medical Systems - Buc
2. Centre de Recherche en Automatique de Nancy (Nancy-University - UMR 7039 CRAN CNRS-UHP-IMPL) - Nancy
3. Centre Français de Lutte Contre le Cancer - Alexis Vaurin - Nancy

Introduction

Radiotherapy achieves high-precision of treatments:
 → Geometrical precision, to deliver maximum dose to the tumor while sparing surrounding healthy tissues, and
 → Biological precision, to optimize radiotherapy parameters, with the help of biological models study.
 The aim of our study was to index delivered doses of irradiation to tumor activity (TA) and not only to tumor geometry. Thus the idea was to highly irradiate a small volume (minimal diameter=1cm).
 Our study was focused on the cancers head and neck, because immobilization device used limits the motions to amplitudes lower than 4mm for 95% of the cases.

Simulation

Virtuals phantoms



PTV1: 10x10x10cm, H=6cm, R=2.5cm
 PTV2: 0.5cm, H=1.5cm, R=0.5cm
 OAR dimensions in cm are for PTV1: H=3.5, L=5.9, W=1.9 and for PTV2: H=2, L=1.8, W=0.9 and S=0.4.

→ Dose calculations performed on Eclipse/Helios, Varian Medical Systems Treatment Planning System.
 → TPS characterization performed studying the influence of different parameters (priority's factor, smoothing, number of beams and prescribed dose...) and according to different treatment plans.

Evaluation tools

The index COIN takes into account the quality of the tumoral irradiation, of the irradiation of surrounding healthy tissues and of the irradiation of OAR.

$$COIN = CN \times \prod_{i=1}^n \left[1 - \frac{V_{OAR_i}}{V_{Ref}} \right]$$

V_{Ref} = volume of OAR, V_{OAR_i} = volume of OAR covered by the isodose of reference, CN = Conformity Number

A uniform dose is searched in the target volume, what requires a Homogeneity Index <10%.

$$HI = \frac{(D_{max} - D_{min})}{D_{prescribed}} = 1.00\%$$

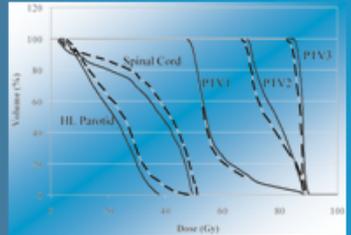
NTCP (Normal Tissue Complication Probability) is assessed using Lyman's model and Kutcher-Burman effect-volume DVH reduction method.

$$NTCP = \frac{1}{1 + \exp\left(-\left(\frac{TD_{50}}{D - TD_{50}}\right)^{1/\gamma}\right)}$$

| OAR | n | m | TD ₅₀ (Gy) |
|-------------|--------|------|-----------------------|
| Parotid | 0.7 | 0.68 | 45 |
| Spinal cord | 0.0516 | 0.25 | 70 |

Results with the model 2

Conditions: D_{PTV2} = 90 Gy, distance PTV-OAR = 0.8 cm and V_{PTV2} = 0.5cm³ (diameter 1cm) if "ring contour" and V_{PTV2} = 2.7 cm³ if "standard contour".



Dose-Volume Histograms of treatment plans with a standard contour (dashed line) and with a "ring contour" (solid line).

| Treatment Plan | COIN | IH | NTCP parotid | NTCP spinal cord |
|-------------------------|------|-----|--------------|------------------|
| with a standard contour | 0.68 | 9.1 | 0.058 | 0.03 |
| with a « ring contour » | 0.99 | 9.7 | 0.003 | 0.052 |

Quality Control

Developed phantoms

Material equivalent tissue (natural polypropylene)
 Radiographic film insertions → dosimetry 2D

Material PMMA
 Ionization chamber insertions → dosimetry 1D
 Dosimetric gel (Glucogel) → dosimetry 3D

| Absolute dosimetry (1D QC) with ionization chamber | Relative dosimetry (2D QC), with films | Relative dosimetry (3D QC), with gel |
|---|--|--|
| Difference measure/calculation of 1% at the isocentre (area of low gradients), and of 3% at areas of high gradients | 5,3% of pixels had a $\gamma > 1$, for isodoses over 20% and 3 mm and 4% of tolerances. | 9% of voxels had a $\gamma > 1$, for isodoses over 20% and 3 mm and 4% of tolerances. |

Conclusion / Perspectives

- High-precision radiotherapy in limited zones can be achieved with IMRT. With contouring in ring for the PTV2, the diameter of the TA volume can decrease to 1 cm. This dimension corresponds to the smallest tumor size detectable in clinical.
- The accelerator can highly irradiate a volume of 0,5cm³ with a strong precision. Our study showed the feasibility of 3D dosimetry by MRI with the gel. The use of this one could increase QC precision in all the steps of the radiotherapy for complex irradiations.
- Finally to validate this new protocol, numerous simulations in clinical situations must be performed to compare it with the current protocols. This will allow us to estimate the therapeutic index for this new protocol. But high and fractionated doses should be carefully evaluated before being prescribed clinically. Besides improvements are also expected in image treatment, because PET imaging resolution limits the tumor minimal size which can be detected.

Biological optimization for head and neck cancer : IMRT dose escalation guided by spatial biology distribution



Fleur Kubs^{1,2,3}, P. Aletti^{2,3}, D. Wolf², S. Millasseau⁴, V. Marchesi³

1_ Varian Medical Systems - Buc
 2_ Centre de Recherche en Automatique de Nancy (Nancy-University - LPR 7039)
 CRAN CNRS-LHP-IMPL - Nancy
 3_ Centre Français de Lutte Contre le Cancer - Alexis Vaurin - Nancy

Introduction

Radiotherapy achieves high-precision of treatments :
 → geometrical precision , to deliver maximum dose to the tumor while sparing surrounding healthy tissues, and
 → biological precision, to optimize radiotherapy parameters, with the help of biological models study.
 The aim of our study was to index delivered doses of irradiation to tumor activity (TA) and not only to tumor geometry. Thus the idea was to highly irradiate a small volume (minimal diameter=1cm).
 Our study was focused on the cancers head and neck, because immobilization device used limits the motions to amplitudes lower than 4mm for 95% of the cases.

Virtual phantom and patient data

Model 2
 "Ring contour" for the PTV2, "standard contour" for PTV1 and PTV3.

Simulation

Evaluation tools

The Index COIN takes into account the quality of the tumoral irradiation, of the irradiation of surrounding healthy tissues and of the irradiation of OAR.

$$COIN = CN \cdot \prod_{i=1}^n \left[1 - \frac{V_{i,ref}}{V_{i,tar}} \right]$$

$V_{i,tar}$ = volume of OAR, $V_{i,ref}$ = volume of OAR covered by the location of reference, CN = Conformity Number

A uniform dose is searched in the target volume, what requires a Homogeneity Index <10%.

$$HI = \frac{(D_{max}-D_{min})}{D_{prescrit}} < 10\%$$

NTCP (Normal Tissue Complication Probability) is assessed using Lyman's model and Kutcher-Burman effective-volume DVH reduction method.

$$NTCP = \frac{1}{1 + e^{-\left(\frac{D - D_{50}}{\sigma} \right)^2}}$$

| | OAR | n | m | TD ₅₀ (Gy) |
|-------------|------|------|---|-----------------------|
| Parotid | 0.7 | 0.18 | - | 46 |
| Spinal cord | 0.05 | 0.05 | - | 70 |

Results with patient data

→ Dose-Volume Histograms of protocol 1 (red lines) and protocol 2 with $D_{PTV3}=75$ Gy (light blue lines) , with $D_{PTV3}=80$ Gy (blue lines) and with $D_{PTV3}=90$ Gy (dark blue lines)

| Treatment Plan | COIN | IH | NTCP parotid | NTCP spinal cord |
|------------------------------|------|-----|--------------|------------------|
| Protocol 1 | 0.68 | 9.1 | 0.12 | 0.16 |
| Protocol 2 $D_{PTV3}=75$ Gy | 0.39 | 5.8 | 0.1 | 0.07 |
| Protocol 2, $D_{PTV3}=80$ Gy | 0.76 | 7.3 | 0.058 | 0.03 |
| Protocol 2, $D_{PTV3}=90$ Gy | 0.99 | 9.7 | 0.095 | 0.052 |

Best results in brown

Developed phantoms

Quality Control

Results

| Absolute dosimetry (1D QC) with ionization chamber | Relative dosimetry (2D QC), with films | Relative dosimetry (3D QC), with gel |
|---|--|--|
| Difference measure/calculation of 1% at the isocentre (area of low gradients), and of 3% at areas of high gradients | 5.3% of pixels had a $\gamma > 1$, for isodoses over 20% and 3 mm and 4% of tolerances. | 9% of voxels had a $\gamma > 1$, for isodoses over 20% and 3 mm and 4% of tolerances. |

Conclusion / Perspectives

- High-precision radiotherapy in limited zones can be achieved with IMRT:
- > With the model 2 , this radiotherapy recommends a distance PTV-DAR > 0.8cm and a "ring contour" for the PTV2 for that the diameter of the TA volume could decrease to 1 cm. This dimension corresponds to the smallest tumor size detectable in clinical.
- > With the patient data, the superiority of the proposed technique over the conventional dose escalation scheme was demonstrated. A dose escalation of 10 Gy was possible between PTV2 ($D_{PTV2}=70$ Gy) and PTV3 ($D_{PTV3}=80$ Gy). COIN increased from 0.6 to 0.8 and NTCP reduced to 19%. Our calculations revealed that it is technically feasible to produce inhomogeneous dose distributions with consideration of biological data.
- The accelerator can highly irradiate a volume of 0,5cm³ with a strong precision. Our study showed the feasibility of 3D dosimetry by MRI with the gel. The use of this one could increase QC precision in all the steps of the radiotherapy for complex irradiations.
- Finally to validate and estimate the therapeutic index of this new protocol, numerous simulations in clinical situations must be performed to compare it with the current protocols. But high and fractionated doses should be carefully evaluated before being prescribed clinically. Besides improvements are also expected in image treatment, because PET imaging resolution limits the tumor minimal size which can be detected.

ANNEXE 4 : LISTES DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

ARTICLES

Kubs F., Aletti P., Wolf D., Millasseau S., Marchesi V. *"Irradiation adaptation to the tumoral activity with the help of Intensity-Modulated Radiation Therapy for head and neck cancers"* Proceeding 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Lyon, August 23-26, 2007.

Kubs F., Aletti P., Wolf D., Millasseau S., Marchesi V. « *Adaptation de l'irradiation à l'activité tumorale en Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'intensité pour les cancers tête et cou* » ITBM-RBM (soumis en 2007).

Kubs F., Aletti P., Wolf D., Millasseau S., Marchesi V. *"Contribution of the modulation of intensity and the optimization to deliver a dose adapted to the biological heterogeneities"* Med. Phys. Biol. (soumis en 2007).

COMMUNICATIONS (AVEC COMITE DE LECTURE ET PUBLICATION DE RESUME)

Kubs F., Aletti P., Wolf D., Millasseau S., Marchesi V., Gensanne D. *"Irradiation adaptation to the tumoral activity with the help of IMRT for head and neck cancers"* 25th Annual ESTRO Meeting (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), Leipzig, Allemagne, October 8-12, 2006. Radiotherapy and oncology, 2006, vol. 81, Suppl. 1, p.S246 (poster).

Kubs F., Aletti P., Wolf D., Millasseau S., Marchesi V., Gensanne D. *"Biological optimization for head and neck cancer: IMRT dose escalation guided by spatial biology distribution"* 26th Annual ESTRO Meeting (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), Barcelone, Espagne, September 8-13, 2007. Radiotherapy and oncology, 2006, vol. *in press* (poster).

COMMUNICATIONS ORALES

Kubs F., Aletti P., Wolf D., Millasseau S., Marchesi V., Noel A., Gensanne D. « *Adaptation de l'irradiation à l'activité tumorale (hétérogénéités biologiques) grâce à la RCMI pour les cancers de la tête et du cou* » 45^{ème} Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Lyon, 7-9 juin 2006. Recueil des communications.

Kubs F., Aletti P., Wolf D. « *Apport de la modulation d'intensité et de l'optimisation pour délivrer une dose adaptée aux hétérogénéités biologiques* » Présentation orale à la réunion APME (Association des Physiciens Médicaux de l'EST) du 06 avril 2006.

Kubs F., Aletti P., Wolf D., Millasseau S., Karcher G. « *Déteçtabilité en TEP de l'activité tumorale pour les cancers tête et cou afin d'y adapter la RCMI* » 46^{ème} Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Saint-Malo, 30 mai au 1^{er} juin 2007. Recueil des communications, p.76.

Apport de la modulation d'intensité et de l'optimisation pour délivrer une dose adaptée aux hétérogénéités biologiques.

Résumé :

Les progrès récents en imagerie fonctionnelle par Tomographie d'Emission de Positons (TEP) ouvrent de nouvelles perspectives dans la délimitation des volumes cibles en radiothérapie. L'information fonctionnelle est capitale, on peut envisager d'adapter les doses d'irradiation sur l'activité tumorale (AT) et de réaliser une escalade de dose.

Nos objectifs étaient caractériser la détectabilité en TEP, en quantifiant les incertitudes de contour du volume cible en fonction de la taille des lésions et du seuillage appliqué, de mettre en place la géométrie appropriée pour réaliser une forte irradiation hautement précise basée sur l'AT, d'évaluer l'impact dosimétrique de ce nouveau protocole et de vérifier la bonne délivrance de cette irradiation.

Trois fantômes originaux ont été spécialement conçus pour satisfaire aux contraintes rencontrées, ainsi que deux fantômes virtuels contenant les 3 niveaux de dose recherchés (niveau3=AT).

Nos résultats ont montré l'importance de l'effet seuil-volume sur la planification en radiothérapie. Afin d'utiliser cette méthode d'irradiation, le diamètre de 1cm pour le 3^{ème} niveau a pu être atteint. Une escalade de 20Gy a été possible entre le 2^{ème} (70Gy) et le 3^{ème} niveau (90Gy). L'impact dosimétrique évalué sur deux cas réels était satisfaisant (augmentation de COIN de 0,6 à 0,8 et diminution de NTCP d'un facteur 5). En dosimétrie absolue et relative, les tolérances cliniques ont été respectées.

Ainsi toute la chaîne de traitement, allant du diagnostic, avec la TEP pour déceler l'AT, au traitement du patient effectué au préalable sur fantôme, en passant par la balistique et le calcul de dose, a été évaluée et validée selon notre objectif d'adapter l'irradiation aux hétérogénéités biologiques. Cependant de telles hautes doses doivent être évaluées avec précaution avant d'être prescrites en clinique, et des progrès sont aussi attendus en imagerie, puisque la taille minimale que l'on peut irradier est à la limite de la résolution TEP.

Mots-clefs : optimisation biologique, activité tumorale, dosimétrie, RCMI, TEP

Contribution of the modulation of intensity and the optimization to deliver a dose adapted to the biological heterogeneities.

Abstract:

The recent progress in functional imaging by Positron Emission Tomography (TEP) opens new perspectives in the delineation of target volumes in radiotherapy. The functional data is major; we can intend to adapt the irradiation doses on the tumor activity (TA) and to perform a dose escalation.

Our objectives were (i) to characterize the TEP thresholding, by quantifying the uncertainties of the target volume contour according to the lesion size and the threshold contour level, (ii) to set up the geometry suited to perform a high-precision irradiation based on the TA, (iii) to estimate the dosimetric impact of this new protocol and (iv) to verify that dosimetry is perfectly distributed.

Three original phantoms were specially created to satisfy the constraints met, as well as two virtual phantoms containing 3 dose levels (dose level 3 =TA).

Our results showed the importance of the effect threshold-volume on the planning in radiotherapy. To use this irradiation method, the diameter of 1cm for the 3rd level was able to be reached. A dose escalation of 20Gy was possible between the 2nd (70Gy) and the 3rd level (90Gy). The dosimetric impact estimated on two real cases was suitable (increase of COIN from 0.6 to 0.8 and decrease of NTCP of a factor 5). In absolute and relative dosimetry, the clinical tolerances were respected.

So all the treatment process, going from the diagnosis with the TEP to reveal the TA, to the patient treatment made beforehand on phantom, and going through the ballistic and the dose calculation, was estimated and validated according to our objective to adapt the irradiation to the biological heterogeneities. However such high doses should be carefully estimated before being prescribed clinically and progress is also expected in imaging, because the minimal size which we can irradiate is on the limit of the resolution TEP.

Keywords: biological optimization, tumor activity, dosimetry, IMRT, PET

CRAN-CNRS UMR 7039, ENSEM –Institut National Polytechnique de Lorraine

2, av. de la forêt de Haye, 54516 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, Tél. +33 3 83 59 56 41 Fax: +33 3 83 59 56 44

Laboratoire de Recherche en Radiophysique Médicale, Centre Alexis Vautrin

6, av. de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, Tél. +33 3 83 59 84 00 Fax: +33 3 83 59 83 91