



Contribution à la radiothérapie adaptative par analyse systématique de la fluence en entrée et de la dose en sortie du patient

Sofia Celi

► To cite this version:

Sofia Celi. Contribution à la radiothérapie adaptative par analyse systématique de la fluence en entrée et de la dose en sortie du patient. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2016. Français. NNT : 2016TOU30037 . tel-01488996

HAL Id: tel-01488996

<https://theses.hal.science/tel-01488996>

Submitted on 14 Mar 2017

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.



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Sofia CELI

Le vendredi 1 avril 2016

Titre :

Contribution à la radiothérapie adaptative par analyse systématique de la fluence en entrée et de la dose en sortie du patient.

ED GEET : Radio-physique et Imagerie Médicale

Unité de recherche :

Service de Physique Médicale, Institut Curie, Paris, France

Directeur(s) de Thèse :

Pascal FRANÇOIS, HDR

Rapporteurs :

Dimitri LEFKOPOULOS, Docteur d'État

Jacques BALOSSO, Professeur

Autre(s) membre(s) du jury :

Albert LISBONA, Docteur

Ben J. MIJNHEER, Professeur

François HUSSON, Docteur

Isabelle BERRY, Professeur

REMERCIEMENTS

Je voudrais exprimer ma reconnaissance à

M. Hanna Kafrouni et M. François Husson, de l'entreprise DOSIsoft S.A., ainsi que l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologie - pour avoir financé mes travaux à travers une bourse CIFRE. Ce financement m'a non seulement permis d'accomplir cette thèse mais aussi de compléter ma formation professionnelle en assistant à des conférences, des écoles internationales et des formations toulousaines.

M. Alejandro Mazal et M. Jean-Luc Dumas - pour m'avoir si chaleureusement accueillie dans le Service de Physique Médicale de l'Institut Curie au cours de ces trois dernières années et pour m'avoir soutenue et assistée lors de difficultés administratives, professionnelles et personnelles.

M. Pascal François – pour m'avoir offert cette opportunité, m'avoir accordé sa confiance et laissé la liberté de travailler à mon rythme et en fonction de mes affinités, son enthousiasme contagieux et son speech «I have a dream»...

Je voudrais aussi assurer de mon profond respect et de ma reconnaissance :

Dr. Dimitri Lefkopoulos, pour l'attention exceptionnelle qu'il a porté à mon manuscrit. Ses commentaires et ses remarques précieuses m'ont permis de faire des progrès considérables tant dans la réalisation de ce manuscrit que dans la réflexion scientifique.

Prof. Jacques Balosso, pour ses nombreuses corrections, me permettant de perfectionner le manuscrit, ainsi que son enthousiasme et ses encouragements.

Prof. Isabelle Berry, Dr. Albert Lisbona, Prof. Ben J. Mijnheer, Dr. François Husson, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer au jury de ma soutenance de thèse.

Cette thèse voit aussi le jour grâce à

Mme. Valérie Rousseau, DOSIsoft S.A. – son assistance technique et son soutien professionnel inconditionnels ont été d'une aide précieuse et irremplaçable. Merci pour ton soutien et ton amitié!

Mme. Émilie Costa, Institut Curie – ses connaissances médicales et techniques, son expérience, ses questionnements et ses conseils m'ont permis de progresser sur toutes les étapes de la thèse. Ton enthousiasme et ton attitude m'ont montré quelle physicienne je voudrais être «quand je serai grande»... Merci!

A DOSIsoft S.A., un grand merci à

M. Thierry Boulé - pour avoir partagé mes joies et mes peines professionnelles et personnelles... Merci pour ton amitié!

MM. Grandjean et Diaz - pour leur patience avec mes nombreuses questions et pour leurs explications et précisions, parfois très répétitives, tout au long de la thèse. Ainsi que toutes les sympathiques personnes que j'ai rencontrées au 5ème comme au 6ème ... !

À l'Institut Curie, une liste bien longue mais des remerciements sincères pour :

Mme. Sylvie Martin – qu'on ne remerciera jamais assez! Ton aide logistique, les heures de discussions à notre sujet, les solutions tordues à nos problèmes en tout genre, et les coups de fil de soutien...

Florence Wetta, Sabah Krim, Noelle Pierrat - pour l'échappatoire qu'est le bureau des techs... et nos pauses café... C'est toujours un petit bonheur de voir vos têtes à travers le hublot... Vous allez me manquer!

Ahmed Hadj Henni, Julien Demoucron, Mathilde Croisé et Thérèse Bely - pour tous ces moments par-

tagés et un on ne peut plus excellent voisinage...

Tous les « Techs » et « Biomedes » - en particulier Daniel Monteiro et Ludovic Auffret, pour leur aide, leurs conseils, leurs réponses à tous les moments de la journée, de la nuit et mêmes certains weekends. . .

Tous les Physiciens, Laetitia Bernard, Laurent Bertolucci, Jean Drouard, Sandra Losa, Magalie Robillard et Sofia Zefkili pour leur confiance, leur serviabilité, leur sympathie. . .

Mais aussi toutes les autres personnes, les DQPRMs et les stagiaires, les dosimétristes et les manips qui donnent tant de caractère à ce service !

Quelques remerciements à part pour

Mathilde Croisé, pour le travail sur la mise en place de la DIV-VMAT, son application et sa patience lors de son stage de master !

M. Fabien Lebeaux, de l'entreprise IBA, pour nous avoir permis d'utiliser COMPASS lors de l'évaluation des tolérances pour la DIV-VMAT.

L'équipe du Service de Physique du CHU de Poitiers, Alexandre Garcia en particulier, pour leur coup de main indirect dans la réalisation de mes travaux sur les Golden Datas.

Anne-Laure Pham-Hung d'Alexandry d'Orengiani, Anneliene Jonker, Florence Wetta, Laurent Bartolucci, Juan Antonio Celi, Claas Wessels pour la relecture du manuscrit et des articles...

La Cellule de l'Enseignement de l'Institut Curie, Mmes. Geneviève Almouzni, Graca Raposo, Pascale Debruyne, Jacqueline Legras, Mélanie Herrbach, Jennifer Henry Lemoine, pour votre soutien dans les projets napoléoniens des doctorants, votre sympathie et votre aide lors de toutes nos difficultés éducatives et administratives...

Un grand merci, bien sûr, à

Paulina et Diane, rien que pour la joie que c'est de vous avoir dans ma vie !

Anneliene et Cyril, pour votre amitié, votre patience et votre soutien dans mes grands projets napoléoniens...

Les irremplaçables "team members" de l'YRLS... Anne-Laure, Vanessa, Laurianne, Aurélie, Romain, Jev et Yves... Pour avoir rendu ma vie plus riche ! (...Je saurai le reste de la vie ce qu'est le cytoplasme...)... Ainsi que toutes les autres belles rencontres de l'Association des Doctorants de l'Institut Curie et de la Fédération des Young Researchers in Life Sciences...

Un remerciement bien trop court à ma famille, les Celi-Sviridiouk-Singhakoune et les Wessels-Busch. . . Parce que nous sommes un drôle de lot et parfois il est plus facile de dire que nous sommes une commission de l'ONU en vacances... mais jamais, même à distance, aucun de nous n'est jamais seul !

A ma maman... Parce qu'alors que j'atteins la trentaine, elle est toujours Super-maman... Et sait ranger mes étagères... intra-crâniennes... avec humour !

A mon papa... Pour son assistance dans l'ombre, pour ses conseils, son soutien moral... et que parmi les meilleurs moments de mes débuts de physicienne, il y a nos deux conférences partagées...

A mon "p'tit" Toni, qui est toujours là pour moi quand "ca se corse"... Parce que t'es la seule personne dans ce monde qui sait me faire perdre patience en moins de 5sec... et me fait rire en moins de 2 !

Et last-but-far-from-least, Claas, un remerciement qui prendra bien trop peu de place vu la dimension de tes exploits à mon égard. . . Le "best husband of the galaxy" :) ! ...Et mon voisin de bureau, mon collègue doctorant, mon Kommilitone, mon complice et mon partenaire dans toutes les péripéties... Bref ! Tu es de fait le co-auteur de chaque ligne de cette "oeuvre"...

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	3
Table des matières	5
Résumé	9
Abréviations	11
 Partie 1. Introduction	 13
1 Techniques et qualité de la radiothérapie externe	17
1.1 Les techniques de traitement en radiothérapie externe	18
1.1.1 La radiothérapie conformationnelle	18
1.1.2 La radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité	19
1.1.3 L'arthérapie dynamique	21
1.2 Les incertitudes et erreurs en radiothérapie	22
1.2.1 Les erreurs aléatoires et systématiques	23
1.2.2 Les erreurs graves	24
1.3 L'assurance qualité	25
1.4 La radiothérapie adaptative	27
1.4.1 On-line ART	28
1.4.2 Off-line ART	29
 2 L'état-de-l'art de la dosimétrie <i>in vivo</i>	 31
2.1 La dosimétrie <i>in vivo</i> classique	31
2.2 La dosimétrie <i>in vivo</i> de transit	33
2.2.1 L'acquisition des images	34
2.2.2 Les algorithmes de dosimétrie <i>in vivo</i> de transit	36
2.3 Le logiciel de dosimétrie <i>in vivo</i> EPIgray®	37
2.3.1 Le formalisme de base	37
2.3.2 La méthode de Clarkson-Cunningham	39
2.3.3 La base de données mesurées <i>in aqua</i> d'EPIgray®	39
2.3.4 La définition des tolérances de dosimétrie <i>in vivo</i>	42
2.3.5 L'utilisation d'EPIgray® en routine clinique à l'Institut Curie	43

3	Problématiques	47
Partie 2.	Évolutions et évaluations de la méthode	51
4	Vers une bibliothèque de données standardisée	55
4.1	Les bases de données de DOSIsoft	56
4.1.1	Étape 1 : La constitution des bases de données :	56
4.1.2	Étape 2 : Standardisation à partir des données mesurées	58
4.1.3	Résultats	59
4.1.3.1	Standardisation des RTMfs	59
4.1.3.2	Standardisation des FCs	60
4.2	Les corrections des bases de données	63
4.2.1	Étape 3 : Correction de la base de données des RTMfs	63
4.2.1.1	Correction "AB" : Conformité des mesures au modèle	63
4.2.1.2	Suppression des valeurs aberrantes des données mesurées des RTMfs	63
4.2.2	Étape 3 : Détection des valeurs aberrantes de la base de données mesurées des FCs	66
4.2.3	Étape 4 : Détection des valeurs aberrantes par itération	66
4.2.4	Résultats	67
4.3	Évaluation des bibliothèques standardisées sur dossiers cliniques	69
4.3.1	Etape 5 : Mise en place d'une bibliothèque standardisée	69
4.3.2	Résultats	71
4.3.2.1	Résultats des faisceaux de Varian MS (Institut Curie)	71
4.3.2.2	Résultats des faisceaux de Elekta (CHU Poitiers)	72
4.4	Discussion	73
5	Évaluation de la DIV pour la technique VMAT	77
5.1	Calcul d'EPIgray® pour la technique VMAT	77
5.2	Premiers contrôles de DIV	79
5.3	Incertitudes liées au calcul AAA et l'appareil de traitement	80
5.3.1	Vérification secondaire indépendante par le calcul	80
5.3.2	Vérification secondaire indépendante par la mesure	82
5.3.3	Résultats	84
5.4	Évaluation : Plans de traitement sur fantôme homogène	85
5.4.1	Résultats	86

5.5	Évaluation : Plans de tests sur fantôme	87
5.5.1	Tests sur un fantôme homogène	87
5.5.2	Tests sur un fantôme hétérogène	88
5.5.3	Résultats	90
5.6	Discussion	92

Partie 3. L'expérience clinique de l'Institut Curie 97

6	Analyse statistique de la pratique clinique de la DIV	101
6.1	Le logiciel d'analyse statistique	101
6.2	L'analyse globale	103
6.2.1	Résultats	103
6.3	L'analyse par accélérateur linéaire et par technique	104
6.3.1	Résultats	106
6.4	L'analyse clinique : localisations et techniques	111
6.4.1	Résultats	112
6.5	Discussion	113
7	Suivi continu	119
7.1	Le suivi des plans IMRT, prostate	119
7.1.1	Données de la série de mesures	119
7.1.2	Résultats	120
7.2	Le suivi des plans VMAT, différentes localisations	124
7.2.1	Données de la série de mesures	125
7.2.2	Résultats	126
7.3	Le suivi des plans 3D-CRT, seins	130
7.3.1	Données de la série de mesures	130
7.3.2	Résultats	131
7.4	Discussion	134

Partie 4. Vers la radiothérapie adaptative 139

8	Traitements classiques : les cancers mammaires	143
8.1	Étude statistique des différences observées	144
8.1.1	Résultats	145
8.2	Étude statistique des recalages manuels	147

8.2.1	Résultats	148
8.2.1.1	Recalages manuels latéraux et longitudinaux	148
8.2.1.2	Défauts de positionnement de l'EPID	149
8.2.1.3	Erreurs de positionnement du patient	151
8.3	Discussion	153
9	Techniques complexes : analyse des causes racine et outils	157
9.1	Étude des résultats des contrôles de dosimétrie in vivo	158
9.1.1	Les plans de traitement IMRT, prostate	159
9.1.2	Les plans de traitement VMAT, toutes localisations	160
9.2	La complexité de la modulation	162
9.2.1	Résultats	165
9.2.1.1	Les plans IMRT, prostate	165
9.2.1.2	Les plans VMAT, toutes localisation	166
9.3	Position des points d'intérêt	168
9.3.1	Résultats	168
9.3.1.1	Les plans IMRT, prostate	168
9.3.1.2	Les plans VMAT, toutes localisations	169
9.4	Variabilité du débit de dose	171
9.4.1	Résultats	171
9.5	Discussion	172
	Partie 5. Conclusion et perspectives	177
	Annexes	185
A	Bibliothèque de données standardisée	185
	Table des figures	193
	Liste des tableaux	195
	Bibliographie	199
	Publications	209
	Résumé en anglais	211

RÉSUMÉ

La radiothérapie moderne combine les techniques complexes et les traitements personnalisés, avec le risque que certaines évolutions et erreurs ayant lieu au cours du traitement passent inaperçues. Ces aléas peuvent entraîner des conséquences graves pour la santé du patient. Dans cette perspective, nous avons étudié le potentiel d'un système de dosimétrie in vivo de transit pour le suivi continu du patient et, par conséquent, la radiothérapie adaptative. L'expérience clinique et des tests de faisabilité ont permis de définir les axes de travail principaux : l'automatisation et la simplification du procédé d'analyse des contrôles. Les développements incluent la création d'une bibliothèque de données standard et une série d'analyses de causes racines, permettant ainsi de renforcer la précision du système, d'améliorer l'automatisation de sa mise en place et d'identifier des pistes pour une analyse efficace des résultats et pour la création d'outils supplémentaires facilitant le suivi et l'adaptation du traitement en routine clinique.

Mots-clés : Physique médicale, Assurance qualité en radiothérapie, EPID, Dosimétrie in vivo, Radiothérapie adaptative

ABRÉVIATIONS

3D-CRT Radiothérapie conformationnelle, *Three-dimensional Conformal Radiation Therapy*

AAA *Anisotropic Analytical Algorithm*

AAV Variabilité de la surface irradiée, *Aperture Area Variability*

ART Radiothérapie adaptative *Adaptive Radiation Therapy*

on-line en temps réel

off-line en temps différé

CP Point de contrôle, *Control Point*

CS-CC *Collapsed Cone Superposition/Convolution Algorithm*

CT Tomodensitométrie, *Computer tomography*

DD Décubitus Dorsal

DICOM Format informatique médical universel, *Digital Imaging and Communications in Imaging*

DIV Dosimétrie *in vivo*

DLI Décubitus Latéral Isocentrique

DRV Variabilité du débit de dose, *Dose Rate Variability*

EPID Système d'imagerie portale électronique, *Electronic Portal Imaging Device*

FC Facteur de conversion

FiF Champ-dans-le-champ, *Field in Field*

HDV Histogramme Dose Volume

IMRT Radiothérapie Conformationnelle à Modulation d'Intensité, *Intensity Modulated Radiation Therapy*

In aqua Dans l'eau (cuve à eau ou fantôme équivalent eau)

Linac Accélérateur linéaire, *Linear accelerator*

LSV Variabilité du mouvement des lames, *Leaf Sequence Variability*

MCS Score de la complexité de modulation, *Modulation Complexity Score*

MF Facteur de modulation, *Modulation Factor*

MI Indexe de modulation, *Modulation Index*

MLC Collimateur Multi-lames, *Multiple Leaves Collimator*

MU Nombre d'unités moniteur, *Monitor Units*

OAR Organes à risque

PPI Indexe de position du point d'intérêt, *Point Position Index*

RTMf Rapport Tissu Maximum fini

TPS Système de planification, *Treatment Planning System*

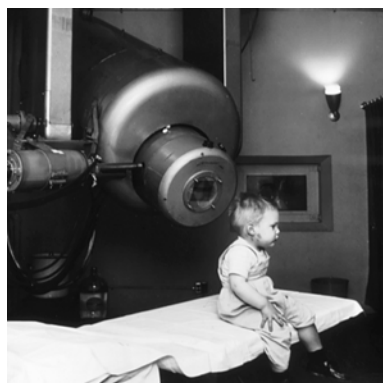
VMAT Archthérapie volumétrique modulée, *Volumetric Modulated Arctherapy*

PARTIE 1

INTRODUCTION

Avoir, dans les maladies, deux choses en vue : être utile ou du moins ne pas nuire.

Hippocrate, *Épidémies* (I, 5)



Le premier patient traité sur un linac (1957)[80].

Les premiers essais thérapeutiques des rayons ionisants eurent lieu à la fin du XIX^{ème} siècle, en France et aux États-Unis, pour des traitements de tumeurs de la peau, de l'estomac et du sein[104],[117]. Au cours de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, la radiothérapie externe a évolué avec la création des premiers accélérateurs linéaires médicaux dans les années 1950 et les premiers systèmes de planification à partir des années 1970. Mais c'est surtout au cours des vingt dernières années, que les traitements de radiothérapie ont connu un progrès fulgurant : nouvelles machines de traitement (Tomothérapie, CyberKnife), nouveaux accessoires (collimateur multi-lames, imageur portal électronique, CBCT), nouveaux algorithmes de calcul en clinique (Convolution Superposition, Monte-Carlo) et nouvelles techniques (arc-thérapie dynamique, radiothérapie adaptative). Chaque année, plus de 14 millions de personnes dans le monde sont diagnostiquées avec un cancer [50] et près de la moitié de ces patients reçoivent un traitement de radiothérapie[54].

Comme d'autres domaines médicaux, la radio-oncologie moderne aspire à individualiser les traitements tout en remplissant deux objectifs quasi-contradictaires : maximiser l'effet des rayons sur la (les) tumeur(s) tout en minimisant l'exposition aux rayons ionisants des organes sains, dits organes à risque. A cet effet, le développement de techniques complexes, telles la Radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité, a permis d'augmenter la dose d'irradiation totale et par session, en passant par exemple de 45-50 Gy (+ boost de 20 Gy) à 72-80 Gy dans le cas des prostatites [8], tout en protégeant les organes à risques grâce au collimateur multi-lames.

Cependant l'utilisation de machines de plus en plus évoluées, d'algorithmes de plus en plus complexes, tout en augmentant les doses, expose le patient au risque d'incidents pouvant avoir des conséquences irréversibles sur sa santé. Pour éviter les accidents et parer aux incertitudes du traitement, des contrôles sont recommandés et règlementés. Les systèmes d'assurance qualité incluent à la fois des contrôles techniques des machines de traitement, des systèmes d'imagerie, des logiciels et des contrôles des traitements planifiés avec divers détecteurs en fonction des techniques utilisées[106].

Dans cette chaîne d'assurance qualité, la dosimétrie *in vivo* représente souvent le rempart ultime face aux erreurs systématiques et certaines erreurs aléatoires du traitement. Ce contrôle est défini comme une "évaluation directe de la dose délivrée". Il est réalisé au cours d'une fraction complète du traitement, généralement lors des premières séances. Recommandée par les experts internationaux [76][112][118], la dosimétrie *in vivo* a été rendue obligatoire en France en 2007 "pour chaque faisceau techniquement mesurable" [48], faisant suite à la Suède, au Danemark, à la Norvège et à la République Tchèque [9].

TECHNIQUES ET QUALITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

Loin des tubes à rayons X à usage médical commercialisés par GE en 1922, la radiothérapie moderne repose sur les développements successifs et alternés de l'imagerie médicale, les appareils de traitement et l'informatique biomédicale.

Tout traitement de radiothérapie commence par l'acquisition de l'image anatomique tridimensionnelle du patient par tomodensitométrie (CT, *computed tomography*), éventuellement complétée d'imagerie fonctionnelle, imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomographie par émission de positrons (TEP). Une reconstruction tridimensionnelle du patient est généralement composée de 50 à 200 images transversales, chacune formée par 512x512 pixels. Cette série d'images est enregistrée sous un format médical universel DICOM (*Digital Imaging and Communications in Imaging*) et transmis sur le système électronique de dossiers médicaux.

A partir de la représentation tridimensionnelle du patient et suite au contourage des zones tumorales et des organes d'intérêt, un plan de traitement est préparé sur un système de planification de traitement (TPS, *Treatment Planning System*). L'objectif de ce plan est d'administrer au volume cible une dose optimale en termes de conformité et d'uniformité, tout en épargnant au maximum les organes à risque. Le choix de la technique de traitement dépend d'un grand nombre de paramètres[5], dont : le type, la taille et la localisation de la tumeur, la proximité de tissus sains particulièrement sensibles, les autres types de traitement que recevra le patient, et bien sûr, les compétences du personnel ainsi que l'équipement à disposition de l'équipe.

1.1 Les techniques de traitement en radiothérapie externe

1.1.1 La radiothérapie conformationnelle

La radiothérapie conformationnelle (3D-CRT, *Three-Dimensional Conformal Radiotherapy*) est une technique qui se base sur les images CT et la représentation tridimensionnelle de la distribution de dose pour déterminer la meilleure conformité du (des) champ(s) à la tumeur. Pour cela le collimateur est modelé à la forme bidimensionnelle de la tumeur dans la vue de la source (BEV, *Beam's Eye View*) [59].

Sur un linac (accélérateur linéaire, *linear accelerator*) moderne, la forme du champ du faisceau est déterminée par plusieurs collimateurs. Le collimateur principal comporte une (*Elekta, Siemens Healthcare*) ou deux (*Varian MS*) paires de mâchoires, qui délimitent la forme rectangulaire, symétrique ou asymétrique, de la zone irradiée. Le **collimateur multi-lames** (MLC, *Multiple Leaves Collimator*) comporte 60 paires de lames en tungstène qui définissent le champ complexe (voir Fig. 1.1). Dans le cas d'un MLC Millennium 120 de *Varian MS* (Varian MS), les 40 paires de lames centrales ont une largeur de 5mm, tandis que les lames externes ont une largeur de 10mm. La précision de position de ces lames est de 0.54mm, soit 1mm au niveau de l'isocentre [38].

En absence d'hétérogénéités tissulaires et pour un volume régulier, le faisceau est délivré avec

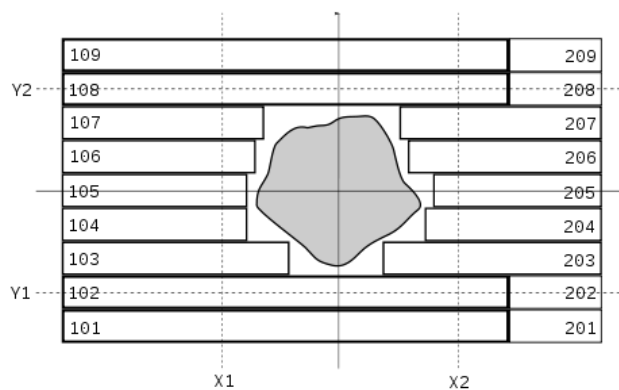


FIGURE 1.1 – Illustration de la technique 3D-CRT : le collimateur multi-lames se conforme à la tumeur. [34]

une intensité uniforme dans le champ. Dans le cas contraire, des filtres ou des sous-champs sont nécessaires pour homogénéiser la distribution de dose et éviter les sur- ou sous-dosages de la zone tumorale [79]. Ainsi, la technique du **Champ-dans-le-Champ** (FiF, *Field-in-Field*) introduit des champs supplémentaires dans les champs existants, ce qui permet d'amender la distribution de dose. Outre la forme du champ, d'autres variables interviennent tels la quantité et la qualité des faisceaux, les angles de bras et du collimateur.

La planification du traitement est directe : se basant sur les éléments définis plus haut, les paramètres de la machine de traitement et les images CT, le TPS calcule le nombre d'unités moniteur à délivrer pour obtenir la dose prescrite suivant un modèle de prédiction de dose, tels *Pencil Beam* ou *Convolution Superposition*[91].

1.1.2 La radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité

Le concept du modelage de la distribution de dose par modification de la fluence, décrit précédemment, va encore plus loin lors d'un traitement **IMRT** (*Intensity Modulated Radiotherapy* ou Radiothérapie Conformationnelle à Modulation d'Intensité, RCMI)[20], dans le but de perfectionner la couverture du volume cible et la conformité de la distribution de dose, d'augmenter la quantité de dose délivrée au volume cible et réduire l'exposition aux tissus sains.

La carte de fluence de chaque faisceau est segmentée en bixels. Puis, un poids (intensité) est attribué à chaque bixel, en fonction des critères, afin d'obtenir la distribution de dose optimale[79], comme illustré dans la figure 1.2. Les fluences obtenues sont alors non-uniformes et souvent très complexes.

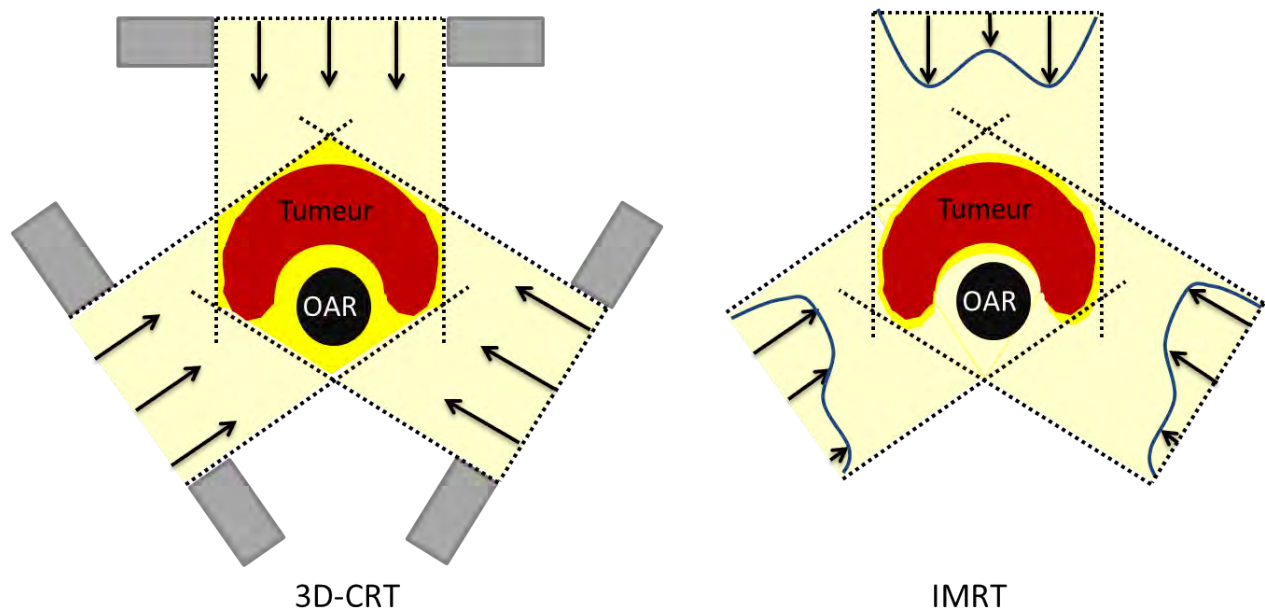


FIGURE 1.2 – Illustration des effets de la modulation de l'intensité sur la distribution de dose et la protection des OARs.

La préparation du traitement IMRT se fait par planification inverse. Tout d'abord, des objectifs

sont fixés, en termes de dose aux OARs et au volume cible ou d'histogrammes dose-volume. Puis un algorithme d'optimisation informatisé (Pencil Beam, AAA, Monte Carlo) détermine de manière itérative les paramètres géométriques (nombre de faisceaux, position des lames, ...) et dosimétriques (nombre d'unités moniteur) nécessaires pour obtenir le résultat désiré. La modulation obtenue est échantillonnée dans des segments. Ces segments peuvent être si petits que leur irradiation peut se faire sans interruption de la trajectoire des lames.

Il existe deux techniques d'administration de ce traitement. La première est statique, dite "step-and-shoot". Dans ce cas, le champ est segmenté en sous-champs. Les lames se déplacent pour irradier tour à tour chaque segment. La fluence planifiée résulte alors de la somme de ces sous-champs. En revanche, lors d'une irradiation en mode dynamique ou "sliding window" (fenêtre glissante), les lames du MLC se déplacent de manière ininterrompue mais à différentes vitesses. L'intensité de la fluence à un bixel donné est alors déterminée par la durée d'exposition de ce bixel, et donc par le nombre d'unités moniteur que le bixel aura eu le temps de recevoir, comme illustré dans le schéma de la figure 1.3.

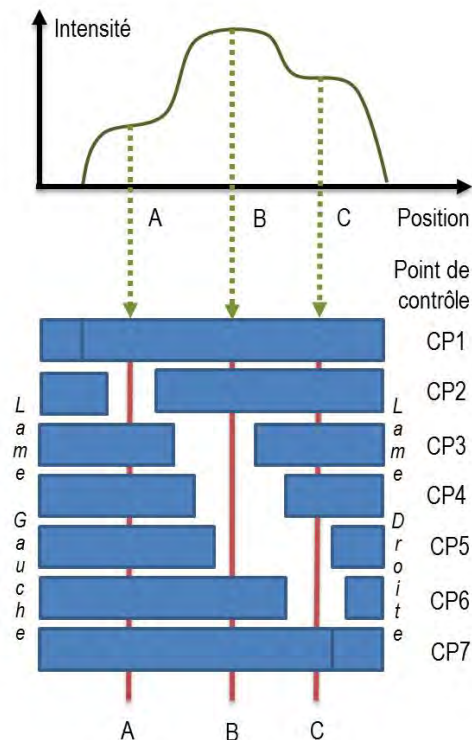


FIGURE 1.3 – Schéma de la modulation de l'intensité pour trois points par une paire de lames d'un MLC dynamique, sur sept points de contrôle (CP).

Les positions de lames sont décrites dans le plan de traitement pour un nombre fini de points

de contrôle (CP, *Control Point*). Dans un plan IMRT du TPS Eclipse™, de Varian MS, le nombre de CPs est compris entre 64 et 320. Ils sont placés à des fractions données du nombre d'unités moniteur total [39].

La technique IMRT est préférable à la radiothérapie conformationnelle lorsqu'une dose élevée est indiquée ou lorsque des organes à risque critiques sont présents (voir fig.1.2). Les avantages en termes de distribution de dose [16], de couverture du volume cible et d'effets cliniques ont été rapportés à de nombreuses fois, notamment dans le cas de prostates [125] (protection du rectum, de la vessie et hausse de la probabilité de contrôle de la tumeur). Les doses élevées et les distributions de dose très pointilleuses impliquent des conséquences plus graves en cas d'erreur et requièrent une bonne immobilisation et répétabilité du positionnement.

1.1.3 L'arthérapie dynamique

L'arthérapie dynamique à modulation d'intensité, introduite en 1995[124], propose de combiner la radiothérapie rotationnelle classique avec la radiothérapie conformationnelle. Cette technique consiste à faire varier la forme du champ à chaque angle de rotation et superposant plusieurs arcs pour obtenir une modulation de l'intensité. Cette technique a évolué en arthérapie volumétrique modulée (VMAT, *Volumetric Modulated Arc Therapy*) décrite comme une technique de "IMRT en un seul arc" [84]. Afin de moduler l'intensité sans définir de faisceaux statiques, cette technique introduit deux nouvelles variables : la vitesse du bras et le débit de dose.

La planification inverse est beaucoup plus complexe pour un plan VMAT que pour un plan IMRT. D'une part, les nouvelles variables doivent être prises en compte et d'autre part, les capacités de la machine de traitement sont limitées par sa mécanique : la vitesse maximale du bras, la vitesse des lames du MLC, le débit de dose. Ainsi, pour un MLC Millennium 120 de Varian MS, la vitesse maximale d'une lame est de 2.5cm/sec et les lames d'un même chariot ne peuvent être distancées de plus de 14.5cm [100] à un instant donné.

Pour faciliter l'optimisation, le problème continu est simplifié en discrétisant l'arc, tel un plan IMRT avec un très grand nombre de faisceaux, tout en faisant varier l'intensité des faisceaux et ouvertures des champs. La vitesse du bras (de manière similaire à la vitesse des lames pour l'IMRT) et le débit de dose [18] déterminent l'intensité. On obtient alors par itération un nombre maximal d'ouvertures des lames à différents angles de l'arc, sous réserve des limitations techniques [59]. À chaque ouverture est attribué un point de contrôle. Un plan VMAT effectué par le TPS de Varian MS, Eclipse™, contient 179 points de contrôle, de 0 à 178.

Les résultats de la technique VMAT sont similaires à ceux de l'IMRT : la conformité de la distribution de dose, l'homogénéité et la couverture du volume cible sont aussi bonnes, voire meilleures, qu'avec une modulation statique. Certaines études confirment même une meilleure protection des OARs et des avantages cliniques[85]. L'avantage principal de la technique VMAT reste la réduction des unités moniteur et du temps de traitement[103]. Un exemple de plans IMRT et VMAT du même patient est présenté dans la figure 1.4.

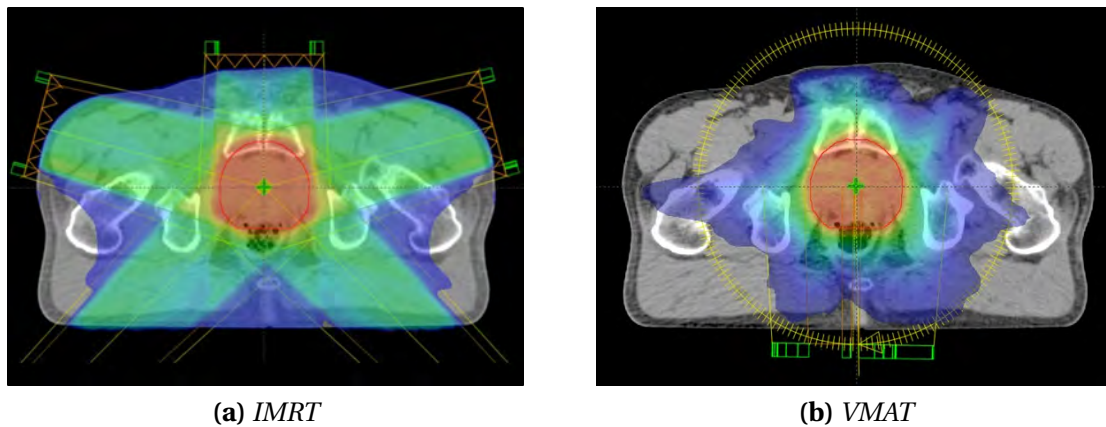


FIGURE 1.4 – Illustration des effets de l'IMRT et la VMAT sur le CT d'un patient traité pour une tumeur prostatique [29].

Des méthodes de traitement supplémentaires ont été développées à partir des techniques ci-dessus. Ces techniques intègrent de nouvelles variables dans l'optimisation du traitement et de nouveaux appareils, telles que la radiothérapie stéréotaxique (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy, par exemple CyberKnife®, de Accuray Inc.) et la radiothérapie hélicoïdale (TomoTherapy®, de Accuray Inc.), ou même de nouvelles particules et techniques de traitement, comme la proton thérapie à modulation d'intensité.

1.2 Les incertitudes et erreurs en radiothérapie

Les évolutions en radiothérapie décrites dans la section 1.1 aspirent à augmenter l'efficacité de l'irradiation des zones tumorales. Cependant, la mise en œuvre de ces techniques hautement précises part de plusieurs hypothèses : le positionnement irréprochable du patient, la coïncidence des données anatomiques aux données du scanner de planification, le fonctionnement infaillible de l'accélérateur et l'administration précise du traitement selon le plan calculé. Or ces paramètres sont sujets à fluctuation et aux facteurs humains. En conséquence, lorsque la valeur

de dose réellement reçue diffère de manière significative de la dose planifiée, il est considéré qu'une erreur s'est produite. Parmi ces erreurs, on discerne [110] :

- les erreurs systématiques (*systematic errors*)
- les erreurs aléatoires (*random errors*)
- les erreurs graves (*gross errors*)

1.2.1 Les erreurs aléatoires et systématiques

Les erreurs aléatoires et systématiques sont inévitables et peuvent être prévisibles ou imprévisibles. Leur fréquence et amplitude doivent être évaluées, contrôlées et limitées. Les erreurs prévisibles sont quantifiées en tant que variabilité du système comprise dans les tolérances de la méthode. L'intervalle dans lequel arrive l'erreur imprévisible - appelé incertitude - peut être décrit quantitativement par des écarts types. Les incertitudes principales de la pratique clinique de la radiothérapie externe sont :

- Les incertitudes de mouvement : La morphologie du patient subit des évolutions tout le long du traitement et au cours d'une fraction du traitement, tel le mouvement respiratoire ou les gaz comme illustré sur la figure 1.5. Par conséquent, l'anatomie du patient ne correspond plus à celle du plan, basé sur une image instantanée et figée.

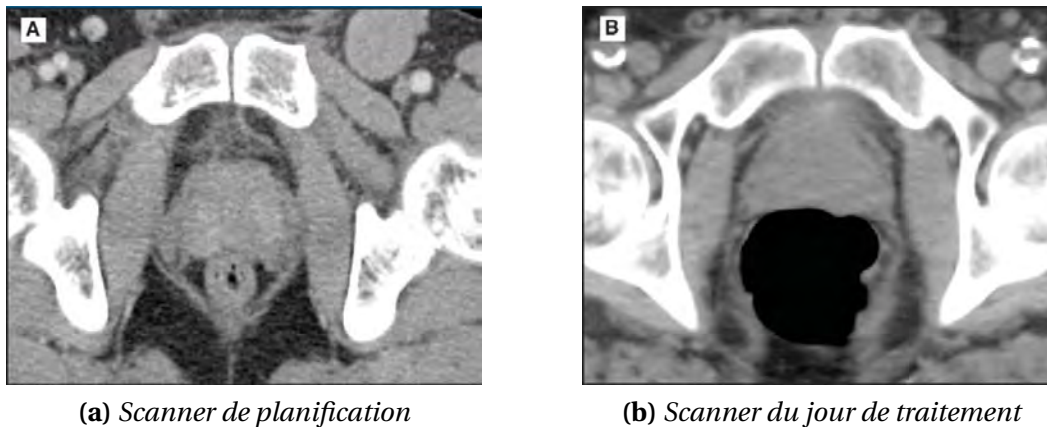


FIGURE 1.5 – Illustration des incertitudes de mouvement : Modifications anatomiques dues à la présence de gaz le jour du traitement [12].

- Les incertitudes de positionnement : Le patient devrait être systématiquement placé dans la même position sur la table de traitement qu'au moment du scanner de planification. Or il est impossible de reproduire le même positionnement avec la précision requise durant plusieurs semaines de suite. Une marge d'erreur est donc souvent acceptée.

- Les incertitudes de contournage, et donc, une mauvaise définition du volume cible, les incertitudes des machines de traitement, les erreurs de planification et d'administration du traitement, etc...

Ces incertitudes incluent deux types d'erreurs : systématiques (positionnement initial, contournage, appareils) ou aléatoires (mouvement, positionnement). Les erreurs systématiques influencent tout le traitement. C'est le cas d'une erreur lors du contournage de la tumeur, sur lequel tout le traitement est planifié, mais aussi les variations systématiques du faisceau de traitement, présentes à chaque séance de chaque patient. Sur l'ensemble de la cohorte de patients, les erreurs systématiques sont brouillées et représentent une tendance. Les erreurs aléatoires sont propres à chaque fraction, comme les légères déviations lors du positionnement sur la table de traitement. Ces erreurs ponctuelles sont brouillées au cours des nombreuses fractions du traitement d'un même patient [109].

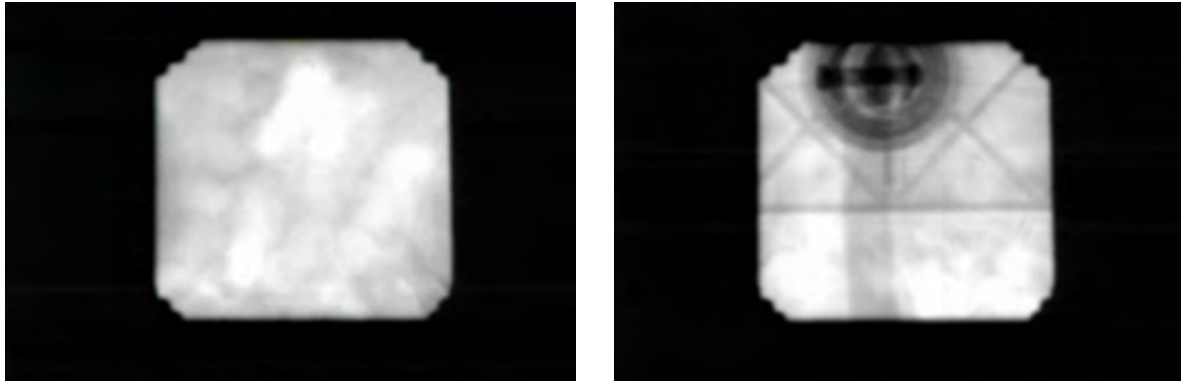
La connaissance de ces erreurs aléatoires et systématiques, ainsi que leur quantification, permet de les prendre en compte lors de la planification et la réalisation du traitement. La mise en place d'un système de sécurités permet, d'une part, de vérifier que les incertitudes ne dépassent pas un seuil d'acceptabilité et, d'autre part, de contrôler le processus de préparation et administration du traitement.

1.2.2 Les erreurs graves

Les erreurs graves peuvent être dues à des défauts de matériel ou des erreurs humaines. Elles peuvent être la conséquence d'erreurs d'inattention (voir figure 1.6) ou de violations intentionnelles ou involontaires des règlements et des procédures. Parmi les principales causes, on peut citer : des problèmes d'équipement (logiciels), de maintenance, de l'étalonnage du faisceau, des systèmes de planification des traitements, ou bien encore le paramétrage et l'administration du traitement [46].

Ces erreurs peuvent induire des complications qui peuvent être graves, durables ou même irréversibles. Un sous-dosage réduit la probabilité de contrôle de la tumeur, agissant sur le long terme et augmentant ainsi la probabilité d'une récurrence. Un surdosage peut aggraver considérablement l'état du patient, causant des nécroses, ulcérations, saignements, etc.

Un rapport sur la sécurité de l'IAEA (*International Atomic Energy Agency*)[52] fait part d'incidents de calibration, de mauvaise utilisation du matériel ou d'absence de matériel adéquat, de



(a) Image intégrée pour la dosimétrie in vivo, jour 1

(b) Image intégrée pour la dosimétrie in vivo, jour 2

FIGURE 1.6 – Illustration d'une erreur grave : l'oubli d'un accessoire sous la table de traitement au cours de la deuxième session d'un traitement hypofractionné, détecté par dosimétrie-in-vivo

formation insuffisante des personnels, mais surtout, met en évidence l'importance de la mise en place et du respect d'un système de surveillance à plusieurs niveaux.

1.3 L'assurance qualité

L'assurance qualité désigne toutes les procédures qui permettent de contrôler et maintenir le niveau de qualité établi par le centre de radiothérapie, définie par l'IAEA [51] comme suit :

Actions planifiées et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée qu'un article, procédé ou service satisfera aux exigences données de qualité, par exemple, ceux qui sont spécifiés dans la licence.

Des programmes d'assurance qualité sont proposés par toutes les organisations majeures de radio-oncologie et physique médicale, nationales et internationales [36], [54], [62], [65], [98], [99]. Ces programmes couvrent les différentes étapes, depuis l'installation jusqu'aux contrôles individuels, proposant des procédures, activités et actions à entreprendre pour assurer les aspects techniques, dosimétriques, et même cliniques. Selon les recommandations, un programme d'assurance qualité devra inclure des contrôles de l'équipement, de la calibration des faisceaux et de la sécurité du personnel.

Des contrôles périodiques sont effectués pour tous les appareils d'imagerie et de traitement, ainsi que pour les logiciels de calcul de dose. Selon le niveau de difficulté des traitements réalisés, les contrôles seront plus ou moins complexes. Par exemple, ces contrôles incluent des vérifications quotidiennes, hebdomadaires, mensuelles, semi-annuelles et annuelles des différents

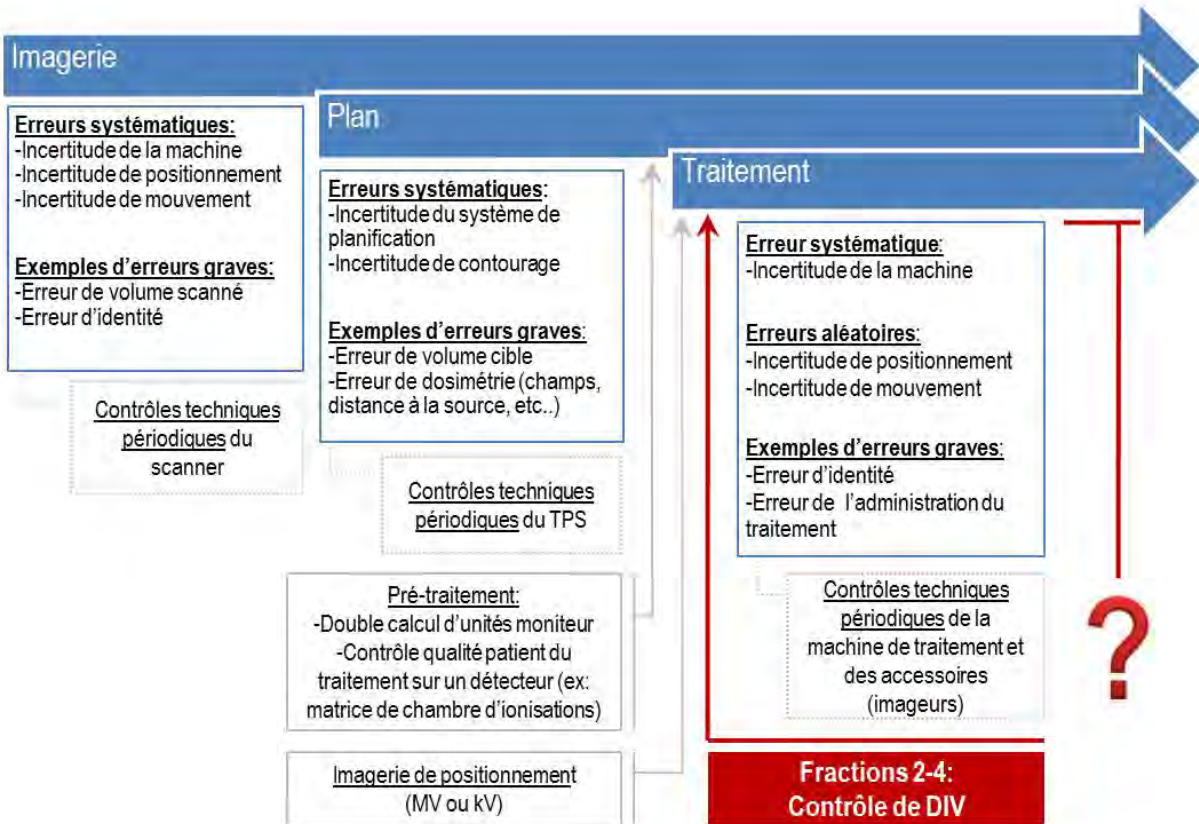


FIGURE 1.7 – Organigramme des erreurs, incertitudes et contrôles des différentes étapes de la préparation et traitement du patient. [13] [48] [109] [110]

aspects mécaniques (alignement, précision de déplacement) et dosimétriques (dose délivrée, champ, fuite) de la machine de traitement et ses accessoires et des vérifications des sécurités et alertes [59].

Des contrôles individuels des plans et paramètres de traitement de chaque patient sont effectués, en fonction de la complexité de la technique employée. Ces contrôles prétraitement incluent[79] :

- La vérification du positionnement du patient lors du scanner et sur la table de traitement, par marqueurs ou imagerie de haute ou basse énergie.
- Le calcul indépendant des unités moniteur.
- La simulation du traitement pour contrôler la dose absolue et la distribution de dose.

Cependant, les contrôles évoqués sont effectués dans des conditions artificielles, sans la présence du patient, et peuvent se montrer insuffisants. Par exemple, l'un des accidents les plus graves en France s'est déroulé au Centre Hospitalier d'Épinal, où la mauvaise maîtrise du logiciel du système de planification des traitements entraîna un surdosage de 20 à 30% chez 24

patients entre 2004 et 2005 [17]. Cinq patients sont depuis décédés et 12 autres souffrent de séquelles graves. Cette erreur ne fut pas décelée au cours des contrôles de prétraitement mis en place. Cet accident a mis en évidence l'importance de la dosimétrie *in vivo*. Un contrôle de dosimétrie *in vivo* (DIV) est effectué par une mesure ou évaluation directe de la dose délivrée [47]. Cette pratique fut adoptée parmi les "Critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe" de l'INCa (Institut National du Cancer)[47] :

Une dosimétrie in vivo est effectuée pour chaque faisceau techniquement mesurable, lors de la première ou de la deuxième séance d'irradiation, ainsi qu'à chacune des modifications du traitement.

Les contrôles d'assurance qualité permettent donc de réduire la probabilité d'une erreur grave, de contrôler les tendances des erreurs systématiques et d'entreprendre des actions correctives en cas d'incident. L'organigramme de la figure 1.7 résume les principales erreurs et principaux contrôles d'assurance qualité à différentes étapes de la préparation du traitement.

1.4 La radiothérapie adaptative

Les procédures et contrôles présentés ci-dessus sont effectués avant le traitement ou au cours des premières séances du traitement. Fréquemment, seul le positionnement est contrôlé au cours des semaines suivantes. Or les incertitudes sont omniprésentes tout le long du traitement, les erreurs et les incidents évoqués peuvent donc arriver à n'importe quelle séance. En fonction de l'importance de la déviation ou de la sévérité de l'incident, ces événements peuvent avoir des conséquences plus ou moins graves sur la dose délivrée à la tumeur et aux tissus sains et, par conséquent, sur la santé du patient. En outre, des modifications surviennent, en particulier lors des changements morphologiques du patient, telles que la prise ou perte de poids, la diminution ou l'augmentation de la tumeur, et autres réactions au traitement par rayons ionisants.

Pour déceler rapidement les erreurs, contrôler ou ajuster le traitement en fonction des obstacles et des évolutions, des études sont réalisées pour la mise en place en routine clinique de la radiothérapie adaptative (ART, *adaptive radiotherapy*), définie [123] comme suit :

[...] un processus de traitement radiologique en boucle fermée où le plan de traitement peut être modifié en utilisant une évaluation systématique des mesures. [Elle] entend améliorer les traitements radiologiques en surveillant systématiquement les variations des traitements et en les incorporant pour ré-optimiser le plan de traitement très tôt au cours des traitements.

Parmi les aspects qui peuvent inciter à l'adaptation d'un traitement, on peut citer[67] :

- Les observations cliniques (ex : effets secondaires)
- Les changements cliniques impliquant des différences de dose significatives (ex : perte de poids)
- Les fluctuations inter-fractions comme le mouvement des organes (ex : prostate)
- La réponse des tissus tumoraux et sains au traitement (toxicité, radiosensibilité et fonctionnalité)

Les techniques de radiothérapie adaptative peuvent être de deux types : en temps réel (*on-line ART*) ou en temps différé (*off-line ART*). [26][63].

1.4.1 On-line ART

Les méthodes dites "en temps réel" (*on-line ART*), abordent les problèmes dus aux erreurs aléatoires, telles que les conséquences du mouvement inter-fractionnel de la prostate sur le volume cible et les organes à risque comme illustré par les Histogrammes Dose-Volume (HDV) du rectum dans la figure 1.8. Les adaptations sont réalisées juste avant le début de la session.

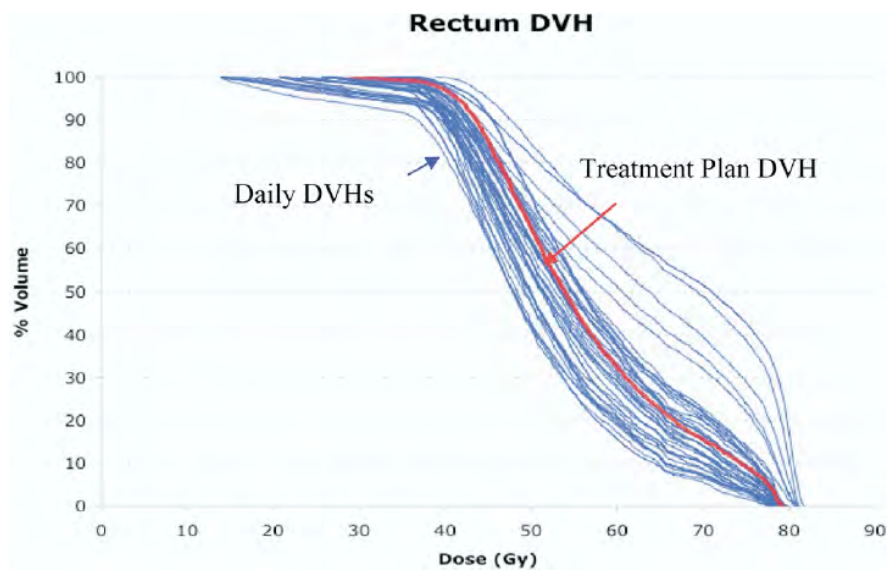


FIGURE 1.8 – Histogramme dose-volume (HDV) du rectum pour 39 séances d'un traitement (en bleu). La ligne rouge représente le HDV calculé selon le CT de planification.[61]

Diverses approches ont été mises en application :

- Définition des marges de traitement adaptées au mouvement individuel du patient (exemple : [123]).

- Création d'une série de plans de traitement, à choisir en fonction de la situation du jour (exemples : [69], [122]).
- Adaptations quotidienne de paramètres du plan, par exemple : optimisation du champ aux conditions du jour et modification de l'intensité ([68], [121]).

Cette méthode bénéficie des développements de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT, *Image Guided Radiotherapy*), notamment en présence d'imageurs de basse et haute énergie sur les appareils de traitement. Mais cela représente aussi un défi important du point de vue technique : développement de systèmes de ré-optimisation en temps réel et d'algorithmes de superposition d'images déformables, pour des actions rapides et efficaces ([66]).

1.4.2 Off-line ART

Les méthodes "différées" (*off-line ART*) permettent de s'adapter aux changements progressifs, comme la réduction du volume de la tumeur, tel dans l'exemple de la figure 1.9, mais aussi la perte de poids et autres changements morphologiques. Les adaptations sont faites entre deux fractions.

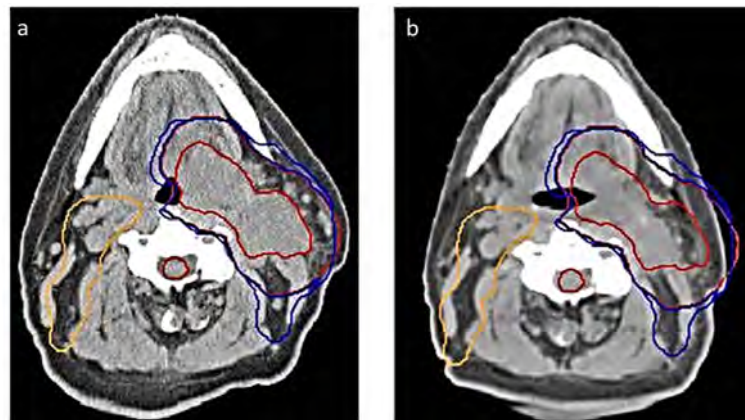


FIGURE 1.9 – Illustration de l'importance de la radiothérapie adaptative : Contours du CTV (Clinical Tumor Volume) et GTV (Gross Tumor Volume) projetés sur (a) une image du CT de préparation et (b) une image du CT effectué trois semaines après le début du traitement. On peut observer une réduction importante du volume de la tumeur, rendant les contours réalisés au cours de la planification obsolètes.[96]

Ici, des niveaux d'action sont définis et un système d'alertes permet de déclencher la modification du plan de traitement si les seuils de tolérance volumétriques ou dosimétriques sont dépassés. Cette modification peut être une re-planification et ré-optimisation du plan à partir d'un nouveau CT ou une superposition et correspondance d'images déformables (exemple : [1]).

L'avantage des méthodes différées est que les actions conséquentes aux observations ne doivent pas être quasi-simultanées au traitement. Des algorithmes existants peuvent donc être utilisés. Cependant, le nombre de modifications qu'il sera possible d'apporter au plan sera minimisé et même réduit à une seule adaptation, car cela représente une charge de travail supplémentaire importante.

Les bénéfices, les limites, la précision et la charge de travail des méthodes ci-dessus dépendent de la technique utilisée [64]. Des solutions commerciales sont déjà proposées, par exemple par RaySearch Laboratories, Varian MS ou Calypso Medical.

Néanmoins, des difficultés surviennent lors de la mise en pratique des techniques : le manque d'automatisation et la charge de travail, les incertitudes vis-à-vis des tolérances et du calcul de dose, la définition de critères d'alerte. Malgré cela, la radiothérapie adaptative est un pas important vers le traitement entièrement individualisé des patients en radio-oncologie, mais aussi vers une meilleure qualité des traitements administrés.

L'ÉTAT-DE-L'ART DE LA DOSIMÉTRIE *in vivo*

La dosimétrie *in vivo* a pour objectifs, premièrement, de détecter par fraction les erreurs, systématiques et aléatoires, graves et mineures, et deuxièmement, d'évaluer et suivre périodiquement les techniques utilisées, les appareils de traitement et la chaîne de traitement en général [48]. Quelle que soit la méthode de dosimétrie *in vivo* utilisée, cette pratique a été largement vantée par les experts [76][112][118] et des recommandations ont été formulées par les organisations françaises[48] et internationales[4][43][53].

2.1 La dosimétrie *in vivo* classique

Les diodes (fig.2.1a) sont le détecteur le plus répandu. Elles sont placées sur la peau du patient à l'entrée et/ou sortie du faisceau. Elles sont composées, par exemple, d'un élément semi-conducteur avec une jonction p-n. Le courant dans cette jonction est proportionnel au débit de dose. Cet élément semi-conducteur est placé dans un capuchon assurant l'équilibre électronique. Les diodes sont ensuite directement reliées à un électromètre. La lecture du résultat se fait en temps réel [43][71].

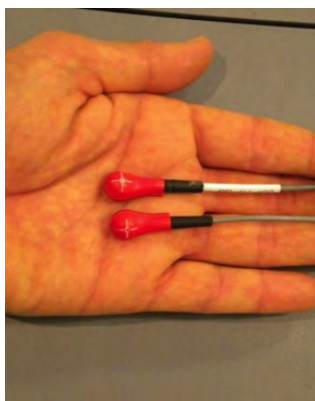
Ce détecteur présente plusieurs avantages (voir tableau 2.1), dont la facilité et l'expérience d'utilisation, sa petite taille, sa sensibilité, sa robustesse, sa fiabilité et son coût. Cependant, les diodes sont sensibles au débit de dose et à l'angle d'incidence [21] et dépendantes de l'énergie, peuvent provoquer un surdosage à la peau et un sous-dosage de la cible [55][71], et ne sont pas "équivalentes eau" (voir tableau 2.1).

Les MOSFETs (Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor) (fig.2.1b) sont des transistors à silicium. Au cours de l'irradiation, des paires électron-trou se forment dans le silicium de dioxyde. Les électrons quittent l'électrode tandis que les trous se déplacent vers la couche de Si/SiO₂. Le changement de la tension de seuil ainsi induit est proportionnel à la dose reçue [11].

Ces détecteurs présentent plusieurs avantages sur les diodes (voir tableau 2.1), dont leur petite taille et le peu de dépendance de l'angle d'incidence. Néanmoins, ils ne sont pas équivalents, ont une durée de vie courte et sont très coûteux [55].

Les TLDs (dosimètres thermoluminescents) (fig.2.1c) sont des détecteurs à lecture différée, composés de fluorure de lithium (LiF). Leur densité est considérée tissu équivalente. Les électrons sont excités au cours de l'irradiation et piégés dans des impuretés délibérément introduites. Lorsque les TLDs sont réchauffés, les électrons retrouvent leur état fondamental en émettant un photon. Cette luminescence est directement proportionnelle à la dose absorbée [59].

Les TLDs requièrent un étalonnage avant chaque utilisation et une lecture par réchauffement immédiatement après la mesure [55], ce qui les rend difficilement utilisables pour tous les patients en routine clinique (voir tableau 2.1).



(a) Diodes [120]



(b) MOSFETs [11]



(c) TLDs [49]

FIGURE 2.1 – Illustrations de détecteurs classiques pour la dosimétrie in vivo.

Outre les détecteurs cités ici, utilisés en routine clinique, d'autres dosimètres sont en cours de développement, tels que les gels dosimétriques, les dosimètres à plastique scintillants [105], les dosimètres à luminescence par simulation optique et d'autres alternatives [56].

Les méthodes de lecture directe, diodes et MOSFETs, présentent un inconvénient majeur dans les conditions de radiothérapie actuelles. Le positionnement compliqué de ces détecteurs sur la peau, systématiquement dans le champ, pour chaque faisceau, les rend difficilement utilisables pour des techniques complexes telles l'IMRT ou l'arthérapie dynamique, où les faisceaux sont très nombreux ou quasi continus. Or l'utilisation de ces techniques pourrait devenir prépondérante dans les centres radio-oncologiques modernes. Le nombre de faisceaux non - "techniquement réalisables" par des détecteurs classiques pourrait donc devenir quasi-majoritaire.

En effet, en France, où la DIV est obligatoire pour tous les faisceaux techniquement réalisables, 87% des centres utilisent les détecteurs classiques - les diodes [70]. Alors, les faisceaux IMRT ne pouvant pas être contrôlés avec des diodes, seuls 68% des centres effectuent des contrôles de dosimétrie *in vivo* pour la totalité des traitements de radiothérapie externe [70].

2.2 La dosimétrie *in vivo* de transit

L'alternative actuelle à la dosimétrie *in vivo* classique est la dosimétrie de transit, qui a recours au système d'imagerie portale électronique avec détecteur au silicium amorphe (EPID, *aSi Electronic Portal Imaging Device*), équipement standard des accélérateurs linéaires modernes (Fig. 2.2). La dosimétrie de transit est alors effectuée en exploitant les images acquises par l'EPID au cours du traitement puis en comparant les résultats à une prédiction. En France, 13% des centres de radiothérapie sont dotés d'un système de dosimétrie de transit [70].



(a) Clinac® iX, Varian [111]



(b) Synergy®, Elekta [28]

FIGURE 2.2 – Illustrations des EPIDs des deux principaux constructeurs.

La dosimétrie de transit ne nécessite ni compétences particulières des manipulateurs, ni temps supplémentaire pour la mise en place d'un dosimètre dans le champ. Il suffit de sortir l'imageur portal pour enregistrer le traitement [95]. De plus, des images intégrées ou continues peuvent être acquises pour la plupart des configurations avec l'EPID, à l'exception de conflits mécaniques du bras et/ou imageur avec la table de traitement ou le patient, y compris les techniques IMRT et VMAT. Les caractéristiques, avantages et inconvénients des différentes méthodes de DIV en comparaison à la dosimétrie de transit sont présentées dans le tableau 2.1.

TABLE 2.1 – *Avantages et inconvénients des dosimètres les plus utilisés pour la dosimétrie in vivo : diodes, MOSFETs, TLDs, comparés aux EPIDs.*[13]

Dosimètre	Avantages	Inconvénients
Diodes	Bonne sensibilité Lecture en temps réel Forte expérience Faible coût	Non équivalent eau Nombreux facteurs correctifs Étalonnage fréquent Dépendance en énergie Réponse hors du champ (OAR) Câbles
MOSFETs	Petit volume sensible Lecture patient en place Fonctionnement sans câble possible Implantable	Durée de vie faible Reproductibilité, Incertitudes
TLDs	Forte expérience Pas de câbles Lecture par laboratoire distant possible Nombreuses formes Équivalents tissus mous (Li)	Lecture différée Laboratoire dédié Fading Utilisation complexe Sur réponse > 1Gy Incertitude de lecture
EPID	Bonne résolution Facilité de mise en place Cartographie 2D numérique Lecture patient en place possible Ne modifie pas la distribution de dose	Risque de collision Non équivalent eau Nombreux facteurs correctifs Étalonnage dosimétrique complexe Faible expérience en dosimétrie in vivo

2.2.1 L'acquisition des images

Les EPIDs actuels ont des surfaces de détection de 30x40cm pour Varian MS et de 41x41cm pour Elekta. Ils sont composés de plusieurs couches [7][92] :

- une couche en cuivre de 1mm

Après avoir traversé le patient, les photons arrivent sur cette couche, qui permet de protéger le système d'imagerie des rayonnements diffusés. Ils interagissent avec le métal par Effet de Compton diffusant des photons et des électrons.

- un écran de phosphore de 0.4mm

Les électrons diffusés réagissent avec le phosphore émettant des photons par luminescence. Ainsi, chaque photon émis à une certaine intensité en un lieu précis dans le phosphore est un indicateur des photons arrivés sur la surface du détecteur

- une matrice de photo-diodes aSi :H de $1.5\mu\text{m}$

Chaque pixel de la matrice (ex : 1024x768 pixels pour un AS1000 de Varian MS) comporte une diode, qui transforme les photons issus de la couche de phosphore en charge et accumule cette charge jusqu'à la lecture. A cet effet, chaque diode est reliée à un transistor TFT (*thin-film transistor* ou transistor en couches minces).

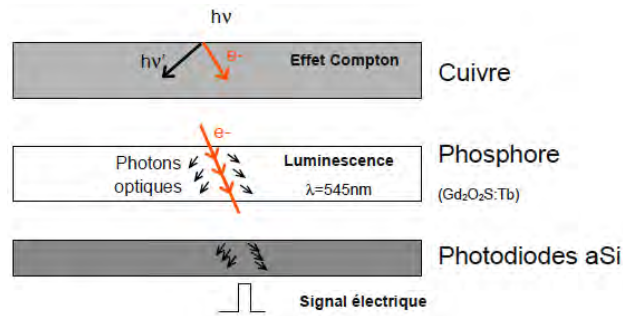


FIGURE 2.3 – Illustration schématique des couches de l'EPID [13]

La lecture du signal se fait ligne par ligne : une tension est appliquée aux transistors d'une ligne et les charges stockées quittent les diodes. Une image - appelée "frame" - se forme lorsque toutes les lignes ont été lues. Deux modes d'acquisition des images de l'EPID sont utilisés pour la DIV, en fonction de la technique utilisée, comme décrit dans le tableau 2.2. En **mode "intégré"**, les frames enregistrées pendant l'acquisition sont assemblées pour obtenir une seule image finale. En **mode "continu"**, ("ciné" ou "movie" selon le constructeur), le résultat est un film, donc une succession d'images représentant l'évolution du traitement. Le nombre de frames par image et la vitesse d'acquisition des frames sont prédéfinies par l'utilisateur. Sur un accélérateur de Varian MS, par défaut une image est composée de 8 frames et la vitesse d'acquisition est de 8 frames par seconde.

TABLE 2.2 – Paramètres des modes d'acquisitions des images EPID propres à chaque technique.

	3D CRT	IMRT	VMAT
Etalonnage de l'EPID	Dose (CU)		Aucun
Mode d'acquisition	Intégré (Σ frames par faisceau = une image)		Ciné (8 frames = une image)
Vitesse d'acquisition (frames/s)	4 à 10		8 par défaut
Débit de dose nominal (UM/min)	Variable	400	600

2.2.2 Les algorithmes de dosimétrie *in vivo* de transit

Il existe plusieurs méthodes de DIV de transit. La méthode dite "de prédiction" consiste en une comparaison entre l'image prédite à partir du plan de traitement et celle obtenue par l'EPID au cours du traitement, ou alternativement une comparaison entre la fluence prédite et celle obtenue sur l'EPID. La méthode dite "de rétroprojection" [37] [88] [114] [115] détermine la dose dans le patient à partir de l'image du traitement et des informations du plan et du CT du patient. Cette dose calculée est comparée à la dose prédite par le système de planification.

Par exemple, l'algorithme de rétroprojection développé et utilisé en interne à l'Institut du Cancer des Pays-Bas (*Nederlands Kanker Instituut*) reconstruit la distribution de dose en 3D[115] à partir des images acquises par l'EPID (en mode intégré ou en mode ciné pour 3frames/s), des informations du plan et du CT du patient. Cette distribution de dose est comparée à la distribution de dose planifiée. Les résultats sont contrôlés pour la surface recevant au moins 50% de la dose, sous forme d'une évaluation Gamma 3D. Les plans sont contrôlés au cours de trois séances consécutives de la première semaine. D'après les publications récentes [77] [78], pour un critère gamma de 3%/3mm, 20% des plans requièrent une intervention et seuls 0.3% déviations observées sont considérées pertinentes cliniquement. Le succès de cette pratique est accru par l'automatisation du processus[82] : les images sont acquises, transmises et comparées sans l'intervention d'un tiers. Des messages alertent l'utilisateur de tout dépassement des tolérances. Parmi les déviations relevées, il y a les changements anatomiques du patient, les erreurs d'administration et planification, et les fausses alertes dues aux limites de la méthode.

De même, l'algorithme développé à l'Institut de Physique de l'*Università Cattolica del Sacro Cuore* détermine le rapport entre la dose calculée par le TPS et la dose déterminée à partir de l'image acquise par l'EPID, pour des régions d'intérêt de 4x4mm sur l'axe [30] [33] [89]. Selon les dernières publications, 10% des sessions contrôlées étaient hors tolérance. 70% des déviations étaient dues à des erreurs techniques (administration du traitement, planification), 20% à des changements morphologiques et 10% à des limites de la méthode [32].

Enfin, le Service de Physique Médicale de l'Institut Curie utilise le logiciel de DIV EPIgray® . Co-développé avec l'entreprise DOSIsoft S.A., ce logiciel s'appuie aussi sur un algorithme par rétroprojection [37]. Le formalisme d'EPIgray®, issu des travaux de thèses précédentes ([10] [13]), reconstruit à partir des images de l'EPID la dose reçue en un ou des points d'intérêt choisis par l'utilisateur. Récemment, une version a été lancée donnant la possibilité de calculer la dose de jusqu'à 50 points placés de manière automatique dans le volume cible, permettant ainsi de calculer un écart de dose moyen sur un nombre statistiquement significatif de points. Une fois

appliquée de manière systématique en clinique, cette démarche rapprochera le calcul, jusqu'ici limité à quelques points choisis, d'un calcul de dose tri-dimensionnel.

Les différentes techniques de DIV de transit citées ci-dessus répondent finalement toutes aux mêmes exigences légales et fournissent des réponses à la question principale : "Est-ce que j'administre au patient la dose prévue, dans les limites des tolérances fixées ?".

2.3 Le logiciel de dosimétrie *in vivo* EPIgray®

Le logiciel EPIgray® permet de calculer la dose délivrée en des points d'intérêt dans le patient, définis par l'utilisateur, à partir du signal acquis par l'EPID au cours du traitement. Le formalisme de base permet de retrouver simplement la dose en des points sur l'axe, en appliquant au signal sur l'EPID une série de facteurs déterminés empiriquement sur un fantôme de densité équivalente eau ou avec une cuve à eau ("*in aqua*"). Les résultats des mesures *in aqua* des différents facteurs sont répertoriés dans une bibliothèque de données de base. Ce formalisme est complété pour les champs complexes par un algorithme basé sur la méthode de Clarkson-Cunningham.

2.3.1 Le formalisme de base

Les étapes du formalisme de base [37] sont présentées dans la figure 2.4.

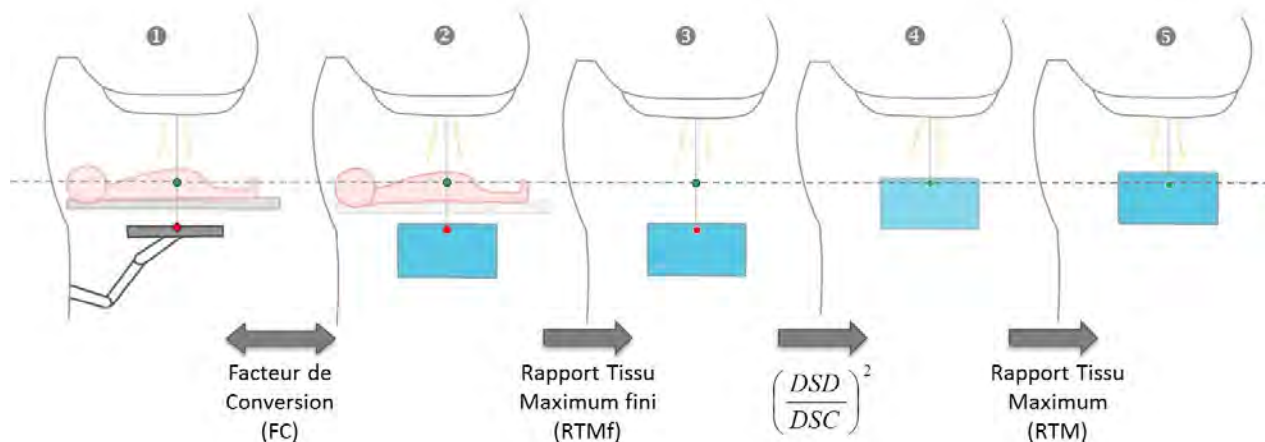


FIGURE 2.4 – Illustration des étapes formalisme de base d'EPIgray®, tel que décrit dans [10]

1. Le facteur de conversion (FC) attribue au signal enregistré par l'EPID une valeur en dose. La bibliothèque de ces facteurs a été préalablement constituée en confrontant les valeurs de

l'EPID à la valeur d'une chambre d'ionisation dans les mêmes conditions.

Ainsi, pour une épaisseur de fantôme t et une taille de champ f , à une distance source détecteur DSD , le facteur de conversion est donné par :

$$FC(t, f, DSD) = \frac{S_{aSi}(t = 0, f = 100mm, DSD)}{S_{aSi}(t, f, DSD)} \cdot \frac{D_{CI,eau}(t, f, DSD)}{D_{CI,eau}(t = 0, f = 100mm, DSD)} \quad (2.1)$$

où $S_{aSi}(t, f, DSD)$ le signal relevé par l'EPID et $D_{CI,eau}(t, f, DSD)$ la dose mesurée à la chambre d'ionisation.

2. Le Rapport Tissu Maximum fini (RTMf) permet de s'affranchir de l'influence de l'épaisseur du patient sur la mesure de dose. Ces rapports sont calculés à partir de mesures à la chambre d'ionisation pour plusieurs épaisseurs de fantôme (tel décrit dans la section 2.3.3 et le tableau 2.3).

Pour une combinaison donnée, une épaisseur de fantôme t , une distance surface du fantôme au détecteur z_t variable et une taille de champ f , le RTMf vaut donc :

$$RTMf(t, f, z_t) = \frac{D_{CI,eau}(t, f, z_t)}{D_{CI,eau}(t = 0, f)} \quad (2.2)$$

où $D_{CI,eau}(t, f, DSD)$ la dose mesurée à la chambre d'ionisation.

3. La loi de l'inverse carré de la distance permet de calculer la dose au niveau du détecteur en dose à la même profondeur (maximum du rendement en profondeur) dans le patient.

4. Le Rapport Tissu Maximum permet enfin de retrouver la dose à la profondeur d'eau équivalente à celle du traitement. Ces valeurs sont aussi enregistrées dans la bibliothèque d'EPIgray®.

Finalement, la dose sur l'axe du faisceau, pour un champ carré, à la profondeur du point d'intérêt z_{calc} et à une distance de la source DSC, sera donc obtenue à partir de la formule suivante :

$$D(t, f, z_{calc}) = S_{aSi} \cdot FC(t, f, z_t) \cdot \frac{1}{RTMf(t, f, z_t)} \cdot \left(\frac{DSD}{DSC}\right)^2 \cdot RTM(z_{calc}) \quad (2.3)$$

La différence relative entre la dose calculée par le TPS $D_{TPS}(b, p, s)$ et la dose déterminée à partir du signal EPID par EPIgray® $D_{EPI}(b, p, s)$ pour chaque faisceau b , par point d'intérêt p , par séance contrôlée s est alors :

$$Diff(b, p, s)_{ctl} = \frac{D_{EPI}(b, p, s)_{ctl} - D_{TPS}(b, p, s)}{D_{TPS}(b, p, s)} [\%] \quad (2.4)$$

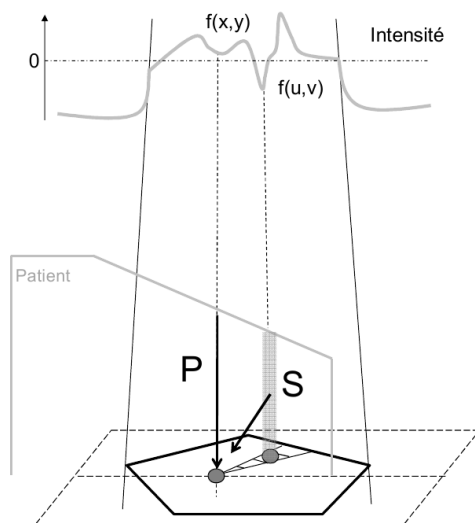


FIGURE 2.5 – Illustration de la contribution du primaire (P) et d'un segment du diffusé (S) sur la dose en un point [14]

2.3.2 La méthode de Clarkson-Cunningham

Le cas de figure ci-dessus n'est néanmoins pas représentatif de la complexité d'un faisceau d'une technique récente, telle l'IMRT ou la VMAT. Dans le cas de ces techniques, les champs peuvent prendre des formes très aléatoires, sur l'axe et hors axe, etc. La méthode de Clarkson-Cunningham de séparation primaire/diffusé et décomposition élémentaire du champ a été introduite afin de prendre en compte d'une part la modulation complexe et d'autre part l'anatomie du patient en dehors de l'axe [13]. Cette méthode assume que la dose totale en un point est donnée par la somme des contributions du faisceau primaire P et du rayonnement diffusé S .

La part du diffusé est proportionnelle au primaire. Elle est calculée en réalisant un double découpage, radial et angulaire, selon la méthode de Clarkson. Le champ est alors décomposé en secteurs de faisceaux circulaires à partir du point d'intérêt [91], tel illustré dans la figure 2.5. Les secteurs sont pondérés par une matrice d'intensité, représentant la modulation d'intensité du faisceau. Les facteurs du formalisme décrits précédemment sont alors calculés en appliquant cette séparation. Enfin, des fonctions de diffusion sont calculées pour les différents facteurs, afin de prendre en compte le cas d'une irradiation de l'EPID en dehors des contours du patient [13].

2.3.3 La base de données mesurées *in aqua* d'EPIgray®

Le formalisme d'EPIgray®, décrit précédemment se base sur des données de base, résultats de mesures *in aqua*. Ces données sont demandées à l'utilisateur lors de l'installation du logiciel,

TABLE 2.3 – Mesures pour la constitution d'une bibliothèque EPIgray®.

		Matériel	DSD (mm)	Angle de bras	Epaisseurs fantôme (mm)	DSP	Champs (mm)	UMs	Temps
RTMfs	Mesures sur Chambre	Chambre d'ionisation Support pour la plaque à chambre d'ionisation Electromètre Cuve à eau sans pattes	1500	0°	0, 50, 100, 150, 200, 300,400	3 par épaisseur	40, 80, 100, 150, 200	100 par champs	3h par énergie
Facteurs de Conversion	Mesures sur Chambre	Chambre d'ionisation Support pour la plaque à chambre d'ionisation Electromètre Cuve à eau sans pattes	1500	0°	0, 50, 100, 150, 200, 300,400	mi-épaisseur	40, 80, 100, 150, 200	100 par champs	1h30 par énergie
	Mesures sur EPID	EPID calibré en dose Cuve à eau sans pattes	1500	0°	0, 50, 100, 150, 200, 300,400	mi-épaisseur	40, 80, 100, 150, 200 par champs	UMs	1h30 par énergie
FC hors champs	Mesures sur EPID	EPID calibré en dose Cuve à eau sans pattes ou Fantôme 20cm, scanné!	1500	0°	200	mi-épaisseur	40, 80, 100, 150, 200	100 par champs	15 min
Non-linéarité de la réponse de l'EPID pour les faibles Ums	Mesures sur EPID	EPID calibré en dose	1500	0°	0		100	10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 200, 300, 500	15 min
Loi inverse carré	Mesures sur EPID	EPID calibré en dose	1500 et 1000	0°	0		couvrant l'EPID à DSD 1500mm	100	15 min
Transmission table	Mesures sur EPID	EPID calibré en dose	1500 et 1000	0°, 270°	0		100	100	15 min

pour chaque énergie de l'accélérateur, et incluent des images d'étalonnage de l'imageur portal, spécifiques à chaque EPID, et des mesures à la chambre d'ionisation et à l'imageur portal, spécifiques au faisceau de l'accélérateur, comme illustré dans la figure 2.6. Par exemple, à l'Institut Curie, les mesures sur le dernier accélérateur, un TrueBeam™ de Varian MS, ont été faites dans les conditions décrites dans le tableau 2.3.

La première série de mesures est effectuée à la chambre d'ionisation, positionnée à la même distance que l'imageur portal durant le traitement. Le détecteur est placé au maximum du ren-

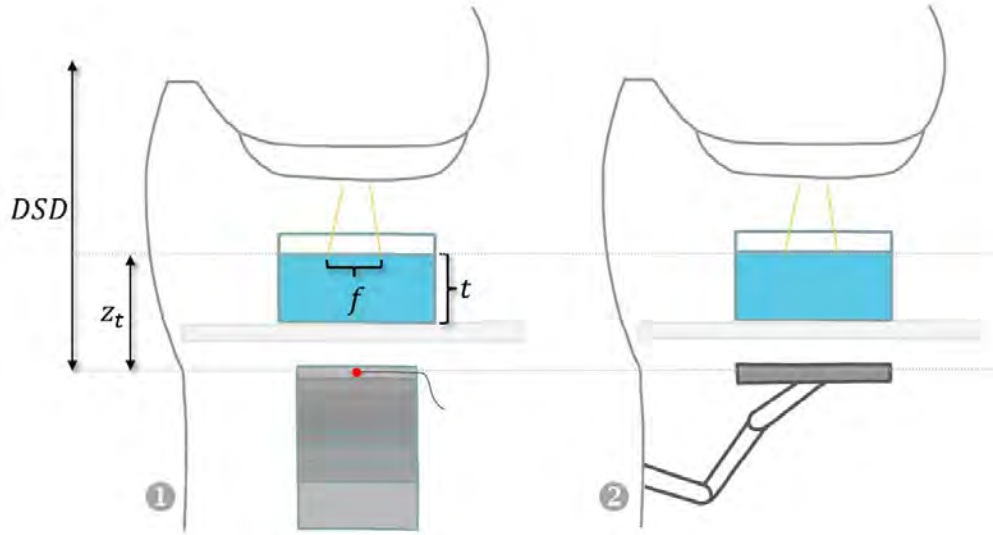


FIGURE 2.6 – Schéma des mesures de base : 1. à la chambre d'ionisation et 2. à l'EPID

dement en profondeur, dans l'eau ou un matériel équivalent. Une cuve à eau, ou un matériel de densité équivalente à l'eau, est placée sur la table de traitement. Pour chaque énergie, une série de mesures est réalisée en faisant varier : l'épaisseur du "patient" (t), la position du "patient" vis-à-vis du détecteur (z_t) et la taille du champ carré (f).

Un RTMf est alors calculé en divisant une valeur mesurée à épaisseur/position/taille de champ donnés par la valeur mesurée sans matériel diffusant dans le faisceau ("à feu nu") pour la même taille de champ (voir [eq. 2.2](#)). Les RTMfs sont ensuite modélisés en construisant une courbe des RTMfs en fonction de z_t pour chaque combinaison énergie-épaisseur-taille de champ à partir de la formule :

$$RTMf(t, f, z_t) = a \cdot \ln(z_t) + b \quad (2.5)$$

Ces variables a et b sont alors rentrées dans la bibliothèque [\[13\]](#).

La deuxième série de mesures est effectuée avec l'imageur portal, calibré en dose dans le cas des accélérateurs de Varian MS. Encore une fois, pour chaque énergie, les mesures sont réalisées en faisant varier les mêmes paramètres : épaisseur du "patient", position du "patient" et la taille du champ carré.

À partir des résultats obtenus, les FCs sont calculés en faisant un rapport entre les valeurs mesurées à la chambre d'ionisation, normalisées, et les valeurs mesurées dans les mêmes conditions à l'EPID, normalisées (voir [eq. 2.1](#)). Ces valeurs sont directement rentrées dans la bibliothèque.

2.3.4 La définition des tolérances de dosimétrie *in vivo*

Comme pour tout contrôle d'assurance qualité, des seuils d'alerte doivent être déterminés. Pour cela, les capacités du système de DIV sont étudiées, et les tolérances sont basées tant sur les incertitudes de la méthode de calcul de la dose [14] que sur les incertitudes de la chaîne de traitement [22], propres au centre de radiothérapie, le système de planification et les appareils d'administration du traitement, etc.

Dans un premier temps, la précision de l'algorithme de reconstruction a été déterminée. A cette fin, des configurations semblables aux cas cliniques ont été irradiées et les résultats ont été enregistrés à l'aide de l'EPID et d'une chambre d'ionisation calibrée en dose. Les différences entre la dose calculée par l'algorithme et la dose lue par la chambre d'ionisation ont été calculées : $\Delta = (D_{calc}/D_{CI}) - 1$ [%]. L'incertitude de la méthode est alors déterminée par l'écart-type des différences Δ .

L'incertitude de la méthode ainsi obtenue à l'Institut Curie est de [14][22] :

$$\sigma_{méthode} = 2.7\% \quad (2.6)$$

Ensuite, les incertitudes statistiques liées à la pratique clinique et propres à chaque centre doivent être prises en compte : les variabilités de la machine, le positionnement du patient, le contourage, etc. pour un échantillon important et varié de patients. Les écarts types de différences de dose par faisceau ont été calculés. L'incertitude en situation clinique $\sigma_{clinique}$ a alors été déterminée de manière à inclure 95% des écarts.

Enfin, l'incertitude globale est égale à :

$$\sigma_{processus} = \sqrt{\sigma_{méthode}^2 + \frac{\sigma_{clinique}^2}{\sqrt{n}}} \quad (2.7)$$

où n est le nombre de séances contrôlées.

La tolérance globale de la DIV est alors définie par :

$$T = 2 * \sigma_{processus} \quad (2.8)$$

Ainsi, à l'Institut Curie, plusieurs courbes de tolérances en fonction du nombre de séances ont été obtenues pour différentes localisations, comme on le voit dans la figure 2.7[14][22]. Ces

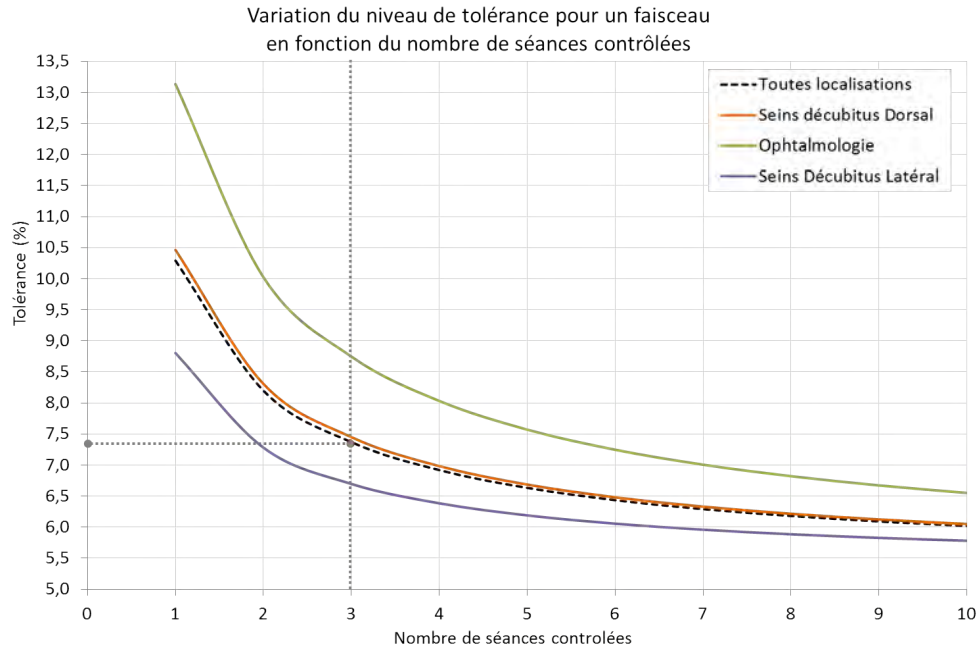


FIGURE 2.7 – Graphique des tolérances calculées en fonction du nombre de fraction contrôlées n . [22]

seuils de tolérance sont propres à l’Institut Curie et caractérisés par les spécificités de ce centre, telles les erreurs systématiques et les localisations traitées par des techniques particulières. Un nombre croissant de séances de vérification augmente la certitude dans les résultats obtenus pour un plan donné. Pour un nombre de séances contrôlées infini, l’incertitude totale sera égale à l’incertitude de la méthode. La marge de tolérance d’erreurs est donc réduite en fonction du nombre de séances contrôlées. Afin de trouver un compromis entre le nombre de séances analysées et les tolérances admises, le nombre de fractions contrôlées a été fixé à trois. La tolérance par défaut est alors de 7,4%, tandis que les niveaux de tolérance par site évoluent dans une fourchette de 6,5% à 10,5%.

2.3.5 L’utilisation d’EPIgray® en routine clinique à l’Institut Curie

Le logiciel EPIgray® est utilisé en routine clinique à L’Institut Curie depuis 2012. Le Département de Radiothérapie de l’Institut Curie est équipé de cinq linacs de Varian MS, d’énergies variables (4MV, 6MV, 10MV, 15MV, 20MV), dotés d’EPIDs de générations et résolutions différentes (voir tableau 6.1). Les imageurs portaux sont étalonnés en dose, en suivant les procédures du constructeur. L’étalonnage est contrôlé de manière hebdomadaire et un nouvel étalonnage est effectuée lorsque la différence de réponse à la dose est supérieure à 2%.

Les techniques de traitement comprennent la 3D-CRT, l’IMRT dynamique, et la technique VMAT

de Varian MS, RapidArc®. Les traitements sont planifiés sur le TPS Eclipse v.10, de Varian MS, par l'algorithme de calcul AAA (*Anisotropic Analytical Algorithm*).

Suite à la planification du traitement, le physicien exporte le plan vers EPIgray® et programme des images en dose intégrée pour tous les faisceaux statiques (3D CRT, IMRT) et des images en mode continu ou "ciné" pour tous les faisceaux rotationnels.

Le contrôle qualité prétraitement des plans de traitements complexes, IMRT et VMAT, est effectué sur l'EPID, via le système Portal Dosimetry de Varian MS, et/ou sur une matrice bidimensionnelle de chambres d'ionisations, MatriXX de l'entreprise IBA. Les deux contrôles permettent une vérification de la distribution et du niveau de dose administré.

Dans le cas des traitements conventionnels, le positionnement du patient est validé grâce à l'imageur de basse énergie (kV) ou en absence de celui-ci l'imageur de haute énergie (MV), au cours d'une séance réservée. Dans le cas des traitements IMRT, le positionnement du patient est vérifié au cours des trois premières fractions du traitement, puis hebdomadairement. Dans le cas des traitements VMAT, le positionnement est vérifié quotidiennement.

À cause de limitations dans la programmation des images et afin d'obtenir une dose dans les conditions de traitement authentiques, le choix a été fait de procéder aux contrôles de DIV non pas dès la première séance, mais au cours des fractions suivant celle(s) où des images de positionnement sont prises (à l'exception des plans VMAT). Jusqu'en décembre 2014, tous les plans étaient contrôlés au minimum pendant 3 séances, sauf cas exceptionnels, puis le dossier était clôturé. Depuis décembre 2014, les plans sont contrôlés pendant au minimum une séance. Si ce contrôle est dans les tolérances, le dossier est validé, mais si le contrôle est hors tolérances, de nouvelles images de DIV sont programmées pour la séance suivante.

Les manipulatrices exportent manuellement les images en dose intégrée. Le contrôle en mode ciné ne pouvant être exporté rapidement dû à la quantité d'images qu'il représente, les images en mode ciné sont importées par le physicien lors de l'analyse.

Par fraction contrôlée, EPIgray® détermine la dose par faisceau et par point d'intérêt, ainsi que la dose totale par plan et par point d'intérêt. Dans notre centre, les points d'intérêt sont créés lors de la planification du traitement et ne sont pas explicitement destinés à la DIV. La majorité de ces points sont soit des points de prescription ICRU, dans le cas de la 3D CRT, soit l'isocentre (ou plusieurs isocentres si plusieurs plans), dans le cas de traitements complexes. Des points

TABLE 2.4 – Causes identifiées d'éventuels dépassement des tolérances fixées, leurs origines et actions à entreprendre en conséquence

Type de problème	Origine	Solution
Changements anatomiques ou mise en place du patient	• Variations anatomiques (poids, œdème, gaz, etc. ...) • Objet dans le faisceau • Erreur de positionnement	Vérifier DSP, épaisseur et éventuellement replanifier avec nouvelles données CT
Plan de traitement et choix des points de dosimétrie <i>in vivo</i>	• Point dans une zone de gradient de dose • Point dans région de bas niveau de dose • Point proche de la région de "tongue and groove" • Point proche d'une interface hétérogène	Exploiter les points automatiquement placés. Trouver un nouveau point et recalculer la dose transit
Linac et EPID	Acquisition interrompue avant la fin de l'acquisition	Replanifier des acquisitions de DIV
	Erreur de positionnement de l'EPID	Calibrer le positionnement mécanique de l'EPID et replanifier des acquisitions de DIV
	Dérive de l'étalonnage de l'EPID en dose ou du rendement de la machine de traitement	Réétalonner l'EPID et vérifier la calibration de la machine

supplémentaires peuvent être créés, points de référence ou dosimétrie *in vivo*, si nécessaire.

Suite au calcul d'EPIgray®, le physicien contrôle les différences de dose obtenues. De plus, il procède à une analyse poussée des plans / faisceaux pour lesquels la différence entre dose prédite et dose calculée dépasse les tolérances fixées. Ces analyses peuvent inclure la vérification du positionnement du patient, de la stabilité de la dose délivrée ("TOP" du jour), de la stabilité du signal de l'EPID, la durée de l'exposition de l'EPID (dans le cas d'une interruption du faisceau, l'EPID arrête l'acquisition et ne reprend pas lorsque le faisceau est relancé). Dans certains cas, de les erreurs dosimétriques, techniques ou médicales, ont été exclues

L'organigramme de la figure 2.8 illustre le processus de travail avec EPIgray®, sur l'exemple des plans IMRT. Suite à l'expérience du centre, des causes d'échec des contrôles de DIV ont été identifiées, ainsi que leurs origines et les actions à entreprendre en conséquence, présentées dans le tableau 2.4.

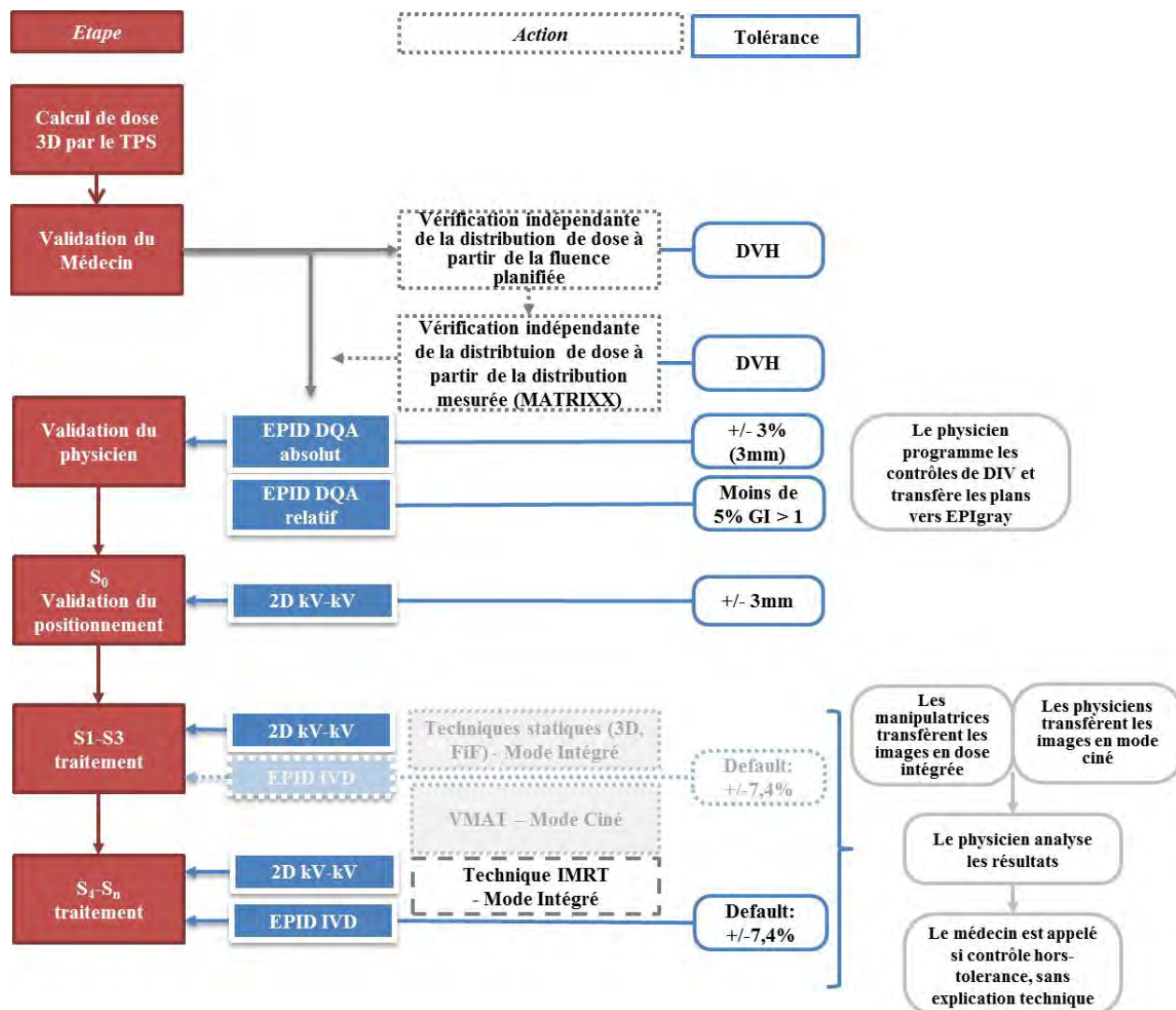


FIGURE 2.8 – Organigramme du processus de travail avec EPIgray® en routine clinique, ici notamment pour l'IMRT.

PROBLÉMATIQUES

La dosimétrie *in vivo* est un des jalons de la radiothérapie moderne, fortement recommandée par les instances de sûreté et même obligatoire dans un nombre de pays européens, dont la France. Ce suivi dosimétrique permet, d'une part, le contrôle de la sécurité du patient et d'autre part, l'évaluation et le suivi des techniques et de l'équipement de traitement. Sous cet aspect, la dosimétrie de transit par l'EPID, équipement standard des accélérateurs linéaires modernes, constitue une alternative efficace à la dosimétrie classique.

Le système de DIV de transit EPIgray®, présenté dans la partie 1, a été co-développé à l'Institut Curie avec la société DOSIsoft S.A. au cours de travaux précédents. Un formalisme de détermination de la dose délivrée à partir des images acquises par l'EPID a été élaboré[10], se basant sur une bibliothèque de mesures *in aqua* sur l'axe de traitement. La méthode a ensuite été consolidée pour répondre à la problématique des plans complexes, pour les champs asymétriques comme les champs IMRT, tant pour les points sur l'axe que hors-axe[13]. Les capacités de l'algorithme ont été testées sur des fantômes, pour des configurations reflétant les difficultés des plans de traitement [14]. Les limites du logiciel ont été quantifiées et les tolérances de la méthode ont été établies.

EPIgray® a été lancé en routine clinique à l'Institut Curie en 2012, pour tous les faisceaux 3D-CRT et IMRT. Depuis, plus de 6500 plans de plus de 4200 patients ont été contrôlés. Les tolérances par défaut, par localisation et par technique ont été déterminées d'après les premières données statistiques des valeurs cliniques obtenues. Au cours des séances consécutives contrôlées, des erreurs aléatoires et certaines erreurs graves ont pu être repérées : objets dans faisceau, plan inadapté à cause de changements morphologiques, positionnement erroné, gaz importants, etc.

Mais au-delà des trois premières séances, ni les contrôles de DIV en début de traitement ni les contrôles de positionnement réalisés pendant le traitement ne seront capables de déceler les évolutions survenues au cours des semaines ou les erreurs grossières, humaines ou matérielles, pouvant entraîner des conséquences importantes sur la dosimétrie du patient. Or ces informations pourraient être utilisées pour corriger et adapter le traitement en cours, afin de le rendre plus efficace tout en rattrapant à temps les erreurs éventuelles. Dans cet objectif, nous avons étudié la potentialité d'EPIgray® pour la radiothérapie adaptative.

Le logiciel EPIgray® offre des perspectives prometteuses pour un suivi dosimétrique quotidien ou périodique du traitement : l'acquisition d'images par l'EPID ne demande aucun temps supplémentaire sur la séance de traitement, ni d'efforts ou formations particuliers des manipulateurs, et les images obtenues peuvent révéler de nombreuses informations à exploiter pour l'adaptation du plan. Néanmoins, pour pouvoir utiliser EPIgray® pour l'ART (Radiothérapie Adaptative), il faut se confronter aux mêmes problèmes que les autres systèmes de *off-line* ART : minimiser les sources d'erreurs en amont du contrôle pour définir avec précision le niveau de référence des déviations observées au cours des traitements, déterminer les causes assignables, les actions à entreprendre, et les seuils d'action en cas de déviation, et enfin automatiser et faciliter l'analyse de la quantité importante de nouveaux contrôles.

Dans la partie 2 de ce travail, deux problématiques préparatoires ont été abordées : réduire les erreurs systématiques perturbatrices en introduisant une bibliothèque standard (Chapitre 4) et évaluer la DIV de transit pour la technique VMAT (Chapitre 5), nouvelle technique intégrée dans EPIgray® :

La bibliothèque de données mesurées par l'utilisateur est la base du formalisme d'EPIgray® et toute erreur expérimentale induit une erreur systématique sur le contrôle, faussant la précision des calculs d'EPIgray® et par conséquent la précision de contrôles d'ART éventuels. Une bibliothèque EPIgray® standard (*Golden Standard*) a donc été élaborée, permettant d'automatiser l'installation d'EPIgray® en calculant les données de base en fonction des paramètres techniques des faisceaux analysés. La bibliothèque standard a été évaluée en comparaison à des bibliothèques de données empiriques et testée sur des faisceaux d'accélérateurs de Varian MS et Elekta.

D'autre part, les techniques complexes, dont la VMAT, bénéficieraient particulièrement d'un suivi dosimétrique et d'adaptations au cours du traitement. Cependant, la haute précision exigée par cette technique demande aussi la détermination très précise du niveau de référence

et des seuils d'actions. Suite aux développements d'EPIgray® pour la VMAT, cette technique a donc fait l'objet d'une évaluation approfondie, afin de déterminer les capacités et les limites du système et la validité des tolérances pour les plans rotationnels.

Dans la troisième partie, des études ont été menées sur les résultats des contrôles de dosimétrie *in vivo*, afin d'évaluer le système tel qu'il est utilisé en routine clinique, de repérer les difficultés et les pistes de développement pour une évolution du logiciel EPIgray® vers l'ART.

Ainsi, une analyse des résultats des contrôles de DIV sur deux ans a été menée [Chapitre 6] pour déterminer les tendances des données de dosimétrie *in vivo* par technique et par appareil. De plus, une analyse par localisation a été effectuée sur un échantillon de 6 mois, permettant ainsi de vérifier la conformité des résultats de la DIV aux tolérances existantes. Ces études permettent d'évaluer les résultats dans le contexte de l'appareil ou de la technique et de déterminer les aspects pouvant mettre un frein à l'utilisation d'EPIgray® en tant qu'outil d'ART.

Puis, des études de faisabilité d'un suivi régulier de plans de traitement dans le but d'une radiothérapie adaptative ont été effectuées (Chapitre 7) : sur une série de plans 3D-CRT de la localisation mammaire, une série de plans IMRT de la localisation prostate et une série de plans VMAT de plusieurs localisations. Ainsi, la possibilité, l'efficacité et l'intérêt d'un suivi quotidien ou périodique avec les logiciel EPIgray® ont été étudiés.

Enfin, dans une quatrième partie, des problématiques soulevées au cours des chapitres précédents ont été étudiées dans le but de proposer des solutions concrètes pour une mise en route éventuelle de la radiothérapie adaptative.

Tout d'abord, les contrôles de DIV de plans conformationnels des seins ont été analysés pour déterminer les causes des différences observées entre les résultats des différentes techniques de traitement (Chapitre 8). Au cours de cette étude, les différences de doses ont été confrontés aux particularités des plans et de l'administration de traitement, telles les techniques de positionnement et les erreurs de positionnement observées. Ainsi les bases pour une automatisation de l'analyse des contrôles de DIV ont été posées, menant éventuellement vers une automatisation de l'analyse de contrôles quotidiens d'ART.

Ensuite, les plans des techniques IMRT et VMAT ont fait l'objet d'une étude de cause racine (Chapitre 9), afin d'assister l'utilisateur dans l'analyse des champs complexes, en absence de repérages visuels. Les corrélations entre les paramètres des plans et les différences de dose ont

été examinées dans le but de déterminer les causes des décalages, les actions à entreprendre, et éventuellement de développer des outils pour une analyse automatisée.

PARTIE 2

ÉVOLUTIONS ET ÉVALUATIONS DE LA MÉTHODE

*L'homme et sa sécurité doivent
constituer la première
préoccupation de toute aventure
technologique.*

A. Einstein

Le logiciel de dosimétrie in vivo EPIgray® permet donc de reconstruire la dose en des points d'intérêt du milieu à partir d'images portales enregistrées durant le traitement. Cette méthode possède un avantage majeur par rapport au dosimètre de référence, la diode : la possibilité de contrôler facilement un nombre important de faisceaux, simples et complexes, tel dans le cas de plans IMRT.

Cependant, le calcul est basé sur une bibliothèque de données expérimentales, comme décrit dans la section 2.3.3. Toute erreur de mesure peut éventuellement engendrer des erreurs systématiques lors des calculs de dose. De plus, les mesures demandées pour la création de la bibliothèque du logiciel sont exigeantes et chronophages pour l'utilisateur. Dans un premier temps, nous avons donc étudié la possibilité de supprimer ces mesures, afin de minimiser les erreurs expérimentales pour un calcul plus précis et de réduire la durée de la recette pour l'utilisateur, en évaluant la faisabilité d'une bibliothèque standardisée, ou de "Golden Data".

D'autre part, la technique VMAT a été développée et popularisée au cours des dernières années. Cette technique complexe exige une haute précision du TPS et de l'appareil de traitement. Il est donc d'autant plus important de suivre ces plans par dosimétrie in vivo, et radiothérapie adaptative. La technique étant innovante, des adaptations ont été effectuées dans le logiciel EPIgray®. Ces ajustements concernent notamment le mode ciné, la rotation du bras et autres variables mécaniques. Afin d'utiliser cette modalité de DIV en routine clinique et éventuellement en radiothérapie adaptative, une série de tests a été menée pour confirmer les tolérances mises en places précédemment, évaluer et valider les résultats de la nouvelle méthode.

VERS UNE BIBLIOTHÈQUE DE DONNÉES STANDARDISÉE

La première étape de la mise en place d'EPIgray®, la constitution d'une bibliothèque de valeurs mesurées, représente près de 8h de mesures par énergie et implique un risque important d'erreurs de mesures, créant une incertitude dès la base du système. Grâce à la standardisation des EPIDs et linacs [107], et afin de pouvoir proposer un produit prêt à l'emploi, une base de données standard, dites "*Golden Data*", a été développée et testée.

Cette preuve de concept a été réalisée en plusieurs étapes, détaillées au cours de ce chapitre :

Étape 1 : La constitution de la base données à partir des données mesurées à la disposition de DOSIsoft S.A.

Étape 2 : Le choix d'une fonction de standardisation à partir des courbes de données mesurées.

Étape 3 : La correction de la base de données et le choix de la technique de suppression des valeurs aberrantes.

Étape 4 : La suppression de valeurs aberrantes par itération, suite au calcul des Golden Data.

Étape 5 : Les tests de faisabilité sur des plans de traitement.

À chacune de ces étapes correspond un programme informatique écrit soit en langage *Visual Basic* dans l'environnement Visual Basic for Applications de Microsoft Excel (voir les organigrammes A.1 et A.2 dans les Annexes A), soit en langage MATLAB dans l'environnement MATLAB®, The MathWorks Inc., version R2015a (voir les organigrammes A.3, A.4, A.5 et A.6 dans les Annexes A).

4.1 Les bases de données de DOSIsoft

4.1.1 Étape 1 : La constitution des bases de données :

Jusqu'ici chaque utilisateur d'EPIgray® a réalisé les mesures de base pour toutes les énergies de ses accélérateurs, tel que présenté dans la section 2.3.3, et a soumis les résultats à DOSIsoft S.A. pour la construction de la bibliothèque. Des faisceaux de différents centres sont choisis en fonction de l'exhaustivité et la cohérence des séries de mesures pour constituer la base de données de DOSIsoft S.A. Cette base de données a été complétée au fur et à mesure de ces trois dernières années. À ce jour, la base de données contient 63 faisceaux dont les valeurs RTMfs et/ou FCs ont été relevées. Le tableau 4.1 résume les caractéristiques des 63 faisceaux. Les détails par faisceau sont donnés dans le tableau A.1 de l'annexe A.

Les faisceaux ont été classés en fonction de leur Indice de Qualité (IQ), permettant de caractériser le faisceau d'une certaine énergie nominale en prenant en compte les spécificités de la machine de traitement. Ce paramètre est un rapport entre la dose mesurée à la profondeur de 200mm d'eau et la dose mesurée à une profondeur de 100mm d'eau, à la distance source-détecteur constante de 1000mm et un champ de 100x100mm :

$$IQ = \frac{D_{200mm}}{D_{100mm}} \quad (4.1)$$

Ce montage est illustré dans la figure 4.1.

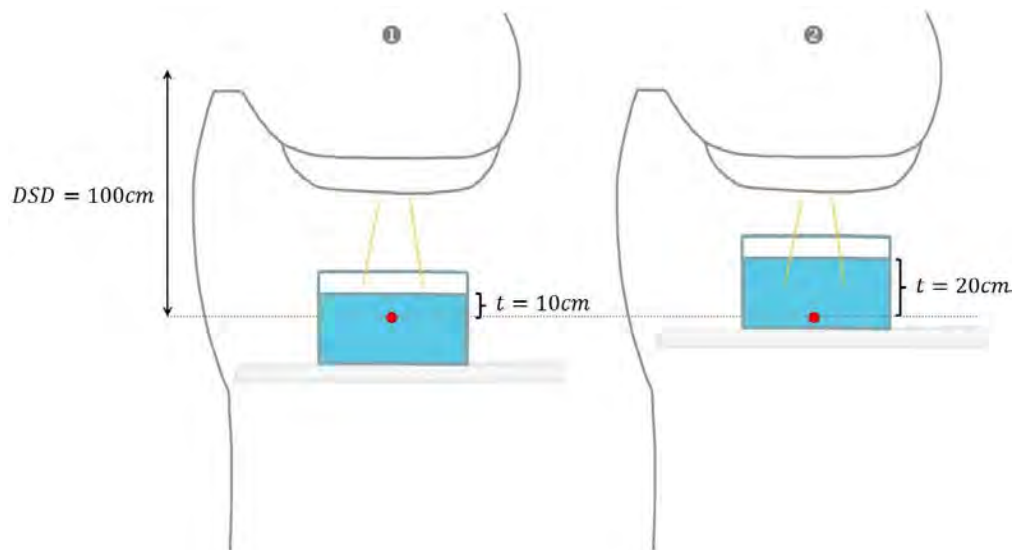


FIGURE 4.1 – Schéma de la mesure de l'indice de qualité à une distance source-détecteur constante de $DSD=1000mm$, des champs de $f=10cm$ de côté et des profondeurs de (1) $t=100mm$ et (2) $t=200mm$.

Puis, les valeurs mesurées à la chambre d'ionisation et à l'EPID ont été relevés pour tous les

TABLE 4.1 – *Tableau des accélérateurs et faisceaux composant la base de données de DOSIsoft S.A.*

Constructeurs	EPIDs	Appareils	# faisceaux
Elekta	IviewGT 3.4	Agility	3
		BeamModulator	2
		Precise	4
		Synergy	3
Varian	AS1000	Clinac	13
	AS500	TrueBeam	16
		Clinac	22
Indice de qualité		0,61	1
		0,63	1
		0,66	18
		0,67	6
		0,68	6
		0,7	2
		0,73	5
		0,74	2
		0,76	3
		0,77	4
		0,78	10
		0,79	5
TOTAL			63

faisceaux de la base de données et classifiées selon les conditions de mesure. Dans le cas des RTMfs, les résultats des mesures à la chambre d'ionisation ont été normalisés selon l'équation 2.2 et classifiés selon les paramètres épaisseur du fantôme/distance à l'EPID/taille de champ. Dans le cas des FCs, la valeur finale est composées de deux facteurs distincts $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$, calculés à partir de la normalisation des mesures à la chambre d'ionisation ($D_{CI,eau}$) et à l'EPID (S_{aSi}), et classifiés selon les paramètres épaisseur du fantôme/taille de champ :

$$FC(t, f, DSD) = \frac{\mathcal{F}_{CI}(t, f, DSD)}{\mathcal{F}_{EPID}(t, f, DSD)} \quad (4.2)$$

où

$$\mathcal{F}_{CI}(t, f, DSD) = \frac{D_{CI,eau}(t, f, DSD)}{D_{CI,eau}(t = 0, f = 100mm, DSD)} \quad (4.3)$$

et

$$\mathcal{F}_{EPID}(t, f, DSD) = \frac{S_{aSi}(t, f, DSD)}{S_{aSi}(t = 0, f = 100mm, DSD)} \quad (4.4)$$

4.1.2 Étape 2 : Standardisation à partir des données mesurées

Afin de pouvoir calculer les valeurs des RTMfs et les facteurs $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$ sans les mesurer, des courbes de tendances ont été tracées pour chaque combinaison de paramètres épaisseur de fantôme/distance à l'EPID/taille de champ en fonction de l'indice de qualité, tel que :

$$RTMF(IQ, t, f, z_t) = f(IQ) \quad (4.5)$$

et

$$\mathcal{F}_{CI}(IQ, t, f) = f(IQ) \quad (4.6)$$

$$\mathcal{F}_{EPID}(IQ, t, f) = f(IQ) \quad (4.7)$$

Quatre types de courbes de tendance ont été testés pour décrire l'évolution des RTMfs et des composantes $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$ en fonction de l'indice de qualité : logarithmiques, exponentielles, polynomiales du premier et du deuxième degré.

Dans un premier temps, les coefficients des différentes courbes de tendance (appelés ici coefficients d'approximation) ont été calculés à partir des valeurs mesurées, pour chaque combinaison de paramètres (t, f, z_t) .

A partir des coefficients des différentes approximations, les valeurs standard de $RTMf(IQ, t, f, z_t)$ et des composantes $\mathcal{F}_{CI}(IQ, t, f)$ et $\mathcal{F}_{EPID}(IQ, t, f)$ peuvent être calculées pour les différents indices de qualité de la base de données. Les bases de données standard ainsi obtenues à partir des différents types de courbes de tendance ont été comparées, en calculant les différences relatives entre valeurs calculés et mesurés ont été déterminées :

$$Diff = \frac{V_{calc} - V_{mes}}{V_{mes}} \quad (4.8)$$

où V_{calc} les valeurs calculées et V_{mes} les valeurs mesurées, ainsi que :

- La moyenne des différences relatives entre valeurs calculées et mesurées
- L'écart type des différences relatives entre valeurs calculées et mesurées
- Le pourcentage de valeurs pour lesquelles la courbe de tendance en question offre la meilleure approximation
- Le nombre de différences relatives supérieures à 2%, 5% et 10%

4.1.3 Résultats

4.1.3.1 Standardisation des RTMfs

La première base de données des RTMfs a été constituée à partir des valeurs mesurées de 22 faisceaux, 19 de Varian Medical Systems et 3 de Elekta. Pour chaque combinaison [épaisseur du fantôme t /taille de champ f /distance à l'EPID z_t], les valeurs RTMfs peuvent être représentées en fonction des indices de qualité des faisceaux, comme illustré dans la figure 4.2, pour une épaisseur de fantôme de 200mm, une distance de la surface à l'EPID de 600mm, et des tailles de champ de 40, 80, 100 et 200mm. Des courbes de tendances peuvent alors être tracées pour chaque combinaison, comme dans l'exemple ci-dessous.

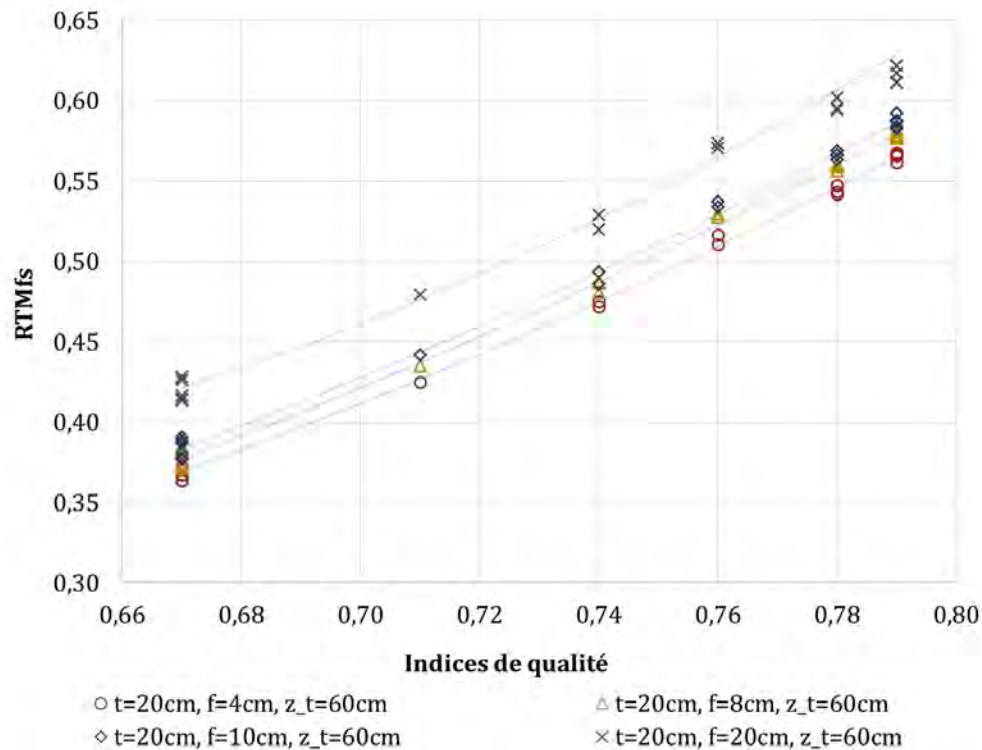


FIGURE 4.2 – Exemple de courbes de RTMfs mesurés obtenus lors de mesures avec un fantôme d'épaisseur 200mm, une distance de la surface à l'EPID de 600mm, et des tailles de champ de 40, 80, 100 et 200mm, pour des faisceaux d'indices de qualité de 0.67 à 0.79. Les courbes de tendance polynômiales du 2ème degré correspondantes sont en pointillés.

A partir des coefficients des courbes de tendances polynômiales du 1er et 2ème degré, logarithmiques et exponentielles estimés pour chaque combinaison [épaisseur du fantôme t /taille de champ f /distance à l'EPID z_t], des RTMfs standard ont été calculés. Les résultats de la comparaison entre RTMfs mesurés et calculés sont résumés dans le tableau 4.2.

TABLE 4.2 – Résultats des comparaisons des quatre types de courbes de tendances pour les RTMfs : Moyenne de différences et moyenne des écart-types des différences entre valeurs mesurées et calculées pour chaque combinaison, pourcentage de combinaisons où les meilleurs résultats sont obtenus pour chaque type de courbe de tendance, pourcentage de différences moyennes entre valeurs calculées et mesurées supérieures à 10%, 5% et 2%.

	Polynôme 2	Polynôme 1	Logarithmique	Exponentiel
Moyenne	1,4%	1,5%	1,6%	1,5%
Ecart-type	1,5%	1,6%	1,6%	1,6%
Pourcentage de meilleures approximations	72%	12%	3%	13%
Pourcentage de différences sup. 10%	1%	1%	1%	1%
Pourcentage de différences sup. 5%	2%	3%	3%	3%
Pourcentage de différences sup. 2%	17%	23%	19%	18%

Ainsi, dans 72% des cas, la plus faible différence moyenne entre RTMfs calculés et mesurés est obtenue avec la courbe polynômiale du 2ème degré. Pour cette approximation, la différence moyenne est de 1.4% et la moyenne des écart-types des différences est de 1.5%. Cependant, l'écart entre RTMfs calculés par le polynôme du 2nd degré et ceux mesurés dépasse les 2% pour 17% des cas.

4.1.3.2 Standardisation des FCs

Dans le cas des FCs, peu de valeurs brutes étaient à notre disposition au début de cette étude. Seuls 14 faisceaux ont constitué la première base de données des FCs. De manière similaire aux RTMfs, les valeurs de $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$ ont été représentées en fonction de l'indice de qualité des faisceaux, comme illustré dans les figures 4.3, pour une épaisseur de fantôme de 200mm et des tailles de champ de 40, 80, 100 et 200mm.

Les coefficients des courbes de tendances polynômiales du 1er et 2ème degré, logarithmiques et exponentielles ont été calculées pour chaque combinaison de paramètres [épaisseur du fantôme t /taille de champ f]. Les valeurs calculées ont été comparées aux valeurs mesurées. Le tableau 4.3 présente un résumé des résultats.

Les meilleurs résultats sont obtenus pour les courbes de tendance polynômiales du second degré. D'une part, cette approximation donne les valeurs les plus proches des valeurs mesurées dans 56% des cas pour les $\mathcal{F}_{CI}$ et dans 89% des cas pour les $\mathcal{F}_{EPID}$. De même, cette approximation produit de légèrement meilleures moyennes des différences et écart-types entre valeurs

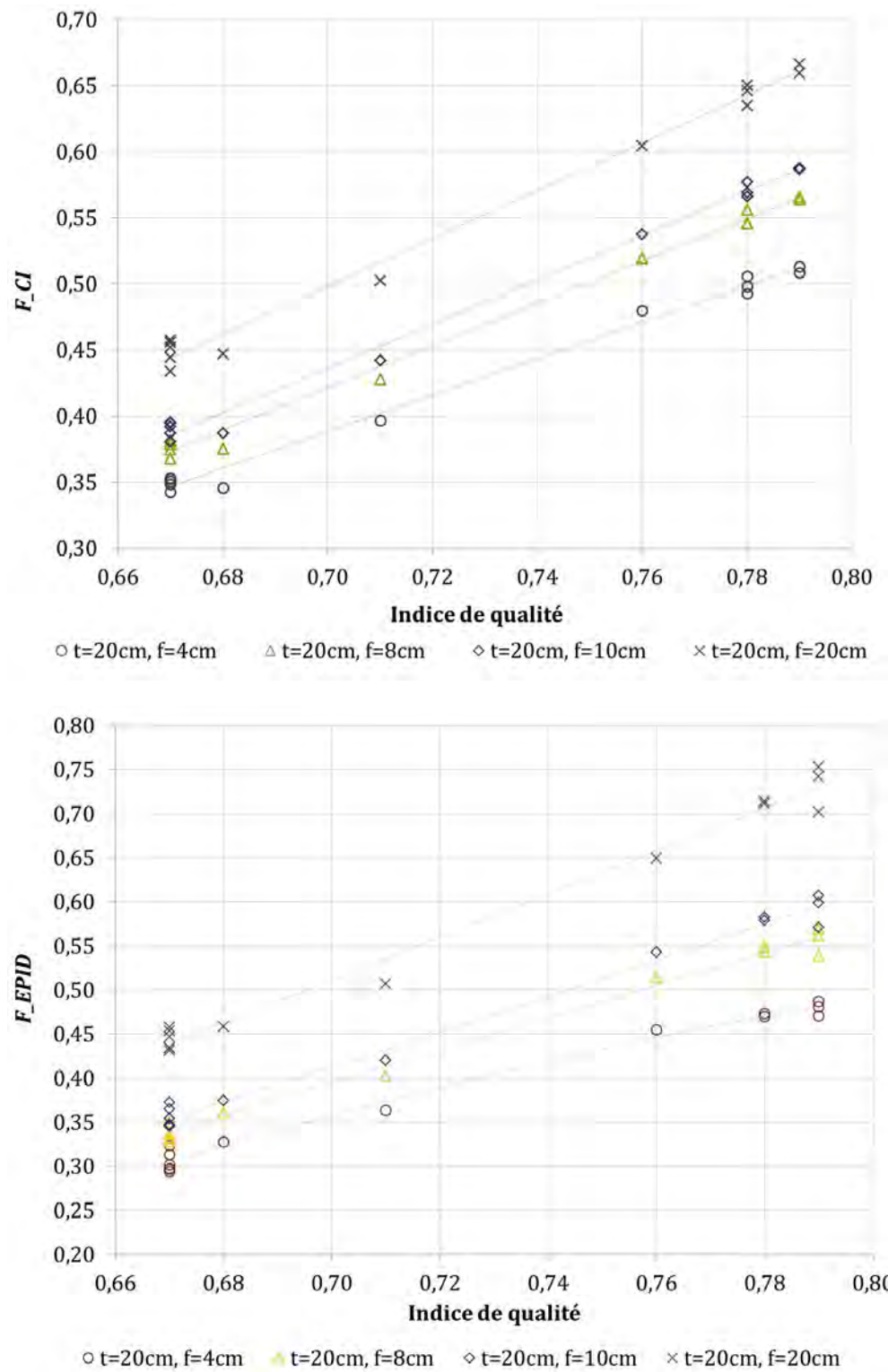


FIGURE 4.3 – Exemples de courbes des $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$ mesurés obtenus lors de mesures avec un fantôme de 20cm d'épaisseur et des tailles de champ de 4, 8, 10 et 20cm, pour des faisceaux d'indices de qualité de 0.67 à 0.79. Les courbes de tendance polynômiales du 2ème degré correspondantes sont en pointillés.

TABLE 4.3 – Résultats des comparaisons des quatre types de courbes de tendances pour $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$: Moyenne de différences et moyenne des écart-types des différences entre valeurs mesurées et calculées pour chaque combinaison, pourcentage de combinaisons où les meilleurs résultats sont obtenus pour chaque type de courbe de tendance, pourcentage de différences moyennes entre valeurs calculées et mesurées supérieures à 10%, 5% et 2%.

(a) $\mathcal{F}_{CI}$

	Polynôme 2	Polynôme 1	Logarithmique	Exponentiel
Moyennes	1,6%	1,7%	1,7%	1,6%
Ecart-types	2,1%	2,2%	2,2%	2,1%
Pourcentage de meilleures approximations	56%	11%	7%	26%
Pourcentage de différences sup. 10%	1%	1%	1%	1%
Pourcentage de différences sup. 5%	2%	3%	3%	2%
Pourcentage de différences sup. 2%	22%	23%	23%	23%

(b) $\mathcal{F}_{EPID}$

	Polynôme 2	Polynôme 1	Logarithmique	Exponentiel
Moyennes	1,8%	2,3%	2,2%	2,4%
Écart-types	2,4%	2,9%	2,8%	3,0%
Pourcentage de meilleures approximations	89%	7%	4%	0%
Pourcentage de différences sup. 10%	0%	0%	0%	1%
Pourcentage de différences sup. 5%	4%	7%	6%	7%
Pourcentage de différences sup. 2%	30%	37%	37%	39%

mesurées et calculées, tout comme le plus petit nombre de différences supérieures aux seuils de 2%, 5% et 10%. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus pour les RTMfs, compte tenu du nombre réduit de valeurs brutes à disposition.

4.2 Les corrections des bases de données

Même à indice de qualité égal, les valeurs mesurées peuvent être disparates. Par exemple, pour l'indice de qualité 0.67, une taille de champ de 100mm, une épaisseur de fantôme de 200mm et une distance à la source de 1000mm, les centres ont obtenu des valeurs de RTMfs dans un intervalle de 0.37826 à 0.45467. Ces écarts sont dues principalement aux différences dans les montages expérimentaux : différentes chambres d'ionisation, différents ampèremètres, différents milieux diffusants (eau ou plaques de densités plus ou moins équivalentes), et bien sûr différents accélérateurs. Par conséquent, les valeurs de chaque centre comportent une erreur systématique propre à leurs appareils et conditions de mesure. De plus, des erreurs expérimentales peuvent être commises dans les épaisseurs de fantôme, distances à l'EPID / la source, etc.

Afin de s'affranchir des erreurs expérimentales des centres, des corrections supplémentaires de la base de données ont été appliquées. Premièrement, la concordance des valeurs mesurées avec le modèle a été vérifiée. Deuxièmement, plusieurs types de méthodes pour la détection des valeurs aberrantes ont été testées sur les bases de données des valeurs mesurées à la chambre d'ionisation et celles mesurées à l'EPID, dont une seule a été choisie et appliquée. Enfin, la base de données mesurées a été réduite à partir des comparaisons de données mesurées et calculées.

4.2.1 Étape 3 : Correction de la base de données des RTMfs

4.2.1.1 Correction "AB" : Conformité des mesures au modèle

Sauf en cas d'erreur expérimentale lors des mesures à la chambre d'ionisation, les RTMfs peuvent être modélisés selon l'équation 2.5, où le coefficient a est négatif et le coefficient b est positif. Tous les $RTMfs$ mesurés par les utilisateurs ont donc été ré-modélisés par régression linéaire :

$$a = \frac{(\sum x^2)(\sum y) - (\sum x)(\sum xy)}{n \cdot (\sum x^2) - (\sum x)^2} \quad (4.9)$$

$$b = \frac{n \cdot (\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{n \cdot (\sum x^2) - (\sum x)^2} \quad (4.10)$$

où $x = \ln z_f$ et $y = RTMf(t, f, z_t)$.

4.2.1.2 Suppression des valeurs aberrantes des données mesurées des RTMfs

Quatre méthodes de détection des valeurs aberrantes ont été testées tour à tour sur les valeurs $RTMfs$ mesurées par différents centres, pour un indice de qualité et une combinaison de

paramètres [taille de champ/épaisseur/distance à l'EPID] donnés.

Méthode de Dixon[93] : Cette méthode est un test simplifié de valeurs aberrantes, dans le cas de petites séries de données, qu'on assume être un échantillon d'une série suivant une distribution normale.

Les données x_i sont classées par ordre croissant de 1 à n . Puis on calcule l'écart des valeurs extrêmes de la série principale :

$$r_{10} = \frac{x_2 - x_1}{x_n - x_1} \text{ ou } \frac{x_n - x_{n-1}}{x_n - x_1} \quad (4.11)$$

Ces écarts sont comparées aux seuils correspondants du tableau de Dixon 4.4, selon le nombre de valeurs dans la série et l'intervalle de confiance désiré. Si l'écart obtenu dépasse la valeur seuil, x_1 (ou x_n) est une valeur aberrante.

TABLE 4.4 – Table de Dixon des valeurs seuil selon le nombre de valeurs dans la série et le niveau de confiance de 90%, 95% ou 99%.

Nombre de valeurs :	3	4	5	6	7	8	9	10
$Q_{90\%}$	0.941	0.765	0.642	0.560	0.507	0.468	0.437	0.412
$Q_{95\%}$	0.970	0.829	0.710	0.625	0.568	0.526	0.493	0.466
$Q_{99\%}$	0.994	0.926	0.821	0.740	0.680	0.634	0.598	0.568

Le test de Dixon est simple et facilement vérifiable, cependant il suppose que toutes les valeurs sont continues. Le test de Grubb est donc plus communément utilisé aujourd'hui [101].

Test de Grubb[94] : Ce test permet aussi de détecter les valeurs aberrantes, pour une série suivant une distribution approximativement normale. De manière similaire au test précédent, on calcule un score T pour une valeur extrême x_i :

$$T = \frac{|x_i - \bar{x}|}{\sigma} \quad (4.12)$$

où $\bar{x}$ la moyenne et σ l'écart-type de la série. Si le score dépasse une valeur seuil, définie selon le nombre de données dans la série et l'intervalle de confiance désiré (voir tableau 4.5), la valeur est considérée aberrante.

TABLE 4.5 – Table de Grubb des valeurs seuil selon le nombre de valeurs dans la série, pour le niveau de confiance de 95%.

Nombre de valeurs :	3	4	5	6	7	8	9	10
$Q_{95\%}$	1.1543	1.4812	1.7150	1.8871	2.0200	2.1266	2.2150	2.2900

Les inconvénients majeurs du test de Grubb, comme du test de Dixon, sont qu'ils se basent

sur une comparaison à des tableaux de valeurs pré-calculées pour des tailles d'échantillons limitées et ne permet d'identifier qu'une seule valeur aberrante, le maximum ou le minimum [101]. Ces facteurs limitent leur application dans le cas de grandes séries de valeurs expérimentales.

Méthode de l'écart moyen absolu [45] [97] : Pour trouver les valeurs aberrantes selon cette méthode, on calcule l'écart moyen absolu (*Median Absolute Difference*, MAD) :

$$MAD = \text{médiane}(|x_i - \text{médiane}|_{i=1,2,\dots,n}) \quad (4.13)$$

puis on attribue à chaque donnée x_i un score M_i :

$$M_i = \frac{(x_i - \text{médiane})}{1.4826 \cdot MAD} \quad (4.14)$$

Pour tout $M_i > 3.5$, la donnée x_i est considérée aberrante. Les facteurs scalaires de la formule ci-dessous sont déterminés de manière arbitraire en prenant en considération que dans le cas d'une loi normale, les valeurs aberrantes seront définies par la limite de $3 \cdot \sigma$. La méthode MAD est considérée comme plus efficace que le test de Grubb, car la médiane est moins sensible aux valeurs extrêmes que la moyenne [86]. À la différence des autres tests utilisés ici, cette méthode permet de trouver plus d'une valeur aberrante.

Méthode de la différence inter-quartile[97] : Pour une série de données dont on assume une distribution normale, la méthode de l'écart inter-quartile (*Inter-Quartile Difference*, IQD) permet aussi de détecter les valeurs aberrantes. Les quartiles de la série sont calculés : Q_2 - la médiane de la série de données, Q_1 - la médiane des premiers 50% des valeurs (délimitant les 25% les plus bas des autres 75%) et Q_3 - la médiane des 50% plus hauts (délimitant les 25% les plus hauts des autres 75%). Puis on calcule l'écart inter-quartile $IQ : IQ = Q_3 - Q_1$, et les limites intérieures et extérieures :

$$\text{Limite intérieure} = [Q_1 - 1.5 \cdot IQ, Q_3 + 1.5 \cdot IQ] \quad (4.15)$$

$$\text{Limite extérieure} = [Q_1 - 3 \cdot IQ, Q_3 + 3 \cdot IQ] \quad (4.16)$$

Les valeurs hors de la limite externe sont considérées comme des valeurs aberrantes extrêmes.

La méthode IQD ne requiert pas de déterminer un milieu et est considérée la plus appropriée dans le cas où la distribution est asymétrique [86]. Seulement, elle ne permet de chercher qu'une seule valeur aberrante, soit le maximum soit le minimum de l'intervalle des valeurs, ce qui rend cette méthode plus prudente, mais aussi moins utile dans le cas d'un grand nombre de résultats expérimentaux et par conséquent une plus grande probabilité d'avoir des valeurs aberrantes.

Chaque méthode de correction est appliquée à toutes les valeurs mesurées d'un même indice de qualité et de la même combinaison de paramètres [taille de champ/épaisseur/distance à l'EPID]. Les coefficients de la courbe de tendance polynômiale ont ensuite été à nouveaux calculés, à partir de la base de données dénuée des valeurs aberrantes et les nouveaux $RTMf_{s_{calc}}$ ont été déterminés.

Pour comparer les méthodes de détection des valeurs aberrantes, les différences relatives entre les valeurs $RTMfs$ mesurées et celles calculées ont été estimées pour la base de données non-corrigée, la base de données après suppression des valeurs aberrantes par différentes méthodes. De même, la moyenne des différences relatives entre valeurs calculées et mesurées, l'écart-type, et le nombre de différences dépassant les seuils de 5% et 2% ont été calculés.

4.2.2 Étape 3 : Détection des valeurs aberrantes de la base de données mesurées des facteurs $\mathcal{F}_{CI}(t, f)$ et $\mathcal{F}_{EPID}(t, f)$

Les quatre méthodes de détection des valeurs aberrantes décrites ci-dessus ont aussi été testées pour les facteurs normalisés $\mathcal{F}_{CI}(t, f)$ et $\mathcal{F}_{EPID}(t, f)$. Les valeurs aberrantes sont calculées pour chaque série de données mesurées de même indice de qualité et combinaison de paramètres [épaisseur/taille de champ]. De nouveaux coefficients d'approximation puis de nouvelles valeurs standard des facteurs $\mathcal{F}_{CI}(t, f)$ et $\mathcal{F}_{EPID}(t, f)$ sont estimés.

Les différences entre valeurs calculées à partir des bases de données corrigées et les valeurs mesurées sont évaluées. Les résultats sont comparés en fonction des quatre critères, la moyenne, l'écart-type, et les nombres de valeurs dépassant les seuils de 5% et 2%, pour définir la meilleure méthode de détection des données aberrantes.

4.2.3 Étape 4 : Détection des valeurs aberrantes par itération

Suite aux corrections ci-dessus, des valeurs extrêmes peuvent encore être observées, or ces valeurs extrêmes influencent les courbes de tendance, et par conséquent les valeurs standard recherchées. Une dernière méthode a donc été testée pour réduire la base de données mesurées.

A partir des bases de données corrigées des valeurs aberrantes ci-dessus, les écarts relatifs entre valeurs mesurées et calculées sont à nouveau déterminés. La méthode MAD est ensuite appliquée sur tous les écarts pour détecter les écarts extrêmes, et supprimer les valeurs mesurées correspondantes.

Cette correction est ré-itérée jusqu'à l'obtention d'un nombre minimal d'écarts dépassant le seuil de 5%.

4.2.4 Résultats

Les bases de données mesurées contenaient, lors de cette étape de l'étude, les valeurs RTMfs de 45 faisceaux et les valeurs $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$ de 44 faisceaux.

Dans un premier temps, 1,9% des valeurs RTMfs mesurées pour lesquelles les paramètres a et b ne répondaient pas aux critères du modèle ont été supprimées (correction "AB", selon 4.2.1.1, voir tableau 4.6), entraînant une légère amélioration de l'écart-type des différences entre valeurs mesurées et calculées.

Puis, les différentes méthodes de détection des valeurs aberrantes ont été testées, en supposant que le processus des mesures est soumis à des erreurs expérimentales aléatoires, et que, par conséquent, les données représentent un échantillon d'une distribution normale.

Chaque correction a été appliquée à la base de données mesurées de RTMfs obtenue après la correction "AB" ci-dessus et les bases de données mesurées des composantes des FCs. Les écarts des RTMfs mesurés aux calculés et corrigés sont résumés dans le tableau 4.6, et ceux des écarts des composantes des FCs se trouvent dans les tableaux 4.7 (corrections "DIXON", "GRUBB", "MAD" et "IQD").

Les résultats sont similaires pour toutes les méthodes de détection des valeurs aberrantes. La méthode MAD a été choisie pour être moins restrictive que les autres méthodes : elle permet d'éliminer plus d'une valeur, à différence des méthodes Dixon, Grubb ou IQD, et peut s'appliquer à un nombre important de valeurs, ce qui pourra s'avérer nécessaire lorsque la base de données sera complétée.

Enfin, les valeurs extrêmes ont été supprimées en appliquant itérativement la méthode MAD aux écarts des valeurs mesurées et celles calculées et corrigées comme décrit ci-dessus. Par conséquent, la moyenne et l'écart-type des différences sont réduits, tout comme l'intervalle des écarts entre valeurs mesurées et calculées. Les résultats sont présentés dans les dernières colonnes des tableaux 4.6 et 4.7.

TABLE 4.6 – Résultats issus de différentes corrections des RTMfs : nombre de valeurs, moyenne et écart-type des différences entre valeurs calculés et mesurés, différence minimale et maximale, nombre de différences dépassant le seuil de 2% et 5%

Étape	Étape 2	Étape 3					Étape 4
Correction	Sans correction	AB	AB+ DIXON	AB+ GRUBB	AB+ MAD	AB+ IQD	AB + MAD + MAD_itératif
Nombre	3288	3225	3046	3184	3068	3102	2943
Moyenne	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,0%
Ecart Type	3,2%	3,1%	3,1%	3,1%	3,1%	3,1%	2,0%
Maximum	44,9%	44,9%	44,8%	44,2%	42,9%	44,8%	7,5%
Minimum	-16,7%	-16,7%	-16,7%	-16,7%	-16,2%	-16,7%	-6,8%
>5%	7,4%	6,9%	6,9%	7,0%	7,0%	6,8%	2,1%
>2%	34,8%	34,0%	34,7%	34,5%	35,4%	34,4%	29,5%

TABLE 4.7 – Résultats issus de différentes corrections des facteurs $\mathcal{F}_{CI}(t, f)$ et $\mathcal{F}_{EPID}(t, f)$: nombre de valeurs de la base de donnée, moyenne et écart-type des différences entre valeurs calculés et mesurés, différence minimale et maximale, nombre de différences dépassant le seuil de 2% et 5%.

(a) $\mathcal{F}_{CI}(t, f)$

Étape	Étape 2	Étape 3				Étape 4
Correction	Sans correction	DIXON	GRUBB	MAD	QUART	MAD+ MAD_itératif
Nombre	1678	1606	1651	1575	1615	1500
Moyenne	0,2%	0,2%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%
Ecart Type	4,1%	4,2%	4,2%	4,0%	4,0%	2,6%
Maximum	31,4%	31,4%	31,1%	31,2%	31,4%	18,3%
Minimum	-42,8%	-42,8%	-42,8%	-15,4%	-15,4%	-8,0%
>5%	9,5%	9,7%	9,6%	9,3%	8,9%	5,0%
>2%	39,9%	41,0%	40,3%	39,7%	38,8%	34,9%

(b) $\mathcal{F}_{EPID}(t, f)$

Étape	Étape 2	Étape 3				Étape 4
Correction	Sans correction	DIXON	GRUBB	MAD	QUART	MAD+ MAD_itératif
Nombre	1677	1584	1662	1555	1598	1509
Moyenne	0,7%	0,7%	0,7%	0,1%	0,1%	0,1%
Ecart Type	24,8%	25,2%	24,9%	3,7%	3,6%	2,7%
Maximum	100,4%	99,3%	100,4%	29,2%	29,2%	11,4%
Minimum	-12,6%	-13,2%	-12,6%	-12,9%	-13,2%	-12,3%
>5%	9,6%	9,5%	9,7%	9,6%	8,6%	7,2%
>2%	43,6%	42,9%	44,0%	44,2%	40,9%	36,6%

4.3 Évaluation des bibliothèques standardisées sur dossiers cliniques

4.3.1 Etape 5 : Mise en place d'une bibliothèque standardisée

Grâce aux coefficients d'approximation calculés ci-dessous, les *RTMfs* et facteurs $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$ peuvent être déterminés pour tout indice de qualité usuel.

$$RTMf(t, f, z_t) = c_{1,corr}(t, f, z_t) \cdot IQ^2 + c_{2,corr}(t, f, z_t) \cdot IQ + c_{3,corr}(t, f, z_t) \quad (4.17)$$

$$\mathcal{F}_{CI}(t, f) = c_{4,corr}(t, f) \cdot IQ^2 + c_{5,corr}(t, f) \cdot IQ + c_{6,corr}(t, f) \quad (4.18)$$

$$\mathcal{F}_{EPID}(t, f) = c_{7,corr}(t, f) \cdot IQ^2 + c_{8,corr}(t, f) \cdot IQ + c_{9,corr}(t, f) \quad (4.19)$$

A partir de là, les paramètres a et b des *RTMfs* nécessaires à la construction de la bibliothèque peuvent être calculés par régression linéaire comme décrit par les équations 4.9 et 4.10, tandis que les facteurs de conversion peuvent être calculés à partir des composantes $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$ comme dans 4.2.

Ainsi, des bibliothèques standardisées ont été créées pour les faisceaux de différentes énergies d'accélérateurs de l'Institut Curie et du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers. L'Institut Curie travaille avec le système de planification et administration du traitement de Varian MS. Le CHU de Poitiers possède deux systèmes de planification : Monaco®(du constructeur Elekta, pour IMRT, VMAT) et ISOgray®(du constructeur DOSIsoft S.A., pour les traitements classiques), et des appareils de traitement du constructeur Elekta. Le premier centre est doté de cinq accélérateurs Varian Medical Systems, les dix faisceaux disponibles ont été modélisés. Le centre de Poitiers a trois accélérateurs Elekta, dont deux faisceaux ont été modélisés.

Dans un premier temps, deux bibliothèques ont donc été mises en place pour chaque faisceau : une bibliothèque à partir des valeurs mesurées des paramètres a et b des *RTMfs* et des FCs et une bibliothèque de valeurs a, b et FCs calculées.

Pour tester les *Golden Data*, 68 dossiers cliniques de l'Institut Curie ont été choisis parmi les plans traités entre février 2014 et mai 2015 et représentent la plupart des techniques, des énergies et des localisations disponibles. Ces plans ont été calculés sur le système de planification Eclipse, version 10, et leur dosimétrie-in-vivo a été calculée sur EPIgray, version 3. Les 24 plans utilisés du CHU de Poitiers sont ceux évalués entre janvier 2015 et mai 2015. Ils ont été planifiés sur les TPS Monaco® ou ISOgray® et leur DIV a été calculée sur la version 3 du logiciel EPIgray®. Le tableau 4.8 résume les paramètres des faisceaux.

TABLE 4.8 – *Descriptif des plans utilisés lors de l'évaluation de la bibliothèque standardisée.*

Paramètre	Varian MS	Elekta
TPS	Eclipse v.10	Monaco®, ISOgray®
DIV	EPIgray® v.2.0.3	EPIgray® v.2.0.3
Nombre de plans	68	25
Linac (Nombre)	Linac 1 (16) Linac 2(12) Linac 3 (12) Linac 4 (21) Linac 5 (7)	Synergy
Énergie (Nombre)	4MV (4) 6MV (39) 10MV (17) 15MV (3) 20MV (5)	6MV (8) 18MV (17)
Techniques (Nombre)	Statique (56) IMRT (2) Arcthérapie Dynamique (10)	Statique (6) IMRT (19)
Localisations (Nombre)	Abdomen (1) Crane (9) Ganglions (16) Membre (6) Oeil (2) ORL (3) Pelvis (10) Poumon (5) Sein (16)	ORL (5) Pelvis (17) Poumon (3)

Les différences relatives entre les doses calculées à partir des différentes bibliothèques ont été comparées, de même que les distributions des différences de doses prédites à celles déterminées par EPIgray® pour les différentes bibliothèques.

Dans un deuxième temps, nous avons voulu écarter les différences dues aux valeurs de l'EPID, notamment dans le cas d'EPIDs Elekta, sous-représentés dans la base de données. Pour cela, une bibliothèque partiellement standardisée a été créée, où seuls les valeurs a et b sont calculées, tandis que les FCs étaient ceux mesurés par l'utilisateur. Cette bibliothèque a été testée sur un échantillon des plans ci-dessus : 35 plans de faisceaux 6MV et 20 MV de l'Institut Curie et 24 plans de faisceaux d'énergies 6MV et 18MV du CHU de Poitiers. Les résultats ont été comparés aux valeurs obtenues à partir des bibliothèques entièrement mesurées et calculées.

4.3.2 Résultats

4.3.2.1 Résultats des faisceaux de Varian MS (Institut Curie)

Les indices de qualité de tous les faisceaux ont donc été relevés et les données standardisées des bibliothèques des facteurs a et b et des FCs ont été calculés à l'aide des coefficients d'approximation, déterminés de la base de données corrigée.

Au cours de la première analyse, les 68 plans, 140 faisceaux, ont été contrôlés par EPIgray® à partir d'une bibliothèque mesurée et une bibliothèque entièrement standardisée. Les résultats sont résumés par énergie dans le tableau 4.9. Les distributions des différences entre doses prédites et calculées avec chaque bibliothèque sont illustrées dans la figure 4.4.

TABLE 4.9 – Différences entre doses calculées à partir de données mesurées vs. standardisées, pour les plans de faisceaux Varian MS.

	LINAC 1			LINAC 2		LINAC 3		LINAC 4		LINAC 5
Énergie	6 MV	10 MV	15 MV	6 MV	20 MV	4 MV	10 MV	6 MV	20 MV	6 MV
IQ	0,67	0,74	0,76	0,67	0,79	0,61	0,74	0,66	0,79	0,67
# faisceaux	11	17	5	26	2	12	11	33	6	17
Moyenne	2,5%	0,9%	1,6%	1,3%	-0,9%	0,5%	1,4%	3,8%	-1,3%	2,1%
Médiane	2,7%	1,7%	1,6%	1,6%	-0,9%	0,7%	0,9%	3,7%	-1,2%	2,2%
Écart-type	0,9%	2,9%	3,3%	1,0%	0,1%	1,9%	3,9%	1,3%	0,6%	0,4%

Puis, les contrôles d'un échantillon de 32 plans, 65 faisceaux d'énergies 6 MV et 20 MV, ont été re-calculés avec une bibliothèque partiellement standardisée. Les différences obtenues entre les doses calculées à partir d'une bibliothèque mesurée et une bibliothèque partiellement standardisée (a, b calculés et FCs mesurés) sont présentées dans le tableau 4.10.

TABLE 4.10 – Différences entre doses calculées à partir d'une bibliothèque mesurée et à partir d'une bibliothèque partiellement standardisée (a, b calculés et FCs mesurés), pour les plans de faisceaux Varian MS.

	LINAC 1		LINAC 2		LINAC 4	
Energie	6 MV	20 MV	6 MV	20 MV	6 MV	20 MV
IQ	0,67	0,79	0,67	0,79	0,66	0,79
# faisceaux	8	2	24	2	27	4
Moyenne	1,5%	-0,9%	1,5%	-0,9%	1,5%	-1,0%
Moyenne	1,2%	-0,9%	1,7%	-0,9%	1,1%	-0,9%
Écart-type	0,5%	0,1%	0,7%	0,1%	1,5%	0,3%

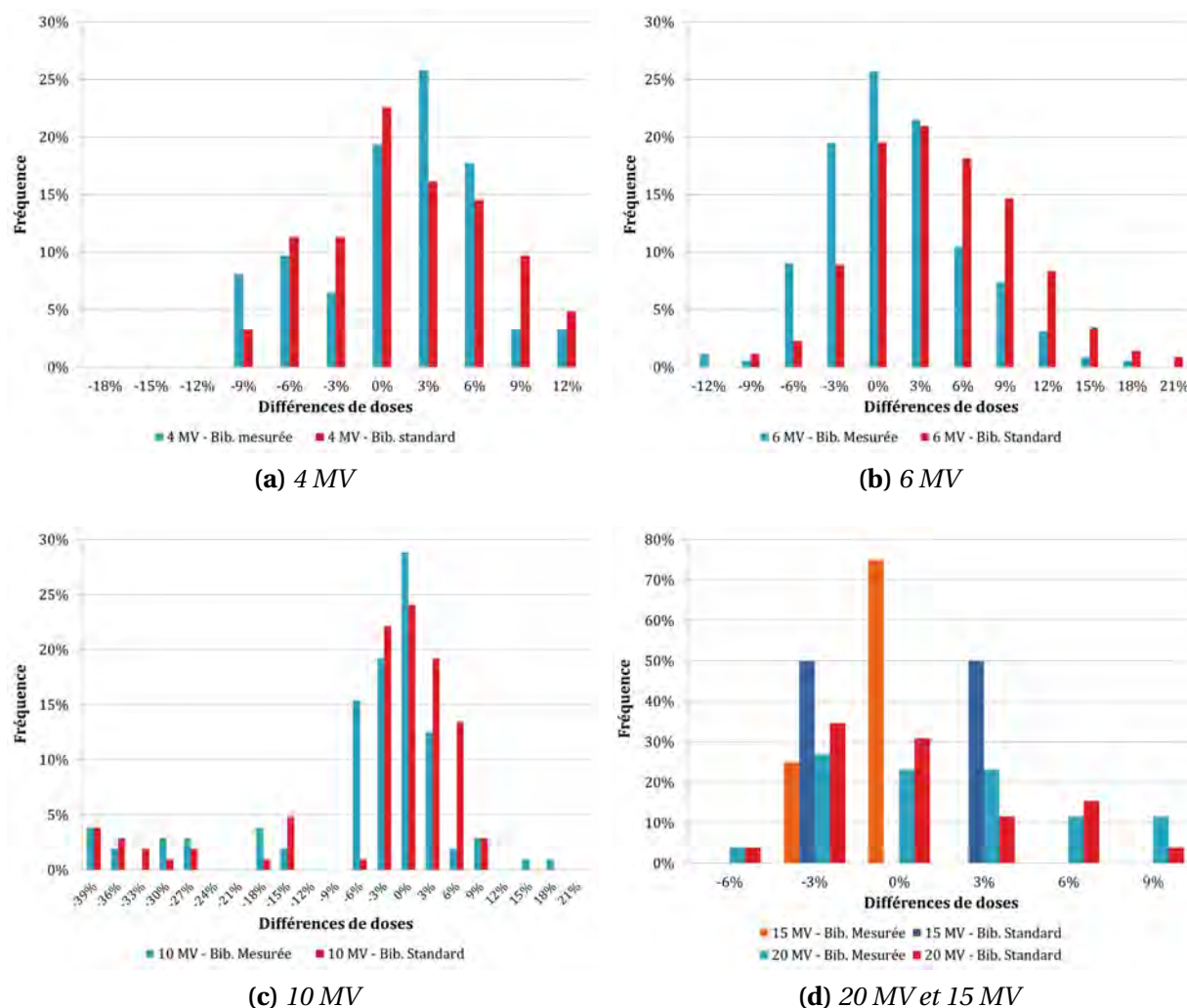


FIGURE 4.4 – Distributions des différences des doses prédites et calculées, par énergie, pour une bibliothèque mesurée et standardisée (Varian MS).

4.3.2.2 Résultats des faisceaux de Elekta (CHU Poitiers)

De la même manière, les RTMfs et FCs standard ont été calculés pour les faisceaux Elekta à partir des indices de qualité et des coefficients d'approximation calculés plus haut. Les différences entre les résultats obtenus à partir des trois bibliothèques - mesurée, standardisée et partiellement standardisée - sont présentés dans le tableau 4.11. Les différences entre doses prédites et celles reconstruites à partir des trois bibliothèques sont représentées en ordre croissant dans la figure 4.5.

TABLE 4.11 – Différences entre doses calculées à partir d'une bibliothèque mesurée et à partir d'une bibliothèque partiellement standardisée, pour les plans de faisceaux Elekta.

	Mesurés vs GD		Mesurés vs GD partiels	
	6 MV	18MV	6 MV	18MV
Énergie				
Nombre de faisceaux	38	101	38	101
Moyenne	0,7%	3,1%	0,2%	3,5%
Médiane	0,9%	2,8%	0,2%	3,1%
Écart-type	0,7%	2,3%	0,6%	2,3%

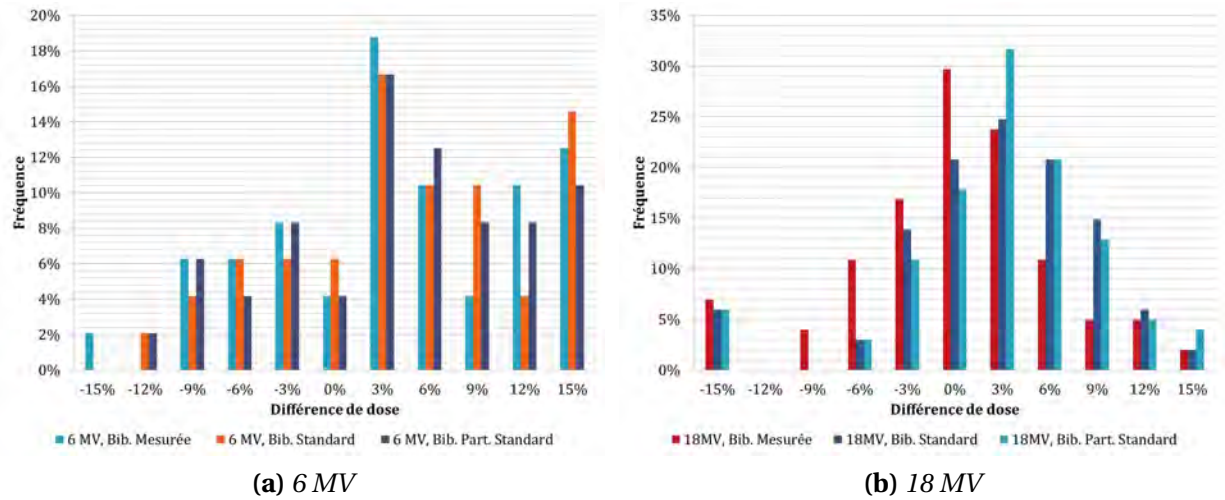


FIGURE 4.5 – Distributions des différences des doses prédites et calculées, par énergie, pour une bibliothèque mesurée et standardisée d'appareils Elekta.

4.4 Discussion

La base des données mesurées fournies par les utilisateurs est composée à ce jour de 63 faisceaux, dont les paramètres sont détaillés dans le tableau A.1 dans les annexes. À partir de cette base de données et grâce aux connaissances acquises au cours des études précédentes, un programme permet au constructeur de créer les données nécessaires à la mise en place d'une bibliothèque EPIgray® en quelques minutes. Ceci représente d'une part un gain de temps et de ressources considérable pour l'utilisateur et d'autre part, nous permet de nous affranchir d'erreurs expérimentales, ayant de lourdes conséquences pour les calculs de doses. Le programme est composé de quatre étapes :

Dans un premier temps, trois matrices de données d'après la base de données mesurées de DOSisoft S.A sont établies : les RTMfs, les composantes des FCs mesurées à la chambre d'ionisation ($\mathcal{F}_{CI}$) et les composantes des FCs mesurées à l'EPID ($\mathcal{F}_{EPID}$). Ces matrices sont classées

selon les paramètres des mesures épaisseur du fantôme / taille de champ / distance à l'EPID.

A cours de la deuxième étape, les bases de données mesurées sont corrigées. Dans un premier temps, les valeurs des RTMfs ne suivant pas le modèle établi précédemment (2.3.3) sont éliminées. Cette correction permet de s'affranchir de graves erreurs de mesure et garantit un minimum de cohérence des données.

Ensuite, les valeurs aberrantes des RTMfs, $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$ sont supprimées. Pour cela nous avons choisi la méthode MAD. Bien qu'à ce jour les quatre méthodes testées donnent des résultats similaires (différence moyenne de 0,1% ($\pm 3,1\%$) pour les RTMfs, 0,1% ($\pm 4,0\%$) pour les $\mathcal{F}_{CI}$ et 0,1% ($\pm 3,7\%$) pour les $\mathcal{F}_{EPID}$), lorsque le nombre de valeurs dans la base de données aura considérablement augmenté, la méthode MAD restera pertinente quelque soit le nombre de valeurs et permettra éventuellement d'éliminer plus d'une valeur aberrante, à la différence des méthodes de Dixon, Grubb ou IQD.

Au cours de la troisième étape, les coefficients des courbes de tendance polynômiales du 2nd degré sont calculés pour chaque combinaison de paramètres épaisseur du fantôme / taille de champ / distance à l'EPID. Ces courbes de tendance établissent empiriquement un lien entre les RTMfs, ou les composantes des FCs, et les indices de qualité des faisceaux. Le polynôme du 2nd degré a été choisi car la meilleure conformité des courbes de tendances aux mesures a été obtenue par ce modèle dans 72% des cas pour les RTMfs, 56% des cas pour les $\mathcal{F}_{CI}$ et 89% des cas pour les $\mathcal{F}_{EPID}$, avec une différence moyenne entre valeurs mesurées et calculées de 1,4% ($\pm 1,5\%$), 1,6% ($\pm 2,1\%$) et 1,8% ($\pm 2,4\%$) respectivement.

Enfin, à la quatrième étape, les valeurs des RTMfs et FCs peuvent être calculés pour un indice de qualité donné à partir des coefficients ci-dessus.

Lors de l'étude de faisabilité conduite sur des plans Varian MS et Elekta, une bonne concordance globale entre doses déterminées à partir de bibliothèques mesurées et calculées est observée. Cependant, les "Golden Data" de deux faisceaux 6MV des appareils Varian MS et le faisceau 18MV de Elekta semblent moins bien adaptés (la médiane des différences est de 2,7% et 3,1% respectivement). Dans le cas des faisceaux 6MV de Varian MS, lorsque la bibliothèque est composée de RTMfs calculés et FCs mesurés, les différences entre doses calculées à partir des deux bibliothèques, mesurée et calculée, sont sensiblement réduites. Les différences observées pour des bibliothèques entièrement standardisées semblent donc provenir des données calculées pour les FCs, et donc des calculs simulant la réponse de l'EPID et la bibliothèque corres-

pondante. Une comparaison des valeurs RTMfs et FC mesurées et calculées a confirmé cette différence : par exemple, dans le cas du linac 4, la différence moyenne entre RTMfs mesurés et calculés est de 1,7%, tandis que la différence moyenne entre FCs mesurés et calculés de -2,9%. Une vérification supplémentaire a mis en évidence que les valeurs des FCs mesurées des faisceaux X6 des linacs 4 et 5 avaient été modifiées au cours de travaux précédents.

Il est donc possible d'installer des bibliothèques de RTMfs, mais des précautions sont nécessaires en ce qui concerne les données calculées pour les FCs. Dans les deux cas, des vérifications supplémentaires sont recommandées, ainsi que le re-calcul de plans de traitement préalablement choisis ou créés.

Enfin, il est important que la base de données de DOSIsoft S.A. soit complétée de nouvelles données mesurées : plus l'effectif de l'échantillon est important, plus les courbes de tendance sont précises et représentatives. De plus, un nombre important de données de faisceaux variés, par exemple plus de faisceaux Elekta ou plus de faisceaux de 4MV, permettrait de définir des courbes de tendances plus adaptées en fonction des paramètres des faisceaux, et ainsi de mettre en place des bibliothèques standardisées plus appropriées aux spécificités de chaque machine de traitement.

ÉVALUATION DE LA DIV DE TRANSIT POUR LA TECHNIQUE VMAT

La technique VMAT représente un défi pour la dosimétrie in vivo comme pour les contrôles qualité de pré-traitement sur l'EPID. Comme décrit précédemment, un arc est discrétisé en points de contrôles, à des angles fixes, auxquels un objectif d'unités moniteurs à atteindre est fixé. Une acquisition en mode ciné durant l'irradiation résulte en un fichier composé d'images discrétisées, acquises à un débit pré-défini.

Les développements d'EPIgray® pour l'archthérapie dynamique représentent un progrès considérable par rapport à la DIV de référence, par diodes. Suite à la mise en place et aux premiers résultats cliniques, nous avons étudié le système sous plusieurs aspects, afin de cerner les limites et le potentiel de la méthode. L'objectif ultime de ces évaluations était l'évaluation des tolérances de dosimétrie in vivo pour la technique VMAT, comme cela avait été fait précédemment pour les techniques classiques et IMRT.

5.1 Calcul d'EPIgray® pour la technique VMAT

Au cours d'un contrôle de DIV d'un plan VMAT, des images en mode ciné ou movie sont donc acquises pour chaque arc du plan. La fréquence des images doit être fixée de manière à enregistrer un maximum d'information. Simultanément, la fréquence des images ne doit pas devenir trop importante, de manière à ne pas perturber la précision des angles de bras attribués aux images en mode ciné et à minimiser la vitesse d'analyse des images. Ainsi, des protocoles d'acquisition des images sont conseillés par le constructeur pour l'utilisation d'EPIgray® - version VMAT.

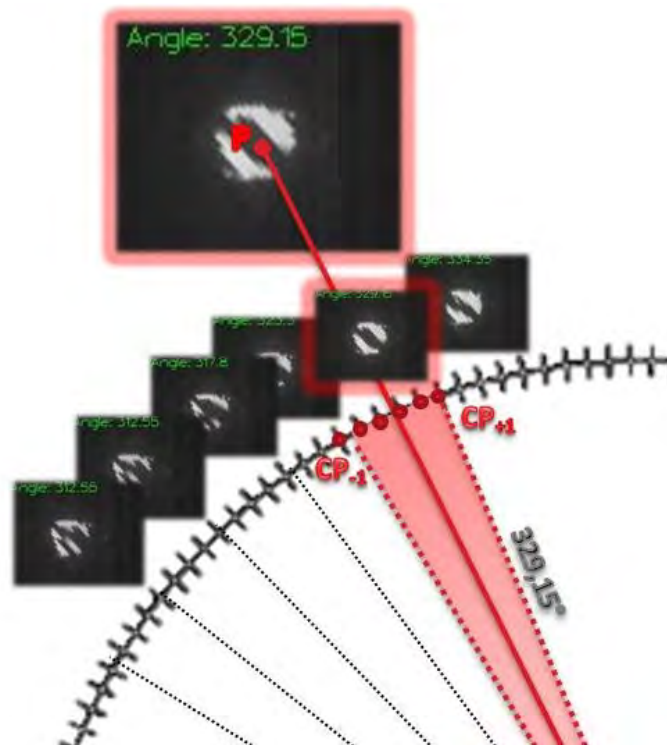


FIGURE 5.1 – Schéma du calcul d'EPIgray® pour un arc de sens horaire de la technique VMAT : l'image à l'angle 329,15° couvre le secteur rouge de l'arc. Les points de contrôle correspondants commencent à CP_{-1} et finissent à CP_{+1} . L'axe traversant le milieu du secteur est utilisé comme référence pour le calcul de la dose au point P.

Pour les accélérateurs Elekta, le laps de temps entre deux images ne doit pas être supérieur à $4 \cdot 10^3$ ms. 35 images sont alors acquises, en moyenne, au cours d'un arc. Ces images sont dénuées de toute information et l'angle de bras doit alors être attribué aux images à partir des enregistrements du traitement.

Pour les accélérateurs de Varian M.S., le laps de temps entre deux images ne doit pas être supérieur à $1,6 \cdot 10^3$ ms. En supposant la vitesse du bras comme constante dans les cas cliniques, 75 images sont acquises en moyenne pour un arc complet. Les images acquises contiennent une information approximative sur la position du bras[74]. Cet angle correspond à l'angle de fin du secteur couvert par l'image. L'angle de fin est aussi l'angle de début de l'image suivante.

Afin de pouvoir comparer la dose calculée sur cette image à celle prévue pour ce secteur de l'arc, les points de contrôle précédant (CP_{-1}) et suivant ce secteur (CP_{+1}) sont relevés, comme illustré dans la figure 5.1 La matrice de fluence totale de ce secteur est alors la somme de toutes les matrices de fluence des points de contrôle parcourus au cours de ce secteur et des matrices de dose des points de contrôle CP_{-1} et CP_{+1} pondérées de la distance de ces points au secteur.

Le logiciel EPIgray® applique ensuite le formalisme décrit dans le chapitre 2.3 à chacune de ces images pour déterminer la dose totale de l'arc en un point du volume irradié, en considérant le rayon du milieu du secteur comme référence pour les profondeurs et épaisseurs traversées au point d'intérêt, tel illustré dans la figure 5.1.

5.2 Premiers contrôles de DIV

Les 32 premiers plans de traitement ont été contrôlés entre juillet 2013 et janvier 2014. Ces plans ont été optimisés pour la technique RapidArc®, technique VMAT de Varian MS, par le TPS Eclipse, version 10, pour une énergie de 6MV sur un accélérateur CLINAC C/S 2100 de Varian MS. Ils ont fait l'objet de trois contrôles par DIV, où les différences relatives entre doses prévues et doses calculées ont été déterminées. Les détails de ces plans sont présentés dans le tableau 5.1 en fonction des localisations des plans.

TABLE 5.1 – Caractéristiques des 32 plans contrôlés par le module de double calcul de dose de COMPASS.

Localisations	# plans	# points d'intérêt	TPS (AAA), Doses (cGy)			EPIgray Différences de doses		
			Min (cGy)	Max (cGy)	Moy (cGy)	# contrôles	Moy	Écart type
Abdomen	2	6	20,0	162,3	122,6	5	-7,0%	3,3%
Crane	3	18	22,9	183,5	156,6	7	-3,4%	2,8%
Ophtalmo.	1	1	180,2	180,2	182,9	3	-1,9%	0,7%
ORL	7	19	160,2	204,3	182,9	21	-2,3%	3,1%
Pelvis	10	25	176,1	304,2	207,5	26	-1,9%	4,8%
Thorax	9	15	75,7	225,0	189,8	25	-4,5%	2,9%
Total	32	84	20,0	304,2	179,3	87	-3,1%	3,8%

Les différences de dose de tous points confondus étaient de -3,1% ($\pm 3,8\%$) en moyenne, comprises dans l'intervalle [-12,3%;10,6%]. Pour l'isocentre, on observe une différence de dose moyenne de -2,4%, et un intervalle des différences de [-6,5%;6,1%]. Seuls 8% des valeurs calculées par EPIgray® dépassent la tolérance par défaut de 7,4% de différence à la dose prescrite. Ces contrôles hors tolérances correspondent à des points de contrôle de DIV qui touchent aux limites du formalisme et du détecteur : des doses prévues très basses, des points dans des zones de fort gradient de doses (bord de champ, zones très hétérogènes, ...). En effet, dans des zones de fort gradient de dose ou d'épaisseur, tout déplacement, mouvement ou autre altération du volume irradié (ex : gaz, respiration, positionnement) implique un déplacement du point d'intérêt et

par conséquence un écart de dose. Suite aux analyses en routine clinique, aucune erreur dosimétrique n'avait été relevée sur ces 32 plans.

5.3 Évaluation des incertitudes liées au calcul du plan par l'algorithme AAA et à sa réalisation par l'appareil de traitement

Les incertitudes liées au calcul par le TPS et l'administration du traitement par l'accélérateur ont été évaluées, pour pouvoir par la suite déduire ces déviations des incertitudes liées à la méthode de calcul de la DIV. Pour cela, des plans de traitement VMAT représentatifs des types de traitement de notre centre ont été contrôlés par le système de vérification secondaire indépendante COMPASS, du constructeur IBA. Ce système est conçu pour les différents aspects du contrôle qualité pré-traitement et est composé de plusieurs modules. Le premier est une vérification du plan de traitement tel que calculé par le TPS, au moyen d'un re-calcul des distributions de dose par l'algorithme de calcul de dose 3D CC-S/C [3]. Le deuxième est une vérification du plan de traitement tel que délivré par l'appareil, par le biais de mesures avec le détecteur bidimensionnel MATRIXX (IBA), du constructeur IBA.

5.3.1 Vérification secondaire indépendante des calculs du TPS par le calcul de l'algorithme CC-S/C

L'évaluation des incertitudes du calcul par l'algorithme AAA (*Analytical Anisotropic Algorithm*), implémenté dans la version actuelle du TPS Eclipse (Varian MS), utilisée à l'Institut Curie, est réalisée sur les 32 plans de traitement VMAT décrits dans le tableau 5.1. Cet algorithme de superposition-convolution de faisceaux élémentaires (Pencil beam) tridimensionnels se base sur une approximation en effectuant des pré-convolutions à partir des données empiriques du faisceau de traitement. Il a été précédemment évalué [108] et validé expérimentalement dans d'autres centres de radiothérapie [19].

Un algorithme de configuration prédit le comportement des particules à partir des données empiriques du faisceau. Ainsi, la source des photons primaires est décrite par l'interaction Bremsstrahlung des électrons avec la cible, modélisée par Monte-Carlo. Les photons secondaires provenant de l'interaction avec le filtre compensateur et le collimateur sont modélisés à partir du primaire. Enfin, la contamination électronique issue de la diffusion Compton depuis la tête de l'accélérateur et l'air est décrite par des courbes de dose en profondeur.

L' algorithme de calcul de dose estime la dose déposée totale à partir de la superposition des doses déposées par les photons primaires, par les photons secondaires et par la contamination électronique. Pour cela, le volume ciblé est subdivisé en voxels selon une grille de calcul pré-définie. A chaque voxel est attribuée une densité électronique. Le faisceau est lui décomposé en faisceaux élémentaires ("beamlets") correspondant aux voxels du patient. La dose déposée est alors calculée pour chaque faisceau élémentaire par superposition des doses des trois sources. La dose déposée par les photons est quantifiée par des faisceaux crayons modélisés par Monte Carlo. La diffusion dans le milieu est déterminée à partir de noyaux de diffusion et corrigée en fonction de la densité électronique dans les directions longitudinales et latérales ("scaling"). La contamination électronique est une convolution entre la fluence des électrons, la fonction d'énergie déposée dans le volume et le noyau de diffusion.

Le logiciel COMPASS (IBA) implémente **l'algorithme CC-S/C (*Collapsed Cone Superposition/Convolution*)**, considéré supérieur et ayant fait ses preuves lors de comparaisons avec l'algorithme étalon, le Monte Carlo [35].

L'algorithme CC S/C admet une approximation différente de l'algorithme AAA : le noyau de diffusion est discrétisé en cônes à partir du point central, où l'énergie est déposée. Ainsi, il est considéré que toute l'énergie est libérée par des voxels sur l'axe du cône, transportée de manière rectiligne, atténué et déposée dans des éléments le long du même axe.

Pour effectuer la comparaison des résultats du calcul par l'algorithme AAA aux résultats obtenus par CC-S/C, les plans de traitement sont d'abord calculés par le TPS avec l'algorithme AAA. Les fichiers DICOM sont exportés du TPS et importés dans COMPASS (IBA), incluant le plan (RTPlan), les doses (RTDose), les structures (RTStructure) et images CT (CTImage). À partir des données anatomiques, des contours et des cibles définies lors de la construction du plan, l'algorithme CC-S/C calcule à nouveau la distribution de dose dans le patient.

La comparaison des distributions de dose calculées par AAA et CC S/C peut être effectuée sous forme de différences de dose absolue et relative, de carte gamma 3D (voir figure 5.2), de statistiques et d'histogramme dose volume pour les structures définies dans le plan. Mais pour quantifier les incertitudes de manière similaire et applicable au logiciel EPIgray, des structures ponctuelles ont été créées pour les points d'intérêts précédemment définis dans le plan et utilisés pour la dosimétrie in vivo. Les différences relatives entre les doses calculées par AAA et celles calculées par CC S/C en ces points ont donc été relevées et comparées.

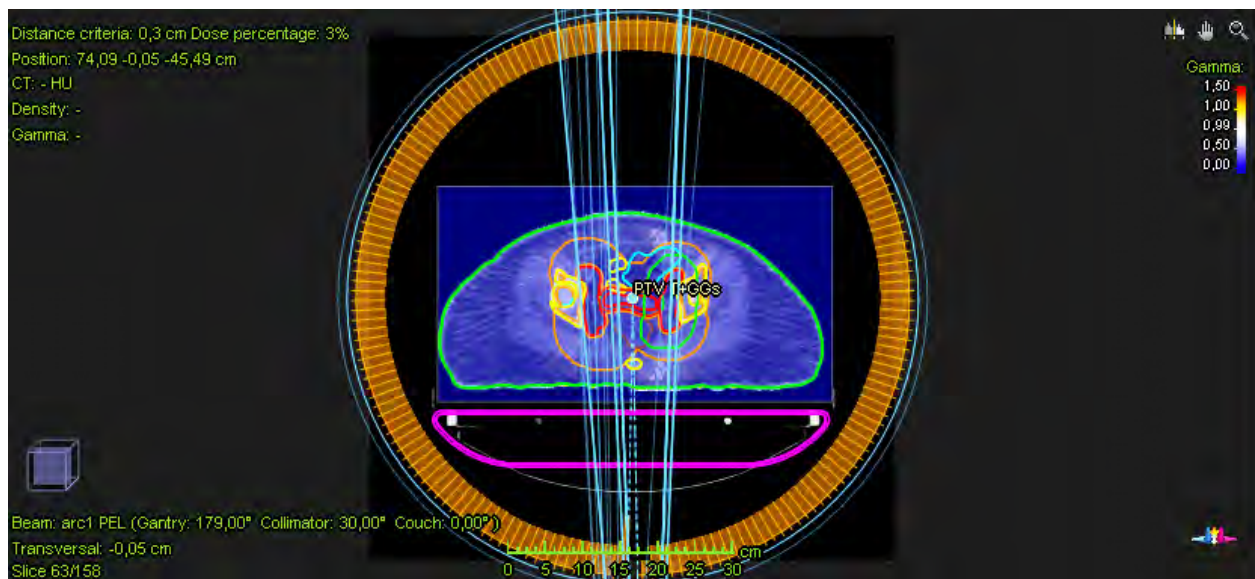


FIGURE 5.2 – Illustration d'une comparaison gamma entre la distribution de dose calculée par l'algorithme AAA du TPS et celle calculée par l'algorithme CC S/C sur une coupe du plan de traitement. Le point d'intérêt "PTV+GGs" apparait en tant que structure.[23]

5.3.2 Vérification secondaire indépendante par la mesure sur un détecteur bidimensionnel

Malgré l'étalonnage des faisceaux et les contrôles de qualité périodiques des accélérateurs, des déviations systématiques sont observables, liées aux incertitudes mécaniques et dosimétriques des appareils. Bien que maintenues au minimum, ces déviations doivent être quantifiées pour une qualification correcte des résultats de dosimétrie-in-vivo. En particulier, la technique VMAT exige des prouesses mécaniques et dosimétriques des appareils de traitement pour la modulation complexe des traitements RapidArc, tant pour la précision des déplacements des lames du MLC et de la rotation du bras, que pour les modifications du débit de dose au cours de la rotation.

Afin d'évaluer les incertitudes liées à l'administration du traitement, 20 plans de traitement VMAT (parmi les plans ci-dessus) ont été contrôlés par un détecteur bidimensionnel à chambres d'ionisations, le MATRIX (IBA), et analysés dans le module de vérification par la mesure de COMPASS (IBA).

Lors d'une vérification tridimensionnelle des plans de traitements individuels par la mesure, le plan est irradié et le signal émis est enregistré le MATRIX (IBA). Ce détecteur est composé de 1020 chambres d'ionisations de 4.5mm de diamètre et 0.08cm³ de volume, placées sur une grille

32x32 de 24.4cm de côté, à 3mm de la surface. Le détecteur MATRIX (IBA) est fixé dans une support métallique, placé dans le porte-accessoires de la tête de l'accélérateur. Ce montage permet une acquisition en conditions véritables, à différents angles, sans être affecté pour autant par la dépendance angulaire des chambres d'ionisation.

Le logiciel COMPASS (IBA) détermine la fluence théorique, pour chaque champ IMRT ou partie d'arc discrétisé, à partir du signal prédit sur la MATRIX (IBA) en se basant sur le plan du patient importé précédemment et les données de l'appareil fournis par l'utilisateur. Ensuite, les résultats de la mesure sur le MATRIX (IBA) sont importées et la fluence réelle est déterminée : Le signal enregistré par les chambres d'ionisation est déduit du signal prédit, le signal restant est attribué aux déviations du plan réel du calcul.

Comme ci-dessus, plusieurs types de comparaisons sont possibles, dont une comparaison visuelle de la distribution de dose mesurée et celle calculée à partir de la fluence théorique, une distribution de coefficients gamma (voir figure 5.3) et une comparaison des données statistiques et HDV pour les différentes structures. Afin de rester conforme à la logique d'EPIgray®, la comparaison est effectuée à partir de structures ponctuelles créées pour les points d'intérêts précédemment définis dans le plan et utilisés pour la dosimétrie in vivo. Les différences relatives entre les doses calculées par AAA en ces points et celles mesurées par le MATRIX (IBA) ont été relevées et comparées.

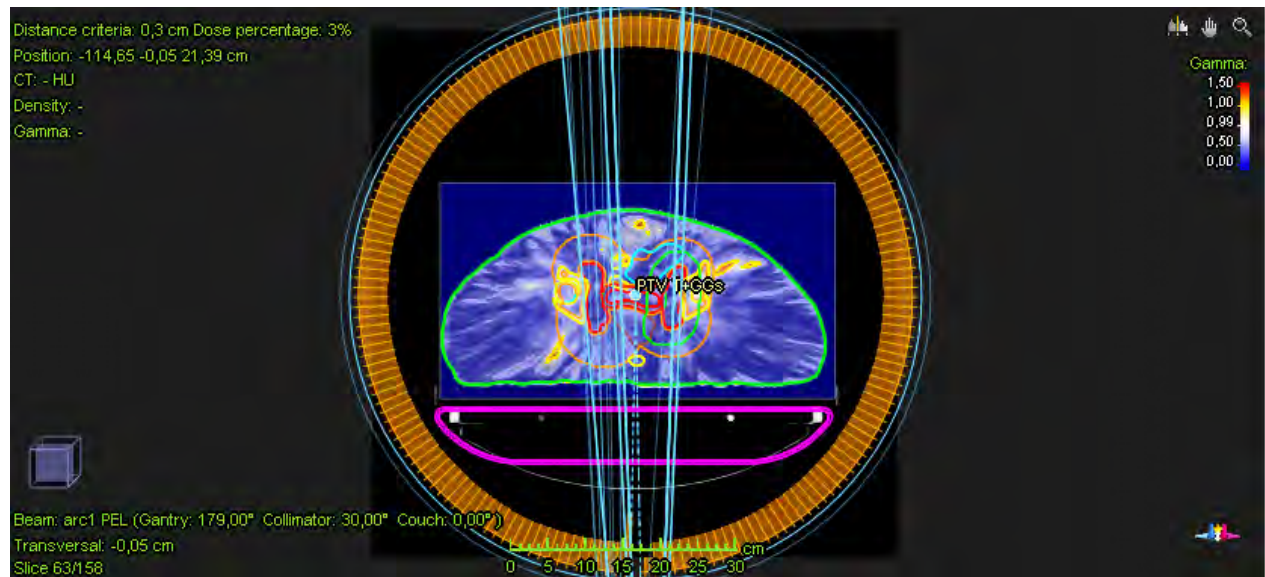


FIGURE 5.3 – Illustration de la comparaison gamma sur une coupe du plan de traitement entre la distribution de dose calculée par l'algorithme AAA du TPS et celle mesurée par le détecteur bidimensionnel MATRIX (IBA). Le point d'intérêt "PTV+GGs" apparaît en tant que structure.[23]

5.3.3 Résultats

En moyenne, les différences entre doses calculées par l'algorithme AAA et celles calculées par l'algorithme CC/SC était de 0,1% ($\pm 1,3\%$), tandis que la différence entre la dose prédite par l'algorithme AAA et celle mesurée par le détecteur MATRIXX (IBA) était de -1,9% ($\pm 2,9\%$). Le détail des résultats des contrôles par le module de calcul de COMPASS (IBA) des 32 plans VMAT et ceux des contrôles par le module de mesures sur le MATRIXX (IBA) des 20 plans sont présentés dans le tableau 5.2. Les distributions des différences de doses sont présentées dans la figure 5.4.

TABLE 5.2 – Résultats des contrôles par le calcul et la mesure de COMPASS (IBA) : Nombre de valeurs contrôlées, moyenne et écart-type des différences de doses prédites et calculées ou mesurées.

	Compass CC/SC vs TPS (AAA)			Compass MATRIXX vs TPS (AAA)			EPIgray® vs TPS (AAA)		
	# contrôles	Moyenne	Écart- type	# contrôles	Moyenne	Écart- type	# contrôles	Moyenne	Écart- type
Abdomen	7	0,0%	1,5%	3	-0,6%	1,3%	15	-7,0%	3,3%
Crane	18	0,6%	1,9%	7	-3,0%	5,4%	21	-3,4%	2,8%
Ophtalmo.	2	2,0%	0,0%	1	2,5%		6	-1,9%	0,7%
ORL	20	0,0%	1,2%	11	-1,6%	2,0%	51	-2,3%	3,1%
Pelvis	27	-0,1%	0,6%	12	-1,4%	2,4%	49	-1,9%	4,8%
Thorax	15	-0,5%	1,3%	8	-2,9%	1,4%	34	-4,5%	2,9%
Total	89	0,1%	1,3%	42	-1,9%	2,9%	176	-3,1%	3,8%

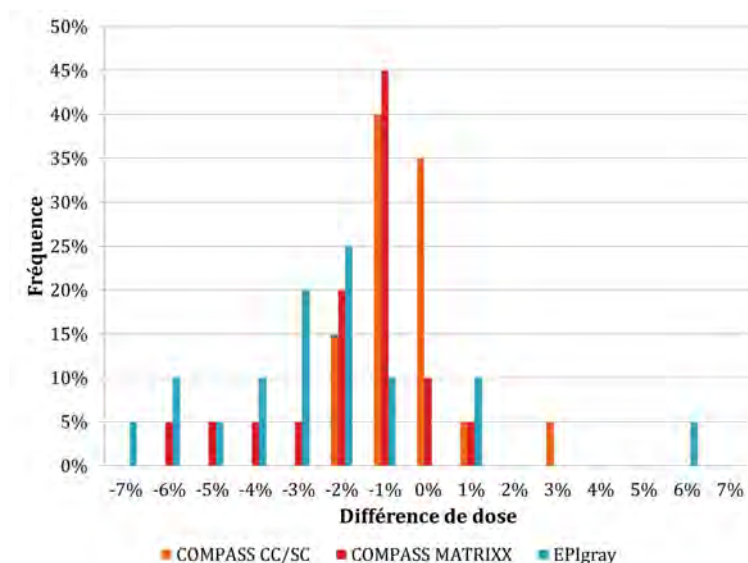


FIGURE 5.4 – Distributions des différences de doses calculées par les deux modules du logiciel COMPASS (IBA), calcul par l'algorithme CC/SC et mesure sur le MATRIXX (IBA), et EPIgray®.

La même tendance peut être observée pour les différences de dose calculées par EPIgray® et

celles mesurées par le MATRIX. Cependant, aucune corrélation directe entre les contrôles de DIV et les mesures sur le MATRIX des mêmes arcs n'a pu être déterminée (coefficient de corrélation inférieur à 0,1).

5.4 Évaluation de la méthode EPIgray® : Plans de traitement sur fantôme homogène

Afin d'évaluer la méthode EPIgray® pour la technique VMAT tout en s'affranchissant des hétérogénéités, les 20 plans de traitement VMAT contrôlés au MATRIX (IBA) ont été ré-calculés sur un fantôme cylindrique, du constructeur Accuray Inc. (TomoTherapy, Madison, WI, USA). Appelé Cheese Phantom, ce fantôme a été conçu pour les contrôles d'assurance qualité de plans rotationnels. Il est en matériel équivalent eau (Virtual Water™), mesure 30cm de diamètre et 18cm de hauteur, permet l'insertion d'une chambre d'ionisation d'un volume de 0,05cm³ à différentes profondeurs. Le point au centre du fantôme (à 15cm de profondeur, appelé p_{centre}) est défini comme l'isocentre. Un exemple de plan calculé sur le Cheese Phantom (Accuray Inc.) est illustré dans la figure 5.5.

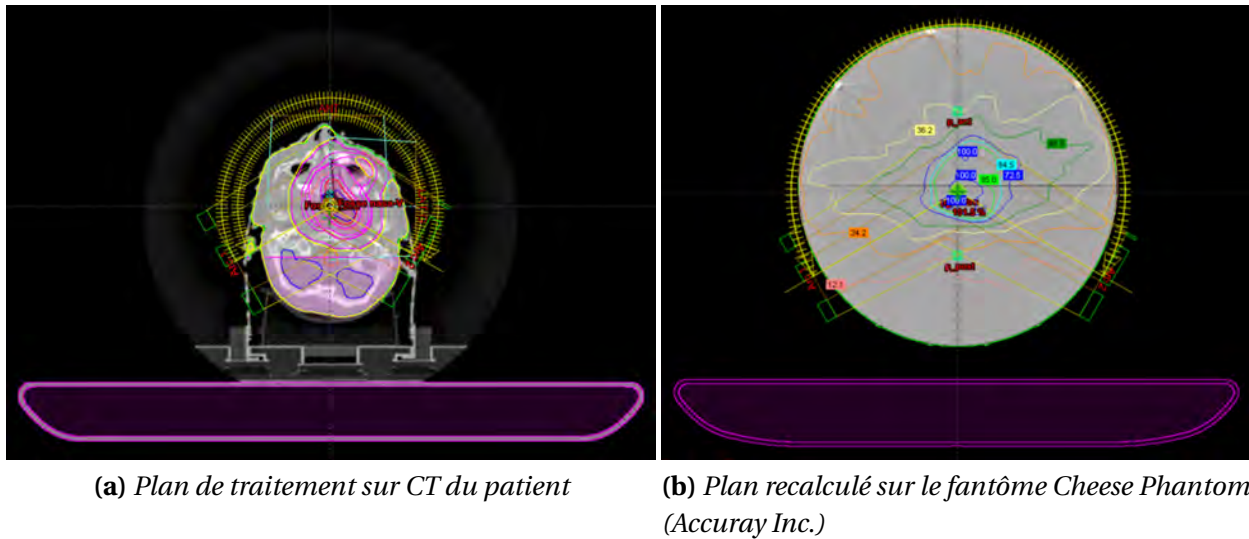


FIGURE 5.5 – Illustration d'un exemple des plan de traitement recalculé sur le fantôme Cheese Phantom (Accuray Inc.) pour l'évaluation et validation de la méthode EPIgray® pour la technique VMAT.

Les 20 plans ont d'abord été contrôlés via le module de vérification par le calcul de COMPASS (IBA). Puis, les plans ont été irradiés en effectuant une mesure de dose à la chambre d'ionisation de volume de 0,05cm³ placée à l'isocentre. Les plans ont ensuite été irradiés une deuxième

fois en acquérant des images EPID en mode ciné permettant de calculer la dose délivrée dans EPIgray®.

Au cours de l'analyse, les dose prédites par le TPS à l'isocentre ont été comparées aux doses mesurées à la chambre d'ionisation et déterminées par EPIgray® pour l'isocentre de chaque plan.

5.4.1 Résultats

Les résultats de la vérification par l'algorithme CC/SC, la mesure à la chambre d'ionisation et le calcul d'EPIgray® à l'isocentre sont présentés dans le tableau 5.3. Les distributions des différences entre doses prévues et doses obtenues par les trois méthodes de vérification sont présentées dans la Figure 5.6.

TABLE 5.3 – Résultats des contrôles sur le fantôme homogène Cheese Phantom (Accuray Inc.) : Différences entre doses mesurées et calculées à l'isocentre des 20 plans VMAT.

Localisation	Nombre	COMPASS CC/SC vs TPS (AAA)		Chambre d'ionisation vs TPS (AAA)		EPIgray vs TPS (AAA)	
		Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
Abdomen	1	0,9%		-0,4%		2,5%	
Crane	2	1,9%	0,5%	0,3%	1,2%	0,3%	0,7%
Ophtalmo.	1	2,9%		1,3%		2,4%	
ORL	5	1,3%	1,0%	0,4%	1,7%	0,4%	2,0%
Pelvis	7	0,8%	0,5%	0,2%	1,1%	2,2%	2,8%
Thorax	4	1,2%	1,0%	0,0%	0,9%	-0,9%	0,8%
Total	20	1,2%	0,9%	0,2%	1,1%	1,0%	2,3%

Les résultats obtenus par EPIgray® pour les plans de traitement recalculés sur le fantôme cylindrique CHEESE sont corrélés aux mesures à la chambre d'ionisation (coefficient de corrélation de 0,8). La différence de dose moyenne entre les mesures à la chambre d'ionisation et les doses reconstruites par EPIgray® était de 1% ($\pm 2,6\%$), et toutes les doses calculées sont comprises dans les tolérances par défaut.

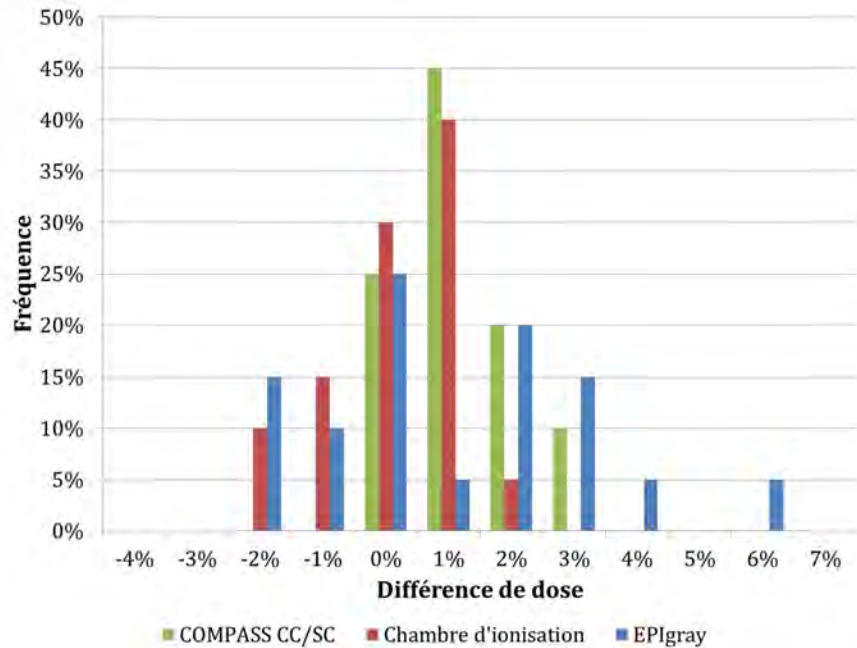


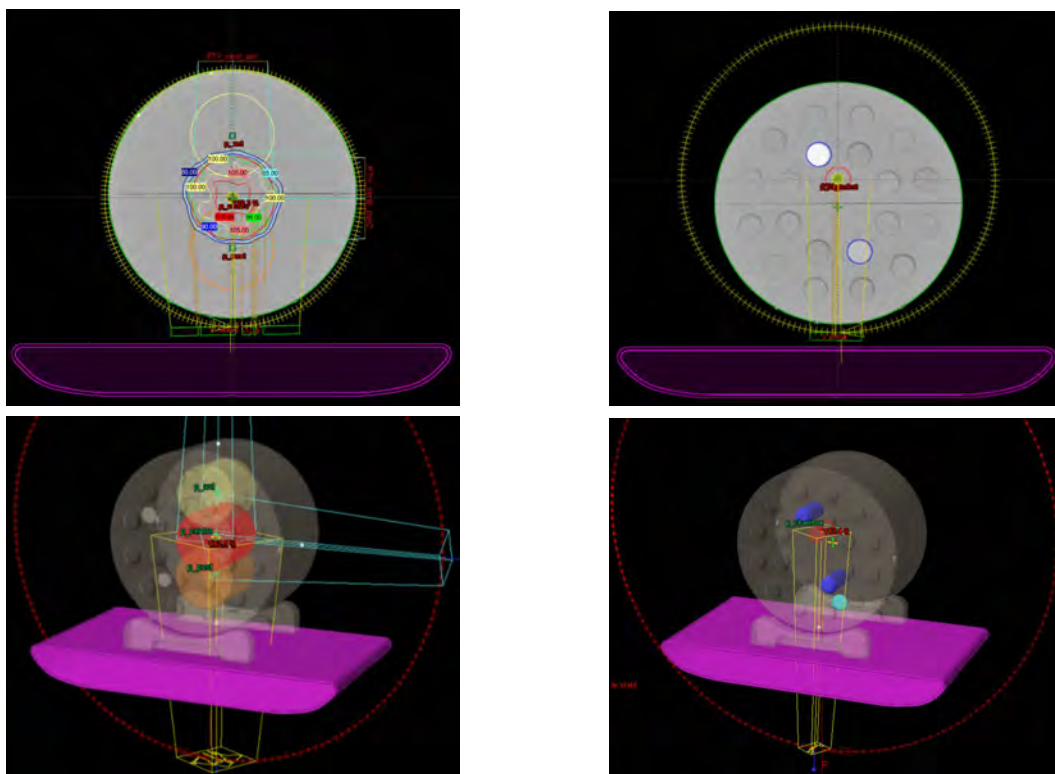
FIGURE 5.6 – Distributions des différences entre doses calculées par l'algorithme AAA et celles calculées par COMPASS, mesurées par la chambre d'ionisation ou déterminées par EPIgray®.

5.5 Évaluation de la méthode EPIgray® : Plans de tests sur fantôme

Après avoir évalué les performance d'EPIgray® à partir de plans de traitement, des plans de tests ont été conçus sur le Cheese Phantom (Accuray Inc.), décrit plus haut, afin d'évaluer le système EPIgray® dans des conditions extrêmes. Dans un premier temps, les tests ont été planifiés sur le Cheese Phantom (Accuray Inc.) homogène, dans le but d'évaluer uniquement les limites de la machine. Dans un second temps, des configurations hétérogènes ont été testées, pour évaluer les difficultés liées aux hétérogénéités. Des exemples de configurations homogènes et hétérogènes sont illustrés dans la Figure 5.7.

5.5.1 Tests sur un fantôme homogène

Pour la première partie de cette étude, le Cheese Phantom (Accuray Inc.) homogène a été utilisé. Des points d'intérêt ont été placés à 7.5 cm de profondeur (p_{ant}), au centre du fantôme (15cm de profondeur, p_{centre}) et à 22.5 cm de profondeur (p_{post}). Des volumes cibles (PTV, *Planning Tumor Volume*) cylindriques de dimensions 5x10 cm ont été créés en ces points (voir figure 5.7), PTV_{ant} , PTV_{centre} , PTV_{post} .



(a) Fantôme homogène, plan test $PTV_{10 \times 10 cm}$ (b) Fantôme hétérogène, inserts équivalents os, foie

FIGURE 5.7 – Exemples des configurations réalisées sur le Cheese Phantom (Accuray Inc.) pour l'évaluation et validation de la méthode EPIgray® pour la technique VMAT.

Les divers plans ont été réalisés avec le TPS Eclipse, v. 10. Ces plans sont présentés dans le tableau 5.4.

Outre l'acquisition des images EPID pour une évaluation dosimétrique par EPIgray®, des mesures ont été effectuées à la chambre d'ionisation cylindrique d'un volume de $0,05 cm^3$, introduite au niveau des différents isocentres. Les doses obtenues pour les points d'intérêts à la chambre d'ionisation et à l'EPID ont été comparées aux doses calculées par le TPS.

5.5.2 Tests sur un fantôme hétérogène

Pour la deuxième partie de cette étude, des plans ont été préparés sur différentes configurations hétérogènes du Cheese Phantom (Accuray Inc.). Tout d'abord, des plaques de densités équivalentes à l'eau, la graisse, l'air et la céramique ont été placées au milieu du fantôme, comme illustré par la figure 5.8b. Des plans d'un arc partiel (35deg. à 325deg.) ont été préparés, ciblant un volume cylindrique. Puis à des plans complexes d'arcs complets ont été créés et irradiés pour plusieurs configurations du Cheese Phantom (Accuray Inc.) avec différents inserts de densités équivalentes à des compositions du corps humain : os, poumon, etc... et un volume

TABLE 5.4 – *Tableau des plans tests, faisant varier différents paramètres communs aux plans de traitement VMAT.*

Type de plan	Plan	Configuration	Volume cible
Plan simple	PTV _{10x10cm}	Conforme au PTV _{centre} , ~champ de 10x10cm en rotation	PTV _{centre}
Plans complexes	PTV _{centre}	Optimisation RapidArc®, sens anti-horaire, débit de dose : 600 UM/min	PTV _{centre}
	PTV _{horaire}	Optimisation RapidArc®, sens horaire, débit de dose : 600 UM/min	PTV _{centre}
	PTV ₄₀₀	Optimisation RapidArc®, sens anti-horaire, débit de dose : 400 UM/min	PTV _{centre}
	PTV _{post}	Optimisation RapidArc®, sens anti-horaire, débit de dose : 600 UM/min	PTV _{post}
	PTV _{ant}	Optimisation RapidArc®, sens anti-horaire, débit de dose : 600 UM/min	PTV _{ant}
Plan IMRT	PTV _{IMRT}	Optimisation IMRT, débit de dose : 400 UM/min	PTV _{centre}

cible cylindrique cylindrique. Les plans ont été optimisés avec la technique RapidArc®. Les détails des plans et les configuration sont présentés dans le tableau 5.5 et illustrés dans la Figure 5.8.

TABLE 5.5 – *Tableau des configurations du Cheese Phantom (Accuray Inc.) avec différents inserts, pour la vérification et validation de la DIV-VMAT.*

Type de plan	Plan
Plan de contrôle, arc entier	"Sans inserts"
Plan arc partiel	"Plaque eau", plaque équivalente eau (1cm)
Plan arc partiel	"Plaque graisse", plaque équivalente graisse (1cm)
Plan arc partiel	"Plaque os", plaque équivalente os (1cm)
Plan arc partiel	"3 plaques", plaques équivalentes graisse/eau/os (3cm)
Plan avec contraintes définies pour l'optimisation : minimum 95% de la dose à la dose moyenne du volume cible et maximum 5% de la dose aux organes à risque (poumon et foie)	"Inserts 1", inserts équivalents poumon, foie
Plan sans contraintes définies pour l'optimisation	"Inserts 1 sans contraintes", inserts équivalents poumon et foie
Plan avec contraintes définies pour l'optimisation : 95% de la dose à la dose moyenne du volume cible et 5% maximum de la dose à l'organe à risque (foie)	"Inserts 2", inserts équivalents foie et os

L'analyse a été réalisée à partir des images acquises dans EPIgray®, en comparant les doses obtenues par EPIgray® aux doses calculées par le TPS.

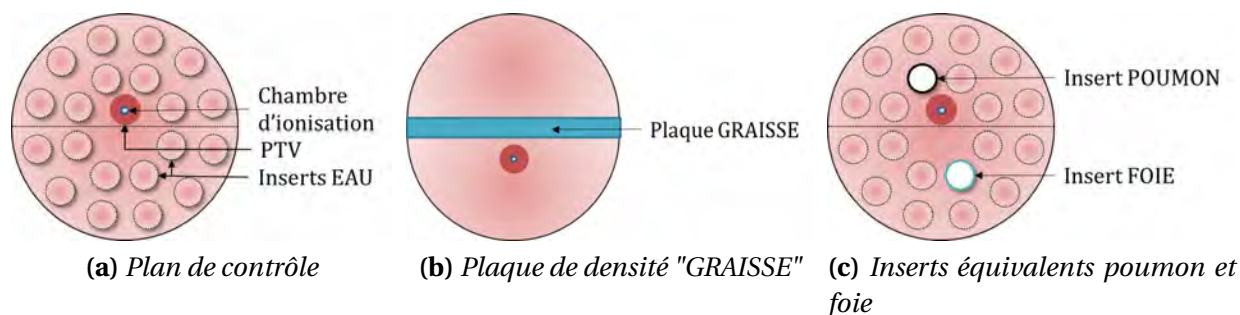


FIGURE 5.8 – Exemples des configurations des plans tests

5.5.3 Résultats

Les résultats des mesures à la chambre d'ionisation et des calculs d'EPIgray® sur fantôme homogène et hétérogène sont présentés dans les tableaux 5.6 et 5.7.

TABLE 5.6 – Différences entre doses prédites par le TPS et celles mesurées à la chambre d'ionisation et calculées avec EPIgray® au cours des plans test sur le Cheese Phantom (Accuray Inc.) homogène

Plan	Chambre d'ionisation	EPIgray®	COMPASS (IBA) CC/SC
PTV 10x10	1,35%	0,00%	-0,26%
PTV centre	0,92%	0,05%	0,38%
PTV hor	1,26%	0,19%	0,39%
PTV post	0,02%	-0,33%	
PTV ant	1,28%	1,64%	
PTV IMRT	-0,43%	-2,75%	-0,87%

TABLE 5.7 – Différences entre doses prédites par le TPS et celles mesurées à la chambre d'ionisation et calculées avec EPIgray® au cours des plans test sur fantôme hétérogène

Plan	Chambre d'ionisation	EPIgray®	COMPASS (IBA) CC/SC
Plaque eau	-1,00%	-0,30%	
Plaque graisse	-1,09%	-0,04%	1,77%
Plaque céramique	-0,49%	-0,67%	1,15%
Plaques graisse air, eau	-0,12%	-1,14%	
Inserts 1 avec contraintes	0,50%	7,00%	2,22%
Inserts 1 sans contraintes	-0,98%	4,00%	
Inserts 2	-0,63%	2,70%	1,47%

Les différences de doses obtenues restent dans les tolérances par défaut, même dans le cas où les contraintes sur l'optimisation sont poussées à l'extrême. Les meilleurs résultats avec EPIgray® sont obtenus pour les plans plus simples, tel PTV 10x10 où le champ reste ouvert à 10x10cm sur tout l'arc. Le pire résultat, 7%, a été obtenu pour le plan avec les contraintes les plus importantes, et donc le plan le plus complexe dans son ensemble (modulation, débit de dose). Dans ce cas, bien que la vitesse du bras de l'accélérateur soit restée inchangée, le débit de dose subit des variations considérables entre deux angles de bras consécutifs pour obtenir la distribution de dose demandée.

5.6 Discussion

La technique VMAT, devenue très populaire au cours des dernières années, présente de nombreux avantages technologiques mais aussi d'importants risques en cas d'erreur. Par conséquent, les plans VMAT bénéficieraient particulièrement d'un contrôle par DIV et, par la suite, d'un suivi quotidien à but adaptatif. Une version d'EPIgray® pour la VMAT a donc été lancée en 2013. Dans le but d'instaurer la DIV pour la technique VMAT et éventuellement un suivi quotidien et adaptatif, nous avons cherché à valider le nouveau logiciel pour la routine clinique en contrôlant des patients de différentes localisations et en conduisant des tests sur des fantômes homogènes et hétérogènes.

À l'installation de la nouvelle version d'EPIgray®, nous avons contrôlé 32 plans de traitement de différentes localisations. Les premiers résultats étaient très encourageants : aucun contrôle à l'isocentre ne dépassait la tolérance par défaut de 7,4%, et seuls 8% des résultats pour tous points confondus étaient hors tolérance. Parmi les causes cliniques des contrôles hors tolérance issues de cette analyse, on peut retenir les points d'intérêt inappropriés pour la DIV (cas thorax et ORL) et les gaz (notamment dans un cas de traitement abdominal). Ceci correspond à l'expérience préalable de notre centre avec le logiciel EPIgray®.

Néanmoins, l'écart de dose moyen de ces premiers plans contrôlés ($-3,1 \% \pm 3,8\%$) était plus important que la moyenne 2012 des plans IMRT ($-0,8 \% \pm 6,3\%$), autre technique complexe ayant précédemment été validée pour la clinique. Plusieurs causes techniques pourraient être à l'origine des écarts. D'une part, une déviation de jusqu'à 2 degrés a pu être observée par d'autres équipes entre les angles attribués aux images du mode ciné et les angles réels [6]. D'autre part, des défauts de l'EPID, qui ont fréquemment été évoqués, peuvent influencer les résultats, en particulier dans le cas de nombreux "sous-champs" à bas niveau de dose obtenus lors de la discrétisation de l'arc pour ce calcul : la non-linéarité de la réponse de l'EPID au nombre d'UMs [41], l'influence du débit de dose sur la sensibilité de l'EPID [119] (débit de dose variable dans le cas de la VMAT), le ghosting (de nombreuses images successives dans le cas de la VMAT). Enfin, les images ne couvrant pas l'arc de manière continue, une certaine perte d'information est possible, particulièrement dans le cas de plans complexes à débit de dose très variable et des champs fortement modulés. Ces différents facteurs pourraient contribuer à la tendance négative des différences de dose calculées, représentant une "perte" de dose.

Des vérifications supplémentaires ont été entreprises pour les plans de traitement ci-dessus afin d'exclure toute cause dosimétrique (TPS ou linac) et cerner les causes possibles des écarts

observés.

Premièrement, le logiciel COMPASS (IBA) a été adopté comme référence pour une vérification indépendante du calcul de dose par le TPS et une vérification de l'administration du traitement par le détecteur 2D MATRIX. En effet, ce logiciel a été précédemment vérifié et validé pour la VMAT par le constructeur IBA et de nombreux utilisateurs [44]. Cette démarche permet d'exclure, dans un premier temps, les incertitudes liées à la machine, et dans un deuxième temps, les incertitudes liées au milieu diffusant.

Le calcul par CS/CC a globalement confirmé les calculs du TPS aux points d'intérêt. De même, le module de vérification par le détecteur MATRIX (IBA) de COMPASS a permis de valider les plans de traitement. Ces vérifications définissent un niveau de référence pour les écarts attendus avec EPIgray® : les écarts sur la dose reçue aux points d'intérêt devraient tendre vers les écarts sur la dose réalisable dans les conditions optimales. Malgré des tendances similaires entre les contrôles sur MATRIX et les contrôles de DIV sur patients, aucune corrélation directe n'a pu être établie entre les écarts obtenus. On peut supposer que bien que le processus d'administration du plan de traitement (machine de traitement, acquisition des images) joue un rôle dans les différences de doses observées en DIV, ces facteurs ne sont pas les uniques responsables des divergences observées.

Deuxièmement, 20 des plans de traitement ont été recalculés sur le fantôme CHEESE. Ce fantôme a été conçu spécifiquement pour les plans VMAT des appareils de Tomothérapie et a été amplement caractérisé. Il a été utilisé ici dans sa version homogène afin de contrôler par DIV les plans délivrés dans un milieu diffusant, tout en s'affranchissant des hétérogénéités du patient. Un contrôle supplémentaire a été effectué à la chambre d'ionisation. Les résultats obtenus par EPIgray® étaient dans les tolérances par défaut. Ces écarts sont de la même ampleur que ceux obtenus lors de l'évaluation de cette version par le constructeur DOSIsoft S.A.[42]. Les différences observées entre les doses calculées à partir des images de traitement et celles reconstruites à partir des images du fantôme homogène semblent indiquer l'influence de la présence des hétérogénéités sur les résultats du calcul.

Pour aller plus loin dans cette analyse, des plans de tests ont été créés afin de cerner les éventuelles influences des paramètres des plans sur les résultats de la DIV. Les plans ont été calculés sur le fantôme CHEESE, homogène ou hétérogène, avec plusieurs configurations possibles. D'excellents résultats ont été obtenus pour les plans simples, sans contraintes, sur un fantôme homogène, confirmant les évaluations du constructeur DOSIsoft S.A. et les observations sur les

plans de traitement. Les écart-types obtenus ($\pm 1,5\%$ pour tous les contrôles confondus) sont même inférieurs à ceux d'autres systèmes de DIV-VMAT testés sur un fantôme cylindrique dans des conditions similaires ($\pm 3,9\%$) [31].

Les configurations suivantes incluaient des plaques de différentes densités placées entre deux moitiés du CHEESE. Le calcul du plan était effectué sans contraintes, sur un PTV centré dans un milieu homogène. Les écarts de doses obtenus étaient alors semblables à la configuration entièrement homogène. Les différences constatées plus haut ne sont donc probablement pas directement liées à la prise en compte des hétérogénéités du milieu.

Puis, différentes configurations avec des inserts hétérogènes ont été utilisées. Les plans ont été préparés à partir de contraintes plus ou moins exigeantes. Les résultats obtenus sont très différents en fonction du nombre/niveau de contraintes, et donc en fonction de l'optimisation et du degré de complexité du plan obtenu. Ainsi, en présence d'hétérogénéités, les résultats de la DIV VMAT semblent influencés par la complexité du plan, créé suite aux contraintes imposées par les hétérogénéités. De plus, les défauts de l'acquisition et de l'analyse des images prennent de l'importance dans un milieu fortement hétérogène. Par exemple, le choix de la profondeur du point de calcul et l'épaisseur traversée se fait en fonction de l'axe central du secteur de l'image, ignorant ainsi tout changement de densité de part et d'autre de l'axe. De même, toute erreur sur l'angle de l'image implique que le point d'intérêt sera associé à une trajectoire erronée. Dans le cas de fortes hétérogénéités, les différences de doses calculées seront alors importantes.

Suite aux études ci-dessus, il a été décidé d'implémenter EPIgray® pour les plans VMAT en routine clinique. Le nombre réduit de plans étudiés ne permet pas de déduire des tolérances spécifiques à cette technique. En vue de cette première expérience, les tolérances par défaut fixées préalablement restent donc en vigueur pour la technique VMAT. Toutefois, les plans de localisations à fortes hétérogénéités devront être analysés avec une attention accrue. De plus, les statistiques de cette technique feront l'objet d'un suivi approfondi, en particulier par comparaison avec les plans IMRT.

Pour une utilisation éventuelle d'EPIgray® pour la technique VMAT à des fins d'ART, des études supplémentaires des facteurs influençant les résultats de DIV doivent être menées : Le manque de repères visuels sur les images de champs complexes ne permet pas systématiquement d'établir avec certitude les causes cliniques des variations observées sur les plans de traitement. Ainsi, certaines pistes de développement d'outils supplémentaires pour le contrôle et l'analyse des plans complexes pourront ont pu être tirées des études précédentes, tels la position

du point d'intérêt et la complexité du plan de traitement, étudiés plus en détail dans le chapitre 9. D'autres facteurs devront faire l'objet d'études et corrections par le constructeur, comme la non-linéarité de la réponse de l'EPID en fonction du nombre d'UMs et le ghosting.

PARTIE 3

L'EXPÉRIENCE CLINIQUE DE L'INSTITUT CURIE

Au Service de Physique Médicale de l'Institut Curie, la dosimétrie *in vivo* a été introduite en 2007 pour tous les faisceaux conformationnels et en 2012 pour les faisceaux IMRT. Les contrôles de la technique VMAT ont été inclus en 2013. Jusqu'à présent, la seule restriction est imposée par les traitements non-coplanaires - où une rotation de la table est nécessaire - en raison du risque de collision entre l'EPID et la table de traitement .

Comme évoqué plus haut, la dosimétrie *in vivo* a pour objectifs la vérification ponctuelle d'une fraction d'un traitement individuel à la recherche d'erreurs et le suivi des incertitudes systématiques des techniques et appareils utilisés. Correctement utilisée, la DIV peut jouer le rôle d'un contrôle de qualité secondaire pour toute la chaîne de traitement, avec un avantage majeur : la dosimétrie *in vivo* intègre toutes les configurations possibles dans la réalité clinique. De plus, les résultats insatisfaisants d'une seule séance d'un plan de traitement peuvent alors être analysés dans le contexte de la technique et de la localisation de traitement, outre le plan individuel du patient.

En outre, la dosimétrie de transit peut facilement être utilisée pour effectuer des études plus approfondies pour la validation d'une technique, la confirmation de la stabilité du plan de traitement, l'étude des changements anatomiques ou autres facteurs qui conduisent à des déviations dosimétriques et des erreurs systématiques.

Dans un premier temps, des études statistiques ont donc été menées sur deux séries de contrôles de dosimétrie *in vivo* pour déterminer des références cliniques et confirmer les tolérances établies. La première étude concerne les traitements de toutes localisations et techniques confondues réalisés sur deux ans, de juillet 2013 à juin 2015, dans le but d'étudier les évolutions et les tendances générales du système de dosimétrie *in vivo*, des techniques et des linacs. La deuxième étude est une analyse par localisation et technique d'un échantillon des traitements ci-dessus, effectués sur une période de six mois, de juillet 2013 à février 2014, en fonction des localisations traitées.

Ensuite, une étude de faisabilité du suivi dosimétrique quotidien ou périodique du traitement par EPIgray® dans une intention de radiothérapie adaptative a été conduite sur trois échantillons de plans. Les trois séries sont composées de plans 3D CRT de la localisation sein suivis contrôlés 5 à 6 fois au cours du traitement, des plans IMRT de traitement de la prostate suivis quotidiennement, et enfin des traitements VMAT, toutes localisation confondues, suivis quotidiennement.

ANALYSE STATISTIQUE DE LA PRATIQUE CLINIQUE DE LA DIV

Afin d'assurer un suivi correct, d'adapter les seuils de tolérance à la réalité de la clinique, et de détecter en temps opportun toute erreur systématique, une série d'études statistiques est périodiquement menée. Outre les outils MSP (Maîtrise Statistique des Procédés) intégrés dans EPIgray®, un logiciel interne complémentaire (en *VisualBasics*, de *Microsoft EXCEL* v.2010) a été créé au cours de cette étude analytique pour une analyse plus poussée des données statistiques des échantillons des plans étudiés.

6.1 Le logiciel d'analyse statistique

Un fichier *.csv est exporté d'EPIgray® comportant des données de chaque plan de l'échantillon étudié, par faisceau, par point d'intérêt et par séance, par exemple : numéro de dossier, paramètres du plan (nom, accélérateur, technique, localisation si assignée), paramètres des faisceaux (énergie, dose prévue), résultats du contrôle de dosimétrie in vivo (dose calculée, gamma calculé).

A partir de ces données, le logiciel peut calculer :

- La différence relative entre la dose calculée par le TPS $D_{TPS}(b, p, s)$ et la dose déterminée à partir du signal EPID par EPIgray® $D_{EPI}(b, p, s)$ pour chaque faisceau b , par point d'intérêt p , par session contrôlée s :

$$Diff(b, p, s)_{ctl} = \frac{D_{EPI}(b, p, s)_{ctl} - D_{TPS}(f, s)}{D_{TPS}(b, p, s)} [\%] \quad (6.1)$$

- La différence relative de doses pour un plan entier, composé de B faisceaux, par point d'intérêt et par session

$$Diff(B, p, s)_{plan} = \frac{\sum_1^F (D_{EPI}(b, p, s))_{ctl} - \sum_1^F (D_{TPS}(b, p, s))}{\sum_1^F (D_{TPS}(b, p, s))} [\%] \quad (6.2)$$

- La différence relative de doses moyennées sur le nombre total de séances contrôlées S pour chaque faisceau, par point d'intérêt

$$Diff(b, p, S)_{moy} = \frac{\sum Diff(b, p, s)_{ctl}}{S} [\%] \quad (6.3)$$

Ces différences de doses sont calculées pour toute la période observée et pour chaque échantillon choisi : par localisation de traitement, par linac, par technique...

Les analyses des résultats comprennent :

- Les données statistiques de base : la moyenne, la médiane et les écarts-types.
- La distribution et la distribution cumulée de fréquences.
- Le test de Kolmogorov-Smirnov : ce test décide si l'échantillon est issu d'une population de distribution donnée, en quantifiant la distance entre la distribution cumulée empirique de l'échantillon $F_n(x)$ et la distribution cumulée de référence $F_{n'}(X)$, ici de loi normale. La valeur statistique de Kolmogorov-Smirnov $D_n = \sup |F_n(x) - F_{n'}(x)|$ est calculée en faisant l'hypothèse que l'échantillon est issu de la distribution de référence, D_n . L'hypothèse est rejetée si la valeur calculée dépasse une valeur seuil, déterminée tabulairement en fonction du niveau de risque α que l'hypothèse soit en réalité vraie.
- Le test du χ^2 d'adéquation : ce test vérifie l'hypothèse que l'échantillon suit la loi normale de probabilité à partir de la distribution de fréquences. Pour cela les distances entre la distribution des données empiriques et celle des données théoriques sont déterminées et la valeur statistique $T = \sum \frac{F_n(x) - F_{n'}(x)}{F_{n'}(x)}$ est comparée à des valeurs seuils, en fonction du niveau de risque α .
- L'évolution temporelle au cours de la période.
- La comparaison des données statistiques par session.

Le fichier *.csv inclut toutes les données, entre autres les contrôles par point d'intérêt et faisceau éliminés par les utilisateurs au cours de l'analyse en routine clinique car considérés aberrants ou hors des limites du logiciel. Par conséquent, des actions sont entreprises au cours de l'analyse statistique pour parer aux valeurs aberrantes et les faisceaux hors des limites. D'une part, tous les contrôles dont la dose prévue ne dépasse pas 10cGy sont automatiquement supprimés. De plus, une option de détermination et d'élimination des valeurs aberrantes par la méthode

MAD décrite dans la section 4.2.1.2 est proposée, dans le cas où l'utilisateur considère que la normalité de la série est confirmée. Cette option permet de comparer des séries de mesures périodiques tout en s'affranchissant des valeurs extrêmes dues à des événements ponctuels, sans influence majeure sur la tendance générale de la série.

6.2 L'analyse globale

L'étude de l'évolution temporelle des résultats de DIV et des statistiques globales fait partie des pratiques régulières de notre centre. Ce suivi progressif est réalisé dans le but de suivre la stabilité du système de DIV et de déceler d'éventuels facteurs perturbateurs et des erreurs systématiques à travers les déviations observées. En effet, ces facteurs peuvent passer inaperçus lors d'un suivi sur une à trois séances [13].

Les résultats présentés ici correspondent à une période de deux ans, depuis la première installation de EPIgray® v.2.0.3 (version VMAT), et incluent tous les plans contrôlés par EPIgray® entre juillet 2013 et juin 2015. Cela représente 9163 faisceaux contrôlés, pour un total de 3163 patients. Les différences relatives de faisceaux dont la dose est inférieure à 10cGy sont négligées, de même que les résultats aberrants assignés à un défaut de l'imageur portal (exemple : interruption de l'acquisition).

6.2.1 Résultats

La moyenne des différences de dose par contrôle (un faisceau, une séance et un point d'intérêt) sur les deux ans est de 1,9% ($\pm 5,2\%$), avec en moyenne 1,9 points d'intérêt par faisceau et 2.9 faisceaux par plan. La moyenne des différences de dose moyennées sur toutes les fractions contrôlées est similaire : 1,7% ($\pm 4,6\%$). La distribution normale des données est confirmée par le test de Kolmogorov-Smirnov.

Le suivi des différences de doses par plan sur deux ans est présenté dans la figure 6.1a et la distribution des différences de doses par plan est illustrée dans la figure 6.1b. Chaque croix représente la différence relative $Diff(F, p, s)_{plan}$ entre les doses calculée et mesurée pour un plan, par séance et pour un point donné. La moyenne glissante sur 250 valeurs résume les évolutions dans le temps des contrôles de dosimétrie.

9% des contrôles de plans observés ici sont hors de la tolérance par défaut de $\pm 7.4\%$. Selon l'ex-

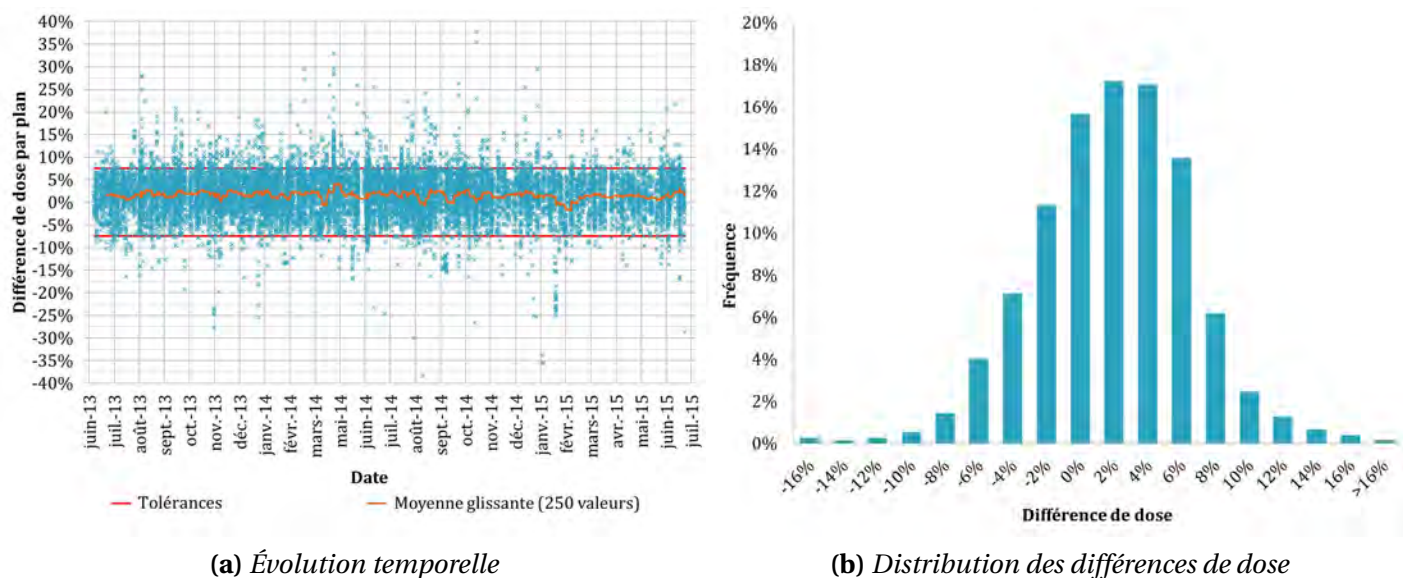


FIGURE 6.1 – Résultats de la dosimétrie in vivo pour la période de deux ans, de juillet 2013 à juin 2015

périence de notre centre en routine clinique, ces résultats hors tolérances correspondent majoritairement à des valeurs aberrantes et des calculs hors des limites du logiciel, tels les points placés défavorablement pour la DIV, par exemple sur la cage thoracique ou près de la surface du sein. Seul un nombre réduit de cas hors-tolérances est réellement engendré par un évènement clinique ou technique (gaz, erreur de positionnement, interruption du faisceau, faille de l'EPID, etc... voir le tableau 2.4) ayant quelque influence sur le résultat dosimétrique.

6.3 L'analyse par accélérateur linéaire et par technique

Suite aux résultats globaux de la première étude statistique, nous avons analysé l'évolution des résultats de DIV par machine de traitement et technique, dans le but d'étudier de manière plus détaillée la stabilité du système de DIV dans le temps et d'expliquer les tendances du système.

L'Institut Curie détient cinq linacs de Varian MS, présentées dans le tableau 6.1. Chaque accélérateur est doté d'un imageur portal, utilisé tant pour la dosimétrie in vivo que pour des vérifications pré-traitement et, en absence d'un imageur de basse énergie (kV), pour la vérification du positionnement du patient. Deux appareils ont des systèmes d'imagerie kV (*On Board Imaging System*, OBI). Ces imageurs permettent d'obtenir des images de positionnement de plus haute résolution et donc une plus haute précision lors de la vérification du positionnement du patient. Ces mêmes machines sont alors utilisées pour des techniques complexes telles l'IMRT

ou l'arthérapie dynamique.

TABLE 6.1 – *Tableau des linacs de l'Institut Curie, et leurs paramètres techniques.*

No	Type	Energies	EPID	Imageur kV	Set Up	Techniques	Localisations principales
1	Truebeam v.1	6MV 10MV 15MV	AS1000 IAS3 E-arm	OBI	2D kV-kV	3D-CRT IMRT VMAT	Prostates Crâne Gynécologie
2	Clinac 2100IX	6MV 20MV	AS500 IAS2 R-arm		2D MV-MV	3D-CRT FiF	Seins Métastases
3	Clinac 2100C/S	4MV 10MV	AS500 IAS2 R-arm		2D MV-MV	3D-CRT FiF	Seins Métastases
4	Clinac 2300EX	6MV 20MV	AS500v2 IAS2 E-arm	OBI	2D kV-kV	3D-CRT IMRT VMAT	Pédiatriques Prostates
5	Clinac 600	6MV	AS1000 IAS3 E-arm		2D MV-MV	3D-CRT FiF	Seins Crâne Métastases

Les EPIDs présentent certaines différences. D'une part, les détecteurs sont de générations différentes. L'AS500 a une résolution de 512 x 384 pixels, tandis que l'AS1000 a une résolution de 1024 x 768 pixels. D'autre part, les systèmes de bras de support peuvent être de type R-arm ou Exact-arm. Des études confirment que l'Exact-arm possède une meilleure précision et reproductibilité, notamment en ce qui concerne le désalignement à différents angles de bras [40]. D'autre part les systèmes d'acquisition d'image (*Image Acquisition System*, IAS) sont de versions différentes : IAS2 et IAS3. Les nouvelles versions du IAS présentent des améliorations de la reproductibilité et de la linéarité [58].

Comme expliqué dans 2.2.1, des images en dose intégrée sont acquises dans le cas de techniques statiques (3D-CRT ou FiF) et IMRT, faisceau par faisceau. Les analyses sont ensuite réalisées pour les faisceaux individuels et les plans entiers à partir de la somme des faisceaux. Des images en mode "ciné" sont acquises dans le cas de traitements d'arthérapie dynamique, où l'irradiation est continue sur tout l'arc du faisceau. L'analyse est faite par arc de traitement et par plan (somme des arcs). Cependant, le mode "ciné" du linac 1, un Truebeam, est d'un nouveau format, introduit par le constructeur pour cette machine. Ce format est incompatible avec EPIgray dans la configuration actuelle (ARIA v.10, Truebeam v.1) de notre centre. Les images de dosimétrie in vivo des traitements d'arthérapie dynamique du Truebeam ne sont donc pas

analysées pour le moment.

Enfin, comme dit plus haut, trois contrôles de DIV étaient programmés pour tous les plans, sauf cas exceptionnel, jusqu'en décembre 2014. Depuis décembre 2014, trois contrôles sont programmés mais le dossier est clôturé à la première séance si celle-ci est conforme aux tolérances.

6.3.1 Résultats

Suivi par linac

Au cours de la période de deux ans, 9% des plans contrôlés ont été effectués au linac 1 (étant donné que le nombre prépondérant de faisceaux VMAT sur cet accélérateur), 24% au linac 2, 24% au linac 3, 19% au linac 4 et 24% au linac 5. Le tableau 6.2 présente le résumé des statistiques par accélérateur. Le suivi mensuel de la figure 6.2 présente les évolutions des accélérateurs au cours des deux années.



FIGURE 6.2 – Évolution temporelle des résultats de la dosimétrie in vivo pour la période de deux ans, de juillet 2013 à juin 2015 : moyennes mensuelles des résultats des contrôles par linac.

Les variations entre deux mois consécutifs peuvent être très importantes. Ces variations correspondent à différents événements techniques, tels des pannes des appareils ou des étalonnages des EPIDs, ainsi que l'influence ponctuelles de certains dossiers de traitement, particulièrement difficiles.

Un changement de tendance est nettement visible entre février 2014 et décembre 2014, pour tous les linacs. Avant février 2014, la différence de dose moyenne était de 1,6%. Puis, une déviation importante des contrôles de tous les linacs est observée sur une période de sept mois, avec une différence de dose moyenne de 2,4%. En décembre 2014, les résultats regagnent des valeurs similaires à celles observées avant mars 2014 : 0,8% de différence de dose moyenne pour les derniers huit mois analysés.

Une vérification des cahiers de bord des linacs et du logiciel de DIV a permis d'identifier plusieurs événements pouvant correspondre à ces changements de tendance. Le premier événement est l'installation d'une nouvelle version du logiciel (EPIgray® v.2.0.3) en février 2014. Simultanément, l'utilisation du logiciel EPIgray® en routine clinique a été étendue à tous les membres de l'équipe de physique médicale. Le nombre d'utilisateurs, d'analyses et d'interprétations possibles des résultats est donc passé de 1 à 10, enclenchant une passation des connaissances et du savoir faire, puis une période d'apprentissage et d'adaptation. Puis, en octobre 2014, une mise à jour a été effectuée par le constructeur (EPIgray® v.2.0.3.28L). À la même période, l'équipe de physique médicale a instauré un protocole de travail, décrivant les différentes étapes de préparation, analyse et prise de décision.

TABLE 6.2 – Résultats de l'analyse statistique par linac pour une période de deux ans (juillet 2013 à juin 2015).

		Différences de dose par contrôle (par point, par faisceau, par fraction)				Différences de dose moyennée sur toutes les fractions contrôlées (par point, par faisceau)		
		# patients	# contrôles	Moy.	Ecart-type	# contrôles	Moy.	Ecart-type
LINAC1	6 MV	95	670	-1,5%	5,0%	292	-1,4%	4,3%
	10 MV	41	261	1,2%	4,6%	105	1,1%	4,4%
	15 MV	139	906	-0,9%	3,8%	378	-0,5%	4,0%
LINAC2	6 MV	606	7624	1,6%	4,7%	2766	1,4%	4,0%
	20 MV	158	875	2,4%	5,2%	358	2,4%	4,4%
LINAC3	4 MV	571	8449	1,4%	5,1%	2977	0,9%	4,8%
	10 MV	194	1444	1,8%	3,8%	551	1,6%	3,7%
LINAC4	6 MV	384	3642	0,3%	4,8%	1438	0,1%	4,3%
	20 MV	225	1333	2,6%	4,6%	572	2,5%	4,4%
LINAC5	6 MV	750	8903	3,9%	5,6%	3124	3,8%	4,4%
TOTAL		3163	34107	1,9%	5,2%	12561	1,7%	4,6%

Suivi par technique

Afin d'étudier l'influence de la technique choisie sur les résultats, une analyse détaillée par technique employée a été réalisée. Dû aux protocoles en vigueur à l'Institut Curie à cette période et en exceptant les plans VMAT tirés au linac 1, 97% des faisceaux analysés sont statiques (3D CRT), 1% des faisceaux sont IMRT et 2% sont des faisceaux VMAT. Les résultats statistiques des techniques de l'Institut Curie sur la période de deux ans sont présentés dans le tableau 6.3 et la figure 6.3

TABLE 6.3 – Résultats de l'analyse statistique par technique pour une période de deux ans (juillet 2013 à juin 2015).

Technique	# patients	# contrôles	Moyenne	Ecart-type
3D-CRT	3080	33136	2.0%	4.9%
IMRT	27	383	-3.5%	5.3%
VMAT	56	582	-2.0%	5.2%
Total	3163	34107	1.9%	5.2%

Ainsi, les traitements du Linac 2 ont une moyenne des différences de dose par faisceau de : 2,4% ($\pm 5,2\%$) pour le faisceau de 20MV et 1,6% ($\pm 4,7\%$) pour le faisceau de 6MV. De même, le faisceau de 4MV du Linac 3 a une différence de dose moyenne de 1,4% ($\pm 5,2\%$) et les plans de 10MV ont une différence de dose moyenne légèrement plus élevée : 1,8% ($\pm 3,8\%$). Tous les plans

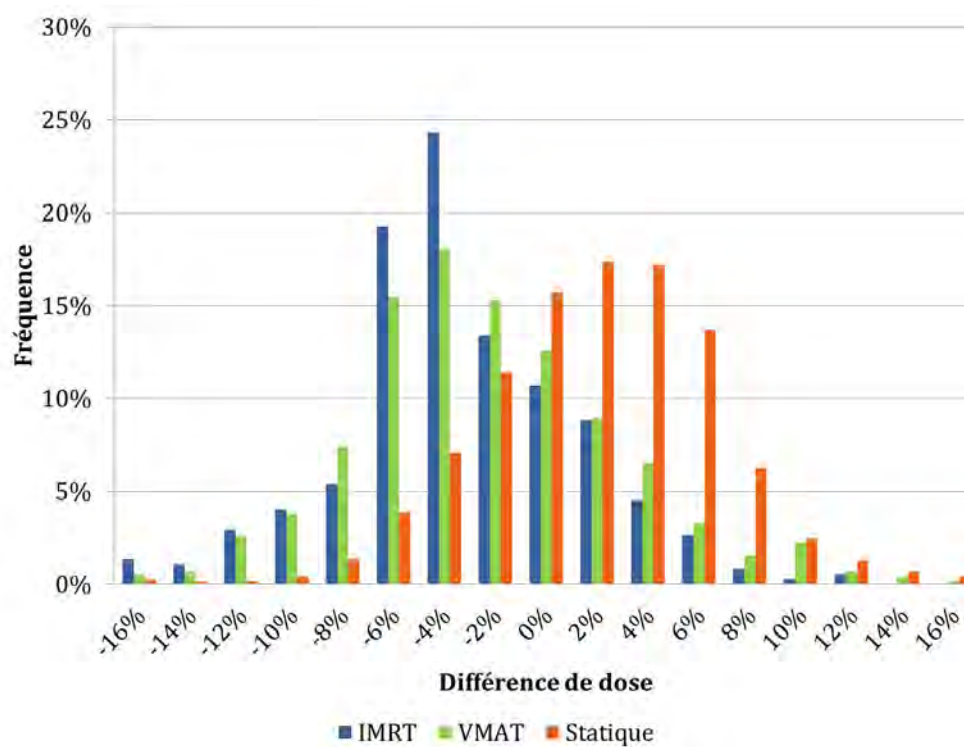


FIGURE 6.3 – Histogramme des distributions des résultats de la dosimétrie in vivo par technique pour la période de deux ans, de juillet 2013 à juin 2015

sont statiques. Les plans statiques de Linac 4 montrent des résultats comparables : 2,6% ($\pm 4,6\%$) pour 20MV et 1,0% ($\pm 4,4\%$) pour 6 MV. D'autre part, la moyenne des différences de dose pour les plans complexes est plus élevée : -2,5% ($\pm 4,9\%$) pour les plans de VMAT et -2,7% ($\pm 5,7\%$) pour les plans de IMRT. Les trois énergies de Linac 1 ont des résultats similaires aux précédents : 1,2% ($\pm 4,6\%$) pour 10MV, -0,9% ($\pm 3,8\%$) pour 15MV, -1,5% ($\pm 5,0\%$) pour 6 MV, et de plus grandes différences de dose pour les faisceaux IMRT que pour les faisceaux conformationnels.

Tant sur la figure 6.2 que dans le tableau 6.2, on observe que le linac 5 présente des écarts moyens généralement plus hauts que les autres linacs, variant entre 2% et 7% de différence de dose moyenne, tandis que l'écart-type des résultats est similaire pour tous les linacs. Comme l'indique le tableau 6.1, cet accélérateur possède une seule énergie. Les localisations et techniques sont similaires aux linacs 2 et 3. Les résultats des vérifications dosimétriques, en particulier sur les filtres dynamiques, étaient dans les tolérances. Les données hebdomadaires de l'étalonnage de l'EPID étaient aussi correctes.

Par rapport aux autres linacs, le linac 5 présente une particularité : la base des données initiales (voir chapitre 2.3.3) n'a pas été mesurée mais reprend les données du linac 4. Cette décision avait

été prise à l'installation du linac 5, les paramètres des faisceaux X6 de ces deux linacs étant similaires. Cette décision avait été confortée par des mesures de vérification sur les deux machines. Suite à l'installation de la mise à jour d'EPIgray® en octobre 2014, des mesures de contrôle supplémentaires ont été réalisées. Ces mesures reprenaient certaines configurations des mesures de la mise en service du logiciel (voir tableau 2.3), incluant trois épaisseurs de fantôme de densité équivalente eau et des champs carrés de 4 à 15cm de côté. Suite à l'acquisition des images, les doses ont été calculées pour plusieurs points d'intérêt le long de l'axe. Les différences de doses obtenues pour ces mesures de base allaient de 3,2% à 5,2%.

Suivi par séance

Enfin, nous avons étudié les données statistiques des contrôles précédents en fonction de l'ordre chronologique de la séance contrôlée, testant ainsi l'hypothèse que la première séance pouvait être différente des séances suivantes, la patiente n'ayant été positionnée et/ou traitée qu'une à deux fois avant le premier contrôle de DIV.

Cette étude était d'autant plus importante que le protocole d'acquisition et analyse des images a changé en décembre 2014. Comme indiqué précédemment, des contrôles de DIV étaient effectués au cours de trois séances consécutives pour tous les plans, sauf cas exceptionnel, jusqu'en décembre 2014. Depuis décembre 2014, trois contrôles sont programmés mais le dossier est clôturé à la première séance si celle-ci est conforme aux tolérances. À titre d'exemple, pour une période de six mois en 2014, 87% des faisceaux contrôlés ont été contrôlés trois fois. Tandis qu'au cours des six premiers mois de 2015, 37% des faisceaux ont été contrôlés trois fois, 33% - deux fois et 30% - une seule fois.

La moyenne des différence de doses moyennées sur toutes les séances contrôlées est de 1,7% ($\pm 4,6\%$). Les trois séances contrôlées présentent des résultats très similaires, comme l'illustre l'histogramme de la figure 6.4, avec une différence de doses moyenne de 1,8% ($\pm 5,1\%$) pour la première fraction contrôlée, 2,0% ($\pm 5,2\%$) pour la deuxième et 2,0% ($\pm 5,4\%$) pour la troisième, par point d'intérêt, par faisceau.

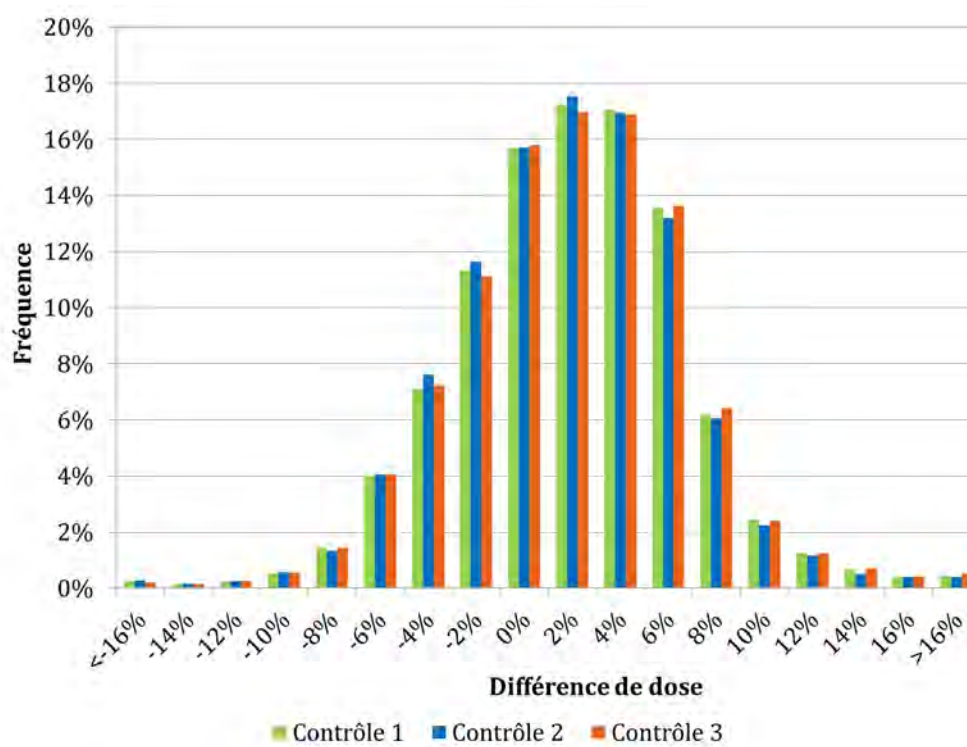


FIGURE 6.4 – Comparaison des distributions des résultats de la dosimétrie in vivo par séance contrôlée pour la période de deux ans, de juillet 2013 à juin 2015

6.4 L'analyse clinique : localisations et techniques

Une étude statistique par localisations traitées a été réalisée à partir d'un échantillon des plans ci-dessus, sur une période de six mois, de juin 2013 à janvier 2014. Cette étude inclut 2837 faisceaux de traitement (857 patients), avec une moyenne de 2 points d'intérêt par patient et 3 séances contrôlées.

Tous les plans analysés ont été classés selon le site anatomique : le cou et voies orales (Oto-Rhino-Laryngologie ou ORL), le crâne, les yeux, le thorax, les seins, les ganglions axillaires, le pelvis, les membres... L'analyse comprend des données statistiques comme cité ci-dessus, la moyenne, la médiane et les écarts-types, ainsi que d'une comparaison aux tolérances définies précédemment et une estimation du nombre de faisceaux défaillants.

Les plans de traitement de la chaîne mammaire interne (CMI) et des métastases sont classiques, conformationnels 3D (3D-CRT), et peuvent être effectués sur les accélérateurs linéaires 1, 2, 3, 4 ou 5. Deux méthodes de traitement du sein sont en usage dans notre centre : le traitement en décubitus dorsal et le traitement en décubitus latéral. Dans les deux cas, les techniques Champ-dans-le-Champ (FiF) et 3D-CRT sont appliquées. Ces traitements sont principalement effectués

sur les linacs 2, 3 et 5. Les traitements de crâne sont planifiés en utilisant la technique de l'IMRT sur les linacs 1, 4 ou 5. Les plans de pelvis sont soit VMAT ou IMRT, réalisés sur les linacs 1 et 4. Différents plans ophtalmologiques et ORL sont effectués avec toutes les techniques disponibles, 3D-CRT, IMRT ou VMAT, sur les linacs 1, 4 et 5.

6.4.1 Résultats

Sur les six mois, la moyenne des différences de doses par contrôle est de 1,2% ($\pm 4,5\%$). En moyenne, la différence de dose par séance obtenue pour les plans classiques (statiques) est de 1,4 ($\pm 4,4\%$). Parmi les localisations traitées avec la technique conformationnelle, les traitements de seins en position dorsale présentent des différences de doses plus importantes que d'autres techniques conformationnelles, et en particulier que la technique de traitement des seins en décubitus latéral. Pour les plans dynamiques, les plans IMRT et VMAT résultent en des différences de dose moyennes de -2.8% ($\pm 5.1\%$) et -2.2% ($\pm 4.5\%$) respectivement. Des différences de dose importantes sont ici observées pour les traitements des localisations ORL et thorax, tandis que les meilleurs résultats sont obtenus pour les traitements du pelvis (-0.4% $\pm 5.5\%$ avec VMAT and -2.6% $\pm 4.2\%$ avec IMRT). Le tableau 6.4 résume les résultats des technique par localisation.

TABLE 6.4 – Différences de dose par site de traitement des localisations principales, pour une période de six mois (juillet 2013 à janvier 2014).

Localisation	# faisceaux	# patients	Différences de dose par séance, plan entier		Valeur de la tolérance	Fréquence de hors tolérances
			Moyenne	Ecart-type		
Axillaires	2804	967	0.50%	4.90%	7.50%	10,5%
Chaîne mammaire interne	401	140	1.90%	8.40%	10.00%	16,1%
Crane	65	17	-1.80%	5.40%	7.50%	4,0%
Membre	192	85	-1.20%	5.00%	8.20%	10,4%
Métastases	2630	991	1.80%	3.90%	7.10%	9,2%
Ophthalmologie	94	38	0.10%	5.00%	8.70%	0,0%
ORL	145	51	-2.20%	5.40%	7.50%	7,7%
Pelvis	125	30	-1.80%	4.90%	8.00%	8,7%
Sein, décubitus dorsal	3882	1342	2.20%	4.50%	7.50%	4,2%
Sein, décubitus latéral	2508	833	0.80%	3.10%	6.70%	2,7%
Thorax	189	62	-1.10%	6.30%	7.50%	2,0%

6.5 Discussion

Pour suivre les évolutions statistiques du système de DIV EPIgray® dans notre centre, nous avons été amenés à créer un programme d'analyse statistique indépendante, qui vient compléter les statistiques fournies par le logiciel. Ce programme permet de calculer en quelques minutes les différences de doses de chaque faisceau par contrôle et point d'intérêt, les différences de doses pour la totalité du plan, et les différences de doses moyennes de la totalité des fractions contrôlées pour chaque faisceau. Ces données peuvent être analysées en fonction du temps, de leur fréquence, etc.

Ce programme représente un pas vers l'automatisation des analyses, permettant au staff de physique médicale de mener des études régulières afin de suivre la stabilité du système. Cette étape est d'autant plus importante dans le cas d'un suivi quotidien des traitements, que toute variation sur le linac, sur l'EPID ou le logiciel peut perturber le fonctionnement d'EPIgray®, créant des résultats faussement positifs (hors des tolérances alors que la dose reçue est correcte) ou faussement négatifs (dans les tolérances alors que la dose reçue diffère de manière significative).

La première étude présente les résultats de l'analyse progressive et cumulative sur une période de deux ans. La distribution des écarts obtenus était gaussienne, témoignant d'un processus globalement maîtrisé et stable [90]. Néanmoins, un décalage systématique des valeurs est constaté, (moyenne de $1,9\% \pm 5,2\%$). Des analyses plus poussées ont alors été entreprises pour étudier cette systématique, relever des éléments perturbateurs et vérifier la stabilité du système.

Dans un premier temps, les données de chaque linac ont été analysées séparément. A différence de l'évolution temporaire de tous les résultats confondus qui semblait relativement stable dans le temps, on observe ici une déviation des écarts de dose sur tous les linacs entre février 2013 et octobre 2014. Deux facteurs peuvent avoir contribué à cette dérive : l'installation d'une nouvelle version du logiciel EPIgray® et, dans une moindre mesure, le changement d'utilisateurs.

En effet, une mise à jour du logiciel (EPIgray® v.2.0.3.28L) en octobre 2014 a permis de résoudre plusieurs défauts rapportés au cours des premiers mois, notamment sur le calcul du facteur de conversion lorsque le faisceau est partiellement dans l'air, des problèmes d'importation des images et des aspects du calcul VMAT ([27]).

D'autre part, 10 nouveaux utilisateurs ont été impliqués dans l'utilisation d'EPIgray® en routine

clinique. Or, dû à des limitations technologiques, l'utilisation d'EPIgray® en routine clinique implique une part de subjectivité lors de l'interprétation des résultats et du processus de prise de décisions, comme dans le cas d'autres logiciels de contrôle et de calcul des plans de traitement. Ces aspects peuvent être, par exemple, le choix de retenir ou éliminer les points aberrants ou d'accepter, après vérification, certains résultats hors tolérance. Une période d'adaptation et apprentissage est donc nécessaire, tant pour acquérir de l'expérience que pour l'instauration d'un mode opératoire.

De plus, les résultats du linac 5 dévient de la tendance générale. Or les faisceaux tirés sur cet accélérateur représentent un tiers de tous les faisceaux contrôlés. Sans le linac 5, la moyenne des écarts serait de $0,7 \pm 5,1\%$. Aux cours des contrôles de la machine, du MLC et du détecteur, aucune déviation notable n'a été relevée. Des plans test reprenant les mesures de mise en place du logiciel ont alors été préparés pour contrôler toute la chaîne des contrôles de DIV, et en particulier vérifier les résultats du calcul par le logiciel EPIgray®. Ces tests ont permis de constater un décalage systématique significatif de tous les écarts, même pour les plans les plus simples. Or la base de données de cet accélérateur n'a pas été mesurée mais copiée du linac 4, suite à des tests comparant les résultats du linac 5 et du linac 4. Cette base de données du linac 5 ne paraît aujourd'hui plus appropriée et devrait être mise à jour.

Des différences peuvent être observées entre les énergies du même accélérateur, par exemple la moyenne des différences de doses du faisceau 20MV est plus élevée que la moyenne du faisceau 6MV pour les linacs 2 et 4. Ces différences sont dues principalement aux différentes localisations traitées avec différentes énergies. Ainsi, le faisceau 20MV, au linac 2 comme au linac 4, est utilisé pour des traitements de métastases (bassin, colonne vertébrale, membres) ou traitements des ganglions axillaires, sous- et sus-claviculaires. Ces champs subissent la mise en place difficile du patient et les hétérogénéités (structures osseuses) : ces aspects influencent fortement le calcul de la dose au point d'intérêt.

Dans un souci d'exhaustivité, nous avons analysé les écarts par technique bien que, comme expliqué plus haut, la part des faisceaux de techniques complexes dans notre service ne représente que 3% des faisceaux contrôlés et que les plans VMAT du linac 1 ne puissent pas être inclus dans l'analyse.

Ainsi, les statistiques globales sont dominées par les valeurs des faisceaux statiques conformationnels (moyenne de $2\% \pm 4,9\%$). Les faisceaux complexes présentent une tendance négative, $-3,5\%$ en moyenne pour les plans IMRT et $-2,0\%$ pour les plans VMAT. Ces résultats concordent

avec nos premières constatations faites lors de l'évaluation de la technique VMAT (chapitre 5), mais les écarts sont plus importants que ceux de 2012 (moyenne de $-0,8 \% \pm 6,3\%$). D'une part, comme expliqué dans le chapitre précédent, la tendance négative des écarts calculés est constatée en présence d'hétérogénéités et peut être liée à la complexité des plans, des distributions de doses, de la modulation des MLCs, la variabilité des débits de dose. D'autre part, l'échantillon des plans de 2012 était différent de l'échantillon étudié ici : à l'introduction de la technique VMAT en 2012 et l'installation du linac 1 début 2013, une part significative des plans précédemment traités par IMRT sont dorénavant calculés en technique VMAT et traités sur le linac 1. Ce changement concerne entre autres les plans de traitement de la prostate, moins complexes et traditionnellement utilisés comme référence. La différence observée par rapport aux faisceaux IMRT de 2012 reflète probablement ce changement et l'impact de la complexité des plans sur les résultats obtenus par EPIgray® pour les plans dynamiques.

Enfin, nous avons analysé les données en fonction de l'ordre du contrôle : 1er, 2ème ou 3ème. Selon le protocole en vigueur avant décembre 2014, ces 3 séances consécutives étaient systématiquement analysées. Nous avons émis l'hypothèse que lors de la première séance les écarts pourraient être plus importants dus au premier positionnement sur l'appareil et de l'aspect nouveau du traitement pour le patient. Pourtant, les différences entre les écarts et distributions obtenues pour ces trois séances sont insignifiantes. Ce résultat conforte l'équipe de physique médicale dans le choix de changement de protocole, passant alors de 3 séances systématiquement contrôlées à une seule.

Ainsi, le suivi du système par linac a mis en évidence des variations qui passaient inaperçues lors du suivi global, réalisé actuellement en routine clinique. Si ce suivi par machine de traitement est effectué de manière progressive, il peut fournir des informations cruciales pour l'interprétation des résultats obtenus par EPIgray® et peut éventuellement servir de système de contrôle secondaire pour toute la chaîne de traitement. Un gain important en temps, en efficacité et en assurance qualité pour toute la chaîne de traitement viendrait d'une automatisation des analyses statistiques, en particulier une actualisation fréquente des données par linac et localisation et l'exclusion des points d'intérêt considérés aberrants, pour alerter l'utilisateur de toute dérive du système en amont d'une déviation conséquente.

Dans un second temps, les observations ci-dessus soulignent l'importance de l'instauration d'un contrôle qualité conçu spécifiquement pour la vérification du le système de DIV, au-delà des contrôles réglementaires sur le détecteur (vérifications dosimétriques et mécaniques) et incluant toute la chaîne : l'exécution du plan, l'acquisition des images, le transfert des données

et l'analyse par EPIgray®. Ce contrôle qualité effectué régulièrement sur tous les linacs permettrait de contrôler la stabilité de la totalité du système et de valider rapidement toute modification technique, en particulier les mises à jour du logiciel de DIV. De plus, la mise en place d'un protocole de travail définissant le mode opératoire et un arbre décisionnel réduit les aspects subjectifs de l'analyse et ainsi les incertitudes liées aux contrôles de DIV.

La deuxième étude a été menée dans l'objectif d'étudier les spécificités des localisations et de vérifier la validité des tolérances instaurées précédemment. Cette étude concerne un groupe de plans traités sur une période de six mois de la période analysée ci-dessus. Au cours de ces six mois, le physicien a suivi un protocole établi en classant systématiquement les plans par localisation. Les moyennes et écart-types obtenus reflètent les difficultés rencontrées pour chaque localisation.

L'écart-type et nombre de valeurs hors tolérance plus importants ont été obtenus pour les plans de traitement de la CMI (chaîne mammaire interne). Le point d'intérêt utilisé pour le calcul de la dose reçue est issu de la planification. Selon le protocole en vigueur, ce point est placé dans une zone de haute hétérogénéité, comme le point P de la figure 6.5. Le moindre déplacement, respiration ou mise en place, décale le point de la trajectoire de calcul. Les épaisseurs traversées associées au point d'intérêt P sont alors différentes de celles prévues. Ce contrôle sera alors hors tolérances alors que le point d'intérêt aura reçu la dose prévue. Pour réduire le nombre de faux positifs et faciliter l'analyse des contrôles, un point supplémentaire plus approprié à la DIV par EPIgray® est dorénavant placé, tel le point P2 de la figure 6.5.

De manière similaire, les hétérogénéités jouent un rôle important dans le calcul des doses des plans de traitement du thorax. Ici aussi, un défaut de positionnement ou la respiration peuvent engendrer une erreur d'épaisseur traversée, faussant les résultats des contrôles de DIV. Parmi les plans de la technique statique, de nombreux écarts hors tolérance ont aussi été constatés pour les plans de traitement des ganglions axillaires, des membres et des métastases, où les épaisseurs traversées peuvent avoir des variations importantes et par conséquent la probabilité de fausses alertes positives est haute. Dans tous ces cas, un nouveau point d'intérêt, plus approprié pour la DIV, ou le recalage manuel de l'image sur les contours peuvent apporter une solution aux faux positifs.

Les traitements des localisations thorax, ORL, pelvis et crane sont majoritairement traités par les techniques VMAT et IMRT. Les moyennes et écart types obtenus expriment ces mêmes tendances et erreurs systématiques. Outre les explications et hypothèses émises précédemment,

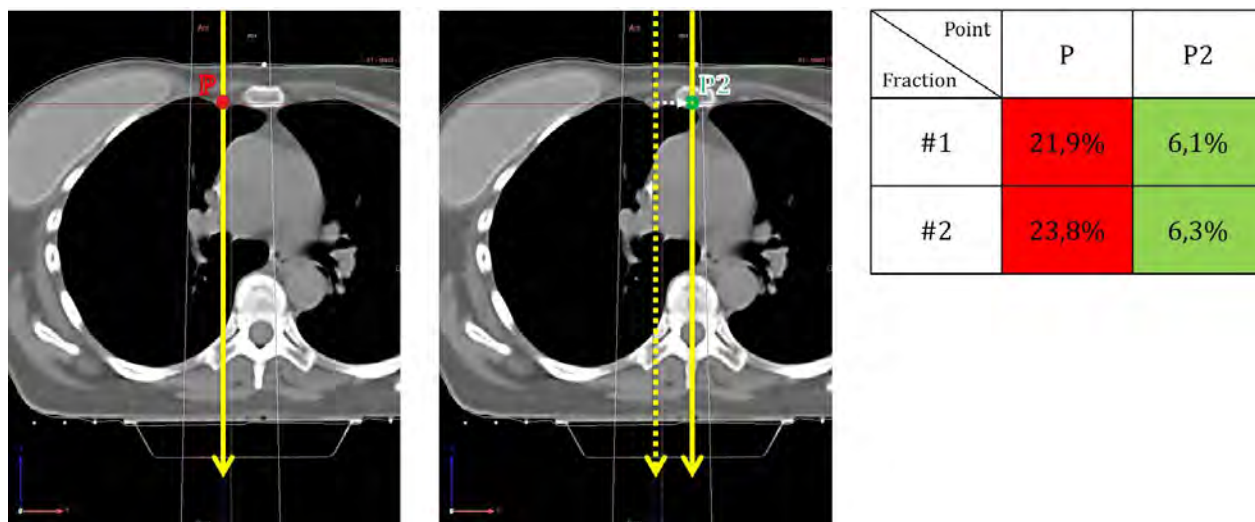


FIGURE 6.5 – Schéma illustrant l'importance du choix du point d'intérêt pour le calcul EPIgray®. Pour le point P, le moindre défaut de positionnement aura des conséquences importantes sur le calcul de EPIgray® : dans cette zone de forte hétérogénéité les épaisseurs traversées varient de manière significative. Un point P2 doit donc être placé pour réduire les risques de faux positif. Les différences de dose obtenues pour les deux points au cours des fractions sont présentées dans le tableau.

il est important de remarquer que la petite taille et complexité des champs ne permet pas repérer des structures sur les images de DIV, comme c'est le cas avec des faisceaux simples. Lors d'un écart important, il est nécessaire d'utiliser d'autres sources d'informations sur le positionnement du patient (imagerie 2D kV-kV quotidienne pour les plans complexes), le déroulement du traitement (temps d'exposition, rapports), etc... dans les logiciels du système d'information médicale, par exemple ARIA, tels les logiciels d'imagerie, d'enregistrement et vérification des traitements.

Parmi les techniques statiques, d'excellents écarts moyens ont été obtenus pour les seins traités en position latérale et les traitements ophtalmologiques. En revanche, on remarque une différence entre les seins en décubitus dorsal et latéral. Cette différence est appuyée par notre expérience clinique : les contrôles des plans de seins en décubitus dorsal donnent fréquemment des résultats faux positifs. Une correction manuelle de la position de l'image vis-à-vis des contours du CT permet de retrouver une dose reçue correspondante au point d'intérêt, en recalant le point sur la trajectoire traversée correcte. Ce recalage manuel est effectué pour 38% des faisceaux de seins en décubitus dorsal contrôlés et fait en moyenne $|0.5\text{mm}|$ ($\pm 6.4\text{mm}$) en direction latérale et $|3.1\text{mm}|$ ($\pm 21\text{mm}$) en direction longitudinale, comme illustré dans la figure 8.1 de la section 8.1. Cette différence entre les résultats des contrôles de deux techniques de la localisation principale de l'Institut Curie devra faire l'objet d'une étude plus approfondie (chapitre 8).

Ces résultats par localisation montrent que de nouvelles tolérances devraient être calculées pour certaines localisations. Cependant, un nombre substantiel de contrôles doit avoir été effectué avec le nouveau protocole de dosimétrie *in vivo* afin de prendre en considération la réalité de la routine clinique, avant d'envisager une modification des tolérances.

Au cours de cette deuxième étude plusieurs difficultés ont été mises en évidence : la position cruciale du point d'intérêt, l'influence des erreurs de positionnement et l'influence des hétérogénéités. Du côté de notre centre, plusieurs solutions pratiques ont été apportées : des points dédiés à la DIV et un repositionnement manuel des images lorsqu'un décalage est constaté. Ces deux solutions ne sont cependant valables que si on considère que l'objectif de la DIV est une vérification de la dose délivrée au point d'intérêt. Si, par contre, on considère les erreurs sur le volume traité, dans ce cas les écarts dus au positionnement doivent être pris en compte comme des erreurs. Dans ce but, le constructeur DOSIsoft S.A. a récemment introduit la notion de points automatiques, placés par le logiciel dans le volume cible. La moyenne des écarts calculés est alors plus pertinente que quelques points placés subjectivement.

Outre les sources d'erreurs répertoriées précédemment (voir tableau 2.4), l'expérience clinique fait part d'erreurs systématiques, de nombreux résultats faux positifs et du manque d'information des images VMAT et IMRT pour une interprétation des résultats dans EPIgray®. Ces aspects ralentissent l'analyse de chaque faisceau par le physicien et peuvent cacher des erreurs réelles. C'est donc un frein au suivi quotidien pour l'ART. Pour faciliter les contrôles, le processus d'analyse doit être automatisé et offrir à l'utilisateur des informations supplémentaires, sur le positionnement, les paramètres du plan, les aspects techniques.

SUIVI CONTINU

Réaliser des adaptations du plan au cours du traitement implique un suivi quotidien, ou du moins périodique et fréquent, par un système adapté (voir chapitre 1.4). Afin de tester la faisabilité d'un tel suivi avec le système EPIgray® et déterminer les obstacles éventuels, trois études rétrospectives ont été menées sur des séries de patients contrôlés quotidiennement ou périodiquement par dosimétrie *in vivo* :

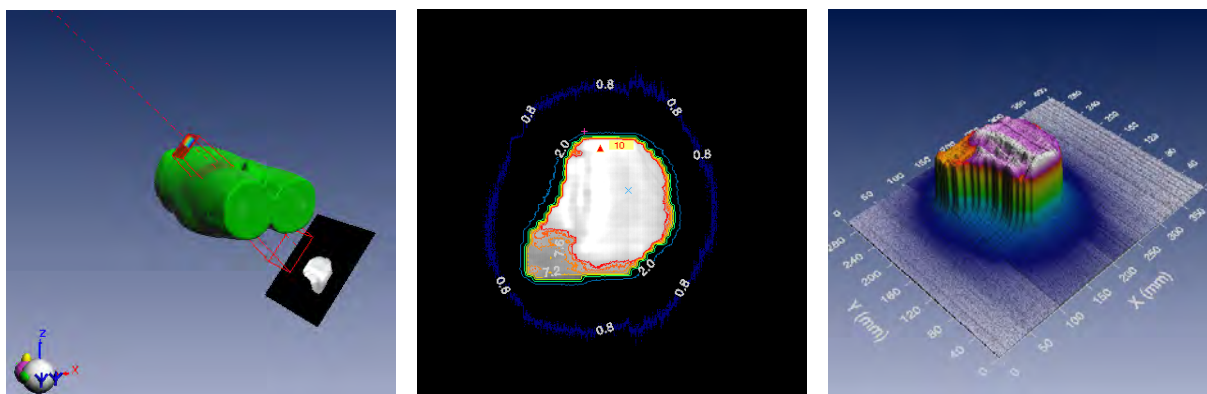
- des plans IMRT de traitement du cancer de la prostate, irradiés entre octobre 2011 et décembre 2012.
- des plans VMAT de différentes localisations, irradiées entre juillet 2014 et mars 2015.
- des plans 3DCRT de traitement du cancer du sein, irradiés entre juin 2015 et août 2015.

7.1 Le suivi des plans IMRT, prostate

7.1.1 Données de la série de mesures

Cette étude rétrospective inclut 38 plans de patients traités entre octobre 2011 et décembre 2012 pour un cancer de la prostate. Les traitements ont été réalisés au linac 4, décrit dans le tableau 6.1. Chaque plan consiste de cinq faisceaux de 20 MV : postérieur, antérieurs droit et gauche, latéraux droit et gauche (voir figure 7.1). Les doses prescrites par plan vont de 76 à 80 Gy.

Trois marqueurs fiduciaires avaient été implantés à chaque patient. Ces marqueurs ont été utilisés quotidiennement pour la mise en place du patient, en comparant la position des grains sur des images 2D kV-kV, acquises avec le système d'imagerie en ligne de basse énergie. Les déplacements éventuels de la table de traitement ont été répertoriés.



(a) Incidence du faisceau antérieur droit. (b) Image en dose intégrée du faisceau, en bleu : le point d'intérêt. (c) Signal obtenu sur l'EPID au cours d'un faisceau.

FIGURE 7.1 – Illustration d'un contrôle de DIV d'un faisceau IMRT, prostate.

En routine clinique, seules les images de DIV acquises au cours des trois premières séances de traitement avaient été analysées. La dose a été contrôlée à l'isocentre, comme illustré dans la figure 7.1. La tolérance pour les traitements de prostates en IMRT avait été fixée à $\pm 5\%$.

Dans le but de conduire des études rétrospectives cliniques et techniques, des images en dose intégrée avaient été acquises au cours de toutes les fractions disponibles. Les images enregistrées ont été étudiées rétrospectivement en 2013, afin d'établir une référence pour les suivis continus.

Ainsi, les différences de doses sur tout le traitement ont été comparées à celles obtenues au cours des trois premières séances. Les déviations des plans individuels au cours du temps ont été calculées et étudiées. Puis, l'évolution générale des traitements au cours du temps a été observée, analysée et confrontée aux données de l'appareil.

7.1.2 Résultats

90% des images en dose intégrée programmées ont pu être récupérées et analysées, correspondant à 1365 séances à 5 faisceaux par plan. En moyenne, la différence de dose était de 0,6% ($\pm 2,5\%$), tous faisceaux et séances confondus. La différence de dose moyenne pour l'ensemble du plan, somme des faisceaux individuels par séance, est de 0,7% ($\pm 2,1\%$) en moyenne. L'ensemble des données suit la loi normale, selon le test de Kolmogorov-Smirnov. Les détails des différences de dose obtenues sont présentés dans le tableau 7.1.

TABLE 7.1 – Résultats des contrôles de DIV de 38 plans IMRT, prostate suivis sur tout le traitement.

	# faisceaux	190
	Dose prédite (Gy)	0,40
	# contrôles par faisceau	9 à 40
Différence de dose, 3 premières séances	Moyenne	0,5%
	Écart-type	2,3%
Différence de dose, toutes séances	Moyenne	0,6%
	Écart-type	2,5%
Différence entre doses totales prédites et calculées	Moyenne	0,7%
	Écart-type	2,1%
Écart-type des doses calculées par EPIgray	Moyenne	1,3%
	Écart-type	0,7%

Les graphiques de la figure 7.2 représentent les évolutions des différences entre la dose prédite par le TPS et la dose calculée pour chaque plan étudié, pour toutes les fractions contrôlées. Dans l'ensemble, on constate une stabilité de la dose calculée dans le temps. L'écart-type des doses calculées par plan pour toutes les fractions contrôlées est de 0,7% en moyenne.

Seuls 0,5% des doses calculées par plan par contrôle dépassent la tolérance de $\pm 5\%$. Ainsi, seuls les plans F (fractions n°8, 15, 20) et J (fractions n°30, 31) auraient attiré l'attention de l'utilisateur lors d'un éventuel suivi continu des plans. Pourtant, des variations de dose remarquables sont aussi observées pour d'autres plans :

- Des variations abruptes de la tendance des doses calculées, par exemple les plans H, O, V, AH, AI
- Des changements progressifs, par exemple L, AG, AJ
- Des fluctuations ponctuelles, par exemple F, H, AC, AF

Pour mettre en évidence les variations individuelles de chaque plan, une fraction de référence a été désignée. Ici, cette fraction de référence est systématiquement la première fraction contrôlée. Pour chaque plan, les écarts entre les doses reconstruites par fraction et la dose reconstruite pour la fraction n°1 ont été calculés.

La figure 7.3 illustre l'intérêt d'un suivi en fonction de la première fraction. Sur le graphique 7.3a, les contrôles apparaissent selon leur déviation dosimétrique à la dose du TPS. Seuls deux plans dépassent les tolérances fixées pour les contrôles de DIV des prostates IMRT, $\pm 5\%$.

En considérant les écarts par rapport à une fraction de référence, comme sur le graphique 7.3b, il est possible d'envisager un changement des tolérances spécifiquement pour le suivi continu

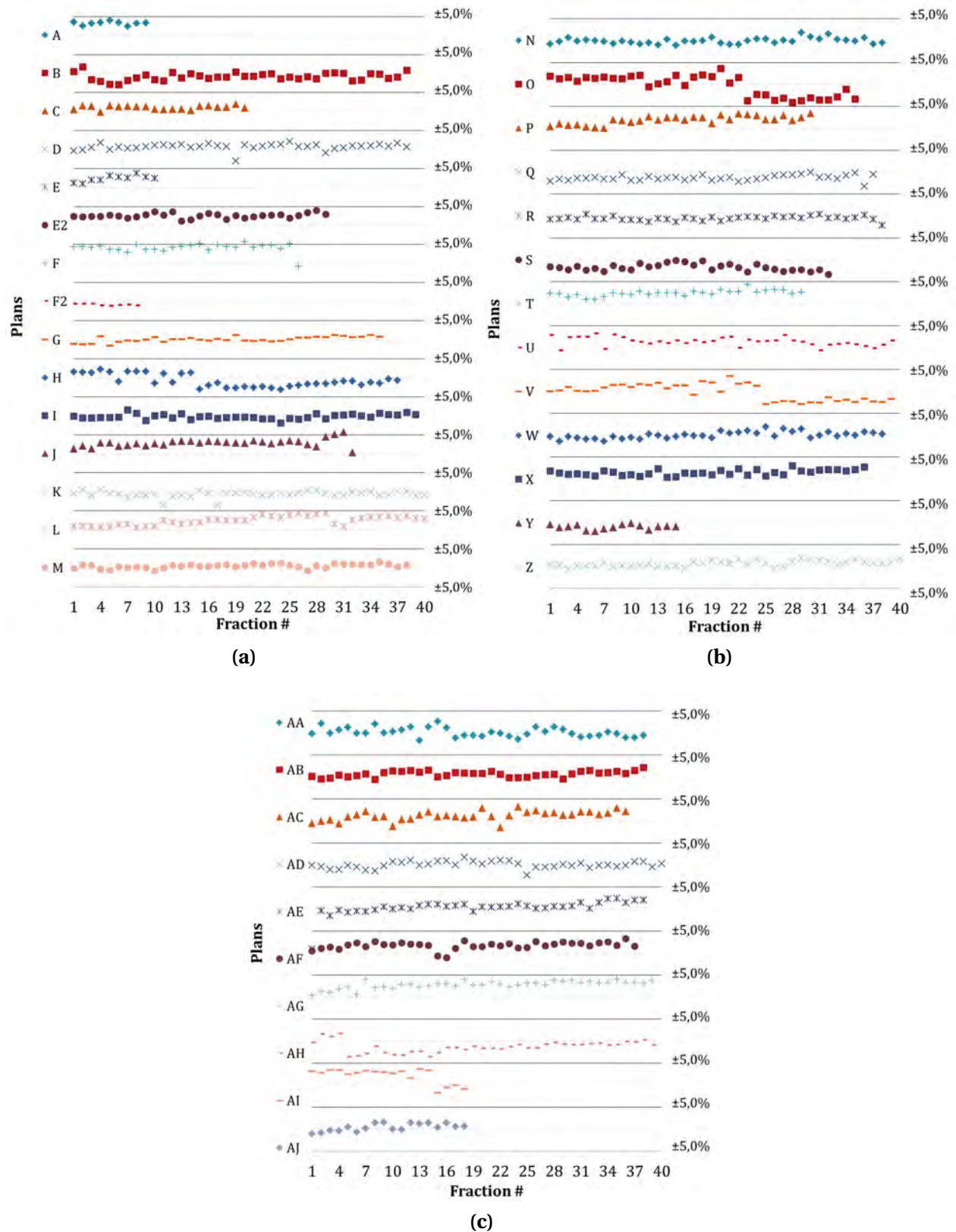


FIGURE 7.2– Différences entre doses prédites (TPS) et calculées (EPIgray®) des traitements IMRT/prostate : A, B, C,... , par fraction. Pour chaque plan représenté, les tolérances de $\pm 5\%$ apparaissent en lignes noires, tandis que les lignes grises indiquent le niveau de 0% de différence de dose.

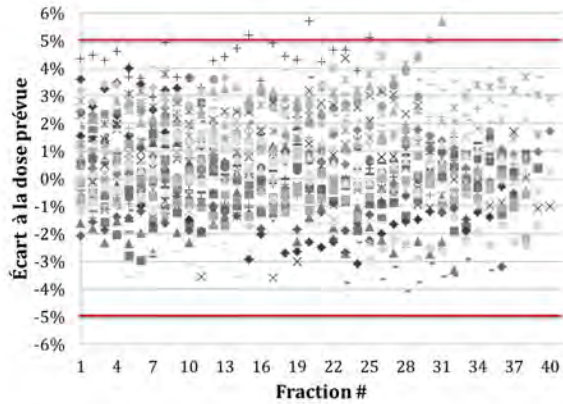
des plans individuels. Par exemple, en fixant les tolérances du suivi individuel à $\pm 3\%$ de la dose de référence, tel que 95% des valeurs globales soient dans les tolérances, des changements significatifs de la dose sont mis en évidence pour plusieurs plans (voir figure 7.3c pour quelques exemples). D'autre part, les plans dont les différences de dose sont élevées mais stables ne présentent plus d'intérêt pour le suivi continu, tant que le plan a été validé suite aux contrôles de DIV et que la dose calculée reste dans les tolérances, tel le plan A (voir figure 7.2(a)). Dans la figure 7.3b, ces plans n'exhibent plus de différences significatives. Une surveillance de la différence à la dose du TPS reste cependant primordiale.

Pour étudier l'influence de l'ensemble du système (linac, EPID, logiciels) sur les suivis continus de la dose, l'évolution au cours du temps de l'ensemble des différences entre doses calculées et doses du TPS a été représentée dans la figure 7.4. En considérant la cohorte des plans dans son ensemble, on remarque une irrégularité dans l'évolution temporelle en mars 2011 et un changement dans la tendance des résultats à partir de juin 2012. Cette déviation importante n'avait pas été relevée au moment de l'analyse des contrôles de DIV des trois premières séances de ces plans en routine clinique, en rouge sur la figure 7.4.

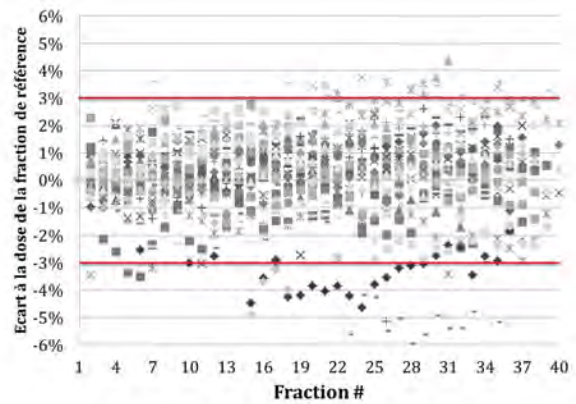
En confrontant les données de l'ensemble des contrôles aux vérifications quotidiennes de la stabilité de la dose ("TOP") du linac 4, on remarque qu'une valeur seuil critique avait été atteinte fin juin 2012. Cette évolution progressive est reflétée par les contrôles avec EPIgray®, par exemple AL, E. Des réglages ont été effectués lors de la maintenance du 26 juin 2012, entraînant les variations abruptes observées sur certains plans, par exemple H, O et V.

De même, le timing de la déviation de mars 2012 correspond à deux événements sur l'EPID : des collisions de l'EPID et de la table de traitement à quelques jours d'intervalle puis le paramétrage dosimétrique de l'imageur. Pourtant, les contrôles d'assurance qualité n'avaient pas relevé de déviation significative lors des vérifications mécaniques et dosimétriques de l'EPID. Des variations peu significatives sont observées sur les plans concernés, C et AC.

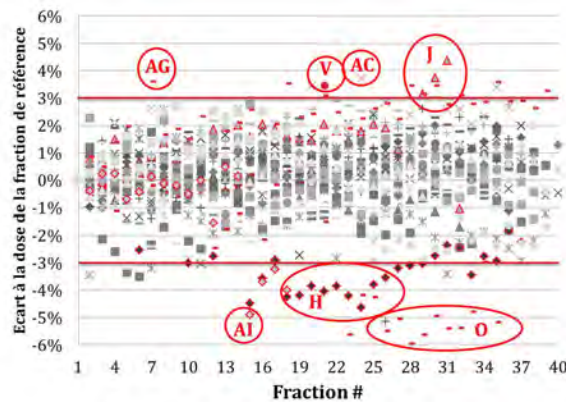
Ces déviations n'avaient pas été remarquées lors du suivi de routine de la dosimétrie in vivo : trois contrôles par plan n'avaient pas été suffisants pour définir une tendance du système. Elles n'avaient pas non plus été relevées lors des contrôles de qualité de l'appareil, ni du détecteur, car elles restent dans les tolérances établies pour ces contrôles. Seule l'analyse sur l'ensemble des données patients met en évidence ces erreurs systématiques sur le système dans sa totalité.



(a) Différences entre doses prédites par le TPS et calculées par EPIgray®.



(b) Différences entre les doses des fractions de référence (ici n°1) et les doses calculées par EPIgray® pour chaque fraction.



(c) Exemples de plans dont les variations sont mises en évidence par une représentation des résultats par rapport à la dose d'une fraction de référence et par la réduction des tolérances.

FIGURE 7.3 – Différences entre doses prédites par le TPS et calculées par EPIgray® par séance et différences entre doses de la fraction de référence et les doses calculées par séance, pour l'ensemble des plans IMRT/prostate.

7.2 Le suivi des plans VMAT, différentes localisations

Faisant suite à l'étude rétrospective sur les plans de prostates IMRT de 2012, localiation et technique de référence pour les plans complexes, une cohorte de patients traités avec la technique VMAT a été choisie pour un suivi continu.

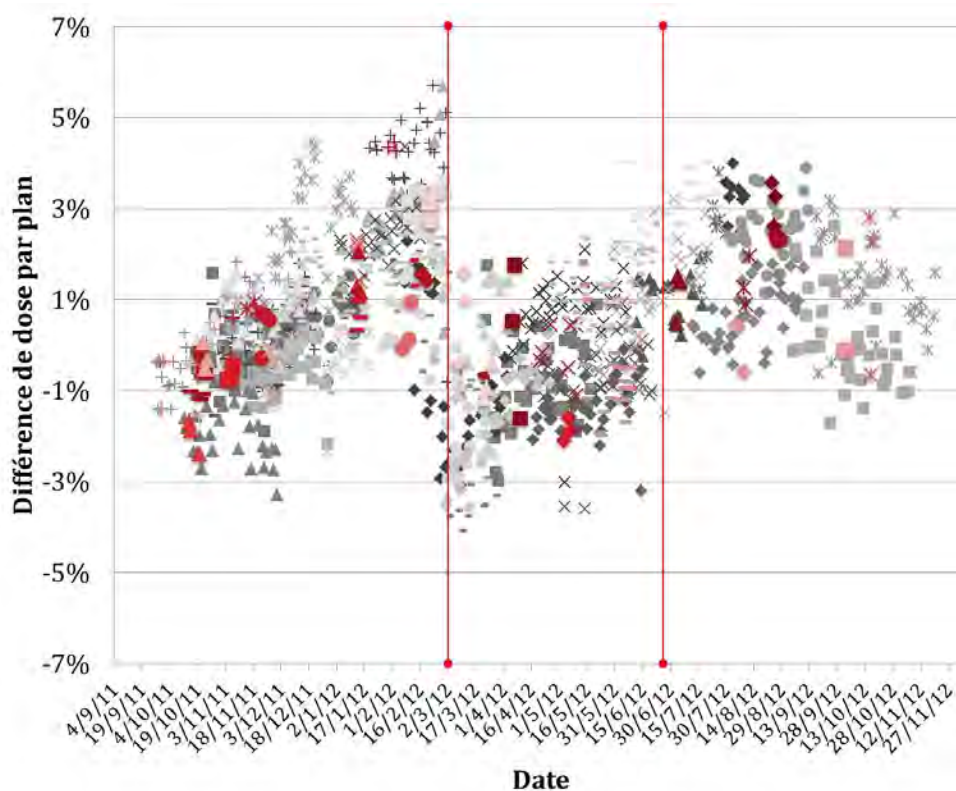


FIGURE 7.4 – Évolution temporelle de l'ensemble des différences entre doses prédites et calculées par EPI-gray® des plans IMRT/prostate. En noir : la différence de dose par plan et séance, tous contrôles ; en rouge : la différence de dose par plan et séance des trois premiers contrôles.

7.2.1 Données de la série de mesures

Cette étude rétrospective inclut 24 plans VMAT de patients traités entre juin 2014 et mars 2015 au linac 4 (décrit dans le tableau 6.1) Tous les plans contiennent deux arcs, d'énergie 6MV. Certaines caractéristiques des plans sont détaillées par localisation traitée dans le tableau 7.2. La mise en place des patients est réalisé quotidiennement à partir d'images 2D kV-kV, acquises avec le système d'imagerie en ligne de basse énergie.

Des images en mode ciné quotidiennes ont été programmées pour la DIV (voir figure 7.5). Les résultats de DIV obtenus au cours des trois premières séances de traitement ont été analysés durant les contrôles de DIV de routine. Les résultats des images acquises au cours des séances suivantes ont été analysés rétrospectivement, de manière similaire aux images des plans IMRT/prostate. Chaque plan contient un à trois points d'intérêt, mais seul l'isocentre a été retenu dans cette étude.

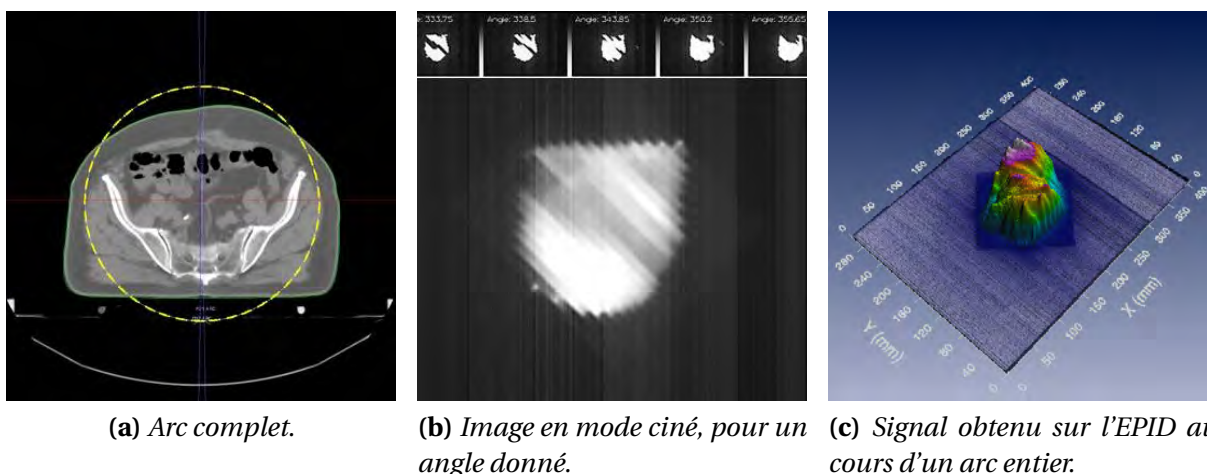


FIGURE 7.5 – Illustration d'un contrôle de DIV d'un arc VMAT, prostate.

7.2.2 Résultats

Les 24 plans, 48 arcs, étudiés ici ont été contrôlés entre 14 et 31 fois, en fonction du type de plan concerné (localisation, protocole, etc...). La différence moyenne entre la dose prédite et la dose calculée par EPIgray® est de 0,4% ($\pm 6,6\%$), tandis que la différence de dose moyenne des trois premières séances est de -0,3% ($\pm 5,7\%$). Les détails par localisation sont présentés dans le tableau 7.2.

TABLE 7.2 – Résultats des contrôles de DIV de 24 plans VMAT, suivis sur tout le traitement.

	Localisation	Abdomen	Crane	ORL	Pelvis	Thorax	Total
	# faisceaux	6	16	4	16	6	48,00
	Dose prédite (Gy)	0,77	0,92	1,01	1,00	1,01	0,95
	# contrôles par arc	max. 14	max. 31	max. 20	max. 23	max. 24	max. 31
Différence de dose, 3 premières séances	Moyenne	-3,8%	-1,1%	-2,6%	2,7%	-1,4%	-0,3%
	Écart-type	5,3%	6,0%	2,4%	5,4%	3,1%	5,7%
Différence de dose, toutes séances	Moyenne	-2,9%	-0,9%	-1,6%	3,8%	-2,2%	0,4%
	Écart-type	6,0%	7,4%	2,7%	5,7%	2,7%	6,6%
Différence entre doses totales	Moyenne	-3,2%	-1,9%	-2,7%	3,5%	-2,2%	-0,2%
	Écart-type	4,5%	5,3%	2,7%	4,6%	2,7%	5,3%
Écart-type des doses calculées par EPIgray	Moyenne	3,8%	3,0%	1,7%	3,2%	1,9%	3,0%
	Écart-type	2,4%	2,8%	0,9%	2,5%	0,1%	2,4%

A la différence des plans de traitement de prostates IMRT, la différence de dose moyenne sur les trois premières séances présente des écarts importants à la différence de dose moyenne de

toutes les séances contrôlées pour les localisation abdomen, ORL, pelvis et thorax. Les écart-types moyens des doses calculées pour toutes les fractions contrôlées sont aussi élevés pour les localisations abdomen, crane et pelvis.

Les évolutions des différences entre les doses calculées par EPIgray® et les doses du TPS ont été représentées dans la figure 7.6 individuellement pour chaque plan suivi. 9% des résultats

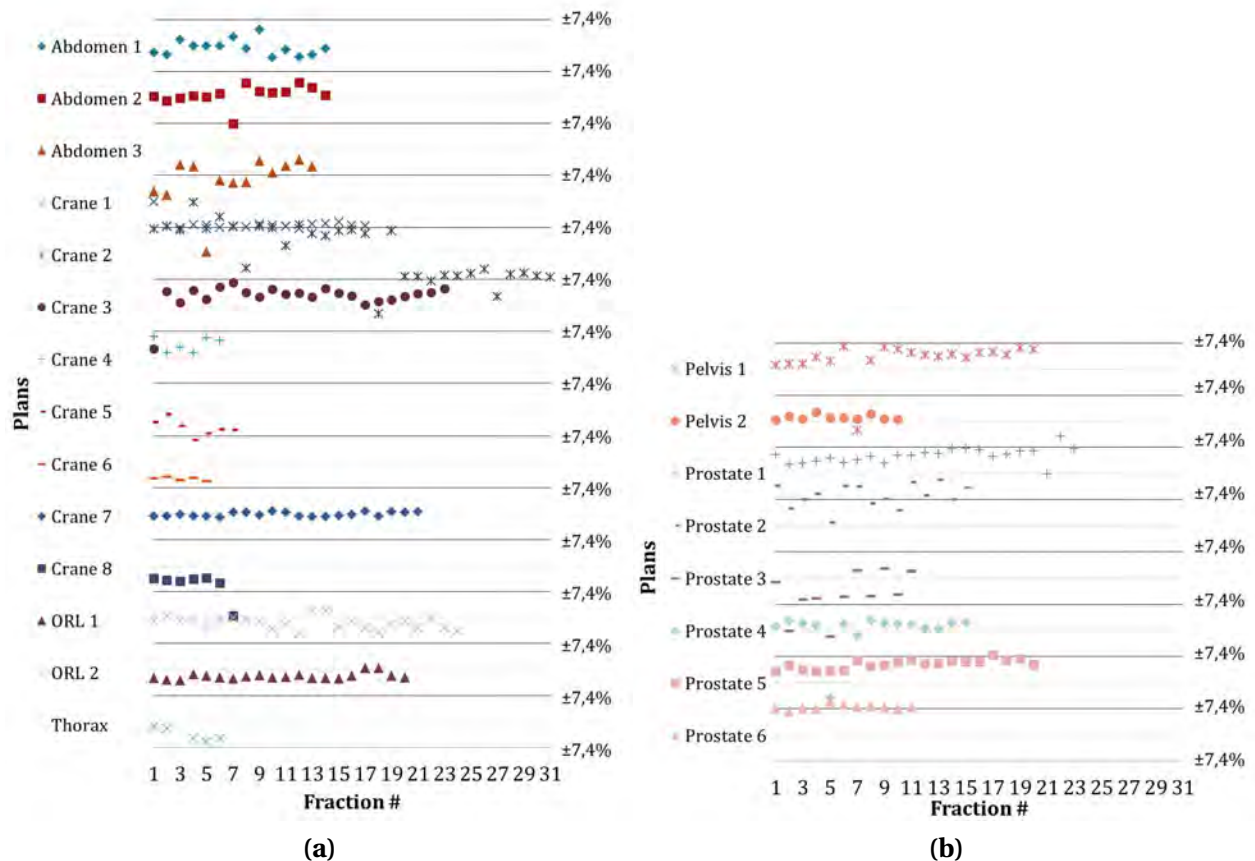


FIGURE 7.6 – Évolution des différences de dose des traitements VMAT, par fraction. Pour chaque plan représenté, les tolérances par défaut de $\pm 7,4\%$ apparaissent en lignes noires, tandis que les lignes grises indiquent le niveau de 0% de différence de dose.

sont hors tolérance. Néanmoins, les doses calculées restent stables, dans l'ensemble, sur la durée du traitement.

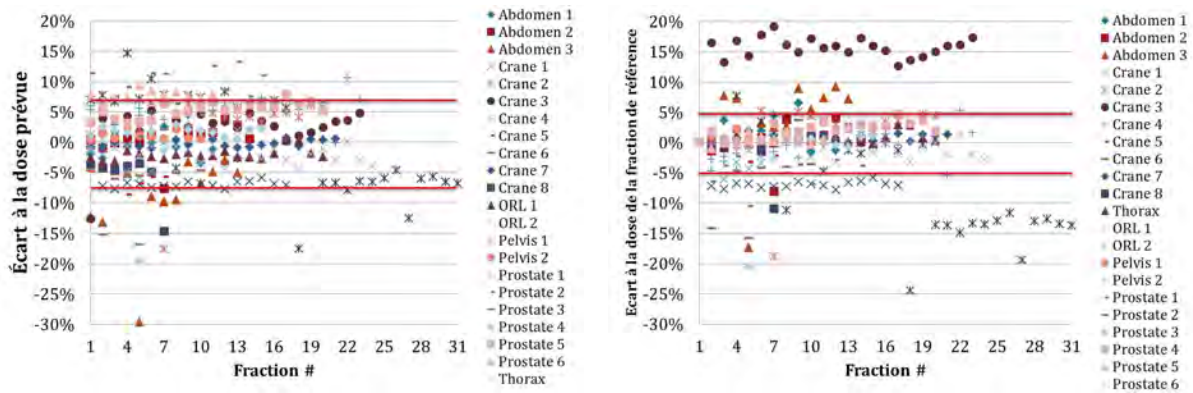
Comme précédemment, on observe, d'une part, des plans dont la dose calculée subit des variations au cours du traitement qui seraient inconnues ou sous-estimées lors d'un suivi avec les tolérances établies pour les contrôles de DIV :

- des fluctuations significatives d'une fraction à la suivante, tel Abdomen1 ou Abdomen3.
- des changements abruptes de la tendance des écarts calculés, tel Crane2 ou Crane8.

— des variations progressives, tel Prostate 1.

et, d'autre part, des écarts assez élevés à la dose du TPS, mais stables au cours du temps, comme dans le cas des plans Prostate5 et Prostate 6.

Les écarts de la dose reconstruite par EPIgray® relatifs à la dose de la première fraction ont donc été calculés. Les évolutions de l'ensemble des plans sont représentées dans la figure 7.7.



(a) Différences entre doses prédites par le TPS et calculées par EPIgray®.

(b) Différences entre les doses des fractions de référence (ici n°1) et les doses calculées par EPIgray® pour chaque fraction.

FIGURE 7.7 – Différences entre doses prédites pr le TPS et calculées par séance et différences entre doses de la fraction de référence et les doses calculées par séance, pour l'ensemble des plans IMRT/prostate.

Le nombre de plans par localisation de cet échantillon est insuffisant pour la détermination de nouvelles tolérances à partir des incertitudes du processus. Néanmoins, en fixant, par exemple, le seuil d'action à une valeur de référence de $\pm 5\%$ pour les écarts de la dose calculée à la dose de référence pour le suivi continu, des variations des doses calculées sont mises en évidence. Cette représentation des évolutions de la dose fait ressortir des déviations ponctuelles des doses, un changement de la tendance des doses (Crane2) et des fluctuations significatives des doses calculées d'une fraction à l'autre (Abdomen3). Dans le cas des plans Crane1 et Crane3, la première fraction n'était pas représentative de l'ensemble du traitement, menant à des différences importantes entre la dose de référence et les doses des fractions suivantes. Il peut-être considérer de fixer une des trois premières fractions comme référence.

Pour étudier l'influence du système d'administration et vérification du traitement sur les résultats des suivis continus, une évolution temporelle des différences de la dose calculée à la dose du TPS pour l'ensemble des plans a été représentée dans le graphique 7.8.

Malgré le faible nombre de plans représentés, un décalage de la tendance de l'ensemble des

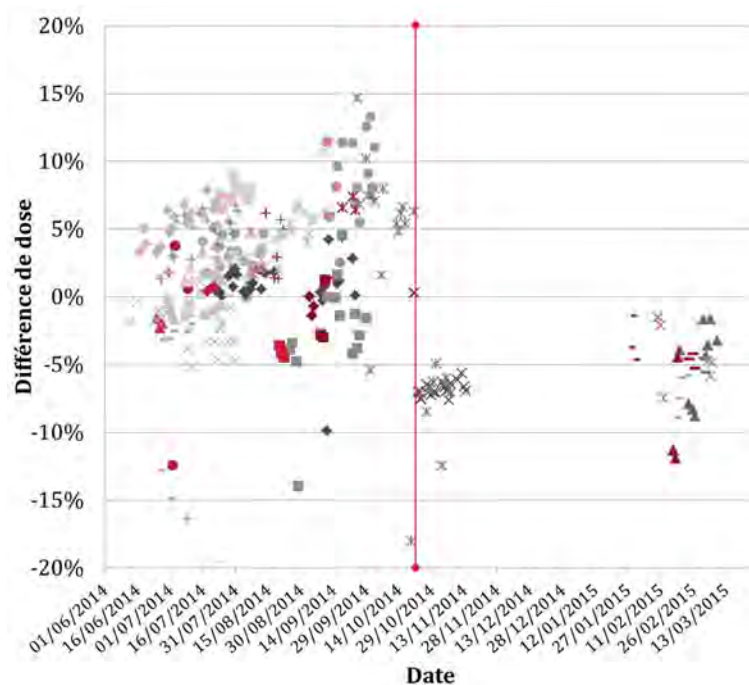


FIGURE 7.8 – Différences entre doses prédites et mesurées au cours de traitements VMAT, par date de contrôle. En rose : la différence de dose par plan et séance, des trois premiers contrôles.

données en octobre 2014 a été mis en évidence par le suivi quotidien des plans, alors que trois contrôles par plan n'étaient pas représentatifs de la tendance du système. La date de ce décalage correspond à l'installation d'une nouvelle version de EPIgray®, comme commenté dans le chapitre précédent. La modification n'ayant concerné que le logiciel, elle est passée inaperçue des contrôles de qualité de l'appareil et du détecteur, sans anomalies. Ce changement abrupte de la tendance de l'ensemble des résultats est concerne particulièrement le plan Crane2.

7.3 Le suivi des plans 3D-CRT, seins

La dernière étude a été menée sur les traitements du sein, localisation principale de l'Institut Curie. En routine clinique, les contrôles de DIV des plans de traitement du sein doivent être très fréquemment analysés en détail, notamment à cause d'un nombre élevé de faux positifs. Par conséquent, un suivi quotidien de toutes les fractions des plans impliquerait une charge de travail trop importante pour l'utilisateur. Il a donc été proposé de faire un suivi périodique des plans sein.

7.3.1 Données de la série de mesures

Cette étude inclut 19 plans de patientes traitées entre janvier et septembre 2015 pour un cancer du sein. Deux techniques de positionnement et irradiation sont utilisées pour les traitements de ce type de cancers à l'Institut Curie : le traitement en décubitus dorsal (DD) et le traitement en décubitus latéral isocentrique (DLI) [60][24].

Le traitement DD est une technique classique : la patiente est placée sur le dos, sur un plan incliné d'un angle de 5 à 25 degrés. Dans le cas d'un traitement DLI, la patiente est placée sur le côté, le sein est posé sur une cale en carbone. Le choix de la technique repose sur le volume du sein traité, l'avancement de la maladie, l'éventualité de traitement des régions ganglionnaires, sus et sous-claviculaires ainsi que les ganglions de la chaîne mammaire interne. Ces deux techniques et les images de DIV acquises sont illustrées dans la figure 7.9.

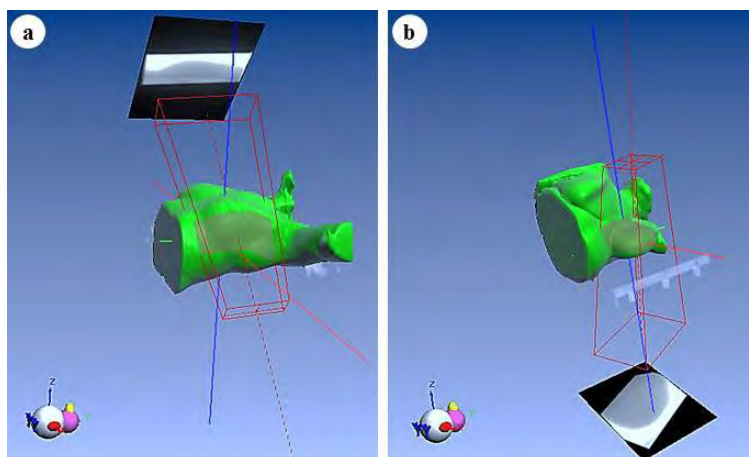


FIGURE 7.9 – Illustration de contrôles de DIV des deux techniques de traitement du cancer du sein (a) en décubitus dorsal (DD) et (b) en décubitus latéral (DLI).

Les plans suivis ici ont été réalisés aux Linac 3 et 5 (voir tableau 6.1). Les champs des traite-

ments en position dorsale sont tangentiels, opposés, interne/externe et peuvent comprendre des sous-champs interne ou externe. La fuite des champs principaux est de 1-1.5cm. Dans le cas des traitements latéraux, les champs sont opposés et peuvent éventuellement comporter un filtre en coin dynamique. Les caractéristiques des faisceaux sont détaillées dans le tableau 7.3.

TABLE 7.3 – *Caractéristiques des plans de traitement de seins étudiés.*

Linac	Energie	DD		DLI	
		# faisceaux	Dose prescrite moyenne (Gy)	# faisceaux	Dose prescrite moyenne (Gy)
Linac 3	10 MV	2	0,21	-	-
	4 MV	21	0,70	12	0,80
Linac 5	6 MV	35	0,95	17	0,82

La mise en place de la patiente est réalisée en référence à l'isocentre (DSA, Distance Source Axe, linac 5) ou à la distance à la peau (DSP, Distance Source Peau, linacs 3). Des images de vérification du positionnement sont acquises hebdomadairement à l'EPID, où une tolérance de 3mm est admise.

Les images de DIV acquises au cours d'un premier contrôle de DIV lors de la première semaine de traitement (voir figure 8.1) ont été analysées en routine. Chaque plan contient plusieurs points d'intérêt, correspondant aux points de prescription placés au cours de la planification des traitements. Seul le point "Sein", placé dans le volume irradié, a été retenu pour cette étude.

Des images supplémentaires ont été enregistrées durant deux ou trois séances non-successives réparties sur la période du traitement, par exemple à la 5ème, 10ème et 15ème séance pour un plan de 15 fractions. Les différences de dose et déviations au cours du temps ont été calculées et comparées. L'évolution dans le temps a été analysée dans le contexte de la localisation du traitement.

7.3.2 Résultats

Les plans de cet échantillon ont été contrôlés 3 à 6 fois au total. En moyenne, la différence de dose sur toutes les séances et pour tous les faisceaux était de 1,6% ($\pm 4,7\%$), très similaire à la différence de dose moyenne pour les trois premières séances : 1,5% ($\pm 5,0\%$). L'écart-type moyen des doses calculées sur toutes les séances contrôlées était de 2%. Ces résultats sont résumés dans le tableau 7.4.

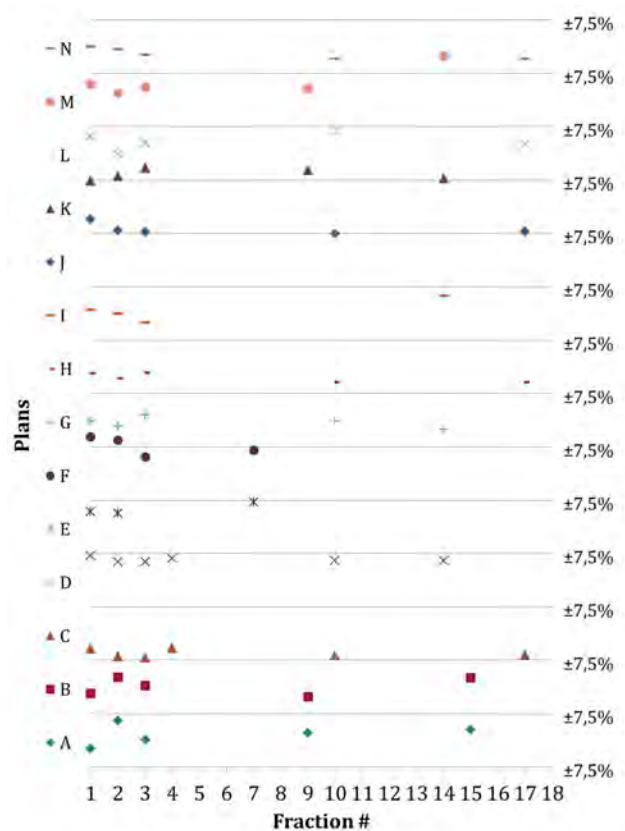
TABLE 7.4 – Résultats des contrôles de DIV de 19 plans DD et DLI.

	Type	DD	DLI	Total
Nombre de faisceaux		38	15	53
Différences des doses calculées par EPIgray®	Moyenne sur 3 premiers contrôles	1,8%	0,9%	1,5%
	Écart-type	5,1%	4,8%	5,0%
	Moyenne sur tous les contrôles	1,8%	1,0%	1,6%
	Écart-type	4,7%	4,7%	4,7%
Écart-types des doses calculées par EPIgray®	Moyenne sur tous les contrôles	2,1%	1,8%	2,0%
	Écart-type	0,9%	0,8%	0,9%

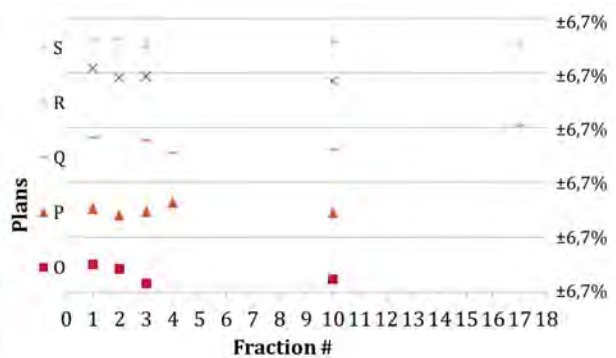
Les différences de doses des plans de seins traités en décubitus dorsal et en décubitus latéral en fonction des numéros de contrôles ont été représentées dans la figure 7.10.

D’après le tableau 7.4 et les graphiques de la figure 7.10, la dose calculée reste stable, dans l’ensemble, au cours des fractions contrôlées. Néanmoins, des fluctuations importantes peuvent être observées sur les différences entre les doses du TPS et les doses calculées par EPIgray® (voir les plans K, J, F). Le nombre bas de fractions contrôlées ne permet pas de contrôler si les écarts obtenus pour les fractions au-delà des trois premières sont représentatifs du déroulement du traitement ou si ce sont des variations ponctuelles.

L’évolution de l’ensemble des résultats en fonction du temps est présentée dans la figure 7.11, pour les écarts entre doses calculées par EPIgray® et les doses du TPS et pour les écarts par rapport à la fraction de référence, ici la 1^{ère} fraction. Bien que le nombre réduit de fractions ne permette pas de suivre les tendances et variations progressives de la dose reconstruite, on observe sur ces graphiques les mêmes tendances que dans les deux sections précédentes.

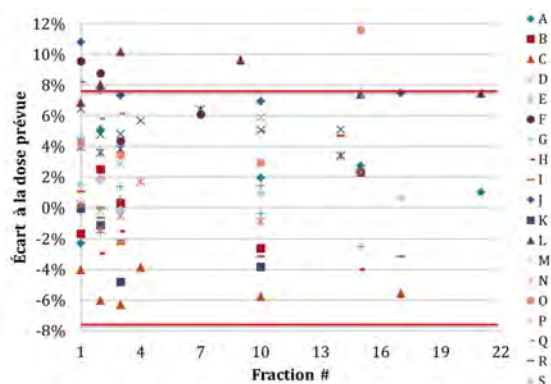


(a) Seins DD

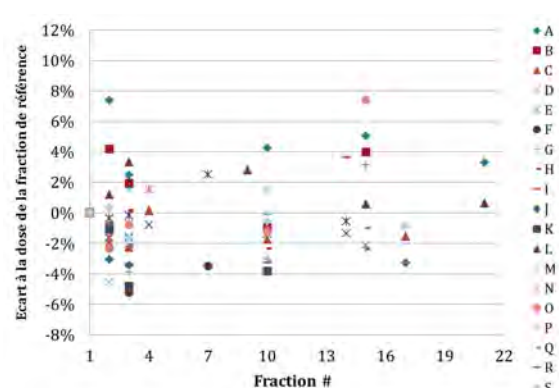


(b) Seins DLI

FIGURE 7.10 – Évolution des différences entre doses prédites et calculées de plans de 3D-CRT/sein. La grille horizontale indique les marges de tolérances des plans ($\pm 7,5\%$ ou $\pm 6,7\%$).



(a) Différences entre doses prédites par le TPS et calculées par EPIgray®.



(b) Différences entre les doses des fractions de référence (ici n°1) et les doses calculées par EPIgray® pour chaque fraction.

FIGURE 7.11 – Différences entre doses prédites pr le TPS et calculées par séance et différences entre doses de la fraction de référence et les doses calculées par séance, pour l'ensemble des plans de traitement des seins.

7.4 Discussion

Le test de faisabilité de suivi continu des plans a été mené sur diverses techniques et localisations de l'Institut Curie : la prostate en IMRT (localisation VMAT depuis 2013), plusieurs localisations VMAT du linac 4, les seins en 3D-CRT des linacs 3 et 5.

Les plans de prostates IMRT ont été irradiés en 2011-2012. La moyenne des différences de dose obtenue pour les trois premiers contrôles est proche de celle de l'ensemble des contrôles. De même, l'écart-type des doses calculées est faible. Cependant des déviations peuvent être observées sur les plans individuels : des variations progressives, des fluctuations ponctuelles, et des changements des tendances des doses calculées. Pourtant ces déviations restent dans les tolérances des contrôles de dosimétrie in vivo, et passeraient inaperçus lors d'un suivi basé sur les tolérances instaurées pour les contrôles de dosimétrie in vivo.

Pour mettre en évidence les déviations significatives pour un suivi à but adaptatif, il est proposé de contrôler les écarts entre les doses calculées par EPIgray® et la dose d'une fraction de référence, une des trois premières fractions contrôlées pour la dosimétrie in vivo par exemple. En conséquence, les variations individuelles à chaque plan sont accentuées, tandis que les plans qui présentent des écarts à la dose du TPS importants mais restent peu variables au cours du traitement sont atténués.

L'étude de l'ensemble de ces plans indique qu'une nouvelle tolérance devrait être définie pour le suivi continu sur la base d'une fraction de référence. Cela permettra d'accroître la sensibilité du système et alerter des changements sur la dose calculée par EPIgray®. Avec une tolérance fixée à $\pm 5\%$, comme pour les contrôles de DIV, seuls 0,7% des contrôles seraient hors tolérances, correspondant à deux plans. Avec un seuil d'action fixé à $\pm 3\%$, 5% des contrôles seraient hors tolérances (11 plans), dont cinq plans qui évoluent au cours du traitement jusqu'à dépasser les tolérances et pour lesquels une adaptation du plan pourrait être envisagée. Par exemple, dans le cas du plan AG, les valeurs dérivent rapidement, avec une variation de la dose mesurée de 2,5% entre les premières et les dernières fractions. Or le dossier médical de ce patient fait état de fatigue, douleurs, gazes et une infection pulmonaire, qui engendra une interruption temporaire du traitement. Sur certains plans, par exemple L, AD et AG, on peut observer les conséquences d'une pause dans le traitement, ici pour cause des fêtes de fin d'année : la différence de dose chute soudainement suite à l'interruption du traitement, pouvant correspondre à une augmentation de l'épaisseur traversée, par exemple une prise de poids.

Seulement, l'analyse des évolutions individuelles des plans ne doit pas être sortie du contexte du système d'administration et vérification du plan de traitement. En effet, l'étude des plans IMRT dans leur ensemble en fonction du temps expose deux déviations significatives des tendances des valeurs : la première fin février 2012 et la deuxième fin juin 2012. Dans les deux cas, les résultats de contrôles de la dose avaient été affectés de manière significative par les changements sur l'appareil et sur le détecteur. Aucune anomalie n'avait été détectée ni sur l'appareil de traitement et ni sur le détecteur au cours des contrôles de routine. Cet aspect souligne, d'une part, qu'un suivi régulier et automatisé des évolutions de l'ensemble des patients par appareil et technique est vital pour les contrôles à but adaptatif, qui se veulent précis et efficaces. D'autre part, l'importance d'un contrôle qualité spécifiquement conçu pour la dosimétrie in vivo est à nouveau démontrée.

Dans le cas des plans VMAT traités en 2014-2015, les plans de différentes localisations ont des différences de dose moyennes de -3,8% à 4% sur trois contrôles et, en fonction de la localisation traitée, des écart-types des doses mesurées importants. De même que sur les plans IMRT, on observe des changements abruptes de la dose, des fluctuations ponctuelles et des évolutions importantes au cours du traitement.

De manière similaire aux plans IMRT, les déviations individuelles des plans passent inaperçues dans le cadre d'un suivi similaire aux contrôles de DIV. Alors que des plans à dose calculée stable mais très différente de la dose du TPS créent des alertes, les plans dont la dose subit des fluctuations ou évolutions conséquentes restent dans les tolérances. De plus, les résultats des plans VMAT subissent aussi les aléas du système d'administration du traitement.

Le workflow décrit précédemment a été appliqué aux plans VMAT et implique les mêmes conclusions : un suivi en fonction d'une des premières fractions accompagné d'une tolérance adaptée au contexte serait plus adéquate dans le cadre d'un suivi continu des plans VMAT. Néanmoins, un contrôle des écarts à la dose du TPS reste de vigueur. Par ailleurs, deux plans auraient bénéficié d'une fraction de référence différente de la première, non représentative du reste du traitement. Outre les fluctuations de contrôles isolés, deux plans évoluent hors du seuil d'action de référence fixé à $\pm 5\%$. Un des plans subit les conséquences de la mise à jour du logiciel, sans influence sur la qualité du plan. L'autre plan pourrait faire l'objet d'une analyse approfondie et éventuellement une adaptation du plan. Ces contrôles des plans individuels doivent être appuyés par un suivi de l'ensemble des patients et des contrôles qualité.

Pour 19 plans 3D-CRT/seins, des images de DIV supplémentaires ont été programmées à des

intervalles du traitement. Malheureusement l'échantillon de contrôles par plan ainsi obtenu est trop petit pour des constatations significatives ou pour observer des tendances ou déviations de l'ensemble des valeurs : les points observés sont sortis du contexte du traitement et pourraient être significatifs ou aberrants. Un suivi périodique n'est donc pas envisageable dans le contexte présent, les fluctuations des doses calculées étant trop importantes pour que la déviation de la dose sur un seul point, un seul contrôle, hors contexte, soit concluante.

Enfin, il aurait été intéressant de confronter les évolutions observées aux données cliniques, aux effets secondaires, au poids et autres indications médicales. Cependant, rétrospectivement, les informations recueillies étaient insuffisantes pour une étude clinique complète et pertinente pour tous les plans observés. Il semble donc primordial d'impliquer le corps médical dans les développements futurs concernant la radiothérapie adaptative.

Outre les observations ci-dessus, notre expérience met en évidence plusieurs freins à la mise en œuvre d'EPIgray® en tant qu'outil d'ART en routine clinique :

La première difficulté est le temps nécessaire à une analyse quotidienne de l'ensemble des fractions de chaque plan qui rend un suivi continu des plans difficilement réalisable dans le contexte clinique de notre service, notamment à cause de l'abondance de faux positifs sur certaines localisations comme les seins. En effet, le suivi périodique des traitements du sein était motivé par le temps nécessaire à la préparation et l'étude des résultats de DIV. L'échec du suivi périodique souligne, d'une part, l'importance d'un processus maîtrisé et précis, qui requiert l'instauration d'un contrôle qualité dédié, et d'autre part, la nécessité d'automatiser au maximum les étapes précédant l'analyse, comme l'import des images, le recalage et un suivi automatisé des évolutions de l'ensemble des résultats par localisation, technique et appareil.

La deuxième difficulté est l'absence de repères visuels sur les images acquises, comme c'est le cas avec les images en dose intégrée des plans IMRT et surtout les nombreuses images en mode ciné. Une interprétation des résultats hors tolérances n'est alors possible qu'en s'appuyant sur d'autres logiciels à notre disposition et le contexte de chaque localisation. Par exemple, alors que de nombreuses fluctuations de la dose sont observées pour les plans de traitement de la région abdominale, seul le contexte de la localisation nous permet de supposer un lien aux gaz, en particulier dans le cas de tumeurs pédiatriques. De la même manière, des hypothèses sont faites sur la mise en place du patient à partir des données enregistrées par le système de Record&Verify et les images de positionnement. Enfin, des hypothèses subjectives sont formulées à partir de l'expérience de l'utilisateur : la position des points d'intérêt dans le champ, la complexité de la

modulation, les gradients de dose. Pour une analyse efficace et rapide, et donc faisable quotidiennement, des outils supplémentaires devront être intégrés à EPIgray®.

Ainsi, les tests de faisabilité ci-dessus ont permis de définir deux axes de travail pour une utilisation de la dosimétrie de transit avec EPIgray® dans une perspective de radiothérapie adaptative : l'automatisation de l'analyse de résultats et, dans le cas des traitements complexes, le développement d'outils d'analyse.

PARTIE 4

VERS LA RADIOTHÉRAPIE ADAPTATIVE

*Adapt or perish, now as ever, is
nature's inexorable imperative.*

H. G. Wells,
Mind at the end of its tether

Au cours de l'analyse de l'expérience clinique de l'Institut Curie et des premiers essais de faisabilité de suivi quotidien des traitements en vu d'une radiothérapie adaptative, plusieurs obstacles à l'utilisation d'EPIgray® en tant qu'outil d'ART ont été mis en évidence. Ainsi, des axes d'investigation ont été proposés dans l'objectif de faciliter et automatiser l'analyse et l'interprétation des contrôles de dosimétrie in vivo, pour éventuellement étendre les contrôles à toutes les fractions.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux traitements des seins, localisation principale de l'Institut Curie. Des différences entre les contrôles de traitements dans différentes positions ont été constatées ainsi que de nombreux faux positifs dus aux décalages des images acquises, qui engendre une désensibilisation des utilisateurs et des analyses trop longues des contrôles. Une analyse de ces causes racines de ces décalages a donc été menée pour déterminer leur origine et proposer des solutions qui permettrait un suivi continu efficace et précis des plans de traitement des seins.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes penchés sur la problématique des champs complexes. Dans le cas des faisceaux VMAT et IMRT, les champs sont petits et fractionnés, les images acquises ne donnent donc aucun repère visuel à l'utilisateur pour l'analyse des contrôles de DIV. Une analyse des causes racines à partir de paramètres fréquemment cités en assurance qualité a donc été conduite, dans le but de fournir des pistes d'analyse fiables et objectives à l'utilisateur, qui faciliteraient la prise de décision lors d'un suivi continu.

TRAITEMENTS CLASSIQUES : LES CANCERS MAMMAIRES

Au cours de l'analyse statistique du chapitre 6.4 et le suivi périodique du chapitre 7.3, il a été remarqué que les écarts de doses moyennes observés sur les plans des seins en décubitus dorsal (DD) sont plus élevées que les écarts des plans de seins traités en décubitus latéral (DLI). Par ailleurs, l'expérience clinique de l'Institut Curie et d'autres centres utilisateurs d'EPIgray® est que les contrôles des plans de seins DD donnent plus fréquemment lieu à des résultats hors tolérances et requièrent en conséquence des analyses approfondies. Ces résultats hors tolérance s'avèrent être majoritairement des faux positifs, et non des erreurs de dose, et trouvent leur origine dans des décalages entre l'image acquise et les structures du CT de planification.

Or, comme mis en évidence lors des chapitres précédents, les faux positifs sont un des principaux freins à l'utilisation d'EPIgray® pour un suivi quotidien à but adaptatif des plans. En effet, l'abondance de fausses alertes sur les seins, localisation principale de l'Institut Curie, augmente considérablement le temps d'analyse des contrôles par le physicien et conduit à une réduction de la sensibilité de l'utilisateur vis-à-vis des alertes. Ces difficultés sont gérables lors de contrôles de DIV, une à trois fractions par plan, mais lors d'un suivi systématiques de toutes les fractions pour tous les plans, le nombre important de dossiers à analyser rendrait les contrôles quotidiens difficilement réalisables en routine clinique

Afin de trouver des solutions appropriées pour limiter le nombre de faux positifs sur les plans de traitement du sein, une analyse de causes racines des différences de doses et des décalages observés a été entreprise.

8.1 Étude statistique des différences observées

Afin de quantifier les différences observées entre les deux techniques de traitement du sein, deux échantillons de plans, tirés de juillet 2013 à novembre 2013, ont été étudiés : 148 plans de seins DLI et 176 plans de seins DD, des linacs 2, 3 et 5 (décrits dans le tableau 6.1), principaux appareils pour ces deux types de traitement (voir section 6.2).

Les deux techniques de traitement des seins ont été décrites en détail dans la section 7.3.1. Plusieurs points de référence sont définis pour chaque patient, par exemple des points de référence pour les plans de traitement des seins, ganglions, CMI, etc... Seul le point "Sein", placé dans le volume irradié, a été retenu pour cette étude. La dose prévue en ce point est en moyenne de 2,8Gy pour les plans DLI et 2,1Gy pour les plans DD.

Les spécificités des traitements par appareil sont présentées dans le tableau 8.1. La mise en place du patient est réalisée soit en DSA, au linac 5, ou en DSP, aux linacs 2 et 3 (voir 7.3.1). De même, les séances des contrôles de la mise en place du patient sont différentes en fonction de l'appareil, et en conséquence les contrôles de DIV sont réalisés durant les fractions 1, 2 et 3 aux linacs 2 et 3 et les fractions 4, 5 et 6 au linac 5.

TABLE 8.1 – *Caractéristiques des plans de traitements de seins en décubitus dorsal et latéral.*

Linac	Vérification du positionnement			DIV	
	Type	Séances	Tolérance	Séances	Tolérance
Linacs 2, 3	principalement DSP	Pré-traitement + hebdo.	±3mm	1, 2, 3	DD : ±7,5%
Linac 5	principalement DSA	1, 2, 3 + hebdo.	±3mm	4,5,6	ou DLI : ±6,7%

Au cours de l'analyse des contrôles de DIV, certains des plans sont altérés. Ainsi, dans le cas de contrôles hors tolérances dus à des décalages de l'image DIV du jour de traitement par rapport à la structure attendue, selon le scanner de planification, l'image est recalée manuellement par l'utilisateur. En effet, après avoir noté cette erreur sur l'image acquise, et en absence de toute erreur dosimétrique *per se*, l'utilisateur peut recalculer l'image sur les organes contourés lors de la planification, principalement le poumon. La dose est calculée à nouveau, prenant en compte l'image recalée. Dans le cas où les différences étaient uniquement dues à un décalage de l'image du jour de traitement, la différence de dose ainsi obtenue est dans les tolérances dosimétriques. Un exemple est présenté schématiquement dans la figure 8.1. Deux hypothèses sur l'origine de ce décalage de l'image acquise, la mise en place du patient et un décalage de l'EPID, seront étudiées dans les prochaines sections.

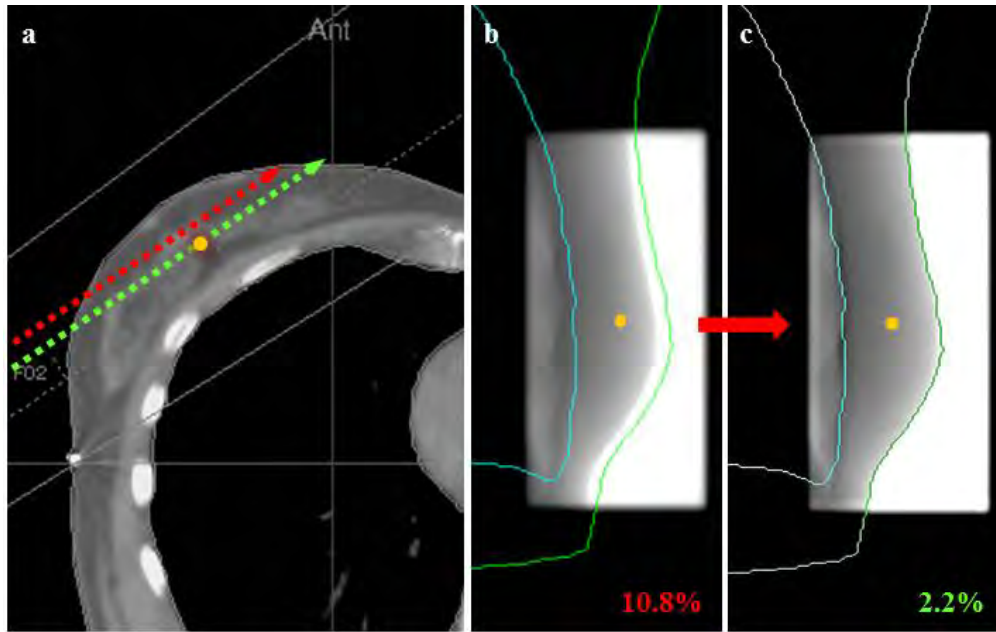


FIGURE 8.1 – Illustration de l'effet du décalage de l'image sur les résultats de DIV : (a) En présence d'une erreur de positionnement, le point d'intérêt reçoit la dose correcte, mais son signal à l'EPID est associé avec à la mauvaise épaisseur du patient. (b) Le signal au point d'intérêt est différent de celui attendu, et engendre une différence importante de dose calculée. (c) En ré-alignant l'image avec les contours issus du TPS, le signal approprié est affecté au point de d'intérêt.

Dans un deuxième temps, nous avons relevé les faisceaux et contrôles où des recalages manuels avaient été effectués. Une étude statistique des différences de dose obtenues avant et après les recalages manuels a été menée, en calculant les données statistiques de base, moyenne, médiane, écart-type, les pourcentages de contrôles dépassant les tolérances, les distributions des fréquences des différences de doses. Les résultats ont été comparés.

8.1.1 Résultats

Le tableau 8.2 donne les statistiques, par accélérateur, des différences de doses par faisceau des deux échantillons.

La différence de dose moyenne par contrôle est de 0,8% ($\pm 3,2\%$) pour les plans de seins DLI. Pour les plans de seins DD, la différence de dose moyenne est de 2,4% ($\pm 3,4\%$), post-recalages manuels. La plus grande différence entre les deux localisations est observée pour le linac 5. Les distributions des fréquences des différences de doses de DIV pour les deux techniques sont illustrées dans la figure 8.2.

Parmi les plans ci-dessus, moins de 2% des plans de seins DLI ont subi un recalage. En revanche,

TABLE 8.2 – Résultats de l'analyse des contrôles de DIV des traitements de seins DD (post-recalage) et DLI, par faisceau, moyenné sur les séances contrôlées (07/2013 - 11/2013).

		Nombre de contrôlés		Moyenne des différences		Écart-type des différences	
Linac	Energie	Sein DLI	Sein DD	Sein DLI	Sein DD	Sein DLI	Sein DD
LINAC2	6 MV	81	127	2,8%	2,9%	2,3%	2,6%
LINAC3	10 MV	10	20	1,3%	1,5%	1,6%	2,3%
	4 MV	94	203	0,7%	1,7%	3,0%	3,2%
LINAC5	6 MV	199	177	-0,1%	3,4%	2,3%	4,4%

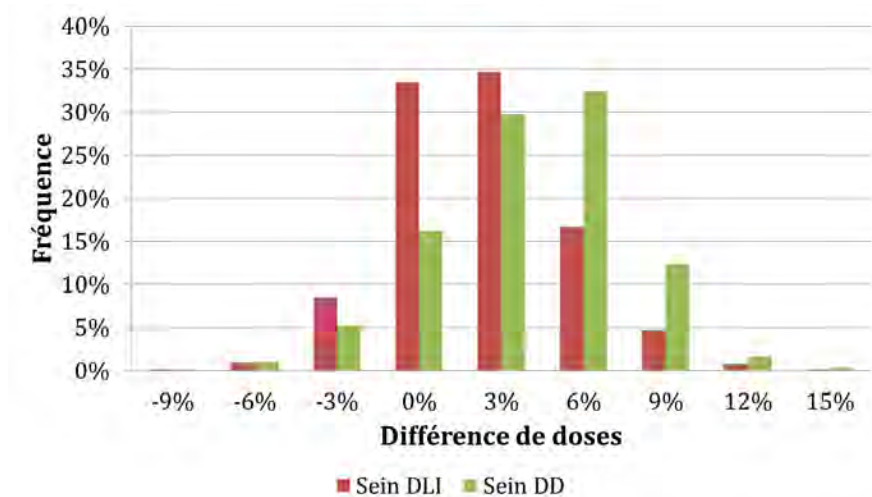


FIGURE 8.2 – Distribution des fréquences des différences de doses résultant de contrôles de DIV des deux techniques de traitement du cancer du sein, en décubitus dorsal (DD) (post-recalages) et en décubitus latéral (DLI).

38% des plans de traitement des seins DD ont été recalés manuellement au cours de l'analyse des contrôles en routine clinique. Par conséquent des recalages, la différence de dose moyenne est nettement réduite, ainsi que le nombre de contrôles hors des tolérances ($\pm 7,5\%$ pour la localisation des seins DD). L'effet des recalages manuels des images des plans sein DD sur les résultats de DIV est présenté dans le tableau 8.3.

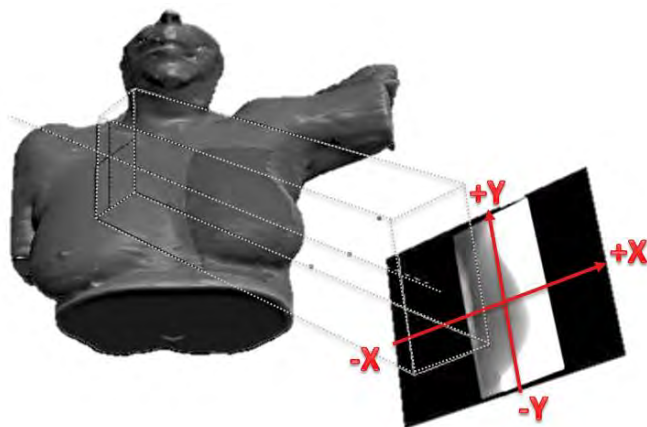
Avant le recalage, 21% des contrôles de DIV des plans de seins DD étaient hors tolérance, avec une différence de dose moyenne de 4.1% ($\pm 4.9\%$). Après la correction, seuls 5.7% des résultats sont hors tolérance (en moyenne 2.7% ($\pm 3\%$)).

TABLE 8.3 – Effet des recalages manuels des images acquises des plans de seins DD sur les doses calculées par EPIgray®

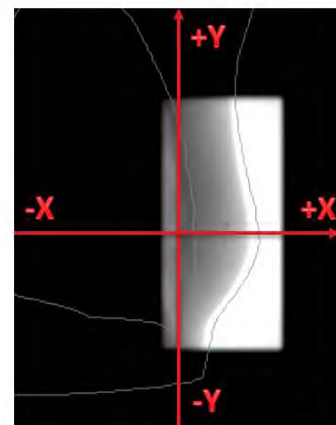
	Linac 2		Linac 3		Linac 5	
Pourcentage des images ayant été recalées	24.86%		33.27%		54.76%	
Différence de doses	Avant recalage	Après recalage	Avant recalage	Après recalage	Avant recalage	Après recalage
Maximum	15.1%	14.0%	19.9%	14.4%	76.7 %	18.5 %
Minimum	-9.1 %	-5.4 %	-13.0 %	-10.5 %	-57.4 %	-16.5 %
Moyenne	6.1 %	2.8 %	2.8 %	1.8 %	9.1 %	3.5 %
Écart-type	3.8 %	3.0 %	4.9 %	3.5 %	10.2 %	2.9 %
Nombre de contrôles hors tolérance	12%	5%	17%	4%	38%	8%

8.2 Étude statistique des recalages manuels

La taille des recalages effectués manuellement sur les images de plans de seins DD a été relevée en directions latérale (X, perpendiculaire au bras du linac) et longitudinale (Y, parallèle au bras du linac) de l'EPID, comme illustré dans la figure 8.3.



(a) Cas de champ interne, sein gauche.



(b) Image en dose intégrée obtenue.

FIGURE 8.3 – Illustration des recalages manuels en directions latérale (X) et longitudinale (Y).

Dans un premier temps, un défaut de positionnement de l'EPID a été considéré. Ces translations de l'EPID peuvent avoir des origines différentes. D'une part, des erreurs mécaniques ou électroniques peuvent survenir, en particulier sur les machines les plus anciennes, par exemple l'EPID peut afficher [0,0,50cm] mais se trouver à une distance de plusieurs millimètres de la

position réelle. De même, par inadvertance, l'EPID peut être placé à une certaine distance de l'objectif. Mais certains décalages sont délibérés et dus à la configuration des plans ou le risque de collision avec la table ou le patient. Par exemple, pour certains traitements isocentriques où un plan du boost du lit tumoral suivra le traitement du sein, l'isocentre est décalé. Les champs peuvent alors être asymétriques. Comme l'imageur portal se place automatiquement sur l'isocentre, il est nécessaire de faire une translation de l'EPID pour acquérir une image entière du champ irradié.

A partir des positions de l'EPID enregistrées durant les séances de traitement par le système de Record&Verify de ARIA (Varian MS), les translations de l'EPID par rapport à la position par défaut ($X=0$, $Y=0$) ont été relevées et confrontées aux valeurs des contrôles de DIV. Les translations verticales (par défaut $Z=500\text{mm}$, c'est-à-dire $DSD=1500\text{mm}$) sont déjà prises en compte par EPIgray®.

La deuxième hypothèse concerne la mise en place du patient sur la table de traitement, engendrant un décalage de la projection sur l'EPID aux structures attendues. Pour décerner la part du décalage de l'image due à des problèmes de l'EPID et de celle due à d'autres facteurs, qu'on suppose être majoritairement des erreurs de positionnement du patient, les translations X et Y de l'EPID ont été soustraits des valeurs du recalage manuel.

Ces recalages résiduels ont été sous-échantillonnés en fonction de la direction du recalage, du côté irradié (sein droit/gauche) et de l'incidence de faisceau (interne/externe), pour une analyse statistique.

8.2.1 Résultats

8.2.1.1 Recalages manuels latéraux et longitudinaux

Pour l'échantillon étudié, les recalages manuels en direction X étaient en moyenne de -0.5mm ($\pm 6.4\text{mm}$) en direction X (latérale) et de -3.1mm ($\pm 21\text{mm}$) en direction Y (longitudinale), tous linacs confondus. Les statistiques concernant la taille et la fréquence des recalages sont présentés dans le tableau 8.4.

On remarque que plus de 50% des images du linac 5 ont été recalées manuellement, tant en direction latérale que longitudinale. L'écart-type des recalages longitudinaux est très important. Cependant, 41,6% des recalages sur Y et 17,4% des recalages sur X étaient inférieurs à 3mm, la tolérance en vigueur pour la mise en place de ces patientes.

TABLE 8.4 – Données des recalages manuels des images acquises lors des contrôles de DIV des plans de seins DD, en direction latérale et longitudinale.

	Linac 2		Linac 3		Linac 5	
	X (mm)	Y (mm)	X (mm)	Y (mm)	X (mm)	Y (mm)
Maximum	13.6	20.7	15.0	32.4	16.0	57.5
Minimum	-24.0	-24.0	-10.8	-0.4	-13.5	-83.7
Moyenne	-1.2	-1.7	0.8	3.5	-0.3	-3.0
Écart-type	4.5	5.5	3.1	5.7	4.70	18.02
Pourcentage d'images recalées	25%	25 %	33 %	34 %	54.8 %	51.3 %
Pourcentage de recalages <3mm	22 %	15 %	39 %	10 %	17.4 %	41.6 %

8.2.1.2 Défauts de positionnement de l'EPID

Les défauts de positionnement de l'EPID lors des contrôles de DIV ont été relevés, à partir du système de Record&Verify de ARIA. On constate que la translation moyenne en direction longitudinale (Y) est de -3.1mm (± 21 mm), similaire à la moyenne des recalages manuels dans cette direction. Le tableau 8.5 détaille des statistiques des erreurs de positionnement de l'EPID relevées et la part de contrôles hors tolérance pour lesquels l'EPID était décalé.

TABLE 8.5 – Décalages de l'EPID dans les directions latérale (X) et longitudinale (Y), aux linacs 2, 3 et 5, lors des contrôles de DIV.

	Linac 2		Linac 3		Linac 5	
Direction	X (mm)	Y (mm)	X (mm)	Y (mm)	X (mm)	Y (mm)
Maximum	0	18	0	7	0	49
Minimum	0	-25	0	-31	-14	-87
Moyenne	0	-2	0	-1	0	-5
Écart-type	0	5	0	3	1	19
Pourcentage de contrôles hors tolérance avec un décalage de l'EPID	0 %	51 %	0 %	22 %	0 %	32 %

Un seul décalage en direction latérale a été enregistré. Parmi les contrôles hors tolérance du linac 2, plus de 50% ont subi une erreur de positionnement de l'EPID en direction longitudinale, contre 22% au linac 3 et 32% au linac 5.

Les décalages de l'EPID moyen, maximal et minimal les plus importants sont constatés au linac 5. Ces translations longitudinales importantes, jusqu'à 8,7cm, étaient intentionnelles : la

position de l'EPID a été ajustée pour enregistrer la totalité du champ irradié ou pour éviter une collision entre le détecteur et le patient ou la table de traitement, comme évoqué plus haut.

La plus grande part de contrôles hors tolérance corrélés aux décalages sur Y de l'EPID était au linac 2. Le linac 2 est l'appareil le plus ancien et des erreurs de positionnement de l'EPID ont été constatées durant l'utilisation de l'imageur en routine clinique.

Les contrôles qualité de l'imageur portal, vérifications mécaniques et dosimétriques menés périodiquement sur les EPIDs de tous les linacs, n'indiquaient aucune dérive significative au cours des tests menés.

Enfin, les recalages manuels effectués sur EPIgray® en X et Y ont été comparés aux translations de l'EPID en Y. On obtient une corrélation de 0,95 entre les recalages en direction Y effectués par l'utilisateur sur les images et les décalages enregistrés dans ARIA pour les EPIDS, tel illustré dans la figure 8.4, sur l'exemple du linac 5. Dans 90% des cas les différences entre la composante longitudinale des recalages manuels et les décalages longitudinaux de l'EPID sont inférieures à 2mm.

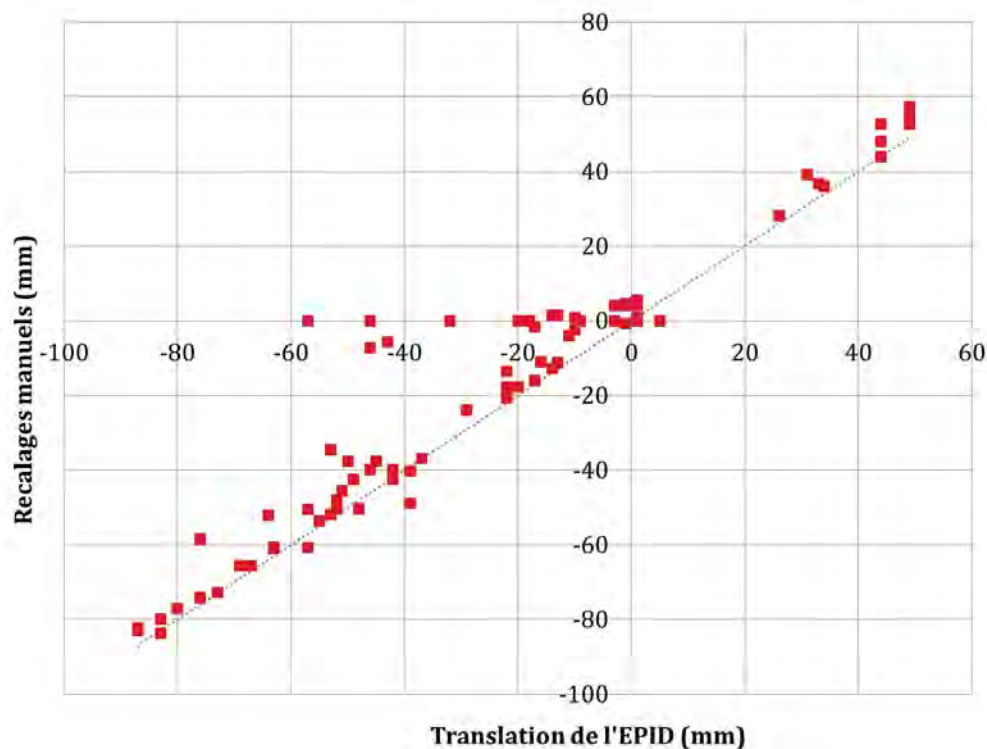


FIGURE 8.4 – Graphique des recalages manuels de l'image en fonction des translations de l'EPID, en direction longitudinale, du linac 5.

Outre la corrélation entre recalages manuels et décalages de l'EPID, on remarque que certains décalages de l'EPID étaient passés inaperçus ou avaient été sous-estimés lors de l'analyse en routine clinique.

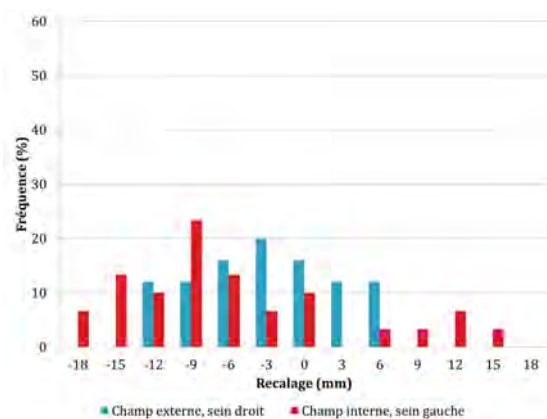
8.2.1.3 Erreurs de positionnement du patient

Les recalages manuels ont été sous-échantillonnés en fonction du sein irradié (droite/gauche) et du champ (interne/externe). Aucune corrélation n'a été observée entre ces facteurs et les recalages en direction Y. Cependant, en direction X, des distributions distinctes ont pu être constatées en fonction du côté irradié et de l'incidence du faisceau, comme illustré dans les figures 8.5.

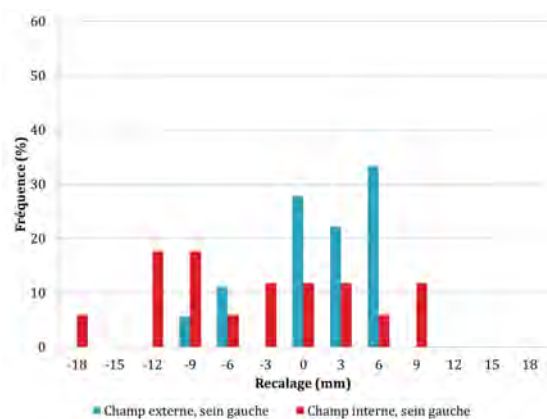
On observe que, dans quatre cas sur six, les fréquences des recalages forment des distributions séparées. En particulier au linac 5 :

- Le champ externe, sein droit (e), a une tendance négative.
- Le champ interne, sein droit (e), a une tendance positive.
- Le champ externe, sein gauche (f), a une tendance positive.
- Le champ interne, sein gauche (f), a une tendance négative.

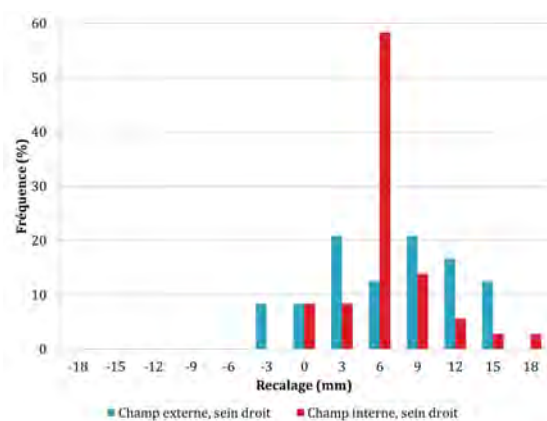
Les champs du sein gauche du linac 2 et du sein gauche du linac 3 ont des distributions moins marquées que celles du linac 5, néanmoins, on perçoit la même tendance : un recalage vers le patient. Les distributions des linacs 2 et 3 pour le sein droit présentent des caractéristiques similaires, sans tendances marquées en fonction de l'incidence du faisceau.



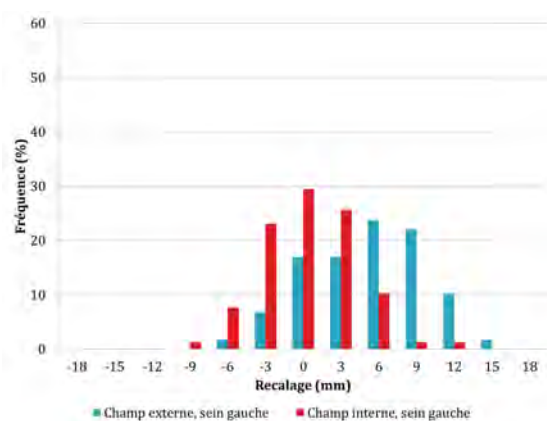
(a) Linac 2, sein droit



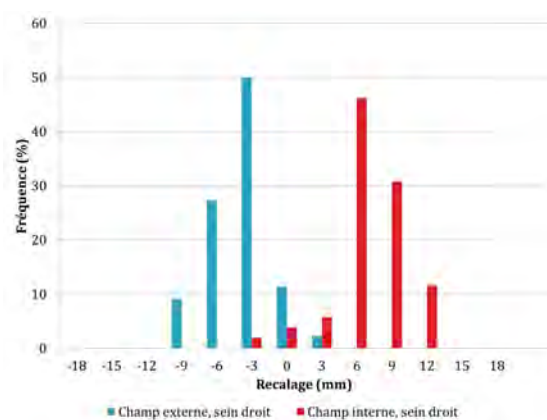
(b) Linac 2, sein gauche



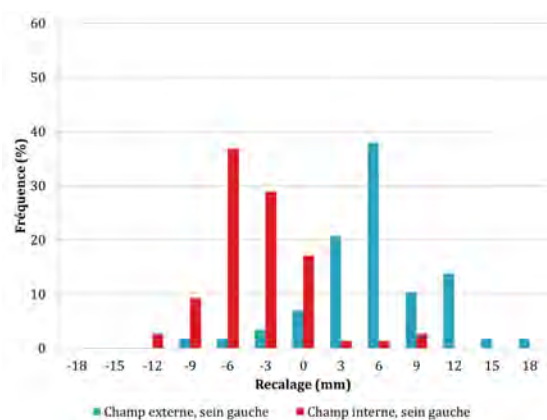
(c) Linac 3, sein droit



(d) Linac 3, sein gauche



(e) Linac 5, sein droit



(f) Linac 5, sein gauche

FIGURE 8.5 – Distributions des fréquences des recalages manuels, en fonction du côté irradié et incidence du faisceau.

8.3 Discussion

Les rapports de l'expérience clinique des utilisateurs d'EPIgray®, dont l'Institut Curie, font part d'écarts de dose moyens importants pour les plans de seins en décubitus dorsal et de nombreux faux positifs dus au décalage de l'image acquise par rapport aux structures contournées sur le scanner de planification. Ces faux positifs peuvent être corrigés en recalant l'image sur les contours. Cependant, l'abondance de faux positifs sur une des principales localisations est un frein pour un suivi quotidien des patients dans un but adaptatif : d'une part à cause de l'efficacité réduite de l'analyse des contrôles et d'autre part à cause de la perte de sensibilité des contrôles.

L'analyse de l'échantillon des plans de seins DD et de seins DLI confirme que les contrôles DIV de traitements de seins en décubitus latéral résultent en une meilleure conformité à la dose prescrite que les contrôles de traitements en décubitus dorsal. De plus, alors que moins de 2% des images acquises des faisceaux de seins DLI ont été recalés, 38% des images des faisceaux de seins DD sont recalés. En conséquence de ces recalages, le nombre de valeurs hors tolérances a diminué considérablement, tout comme la moyenne des écarts de dose.

Cependant, ceci ne signifie pas que le positionnement en décubitus latéral soit plus reproductible qu'en décubitus dorsal. L'avantage de la technique latérale pour la DIV est que le volume du sein est homogénéisé dans cette position : il y a moins de différences d'épaisseurs traversées par le faisceau. Par conséquent, lors d'erreurs de positionnement, il n'y a que peu de variabilité de signal au niveau de l'EPID entre la position désirée et la position réelle. Les résultats des contrôles de DIV sont donc insensibles à ces légers déplacements dans le cas de la technique DLI.

Dans le cas des seins DD, la forme et le volume des seins et les hétérogénéités du volume irradié impliquent des différences importantes des épaisseurs traversées par le faisceau. Le moindre défaut de positionnement affecte le signal enregistré par l'EPID au point d'intérêt, comme illustré dans la figure 8.1. Ainsi, une erreur de positionnement implique que les rayons traversent au niveau du point contrôlé une épaisseur équivalente différente de celle que les rayons auraient dû traverser en ce point selon le scanner de planification. La différence de signal sur l'EPID au niveau du point d'intérêt résulte en une dose calculée différente de la dose prévue, bien que, dans le cas de ce type de traitements, le point d'intérêt ait en réalité reçu la dose prescrite. La dose est calculée à nouveau, prenant en compte le signal du pixel correspondant au point d'intérêt sur l'image recalée.

Des recalages manuels des images ont été effectués tant en direction latérale (X) que longitudinale (Y). La part des images ayant subi un recalage peut être corrélée à la part des contrôles hors tolérance : plus de la moitié des images de contrôles du linac 5 (38% de valeurs hors tolérances), un tiers des faisceaux du linac 3 (17% de valeurs hors tolérances) et un quart des faisceaux du linac 2 (12% hors tolérances). Or les traitements des seins DD sur ces linacs se différencient principalement par la technique de mise en place (DSA ou DSP) et le type d'EPID (voir le tableau 6.1, [40]). Deux hypothèses sur l'origine des décalages des images ont été avancées : des erreurs de mise en place du patient et des erreurs du positionnement de l'EPID.

La comparaison des recalages manuels aux décalages de l'EPID, enregistrés par le système Record&Verify, met en évidence une corrélation avec les translations manuelles de l'image suivant l'axe longitudinal (Y) et les décalages de l'EPID (coefficient de corrélation de 0,95), confirmant notre première hypothèse. On constate d'une part des décalages très importants engendrés par l'ajustement de la position de l'EPID pour répondre aux exigences du traitement, et d'autre part des décalages dus à des erreurs de manipulation de l'EPID (par exemple, l'imageur n'était pas "sorti" jusqu'au bout).

Afin de réduire le nombre faux positifs engendrés par les décalages accidentels, des marges de tolérances sur les coordonnées de l'EPID peuvent être instaurées dans le système ARIA. Cependant, cette solution peut s'avérer gênante lors du traitement dans les cas où un décalage est indispensable. A partir de ces observations, le constructeur a développé une solution automatisée : Les données sur la position de l'EPID enregistrées dans le fichier DICOM de l'image sont extraites et un recalage est automatiquement appliqué aux images lors de la reconstruction de la dose. Un message avertissant l'utilisateur d'un changement des coordonnées de l'image apparaît dans le dossier électronique du patient.

Les translations manuelles en direction latérale (X) ont ensuite été classées en fonction du côté traité (sein droit ou gauche) et l'incidence du faisceau (interne ou externe). Les histogrammes des recalages sont distribués selon le côté irradié et l'incidence, dans quatre cas sur six. Les différences les plus importantes entre les faisceaux d'incidences différentes d'un même plan ont été tracées pour le linac 5, tandis que des différences moins importantes sont observées pour les plans des seins gauches des linacs 2 et 3 et aucune différence n'est vue pour les plans des seins droits.

En vue des distributions en fonction des incidences des faisceaux, cette erreur systématique

peut être interprétée comme un effort des manipulateurs de radiothérapie à minimiser l'exposition des organes à risque, notamment les poumons. En effet, le compromis entre deux positions est toujours fait dans le but d'épargner l'organe à risque. Cet effet est d'autant plus marqué au linac 5, où le positionnement est isocentrique. Aux linacs 2 et 3, où le positionnement était réalisé grâce à la distance source-peau, cette différence n'est observée que pour les seins gauches, laissant supposer une prise de précautions vis-à-vis du cœur, autre organe à risques. Ces observations ont permis, entre autres, de prendre conscience des erreurs de positionnement dans notre centre.

Pour faciliter les analyses des écarts et réduire le temps d'analyse des contrôles hors tolérance, une nouvelle solution de recalage automatique des images sur les structures contourées est en développement par le constructeur DOSIsoft S.A.[83]. Cette solution propose d'acquérir une image de référence lors de la première fraction, suite à la mise en place du patient, approuvée par le médecin et/ou physicien. L'image acquise au cours de la seconde fraction est alors comparée à l'image n°1. Pour cette comparaison l'index gamma 2D (2D Gamma Index Agreement, GIA, critères : 3%, 3mm) est calculé et présenté sous forme de carte ou histogramme cumulé. Si les résultats ne conviennent pas, l'image est recalée en utilisant un algorithme basé sur la Méthode de Powell [73]. Les images sont comparées à nouveau et, après approbation, la dose in vivo est reconstruite sur l'image recalée. Les premiers tests sur un fantôme seins et des cas de patients se sont montrés prometteurs pour les cas de recalage rigide, mais la méthode présente des limites dans les cas de recalage non-rigides.

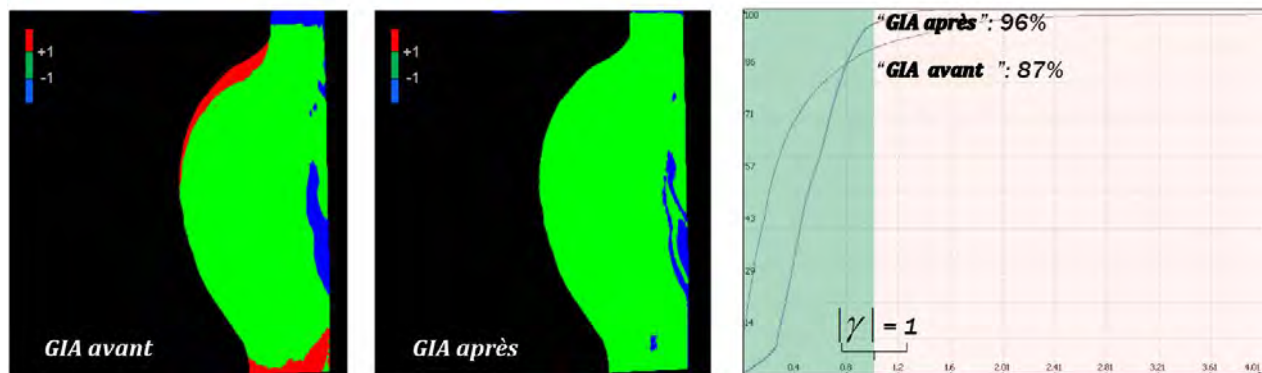


FIGURE 8.6 – Exemple de comparaison gamma entre une image acquise et une image de référence effectuée à la fraction n°2, avant et après le recalage automatique, pour un sein en décubitus dorsal.[83]

Une fois validées et appliquées en routine clinique, ces deux solutions proposées par le constructeur permettraient de résoudre le problème des faux positifs engendrés par des problèmes de position de l'EPID et positionnement du patient. Ces recalages automatiques permettraient un

suivi plus précis des facteurs pouvant réellement altérer la dose délivrée, non seulement dans le cas des seins DD, mais aussi pour les autres localisations, notamment les seins DLI, où les problèmes de positionnement passent simplement inaperçus, ou les membres. Le gain en précision, en efficacité et en sensibilité du système qu'implique cette automatisation représente un pas vers l'utilisation d'EPIgray® pour un suivi continu de tous les plans, dans un but adaptatif.

TECHNIQUES COMPLEXES : ANALYSE DES CAUSES RACINE ET OUTILS

Comme discuté précédemment, la reconstruction de la dose par EPIgray® est plus complexe pour les traitements VMAT et IMRT. Des aspects tels que la nécessité d'un calcul de la dose hors axe pour des champs asymétriques et complexes, la prise en compte du rayonnement primaire et du diffusé, et, dans le cas des traitements rotationnels, la concordance entre les images en mode ciné et les angles d'irradiation correspondants doivent être considérés.

Outre les obstacles pour la méthode de calcul, ces particularités des traitements dynamiques rendent l'interprétation des résultats de la DIV très laborieuse. Ainsi, les sous-champs composant chaque champ dynamique sont de très petite taille, de formes complexes, et peuvent même être composés de surfaces dissociées. Les images qui en résultent n'offrent aucun repère visuel, et donc, à la différence des images DIV de traitements classiques, aucun indice pour l'interprétation. Dans le cas des contrôles de plans VMAT, le signal par image du mode ciné est de plus très faible et les angles des images ne correspondent pas directement aux angles des points de contrôle pour lesquels la dose de référence est calculée dans le plan. Enfin, le nombre d'images par arc est si important, que même si les images pouvaient guider l'analyse du traitement, elles sont trop nombreuses pour une analyse individuelle de chaque image. L'utilisateur doit alors se tourner vers d'autres outils de contrôle, tels les images de positionnement, les résultats du DQA, les dynalogs, et son expérience pour trouver des explications, souvent subjectives, aux décalages observés.

Or toute déviation dans le cas d'un plan complexe peut rapidement avoir des conséquences irréversibles sur la santé du patient. Il serait souhaitable que ces plans fassent l'objet d'une vigilance accrue pour que toute déviation de la dose puisse être corrigée, et que le plan soit donc

adapté en cours du traitement. Ce suivi systématique est cependant difficile en absence d'indices d'interprétation, rendant l'analyse longue et subjective.

L'objectif est d'identifier des éléments qui influencent les résultats de la dosimétrie in vivo des faisceaux complexes. Cela permettra d'une part de travailler sur la précision et sensibilité du système de DIV et, d'autre part, de développer des outils permettant d'évaluer et adapter le plan et guider le physicien vers des causes assignables aux résultats de la DIV, pour analyser rapidement et objectivement les contrôles.

Des facteurs issus de l'expérience clinique des utilisateurs et fréquemment cités en routine clinique comme causes plausibles pour des écarts de dose ont donc été quantifiés : la complexité de la modulation des champs, la position des points de mesure, la variation du débit de dose pour l'arc. Certains de ces paramètres ont été testés dans notre centre et d'autres services pour caractériser les plans de traitement et prédire les résultats de contrôles pré-traitement [25][72][113]. Dans cette logique, nous avons confronté les valeurs de ces paramètres aux résultats de DIV pour des cohortes de patients VMAT et IMRT, pour déterminer le degré de leur influence et définir éventuellement des seuils d'action.

9.1 Étude des résultats des contrôles de dosimétrie in vivo

L'analyse de causes racines pour la détermination des paramètres ayant une influence sur les résultats des contrôles de DIV a été effectuée en deux temps. Dans un premier temps, les différences observées entre faisceaux de différentes incidences de plans IMRT/prostate ont été analysées. Dans un deuxième temps, les différences observées entre différentes localisations de la technique VMAT ont été étudiées. Pour cela, les plans de chaque échantillon ont été sous-échantillonnés en deux groupes :

- les plans dont la différence entre la dose prédite et celle contrôlée par DIV était inférieure à un seuil de $\pm 5\%$, par arc/faisceau, en moyenne sur trois séances.
- les plans dont la différence de dose moyenne par faisceau/arc dépasse la valeur seuil de $\pm 5\%$.

Bien que la tolérance par défaut soit de $\pm 7,5\%$, le seuil d'analyse a été fixé ici à $\pm 5\%$ pour augmenter la sensibilité du système.

9.1.1 Les plans de traitement IMRT, prostate

Un échantillon de 20 plans de traitement IMRT de la localisation prostate (décrits dans 7.1.1) a été étudié. Les plans IMRT de cette première étude ont été calculés sur le TPS Eclipse v.8 (Varian MS) pour le faisceau 20MV du linac 4 (cf. Tableau 6.1). Chaque plan IMRT inclut cinq faisceaux : postérieur, antérieurs droit et gauche, latéraux droit et gauche, et plusieurs points d'intérêt.

La moyenne de différences de dose par faisceau est de 1,2% ($\pm 3,3\%$), pour tous points d'intérêt confondus, et de 0,2% pour l'isocentre. Le tableau 9.1 résume les résultats des contrôles de DIV par faisceau, tous points d'intérêt : dose prédite moyenne, moyenne et écart-type des différences de dose, part des valeurs dépassant la valeur seuil de 5%.

TABLE 9.1 – Résultats des contrôles de DIV pour 20 plans IMRT du traitement de la prostate, par type de faisceau.

		Dose prédite moyenne (Gy)	Différence de dose		Contrôles de DIV > $\pm 5\%$
			Moyenne	Écart-type	
IMRT	Postérieur	0,39	-0,3%	2,2%	2%
	Latéral gauche	0,36	1,4%	3,7%	11%
	Antérieur gauche	0,36	1,7%	2,5%	5%
	Antérieur droit	0,37	0,9%	2,5%	3%
	Latéral droit	0,36	2,1%	5,0%	11%

En comparaison avec les résultats des autres faisceaux, une part significative (11%) des faisceaux latéraux est hors du seuil fixé à 5%. Ces deux incidences sont celles où l'épaisseur traversée est la plus grande, ce qui représente une perte plus importante de signal, une part plus de diffusé et une probabilité plus haute de rencontrer des difficultés liées aux hétérogénéités, par exemple les structures osseuses, et la mise en place du patient. En routine clinique, si un des cinq faisceaux dépasse ainsi les tolérances, l'écart sur la dose totale est contrôlée. Le résultat est alors validé si le plan est dans les tolérances.

L'histogramme 9.1 illustre les distributions des différences de doses obtenues par EPIgray® pour les faisceaux IMRT.

On observe que la distribution des faisceaux postérieurs est décalée par rapport aux autres faisceaux des plans prostate IMRT. Cette différence est liée à l'atténuation de la dose délivrée par la table de traitement [13], qui n'était alors pas contouré dans le plan de traitement et ne peut donc pas être prise en compte dans l'algorithme d'EPIgray.

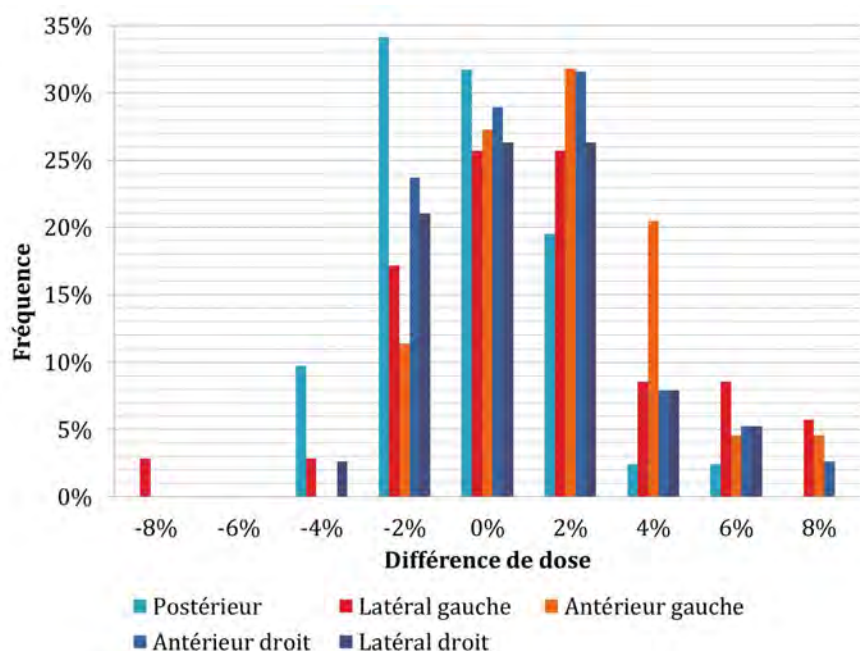


FIGURE 9.1 – Distribution des doses de DIV pour différents faisceaux IMRT de traitements de la prostate.

9.1.2 Les plans de traitement VMAT, toutes localisations

Un échantillon de 50 plans VMAT de différentes localisations a été étudié. Ces plans ont été calculés par le TPS Eclipse v.10 (Varian MS), pour le faisceau de 6MV du linac 4 (cf. Tableau 6.1). Chaque plan VMAT inclut deux arcs. Afin de vérifier l'existence d'un lien entre les arcs et les résultats de DIV, nous avons sous-échantillonné les plans : l'arc à la dose prédite plus importante est appelé "primaire", et l'arc à la plus petite dose prédite est appelé "secondaire".

Le tableau 9.2 résume les résultats des contrôles de DIV par arc : dose prédite, différence de dose moyenne.

Pour les plans considérés ici, la différence des doses moyennes prédites pour les faisceaux primaires et secondaires est de 47cGy. En moyenne, les arcs primaires obtiennent une différence entre la dose du TPS et la dose reconstruite par EPIgray® de 0% ($\pm 5,3\%$), tandis que les arcs secondaires ont une différence de dose moyenne légèrement supérieure. Les différences de dose les plus importantes sont celles des plans de la localisation thorax, pour lesquelles on observe aussi des écarts considérables entre les moyennes des différences de dose des arcs primaire et secondaire. Cependant dans le cas des plans ORL, par exemple, les arcs secondaires ont, en moyenne, de meilleurs résultats que les arcs primaires.

TABLE 9.2 – Résultats des contrôles de DIV pour 50 plans VMAT de différentes localisations.

Localisation	Nombre de plans	Dose prédite (Gy)		Différence de dose			
		Arc primaire	Arc secondaire	Arc primaire		Arc secondaire	
		Moy.	Moy.	Moy.	Écart-type	Moy.	Écart-type
Abdominal	4	0,96	0,58	-3,8%	6,6%	-3,3%	1,1%
Crane	6	1,00	0,70	-2,2%	4,7%	-5,2%	1,7%
Ophtalmo.	1	1,09	0,71	-3,9%	-	0,2%	-
ORL	10	1,13	0,72	-1,4%	4,2%	-1,0%	4,3%
Pelvis	16	1,17	0,70	1,2%	5,3%	2,8%	5,6%
Thorax	8	1,48	0,63	1,8%	6,8%	7,0%	8,6%
Autre	5	1,20	0,77	1,6%	3,7%	-0,3%	4,9%
Total	50	1,17	0,70	0,0%	5,3%	1,0%	5,9%

Ainsi, contrairement à notre hypothèse, il n'existe pas de relation directe entre l'arc primaire / secondaire et les résultat des contrôles de DIV, comme le confirme l'histogramme 9.2, qui illustre les distributions de dose des arcs primaires et secondaires des plans VMAT.

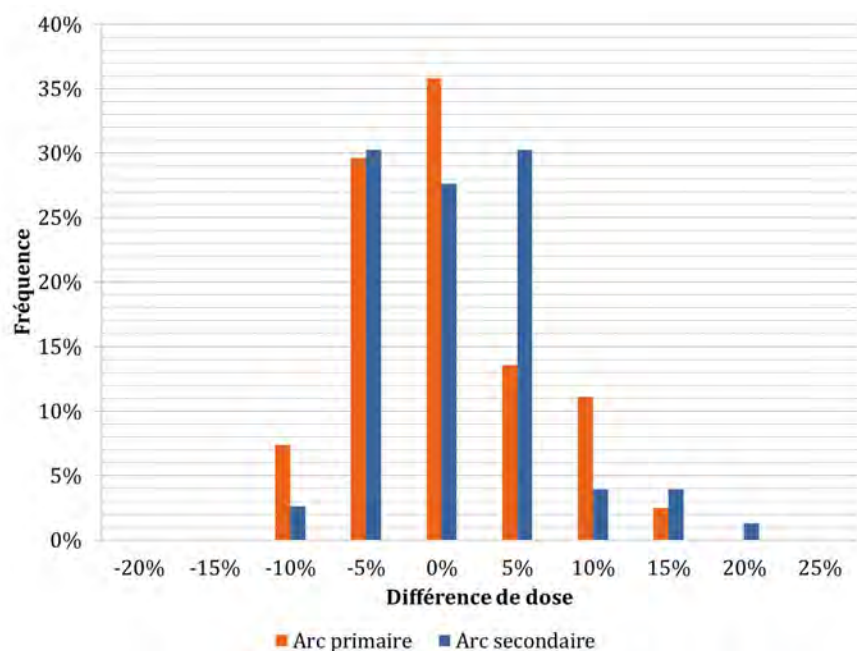


FIGURE 9.2 – Distribution des doses de plans VMAT de différentes localisations.

9.2 La complexité de la modulation

La modulation désigne le mouvement des lames du MLC, permettant de former les distributions de dose complexes en modifiant l'intensité. Le mouvement des lames est défini dans les limites de l'appareil de traitement. Dans le cas d'un accélérateur de l'accélérateur Varian, les lames auront une vitesse maximale de 3cm/s [79] et la distance entre les positions des lames à un instant t ne dépasse pas 14,5cm [100]. Cependant, une optimisation exigeante du plan de traitement peut pousser ces paramètres aux limites des capacités de l'accélérateur.

Plusieurs modèles ont été proposés dans la littérature pour quantifier la complexité de la modulation, en se basant sur le mouvement des lames du collimateur multi-lames. Le mouvement dynamique de ces lames est discrétisé dans le plan. Les positions des lames sont déterminées à des intervalles temporels i pour différents "points de contrôle" CP_i . Le nombre maximal de points de contrôles est de 320 pour les champs IMRT et 177 pour les plans VMAT.

L'index de modulation (MI, *Modulation Index*) est le premier modèle défini pour les plans IMRT [113]. On considère qu'un faisceau IMRT est composé de n éléments séquentiels d'intensités $I_{p \in 1:n}$, dont l'intensité moyenne est $\langle I \rangle$ et l'écart-type est σ_I . Les changements entre deux segments consécutifs sont alors donnés par $\Delta_p = \text{abs}(I_p - I_{p-1})$. On compte ensuite le nombre de changements N tels que $\Delta_p < f\sigma_I$ où $f = 0,01; 0,02; \dots, 2$, de sorte que la fraction $z(f)$ des changements entre éléments adjacents excédant un certain seuil est :

$$z(f) = \frac{N(f; \Delta_p > f\sigma_I)}{n-1} \quad (9.1)$$

L'index de modulation est alors défini comme la somme de ces fractions :

$$MI_{IMRT} = \int_0^{0,5\sigma} z(f') df' \quad (9.2)$$

Ce modèle a été adapté en interne pour les plans VMAT [116].

Cet index intègre un seul aspect de la complexité des faisceaux : les changements substantiels de l'intensité d'un segment au suivant. En absence complète de modulation de l'intensité, sa valeur sera nulle. Plus les variations de l'intensité entre deux séquences seront importantes plus la valeur de MI sera élevée.

Ainsi, on retrouve dans la littérature les valeurs de référence suivantes[113] :

- Pour un plan conformationnel de traitement de la prostate à cinq faisceaux : $MI = 1,587$
- Pour un plan IMRT "step-and-shoot" de traitement de la prostate à cinq faisceaux :
 $MI = 7,778$

— Pour un plan IMRT "step-and-shoot" type ORL à neuf faisceaux : $MI = 12,340$

Le **facteur de modulation** (MF, *Modulation Factor*) est un deuxième modèle simple [116], inspiré du modèle déjà utilisé pour les appareils de traitements hélicoïdaux, TomoTherapy du constructeur Accuray Inc. Les MFs se basent sur les distances parcourues par deux lames voisines (pos_n et pos_{n+1}) à chaque point de contrôle. La différence des distances parcourues (TD, *Travel Distance*) moyenne à un point de contrôle CP est :

$$\overline{TD_{CP}} = \frac{\sum_{n=1}^N |pos_n - pos_{n+1}|}{N - 1} \quad (9.3)$$

et la distance parcourue maximale est :

$$TD_{CP,max} = \max |pos_n - pos_{n+1}| \quad (9.4)$$

Le facteur de modulation par arc, sur un nombre total de points de contrôle Z est alors défini par la moyenne des distances maximales parcourues pour chaque point de contrôle normalisées :

$$MF_{arc} = \frac{\sum_{i=1}^{Z-1} (TD_{CP_i,max} / \overline{TD_{CP_i}})}{Z - 1} \quad (9.5)$$

Ce facteur de modulation a été adapté ici pour les plans IMRT dynamiques comme pour les plans VMAT dynamiques.

Le MF d'un faisceau sans aucune modulation et donc aucun mouvement des lames sera nul. Plus il sera requis qu'une lame parcoure une distance importante entre deux segments, plus le facteur MF sera élevé.

Le score de complexité de la modulation (MCS, *Modulation Complexity Score*) [75][72] est le modèle le plus complexe. Le MCS prend en compte la variabilité du mouvement des lames (LSV, *Leaf Sequence Variability*) et celle de la taille de la surface irradié (AAV, *Aperture Area Variability*) à chaque point de contrôle.

Ainsi, pour un point de contrôle CP et pour un ensemble N de paires de lames ouvertes d'une mâchoire, chaque lame d'une paire n est à une position pos_n . L'ouverture maximale des lames d'une des mâchoires au niveau de ce point de contrôle est

$$pos_{max,CP} = (\max(pos_{n \in N}) - \min(pos_{n \in N}))_{gauche/droite} \quad (9.6)$$

La variabilité de la position des lames à l'instant du point de contrôle CP est alors déterminée

par la déviation à la position maximale des lames de la mâchoire gauche et celle de droite :

$$LSV_{CP} = \left(\frac{\sum_{n=1}^{N-1} (pos_{max,CP} - |pos_n - pos_{n+1}|)}{(N-1) \cdot pos_{max,CP}} \right)_{gauche} \cdot \left(\frac{\sum_{n=1}^{N-1} (pos_{max,CP} - |pos_n - pos_{n+1}|)}{(N-1) \cdot pos_{max,CP}} \right)_{droite} \quad (9.7)$$

Le facteur LSV_{CP} prend en considération le déplacement des lames. Le LSV est égal à 1 si les lames restent immobiles durant l'irradiation. Plus la forme du champ est complexe et présente des différences de position importantes entre deux lames adjacentes d'une même mâchoire, plus ce facteur est petit.

La variabilité de la surface irradiée à l'instant du point de contrôle CP est la somme des segments définis par toutes les paires de lames, normalisée par la somme des positions maximales des lames de chaque mâchoire atteintes sur tout le champ ou arc dynamique :

$$AAV_{CP} = \frac{\sum_{n=1}^N (\langle pos_{n,gauche} \rangle - \langle pos_{n,droite} \rangle)}{\sum_{n=1}^N \left| \max \langle pos_{n,gauche} \rangle_{\in champ} - \max \langle pos_{n,droite} \rangle_{\in champ} \right|} \quad (9.8)$$

Le facteur AAV_{CP} décrit l'aire de la surface irradiée à un point de contrôle donné dans le contexte de toutes les surfaces définies par les lames. Ainsi, pour un champ carré cette valeur sera égale à 1. Plus l'aire est différente de l'aire maximale définie par les lames, plus le facteur AAV sera petit.

Le score de complexité de la modulation d'un champ ou arc dynamique est la somme des facteurs des variabilités obtenues entre deux points de contrôle consécutifs et du poids dosimétrique de chaque segment d'arc ou champ, défini par la part d'unités moniteur irradiés entre deux points de contrôle i et $i+1$:

$$MCS_{champ} = \sum_{i=1}^{Z-1} \left[\frac{(AAV_{CP_i} + AAV_{CP_{i+1}})}{2} \cdot \frac{(LSV_{CP_i} + LSV_{CP_{i+1}})}{2} \cdot \frac{MU_{i,i+1}}{MU_{champ}} \right] \quad (9.9)$$

où $MU_{i,i+1}$ le nombre d'unités moniteur irradiées entre deux points de contrôle i et $i+1$ et MU_{champ} le nombre total d'unités moniteur du champ.

Le MCS est donc égal à 1 pour un champ qui reste carré tout au long de l'irradiation et diminue avec la complexité de la modulation. Par exemple, lors des premières applications des MCSs aux plans VMAT [2], le MCS moyen d'un plan de prostate était de 0.395, tandis que celui d'un plan ORL était de 0.237.

Les différents facteurs ci-dessus ont été calculés pour les plans IMRT et VMAT décrits plus haut.

Les résultats ont été confrontés aux résultats des contrôles de DIV, avec un seuil de passage de $\pm 5\%$. De plus, les faisceaux ont été sous-échantillonnés en fonction des résultats de DIV, dans l'objectif de définir des seuils de complexité critiques pour les résultats de DIV.

9.2.1 Résultats

9.2.1.1 Les plans IMRT, prostate

Les résultats pour la première étude sur des plans de traitement de prostate IMRT sont résumés dans le tableau 9.3.

TABLE 9.3 – Indexes, facteurs et scores de complexité de la modulation des plans IMRT de la localisation prostate, en fonction du seuil de différence de dose de DIV.

	MI				MF				MCS			
	Moyenne		Écart-type		Moyenne		Écart-type		Moyenne		Écart-type	
Seuil	<5%	>5%	<5%	>5%	<5%	>5%	<5%	>5%	<5%	>5%	<5%	>5%
Postérieur	5,05	5,51	0,8		5,77	6,15	1,1		0,348	0,285	0,08	
Latéral gauche	4,97	4,60	0,5	0,3	5,95	6,00	1,3	1,5	0,288	0,259	0,06	0,05
Antérieur gauche	5,16	4,39	0,7	0,3	5,39	5,71	1,3	0,3	0,359	0,291	0,07	0,06
Antérieur droit	5,25	5,16	0,8	0,8	5,93	7,01	1,1	1,2	0,335	0,318	0,07	0,05
Latéral droit	5,13	5,62	0,6	0,6	5,26	4,82	1,2	1,3	0,288	0,250	0,05	0,03
Total	5,12	4,97	0,7	0,7	5,65	5,76	1,2	1,3	0,327	0,272	0,07	0,05

Pour les plans IMRT, on n'observe que de légères différences entre les valeurs de MF et MI des contrôles sous et au-dessus du seuil de $\pm 5\%$. Par contre, le MCS moyen des faisceaux sous le seuil de $\pm 5\%$ est plus élevé, indiquant une complexité de modulation moins importante, que celui des faisceaux dépassant le seuil de tolérance. En effet, les champs dont les contrôles DIV dépassent le seuil de 5% ont systématiquement des MCSs inférieurs à 0,37, et donc une modulation plus complexe, tandis que les MCSs de contrôles sous le seuil des 5% vont de 0,19 à 0,50. En particulier, les champs latéraux ont les MCSs les plus bas, alors que ces faisceaux passent par des zones de haute densité. L'histogramme 9.3 des MCS des faisceaux IMRT illustre cette tendance. Cependant, une corrélation directe n'a pu être constatée (coefficient de corrélation de 0,25).

Dans le cas des contrôles de DIV, la taille des champs, et donc le signal reçu par l'EPID, tout comme la complexité des segments, et donc la sous-exposition des points de contrôle, affectent la sensibilité du système du DIV. Le MCS, à différence des MF et MI, combine ces aspects.

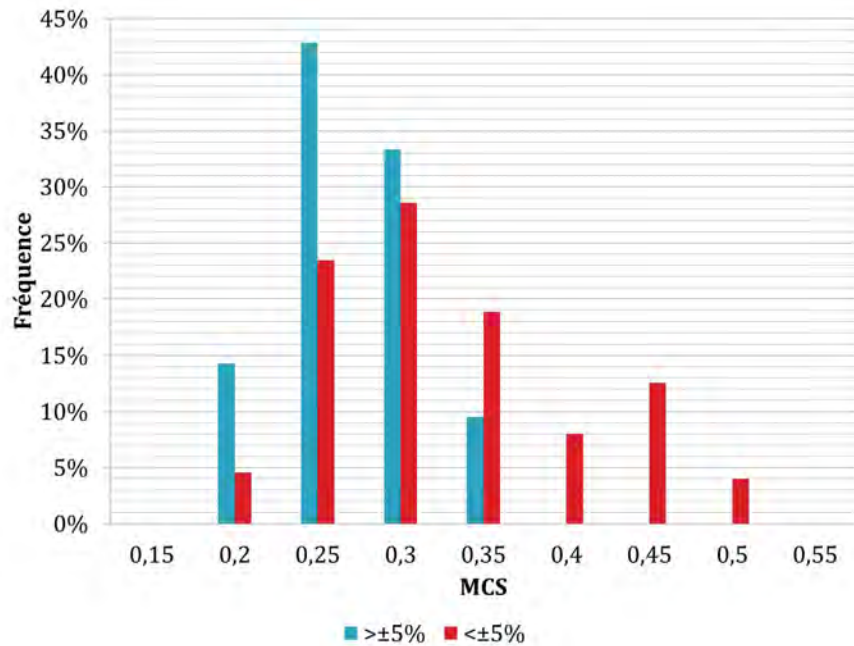


FIGURE 9.3 – Distribution des MCS des plan IMRT, prostate, par seuil de différence de dose de DIV.

9.2.1.2 Les plans VMAT, toutes localisation

Les résultats des plans VMAT de la deuxième étude sont présentés dans le tableau 9.4.

TABLE 9.4 – Indexes, facteurs et scores de complexité de la modulation des plans VMAT, toutes localisations, en fonction du seuil de différence de dose de DIV.

	MI				MF				MCS			
	Moyenne		Écart-type		Moyenne		Écart-type		Moyenne		Écart-type	
Seuil	<5%	>5%	<5%	>5%	<5%	>5%	<5%	>5%	<5%	>5%	<5%	>5%
Abdominal	20,9	18,2	4,5	4,3	5,3	5,1	1,5	2,5	0,26	0,33	0,06	0,04
Crane	11,9	13,5	5,3	7,0	12,9	13,8	5,2	4,1	0,28	0,30	0,03	0,07
Ophtalmo.	20,6		1,9		8,7		0,9		0,27		0,03	
ORL	14,2	14,6	3,1	3,1	5,0	6,5	4,1	5,6	0,29	0,27	0,05	0,06
Pelvis	14,8	14,6	3,3	4,0	7,2	9,1	4,2	5,1	0,35	0,37	0,05	0,06
Thorax	14,7	12,0	4,8	6,5	5,9	9,6	2,8	2,8	0,33	0,34	0,04	0,08
Autre	11,2	11,6	4,3	4,2	10,1	9,5	5,4	7,6	0,28	0,33	0,06	0,05
Total	14,6	14,0	4,1	4,8	7,1	9,3	4,6	5,3	0,32	0,33	0,06	0,07

Comme attendu, les MI, MF et MCS sont en moyenne plus élevés pour les plans VMAT que pour les plans IMRT. Le MCS combine les aspects du MI et du MF, le rendant d'une part plus sensible dans le cas des IMRT, mais dans le cas de la VMAT, ces facteurs sont compensés, et les MCS obtenus sont peu différenciés des MCS des plans IMRT.

Des différences moindres sont observées entre les MIs, MFs ou MCS des arcs sous le seuil et au-dessus du seuil de $\pm 5\%$. Les facteurs MI et MCS semblent indiquer une complexité de la modulation de l'intensité plus haute pour les plans des localisations abdominale et ophtalmologique. Néanmoins, aucune corrélation n'a pu être constatée entre ces facteurs et les résultats de DIV. Le MF est en moyenne plus élevé pour les faisceaux hors tolérance. Cette tendance peut être constatée sur l'histogramme 9.4, qui montre les distributions des MF pour les plans VMAT des deux sous-échantillons. La variabilité des positions des lames, en combinaison avec l'ouverture du champ, semblent avoir une influence sur la dose reconstruite au point d'intérêt. Les facteurs de corrélation des différences de dose aux valeurs MF, MI et MCS est de 0,05, 0,06 et 0,2 respectivement.

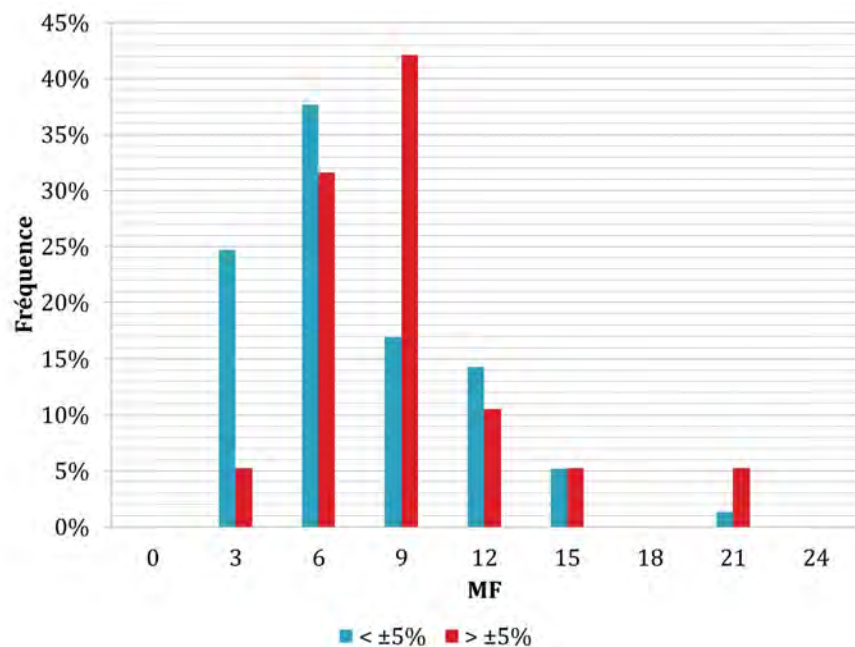


FIGURE 9.4 – Distribution des MF des plans VMAT, toutes localisations, par seuil de différence de dose de DIV.

9.3 Position des points d'intérêt

La position du point d'intérêt dans le champ est une préoccupation majeure lors de l'utilisation du logiciel en routine clinique. Parmi les facteurs préoccupants, les utilisateurs citent l'influence de la fuite inter- et intra-lames sur le signal de l'EPID, les défauts du calcul du TPS comme du formalisme EPIgray® pour les points hors champ, et enfin les gradients de dose, provoquant une alerte dès translation ou déformation morphologique du patient.

Nous avons donc créé un **index de position du point (PPI, *point position index*)** pour étudier l'influence de la position du point d'intérêt dans le champ ou arc dynamique.

Le PPI est défini par une masse de Dirac pour chaque sous-champ, discrétisation du champ ou arc dynamique en un point de contrôle CP, à partir de la position du point d'intérêt Θ sur le CT du patient et les positions des lames définies en ce point de contrôle. L'index est alors égal à 1 si Θ se trouve dans le sous-champ irradié et à 0 s'il est hors champ :

$$PPI_{CP_i} = \begin{cases} 1 & \text{si } \Theta \in \text{sous-champ} \\ 0 & \text{si } \Theta \notin \text{sous-champ} \end{cases} \quad (9.10)$$

Pour un champ ou arc entier discrétisé en Z points de contrôle, l'index PPI est alors déterminé par la somme des facteurs des indexes par point de contrôle CP_i et le poids dosimétrique du segment d'arc ou champ irradié entre les instants i et $i + 1$:

$$PPI_{champ} = \sum_{i=1}^{Z-1} PPI_{CP_i} \cdot \frac{MU_{i,i+1}}{MU_{champ}} \quad (9.11)$$

Ainsi, pour un point d'intérêt est constamment exposé pendant l'irradiation, le PPI sera égal à 1, tandis que si le point est hors champ pour la durée du faisceau, le PPI sera égal à 0.

9.3.1 Résultats

9.3.1.1 Les plans IMRT, prostate

Le tableau 9.5 présente les moyennes et écart-types des indexes de position du point dans le champ de plans de traitement de la prostate par IMRT, en fonction du seuil de différence de dose de DIV de $\pm 5\%$. L'histogramme 9.5 illustre la distribution du PPI.

Les valeurs du paramètre PPI varient entre 0,4 et 0,6 en moyenne d'un faisceau à l'autre. En moyenne, le PPI des faisceaux hors tolérances de DIV, est plus bas que le PPI des faisceaux dans les tolérances. Les faisceaux hors tolérance ont par ailleurs un PPI maximal de 0,5. Cette tendance

TABLE 9.5 – *Indexes de position du point dans le champ des plans IMRT, pour la localisation prostate.*

	PPI			
	Moyenne		Écart-type	
Seuil	<5%	>5%	<5%	>5%
Postérieur	0,42	0,29	0,08	
Latéral gauche	0,41	0,35	0,09	0,05
Antérieur gauche	0,42	0,37	0,11	0,09
Antérieur droit	0,48	0,50	0,06	0,04
Latéral droit	0,44	0,40	0,07	0,05
Total	0,44	0,39	0,09	0,07

est aussi illustrée dans l’histogramme 9.6 : la distribution des PPI tend vers les valeurs basses pour les faisceaux $> \|\pm 5\%$, tandis que les PPI des faisceaux $< \|\pm 5\%$ sont distribués autour de 0,42. Mais, on n’observe pas de corrélation directe entre la position du point telle qu’estimée par le PPI et l’échec ou la réussite d’un contrôle de DIV : le facteur de corrélation entre les différences de dose et le paramétré PPI est de -0,26.

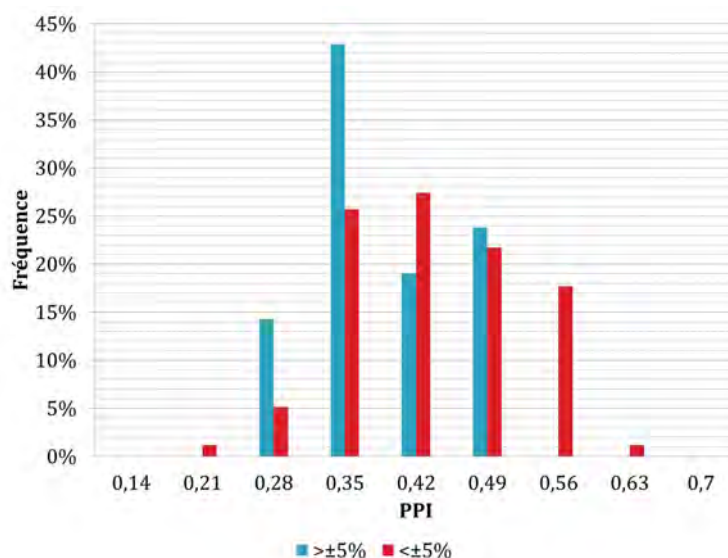


FIGURE 9.5 – *Distribution des Indexes de Position du Point, des plans IMRT prostate, en fonction du seuil de différence de dose de $\pm 5\%$*

9.3.1.2 Les plans VMAT, toutes localisations

Le tableau 9.6 présente les moyennes et écart-types des indexes de position du point dans le champ de différentes localisations traitées avec des plans VMAT, en fonction du seuil de différence de dose de DIV de $\pm 5\%$.

TABLE 9.6 – Indexes de position du point dans le champ des plans VMAT, pour différentes localisations.

	PPI			
	Moyenne		Écart-type	
Seuil	<5%	>5%	<5%	>5%
Abdominal	0,36	0,68	0,19	0,07
Crane	0,51	0,43	0,16	0,09
Ophtalmo.	0,49	0,67	0,02	0,22
ORL	0,42	0,42	0,20	0,19
Pelvis	0,39	0,45	0,29	0,31
Thorax	0,51	0,52	0,22	0,24
Autre	0,40	0,56	0,21	0,10
Total	0,42	0,47	0,24	0,25

A différence des plans IMRT prostate, le PPI des plans ci-dessus varie entre 0 et 1, tant pour les faisceaux hors tolérances que dans les tolérances. Ces plans sont de différentes localisations et ont en conséquence différentes caractéristiques. Les points d'intérêt peuvent alors se trouver systématiquement hors champ ou dans le champ, en fonction de la configuration. Les PPIs n'apportent ici aucune information supplémentaire.

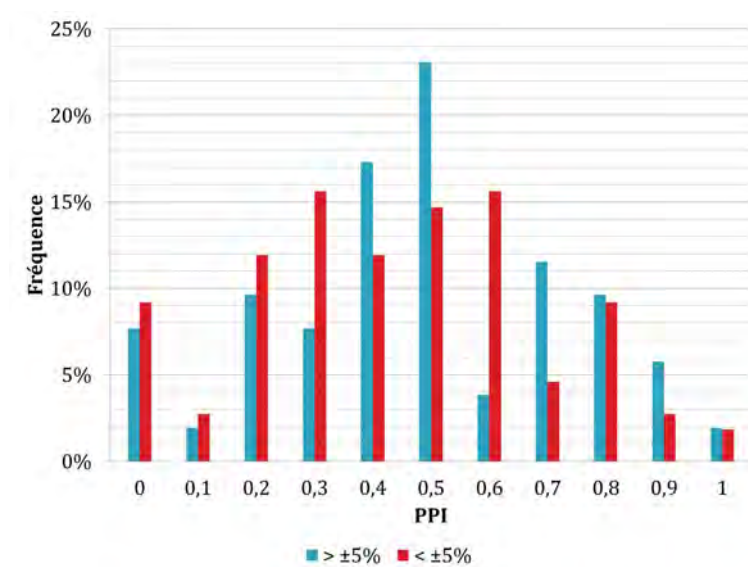


FIGURE 9.6 – Distribution des Indexes de Position du Point des plans VMAT, toutes localisations, en fonction du seuil de différence de dose de $\pm 5\%$

9.4 Variabilité du débit de dose

Dans le cas des plans VMAT du constructeur Varian MS, le débit de dose est une variable supplémentaire lors de l'optimisation du plan.

Nous avons créé un indice de **variabilité du débit de dose (DRV, Dose Rate Variability)** pour chaque arc dynamique analysé, afin d'étudier l'influence de cette variable sur les contrôles de dosimétrie in vivo, et donc sur la qualité de la dose délivrée.

Le débit de dose DR_{CP_i} enregistré dans le plan pour chaque point de contrôle CP_i est relevé. La variabilité normalisée par la variation maximale $\max(DR_{\forall CP_i})$ sur un nombre total Z de points de contrôles est calculé pour chaque arc :

$$DRV_{arc} = \frac{\sum_{i=1}^{Z-1} (\max(DR_{\forall CP_i}) - |DR_{CP_i} - DR_{CP_{i+1}}|)}{(Z-1) \cdot \max(DR_{\forall CP_i})} \quad (9.12)$$

Ainsi que, l'écart-type du débit de dose :

$$\sigma_{DR_{arc}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{Z-1} (DR_{CP_i} - \overline{DR_{\forall CP_i}})^2}{(Z-1)}} \quad (9.13)$$

La variabilité du débit de dose caractérise les changements de débit de dose entre deux points de contrôle. Pour un arc ou faisceau à débit de dose constant, la valeur de DRV_{arc} sera 1. Dans le cas d'un plan très complexe l'écart-type du débit de dose décrit la variabilité du débit de dose par rapport au débit de dose moyen. Pour un plan où le débit de dose reste constant tout le long de l'arc, l'écart-type sera nul.

9.4.1 Résultats

Les écart-types et variabilités du débit de dose des plans VMAT de différentes localisations sont présentées dans le tableau 9.7. La distribution des écart-types du débit de dose est représentée dans la figure 9.7.

Le paramètre DRV varie entre 0,6 et 0,98 en fonction de la variabilité du débit de dose au débit de dose maximal. En séparant les différences de dose en deux échantillons : inférieur à $|\pm 5\%|$ et supérieur à $|\pm 5\%|$, on observe deux distributions des différences de doses en fonction de l'écart-type du débit de dose (inférieur ou supérieur à 100UM/min). De même, il y a une corrélation légèrement plus importante entre les contrôles à différences de dose $> |\pm 5\%|$ et les valeurs DRV (facteur de 0,25) que entre les contrôles à différence de dose $< |\pm 5\%|$ et ce paramètre (facteur de 0,16).

TABLE 9.7 – Variabilité du débit de dose des plans VMAT, toutes localisations.

	$\sigma_{DR_{arc}}$ (MU/min)				DRV			
	Moyenne		Écart-type		Moyenne		Écart-type	
Seuil	<5%	>5%	<5%	>5%	<5%	>5%	<5%	>5%
Abdominal	71,2	77,5	28,2	45,9	0,90	0,79	0,07	0,17
Crane	92,6	84,3	34,7	65,4	0,93	0,95	0,06	0,05
Ophtalmo.	53,3	104,8	21,8	25,5	0,92	0,83	0,05	0,04
ORL	45,2	57,2	29,9	33,7	0,93	0,93	0,07	0,07
Pelvis	38,0	51,4	36,1	50,3	0,94	0,95	0,06	0,04
Thorax	48,5	83,1	36,7	53,9	0,94	0,98	0,05	0,00
Autre	80,0	84,7	56,6	51,1	0,96	0,92	0,04	0,07
Total	50,4	68,9	40,5	50,5	0,94	0,93	0,06	0,07

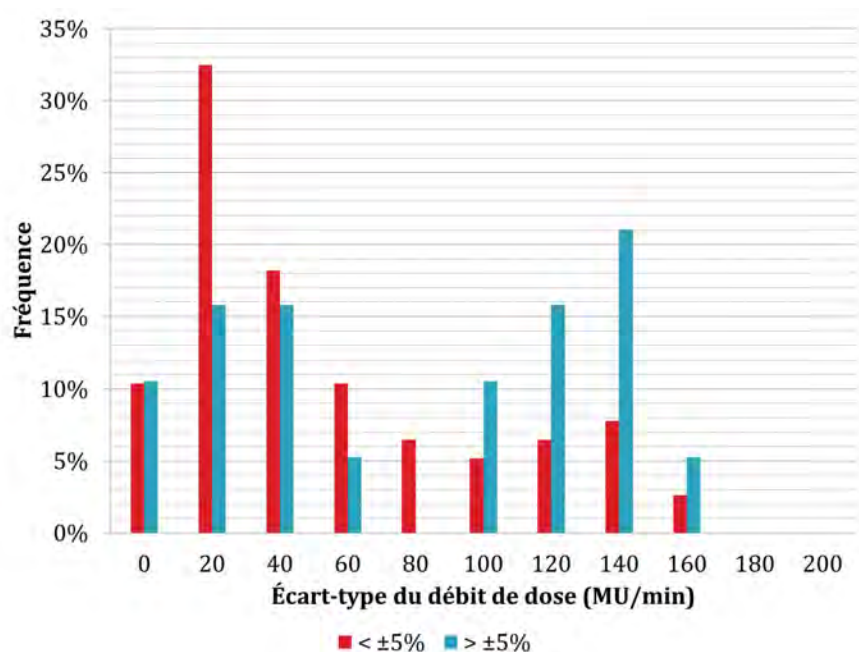


FIGURE 9.7 – Distribution des écart-types du débit de dose des plans VMAT, toutes localisations.

9.5 Discussion

Afin de déterminer des axes de développement d'outils d'interprétation des résultats de DIV dans le cas de la plans complexes, plusieurs paramètres fréquemment cités en routine clinique comme cause assignable pour des traitements complexes ont été confrontés aux résultats des contrôles de DIV de plans IMRT/prostate et VMAT/toutes localisations : la modulation des champs, la position du point d'intérêt dans le champ et la variabilité des écart-types du débit de dose, dans le cas des plans VMAT.

Pour quantifier ces paramètres, des définitions ont été reprises de la littérature : les index de mo-

dulation pour les IMRT "Step-and-Shoot", les facteurs de modulation et les MCS pour la VMAT. Plusieurs facteurs supplémentaires ont été développés, adaptés et validés pour notre problématique : l'index de modulation pour les arcs VMAT, le facteur de modulation pour les faisceaux IMRT, le score de la complexité de la modulation pour les faisceaux IMRT "Sliding Window", les indexes de la position du point d'intérêt et enfin la variabilité du débit de dose.

Les contrôles de DIV des plans IMRT/prostate résultent en des différences de dose très variables en fonction de l'incidence du faisceau. Notamment 11% des faisceaux latéraux sont au-dessus du seuil de $\pm 5\%$ et la distribution des faisceaux postérieurs est négative, contrairement aux faisceaux d'autres incidences. En effet, en fonction de l'incidence de chaque faisceau, le calcul de dose est influencé par différents facteurs non dosimétriques, tel le milieu traversé (os, table) mais aussi les limites de la bibliothèque de calcul (limite des épaisseurs traversées à 40cm dans la base de données).

Dans le cas des plans VMAT/toutes localisations, nous avons comparé les deux arcs de traitement par plan en les groupant en fonction de leur apport en dose au plan final. Contrairement à nos attentes, les différences entre les résultats pour les arcs primaires et secondaires n'est pas significative. La distribution des deux arcs est semblable, compte tenu du nombre bas de plans étudiés. Seuls les arcs de la localisation thorax attirent l'attention : les différences entre les doses moyennes par arcs primaire/secondaire sont plus importantes que celles d'autres faisceaux, et les résultats des contrôles de dosimétrie in vivo sont nettement plus élevés pour les arcs secondaires. Dans cette configuration, l'arc secondaire doit présenter des caractéristiques extrêmes, par exemple des champs petits et éparpillés, qui par conséquent influenceraient le signal de l'EPID et la dose reconstruite.

Suite à ces comparaisons, la complexité de la modulation a été considérée comme facteur influent. Plusieurs définitions de la complexité ont été considérées. Ces définitions prennent en compte différents aspects de la modulation : l'intensité attribuée aux segments, la trajectoire traversée par les lames, la surface irradiée et la forme du champ.

Les indexes de modulation des plans IMRT/prostate et des plans VMAT/toutes localisations répondent à nos attentes : les valeurs sont plus basses que celles citées dans la littérature [113] pour la technique "Step-and-Shoot". En effet, la variation de l'intensité d'un segment au suivant est moins élevée dans le cas de la technique "Sliding Window" utilisée ici. Pour autant, les valeurs des plans VMAT sont dans l'ensemble plus élevées que celles des plans IMRT/prostate : pour un nombre de degrés de liberté plus important et 178 "mini faisceaux" définis sur l'arc

complet, l'intensité des segments est adaptée aux objectifs et épaisseurs à traverser à chaque angle. Pourtant, aucune corrélation n'a été constatée entre les contrôles de la DIV et les MI. En effet, le seul facteur du changement de l'intensité ne semble pas contribuer de manière majeure sur les résultats des mesures à l'EPID et le calcul avec EPIgray®. Cette constatation fait écho aux critiques de cette définition de la complexité [72][81].

Les facteurs de modulation (MF) des plans IMRT/prostate sont plus bas que ceux des plans VMAT/toutes localisations, reflétant, encore une fois, les caractéristiques liées aux degrés de liberté supplémentaires de la VMAT. Dans le cas des IMRT/prostate, les trajectoires consécutives des lames pour couvrir le volume cible sont plus homogènes. Aucune relation entre les résultats de la DIV et les valeurs obtenues pour les MFs n'a pu être constatée. Dans le cas des plans VMAT/toutes localisations, la variabilité des positions des lames semble jouer un rôle : un MF plus important est obtenu pour les arcs dépassant le seuil fixé à $\pm 5\%$. Néanmoins, ce critère n'est pas discriminant, aucune relation directe n'ayant pu être constatée entre les taux de passage des faisceaux et les valeurs de MF.

Le MCS est le facteur le plus complexe et reprend des aspects des MIs et MFs. Il intègre le déplacement des lames et la variabilité de la surface irradiée. Les valeurs obtenues sont similaires à celles d'autres groupes [2][102]. L'écart entre les MCS de plans complexes est petit, néanmoins, on constate que les MCSs des plans IMRT/prostate sont en moyenne plus hauts que ceux des plans VMAT. Le MCS attribue donc une complexité plus élevée aux plans VMAT. Dans le cas des plans IMRT/prostate, un MCS bas semble être un indicateur de l'échec du contrôle de DIV : aucun des faisceaux au-dessus du seuil de passage de $\pm 5\%$ n'a un MCS de plus de 0,35. Ceci définit un nouvel axe d'exploitation des résultats suivant la prédictibilité du plan. Dans le cas de la VMAT, le MCS ne donne pas d'indice clair sur les résultats de la DIV. Cette différence des deux techniques complexes peut-être liée à la rotation des plans VMAT : d'une part, les effets sont compensés par le nombre important d'incidences, d'autre part, l'influence de ces paramètres peut-être atténuée face aux autres facteurs d'influence, tels les gradients de dose importants liés à chaque sous-champ et les hétérogénéités peu évitables tout le long de l'arc.

L'exposition du point d'intérêt est caractérisée par le PPI. Suite à notre expérience clinique, nous avons émis l'hypothèse que la position du point dans le champ ou hors du champ aurait une influence directe sur les résultats de DIV. Néanmoins, une tendance des faisceaux hors tolérances à avoir des points moins exposés dans le champ n'est observable que sur les IMRT/prostate, sans corrélation directe entre le taux de réussite des contrôles de DIV et l'exposition du point. Dans le cas des plans VMAT/toutes localisations, aucune tendance ne peut être observée. Au

contraire, les distributions des PPI sont d'apparence gaussienne. Comme indiqué dans le cas des MCS, dans la situation des plans VMAT, l'effet de l'exposition du point est probablement compensé par le nombre important d'incidences. Ce facteur semble jouer un rôle moindre face à d'autres facteurs perturbants.

Enfin, la variabilité du débit de dose par rapport à un débit de dose moyen par arc semble être un indicateur de la réussite du plan en DIV. L'écart-type du débit de dose est en moyenne plus important pour les arcs au-dessus du seuil de 5% de différence à la dose prédite (50,4MU/min pour les arcs à différence de dose inférieure à $\pm 5\%$ et 68,9MU/min pour les arcs où la différence de dose dépasse les $\pm 5\%$). Pourtant, une corrélation directe n'a pu être déterminée : un arc dans les tolérances de DIV a plus fréquemment un écart-type du débit de dose bas, mais tant les arcs à écart-type haut que bas peuvent être dans les tolérances ou hors des tolérances.

Ainsi, plusieurs paramètres semblent jouer un rôle dans les résultats des contrôles de DIV. Dans le cas de l'IMRT/prostate, ces paramètres sont la variabilité de la position des lames et de la surface irradiée moyenne. Dans le cas des plans VMAT, la variabilité du débit de dose et la variabilité des mouvements des lames semblent avoir une influence. Aucun de ces paramètres n'est discriminant pour la réussite des contrôles de DIV, seules des tendances sont constatées.

D'une part, comme nous avons vu dans les chapitres précédents, des facteurs tels que la présence d'hétérogénéités, le positionnement, les variabilités du système ont une influence sur les résultats. Il est probable que ces facteurs atténuent l'influence des paramètres étudiés plus haut et qu'une corrélation directe ne pourrait être observée que si la précision et la sensibilité du système de DIV étaient améliorées. D'autre part, comme il en ressort de l'expérience avec les contrôles qualité pré-traitement d'autres centres [102], l'EPID n'est pas suffisamment sensible pour enregistrer adéquatement des variations aussi précises.

Afin d'approfondir cette étude, deux éléments supplémentaires devraient faire partie d'une étude future : les gradients de dose (indirectement liés aux MCSs) et les aspects liés au mode d'acquisition du portal (nombre de frames, perte d'information en mode ciné, correspondance entre angles attribués aux images et angles des points de contrôle).

PARTIE 5

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La radiothérapie adaptative représente une évolution tant du point de vue de la qualité du traitement que du point de vue de l'individualisation du traitement. Le développement de nouvelles technologies permet aujourd'hui d'envisager l'utilisation de ce système en routine clinique. Au-delà des contrôles de prétraitement et de la dosimétrie *in vivo* des premiers jours, l'adaptation du plan permettrait de prendre en compte les déviations ponctuelles ou les évolutions progressives de l'anatomie du patient. Par ailleurs, la complexité et diversité des techniques de traitement modernes nécessitent une approche adaptative pour garantir le résultat dosimétrique optimale de l'irradiation.

A l'Institut Curie, le système de dosimétrie *in vivo* EPIgray® développé précédemment permet déjà de déceler des erreurs ponctuelles au cours des premières fractions et de déterminer les tendances générales par localisation ou par technique. Au cours de cette thèse, la possibilité d'un suivi continu avec le système de dosimétrie de transit a été étudié et les développements à entreprendre pour une évolution d'EPIgray® vers l'ART *off-line* en routine clinique ont été explorés.

Le système EPIgray® est utilisé en routine clinique depuis 2012 dans notre service. Une à trois fractions de chaque plan de traitement ont été contrôlées, avec des résultats satisfaisants. La part de contrôles hors tolérances est de 9%, similaire à celle d'autres systèmes de DIV de transit utilisant une reconstruction en un point d'intérêt [32][87]. Les tendances par localisation et technique reflètent les difficultés rencontrées au cours de la planification, de l'optimisation et de la mise en place. Globalement, le système de dosimétrie *in vivo* de transit est maîtrisé.

Un système de radiothérapie adaptative doit intégrer plusieurs aspects : haute précision, sensibilité et automatisation de l'exploitation et interprétation des mesures. Alors, pour étendre l'utilisation d'EPIgray® à la radiothérapie adaptative, les éléments concernés ont fait l'objet d'analyses, ajustements et modifications.

Le premier élément ayant fait l'objet d'une analyse et de développements dans le but d'améliorer la précision et sensibilité du système concerne l'homogénéisation des données de base des appareils de traitement. L'implémentation du concept des "Golden Data" nous a permis de redéfinir la base de référence des contrôles avec EPIgray®. Le procédé mis en place permet de calculer une bibliothèque de valeurs standard en quelques minutes, à partir d'une bibliothèque de données mesurées de référence, actuellement composée de 63 faisceaux. Les bibliothèques standardisées ont donné des résultats prometteurs pour les faisceaux des accélérateurs de Varian MS et d'Elekta. Cependant, des mesures de vérification restent indispensables, en particu-

lier pour les valeurs attribuées à l'EPID. Au fur et à mesure que la base de données de référence sera complétée par les données de nouveaux faisceaux, la conformité des données standardisées aux valeurs réelles sera améliorée. Ainsi, l'utilisation des Golden Data permet non seulement de définir un standard, mais aussi d'automatiser l'installation du logiciel. Une version test du procédé est actuellement utilisée par le constructeur DOSIsoft S.A.

Parallèlement, le constructeur DOSIsoft S.A. a développé un formalisme pour les contrôles de DIV de traitements VMAT, une technique complexe, idéale pour une approche adaptative. Cette innovation a été validée, référencée et implémentée en routine clinique.

Ainsi, au cours des deux premières études nous avons préparé la base technologique pour une éventuelle évolution vers l'adaptatif. Au cours de la deuxième partie, nous nous sommes intéressés aux aspects cliniques en nous basant sur l'expérience acquise et des tests de faisabilité.

Dans une première partie, nous avons mené une étude statistique progressive des résultats des contrôles de DIV. Cette étude sur deux ans, nous a permis de confirmer la maîtrise du processus pour une utilisation de dosimétrie *in vivo* et d'identifier plusieurs conditions pour la mise en place d'une technique adaptative :

- Les contrôles qualité dédiés et conçus pour la vérification d'EPIgray dans le contexte de la chaîne de traitement.
- Le suivi automatisé des ensembles de plans analysés, intégré au logiciel.
- Les points d'intérêt adaptés à la dosimétrie *in vivo*

Deux obstacles à la radiothérapie adaptative avec EPIgray® ont aussi été mis en évidence au cours de notre analyse : le nombre significatif de faux positifs, particulièrement sur les plans de traitement de seins, une des localisations principale de notre institut, et l'influence des aléas de l'appareil de traitement et du détecteur sur l'ensemble des doses reconstruites, affectant la sensibilité et la spécificité des résultats.

Ensuite, nous avons procédé à un test de faisabilité de suivis quotidiens à but adaptatif de plans seins/3D-CRT, prostate/IMRT, et diverses localisations / VMAT. Cette étude a inclus des suivis individuels plan par plan et des suivis de l'ensemble de chaque cohorte étudiée. D'une part, les observations des suivis individuels font ressortir l'intérêt de l'ART pour la surveillance des évolutions au cours du traitement. D'autre part, le suivi de l'ensemble des plans de traitement a mis en évidence l'importance des contrôles qualité intégrés, évoqués plus haut. Suite à ces études, nous proposons une approche adaptative basée sur l'écart entre la dose reconstruite du jour et la dose d'une fraction de référence. Cette méthodologie fait ressortir les divergences signifi-

tives et atténue les écarts de dose dus à la méthode. Les tolérances par localisation et technique peuvent alors être redéfinies, de manière à gagner en précision et sensibilité. En perspective, cette méthodologie pourrait être appliquée à un plan individuel pour une maximisation de la sensibilité du système d'ART.

Cette deuxième étape nous a permis d'identifier des éléments à considérer pour une application clinique de l'ART avec EPIgray®. De plus, une méthodologie a été proposée pour une éventuelle exploitation des images quotidiennes dans un but adaptatif.

Dans une dernière partie, nous avons cherché à résoudre certaines des problématiques identifiées au cours des chapitres précédents.

Le premier élément étudié concerne les nombreux résultats faux positifs obtenus pour les contrôles des seins, localisation principale de l'Institut Curie. Les faux positifs impliquent des analyses supplémentaires superflues et réduisent ainsi l'efficacité de l'utilisation du logiciel. Dans le cas particulier des traitements en décubitus dorsal, l'analyse de causes racines a conclu que ces faux positifs sont dus à deux facteurs : le décalage de l'EPID par rapport à sa position par défaut et une erreur récurrente de mise en place du patient, vraisemblablement dans un effort de préserver les OAR. A partir de ces résultats, une correction automatique de la position de l'EPID a été introduite par le constructeur et un logiciel de recalage automatique de l'image par rapport aux structures contourées est en cours de développement. Ces efforts d'automatisation du logiciel réduiront le nombre de faux positifs et rendront le processus plus efficace en vue d'un suivi quotidien.

Enfin, dans l'objectif de proposer des outils facilitant l'analyse et interprétation des résultats d'EPIgray® lors d'un suivi à but adaptatif, nous avons étudié plusieurs paramètres des plans de traitement pouvant avoir une influence sur les résultats des contrôles de DIV. Trois paramètres des plans ont donc été quantifiés : la complexité de la modulation des plans IMRT/prostate et des plans VMAT, l'exposition du point d'intérêt durant l'irradiation et la variabilité du débit de dose pendant un arc VMAT. Cependant, aucune corrélation directe n'a pu être établie entre les paramètres étudiés et les contrôles de DIV. Seules des tendances ont été observées. Ces paramètres ne sont donc pas décisifs dans les contrôles de DIV. D'une part, il est probable que l'EPID et le système de DIV ne soient pas assez sensibles pour percevoir l'effet de ces facteurs. De plus, des facteurs plus conséquents, comme la mise en place du patient ou les déformations anatomiques, peuvent avoir des effets plus importants que les paramètres étudiés. Les effets des paramètres ne seront alors remarqués que lorsque la précision et sensibilité du système auront

été améliorées. D'autre part, une combinaison plus complexe des variables d'optimisation du faisceau/arc pourrait avoir une influence sur les résultats des contrôles. Pour compléter cette étude des paramètres supplémentaires sont actuellement étudiés, notamment l'utilisation de points automatiques, l'influence du débit de dose et de sa variabilité sur la réponse de l'EPID et la relation entre les résultats de DIV par image du mode ciné et l'angle attribué à cette image.

En conclusion, notre travail a préparé le terrain pour une application d'EPIgray® pour la radiothérapie adaptative. Nous avons établi des référentiels (golden data, validation VMAT), proposé des outils d'exploration et interprétation intégrés (suivi individuel, suivi de l'ensemble, paramètres d'influence) et défini les étapes nécessaires à la mise en marche en routine clinique du logiciel adaptatif (contrôles qualité du système de DIV, suivi des cohortes automatisé, réduction des incertitudes). De plus, nous avons proposé et exploré un flux de travail avec le logiciel appliqué à l'ART (méthodologie de suivi individualisé, outils d'interprétation), et posé les bases pour une automatisation du processus (recalage des seins, golden data, suivi statistique). Dans cette perspective, plusieurs axes importants restent à explorer pour une utilisation efficace d'EPIgray® en tant qu'outil ART : le développement d'outils intégrés dans le logiciel pour une interprétation rapide et objective des résultats, tels l'utilisation des CBCTs pour le recalage automatique ou la comparaison gamma entre les images de deux jours consécutifs, une distribution homogène automatique de points dans le volume cible pour une reconstruction statistique quasi-tridimensionnelles de la dose ou l'utilisation d'outils statistiques intégrés pour un suivi automatique du système et l'adaptation selon les tendances générales et les tolérances individuelles. Enfin, il paraît aujourd'hui vital d'impliquer le corps médical dans l'exploitation de la DIV et par conséquent l'ART.

ANNEXES



BIBLIOTHÈQUE DE DONNÉES STANDARDISÉE

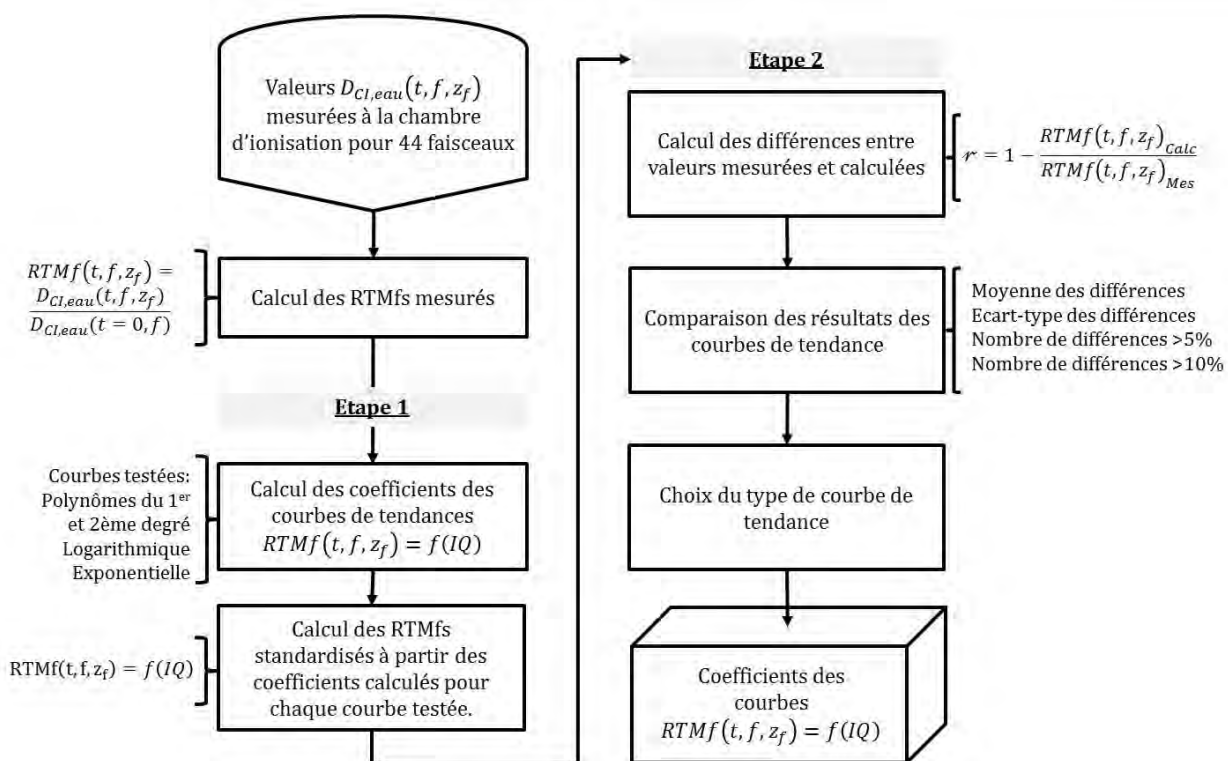


FIGURE A.1 – Organigramme des étapes 1 et 2 de la mise en place d'une bibliothèque standardisée : calcul de coefficients des courbes de tendance $RTMf(t, f, z_f) = f(IQ)$.

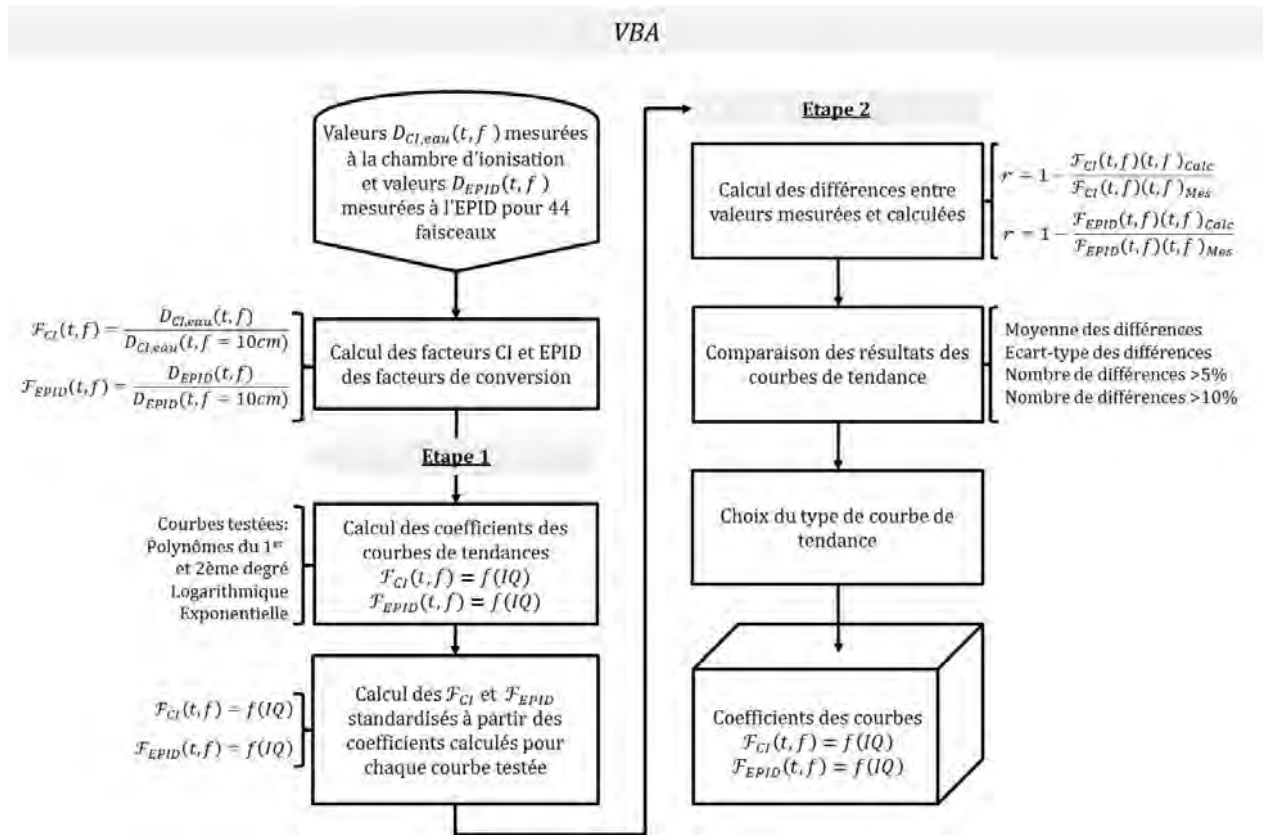


FIGURE A.2 – Organigramme des étapes 1 et 2 de la mise en place d'une bibliothèque standardisée : calcul de coefficients des courbes de tendance $\mathcal{F}_{CI}(t, f) = f(IQ)$ et $\mathcal{F}_{EPID}(t, f) = f(IQ)$.

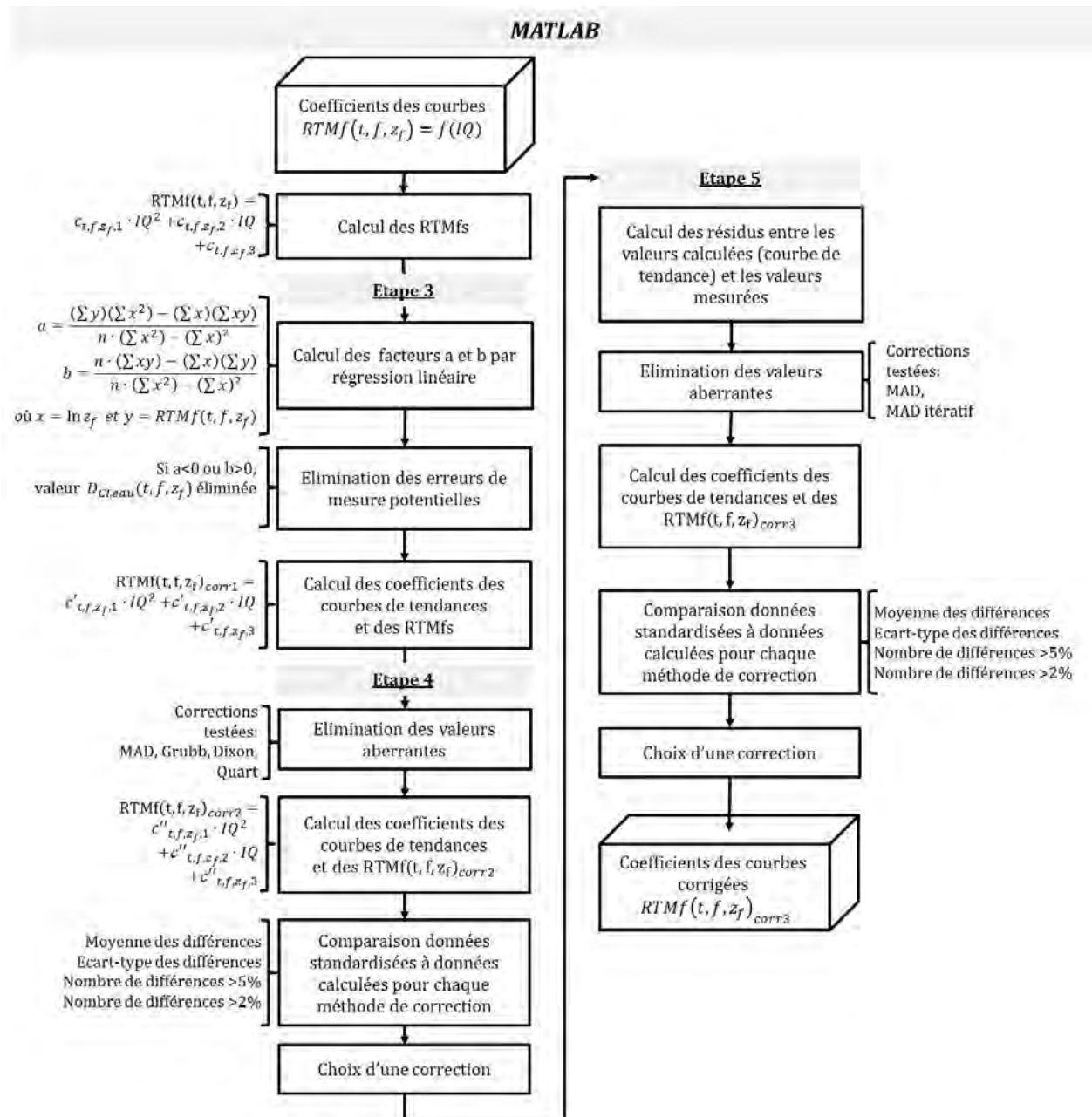


FIGURE A.3 – Organigramme des programmes constituant les étapes 3, 4 et 5 de la mise en place d'une bibliothèque standardisée des RTMF(t, f, z_f) : le calcul de coefficients des courbes de tendance corrigés des erreurs expérimentales et des valeurs aberrantes.

MATLAB

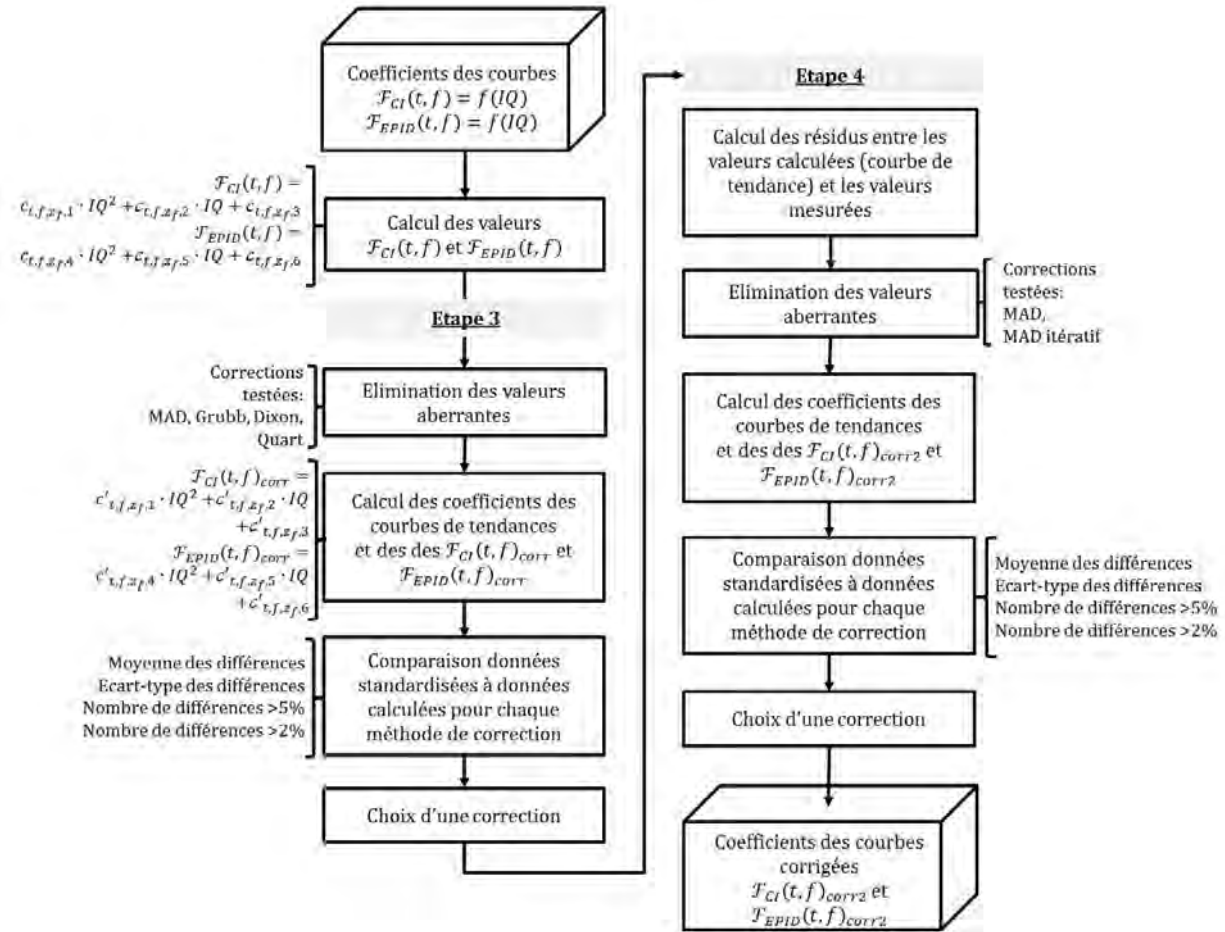


FIGURE A.4 – Organigramme des programmes constituant l'étape 3 de la mise en place d'une bibliothèque standardisée des facteurs de conversion $\mathcal{F}_{CI}(t, f) = f(IQ)$ et $\mathcal{F}_{EPID}(t, f) = f(IQ)$: le calcul de coefficients des courbes de tendance corrigés des erreurs expérimentales et des valeurs aberrantes.

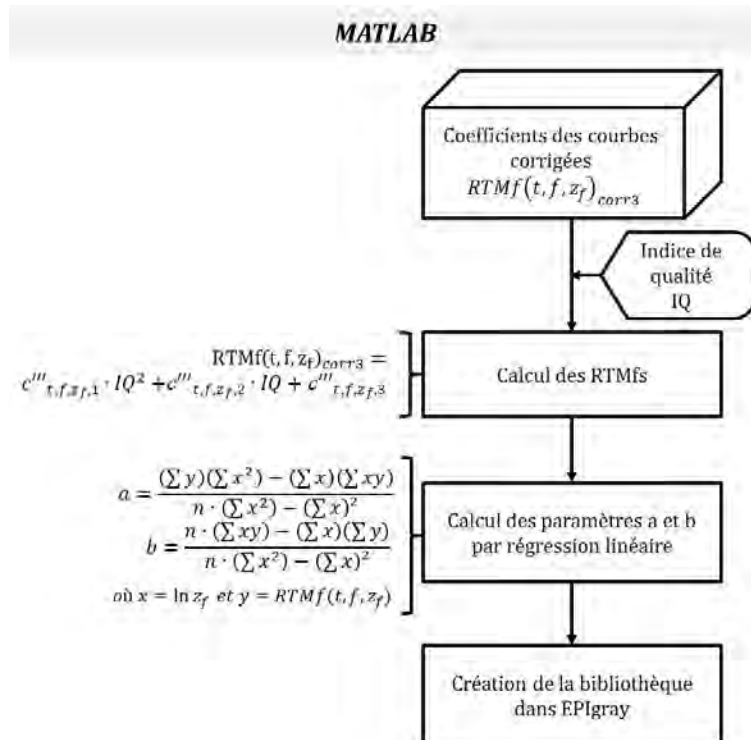


FIGURE A.5 – Organigramme des programmes constituant l'étape 4 de la mise en place d'une bibliothèque standardisée : le calcul des paramètres a et b des RTMfs.

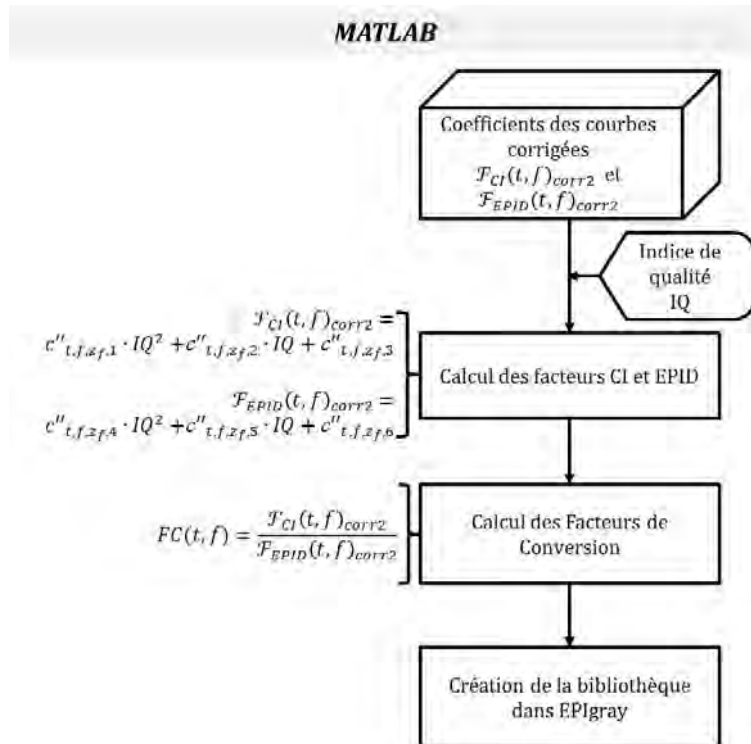


FIGURE A.6 – Organigramme des programmes constituant l'étape 4 de la mise en place d'une bibliothèque standardisée : le calcul des facteurs de conversion.

TABLE A.1 – Paramètres des 63 faisceaux de la base de données.

No	IQ	Constructeur	Appareil	EPID
1	0,66	Varian	Clinac	AS500
2	0,68	Varian	Clinac	AS1000
3	0,79	Varian	Clinac	AS1000
4	0,68	Elekta	Synergy	IviewGT 3.4
5	0,66	Varian	Clinac	AS1000
6	0,78	Varian	Clinac	AS1000
7	0,7	Varian	Clinac	AS500
8	0,78	Varian	Clinac	AS500
9	0,66	Varian	Clinac	AS500
10	0,73	Varian	Clinac	AS500
11	0,79	Varian	Clinac	AS500
12	0,67	Varian	TrueBeam	AS1000
13	0,74	Varian	TrueBeam	AS1000
14	0,76	Varian	TrueBeam	AS1000
15	0,61	Varian	Clinac	AS500
16	0,66	Varian	Clinac	AS1000
17	0,63	Elekta	Agility	IviewGT 3.4
18	0,68	Elekta	Agility	IviewGT 3.4
19	0,76	Elekta	Agility	IviewGT 3.4
20	0,66	Varian	Clinac	AS500
21	0,76	Varian	Clinac	AS500
22	0,66	Varian	TrueBeam	AS1000
23	0,73	Varian	TrueBeam	AS1000
24	0,66	Varian	Clinac	AS1000
25	0,66	Varian	TrueBeam	AS1000
26	0,74	Varian	TrueBeam	AS1000
27	0,78	Varian	TrueBeam	AS1000
28	0,68	Elekta	Precise	IviewGT 3.4
29	0,7	Elekta	Precise	IviewGT 3.4
30	0,73	Elekta	Precise	IviewGT 3.4
31	0,77	Elekta	Precise	IviewGT 3.4
32	0,66	Varian	Clinac	AS500
33	0,79	Varian	Clinac	AS500
34	0,78	Varian	Clinac	AS500
35	0,67	Varian	Clinac	AS500
36	0,78	Varian	Clinac	AS500
37	0,67	Varian	TrueBeam	AS1000
38	0,78	Varian	TrueBeam	AS1000
39	0,66	Varian	Clinac	AS500
40	0,77	Varian	Clinac	AS500
41	0,67	Varian	Clinac	AS500
42	0,78	Varian	Clinac	AS500
43	0,67	Varian	TrueBeam	AS1000
44	0,68	Elekta	BeamModulator	IviewGT 3.4
45	0,77	Elekta	BeamModulator	IviewGT 3.4
46	0,68	Elekta	Synergy	IviewGT 3.4
47	0,73	Elekta	Synergy	IviewGT 3.4
48	0,66	Varian	Clinac	AS1000
49	0,66	Varian	TrueBeam	AS1000
50	0,66	Varian	TrueBeam	AS1000
51	0,78	Varian	TrueBeam	AS1000
52	0,67	Varian	Clinac	AS1000
53	0,79	Varian	Clinac	AS1000
54	0,66	Varian	TrueBeam	AS1000
55	0,66	Varian	Clinac	AS1000
56	0,73	Varian	TrueBeam	AS1000
57	0,78	Varian	Clinac	AS1000
58	0,66	Varian	Clinac	AS1000
59	0,79	Varian	Clinac	AS1000
60	0,66	Varian	Clinac	AS500
61	0,78	Varian	Clinac	AS500
62	0,66	Varian	Clinac	AS500
63	0,77	Varian	Clinac	AS500

TABLE DES FIGURES

1.1	Illustration de la technique 3D-CRT	18
1.2	Illustration des effets de l'IMRT sur la distribution de dose	19
1.3	Schéma illustrant la modulation de l'intensité.	20
1.4	Illustration sur une tumeur prostatique des effets de l'IMRT et la VMAT	22
1.5	Illustration des incertitudes de mouvement	23
1.6	Illustration d'une erreur grave	25
1.7	Organigramme des erreurs, incertitudes et contrôles	26
1.8	HDV du rectum pour 39 séances d'un traitement	28
1.9	Illustration de l'importance de la radiothérapie adaptative	29
2.1	Illustrations de détecteurs classiques pour la dosimétrie <i>in vivo</i>	32
2.2	Illustrations des EPIDs des deux principaux constructeurs.	33
2.3	Illustration schématique des couches de l'EPID [13]	35
2.4	Illustration des étapes formalisme de base d'EPIgray®	37
2.5	Illustration de la contribution du primaire et d'un segment du diffusé	39
2.6	Schéma des mesures de base pour EPIgray®	41
2.7	Graphique des tolérances calculées de DIV	43
2.8	Organigramme du processus de travail avec EPIgray®	46
4.1	Schéma de la mesure de l'indice de qualité.	56
4.2	Exemple de courbes de RTMfs mesurés obtenus lors de mesures avec un fantôme d'épaisseur 200mm.	59
4.3	Exemples de courbes des $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$ mesurés pour un fantôme de 20cm d'épaisseur	61
4.4	Distributions des différences des doses prédites et calculées (Varian MS).	72
4.5	Distributions des différences des doses prédites et calculées pour des appareils Elekta.	73
5.1	Schéma du calcul d'EPIgray® pour la technique VMAT.	78
5.2	Comparaison gamma des distributions de dose calculées par l'algorithme AAA et par l'algorithme CC S/C.	82
5.3	Comparaison gamma entre la distribution de dose calculée par l'algorithme AAA et mesurée par le MATRIX (IBA)	83

5.4	Distributions des différences de doses calculées par les deux modules du logiciel COMPASS (IBA)	84
5.5	Illustration d'un exemple des plan de traitement recalculé sur le fantôme Cheese Phantom (Accuray Inc.)	85
5.6	Distributions des différences entre doses calculées par l'algorithme AAA et celles calculées par COMPASS (CC/SC et MATRIX, de IBA)	87
5.7	Exemples des configurations réalisées sur le Cheese Phantom (Accuray Inc.) pour l'évaluation et validation de la méthode EPIgray® pour la technique VMAT.	88
5.8	Exemples des configurations des plans tests	90
6.1	Résultats de la DIV pour juillet 2013 à juin 2015	104
6.2	Évolution temporelle des résultats de la DIV par linac (07/2013 - 06/2015).	106
6.3	Histogramme des distributions des écarts de DIV par technique (07/2013 - 06/2015).	109
6.4	Comparaison des distributions de DIV par séance (07/2013 - 06/2015).	111
6.5	Schéma de l'importance du choix du point d'intérêt pour le calcul EPIgray®, en particulier dans le cas de la CMI.	117
7.1	Illustration d'un contrôle de DIV d'un faisceau IMRT, prostate.	120
7.2	Différences de doses prédites et calculées de plans IMRT/prostate, suivis en continu.	122
7.3	Différences entre doses prédites pr le TPS et calculées par séance et différences entre doses de la fraction de référence et les doses calculées par séance, pour l'ensemble des plans IMRT/prostate.	124
7.4	Différences de doses prédites et calculées de plans IMRT/prostate, par date de contrôle.	125
7.5	Illustration d'un contrôle de DIV d'un arc VMAT, prostate.	126
7.6	Évolution des différences entre doses prédites (TPS) et calculées (EPIgray®) des traitements VMAT, par fraction.	127
7.7	Différences entre doses prédites par le TPS et calculées par séance et différences entre doses de la fraction de référence et les doses calculées par séance, pour l'ensemble des plans IMRT/prostate.	128
7.8	Différences de doses prédites et calculées de plans VMAT, par date de contrôle.	129
7.9	Contrôles de DIV des deux techniques de traitement du cancer du sein	130
7.10	Évolution des différences entre doses prédites et calculées de plans 3D-CRT/sein en décubitus latéral.	133
7.11	Différences entre doses prédites pr le TPS et calculées par séance et différences entre doses de la fraction de référence et les doses calculées par séance, pour l'ensemble des plans de traitement des seins.	133

8.1	Illustration de l'effet du décalage de l'image sur les résultats de DIV	145
8.2	Distribution des fréquences des différences de doses, seins DD et seins DLI	146
8.3	Illustration des recalages manuels en directions latérale (X) et longitudinale (Y).	147
8.4	Graphique des recalages manuels de l'image en fonction des translations de l'EPID, en direction longitudinale	150
8.5	Distributions des fréquences des recalages manuels, en fonction du côté irradié et incidence du faisceau.	152
8.6	Exemple de comparaison gamma avant et après le recalage automatique.	155
9.1	Distribution des doses pour différents faisceaux IMRT de traitements de la prostate.	160
9.2	Distribution des différences de doses de plans VMAT de différentes localisations.	161
9.3	Distribution des MCS des plan IMRT, prostate.	166
9.4	Distribution des MF des plans VMAT, toutes localisations.	167
9.5	Distribution des Indexes de Position du Point des plans IMRT, prostate	169
9.6	Distribution des Indexes de Position du Point des plans VMAT, toutes localisations.	170
9.7	Distribution des écart-types du débit de dose des plans VMAT	172
A.1	Organigramme des étapes 1 et 2 de la mise en place d'une bibliothèque standardisée des $RTMf(t, f, z_t)$	186
A.2	Organigramme des étapes 1 et 2 de la mise en place d'une bibliothèque standardisée des $\mathcal{F}_{CI}(t, f)$ et $\mathcal{F}_{EPID}(t, f)$	187
A.3	Organigramme des programmes constituant les étapes 3, 4 et 5 de la mise en place des RTMfs standardisés.	188
A.4	Organigramme des programmes constituant les étapes 3, 4 et 5 de la mise en place des FCs standardisés.	189
A.5	Organigramme des programmes constituant les étapes 4 de la mise en place d'une bibliothèque standardisée, paramètres a et b des RTMfs.	190
A.6	Organigramme des programmes constituant les étapes 4 de la mise en place d'une bibliothèque standardisée, facteurs de conversion.	191

LISTE DES TABLEAUX

2.1	Avantages et inconvénients des dosimètres de DIV	34
2.2	Paramètres des modes d'acquisitions par technique.	35
2.3	Mesures pour la constitution d'une bibliothèque EPIgray®.	40
2.4	Causes identifiées de dépassement des tolérances	45

4.1	Tableau des accélérateurs et faisceaux composant la base de données de DOSIsoft S.A.	57
4.2	Résultats des comparaisons des quatre types de courbes de tendances pour les RTMfs.	60
4.3	Résultats des comparaisons des quatre types de courbes de tendances pour $\mathcal{F}_{CI}$ et $\mathcal{F}_{EPID}$.	62
4.4	Table de Dixon des valeurs seuil	64
4.5	Table de Grubb des valeurs seuil.	64
4.6	Résultats issus de différentes corrections des RTMfs.	68
4.7	Résultats issus de différentes corrections des facteurs $\mathcal{F}_{CI}(t, f)$ et $\mathcal{F}_{EPID}(t, f)$.	68
4.8	Descriptif des plans utilisés lors de l'évaluation de la bibliothèque standardisée.	70
4.9	Différences entre doses calculées à partir de données mesurées vs. standardisées (Varian MS).	71
4.10	Différences entre doses calculées à partir de données mesurées vs. partiellement standardisées (Varian MS).	71
4.11	Différences entre doses calculées à partir de données mesurées vs. partiellement standardisées (Elekta).	73
5.1	Caractéristiques des 32 plans contrôlés par le module de double calcul de dose de COMPASS.	79
5.2	Résultats des contrôles par le calcul et la mesure de COMPASS (IBA)	84
5.3	Résultats des contrôles sur le fantôme homogène Cheese Phantom (Accuray Inc.)	86
5.4	Tableau des plans tests, faisant varier différents paramètres communs aux plans de traitement VMAT.	89
5.5	Tableau des configurations du Cheese Phantom (Accuray Inc.) avec différents inserts, pour la vérification et validation de la DIV-VMAT.	89
5.6	Différences entre doses prédites par le TPS et celles mesurées à la chambre d'ionisation et calculées avec EPIgray® au cours des plans test sur le Cheese Phantom (Accuray Inc.) homogène	90
5.7	Différences entre doses prédites par le TPS et celles mesurées à la chambre d'ionisation et calculées avec EPIgray® au cours des plans test sur fantôme hétérogène	90
6.1	Tableau des linacs de l'Institut Curie, et leurs paramètres techniques.	105
6.2	Résultats de l'analyse statistique par linac (07/2013 - 06/2015)	108
6.3	Résultats de l'analyse statistique par technique (07/2013 - 06/2015)	108
6.4	Différences de dose par site de traitement (07/2013-01/2014)	112
7.1	Résultats des contrôles de DIV de 38 plans IMRT, prostate suivis sur tout le traitement.	121
7.2	Résultats des contrôles de DIV de 24 plans VMAT, suivis sur tout le traitement.	126

7.3	Caractéristiques des plans de traitement de seins étudiés.	131
7.4	Résultats des contrôles de DIV de 19 plans DD et DLI.	132
8.1	Caractéristiques des plans de traitements de seins en décubitus dorsal et latéral. . . .	144
8.2	Analyse des contrôles des DIV de traitement des seins DD et DLI (07/2013 - 11/2013)	146
8.3	Effet des recalages manuels des images acquises (seins DD)	147
8.4	Données des recalages manuels des images acquises lors des contrôles de DIV des plans de seins DD, en direction latérale et longitudinale.	149
8.5	Décalages de l'EPID dans les directions latérale (X) et longitudinale (Y), aux linacs 2, 3 et 5, lors des contrôles de DIV.	149
9.1	Résultats de DIV de plans IMRT/prostate	159
9.2	Résultats de DIV de plans VMAT, différentes localisations	161
9.3	MI, MF et MCS des plans IMRT, prostate.	165
9.4	MI, MF et MCS des plans VMAT, toutes localisations.	166
9.5	Indexes de Position du Point dans le champ des plans IMRT, prostate	169
9.6	Indexes de Position du Point dans le champ des plans VMAT, différentes localisations	170
9.7	Variabilité du débit de dose des plans VMAT, toutes localisations.	172
A.1	Paramètres des 63 faisceaux de la base de données.	192

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ACHARYA, S., FISCHER-VALUCK, B., KASHANI, R., PARIKH, P., YANG, D., ZHAO, T., GREEN, O., WOOTEN, O., LI, H. H., HU, Y., ET AL. Online mr image-guided adaptive radiotherapy : First clinical applications. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* (2015).
- [2] AGNEW, C. E., IRVINE, D. M., AND MCGARRY, C. K. Correlation of phantom-based and log file patient-specific qa with complexity scores for vmat. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 15, 6 (2014).
- [3] AHNESJÖ, A. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Medical physics* 16, 4 (1989), 577–592.
- [4] AMERICAN ASSOCIATION PHYSICISTS IN MEDICINE. Aapm report no. 87 : Diode in-vivo dosimetry for patients receiving external beam radiation therapy. *Report No. 87* (2005).
- [5] AMERICAN SOCIETY FOR RADIATION ONCOLOGY. Treatment types, external beam radiation therapy, 2015. <http://www.rtanswers.org/treatmentinformation/treatmenttypes/externalbeamradiation.aspx>.
- [6] ANSBACHER, W., SWIFT, C.L., GREER, P.B. An evaluation of cine-mode 3d portal image dosimetry for volumetric modulated arc therapy. In *Journal of Physics : Conference Series* (2010), vol. 250, IOP Publishing, p. 012022.
- [7] ANTONUK, L. Electronic portal imaging devices : a review and historical perspective of contemporary technologies and research. *Physics in Medicine and Biology* 47, 6 (2002), R31.
- [8] ARAL, I., HUSSAIN, F., AZIZ, H., GODEC, C. External beam radiotherapy in prostate cancer. *Medscape from WebMD* (2014). emedicine.medscape.com/article/454283-author.
- [9] AUTORITÉ DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE. Patient safety paving the way for progress.
- [10] BERGER, L. *Use of an aSi electronic portal imaging device for dose verification in radiation therapy*. 2006.
- [11] BEST MEDICAL. Dosimètre portable. <http://www.mosfet.ca>.
- [12] BIAGIOLI, M., AND HOFFE, S. Emerging technologies in prostate cancer radiation therapy : Improving the therapeutic window. *Cancer Control : Journal of the Moffitt Cancer Center* 17 (2010), 223–32.

- [13] BOISSARD, P. Dosimetrie in vivo en radiothérapie externe avec imageurs portals au silicium amorphe : de la méthode à la validation clinique. *Thèse de doctorat* (2012).
- [14] BOISSARD, P., FRANÇOIS, P., ROUSSEAU, V., AND MAZAL, A. Évaluation et mise en œuvre de la dosimétrie in vivo de transmission par imageurs portals. *Cancer/Radiothérapie* 17, 7 (2013), 656–663.
- [15] BORTFELD, T. IMRT : a review and preview. *Physics in Medicine and Biology* (2006).
- [16] BORTFELD, T., BOYER, A., SCHLEGEL, W., KAHLER, D., WALDRON, T. Realization and verification of three-dimensional conformal radiotherapy with modulated fields. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* (1994).
- [17] BOURGUIGNON, M. Radiothérapie : les leçons à tirer de l'accident d'epinal. 7ème Congrès National SFRP. http://www.irs.fr/FR/professionnels_sante/documentation/Documents/lecons_epinal.pdf.
- [18] BRAHME, A. *Comprehensive Biomedical Physics*. Elsevier, 2014.
- [19] BREITMAN, K., RATHEE, S., NEWCOMB, C., ET AL. Experimental validation of the eclipse aaa algorithm. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 8, 2 (2007).
- [20] CHAO, C., ET AL. *Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy*. 2005.
- [21] CHEN, F., RAO, M., CAO, D., WU, J., AND YE, J. Su-et-721 : Systematic dose discrepancy of diode based in-vivo dosimetry due to short source-to-surface distance and oblique beam angle incidence. *Medical physics* 42, 6 (2015), 3502–3503.
- [22] CROISÉ, M., CELI, S., LEBEAUX, F., FRANCOIS, P. La dosimétrie de transit pour les traitements en arc thérapie dynamique : Evaluation des résultats cliniques. *53es Journées scientifiques de la SFPM* (2014).
- [23] CROISE, M., CELI, S., LEBEAUX, F., AND FRANÇOIS, P. Transit dosimetry for treatment in dynamic arc therapy : Evaluation of clinical results. *Physica Medica : European Journal of Medical Physics* 30 (2014), e140–e141.
- [24] CROSS, M. A., ELSON, H. R., AND ARON, B. S. Breast conservation radiation therapy technique for women with large breasts. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 17, 1 (1989), 199–203.
- [25] CROWE, S., KAIRN, T., MIDDLEBROOK, N., SUTHERLAND, B., HILL, B., KENNY, J., LANGTON, C. M., AND TRAPP, J. Examination of the properties of imrt and vmat beams and evaluation against pre-treatment quality assurance results. *Physics in medicine and biology* 60, 6 (2015), 2587.

- [26] DONG, L. What do we know about adaptive radiotherapy? *AAMD Region II Meeting* (2012). <http://www.medicaldosimetry.org/pub/39813d43-2354-d714-516b-e51adf7656b4>.
- [27] DOSISOFT.S.A. Epigray edition 2.0, version 2.0.3.
- [28] ELEKTA. Image de elekta synergy. http://www.elekta.com/healthcare-professionals/products/elekta-oncology/oncology-treatment-solutions/elekta-synergy/synergy-platform.html?utm_source=synergy-platform&utm_medium=redirect&utm_campaign=redirects.
- [29] ELITH, C., DEMPSEY, S., WARREN-FORWARD, H. A comparison of the on-treatment side effects using Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) or Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) treatment for early stage prostate cancer. *2014 CSM* (2014).
- [30] FIDANZIO, A., GRECO, F., MAMELI, A., AZARIO, L., BALDUCCI, M., GAMBACORTA, M. A., FRASCINO, V., CILLA, S., SABATINO, D., AND PIERMATTEI, A. Breast in vivo dosimetry by epid. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 11, 4 (2010).
- [31] FIDANZIO, A., MAMELI, A., PLACIDI, E., GRECO, F., STIMATO, G., GAUDINO, D., RAMELLA, S., D'ANGELILLO, R., CELLINI, F., TRODELLA, L., ET AL. Epid cine acquisition mode for in vivo dosimetry in dynamic arc radiation therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms* 266, 4 (2008), 658–666.
- [32] FIDANZIO, A., AZARIO, L., GRECO, F., CILLA, S., PIERMATTEI, A. Routine epid in-vivo dosimetry in a reference point for conformal radiotherapy treatments. *Physics in medicine and biology* 60, 8 (2015), N141.
- [33] FIDANZIO, A., PORCELLI, A., AZARIO, L. , ET AL. Quasi real time in vivo dosimetry for VMAT. *Medical physics* 41, 6 (2014), 062103.
- [34] FN MOTOL, PRAGUE. Multi-leaf collimator. cc by-sa 2.5, 2006. https://sl.wikipedia.org/wiki/Teleradioterapija#/media/File:Multi_leaf_collimator.jpg.
- [35] FOGLIATA, A., VANETTI, E., ALBERS, D., ET AL. On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities : comparison with monte carlo calculations. *Physics in medicine and biology* 52, 5 (2007), 1363.
- [36] FRAAS, B. ET AL. Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning : report of aapm therapy committee task group 53. *Med Phys* (1997).
- [37] FRANCOIS, P., BOISSARD, P., BERGER, L., AND MAZAL, A. In vivo dose verification from back projection of a transit dose measurement on the central axis of photon beams. *Physica Medica* 27, 1 (2011), 1–10.

- [38] GALVIN, J. M. The multileaf collimator - a complete guide. *41st Annual Meeting of the American Association of Physicists in Medicine* (1999). <https://www.aapm.org/meetings/99AM/pdf/2787-9625.pdf>.
- [39] GORAJ, A., DE BOER, S.F. Impact of the number of control points has on isodose distributions in a dynamic multileaf collimator intensity-modulated radiation therapy delivery. *Medical Dosimetry* 37, 4 (2013), 412–416.
- [40] GRATTAN, M. W., AND MCGARRY, C. K. Mechanical characterization of the varian exact-arm and r-arm support systems for eight as500 electronic portal imaging devices. *Medical physics* 37, 4 (2010), 1707–1713.
- [41] GREER, P. Dosimetric properties of an amorphous-silicon epid used in continuous acquisition mode for application to dynamic and arc imrt. *Medical physics* 36, 7 (2009), 3028–3039.
- [42] HUSSON, F., GRANDJEAN, P. EPIgray Edition 2.0 VMAT Evaluation Results. *DOSIsoft S.A., EPIgray - Software Requirements Specification*.
- [43] HUYSKENS, D.P., ET AL. Practical guidelines for the implementation of in vivo dosimetry with diodes in external radiotherapy with photon beams (entrance dose). *ESTRO Booklet No. 5* (2001).
- [44] IBA. Scientific publications - COMPASS. *IBA Dosimetry website* (2015). http://www.iba-dosimetry.com/sites/default/files/COMPASS%20Publication%20List_August2015.pdf.
- [45] IGLEWICZ, B., AND HOAGLIN, D. *How to Detect and Handle Outliers*. ASQC basic references in quality control. ASQC Quality Press, 1993.
- [46] INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE. Les accidents de radiothérapie, 2015. http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/accidents-sanitaires/accidents-radiotherapie/Pages/1-Qu_est-ce_qu_un_accident_de_radiotherapie.aspx?dId=2ecb1c79-375d-4849-9640-cd366950b6a5&dwId=22eb68db-0e12-49ba-a586-87439fbbb552#.Vb-xfZed5ng.
- [47] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe*. 2008.
- [48] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Guide pour la pratique quotidienne de la Dosimétrie in Vivo en radiothérapie externe*. 2008.
- [49] INSTITUTE OF PHYSICS. Image de TLDs. http://images.iop.org/objects/med/news/4/7/6/hndos1_0207.jpg.

- [50] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Globocan 2012 : Fact sheets cancer, 2013. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- [51] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Definition of quality assurance. *Glossary*.
- [52] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Lessons learned from accidental exposures in radiotherapy. *Safety Report Series No.17* (2000).
- [53] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. IAEA Human Health Reports No.8 : Development of procedures for in vivo dosimetry in radiotherapy. *IAEA Human Health Reports No.8* (2013).
- [54] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, INTERNATIONAL SOCIETY FOR RADIATION ONCOLOGY. Quality assurance in radiotherapy. *Proceedings of the Working Meeting on National Programmes : Design, Harmonisation and Structures* (1997).
- [55] ISMAIL, A., GIRAUD, J.-Y., LU, G., SIHANATH, R., PITTET, P., GALVAN, J.-M., AND BALOSSO, J. Radiotherapy quality insurance by individualized in vivo dosimetry : State of the art. *Cancer/Radiothérapie* 13, 3 (2009), 182–189.
- [56] JEON, H., NAM, J., AND LEE, JAYOUNG, E. A. Experimental method of in-vivo dosimetry without build-up device on the skin for external beam radiotherapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 784 (2015), 602–605.
- [57] JONG, W. L., WONG, J. H. D., UNG, N. M., NG, K. H., HO, G. F., CUTAJAR, D. L., AND ROSENFELD, A. B. Characterization of moskin detector for in vivo skin dose measurement during megavoltage radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 15, 5 (2014).
- [58] KAVUMA, A., GLEGG, M., CURRIE, G., AND ELLIOTT, A. Assessment of dosimetrical performance in 11 varian a-si500 electronic portal imaging devices. *Physics in medicine and biology* 53, 23 (2008), 6893.
- [59] KHAN, F. *The Physics of Radiotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- [60] KIROVA, Y. M., HIJAL, T., CAMPANA, F., FOURNIER-BIDOZ, N., STILHART, A., DENDALE, R., AND FOURQUET, A. Whole breast radiotherapy in the lateral decubitus position : a dosimetric and clinical solution to decrease the doses to the organs at risk (oar). *Radiotherapy and Oncology* 110, 3 (2014), 477–481.
- [61] KUPELIAN, P. A., LANGEN, K. M., ZEIDAN, O. A., MEEKS, S. L., WILLOUGHBY, T. R., WAGNER, T. H., JESWANI, S., RUCHALA, K. J., HAIMERL, J., AND OLIVERA, G. H. Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 66, 3 (2006), 876–882.

- [62] KUTCHER, GJ., COIA, L., GILLIN, M., HANSON, W., LEIBEL, S., ET AL. Comprehensive qa for radiation oncology : report of aapm therapy committee task group 40. *Med Phys* (1994).
- [63] LAFOND, C., SIMON, A., HENRY, O., PÉRICHON, N., CASTELLI, J., ACOSTA, O., AND DE CREVOISIER, R. Radiothérapie adaptative en routine? état de l'art : point de vue du physicien médical. *Cancer/Radiothérapie* 19, 6 (2015), 450–457.
- [64] LANGEN, K. Uncertainties and limitations in adaptive radiotherapy. *2011 AAPM Summer School* (2011).
- [65] LEER, J.-W. H., MCKENZIE, A., SCALLIET, P., AND THWAITES, D. I. *Practical guidelines for the implementation of a quality system in radiotherapy : a project of the ESTRO Quality Assurance Committee sponsored by "Europe against Cancer"*. ESTRO, 1998.
- [66] LI, T., ZHU, X., THONGPHIEW, D., LEE, W. R., VUJASKOVIC, Z., WU, Q., YIN, F.-F., AND WU, Q. J. On-line adaptive radiation therapy : feasibility and clinical study. *Journal of oncology 2010* (2010).
- [67] LI, X. A. *Adaptive radiation therapy*. CRC Press, 2011.
- [68] LUDLUM, E., MU, G., WEINBERG, V., ROACH III, M., VERHEY, L. J., AND XIA, P. An algorithm for shifting mlc shapes to adjust for daily prostate movement during concurrent treatment with pelvic lymph nodes. *Medical physics* 34, 12 (2007), 4750–4756.
- [69] LUTKENHAUS, L. J., VISSER, J., DE JONG, R., HULSHOF, M. C., AND BEL, A. Evaluation of delivered dose for a clinical daily adaptive plan selection strategy for bladder cancer radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 116, 1 (2015), 51–56.
- [70] MARCHESI, V., ET AL. Avis de la SFPM portant sur la dosimétrie in vivo dite « de transit » en radiothérapie externe. *Journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale* (2015).
- [71] MARCU, L., BEZAC, E. *Biomedical Physics in Radiotherapy for Cancer*. Springer, 2012.
- [72] MASI, L., DORO, R., FAVUZZA, V., CIPRESSI, S., LIVI, L. Impact of plan parameters on the dosimetric accuracy of volumetric modulated arc therapy. *Medical physics* 40, 7 (2013), 071718.
- [73] MATHEWS, J. Module for powell search method for a minimum. *California State Univ. Fullerton - CSUF Math. Dept Website* (2003). <http://mathfaculty.fullerton.edu/mathews/n2003/PowellMethodMod.html>.
- [74] MCCOWAN, P. M., RICKEY, D. W., ROWSHANFARZAD, P., GREER, P. B., ANSBACHER, W., AND MCCURDY, B. M. An investigation of gantry angle data accuracy for cine-mode epid images acquired during arc imrt. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 15, 1 (2014).

- [75] MCNIVEN, A.L., S. M. P. T. A new metric for assessing imrt modulation complexity and plan deliverability. *Medical physics* 37, 2 (2010), 505–515.
- [76] MIJNHEER, B., BEDDAR, S., IZEWSKA, J., REFT, C. In vivo dosimetry in external beam radiotherapy. *Medical physics* 40, 7 (2013), 070903.
- [77] MIJNHEER, B., OLACIREGUI-RUIZ, I., ROZENDAAL, R., SPREEUW, H., VAN HERK, M., MANS, A. Current status of 3d epid-based in vivo dosimetry in the netherlands cancer institute. In *Journal of Physics : Conference Series* (2015), vol. 573, p. 012014.
- [78] MIJNHEER, B.J., GONZALEZ, P., OLACIREGUI-RUIZ, I ., ET AL. Overview of three year experience with large scale epid-based 3d transit dosimetry.
- [79] MUNDT, A.J., ROESKE, J.C. *Intensity Modulated Radiation Therapy*. BC Decker Inc, 2005.
- [80] NATIONAL CANCER INSTITUTE. Gordon isaacs, the first patient treated with the linear accelerator (radiation therapy) for retinoblastoma in 1957., 1957.
- [81] NICOLINI, G., FOGLIATA, A., AND COZZI, L. Imrt with the sliding window : comparison of the static and dynamic methods. dosimetric and spectral analysis. *Radiotherapy and oncology* 75, 1 (2005), 112–119.
- [82] OLACIREGUI-RUIZ, I., ROZENDAAL, R., MIJNHEER, B., VAN HERK, M., AND MANS, A. Automatic in vivo portal dosimetry of all treatments. *Physics in medicine and biology* 58, 22 (2013), 8253.
- [83] OLIVA, F., CELI, S., HUSSON, F., DIAZ, J.C. Influence of patient setup in the context of epid-based in vivo dosimetry. Poster.
- [84] OTTO, K. Volumetric modulated arc therapy : IMRT in a single gantry arc. *Medical Physics* (2008).
- [85] PALMA, D., VOLLANS, E., JAMES, K., NAKANO, S., MOISEENKO, V., SHAFFER, R., MCKENZIE, M., MORRIS, J., AND OTTO, K. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy : comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 72, 4 (2008), 996–1001.
- [86] PEARSON, R. Finding outliers in numerical data. <http://www.r-bloggers.com/finding-outliers-in-numerical-data/>.
- [87] PIERMATTEI, A., CILLA, S., AZARIO, L., GRECO, F., RUSSO, M., GRUSIO, M., ORLANDINI, L., AND FIDANZIO, A. asi epids for the in-vivo dosimetry of static and dynamic beams. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 796 (2015), 93–95.

- [88] PIERMATTEI, A., FIDANZIO, A., STIMATO, G., AZARIO, L., GRIMALDI, L., D'ONOFRIO, G., CILLA, S., BALDUCCI, M., GAMBACORTA, M. A., DI NAPOLI, N., ET AL. In vivo dosimetry by an asi-based epid. *Medical physics* 33, 11 (2006), 4414–4422.
- [89] PIERMATTEI, A., GRECO, F., AZARIO, L., PORCELLI, A., CILLA, S., ZUCCA, S., RUSSO, A., DI CASTRO, E., RUSSO, M., CAIVANO, R., ET AL. A national project for in vivo dosimetry procedures in radiotherapy : First results. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms* 274 (2012), 42–50.
- [90] PILLET, M.
- [91] PODGORSK, E. *External Photon Beams : Physical Aspects*. 2005.
- [92] POULIOT, J. Tutorial : Technology of the flat panel, 2005.
- [93] RASCHKA, S. A questionable practice : Dixon's q test for outlier identification, 2014. <http://spartanideas.msu.edu/2014/07/19/a-questionable-practice-dixons-q-test-for-outlier-identification/>.
- [94] RESEARCH SCIENCE AND ENGINEERING CENTER INTERDISCIPLINARY EDUCATION GROUP. Some simpler statistical tests for rejecting outliers in quantitative data, 2008. http://education.mrsec.wisc.edu/research/topic_guides/outlier_handout.pdf.
- [95] ROYER, P., MARCHESI, V., ROUSSEAU, V., BUCHHEIT, I., WOLF, D., PEIFFERT, D., AND NOËL, A. Évaluation d'une dosimétrie in vivo de transit utilisant l'imageur portal et comparaison avec les mesures par diodes. *Cancer/Radiothérapie* 18, 3 (2014), 183–190.
- [96] SCHWARTZ, D. L., AND DONG, L. Adaptive radiation therapy for head and neck cancer—can an old goal evolve into a new standard? *Journal of oncology* 2011 (2010).
- [97] SEO, S. A review and comparison of methods for detecting outliers in univariate data sets, 2002.
- [98] SOCIÉTÉ FRANCAISE DE PHYSIQUE MÉDICALE. Rapport SFPM n°26 : Contrôles de qualité en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.
- [99] SOCIÉTÉ FRANCAISE DE PHYSIQUE MÉDICALE. Rapport n°29 de la SFPM sur le contrôle de qualité des équipements à rayons X (IGRT).
- [100] SOLBERG, T. Field shaping; design characteristics and dosimetry issues. *44th Annual Meeting of the American Association of Physicists in Medicine* (2002). <https://www.aapm.org/meetings/02AM/pdf/8331-768.pdf>,.
- [101] STONE, D. Dealing with outliers. <http://www.chem.utoronto.ca/coursenotes/analsci/stats/Outliers.html>.

- [102] SVENSSON, E. Evaluation of complexity and deliverability of imrt- treatment plans. *Rapport* (2011). http://www.gu.se/digitalAssets/1345/1345314_elin-svensson-rapport-exjobb-vt-2011.pdf.
- [103] TEOH, M., CLARK, C. H., WOOD, K., WHITAKER, S., AND NISBET, A. Volumetric modulated arc therapy : a review of current literature and clinical use in practice. *The British Journal of Radiology* (2011).
- [104] THARIAT, J., HANNOUN-LEVI, J.M., MYINT, A.S., VUONG, T., GERARD, J.P. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature reviews Clinical oncology* 10, 1 (2013), 52–60.
- [105] THERRIAULT-PROULX, F., BRIERE, T. M., MOURTADA, F., AUBIN, S., BEDDAR, S., AND BEAULIEU, L. A phantom study of an in vivo dosimetry system using plastic scintillation detectors for real-time verification of 192ir hdr brachytherapy. *Medical physics* 38, 5 (2011), 2542–2551.
- [106] THWAITES, D.I., M. B. M. J. *Quality Assurance of External Beam Radiotherapy*. International Atomic Energy Agency, 2005.
- [107] VAN ESCH, A., HUYSKENS, D.P., HIRSCHI, L., BALTES, C. Optimized varian asi portal dosimetry : development of datasets for collective use. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 14 (2013).
- [108] VAN ESCH, A., TILLIKAINEN, L., PYYKKONEN, J., ET AL. Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation.
- [109] VAN HERK, M. Errors and margins in radiotherapy. In *Seminars in radiation oncology* (2004), vol. 14, Elsevier, pp. 52–64.
- [110] VAN HERK, M. Margins and margin recipes. AAPM Summer School. https://www.aapm.org/meetings/2011SS/documents/vanherk_aapmsummerschool2011.pdf.
- [111] VARIAN MEDICAL SYSTEMS. Image de portal vision as1000. <https://www.varian.com/oncology/products/treatment-delivery/clinac-ix>.
- [112] VINALL, A.J., WILLIAMS, A.J., CURRIE, V.E., VAN ESCH, A., HUYSKENS, D. Practical guidelines for routine intensity-modulated radiotherapy verification : pre-treatment verification with portal dosimetry and treatment verification with in vivo dosimetry. *The British journal of radiology* (2014).
- [113] WEBB, S. Use of a quantitative index of beam modulation to characterize dose conformity : illustration by a comparison of full beamlet imrt, few-segment imrt (fsimrt) and conformal unmodulated radiotherapy. *Physics in medicine and biology* 48, 14 (2003), 2051.

- [114] WENDLING, M., LOUWE, R. J., MCDERMOTT, L. N., SONKE, J.-J., VAN HERK, M., AND MIJNHEER, B. Accurate two-dimensional imrt verification using a back-projection epid dosimetry method. *Medical physics* 33, 2 (2006), 259–273.
- [115] WENDLING, M., MCDERMOTT, L. N., MANS, A., SONKE, J.-J., VAN HERK, M., AND MIJNHEER, B. A simple backprojection algorithm for 3d in vivo epid dosimetry of imrt treatments. *Medical physics* 36, 7 (2009), 3310–3321.
- [116] WESSELS, C., DUMAS, J.L., FRANCOIS, P., MAZAL, A. Su-et-212 : Influence of the modulation index on daily quality assurance in rapid arc treatments. *Medical Physics* 41, 6 (2014), 272–272.
- [117] WIKIPEDIA. History of radiation therapy — wikipedia, the free encyclopedia. [Online; accessed 25-October-2015].
- [118] WILLIAMS, M., AND MCKENZIE, A. Can we afford not to implement in vivo dosimetry? *The British journal of radiology* (2014).
- [119] WINKLER, P., HEFNER, A., AND GEORG, D. Dose-response characteristics of an amorphous silicon epid. *Medical physics* 32, 10 (2005), 3095–3105.
- [120] WRIGHT, P. Diodes and in vivo dosimetry. http://www.myradiotherapy.com/general/treatment/Treatment_Machines/diodes/Diodes.html.
- [121] WU, Q. J., THONGPHIEW, D., WANG, Z., MATHAYOMCHAN, B., CHANKONG, V., YOO, S., LEE, W. R., AND YIN, F.-F. On-line re-optimization of prostate imrt plans for adaptive radiation therapy. *Physics in medicine and biology* 53, 3 (2008), 673.
- [122] XIA, P., QI, P., HWANG, A., KINSEY, E., POULIOT, J., AND ROACH III, M. Comparison of three strategies in management of independent movement of the prostate and pelvic lymph nodes. *Medical physics* 37, 9 (2010), 5006–5013.
- [123] YAN, D., VICINI, F., WONG, J., AND MARTINEZ, A. Adaptive radiation therapy. *Physics in medicine and biology* 42, 1 (1997), 123.
- [124] YU, C. X. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation : an alternative to tomotherapy. *Physics in Medicine and Biology* 40, 9 (1995), 1435.
- [125] ZELEFSKY, M., FUKS, Z., HAPPERSETT, L., ET AL. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (imrt) in prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 55, 3 (2000), 241–249.

PUBLICATIONS

Publications internationales

- Celi S, Costa E, Wessels C, Mazal A, François P, “EPID based in vivo dosimetry system : Clinical experience and results.”, Journal of Applied Clinical Medical Physics, accepté le 21 janvier 2016.

Présentations à des congrès nationaux

- Celi S, Rousseau V, François P, “Évolutions et implémentation d’une bibliothèque de données standardisée pour un logiciel de dosimétrie transit, pour des accélérateurs Varian et Elekta”, 54èmes Journées Scientifiques de la SFPM, Lille, juin 2015.
- Croisé M, Celi S, François P, “La dosimétrie de transit pour les traitements en arc thérapie dynamique : Evaluation des résultats cliniques”, 53èmes Journées Scientifiques de la SFPM, Deauville, juin 2014.

Posters à des congrès nationaux et internationaux

- Celi S, Wessels C, François P, "Root cause analysis of in vivo dosimetry controls for dynamic arc treatments", AAPM 57th Annual Meeting, Anaheim, juillet 2015.
- Celi S, Costa E, François P, “Towards adaptive radiotherapy : exploiting transit in vivo dosimetry”, 6th Young Researchers in Life Sciences Conference, Paris, mai 2015.
- Oliva F, Celi S, Husson F, Diaz JC, “Influence of patient setup in the context of EPID-based in vivo dosimetry”, 13th International Conference on Electronic Patient Imaging 2014, Aarhus, sept. 2014.
- Celi S, Rousseau V, François P, “Données de base standard pour un logiciel de dosimétrie de transit”, 53èmes Journées Scientifiques de la SFPM, Deauville, juin 2014.
- Croisé M, Celi S, Lebeaux F, François P, "Optimisation, verification et validation of transit dosimetry", 5th Young Researchers in Life Sciences Conference, I. Pasteur, Paris, mai 2014.
- Celi S, François P, Costa E, Dumas JL, Campana F, “Clinical experience in the use of transit dosimetry for breast cancer treatment”, ESTRO 33, Vienna, avril 2014.

ABSTRACT

Modern radiation therapy combines complex techniques and personalized treatments, with the risk that certain evolutions and errors occurring during the course of the treatment might go unnoticed. These fluctuations may cause great damage to the health of the patient. In this perspective, we worked on the potential of a transit in vivo dosimetry system for continuous monitoring of the patient and, hereafter, adaptive radiotherapy. Our clinical experience and feasibility testing determined the main lines of work : automatization and simplification of the results analysis method. The developments included the creation of a golden data library and a series of root cause analyzes, allowing us to strengthen the accuracy of the system, to enhance the automatization of the setup and to identify tracks for an efficient analysis of the results and for the creation of additional analytical tools to facilitate the monitoring and adaptation of the treatments in clinical routine.

Keywords : Medical Physics, Quality assurance in radiotherapy, EPID, In Vivo Dosimetry, Adaptive radiotherapy

AUTEUR : Sofia CELI

TITRE : Contribution à la radiothérapie adaptative par analyse systématique de la fluence en entrée et de la dose en sortie du patient.

DIRECTEUR DE THÈSE : Pascal FRANÇOIS

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Institut Curie, Paris, France, le 1er avril 2016.

RÉSUMÉ :

La radiothérapie moderne combine les techniques complexes et les traitements personnalisés, avec le risque que certaines évolutions et erreurs ayant lieu au cours du traitement passent inaperçues. Ces aléas peuvent entraîner des conséquences graves pour la santé du patient. Dans cette perspective, nous avons étudié le potentiel d'un système de dosimétrie in vivo de transit pour le suivi continu du patient et, par conséquent, la radiothérapie adaptative. L'expérience clinique et des tests de faisabilité ont permis de définir les axes de travail principaux : l'automatisation et la simplification du procédé d'analyse des contrôles. Les développements incluent la création d'une bibliothèque de données standard et une série d'analyses de causes racines, permettant ainsi de renforcer la précision du système, d'améliorer l'automatisation de sa mise en place et d'identifier des pistes pour une analyse efficace des résultats et pour la création d'outils supplémentaires facilitant le suivi et l'adaptation du traitement en routine clinique.

MOTS-CLÉS : Physique médicale, Assurance qualité en radiothérapie, EPID, Dosimétrie in vivo, Radiothérapie adaptative

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Radio-physique et Imagerie Médicale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : Service de Physique Médicale, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, Paris France.