

Faculté des sciences

Étude comparative des toxicités induites par la protonthérapie et la radiothérapie adaptatives en ligne en fonction de la vitesse d'adaptation pour les cancers du poumon

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade académique de
Master [120] en Physique, Physique Médicale

Auteur : Koffeing Rodin Noël

Promoteur : Edmond Sterpin

Co-Promoteur : Elena Lucia Borderias Villarroel

Lecteurs : Delor Antoine

Année académique 2023-2024

Remerciements

Enfin, après de nombreuses années et un parcours riche et émotionnel, les mois consacrés à ce travail ont été particulièrement intenses pour moi. Heureusement, j'ai pu bénéficier du soutien indéfectible de nombreuses personnes.

Je tiens particulièrement à exprimer ma gratitude envers mes promoteurs, le professeur Edmond Sterpin et le Dr. Elena Lucia Borderias Villarroel. Je vais débiter par le professeur E.Sterpin. Monsieur, vous avez été présent dès le premier jour, m'encourageant continuellement, me rassurant lorsque cela était nécessaire, et m'offrant la sérénité nécessaire pour progresser dans mon travail. Votre investissement, vos relectures et votre disponibilité, même parfois les week-ends, ont été précieux et ont grandement contribué à la réussite de ce projet. Dr. B.Elena, je vous remercie infiniment pour vos explications, votre disponibilité et le temps consacré à la relecture de ce travail, malgré les contraintes liées à votre emploi du temps. Votre soutien a été essentiel pour la réussite de ce travail.

Je tiens à remercier Antoine Delor, pour sa disponibilité, ses explications et ses remarques. Toutes ces contributions ont largement contribué à la réussite de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers toute l'équipe de jeunes chercheurs très enthousiastes du MIRO. Un remerciement particulier à Sophie Wuyckens, Ana Maria Barragan Montero, Camille Dragnet, et Macarena Chocan Vera. Merci infiniment pour votre disponibilité et vos encouragements.

Un merci particulier à Guylene Monkam pour son soutien, sa patience et pour le temps consacré à la relecture, ainsi qu'à Emilie Lambert pour sa disponibilité et pour le temps consacré à la relecture.

Finalement, je souhaiterais adresser un immense merci à mes parents, en particulier à mon papa Mehitang Martin (paix à son âme), qui m'a guidé sur le chemin de l'école et s'est assuré, avant son départ, que je sois sur la bonne voie. Un grand merci au Dr. Djieutedjeu Honoré, celui-là même qui a rendu tout ceci possible. Merci également à mes frères, mes sœurs et tous les proches qui de près ou de loin n'ont cessé de me soutenir et de prier pour moi. Merci Merci !

Liste des Abréviations

3D-CRT	Three-Dimensional Conformal Radiotherapy
AP	Anterio Postérieur
APT	Adaptive Proton Therapy
ART	Adaptive Radiation Therapy
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
CCC	Collapse Cône Convolution
CPNPC	Carcinome Pulmonaire Non à Petites Cellules
CT	Computer Tomography
CTV	Clinical Target Volume
DIR	Deformable Image Registration
DVH	Dose-Volume Histogram
EUD	Equivalence Uniforme Dose
GD	Gauche Droite
GTV	Gross Tumor Volume
HU	Hounsfield Units
IBA	Ion Beam Applications
IGRT	Image Guided Radiation Therapy
IMPT	Intensity modulated proton therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IS	Inferieur Superieur
ITV	Internal Target Volume
MLC	Multi-Leaf Collimator
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
OAPT	Option Adaptative en Protonthérapie
OAR	Organe At Risk
OART	Option Adaptative en Radiothérapie Traditionnelle
PBS	Pencil Beam Scanning
PET	Positron Emission Tomography
PTV	Planning Target Volume
ROI	Region of Interest
TCP	Tumor Control Probabilities
TERMA	Total Energy Released per unit Mass
TPS	Treatment Planning System
VMA	Volumetric Modulated Arc Therapy

Table des matières

Remerciements	i
Table des figures	v
1 Introduction	1
2 Contexte	4
2.1 Radiothérapie	5
2.1.1 Mécanismes de base de la Radiothérapie	6
2.1.1.1 Rayonnement ionisant	6
2.1.1.2 Effets des radiations	6
2.1.2 Sculpture de la dose en Radiothérapie Conventiennelle	7
2.1.3 Workflow clinique dans un service de radiothérapie	8
2.1.3.1 Simulation	8
2.1.3.2 Contourage et définition des volumes cibles en Radiothérapie	9
2.1.3.3 Optimisation du traitement	10
2.1.3.4 Vérification du traitement	12
2.1.3.5 Délivrance du traitement et techniques	12
2.1.3.6 Volumetric Modulated Arc Therapy	13
2.1.4 La protonthérapie	14
2.1.4.1 Méthodes d'administration du faisceau en Protonthérapie .	15
2.1.4.2 Avantages de la protonthérapie pour le cancer du poumon .	17
3 État de l'art	18
3.1 Radiothérapie Adaptative	18
3.1.1 Workflow en radiotherapie adaptative en ligne pour le cancer du poumon	19
3.2 Protonthérapie adaptative	22
3.2.1 Système d'imagerie pour un traitement de protonthérapie adaptative en ligne	22
3.2.2 Facteurs Chronophages dans le Processus d'Adaptation en Ligne de la Protonthérapie	23
4 Matériels et Méthodes	25
4.1 Matériels	25
4.1.1 Logiciel de planification du traitement : RayStation	25
4.1.2 Algorithme de calcul de dose	28
4.1.2.1 Collapsed Cone Convolution	28
4.1.2.2 Monte Carlo	29
4.2 Méthodes	30
4.2.1 Base de données des patients	30

4.2.2	Création des plans de traitement photons adaptés dans RayStation . . .	30
4.2.2.1	Volumes d'intérêt	31
4.2.2.2	Optimisation d'un plan de traitement	32
4.2.2.3	Mapping et Accumulation des doses	34
4.3	Modèles NTCP	35
4.3.1	Modèles NTCP pour les cancers du poumon	36
4.3.2	Scénarios évalués	37
5	Résultats et discussion	40
5.1	Résultats	40
5.1.1	Variation du NTCP moyenne sur les 14 patients obtenue à partir des stratégies OAPT par rapport au OART-clinic	40
5.1.2	Variation du NTCP moyenne sur les 14 patients obtenue à partir des stratégies OAPT par rapport au OART avec les marges réduites (OART-2mm et 4mm)	42
5.1.3	Ré-échantillonnages	46
5.2	Discussion	49
5.2.1	Analyse des résultats	49
5.2.2	Limitations et perspectives	51
6	Conclusion	52
7	Annexes	53

Table des figures

2.1	Anatomie du poumon humain [13]	4
2.2	Nombre de nouveaux cas de cancer(s) diagnostiqués en Belgique en 2021. Cas particulier du cancer du poumon	4
2.3	Graphique représentant des valeurs TCP et NTCP en fonction de la dose[18]	5
2.4	Sculpture de dose par radiothérapie conformationnelle (a) et par la modulation d'intensité (b). Adapté de [18]	7
2.5	Workflow clinique dans un service de radiothérapie . Adapté de [18]	8
2.6	Volumes cibles en Radiothérapie	9
2.7	Optimisation Robuste RayStation	12
2.8	Illustration de la différence entre la distribution de dose en VMAT et en radiothérapie conformationnelle lors du traitement d'un cancer du rectum localement avancé. L'échelle de couleur est définie de 95 % à 30 % par rapport à la dose prescrite [33].	13
2.9	Comparaison entre les distributions de doses de photons (vert) et de protons (orange). Le SOBP visible (Bleu) correspond à la somme des différents faisceaux de protons avec différentes énergies et pondérations afin de créer cette dose uniforme, nécessaire à la couverture de la tumeur [36].	14
2.10	Représentation de l'IBA Proton Pencil Beam Scanning [39]	16
3.1	Déroulement d'une OART. Les étapes en Bleu se déroulent quand le patient est allongé sur la table de traitement. DIR = Deformable Image Registration ; IGRT = Image Guided Radiation Therapy. Adapté de [7]	20
4.1	Affichage réel de la RayStation avec différentes dispositions possibles. On peut notamment voir sur la colonne de gauche, les différentes structures (Cibles et les OARs). Sur la colonne du milieu, deux plans qu'on souhaite comparer (plan de référence midPCT1 avec dose planifiée, premier CT répété midPCT2). Sur la colonne de droite, on note leurs différences, en termes de DVH pour chaque OAR et les volumes cibles qui ont été dessinés, mais également la différence de distribution de la dose.	25
4.2	DVH cumulatif pour l'évaluation d'un plan de traitement du poumon. PTV(Rouge à droite), Cœur (rouge à gauche), moelle épinière(jaune) et œsophage(vert).	26
4.3	Principe du CCC. Gauche : Le voxel marqué en bleu émet un cône d'énergie, et la dose n'est déposée que dans les voxels qui se trouvent sur l'axe de ce cône. Droite : sa discrétisation en un nombre fini de cônes [55]	29
4.4	Processus d'optimisation lors d'une planification de plan de traitement	33
4.5	Organigramme du mapping. À l'aide du DIR, les doses et les images des rCT1 et rCT2 ont été accumulées sur celles du pCT.	35

4.6	Organigramme de l'accumulation des doses. La dose accumulée sur le pCT ($Dose_Totale_{pCT}$) a été calculée par une sommation pondérée de la dose, en tenant compte de 10 fractions pour chacun des CTs : 10 fractions pour le pCT (1 à 10), 10 fractions pour le rCT1(11 à 20) et 10 pour le rCT2 (21 à 30). Adapté de [60]	35
4.7	Synthèse des différents scénarios utilisés pour le calcul du $\Delta NTCP$. BL = Baseline, fx = fraction	38
5.1	Graphiques représentant la variation moyenne du NTCP calculée à partir des plans de protonthérapie adaptative en ligne (OAPT) et de radiothérapie adaptative en ligne (OART), pour trois complications : (a) pneumopathie radique de grade ≥ 2 , (b) toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et (C) mortalité à 2 ans. Le plan OART de référence est celui évalué avec les marges cliniques (OART-clinic)	41
5.2	Graphiques représentant la variation moyenne du NTCP calculée à partir des plans de protonthérapie adaptative en ligne (OAPT) et de radiothérapie adaptative en ligne (OART), pour trois complications : (a) pneumopathie radique de grade ≥ 2 , (b) toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et (C) mortalité à 2 ans. Le plan OART de référence est celui évalué avec une marge réduite de 4mm (OART-4mm)	43
5.3	Graphiques représentant la variation moyenne du NTCP calculée à partir des plans de protonthérapie adaptative en ligne (OAPT) et de radiothérapie adaptative en ligne (OART), pour trois complications : (a) pneumopathie radique de grade ≥ 2 , (b) toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et (C) mortalité à 2 ans. Le plan OART de référence est celui évalué avec une marge réduite de 2mm (OART-2mm)	44
5.4	Graphiques représentant la variation moyenne du NTCP calculée à partir des plans de protonthérapie adaptative en ligne (OAPT) et de radiothérapie adaptative en ligne (OART), pour trois complications : (a) pneumopathie radique de grade ≥ 2 , (b) toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et (c) mortalité à 2 ans. Le plan OART de référence est celui évalué avec une marge réduite de 4 mm (OART-4mm). Les 14 patients ont été générés aléatoirement à partir d'un échantillon initial de 4 patients avec une probabilité élevée de développer l'un des trois effets secondaires.	47
5.5	Graphiques représentant la variation moyenne du NTCP calculée à partir des plans de protonthérapie adaptative en ligne (OAPT) et de radiothérapie adaptative en ligne (OART), pour trois complications : (a) pneumopathie radique de grade ≥ 2 , (b) toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et (c) mortalité à 2 ans. Le plan OART de référence est celui évalué avec une marge réduite de 2 mm (OART-2mm). Les 14 patients ont été générés aléatoirement à partir d'un échantillon initial de 4 patients avec une probabilité élevée de développer l'un des trois effets secondaires.	48
5.6	Variation du Baseline en OAPT	49
7.1	Objectifs cliniques utilisés pour l'optimisation des plans photons	55

7.2	Contraintes d'optimisation pour la planification en photon	55
-----	--	----

1 Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par une croissance anormale et incontrôlée de certaines cellules spécifiques du corps. Celles-ci ont la capacité de se propager vers d'autres régions du corps [1]. Il constitue un problème de santé majeur, avec près de 19,3 millions de nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde et un nombre important de décès [2]. De 2015 à 2019, une diminution moyenne d'environ 2,3% par an des taux globaux de mortalité par cancer a été enregistrée chez les hommes adultes et de 1,9% en moyenne par an chez les femmes adultes aux États-Unis [3] [4]. Cette amélioration résulte de l'implémentation de nouveaux outils diagnostiques facilitant la gestion des patients, ainsi que des approches de traitement plus efficaces pour prendre en charge leur cancer. Parmi ces approches les plus établies, la radiothérapie se distingue en cherchant à éradiquer les cellules cancéreuses par l'exposition répétée à des faisceaux de rayonnement ionisant [5]. Le rayonnement ionisant est une forme de rayonnement qui possède une quantité d'énergie suffisante pour altérer l'ADN des cellules du corps par ionisation lors de leur interaction avec celui-ci. Les cellules cancéreuses présentent la particularité d'être plus sensibles au rayonnement que les cellules normales, créant ainsi une fenêtre thérapeutique entre les deux. Les premiers rayonnements employés dans les traitements de radiothérapie étaient les photons. Aujourd'hui, diverses particules sont utilisées, chacune ayant des spécificités propres [6]. Parmi ces particules, on trouve des protons, qui sont utilisés dans une modalité de traitement particulièrement sélective connue sous le nom de protonthérapie. Cette technique permet de mieux protéger les tissus sains grâce à sa grande sélectivité, réduisant ainsi les effets secondaires liés à l'irradiation. Pendant le traitement, les rayonnements déposent une certaine quantité d'énergie par unité de masse à la matière. Cette quantité appelée "dose absorbée" est directement associée à l'efficacité du traitement dans la destruction des cellules cancéreuses. Au début de la radiothérapie, cette dose était calculée le long des projections bidimensionnelles du volume cible. Par la suite, dans le but d'améliorer le traitement, des techniques telles que la radiothérapie à modulations d'intensités connue sous l'acronyme IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) ont été introduites. Dans ce cas, bien que la dose délivrée par chaque faisceau ne soit pas uniforme, la distribution en trois dimensions de la dose améliore la conformité et l'uniformité globale de la dose atteignant la cible. Enfin, la radiothérapie par technique rotationnelle dynamique, connue sous l'acronyme VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) une forme avancée d'IMRT, car elle permet au bras de l'appareil de tourner autour du patient pendant l'administration de la dose. Ceci permet de faciliter d'une part le workflow clinique, et d'autre part de créer de meilleurs plans de traitement, dans lesquels la dose est précisément adaptée aux contours des cibles tout en minimisant son impact sur les tissus sains environnants [6].

Le présent travail se concentre principalement sur la prise en charge évolutive des patients durant le traitement par radiothérapie externe, à savoir l'Online Adaptive Radiation Therapy (OART) ou l'Online Adaptive Proton Therapy (OAPT). C'est l'une des approches avancées en radiothérapie externe qui implique l'utilisation de plusieurs planifications pour

s'adapter aux variations aléatoires ou progressives de l'anatomie des patients pendant les séances de traitement [7]. Cette approche est relativement récente, et la Clinique Universitaire Saint-Luc de Bruxelles fait partie des premiers centres en Belgique à adopter cette technologie pour traiter les patients en OART. Ils utilisent la machine Ethos de Varian, qui intègre l'intelligence artificielle pour générer automatiquement les contours des organes et réoptimiser le plan de traitement en fonction de l'anatomie spécifique du patient le jour même, en position de traitement [8]. Cela conduit à une précision accrue dans le ciblage de la tumeur et à la limitation des doses inutiles sur les organes environnants. Malheureusement, en clinique, il n'existe pas encore de solution équivalente pour l'OAPT, bien que les recherches dans ce domaine s'annoncent prometteuses. De plus, en raison de la plus grande sensibilité des protons aux changements anatomiques, un guidage par image intégré pourrait efficacement contribuer au succès de l'OAPT [9]. Par ailleurs, les concepts des marges de sécurité appliqués aux volumes cibles et l'optimisation robuste des plans de traitement sont couramment employés pour atténuer l'impact des incertitudes du traitement et minimiser la nécessité d'adaptation en raison de la variation anatomique entre différentes fractions de traitement [8].

L'introduction du système de planification de traitement (TPS pour Treatment Planning System) a accompagné le développement de l'imagerie médicale et des algorithmes de calcul de dose en radiothérapie. Il joue un rôle essentiel aujourd'hui à toutes les étapes du traitement, en facilitant l'acquisition des données, la délimitation des structures, la planification des plans de traitements et la vérification de la cohérence entre le calcul et la mesure [10]. Dans ce travail, nous utilisons ce système principalement pour la planification des plans de traitement de l'OART. Cela inclut la planification des faisceaux et le calcul de la dose. La planification représente un processus itératif où le plan initial de traitement est évalué puis amélioré afin d'atteindre une distribution de dose optimale. Celle-ci doit assurer une efficacité de traitement tout en réduisant au maximum les risques d'effets indésirables. Les TPS utilisés pour la planification en photons disposent d'algorithmes de type convolution/superposition, en particulier le Collapse Cône Convolution (CCC), qui semblent offrir le meilleur compromis entre le temps de calcul et la précision. Une autre approche disponible est la méthode « Monte-Carlo », reconnue pour sa grande précision. Cette précision est due à sa capacité à effectuer des calculs de dose précis dans des situations où les algorithmes cliniques habituels sont limités. De plus, sa capacité à simuler un grand nombre d'opérations renforce encore sa précision [11]. Cependant, cette méthode nécessite plus de temps de calcul, ce qui limite son application dans le cadre des pratiques cliniques courantes.

Objectifs

À ce stade, nous avons bien compris que la radiothérapie externe occupe une place importante dans la lutte contre le cancer. Dans le but d'accroître son efficacité, les recherches ne cessent d'évoluer dans ce domaine. Aujourd'hui, deux techniques (OART et OAPT) de traitement concourent dans le but de réduire les incertitudes liées aux traitements et par conséquent réduire les toxicités induites aux tissus sains. L'OART semble avoir démontré une certaine efficacité depuis l'utilisation en clinique de la machine Ethos [12]. L'OAPT, bien que prometteuse sur le plan clinique par rapport à l'OART, est très coûteuse en temps.

En pratique, les patients pourraient tirer profit des deux modalités traitements. Cependant, si l'adaptation en ligne en OAPT est trop longue, cela pourrait limiter le nombre de patients pouvant bénéficier de ce traitement. Il est donc nécessaire de trouver le temps d'adaptation maximal requis pour garantir un avantage global à l'exécution de l'OAPT malgré la réduction de capacité qui en résulte. Afin de trouver ce seuil optimal et pouvoir mieux comparer les avantages de l'adaptation en ligne sur une machine de protonthérapie en exploitant pleinement sa capacité, nous utiliserons un modèle de prédiction de toxicité connu sur le nom de NTCP (Normal Tissues Complications Probabilities). En évaluant le NTCP en fonction du temps d'adaptation en OAPT, notre objectif vise à mettre en lumière les moyens d'optimiser les résultats pour les patients atteints d'un cancer du poumon traités par une telle stratégie.

Structure

Afin de garantir une clarté et une compréhension optimales de l'objectif de cette thèse de maîtrise, nous avons décidé de structurer l'ensemble du travail en plusieurs chapitres. Après avoir esquissé les motivations qui ont guidé notre recherche jusqu'à présent, cette introduction se poursuivra en présentant le contexte général de notre sujet du point de vue de la physique médicale. Nous débuterons par une présentation simplifiée de l'anatomie des poumons, suivie de données statistiques illustrant la situation actuelle du cancer du poumon en Belgique. Nous mettrons ensuite en lumière quelques notions importantes relatives à la radiothérapie, en examinant son flux de travail clinique, avec une attention particulière sur une modalité d'administration de traitement spécifique, à savoir la technique VMAT. Une brève discussion sur la protonthérapie suivra, mettant en évidence ses caractéristiques par rapport à la radiothérapie par photon, avant de conclure ce chapitre en soulignant la contribution majeure de cette technique dans le traitement des cancers du poumon. Le troisième chapitre expose la situation actuelle de la radiothérapie adaptative en ligne ainsi que de la protonthérapie adaptative en ligne. Le quatrième chapitre présente le matériel et les méthodes employées pour évaluer le bénéfice en termes de NTCP de l'OAPT par rapport à l'OART. Le cinquième chapitre expose les résultats variés issus des analyses effectuées sur les plans de traitement VMAT et IMPT (Intensity modulated proton therapy), conformément à la procédure décrite au chapitre 4. De plus, il examine et discute des résultats obtenus ainsi que des limites de l'étude, avant de donner des perspectives d'amélioration. Le sixième chapitre présente une conclusion générale.

2 Contexte

Les poumons sont des organes pairs situés dans la cavité thoracique, faisant partie du système respiratoire. Ils jouent un rôle crucial dans ce système en facilitant l'entrée d'air, sous forme d'oxygène, via le mécanisme d'inspiration, et sa sortie, sous forme de dioxyde de carbone, via le mécanisme d'expiration [13].

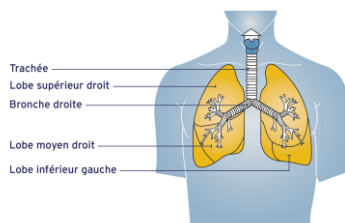


FIGURE 2.1 – Anatomie du poumon humain [13]

Le cancer du poumon se forme à partir des mutations génétiques et divisions cellulaires non contrôlées des cellules des voies respiratoires. Il demeure, à ce jour, la première cause de décès liée au cancer dans le monde, enregistrant les taux de mortalités les plus élevés chez les deux sexes [14]. Le tabagisme occupe une place prépondérante en tant que facteur déterminant, étant responsable d'environ 85% de tous les cas de cancer du poumon [14]. Les données statistiques indiquent une augmentation significative du nombre de cas de cancer du poumon chaque année, avec environ 9 000 cas diagnostiqués en Belgique en 2021. Comme illustré dans la figure 2.2 ci-dessous, le cancer du poumon représentait environ 12% de l'ensemble des cas de cancer diagnostiqués en 2021. De plus, ces données révèlent des taux de diagnostic plus élevés chez les hommes que chez les femmes [13].

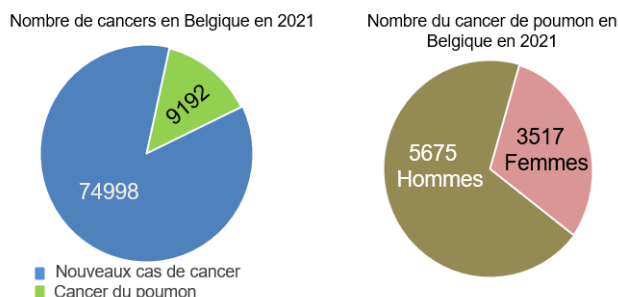


FIGURE 2.2 – Nombre de nouveaux cas de cancer(s) diagnostiqués en Belgique en 2021. Cas particulier du cancer du poumon

Plusieurs approches thérapeutiques sont disponibles aujourd'hui pour combattre ce type de cancer, la radiothérapie n'étant qu'un exemple parmi d'autres. La chirurgie ou la chimiothérapie, peuvent également être utilisées comme approches thérapeutiques. Chacune de ces

modalités de traitement peut être appliquée individuellement, mais elles peuvent aussi être combinées les unes avec les autres pour optimiser leur efficacité. En tout état de cause, la stratégie de traitement est déterminée en fonction de l'avancée de la maladie, du type de cancer et de la localisation de la tumeur [15].

2.1 Radiothérapie

Le principe de la radiothérapie repose sur l'utilisation des rayonnements ionisants pour provoquer des dommages suffisamment importants sur l'ADN des cellules cancéreuses, ce qui entraîne leur destruction. Il existe deux types de radiothérapie [15] :

- La radiothérapie interne, également connue sous le nom de curiethérapie, consiste à placer directement la source de rayonnement à proximité immédiate de la tumeur qui est généralement à l'intérieur du corps. L'avantage de cette approche réside dans le fait que la grande majorité de la dose de rayonnement est délivrée directement à la tumeur, tout en protégeant efficacement les organes à risque (OARs).
- La radiothérapie externe est un traitement dans lequel la source de rayonnements ionisants se trouve à l'extérieur du corps du patient et émet un rayonnement dirigé vers la région du corps où la tumeur est localisée.

Dans les deux cas, l'irradiation se fait de manière à assurer une bonne probabilité de contrôle de la tumeur, tout en réduisant autant que possible des effets toxiques sur les tissus sains avoisinants, qui représentent majoritairement les OARs [16]. Afin d'assurer une bonne qualité de vie des patients, il existe des modèles qui permettent de prédire des toxicités induites par les rayonnements. Ces modèles sont connus sous le nom NTCP [17]. Le modèle TCP (Tumor Control Probabilities), évalue le taux de succès de la radiothérapie et il sert de principal indicateur pour concevoir un plan de traitement efficace.

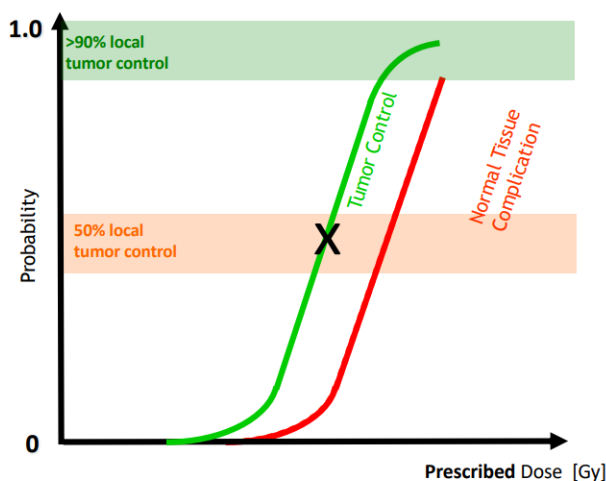


FIGURE 2.3 – Graphique représentant des valeurs TCP et NTCP en fonction de la dose[18]

Sur la figure 2.3, nous pouvons voir qu’une augmentation de la dose prescrite accroît le taux de contrôle de la tumeur (TCP), mais cette augmentation est entravée par les effets secondaires, car les rayonnements externes affectent inévitablement les tissus normaux adjacents à la tumeur. Par conséquent, une augmentation du TCP entraîne également une augmentation des effets secondaires dus à l’irradiation [17]. Actuellement, plus de 50% des personnes atteintes de cancer recourent à une radiothérapie externe dans le cadre de leurs soins [19]. Pour accroître l’efficacité de la radiothérapie exeterne, l’OART a été développée (Voir plus de détails au chapitre 3). Dans les paragraphes qui suivent, nous passons en revue les fondamentaux de la radiothérapie, avant d’introduire la protonthérapie ; une forme spécifique de radiothérapie externe traitée dans notre travail.

2.1.1 Mécanismes de base de la Radiothérapie

Cette partie est consacrée à l’exposition des principes fondamentaux de la radiothérapie, qui sont généralement applicables à la OART. Les détails spécifiques relatifs à la OART seront fournis par la suite (Chapitre 3).

2.1.1.1 Rayonnement ionisant

Comme mentionné plus haut, les rayonnements ionisants constituent le fondement de la radiothérapie. Les rayonnements utilisés peuvent être des photons (rayon X), des rayons gamma, des électrons ou des protons [20]. Dans ce qui suit, nous allons principalement aborder le cas des photons et des protons qui sont au centre de cette étude de manière à mettre en évidence la particularité de chacun en radiothérapie externe.

2.1.1.2 Effets des radiations

Lorsque l’on irradie la tumeur ou la zone où elle est localisée, il est difficile d’éviter complètement l’exposition et par conséquent la perturbation des cellules saines avoisinantes. Cela explique le risque d’apparition d’effets secondaires, dont la nature peut dépendre de la zone traitée, de la quantité de rayonnement administrée, du type de rayonnement utilisé, de l’effet cumulatif d’autres traitements et des spécifications propres à chaque patient [21]. Il y a deux types d’effets secondaires à prendre en compte dans le cadre de la radiothérapie du poumon :

- Des effets indésirables aigus, ou précoces qui surviennent pendant le traitement et dans les semaines qui suivent. Ils sont généralement de courte durée [22]. Un premier effet secondaire précoce dont nous discutons ici concerne la difficulté à avaler. Il se manifeste par des problèmes alimentaires et une sensation de gêne ou d’obstacle lors de la déglutition, communément désignée sous le terme de dysphagie. L’autre effet concerne la pneumopathie radique qui se manifeste par des difficultés à respirer (dyspnée), par une toux et par une fièvre résistante à un traitement antibiotique [23].
- Les effets indésirables tardifs, qui peuvent se manifester plusieurs mois après la fin du traitement, voire plusieurs années. Ils ont tendance à persister sur le long terme. Dans de nombreuses études, la pneumopathie sert de paramètre d’évaluation de la toxicité

pulmonaire [22]. Il s'agit donc d'un effet secondaire important après un traitement du carcinome pulmonaire, car cette complication tardive peut mettre en danger la vie des patients et nécessite souvent un traitement sur le long terme à base de corticostéroïdes. Environ 15% des patients présentent des symptômes graves dans les 6 mois suivants la radiothérapie, tandis que 25 à 30% connaissent des symptômes légers [22].

2.1.2 Sculpture de la dose en Radiothérapie Conventionnelle

Pour garantir l'objectif de la radiothérapie, certains processus nécessitent d'ajuster l'intensité du faisceau de rayonnement en fonction de la direction d'incidence et de la forme de la cible : c'est ce qu'on appelle «la sculpture de dose». Ce processus s'effectue à partir d'une structure rotative appelée Gantry, qui envoie des faisceaux de radiation à des angles différents. Le collimateur multilame, positionné sur cette gantry au niveau de la section collimatrice du faisceau, permet la sculpture précise de la dose. Cette sculpture de dose peut être réalisée de deux manières [24] :

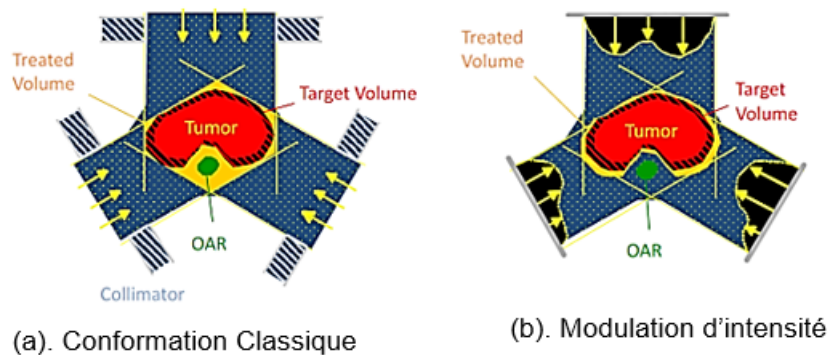


FIGURE 2.4 – Sculpture de dose par radiothérapie conformationnelle (a) et par la modulation d'intensité (b). Adapté de [18]

- Conformationnelle (figure 2.4(a)) : Cette méthode de sculpture de la dose fait appel à un scanner (CT pour computer tomography ou encore tomodensitométrie) pour réaliser des images servant à la reconstruction d'un volume 3D de la cible (3D-CRT). Elle permet ainsi d'augmenter la dose délivrée au volume cible tout en réduisant la dose administrée aux organes à risque [25]. Lors de la planification des traitements avec cette approche, il devient possible de générer des faisceaux d'intensité uniforme qui vont s'ajuster à la forme de la cible grâce aux MLC. Comparée aux méthodes préexistantes, où la dose était calculée le long des projections 2D, la radiothérapie conformationnelle offre une meilleure conformité de la dose à la tumeur en utilisant des technologies spécialisées telles que l'imagerie, le TPS et le MLC. Les bénéfices cliniques résultants englobent une amélioration du contrôle local ainsi qu'une réduction des effets secondaires sur les OARs.

- Modulation d'intensité : Cette méthode est une amélioration de la 3D-CRT. Comme l'illustre la figure 2.4(b), plusieurs faisceaux avec des intensités différentes convergent pour irradier la cible sous différents angles. En planifiant le traitement avec cette technique, il devient possible non seulement d'être plus précis dans le ciblage de la tumeur, mais aussi d'épargner les tissus sains environnants, même lorsque la forme de la tumeur est atypique.

2.1.3 Workflow clinique dans un service de radiothérapie

Le flux de travail dans un service de radiothérapie peut être résumé comme sur la figure 2.5. Ci-dessous, les détails de chaque étape du processus vont être discutés.

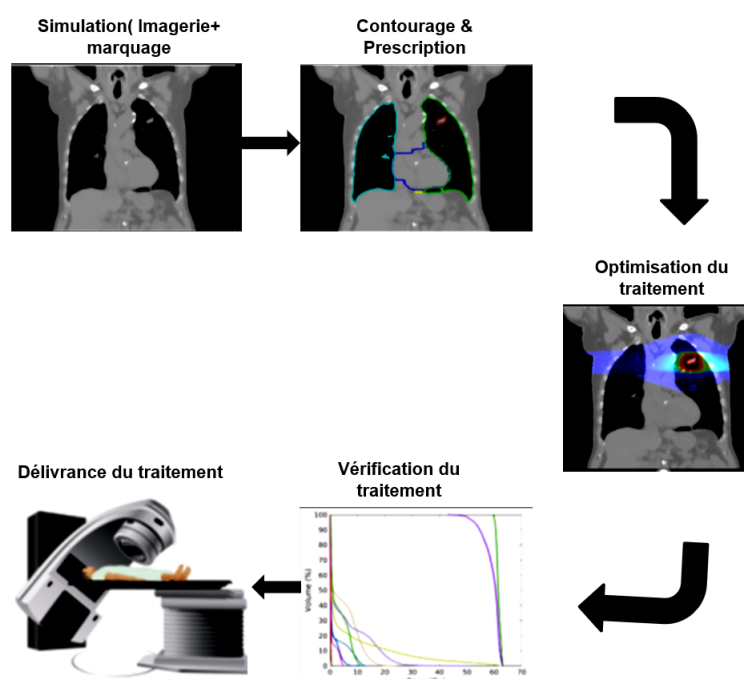


FIGURE 2.5 – Workflow clinique dans un service de radiothérapie . Adapté de [18]

2.1.3.1 Simulation

L'étape de la simulation occupe une place prépondérante dans le processus de traitement en radiothérapie. Le système d'imagerie principalement utilisé à cette première étape dans le processus de radiothérapie est la tomodensitométrie (CT-scan). C'est une enceinte fermée qui contient un tube à rayons X et des détecteurs. L'ensemble effectue plusieurs tours autour du patient, qui est placé sur une table en mouvement. Cela permet d'acquérir une série d'images en deux dimensions (appelées «coupes») de l'anatomie du patient. Ces images sont ensuite utilisées pour reconstruire un volume de la cible en trois dimensions. En effet, lorsque les rayons X sont émis par ce scanner, ils s'atténuent en traversant le corps du patient, créant ainsi des images sous forme d'une carte reprenant l'ensemble des coefficients d'atténuation du faisceau de photons pour l'énergie du tube à rayons X utilisée lors de l'imagerie. Les valeurs

des pixels de l'image reconstruite reflètent l'atténuation des tissus à l'énergie moyenne des photons. Pour que l'image ne dépende plus de l'énergie choisie pour le tube à rayons X, les valeurs de l'image sont converties en unités Hounsfield (HU) de la manière suivante :

$$HU_{value(x,y,z)} = 1000 \frac{\mu(x,y,z) - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \quad (2.1)$$

Où $\mu(x,y,z)$ représente le coefficient d'atténuation du tissu étudié et μ_{eau} celui de l'eau. L'ordre de grandeur de l'UH est de -1000 UH pour l'air et 0 UH pour l'eau. Afin de recueillir le maximum d'informations, il est possible de combiner le CT-Scan avec d'autres modalités d'imagerie telles que la tomographie par émission de positons (PET scan) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [26]. Le CT-Scan offre des détails anatomiques de grande précision. Cependant, il fournit un contraste limité dans les tissus mous, ce qui peut rendre difficile, voire impossible, la distinction entre les tissus tumoraux et certains OARs. En revanche, bien que l'imagerie PET mette en évidence les régions présentant une activité métabolique accrue, elle offre des informations anatomiques limitées [26]. C'est également à cette étape que les marquages sont réalisés sur le corps du patient pour un repositionnement adéquat durant le traitement.

De manière générale, en radiothérapie, il existe actuellement trois modalités pour obtenir une image tridimensionnelle du patient en position de traitement : le CT en salle, CT à faisceau conique (CBCT pour Cone Beam Computed Tomography) et l'imagerie par résonance magnétique intégrée (IRM-Linac) [9].

2.1.3.2 Contourage et définition des volumes cibles en Radiothérapie

Le contourage est la seconde étape dans le processus de planification de traitement de radiothérapie. Lors de cette étape, le médecin se sert des images réalisées à l'étape précédente pour générer des volumes d'intérêts. Il procède à la délimitation des organes à risque susceptibles d'être irradiés, définit le contour externe du patient, et surtout identifie les volumes ciblés lors du traitement. La Figure 2.6 illustre les principaux volumes associés à la planification du traitement de radiothérapie.

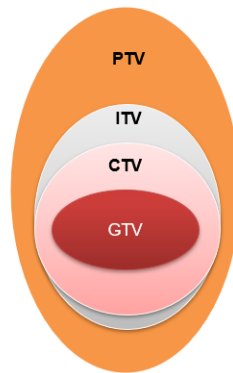


FIGURE 2.6 – Volumes cibles en Radiothérapie

- Le GTV (Gross Tumor Volume), ou Volume Tumoral Macroscopique, englobe l'ensemble des lésions tumorales qui sont mesurables, palpables ou visibles à l'imagerie. On rencontrera parfois des notations GTV_T pour la tumeur primitive et GTV_LN pour des ganglions lymphatiques. Tous les autres volumes décrits par la suite sont des extensions sur ce GTV.
- Le CTV (Clinical Target Volume) comprend le GTV, ainsi qu'une marge qui prend en considération les infiltrations microscopiques de la tumeur dans les tissus avoisinants. C'est le volume qu'il faut traiter correctement pour garantir un bon contrôle de la tumeur. La définition du GTV et du CTV constitue une part essentielle de la prescription [27].
- ITV (Internal Target Volume) permet de prendre en considération les variations dues aux mouvements des organes, tels que la respiration, la vessie ou le rectum.
- Le PTV (Planning Target Volume) comprend une marge de sécurité ajoutée au CTV/ITV. Cette marge permet de prendre en compte les incertitudes de positionnement du patient, du dispositif de traitement, du mouvement éventuel des organes et du patient. Idéalement, le PTV devrait être profilé en tenant compte du mouvement respiratoire à l'aide d'un scanner 4D [27]. Il s'agit d'une méthode d'imagerie médicale qui facilite l'observation des structures anatomiques en mouvement, particulièrement employée dans la planification du traitement des poumons, du foie et des tumeurs proches du diaphragme. Dans ce contexte, le déplacement de la tumeur ou de l'anatomie du patient peut considérablement affecter la précision du traitement. Le "4D" fait référence aux quatre dimensions considérées : trois dimensions spatiales (longueur, largeur, profondeur) et une dimension temporelle [28] (plus de détails sur le scanner 4D au chapitre 3).
- Un OAR est défini comme un organe dont la sensibilité aux rayonnements est telle que la dose qu'il reçoit peut avoir des conséquences significatives par rapport à sa tolérance. Il est donc crucial de limiter l'irradiation à ces organes afin de limiter les effets secondaires.

L'objectif pendant le traitement sera d'irradier le CTV mais pour garantir une irradiation efficace sur ce volume, la dose est prescrite sur le PTV. Le médecin élabore une prescription de dose pour le volume cible et établit des objectifs cliniques, ainsi que des limites de dose pour les organes à risque, en se fondant sur les risques potentiels d'effets secondaires.

2.1.3.3 Optimisation du traitement

Cette étape du processus est assurée par les physiciens médicaux et les dosimétristes. Elle constitue le cœur même du traitement de radiothérapie. Ici, un plan de traitement est conçu à l'aide d'un TPS. C'est un outil informatique essentiel qui aide ces professionnels de la radiothérapie à élaborer des plans de traitement personnalisés pour les patients, garantissant ainsi les objectifs de la RT. Il est utilisé pour déterminer le nombre de faisceaux, des angles

de gantry, un nombre de segments, la vitesse et les positions des lames, etc [29].

La planification du traitement est un processus itératif. Dans ce processus, des doses minimales de rayonnement sont prescrites à la tumeur, tandis que des seuils de tolérance maximaux sont établis pour les OARs concernés. Le TPS effectue ensuite des calculs pour déterminer les paramètres matériels du dispositif de traitement, tels que le mouvement des lames du MLC, le nombre d'unité moniteur par faisceau et le débit de dose, de manière à obtenir une distribution de dose optimale en accord avec les contraintes de doses prédéfinies par l'utilisateur pendant l'optimisation [29]. L'objectif de ces contraintes est de fournir au logiciel des indications suffisantes pour qu'il génère une distribution de dose respectant au moins les objectifs cliniques. À la fin de chaque optimisation, le physicien/dosimétriste peut modifier le «poids» des objectifs, ajuster les doses aux niveaux des OARs soit en resserrant ou en les relâchant, sur un ou plusieurs niveaux de tolérance, afin de concevoir un plan de traitement personnalisé qui garantit une dose adéquate à la tumeur tout en réduisant au maximum la dose aux OARs. C'est l'approche dite «Inverse Planning» [30]. Elle demande moins d'intervention de la part de l'utilisateur en ce qui concerne la sélection des paramètres à utiliser. Il existe également une approche dite «Forward Planning» où le physicien/dosimétriste choisit les faisceaux en définissant les angles de gantry et de collimateur correspondants. Ensuite, il effectue une optimisation manuelle pour chaque faisceau en ajustant la position des lames et le nombre d'unité moniteur. L'objectif est de régler progressivement les paramètres du plan afin de se rapprocher graduellement de la distribution de dose souhaitée [30].

L'optimisation robuste comme défini précédemment permet d'inclure les incertitudes directement dans le processus d'optimisation au lieu d'utiliser les marges de sécurité comme en radiothérapie conventionnelle. Certains TPS commerciaux mettent en œuvre une méthode d'optimisation robuste qui prend explicitement en compte les effets de ces erreurs possibles[31]. Par exemple dans RayStation (figure 2.7, il est possible de simuler des erreurs de positionnement, de densité, et d'utiliser plusieurs CTs pour prendre en compte l'effet du mouvement des organes. La RayStation utilisée pour ce travail est un logiciel de planification de traitement développé par la société Suédoise RaySearch Laboratories mais, il existe bien d'autres logiciels de ce type sur le marché. Les incertitudes de positionnement peuvent être spécifiées comme une expansion isotrope de quelques millimètres dans les trois directions (AP, GD, IS). L'incertitude de range peut être spécifiée en pourcentage et l'incertitude de mouvement respiratoire est spécifiée par l'inclusion de plusieurs CTs correspondant aux différentes phases du cycle respiratoire dans le cas du cancer du poumon. L'objectif de l'optimisation robuste vise à obtenir un plan de traitement aussi bon que possible pour le pire scénario d'erreur envisagé pour chaque volume d'optimisation robuste. Le scénario en question correspond à une réalisation possible du traitement. L'approche utilisée par RayStation repose sur l'optimisation minimax. L'optimiseur va essayer de déterminer le scénario le plus défavorable («worst case») pour chaque fonction objective de manière à garantir la robustesse. Ce scénario le plus défavorable correspond à toutes les erreurs qui renvoient une valeur maximale pour chaque fonction objective. Ensuite, ces scénarios les plus critiques sont combinés en les pondérant individuellement. Enfin, lors de la dernière étape, l'optimiseur cherche à minimiser cette somme pondérée. Si plusieurs fonctions sont choisies pour leur robustesse, leur somme pondérée dans le pire des scénarios est évaluée comme suit [31] :

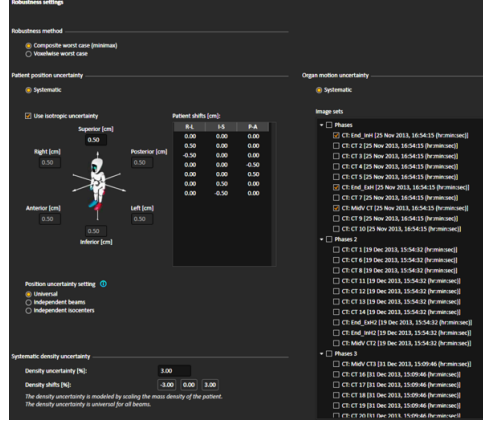


FIGURE 2.7 – Optimisation Robuste RayStation

$$\min_{x \in X} \max_{s \in S} \sum_{i=1}^n w_i f_i(d(x; s)) \quad (2.2)$$

Où w_i sont les poids d'importance, f_i sont les fonctions d'optimisation qui dépendent de la distribution de la dose $d(x; s)$ (Par exemple, on pourrait demander qu'un certain volume d'intérêt ne reçoive au maximum qu'une certaine quantité de dose.), X est l'ensemble de toutes les variables d'optimisation du traitement (par exemple, Position des lames de MLC et poids des segments pour l'IMRT) et S est l'ensemble des scénarios. En réduisant le nombre de scénarios, on assure une durée de calcul raisonnable pour le TPS. Ces scénarios sont conçus pour orienter le processus de planification et garantir une couverture adéquate de la cible pour chacun d'eux. Dans ce cas, le plan sera qualifié de « robuste ».

2.1.3.4 Vérification du traitement

Pendant cette phase, le médecin examine le plan de traitement proposé en fonction des objectifs cliniques définis, tandis que le physicien s'assure de la concordance entre la dose administrée et la simulation avec le TPS, tout en vérifiant la faisabilité du plan sur la machine. En fin de compte, le plan est validé. En cas de non-satisfaction de toutes les contraintes, le plan peut être renvoyé pour une nouvelle optimisation.

2.1.3.5 Délivrance du traitement et techniques

Finalement, une fois que le plan de traitement est validé par le médecin, il peut être administré au patient en plusieurs fractions en fonction de la prescription de dose initiale. Sur base du type de cancer et des décisions prises par le médecin, le traitement peut être administré selon un schéma de fractionnement conventionnel qui implique de délivrer une dose entre 1,8 et 2 Gy par fraction, sur toute la période de traitement. D'autres schémas de fractionnement tels que l'hypo fractionnement (supérieure à 2 Gy par fraction) et l'hyper fractionnement (inférieure à 1.8 Gy par fraction) existent également mais ne seront pas traités dans cette étude [21]. Le nombre de fractions varie d'une personne à l'autre, du type

de tumeur et des tolérances sur des OARs. Plusieurs facteurs peuvent influencer l’administration de traitement de la radiothérapie. Par exemple, il est possible que le patient ne soit pas positionné de manière parfaitement précise. Afin de minimiser cette possibilité, des dispositifs visuels et de contention sont installés dans les salles de traitement pour maintenir la position du patient conforme à celle lors de l’étape de simulation. L’optimisation robuste comme discuté précédemment peut contribuer également à limiter les effets de ces erreurs lors du traitement. De plus, des changements anatomiques peuvent survenir, comme une perte de poids, une réduction de la taille de la tumeur, ou les mouvements respiratoires du patient. Comme mentionné précédemment dans ce document, ces problèmes peuvent être minimisés grâce à la radiothérapie adaptative (Plus de détails au chapitre 3).

Afin de délivrer le traitement de manière adéquate, plusieurs modalités de traitement existent mais dans le cadre de ce travail, nous ne détaillons dans la section qui suit, que deux cas particuliers : la modalité de traitement VMAT et IMPT (Intensity-Modulated Proton Therapy).

2.1.3.6 Volumetric Modulated Arc Therapy

Le VMAT est une variante spécifique de l’IMRT, impliquant la rotation de la gantry autour du patient pour créer un arc à un débit de dose constant ou variable. Pendant que la gantry se déplace avec une vitesse variable lors de l’administration du faisceau, les lames du MLC sont également en mouvement constant, permettant au débit de dose de varier en continu pour moduler le faisceau en fonction de chaque angle d’incidence [32]. En VMAT, la distribution de dose obtenue dépend fortement du mouvement des MLC et de la gantry [32].

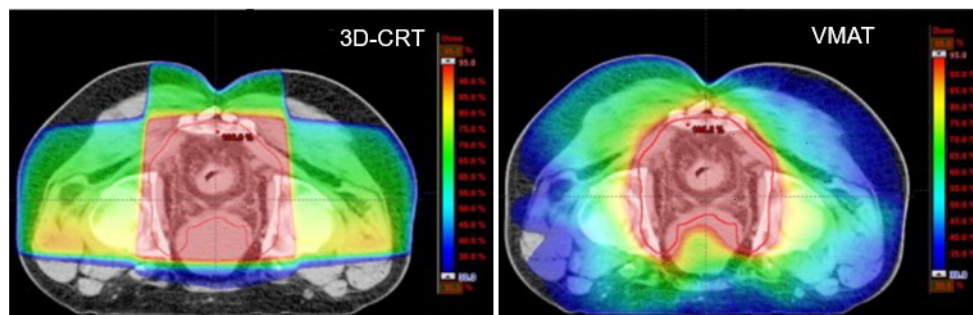


FIGURE 2.8 – Illustration de la différence entre la distribution de dose en VMAT et en radiothérapie conformationnelle lors du traitement d’un cancer du rectum localement avancé. L’échelle de couleur est définie de 95 % à 30 % par rapport à la dose prescrite [33].

Cette méthode permet de traiter la tumeur en utilisant un ou deux arcs pouvant aller jusque 360° , bien que dans des cas complexes, un nombre supérieur d’arcs puisse être nécessaire. Cela permet d’obtenir une distribution de dose répartie sur un «anneau» qu’il soit complet ou pas, au lieu qu’elle soit répartie sur quelques angles [32]. La figure 2.8 met en évidence cette différence entre la distribution de dose en VMAT et 3D-CRT. En plus de sa rapidité comparée à la radiothérapie conventionnelle et à l’IMRT, cette approche induit une

diminution du temps requis pour chaque séance de traitement, ce qui contribue à réduire les mouvements intra-fraction [34].

2.1.4 La protonthérapie

Dans le but d'assurer une prise en charge optimale des patients, les recherches en radiothérapie ne cessent d'évoluer. Dans la section précédente, nous avons mis en lumière la radiothérapie conventionnelle, qui utilise des photons. Dans cette partie, nous nous intéresserons à la protonthérapie, un cas particulier de la radiothérapie externe qui occupe une part importante dans ce travail. Contrairement à la radiothérapie conventionnelle, la protonthérapie utilise des protons. La particularité des protons réside dans le fait qu'ils aient une portée limitée étroitement liée à la densité électronique du matériau qu'ils traversent, provoquant ainsi un gradient de dose significatif à une profondeur spécifique du pic de Bragg [35].

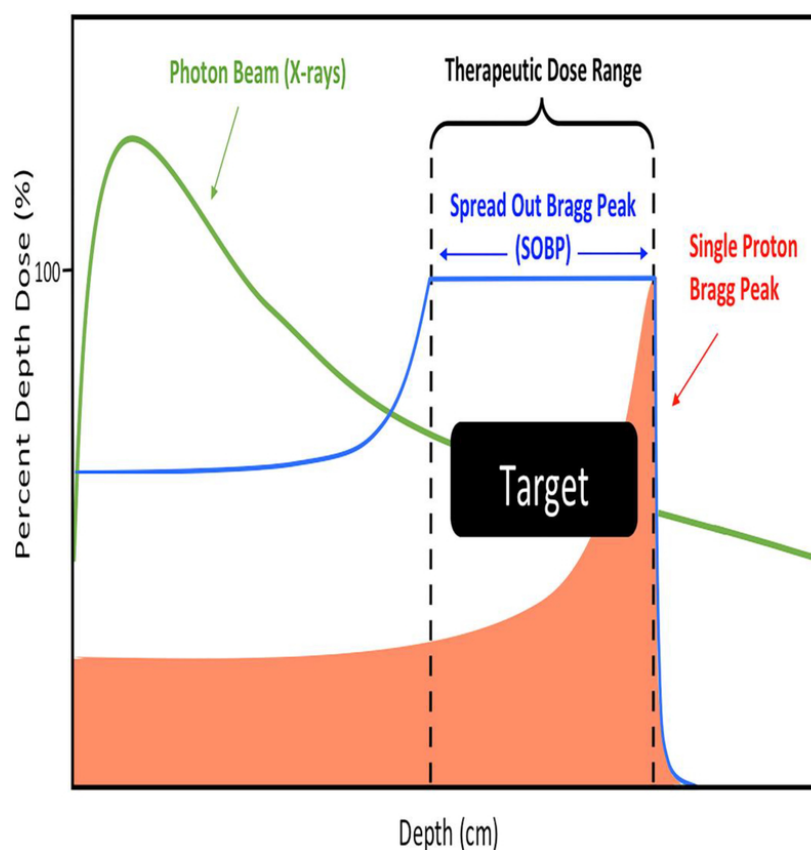


FIGURE 2.9 – Comparaison entre les distributions de doses de photons (vert) et de protons (orange). Le SOBP visible (Bleu) correspond à la somme des différents faisceaux de protons avec différentes énergies et pondérations afin de créer cette dose uniforme, nécessaire à la couverture de la tumeur [36].

La courbe de Bragg est une caractéristique distinctive des particules chargées, en particulier des protons. Cette courbe représente la diminution continue de l'énergie des protons

lors de leur traversée dans la matière. Le pic de Bragg correspond au point maximal de cette courbe. Comme illustré dans la figure 2.9, Les photons, utilisés en radiothérapie conventionnelle, s'atténuent lorsqu'ils traversent la matière, entraînant par la même occasion un dépôt de dose. La figure 2.9 montre clairement que la dose administrée aux tissus situés en amont de la tumeur est plus élevée que celle délivrée aux tissus en aval. Cette distribution inégale de la dose s'explique par le fait que les photons, lorsqu'ils interagissent avec la matière, génèrent des électrons secondaires qui suivent un parcours spécifique à travers la matière. La production de ces électrons secondaires perturbe l'équilibre électronique du milieu, ce qui entraîne un dépôt de dose important. Cet équilibre est rétabli à une profondeur maximale, où l'on observe un dépôt maximal de dose. Au-delà de cette profondeur, la dose diminue en raison de l'atténuation des photons dans la matière et de l'effet de la distance. Par conséquent, l'utilisation des photons en radiothérapie augmente le risque de toxicités sur les tissus sains présent autour de la tumeur. Ce risque est beaucoup plus élevé en photon qu'en proton. C'est pourquoi une précision accrue dans le ciblage est d'une importance capitale dans ce type de traitement. Les protons, lorsqu'ils sont utilisés en radiothérapie, pénètrent dans le corps humain et délivrent une dose qui reste relativement constante en profondeur dans les tissus. Ensuite, une augmentation significative de la dose se produit, conduisant au phénomène du pic de Bragg introduit en début de ce paragraphe. Ce pic correspond à l'endroit où la majorité de l'énergie du proton est déposée, ce qui permet de cibler précisément la tumeur tout en épargnant les tissus sains environnants. Étant donné que la zone du pic de Bragg est très étroite, il est impératif d'utiliser des faisceaux de protons de diverses énergies pour couvrir l'ensemble du volume de la tumeur, concept connu sous le nom de Spread Out Bragg Peak (SOBP). Chaque énergie de proton correspond à une profondeur spécifique dans le patient. En administrant des faisceaux de protons avec des énergies différentes et en modulant correctement leur intensité, il est possible de couvrir la tumeur avec une dose prescrite appropriée.

Malgré ses avantages, la protonthérapie reste actuellement très inaccessible dans le monde en raison du coût élevé des installations pour les établissements de santé et les centres de radiothérapie [37].

2.1.4.1 Méthodes d'administration du faisceau en Protonthérapie

Il y a deux méthodes principales pour administrer des traitements en protonthérapie : la diffusion passive et le pencil beam scanning (PBS) . Dans cette section, nous examinerons uniquement le PBS, ainsi qu'un cas particulier, la protonthérapie à modulation d'intensité (IMPT).

Pencil Beam Scanning

Il s'agit d'une méthode plus avancée qui repose sur l'utilisation d'un faisceau de protons dit « faisceau-mince » et modulé en fonction de la dose prescrite [38]. Cette approche a été développée dans le but d'éliminer la nécessité de disposer de collimateurs et de compensateurs spécifiques pour chaque patient. Cette méthode est observable sur la figure 2.10 ci-dessous. Pour diriger le faisceau de protons, divers types d'aimants sont employés. Tout d'abord, un

aimant kicker est utilisé pour activer ou désactiver le faisceau, dirigeant ainsi celui-ci vers une ouverture étroite ou provoquant son arrêt. Ensuite, le faisceau traverse des quadripôles de focalisation afin de concentrer la trajectoire du faisceau dans une direction précise.

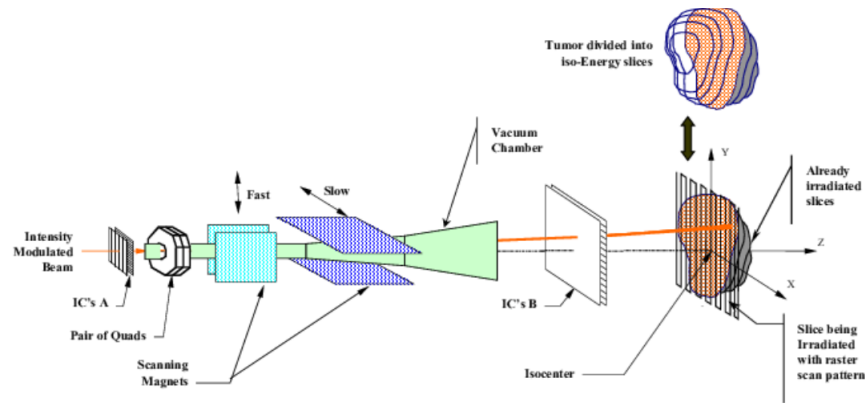


FIGURE 2.10 – Représentation de l'IBA Proton Pencil Beam Scanning [39]

Le faisceau est dirigé dans les directions X et Y à l'aide d'un aimant. Ensuite, le faisceau suit la direction le long de l'axe Z, passant par des chambres d'ionisation conçues pour surveiller à la fois la dose totale administrée et la position du faisceau. Après avoir franchi cette étape, le faisceau de protons rencontre un dispositif appelé « Range Shifter ». Ce dispositif a la capacité de modifier la position du pic de Bragg, qui est le point où l'énergie du faisceau est la plus intense. L'utilisation du « Range Shifter » n'est pas toujours nécessaire, il est ajouté en option au système en fonction des besoins. Il permet d'ajuster l'énergie initiale du faisceau de protons pour cibler efficacement les tumeurs situées près de la surface du corps. Le système parcourt la cible en points discrets en utilisant des aimants de guidage pour courber le faisceau et ajuster sa trajectoire dans les directions horizontales et verticales. Une fois que le plan a été balayé, le dispositif de changement d'énergie déplace le pic de Bragg de manière à ce que la dose soit administrée à une autre profondeur. Lors de l'utilisation du PBS, différents types de techniques de balayage sont disponibles. Ces techniques varient dans la manière dont elles délivrent la dose à la tumeur.

- Balayage uniforme : Dans cette technique, chaque tranche d'iso-énergie correspondant à une certaine profondeur dans la tumeur est balayée de manière uniforme, ce qui résulte en une dose uniforme dans un milieu homogène. Cependant, l'utilisation d'un compensateur de distance est nécessaire lorsque cette méthode est appliquée dans un milieu hétérogène.
- Intensity modulated proton therapy : le principe de cette technique est le même que celui de la modulation d'intensité expliqué pour la radiothérapie. La différence entre les deux techniques est que, dans le cas de la protonthérapie, une nouvelle dimension s'ajoute au problème, du fait du pic de Bragg caractéristique des protons. Étant donné que la dose délivrée devant ou derrière ce pic est très faible, il est important que ce pic se produise dans le volume de la tumeur (CTV).

Bien que le PBS soit une technique innovante, elle reste malheureusement limitée, notamment lorsque la cible à traiter se trouve à proximité du diaphragme. Par exemple, dans le cas des poumons, le mouvement respiratoire peut entraîner des variations significatives de la position de la cible. Cela présente un défi stimulant pour cette technique, qui cherche constamment à améliorer sa capacité à traiter l'ensemble du volume de la cible.

2.1.4.2 Avantages de la protonthérapie pour le cancer du poumon

Nous venons de passer en revue de manière générale les avantages de la protonthérapie par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Il est maintenant essentiel d'examiner le cas particulier du cancer du poumon, sur lequel notre étude est basée. Tout d'abord, la protonthérapie réduit la dose de radiation administrée aux tissus sains. Cette dose, si elle n'était pas réduite, représenterait une potentielle toxicité du traitement par protonthérapie. De plus, ce traitement offre la possibilité d'améliorer les chances de guérison du cancer du poumon, un résultat qui n'est pas toujours atteignable avec les traitements par photons ou par la chimiothérapie lorsqu'ils sont utilisés de manière indépendante. Cette amélioration des chances de guérison découle de l'administration plus précise d'une irradiation à haute dose à la tumeur (pic de Bragg), tout en délivrant une faible dose en amont et en aval de la tumeur. La protonthérapie a prouvé son avantage dosimétrique significatif pour les patients souffrant de cancer de poumon non à petite cellule, comparativement à la thérapie par photons. Elle permet une réduction de la dose administrée aux organes à risque, notamment le cœur, les poumons et l'œsophage [40] .

3 État de l’art

3.1 Radiothérapie Adaptative

Des progrès technologiques tels que l’utilisation de MLC, la réalisation d’imagerie quotidienne en salle et l’implémentation de corrections automatiques des changements de position, ont joué un rôle majeur dans l’amélioration de la précision du ciblage en radiothérapie. Les techniques de planification IMRT et VMAT, comme expliquées précédemment, permettent la création de plans sophistiqués dans lesquels la dose est sculptée de manière conforme autour de la tumeur tout en préservant les OARs. Malgré ce grand pas au niveau technologique, la radiothérapie était restée limitée par le fait qu’elle ne pouvait pas prendre en considération les changements qui peuvent arriver pendant la séance de traitement (intrafraction) ou même entre les séances de traitement (interfraction) [41]. En générale, un seul plan de traitement est élaboré à partir des images du patient prises le premier jour durant l’étape de simulation. Ce plan est réutilisé pour toutes les fractions de la radiothérapie même si des variations internes propres à chaque patient se produisent au fil des jours et des semaines de traitement. Ces variations comprennent des changements au niveau de l’anatomie du patient tels que la réduction de la tumeur, la perte de poids, les modifications de position et/ou de volumes d’organes au niveau de la cavité thoracique ainsi que des changements physiologiques comme l’effet de la respiration dans le cas des poumons. Ces changements entraînent des erreurs de positionnement susceptibles de provoquer des régions de faible dose sur le volume cible et/ou de haute dose sur les OARs [42].

La Radiothérapie Adaptative (ART pour « Adaptive Radiation Therapy ») est une approche en cours de développement qui vise à surmonter les défis posés par les changements continus dans l’anatomie et/ou la physiologie du patient pendant le traitement. Cela pourrait signifier, par exemple, d’ajuster le traitement en temps réel pour tenir compte de la respiration du patient ou d’autres variations internes dans le cas du cancer du poumon. En pratique, cela implique l’utilisation des données fournies par l’imagerie quotidienne en salle du patient pour mettre à jour le plan de traitement, et ce, de manière fréquente, voire intra-fractionnelle. Cette approche diffère de celle qui consiste à maintenir un seul plan fixe tout au long du traitement. De cette manière, la ART assure un ciblage de plus en plus précis de la tumeur [41]. Elle fait son apparition en 1997 grâce à l’intégration de l’informatique et de l’imagerie embarquée sur les accélérateurs linéaires dans le domaine médical, sous l’impulsion de *Yan et al* [43].

Les techniques et méthodologies de ART ont connu des avancées significatives ces dernières années [32]. Les données cliniques accumulées ont clairement démontré sa nécessité dans les environnements cliniques, surtout avec l’utilisation plus répandue de l’IMRT et de l’IGRT (Imagerie guidée par la radiothérapie) [44].

Actuellement, les méthodes de Radiothérapie Adaptative sont mises en œuvre selon trois modes de fonctionnement : le mode « en-ligne » pour une adaptation en ligne, le mode « hors-ligne » pour une adaptation différée et le troisième mode, appelé couramment Radiothérapie Adaptative « hybride », est obtenu en combinant les deux premières [32].

Le mode « Hors-ligne » : Radiothérapie Adaptative Différée : dans ce mode, les plans de traitement sont adaptés quelques jours, voire quelques semaines après l'administration de la première fraction de traitement. Cette adaptation peut parfois exiger une nouvelle simulation, un nouveau recontourage et une replanification, effectués de la même manière que lors de la réalisation du plan initial. Une approche adaptative de ce type, même si elle améliore la précision de la dose administrée, particulièrement lors de changements inter-fractionnels plus lents tels qu'une prise ou une perte de poids, reste insuffisante en présence de modifications plus rapides (par exemple les différences de position de la tumeur entre deux phases du même 4D-CT, remplissage des organes comme la vessie où les variations anatomiques intra-fractions sont importantes, le col de l'utérus où les variations se font de manière assez aléatoire d'une séance à une autre).

Le mode « en-ligne » : Online Adaptive Radiation Therapy : ce mode dit « en-ligne » consiste à ajuster le plan de traitement de radiothérapie au cours d'une séance de traitement pour prendre en compte l'évolution au cours du temps de l'anatomie du patient en se servant des données fournies par l'IGRT. Cette adaptation se fait pendant que le patient est sur la table de traitement et peut être effectuée soit juste avant la séance, soit en temps réel. Certaines techniques comme le tracking ou le gating peuvent être considérées comme les premières formes d'adaptation en ligne dans certain contexte [45].

Radiothérapie adaptative hybride : comme son nom l'indique, c'est une combinaison des deux méthodes précédentes. Dans ce type de ART, une partie de l'ajustement du plan de traitement est réalisée en ligne, alors que l'autre est effectuée ultérieurement [46]. Un exemple d'usage de l'ART hybride est l'utilisation de « bibliothèques de plans de traitement », également appelées « plans du jour ». Des plans sont préalablement élaborés en tenant compte de modifications prévues du volume. La sélection du plan se fait en direct en présence du patient. L'une des limites de cette forme de radiothérapie adaptative réside dans le nombre limité de plans disponibles, ce qui rend impossible un ajustement parfait pour toutes les modifications de volume des structures anatomiques telles que le volume cible et les organes à risques. Une autre difficulté associée à cette approche est la prise de décision quant au choix du plan à administrer lors de la séance. Il est nécessaire de déterminer qui prend cette décision et selon quels critères.

3.1.1 Workflow en radiothérapie adaptative en ligne pour le cancer du poumon

Ce qui est particulièrement avantageux avec l'OART, c'est qu'il permet aux cliniciens d'ajuster et d'administrer le traitement immédiatement après avoir observé les variations [45]. Cela se révèle très utile dans le cas du cancer du poumon en raison du mouvement

respiratoire constant qui entraîne un déplacement continu de la tumeur.

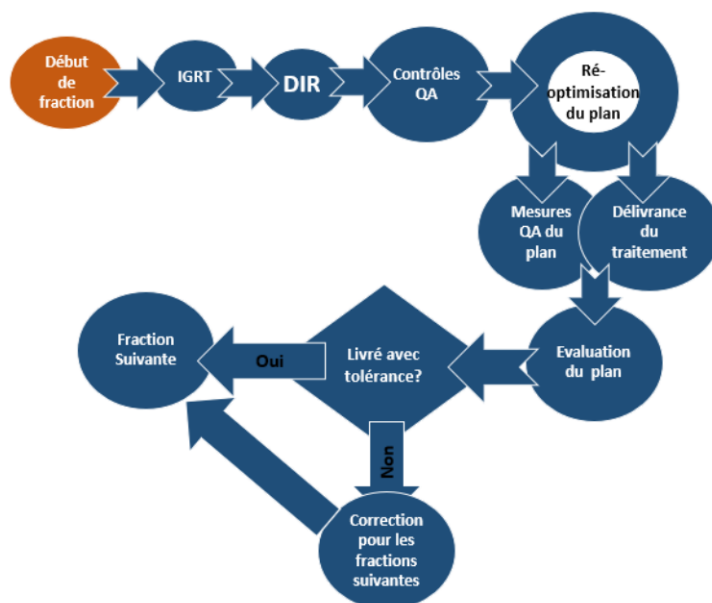


FIGURE 3.1 – Déroulement d’une OART. Les étapes en Bleu se déroulent quand le patient est allongé sur la table de traitement. DIR = Deformable Image Registration ; IGRT = Image Guided Radiation Therapy. Adapté de [7]

Tout comme en radiothérapie conventionnelle, le flux de travail en OART démarre par une étape de simulation. Au cours de cette étape, une série d’images 2D de l’anatomie de la région cible du patient est prise afin de reconstruire un volume 3D (3DCT) de la tumeur. Certains appareils disposent d’un CBCT de faible énergie qui leur permettent de réaliser les images 2D du jour de traitement et de reconstruire rapidement le 3DCT de la cible. Par la suite, il est possible d’obtenir les contours sur l’image quotidienne en effectuant un recalage déformable entre l’image de planification (contenant les contours initiaux) et l’image quotidienne [47]. L’utilisateur peut ensuite vérifier et apporter quelques modifications légères manuellement, si nécessaire, avant d’appliquer ce recalage déformable pour obtenir les contours déformés sur le CT du jour (CT répété). Dans le cadre des tumeurs pulmonaires, une 4DCT est utilisée.

- 4DCT : dans une 4DCT, le cycle respiratoire est divisé en dix phases, de la fin d’inspiration à la fin d’inhalation. Cela est possible en prenant les images de chaque phase et en les regroupant pour construire une 4DCT [48]. Elles vont permettre d’observer les mouvements provoqués par la respiration sur toutes les structures à l’intérieur du thorax.
- Gestion du mouvement respiratoire : plusieurs méthodes permettent de prendre en compte le mouvement respiratoire lors d’un traitement du cancer du poumon. Nous ne nous intéresserons ici qu’à deux méthodes : le « mid-Ventilation (midV) » et le « mid-position(midP) ». Dans le midV, on crée à partir de la 4DCT, une image de la

tumeur qui représente au mieux sa position moyenne pondérée en fonction du temps. Cette méthode se base sur des recherches qui ont démontré que l'on peut atteindre une distribution de dose adéquate en utilisant la zone d'ombre du faisceau pour irradier la tumeur à sa position moyenne. Cela reste vrai même si la totalité de la tumeur n'est pas constamment dans la zone recevant la dose la plus élevée [49]. Cette méthode pourrait donc permettre de diminuer d'environ 20% le volume cible prévu pour des tumeurs de moins de 4 cm en comparaison avec l'utilisation d'un CT en respiration libre [49]. Le midP est une amélioration de cette dernière méthode. Le concept est de prendre en considération la durée passée dans chaque phase de la respiration et de se libérer du mouvement d'hystérésis. En d'autres termes, cela signifie que les déplacements de la tumeur ne sont pas toujours parfaitement symétriques entre la phase d'inspiration et la phase d'expiration. À la différence du midV qui consiste à sélectionner l'une des phases existantes de la 4DCT, le midP crée artificiellement un nouveau CT représentant de manière plus précise la position moyenne choisie dans le midV [49]. C'est ce CT-midP qui sera utilisé pour la planification de traitement dans ce travail. En plus de gérer le mouvement respiratoire, la 4DCT est capable de diminuer les distorsions indésirables qui peuvent être présentes dans la 3DCT [50].

Après la simulation vient l'étape de la vérification et de la validation des nouveaux contours par le médecin. Dans le cas particulier de notre travail, contourner manuellement sur l'entièreté des 10 phases de la 4DCT peut devenir coûteux en temps, voire entraîner davantage d'erreurs. Un contournage automatique peut s'avérer bénéfique dans ce cas. Parfois on utilise le midP-CT, qui illustre l'étendue complète du mouvement de la cible. Cependant, la précision du contournage sur ce CT est sujette à discussion. Des études suggèrent qu'il peut y avoir des risques de surestimation ou de sous-estimation du volume de la tumeur pulmonaire avec ce CT [48]. Une fois les contours vérifiés et validés sur les images du jour du patient, les nouveaux volumes contournés peuvent être finalement utilisés pour préparer un plan de traitement spécifique à l'anatomie du jour du patient (Plan adapté). Ce plan adapté est réalisé en plusieurs étapes par le physicien médical :

- Mapping de densité électronique : il s'agit d'aligner l'image du jour et l'image de référence en utilisant un recalage déformable. Le champ de déformation obtenu à partir de ce processus est ensuite appliqué aux contours initiaux pour les déformer afin qu'ils correspondent à l'image du jour.
- La replanification du plan de traitement adaptatif : elle se déroule de manière similaire à ce qui a été décrit dans le chapitre 2. Dans le contexte du traitement adaptatif, l'avantage réside dans le fait que certains TPS offrent des solutions plus rapides pour la planification des plans adaptatifs. Cet outil conserve les paramètres utilisés pour la planification du plan de base, permettant ainsi de passer directement à l'étape d'optimisation. Comme mentionné dans l'introduction de ce travail, certains équipements (Ethos, par exemple) utilisent l'intelligence artificielle pour générer automatiquement les contours sur les images du jour du patient.
- Validation et dose cumulée : le médecin et le physicien médical valident tous les deux

le plan adaptatif en vérifiant une couverture adéquate de la cible ainsi que le respect des contraintes de dose dans les OARs. La dose peut ensuite être cumulée pour créer une distribution de dose qui reflète de manière précise la situation réelle. Ce processus d'accumulation de dose implique la déformation de la dose du plan adapté sur l'image de planification initiale à l'aide du DIR. Cette étape est particulière à notre travail (voir plus dans la section 4.2.2.3)

Finalement la fraction du jour du patient peut être administrée.

3.2 Protonthérapie adaptative

À ce stade, il est très compréhensible que l'utilisation d'un plan unique calculé sur une image acquise quelque temps avant le traitement est insuffisante pour refléter de manière précise la dose quotidienne délivrée au patient. Cette contrainte est particulièrement significative pour les protons car l'exactitude de la radiothérapie protonique est étroitement liée à la précision de la localisation des pics de Bragg. Toute modification de la densité dans la direction du faisceau a le potentiel de compromettre la distribution de dose [9]. Dans cette situation, il est probable que les variations anatomiques du patient constituent la principale source d'erreurs sur la portée.

En raison de la complexité des opérations et du flux de travail laborieux ainsi que du déficit en automatisation, l'OAPT n'est pas encore réalisable en routine clinique. Actuellement, l'adaptation de la protonthérapie se fait hors ligne. En générale, des protocoles sont mis en place pour effectuer des vérifications régulières sur les CTs répétés (souvent de manière hebdomadaire) des zones cibles. Ces scans sont utilisés pour recalculer la dose afin de déterminer si le plan de traitement reste valide. Si ce n'est pas le cas, les CTs initiaux sont réutilisés pour procéder à une replanification. Pour pouvoir bénéficier pleinement du processus de APT, il serait judicieux d'adapter le plan quotidien du patient en temps réel. Les recherches en protonthérapie ne cessent donc de croître pour assurer dans le futur, une mise en service clinique d'un système de protonthérapie qui s'adapte quotidiennement et en temps réel au changement anatomique et/ou physiologique du patient subissant un traitement de protonthérapie [51]. Le workflow pour une OAPT est similaire que celui adopté dans chaque unité de radiothérapie tel que décrit dans le chapitre 2. Il en va de même pour le processus en ligne tel que décrit dans la section précédente.

3.2.1 Système d'imagerie pour un traitement de protonthérapie adaptative en ligne

À titre de rappel, les systèmes couramment utilisés pour acquérir des images 3D du patient lors d'une radiothérapie conventionnelle ou d'une radiothérapie adaptative en ligne sont le CT et le CBCT.

Les CTs sont également présents dans les systèmes de protonthérapie utilisés pour la routine clinique et permettent une mesure plus précise de la portée des protons sur le patient. Il

est également envisageable de l'utiliser dans le contexte d'un traitement de protonthérapie adaptative. Cependant, une problématique survient lorsqu'il est nécessaire d'effectuer des acquisitions fréquentes, voire quotidiennes, de CT. Certains centres utilisent néanmoins un scanner en salle pour les traitements adaptatifs en protonthérapie, bien qu'ils ne soient pas nombreux.

Nous comprenons désormais que, pour optimiser le flux de travail en OAPT, tout comme en OART, il est essentiel que l'image du jour soit acquise lorsque le patient est en position de traitement. Cela permet de prendre en considération non seulement les variations anatomiques, mais aussi les désalignements quotidiens, réduisant ainsi la nécessité de prendre en compte les incertitudes de configuration dans le processus de planification.

De la même manière que l'on trouve actuellement des CBCT dans les salles de traitement de l'OART, il serait également souhaitable de les utiliser pour une adaptation quotidienne en protonthérapie. Cependant, le problème avec ce système réside dans sa production d'images de faible qualité et les défis associés à la conversion des niveaux de gris en pouvoir d'arrêt lors du calcul des doses de protons. Des approches prometteuses visant à corriger l'intensité des images CBCT et à réduire les artefacts d'acquisition ont été développées récemment. Ces approches incluent la déformation du CT de planification et l'utilisation d'algorithmes alternatifs, tels que ceux basés sur l'apprentissage automatique. Cependant, bien que de nombreuses recherches soient entreprises dans cette direction, à notre connaissance, l'extraction d'informations précises sur le pouvoir d'arrêt à partir du CBCT avec le même niveau de précision que les images CT diagnostiques est encore à un stade de recherche. Ces défis, ainsi que le champ de vision limité du CBCT, restreignent ses avantages pour le processus d'APT.

3.2.2 Facteurs Chronophages dans le Processus d'Adaptation en Ligne de la Protonthérapie

Le flux de travail clinique en OAPT pourrait être perçu de manière générale comme celui de l'OART. Cependant, contrairement à l'OART, l'étape de la ré-optimisation des plans quotidiens est basé sur une optimisation robuste. Pour rappel, cette stratégie tente de prendre en compte toutes les incertitudes possibles liées au traitement. Ensuite, elle combine différents scénarios pour créer un plan de traitement optimal qui peut gérer ces incertitudes. Par conséquent, on se retrouve parfois avec une multitude de scénarios envisageables. Dans le cadre de ce travail, nous avons remarqué que si nous utilisons une marge de 5mm pour prendre en compte les erreurs de positionnement, les erreurs sur la portée des protons à 3%, trois phases du mouvement respiratoire (fin d'inspiration, fin d'inhalation et midV), on se retrouve avec 112 scénarios différents. L'évaluation de l'ensemble de ces scénarios prend beaucoup de temps. Dans une étude menée par *E. Sterpin et al* [52], il a été démontré que les erreurs systématiques géométriques dues à la respiration et les erreurs physiques provenant d'une surestimation ou d'une sous-estimation de l'image augmentent la complexité du problème d'optimisation robuste. De plus, une évaluation incorrecte de la profondeur de

pénétration des protons lors d'un balayage en dix phases augmentait ce niveau de complexité. En prenant en compte tous ces éléments, on se retrouve déjà avec 1470 scénarios distincts et par conséquent prend beaucoup de temps à calculer et à simuler. Ceci peut constituer un élément chronophage dans cette stratégie OAPT. L'optimisation robuste n'est pas le seul facteur qui fait que cette stratégie soit coûteuse en temps. Une fois qu'un plan optimal est trouvé et validé par le médecin et le physicien, la suite du traitement devrait être similaire à celle de l'OART. Cependant, en plus du coût en temps, divers autres facteurs font que cette solution n'est pas encore applicable en clinique.

4 Matériels et Méthodes

Dans cette section, nous examinerons les outils employés dans la planification des traitements pour les deux modalités de radiothérapie au centre de notre étude. Ensuite, nous aborderons la méthodologie employée pour obtenir les résultats qui serviront de base à la comparaison du potentiel clinique des deux stratégies.

4.1 Matériels

4.1.1 Logiciel de planification du traitement : RayStation

RayStation v.12B a été utilisé dans ce travail pour créer tous les plans de traitement. Pour rappel, ce logiciel occupe une place très importante en routine clinique bien que notre version soit consacrée uniquement à la recherche. Il permet entre autres, de bien disposer nos faisceaux de manière à atteindre la cible, de choisir à quelle énergie nous souhaitons délivrer nos faisceaux de photons/protons et de créer des plans adaptatifs. Ci-dessous on peut voir à quoi cela ressemble lorsqu'on ouvre un patient dans RayStation.

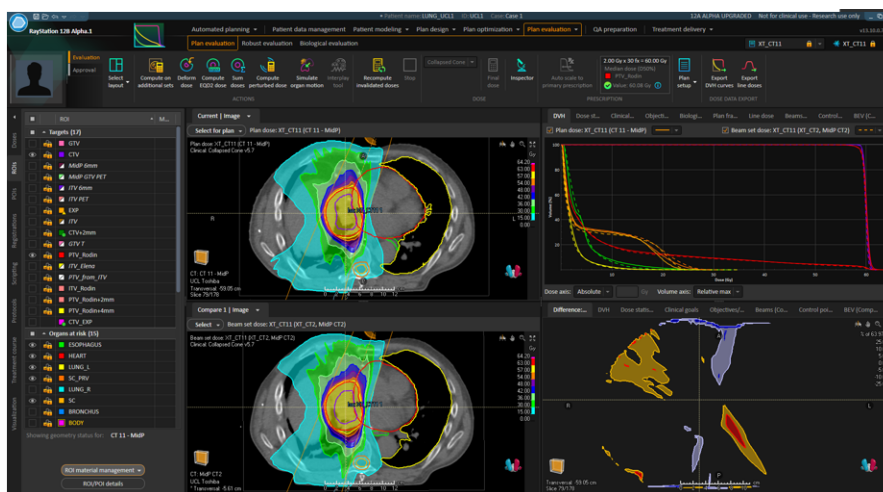


FIGURE 4.1 – Affichage réel de la RayStation avec différentes dispositions possibles. On peut notamment voir sur la colonne de gauche, les différentes structures (Cibles et les OARs). Sur la colonne du milieu, deux plans qu'on souhaite comparer (plan de référence midPCT1 avec dose planifiée, premier CT répété midPCT2). Sur la colonne de droite, on note leurs différences, en termes de DVH pour chaque OAR et les volumes cibles qui ont été dessinés, mais également la différence de distribution de la dose.

Parmi les outils disponibles dans ce logiciel pour nous aider dans notre planification, on trouve ici, étape par étape, ceux qui ont servi dans ce travail :

- « **Patient data management** » : ici on importe le patient qu'on souhaite planifier grâce à la fonction « Import new patient ». En faisant cela, on a accès à toutes les informations de ces patients, notamment l'ensemble des images du patient. Cela consiste à étalonner les scanners CT en fonction de la machine de traitement, afin d'assurer la concordance entre les unités de Hounsfield (HU) et les densités des tissus.
- « **Patient modeling** » : dans cette étape, nous élaborons notre plan de traitement en utilisant une représentation en 3D de l'anatomie du patient, ce qui nous permet d'effectuer une première vérification. Cela comprend la vérification de la localisation de la cible et des OARs, ainsi que la définition de leurs contours. Nous sélectionnons également le scanner CT approprié pour la planification. L'outil « New ROI geometry » dans cette section nous permet de réaliser diverses opérations mathématiques, telles que la création de nouveaux volumes, la modification et la combinaison de volumes existants.
- « **Plan optimisation** » : cette étape est au cœur de la procédure. C'est ici que les paramètres du faisceau sont fixés ainsi que les objectifs cliniques, les objectifs d'optimisation et tous les paramètres nécessaires pour le calcul de dose.

Lorsqu'une optimisation est réalisée, nous avons deux possibilités d'analyser le plan obtenu. Une première option consiste à examiner de manière visuelle les courbes d'isodose, ce qui permet d'identifier les zones de surdosage ou de sous-dosage, d'analyser quels organes sont les plus exposés à la radiation et d'ajuster le plan en fonction de ces observations. La deuxième possibilité consiste à consulter la DVH. Celle-ci illustre la proportion du volume recevant une dose spécifique pour chaque ROI que nous avons défini. Sur la figure 4.2 ci-dessous, on peut voir la DVH d'un plan de traitement du cancer du poumon.

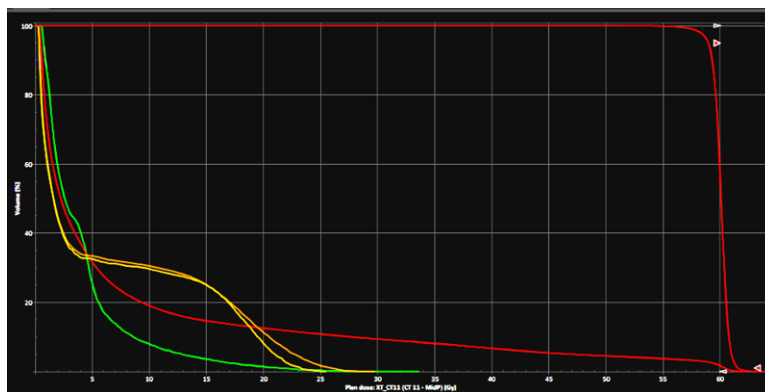


FIGURE 4.2 – DVH cumulatif pour l'évaluation d'un plan de traitement du poumon. PTV(Rouge à droite), Cœur (rouge à gauche), moelle épinière(jaune) et œsophage(vert).

Sur ce graphique, nous pouvons voir comment la dose varie selon le volume occupé par la tumeur et les trois OARs. Ce volume est exprimé en pourcentage par rapport au volume total du ROI, soit en cm^3 et la dose en Gray ou en pourcentage. Par exemple, si on regarde l'évolution de la courbe de l'œsophage au point (15Gy,5%), cela signifie que 5% du volume de

l'œsophage reçoit au moins 15Gy. Ainsi, sur un DVH on peut directement avoir deux types d'informations dosimétriques. Soit la dose reçue par un certain volume fixé (D_x) ou encore un certain volume d'intérêt qui reçoit une dose supérieure ou égale à un seuil fixé V_y).

Enfin il faut vérifier si les objectifs cliniques, tels qu'établis par le médecin, ont été correctement atteints. Cette étape est essentielle pour valider le plan de traitement. RayStation propose plusieurs types de contraintes visant à orienter l'optimisation, chacune d'entre elles s'appliquant à une région d'intérêt déterminée par l'utilisateur. Le tableau 7.2 en annexe reprend un ensemble de contraintes répertoriées utilisé dans ce travail et le tableau 7.1 fournit les objectifs cliniques spécifiques pour le cancer du poumon. Elles ont été fournies par les cliniciens de la Clinique Universitaire Saint-Luc de Bruxelles.

- o « **Min/Max dose** » : cela permet de définir la valeur minimale/maximale de la dose reçue par le volume, de telle sorte que tous les voxels à l'intérieur du volume doivent avoir une dose supérieure/inférieure à cette valeur.

- o « **Mean dose** » : cette contrainte fixe un seuil pour la valeur de la dose moyenne reçue par le volume, ce seuil pouvant être soit inférieur, soit supérieur à la valeur de référence.

- o « **Uniforme dose** » : cette contrainte oblige le système à administrer une dose uniforme à l'ensemble du volume, avec la valeur de dose choisie par l'utilisateur.

- o « **Dose fall-off** » : cette contrainte impose un gradient de dose minimal entre deux valeurs, A et B, sur une distance spécifique à l'intérieur du volume. Par exemple, sur le Body, nous demanderons que le gradient de dose passe de la dose prescrite (60Gy) à environ la moitié de celle-ci sur une distance de 1,25cm.

- o « **Min/Max DVH** » : cette contrainte porte sur la valeur D_x ou la valeur V_y . Par exemple, lorsque l'on spécifie "au moins 95% du PTV recevant 60 Gy", cela signifie que la valeur V_{60} doit être supérieure à 95% du volume du PTV.

- o « **Min/Max EUD** » : EUD (Equivalence Uniforme Dose) permet de représenter l'ensemble de la courbe de DVH en une seule valeur. Elle représente la dose théorique uniforme qui, si elle était administrée, provoquerait les mêmes dommages cellulaires dans le ROI que la distribution réelle de dose, qui peut être non uniforme [53].

La formule mathématique de EUD est donnée comme suit :

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_i D_i^A \right)^{\frac{1}{A}} \quad (4.1)$$

N est le nombre de voxels du volume et D_i est la dose du i^{ie} voxel. Le grand avantage des contraintes de dose basées sur l'EUD est que, contrairement aux contraintes de type "Min/Max dose" ou "Min/Max DVH" qui ne contraignent qu'un seul point de la courbe, sans s'occuper du reste, celles-ci agissent sur l'ensemble de la courbe DVH. Le paramètre A

permet d'accorder plus d'importance aux basses doses ou aux hautes doses. Ainsi, choisir un paramètre A de 1 consiste à contrôler simplement la moyenne arithmétique de la dose reçue par le volume, alors que choisir un A plus élevé revient à « pousser » sur la courbe pour diminuer en priorité les doses élevées.

4.1.2 Algorithme de calcul de dose

4.1.2.1 Collapsed Cone Convolution

Lors de la phase de planification du traitement, il est crucial d'évaluer la dose absorbée par les tissus lors de l'irradiation par un faisceau de photons. Le TPS propose plusieurs algorithmes pour réaliser ce calcul et dans cette étude, nous avons opté pour l'utilisation du « Collapsed Cone Convolution » v5.2 en raison de sa précision cliniquement acceptable en milieu hétérogène et sa rapidité pour une utilisation clinique. Afin d'appréhender plus clairement le fonctionnement de cet algorithme, nous allons définir deux concepts clés : le TERMA (Total Energy Released per unit Mass) et le kernel. Le TERMA est la quantité d'énergie libérée en chaque point du milieu. Il est calculé à partir de la fluence énergétique des photons et du coefficient d'atténuation de masse selon l'équation suivante [54] :

$$T(\mathbf{r}) = \int \frac{\mu(\mathbf{r}, E)}{\rho_m(\mathbf{r})} \Psi(\mathbf{r}, E) dE \quad (4.2)$$

Pour obtenir la distribution de dose déposée en tout point $\mathbf{r}$ d'un volume $\mathbf{V}$ considéré, on fait la convolution du TERMA avec le kernel. Le kernel est utilisé pour représenter comment un photon d'une énergie spécifique se propage et dépose sa dose dans la matière. Si on travaille avec un faisceau monoénergétique, cette dose se calcule comme suit [55] :

$$D(\mathbf{r}) = \int \int \int_{\mathbf{V}} T(\mathbf{s}) h(\mathbf{r} - \mathbf{s}) d^3s dE \quad (4.3)$$

Avec h le kernel et $\mathbf{s}$ le centre de chaque kernel. Cette équation peut devenir encore plus complexe si on utilise des faisceaux polyénergétiques ou encore si on prend en considération les hétérogénéités du milieu. Pour pallier aux problèmes d'hétérogénéité, on ajuste l'échelle du kernel en utilisant la distance radiologique au lieu de la distance réelle parcourue par le faisceau. Pour réduire cette complexité, on suppose que si un voxel possède son propre Terma, l'énergie sera dirigée dans diverses directions à l'aide d'un cône, à partir d'un point central où le Terma a été initialement calculé, et que l'intégralité de l'énergie se déplaçant dans le cône subit une atténuation et est distribuée selon une loi exponentielle le long de l'axe du cône : c'est le principe du CCC figure 4.3.

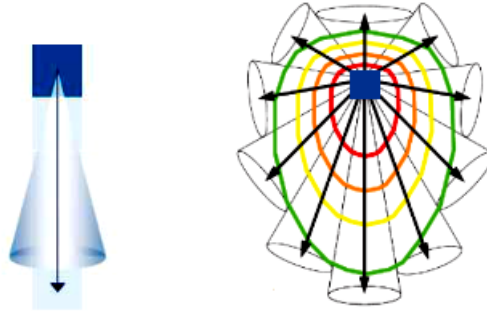


FIGURE 4.3 – Principe du CCC. Gauche : Le voxel marqué en bleu émet un cône d’énergie, et la dose n’est déposée que dans les voxels qui se trouvent sur l’axe de ce cône. Droite : sa discrétisation en un nombre fini de cônes [55]

Grâce à cette hypothèse, la dose peut être répartie simultanément le long d’un ensemble de lignes discrètes qui émergent de chaque point TERMA, et le TERMA est accumulé progressivement à mesure que l’on avance dans la direction considérée. Et c’est grâce à cette simultanéité que cet algorithme doit ses performances en termes de temps de calcul [56]. Néanmoins, elle reste moins précise que le Monte Carlo et donne des imprécisions à proximité des jonctions de matériaux de densités très différentes.

4.1.2.2 Monte Carlo

En protonthérapie, les algorithmes de type PBS sont souvent utilisés pour le calcul de la dose en raison de leur rapidité de calcul. Néanmoins, leur précision est limitée du fait que la densité du faisceau mince ne varie que dans une seule direction dans l’eau. De plus, ces algorithmes rencontrent d’autres difficultés dues aux approximations faites pour contourner certains phénomènes physiques. Par exemple, ils ne prennent pas en compte de manière précise les diffusions élastiques multiples de Coulomb dans les milieux hétérogènes, les interactions inélastiques et les réactions nucléaires que subissent les protons [57]. Ces approximations peuvent affecter la précision des calculs de dose.

Le Monte Carlo est reconnu pour sa grande précision et fournit une bonne estimation de la distribution de la dose à l’intérieur du patient. Cependant, il reste très coûteux en temps. En principe, la simulation commence avec une particule et simule chaque interaction qu’elle subira à l’intérieur de la géométrie du patient. Il existe plusieurs types d’interactions pour les protons, comme les interactions électromagnétiques ou nucléaires. Tout est donc simulé par cette particule, et une fois la simulation terminée, le même processus est exécuté par de nombreuses autres particules. Dans ce travail, l’algorithme Monte carlo est utilisé pour le calcul de dose des plans IMPT, et comme le processus se passe dans une boîte noire, lors de la planification IMPT, on lui attribue deux paramètres : le nombre d’ions par spot, fixé à 5000, et l’incertitude du calcul de la dose, fixée à 1%. Le nombre d’ions par spot correspond à la quantité de protons que l’on souhaite délivrer sur chaque spot. À noter que chaque spot ici représente une petite région à l’intérieur de la tumeur.

4.2 Méthodes

4.2.1 Base de données des patients

Pour ce travail, nous disposons d'une base de données de 14 patients ayant suivi un traitement de radiothérapie conventionnelle pour des cancers du poumon au sein de la Clinique Universitaire Saint-Luc à Bruxelles. À l'exception de deux patients, tous les autres présentent une atteinte ganglionnaire. La taille des tumeurs varie entre 79 et 433 cm^3 avec des amplitudes de mouvement allant de 1,1 à 11,1 mm. La table 7.2 et 7.3 montre tous les détails pour chaque patient. Pour chaque patient, nous disposons des images du scanner de planification (pCT), d'un premier scanner répété que nous appelons rCT2 et d'un second scan répété que nous appelons rCT3. Le rCT2 a été acquis 2 semaines après le début du traitement de radiothérapie et le rCT3 4 semaines après le début du traitement de radiothérapie. Le Patient 9 fait l'exception de la liste avec un seul CT répété (rCT2). Nous disposons également des plans de protonthérapie, réalisés avec la technique IMPT sur tous les CTs Scans et qui seront utiles pour la comparaison avec les plans que nous avons réalisés dans ce travail avec la technique VMAT.

4.2.2 Création des plans de traitement photons adaptés dans RayStation

La création d'un plan de traitement dans un TPS comme dit précédemment, demande de spécifier au logiciel un certain nombre de paramètres ; lesquels sont repris dans le tableau 4.1.

CT de planification	CT 11 - midP/midP-CT2/midP-CT3
Position de traitement	Head First Supine
Modalité de traitement	Photons
Technique de traitement	VMAT
Machine de traitement	Halcyon
Dose prescrite	60 Gy
Nombre de fractions	30
Type de prescription	Dose médiane au PTV

TABLE 4.1 – Paramètres à définir dans RayStation lors de la création d'un plan de traitement.

Pour un traitement de poumon, une dose totale de 60 Gy sera administrée, avec une dose par fraction de 2 Gy. Ensuite, deux arcs de faisceaux sont créés et correctement orientés pour assurer une couverture adéquate du volume cible. Le premier faisceau se déplace de $\pm 20^\circ$ à $\pm 180^\circ$ dans le sens antihoraire, tandis que le second se déplace dans le sens horaire et un angle de collimateur de 30° entre les deux. Cet angle est utilisé pour aligner les lames le long du bord interne de la projection de la cible. Cela permet d'éviter une variation de position trop grande entre les lames adjacentes du MLC, ce qui entraînerait un plan plus

modulé. Ce qui veut dire qu'on peut maintenir une distribution de dose uniforme en évitant une modulation excessive du plan de traitement.

4.2.2.1 Volumes d'intérêt

Pour une planification en photons, le volume cible est le PTV. Les CTs mis à notre disposition ne possédaient pas ce volume dans les contours disponibles. Il était donc question de créer ce volume avant de l'utiliser pour la planification. Comme mentionné précédemment, le PTV intègre une marge de sécurité pour prendre en compte les incertitudes de positionnement du patient ainsi que les incertitudes mécaniques propres à la machine. Il est également possible de construire ce PTV en tenant compte du mouvement respiratoire. Pour ce faire, on commence par construire l'ITV, qui représente l'union de tous les CTV, auxquels sont ajoutées les différentes phases du mouvement respiratoire. Finalement, le PTV est construit sur base de cet ITV en utilisant les marges de sécurité qui ont été calculées en utilisant la recette de Van Herk [58]. Cette recette résume les différentes incertitudes rencontrées au cours du traitement en deux composantes : une composante systématique (Σ) et une composante aléatoire (σ). Les erreurs aléatoires se manifestent de manière différente à chaque séance et contribuent au flou de la dose cumulée sur la totalité du traitement. Les erreurs systématiques, quant à elles, sont introduites lors de la préparation du traitement. Pour un patient donné, elles se manifestent de manière identique à chaque séance et conduisent à un déplacement de la distribution de dose cumulée par rapport à la position du PTV. L'équation 4.4 donne la marge de sécurité nécessaire pour délivrer une dose d'au moins 95% de la dose prescrite au CTV pour 90% de la population :

$$M_{PTV} = 2.5\Sigma_{total} + 0.7\sigma_{total} \quad (4.4)$$

Les résultats de ce calcul sont repris dans le tableau 7.3, qui se trouve en annexe de ce document. Dans le cadre de notre analyse, nous avons choisi de nous concentrer uniquement sur les erreurs liées au baseline et les erreurs de configuration lors du calcul pour chaque patient. Pour gérer les erreurs associées aux mouvements respiratoires, nous avons utilisé le CT-midP comme référence pour la planification du traitement. Nous rappelons que le midP-CT englobe toutes les structures internes, y compris la tumeur, dans leur position moyenne exacte, pondérée dans le temps, pendant le mouvement respiratoire. Le PTV construit selon cette méthodologie est désigné comme le PTV clinique. Nous rappelons également que notre étude vise principalement à déterminer les bénéfices potentiels en termes de NTCP que nous pourrions obtenir en traitant nos patients avec l'OAPT plutôt que l'OART, tout en prenant en compte le temps nécessaire pour ce traitement. Comme le processus de l'OAPT nous permet de diminuer les marges ou d'ajuster les paramètres d'optimisation par rapport à un traitement non adaptatif, nous allons évaluer ce gain NTCP en OAPT non seulement sur le plan avec les marges cliniques en OAPT, mais aussi sur les plans avec des marges réduites à 4 et 2mm. Pour rester consistant par rapport à la procédure OAPT, nous avons créé deux plans supplémentaires avec des marges isotropes respectives de 4 mm et 2 mm en photon.

Étant donné que la planification en photon, basée sur le PTV, n'est pas fondée sur la même approche que celle en proton, basée sur l'optimisation robuste, les plans protons disponibles ont été planifiés de manière à être équivalents à une planification en photon. Pour

ce faire, les marges PTV dans chaque direction ont été utilisées comme une erreur de configuration non isotrope, pouvant ainsi être introduite dans les paramètres de l’optimisation robuste. L’astuce consiste à diviser les erreurs de configuration totale en deux parties : placer une première partie dans les paramètres de l’optimisation robuste (5 mm) et utiliser le reste pour créer un CTV étendu. L’erreur sur la plage des protons était de 3%.

4.2.2.2 Optimisation d’un plan de traitement

Pour optimiser un plan de traitement dans RayStation, on commence par fixer un certain nombre de paramètres qui vont l’orienter dans la réalisation de cette optimisation. Le tableau 4.2 reprend les paramètres utilisés pour notre travail.

Optimization tolerance	0
Max number of iterations	100
Iterations before conversion	20

TABLE 4.2 – Paramètres d’optimisation

L’optimiseur de la RayStation avec lequel nous travaillons utilise un critère appelé « tolérance d’optimalité » pour décider si la solution actuelle est suffisamment proche de la meilleure solution possible. Si la différence entre la solution actuelle et la meilleure solution possible est inférieure à cette tolérance, alors l’optimiseur considère qu’il a trouvé la meilleure solution. Dans les paramètres d’optimisation, nous fixons le nombre maximum d’itérations qui vont définir le point d’arrêt de l’optimisation au cas où l’optimiseur n’aurait pas encore signalé qu’une solution optimale est atteinte [59]. Pendant le processus d’optimisation, les valeurs des fonctions objectives et leurs pondérations peuvent être ajustées, ce qui permet de forcer les faisceaux à délivrer la dose souhaitée. Le but, on le rappelle, c’est d’avoir un PTV qui est bien couvert de manière à délivrer une dose efficace sur le CTV et des doses minimales sur les OARs. Les OARs les plus critiques dans ce travail sont le coeur, l’oesophage et les poumons. Ces organes sont directement liés chacun à l’une des trois complications sévères relatives au cancer du poumon, à savoir : la pneumopathie (poumon), la dysphagie (oesophage) et la mortalité (coeur) à deux ans (voir plus détails à la section 4.3.1) .

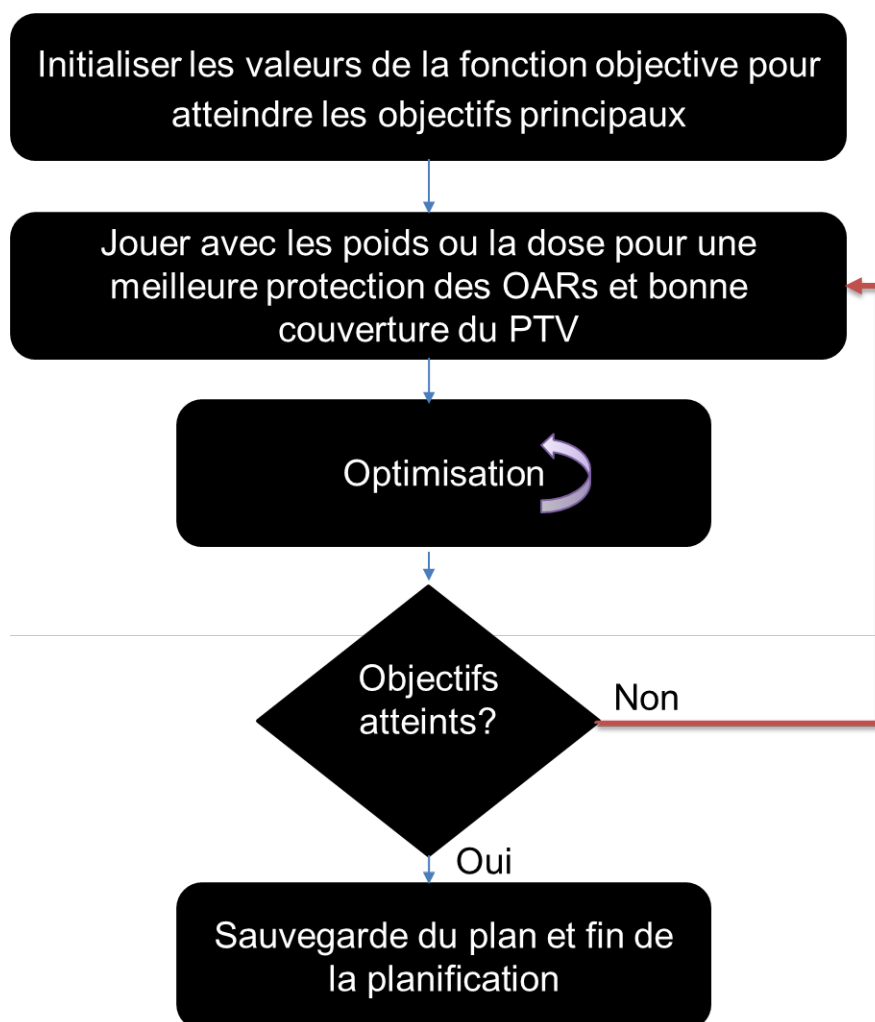


FIGURE 4.4 – Processus d’optimisation lors d’une planification de plan de traitement

Pour réaliser l’optimisation, nous avons commencé par implémenter les contraintes de doses sur le PTV. Par exemple, demander que 95% du volume reçoive la dose prescrite en min DVH, 1% du volume reçoive 104% de la dose prescrite. Ensuite, nous ajoutons les contraintes relatives aux OARs en fonction de leur importance. Les poids ajoutés à chacune de ces contraintes dépendent également de leur importance. Après chaque optimisation, on peut évaluer directement la qualité du plan en regardant les objectifs cliniques. Ces objectifs cliniques renseignent, dans le cas d’une planification robuste optimisé, la qualité du plan nominal. Ainsi, avant que le planificateur ne regarde ce qui se passe dans le « pire cas », il doit s’assurer que les plans sont bons dans le nominal. Il arrive parfois que l’on rencontre des points chauds lors de la planification. Dans ces cas, un moyen de les éliminer est de créer des petits volumes autour de ces points et de demander qu’ils reçoivent 104% de la dose prescrite. Rappelons que notre objectif final est d’évaluer si le NTCP par rapport au temps dans le contexte de l’OAPT est plus élevé que le NTCP obtenu avec les plans de traitement OART. Dans les deux stratégies, nous évaluons les plans d’abord avec les marges cliniques, et avec une réduction des marges de 4mm et 2mm. Au final, 3 plans photons réalisés avec la technique VMAT et 3 plans protons réalisés avec la technique IMPT sont disponibles

pour chaque patient : un plan clinique et 2 plans avec réduction de 4 et 2mm. Pour chaque plan, deux rCTs sont disponibles. Au total, pour l'ensemble des 3 plans (VMAT-clinique adapté, VMAT-4mm adapté et VMAT-2mm adapté), 27rCTs ont été replanifiés également. Les plans IMPT avaient été réalisés au préalable pour un autre travail et ne nécessitaient donc pas une replanification. En fin de compte, les plans non adaptés ont été générés en appliquant le calcul de dose des plans cliniques sur les 27 rCTs. Les objectifs utilisés pour la planification des plans de référence (pCT) étaient les mêmes pour les plans adaptés (rCTs). Cependant le processus d'optimisation de la figure 4.4 reste d'application pour s'assurer une bonne couverture cible et éviter d'éventuels points chauds.

4.2.2.3 Mapping et Accumulation des doses

Afin d'éviter d'autres sources d'erreurs liées aux workflows quotidiens de la OART et de la OAPT, les plans de traitement ont été réalisés dans un environnement hors ligne. Nous voulons simuler un traitement de 30 fractions au total et nous avons à notre disposition, deux 4DCTs répétés. L'objectif est de garantir que toutes les doses de traitement (exprimées en fractions, comme 10fx pour chacune) soient dans le même « frame of reference ». Cela signifie que les images sont alignées de manière à pouvoir additionner correctement les doses. Pour garantir cet objectif, on effectue un mapping des rCTs vers le pCT pour s'assurer que les images sont toutes dans le même « frame of reference » (celui du pCT), puis on réalise une addition de manière à obtenir une représentation correcte de la dose totale administrée sur la région traitée. Le mapping a été réalisé à l'aide de l'algorithme d'enregistrement d'images déformables (DIR) de RayStation, et les doses totales accumulées pour les différents plans : VMAT-Clinique adapté (OART-Clinic), VMAT-4mm adapté (OART-2mm), VMAT-2mm adapté (OART-4mm), IMPT-Clinique non adapté (NA-Clinic), IMPT-Clinique adapté (OAPT-Clinic), IMPT-4mm adapté (OAPT-4mm) et IMPT-2mm adapté (OAPT-2 mm) ont été calculées via la formule suivante 4.6.

$$\text{Dose_Totale}_{pCT} = \sum_{fx=1}^{10} d_{pCT} + \sum_{fx=11}^{20} d_{(rCT1,pCT)} + \sum_{fx=21}^{30} d_{(rCT2,pCT)} \quad (4.5)$$

$$= 10 \cdot d_{pCT} + 10 \cdot d_{(rCT1,pCT)} + 10 \cdot d_{(rCT2,pCT)} \quad (4.6)$$

Avec Dose_Totale_{pCT} qui représente la dose totale accumulée sur les 30 fractions. fx le numéro de la fraction, d_{pCT} la dose fractionnée prévue sur le pCT, $d_{(rCT1,pCT)}$ la dose fractionnée prévue sur le premier CT répété et $d_{(rCT2,pCT)}$ la dose fractionnée sur le second CT répété.

La figure 4.5 montre l'organigramme du mapping et l'accumulation de la dose dans le cadre de ce travail.

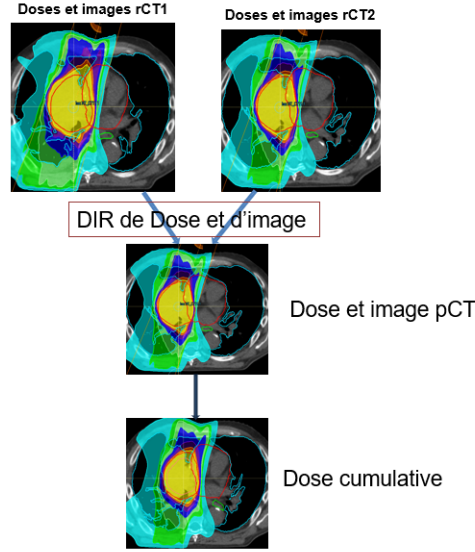


FIGURE 4.5 – Organigramme du mapping. À l’aide du DIR, les doses et les images des rCT1 et rCT2 ont été accumulées sur celles du pCT.

La figure 4.6 illustre la dose totale accumulée sur les 30 fractions pour les différents plans cités précédemment. * correspond au processus de mapping des différents CTs répétés vers le pCT comme représenté sur la figure 4.5

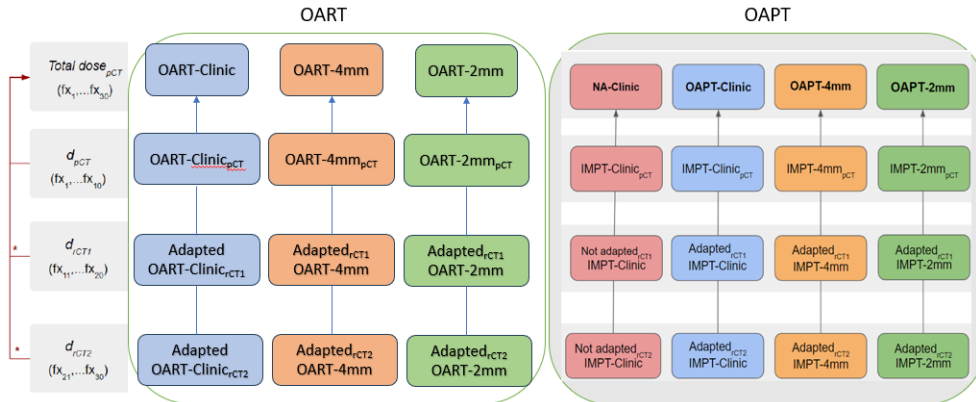


FIGURE 4.6 – Organigramme de l’accumulation des doses. La dose accumulée sur le pCT ($Dose_Totale_{pCT}$) a été calculée par une sommation pondérée de la dose, en tenant compte de 10 fractions pour chacun des CTs : 10 fractions pour le pCT (1 à 10), 10 fractions pour le rCT1(11 à 20) et 10 pour le rCT2 (21 à 30). Adapté de [60]

4.3 Modèles NTCP

Les modèles NTCP que nous allons utiliser dans ce travail nous permettront de prédire les toxicités induites par les stratégies d’adaptation en ligne des traitements de protonthérapie et de radiothérapie conventionnelle. Ces modèles peuvent également être utilisés, dans certains

cas, pour aider à sélectionner le type de traitement le plus adapté pour les patients. Ils visent à simplifier les informations complexes liées à la dose et à l'anatomie en les condensant en une seule mesure de risque. Ils jouent un rôle crucial lorsqu'il s'agit de quantifier les variations de dose entre les photons et les protons en termes de probabilités de complications, que nous pouvons exprimer comme $\Delta NTCP$ [22]. Ainsi, cette approche nous permettra dans ce travail d'évaluer, pour chaque patient particulier, les bénéfices attendus de la protonthérapie adaptative en ligne en comparaison avec la radiothérapie conventionnelle adaptative en ligne.

4.3.1 Modèles NTCP pour les cancers du poumon

Le modèle NTCP utilisé dans le cadre de cette étude a été élaboré dans le protocole national d'indication de la protonthérapie pour le carcinome du poumon des Pays-Bas [22]. Nous allons l'appliquer aux deux complications précoces les plus fréquentes, à savoir la pneumopathie radique et la dysphagie, ainsi qu'à la prédiction de la mortalité à 2 ans après le traitement par OART/OAPT en raison d'une irradiation significative du cœur. Les calculs des toxicités induites par l'irradiation de ces trois organes ont été effectués sur base de la formule suivante :

$$NTCP_x = \frac{1}{1 + e^{-w(u)}}$$

Avec w un facteur qui prend en compte les caractéristiques liées à la tumeur et la dose de radiation aux organes à risque impliqués. u est la variable associée à l'un des trois effets secondaires cités, chacun d'entre eux associé respectivement au poumon, à l'œsophage et au cœur, le facteur w est calculé comme suit :

Pour la pneumopathie de grade ≥ 2 :

$$\begin{aligned} w(\text{Grade} \geq 2 \text{ pneumopathie}) = & -4.12 + 0.138 \times \text{DMP} \\ & - 0.3711 \times (\text{Tabagisme : arrêté}) - 0.478 \times (\text{Tabagisme : actif}) \\ & + 0.8198 \times (\text{Comorbidité pulmonaire}) \\ & + 0.6259 \times (\text{Localisation de la tumeur}) \\ & + 0.5068 \times \text{Age} + 0.47 \times (\text{Chimiothérapie séquentielle}) \end{aligned}$$

Pour la dysphagie de grade ≥ 2 :

$$w(\text{Grade} \geq 2 \text{ Dysphagie}) = -3.634 + 1.496 \times \ln(\text{DME}) - 0.0297 \times (\text{Intervalle start-stop RT})$$

Pour la mortalité à 2 ans :

$$w(2 \text{ année mortalité}) = -1.3409 + 0.0590 \times \sqrt{\text{GTV}} + 0.2635 \times \sqrt{\text{DMC}}$$

DMP = Dose moyenne pulmonaire ; DME = Dose moyenne oesophagienne ; DMC = Dose moyenne au coeur. Le tableau 7.4 en annexe reprend les caractéristiques cliniques des patients prises en compte dans le calcul du w .

4.3.2 Scénarios évalués

Nous prenons en compte dans nos calculs, le scénario simple mais réaliste d'un centre de protonthérapie opérant dans une seule salle avec une capacité quotidienne de traitement de 8 heures. Nous analysons les variations du NTCP ($\Delta NTCP$) dans les scénarios suivants :

- S_{NA} : le scénario sans adaptation, dans lequel aucun des patients ne fait l'objet d'une adaptation et tous subissent le traitement standard sans adaptation avec les marges cliniques. La variable x dans la formule ci-dessous représente la stratégie d'adaptation. Dans le cas de OART, x représente le plan de référence qui est soit OART-Clinic, OART-2mm ou OART-4mm et dans le cas des protons : OAPT-4mm et OAPT-2mm.

$$\Delta NTCP_{S_{NA}} = (\sum_{i=1}^{14} NTCP_{OART_x} - \sum_{i=1}^{14} NTCP_{NA-Clinic})/14$$

- S-idéal : le scénario idéal implique l'adaptation de tous les patients selon différentes stratégies

$$\Delta NTCP_{S_{ideal,OAPT_x}} = (\sum_{i=1}^{14} NTCP_{OART_x} - \sum_{i=1}^{14} NTCP_{OAPT_x})/14$$

- S1,...,6 : un ensemble de six scénarios réalistes, dans lesquels, en raison de l'augmentation du temps par fraction vécue par un sous-ensemble de patients traités par OAPT, les patients restants doivent plutôt recevoir une OART. Les scénarios que nous avons envisagés sur la figure 4.7 montrent que ce temps peut aller de 2 minutes à près de 26 minutes.

$$(4.7) \quad \Delta NTCP_{S_{(i=1,\dots,6),OAPT_x}} = (\underbrace{\sum_{i=1}^{14} NTCP_{OART_x}}_{Reference} - (\underbrace{\sum_{i=1}^{i=j} NTCP_{OART_x}}_{Prime} + \underbrace{\sum_{i=j+1}^{14} NTCP_{OAPT_x}}_{APT}))/14$$

- Référence : le NTCP est calculé en se basant sur les plans photons de référence, qui peuvent être soit OART-clinic, OART-2mm ou OART-4mm.
- Prime : le NTCP est calculé en se basant sur les plans photons des patients qui, après adaptation en ligne de la protonthérapie, ont été recalés pour un traitement OART.
- APT : le NTCP est évalué en se basant sur les plans protons adaptés en ligne.

Dans chacun des scénarios S1 à S6, les patients choisis pour recevoir OART au lieu de OAPT étaient ceux présentant un $\Delta NTCP_{total}$ faible. Ce $\Delta NTCP_{total}$ représente la probabilité de développer au moins un des trois effets secondaires.

$$\Delta NTCP_{total} = NTCP_{OART} - NTCP_{OAPT-Clinic} \quad (4.8)$$

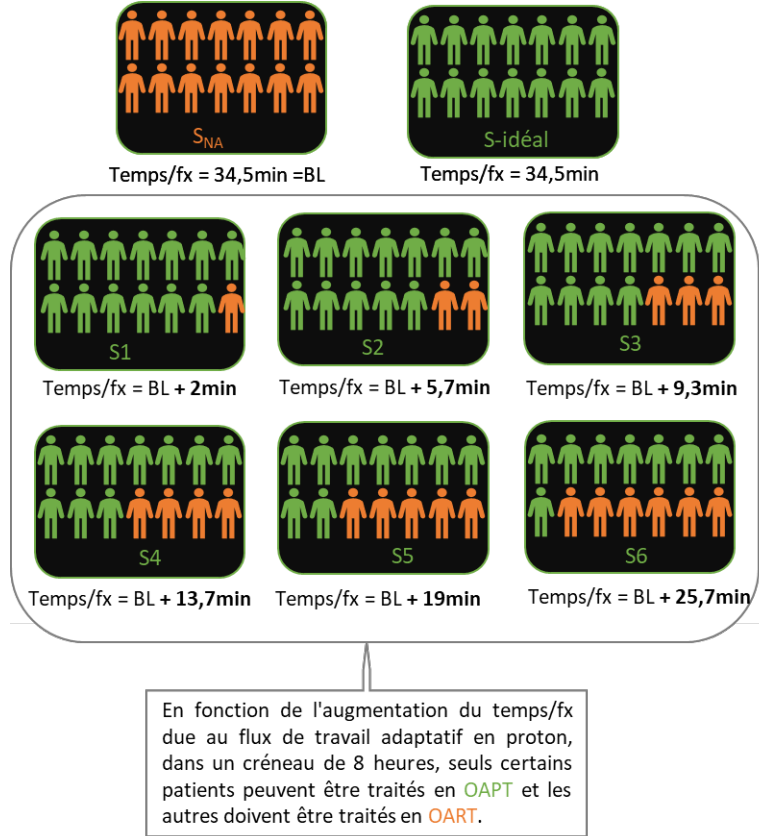


FIGURE 4.7 – Synthèse des différents scénarios utilisés pour le calcul du $\Delta NTCP$. BL = Baseline, fx = fraction

Dans cette configuration, nous prévoyons une salle de protonthérapie opérationnelle pendant 8 heures par jour. Tous nos 14 patients sont planifiés pour recevoir leurs fractions quotidiennes pendant le nombre de semaines prévu par le protocole, ce qui équivaut en moyenne à un temps par fraction de 34,5 minutes (8 heures = 480 minutes / 14 patients). Dans le scénario où ils sont traités sans adaptation, le temps par fraction pour chacun est donc de 34,5 minutes, mais cela n'est pas notre objectif. Nous souhaiterions que tous nos patients puissent bénéficier de l'OAPT, et que le temps par fraction pour chacun ne dépasse pas les 34,5 minutes (scénario idéal).

Cependant, dans la réalité, cela est difficilement réalisable, voire impossible, en raison du coût en temps de la procédure d'adaptation en ligne de la protonthérapie. Nous avons donc envisagé ce scénario réaliste dans lequel, si un patient ne pouvait pas être traité en OAPT et était redirigé vers l'OART pour sa fraction quotidienne, il ne resterait plus que 13

patients à traiter en OAPT. La perte de ce premier patient signifierait que l'adaptation en ligne des 13 autres patients aurait duré environ 2 minutes de plus que prévu. Si le processus d'adaptation en ligne prend environ 5 minutes de plus que prévu, nous perdons 2 patients. En fin de compte, nous constatons que si nous prenons environ 26 minutes supplémentaires dans la procédure OAPT, nous aurons 6 patients qui perdraient leur fraction quotidienne en OAPT et seraient redirigés vers l'OART.

5 Résultats et discussion

5.1 Résultats

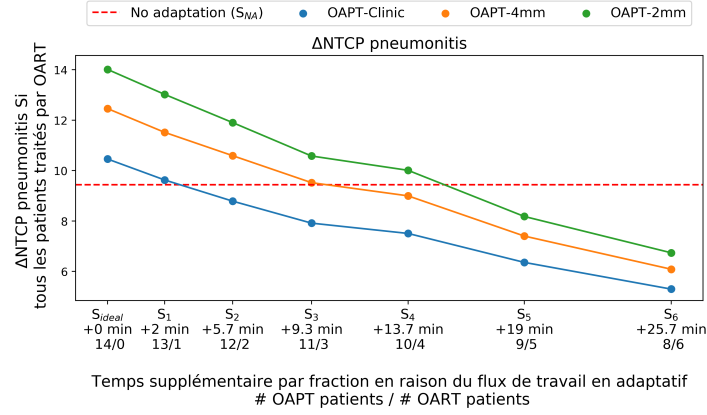
Les résultats que nous présenterons dans la suite de ce document illustrent la comparaison du NTCP issu des deux stratégies de planification de traitement au cours de ce mémoire : l'OAPT et l'OART. Ces résultats seront classés en fonction des trois marges utilisées dans la planification en photon, à savoir les marges cliniques (OART-clinic), les marges isotropes de 4 mm (OART-4mm) et les marges isotropes de 2 mm (OART-2mm). Il est important de souligner que les patients que nous avons décidé d'envoyer vers l'OART plutôt que l'OAPT étaient ceux dont la probabilité de développer au moins l'un des trois effets secondaires était plus faible.

5.1.1 Variation du NTCP moyenne sur les 14 patients obtenue à partir des stratégies OAPT par rapport au OART-clinic

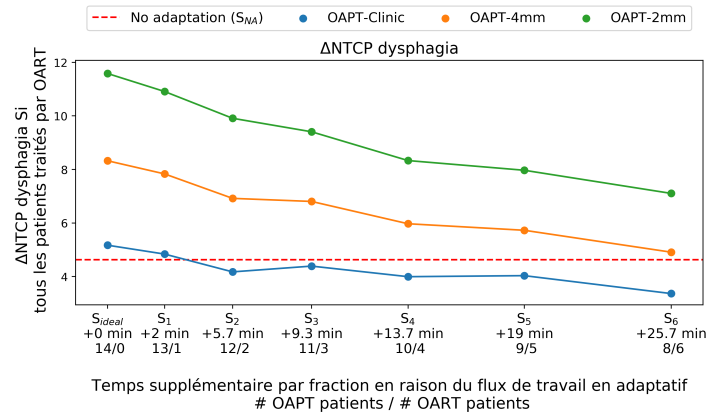
Démarrons nos observations par la ligne pointillée rouge (figures 5.1). Cette ligne représente notre « Baseline » en OAPT, qui correspond à la différence entre nos plans cliniques protons non adaptés et nos plans cliniques photons adaptés. Dans ce premier scénario, on remarque que si nous utilisons les plans protons non adaptés pour traiter les 14 patients au lieu d'utiliser les plans photons adaptés, on gagnerait quand même en termes de NTCP : 9.44% pour la pneumopathie par rapport à l'OART ; 4.62% pour la dysphagie par rapport à l'OART et 4.96% pour la mortalité à 2 ans par rapport à l'OART.

Regardons ensuite dans ces figures la situation idéale (S_{idal}) dans laquelle nos 14 patients peuvent suivre un traitement de protonthérapie adapté en temps réel. Dans cette situation, nous pouvons voir que la moyenne de $\Delta NTCP$ augmente par rapport à la situation précédente. Il faut noter que ce $\Delta NTCP$ change en fonction de la stratégie OAPT utilisée. En examinant l'effet secondaire de la pneumopathie, on constate un avantage de 10,45% en traitant les patients avec la stratégie OAPT par rapport au traitement avec la stratégie OART en utilisant les marges cliniques. On remarque également que même en réduisant les marges de 2 mm ou de 4 mm dans la stratégie de l'OAPT, cet avantage demeure significatif, avec des pourcentages respectifs de 14,01% et 12,46%. Toujours dans le même scénario, nous avons observé quelque chose de semblable pour les effets secondaires dysphagie et mortalité à 2 ans, avec un gain de NTCP respectif allant de 5,17% à 11,58% et de 5,72% à 8,47% par rapport à l'OART.

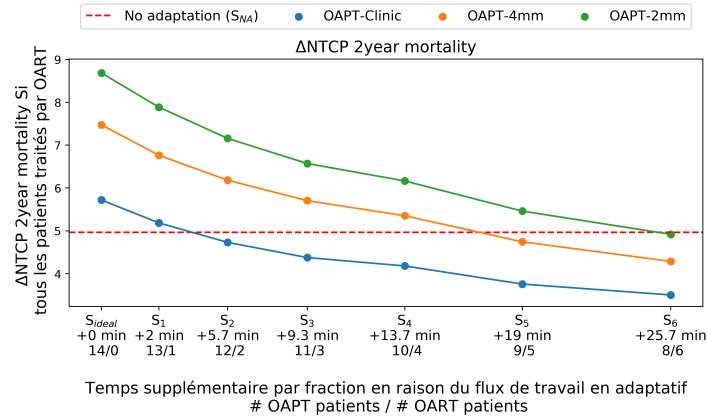
La troisième situation, dans laquelle nous avons imaginé un ensemble de six scénarios réalistes, montre une tendance particulière. Nous pouvons observer qu'au fur et à mesure que le temps d'adaptation en OAPT augmente, le gain NTCP diminue. Sur ces trois premières figures, il est également notable que prolonger une fraction de traitement en OAPT utilisant



(a) Graphique pour ΔNTCP pneumopathie



(b) Graphique pour ΔNTCP dysphagie



(c) Graphique pour ΔNTCP mortalité à 2 ans

FIGURE 5.1 – Graphiques représentant la variation moyenne du NTCP calculée à partir des plans de protonthérapie adaptative en ligne (OAPT) et de radiothérapie adaptative en ligne (OART), pour trois complications : (a) pneumopathie radique de grade ≥ 2 , (b) toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et (C) mortalité à 2 ans. Le plan OART de référence est celui évaluer avec les marges cliniques (OART-clinic)

les marges cliniques (OAPT-clinic) à plus de 2 minutes n’apporte plus grand-chose en termes de bénéfice global de NTCP pour les trois complications (S1). Cependant, lorsque les patients sont traités en OAPT avec les marges réduites, nous pouvons constater que ce bénéfice devient notable. Pour l’effet secondaire dysphagie (5.1b), les patients traités par l’OAPT avec une marge réduite de 2 mm (OAPT-2mm) conservent un bénéfice en termes de NTCP par rapport à s’ils étaient traités en photons, même après une prolongation du temps par fraction de plus de 26 minutes. Avec une réduction de marge de 4 mm (OAPT-4mm), on atteint la limite du gain NTCP OAPT par rapport au OART à partir de 26 minutes. Pour la pneumopathie (5.1a), cette limite survient un peu plus tôt. À partir de la 10^{ime} minutes d’adaptation, le bénéfice global de NTCP OAPT-4mm n’est plus considérable (S3). C’est également le cas après 14 minutes en OAPT-2mm (S4). Il devient donc important, dans ce cas, d’avoir un système capable de faire une adaptation rapide. Pour le taux de mortalité à 2 ans (5.1c), cela se produit après 19 minutes (S5) en OAPT-4mm et 26 minutes (S6) en OAPT-2mm.

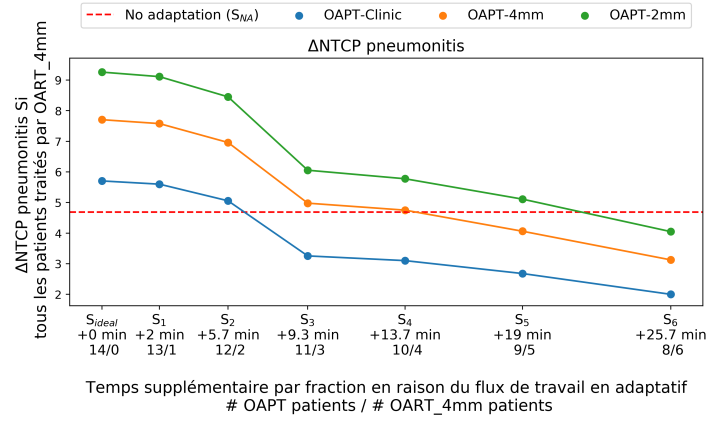
5.1.2 Variation du NTCP moyenne sur les 14 patients obtenue à partir des stratégies OAPT par rapport au OART avec les marges réduites (OART-2mm et 4mm)

Pour modifier le « Baseline » en OAPT, nous avons remplacé les plans photons, qui étaient réalisés avec des marges cliniques utilisés dans la section précédente, par des plans photons réalisés avec des marges réduites à 4 et 2 mm. Le tableau 5.1 reprend les valeurs du NTCP moyen dans cette situation.

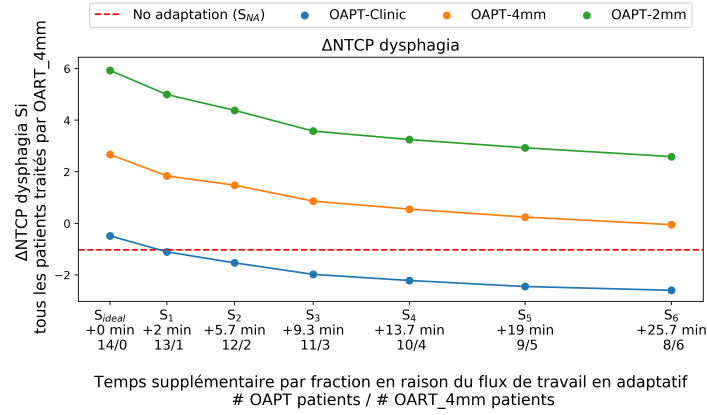
Reduction Marges	Δ NTCP pneumonitis (%)	Δ NTCP dysphagia (%)	Δ NTCP 2-years mortality (%)
2mm	2.14	-4.68	2.08
4mm	4.7	-1.03	3.34

TABLE 5.1 – Situation sans adaptation des figures 5.2 et 5.3, dans laquelle les patients sont traités en OAPT-NA. Les plans photons adaptés ont été réalisés avec des marges réduites (2mm et 4mm).

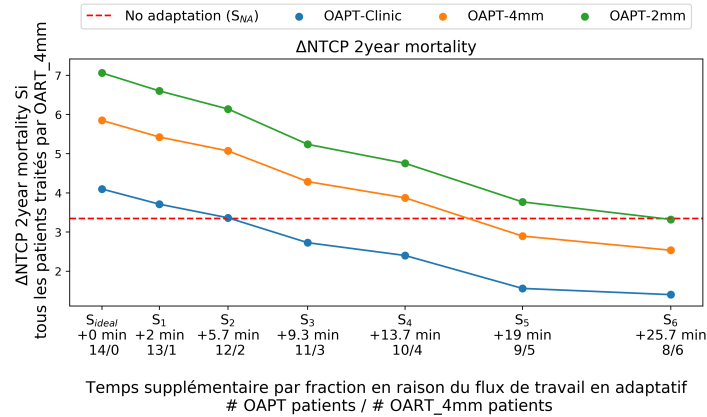
Nous constatons dans un premier temps que pour les effets secondaires pneumopathie et mortalité à 2 ans (figures 5.3 et 5.2, l’OAPT conserve toujours un avantage par rapport à l’OART lorsque cette dernière est planifiée avec des marges réduites de 2 mm et 4 mm. Par exemple, lorsque nous comparons l’OAPT avec l’OART-2mm, nous constatons un avantage de 2,14%, ce qui est déjà inférieur par rapport au cas où nous avons utilisé les marges cliniques (OART-clinic), pour lequel cet avantage était de 9,44%. Cela se traduit par une différence moyenne de 7,3% dans le NTCP entre les deux stratégies. Une tendance similaire est observée pour l’effet secondaire lié à la mortalité à 2 ans, où l’on constate une différence de 2,8% entre le NTCP moyen utilisant l’OART-clinic et celui utilisant l’OART-2mm. La situation intermédiaire dans laquelle une marge isotrope de 4 mm est utilisée présente une faible différence moyenne de NTCP par rapport au cas avec une marge de 2 mm. Les différences respectives sont de 4,75% pour la pneumopathie et de 1,62% pour la mortalité à



(a) Graphique pour Δ NTCP (pneumonitis)

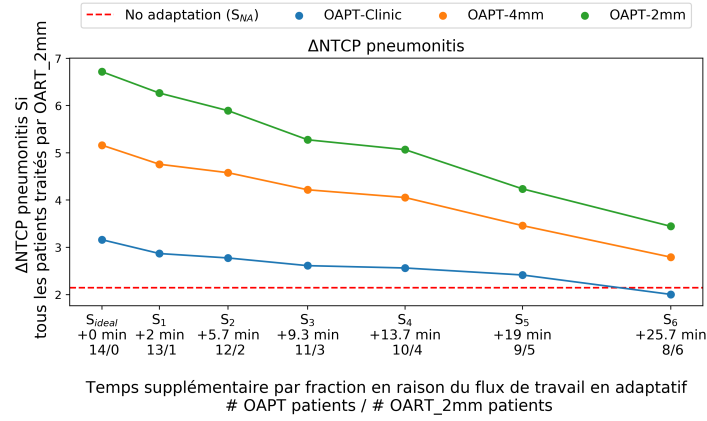


(b) Graphique pour Δ NTCP (dysphagia)

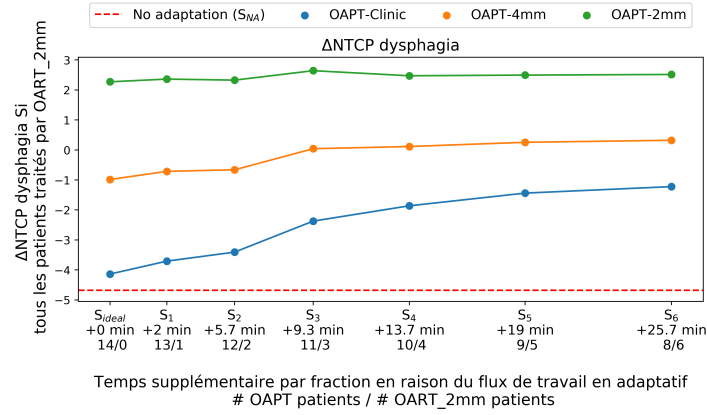


(c) Graphique pour Δ NTCP (2years mortality)

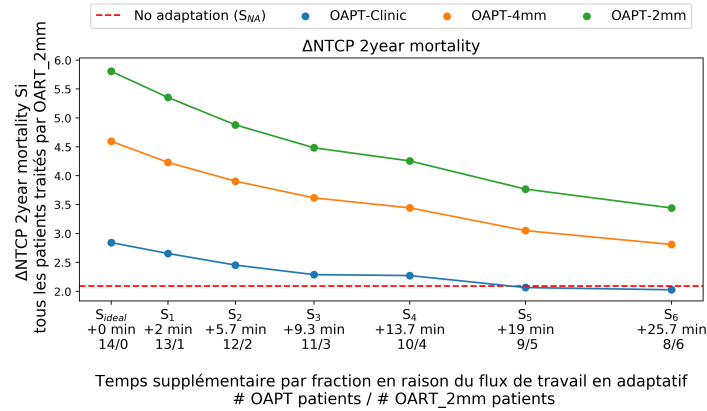
FIGURE 5.2 – Graphiques représentant la variation moyenne du NTCP calculée à partir des plans de protonthérapie adaptative en ligne (OAPT) et de radiothérapie adaptative en ligne (OART), pour trois complications : (a) pneumopathie radique de grade ≥ 2 , (b) toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et (c) mortalité à 2 ans. Le plan OART de référence est celui évalué avec une marge réduite de 4mm (OART-4mm)



(a) Graphique pour $\Delta NTCP$ (pneumonitis)



(b) Graphique pour $\Delta NTCP$ (dysphagia)



(c) Graphique pour $\Delta NTCP$ (2years mortality)

FIGURE 5.3 – Graphiques représentant la variation moyenne du NTCP calculée à partir des plans de protonthérapie adaptative en ligne (OAPT) et de radiothérapie adaptative en ligne (OART), pour trois complications : (a) pneumopathie radique de grade ≥ 2 , (b) toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et (C) mortalité à 2 ans. Le plan OART de référence est celui évaluer avec une marge réduite de 2mm (OART-2mm)

2 ans. Un cas particulier concerne l'effet secondaire de la dysphagie. Dans ce cas, on obtient un NTCP moyen de -4.68% en OAPT par rapport à l'OART-2mm (figure 5.3b). Le fait d'obtenir une valeur négative pour le NTCP moyen entre OAPT et OART signifie que traiter certains patients avec la stratégie OART utilisant une marge isotrope de 2mm serait plus avantageux par rapport à la stratégie OAPT. En utilisant les marges intermédiaires de 4mm, les photons conservent cet avantage sur les protons.

Regardons maintenant ce qui se passe dans le scénario idéal dans lequel les 14 patients devraient suivre systématiquement un traitement OAPT. En utilisant comme référence, les plans OART planifiés avec des marges réduites 4mm, on observe que par rapport au « Baseline », il y a une amélioration du NTCP moyen pour les effets pneumopathie et mortalité à 2 ans. Si nous suivons le S_{ideal} de la figure 5.2a, on peut voir que le NTCP moyen passe de 4.69% (pointillé rouge) à 5.8% (courbe bleue = OAPT-clinic). Ce qui correspond donc à une amélioration de 1.11 % de l'OAPT-clinic par rapport à l'OART-4mm. De même lorsque les marges sont réduites en OAPT, cette amélioration reste significative. En travaillant avec une marge de 4mm en OAPT (OAPT-4mm), on gagne environ 7.9% ce qui reste supérieur à 4.69% (Baseline) et jusqu'à 9.4% avec l'OAPT-2mm. Une tendance similaire est observée à la figure 5.2c pour l'effet secondaire lié à la mortalité à 2 ans. En ce qui concerne l'effet secondaire dysphagie toujours dans le même scénario et avec comme plan de référence de l'OART-4mm 5.2b, il est notable qu'en moyenne lorsqu'on réduit les marges en OART, l'OAPT-clinic perd son avantage pour certains patients par rapport à l'OART, mais cette perte est vite rattrapée si les patients sont traités avec une marge réduite en OAPT. Nous pouvons voir par exemple que en planifiant nos patients avec l'OAPT-4mm ou l'OAPT-2mm, pour cet effet secondaire particulier (dysphagie), les protons gardent un avantage sur les photons avec des taux respectifs de 2.5% et 6.1%.

L'analyse du S_{ideal} dans le cas où la réduction de marge est plus importante en photon (OART-2mm) 5.3, montre que la différence de NTCP dysphagie cesse d'être significative par rapport à l'OAPT-clinic et l'OAPT-4mm. Cette différence reste néanmoins significative pour OAPT-2mm avec un gain de 2.1%. En ce qui concerne les deux autres effets secondaires, la moyenne de NTCP qui varie en fonction de la stratégie de l'OAPT reste avantageuse dans ce scénario par rapport à l'OART-2mm.

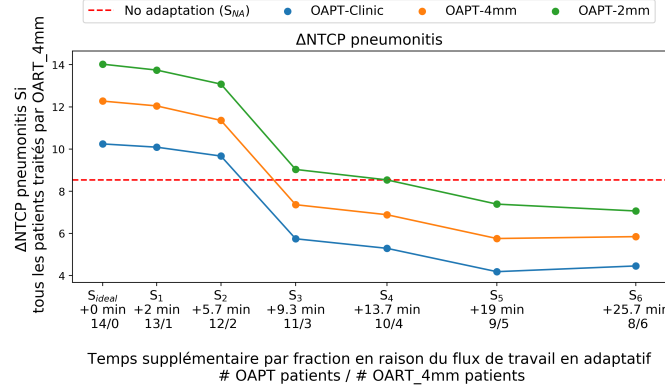
Dans le scénario intermédiaire (S1....S6) de la figure 5.2, nous pouvons observer que pour les trois effets secondaires, le gain NTCP de OAPT par rapport à l'OART diminue au fur et à mesure que la durée par fraction nécessaire pour l'adaptation en protonthérapie augmente. Cette tendance est observée également dans la figure 5.3, pour les effets indésirables pneumopathie et mortalité à 2 ans. Pour l'effet secondaire dysphagie, on remarque plutôt une augmentions du gain NTCP de l'OAPT par rapport à l'OART au fur et à mesure que cette durée requise par fraction pour une adaptation en ligne en protonthérapie augmente. Elle commence à se stabiliser pour la stratégie OAPT-2mm pour une durée par fraction supérieure à 6 minutes (S2, courbe verte). Analysons maintenant les différents scénarios dans le reste des graphiques.

Commençons par la situation où la référence est l'OART-4mm 5.2 : si nous prenons

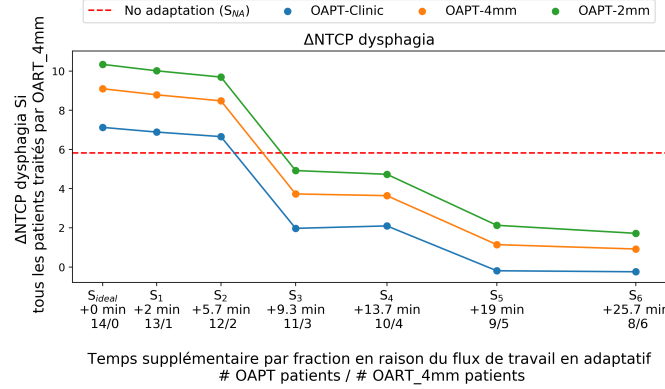
les effets secondaires pneumopathie et mortalité à 2 ans, et que nous supposons que tous les patients sont traités en OAPT avec les marges cliniques (courbe bleue), il est clairement visible qu’avec un temps par fraction supérieur à 6 minutes (S2), l’OAPT n’est plus bénéfique par rapport à l’OART-4mm, en termes de NTCP. En comparaison avec la situation dans laquelle nous avons utilisé les plans OART avec les marges cliniques (OART-clinic), cette perte de bénéfice arrivait plus tôt (après 2 minutes). Dans l’ensemble, nous remarquons que lorsqu’une réduction de marge est appliquée (OAPT-4mm), les valeurs élevées de NTCP moyen pneumopathie peuvent être observées pour des fractions qui prennent environ 14 minutes. Après ce temps, l’OAPT cesse d’être bénéfique par rapport à OART-4mm. Nous pouvons également voir que ce même comportement apparaît lorsqu’il y a une réduction importante (OAPT-2mm) de marge lors d’une protonthérapie adaptative en ligne. Si les patients sont traités avec une réduction de marge importante en photons (OART-2mm), nous observons que le bénéfice NTCP moyen par rapport au OART-2mm est conservé pour des fractions plus longues. C’est seulement après 26 minutes d’adaptation que les protons planifiés avec une marge clinique (OAPT-clinic) commencent à devenir moins avantageux par rapport aux photons (OART-2mm). Tout de même, pour l’ensemble des scénarios imaginés ici, les stratégies OAPT-2mm et OAPT-4mm, conservent leurs avantages tout le temps.

5.1.3 Ré-échantillonnages

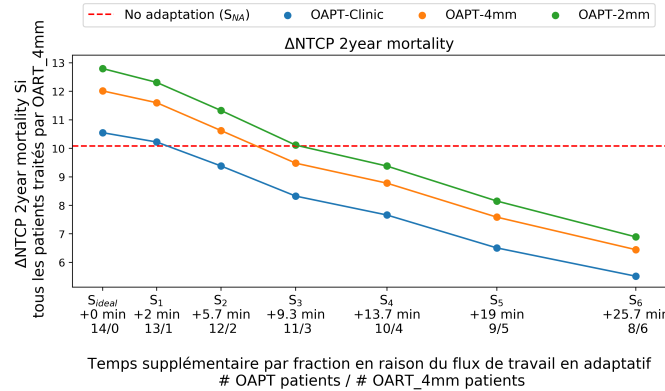
Sur les figures 5.1, 5.2 et 5.3, les résultats de l’ensemble des six scénarios réalistes envisagés ont été obtenus en redirigeant vers l’OART les patients qui avaient une faible probabilité de développer au moins un des trois effets secondaires. Nous avons constaté avec le résultat de la figure 5.3b que l’adaptation en ligne des traitements de protonthérapie devient très désavantageuse par rapport à l’adaptation en ligne avec des photons lorsque l’on applique à ces derniers une réduction de marge de 2 mm ou de 4 mm. Par conséquent, nous avons décidé de transférer vers OART-2mm et OART-4mm des patients ayant un plus grand bénéfice avec la stratégie de protonthérapie. À partir d’un échantillon initial de 4 patients présentant un bénéfice NTCP plus important avec les protons, nous avons effectué un rééchantillonnage aléatoire pour obtenir un total de 14 patients, représentant notre base de données. Les résultats obtenus en procédant ainsi sont repris sur les figures 5.4 pour les patients traités en OART avec une marge réduite de 4 mm et figure 5.5 pour ceux traités avec une marge réduite importante de 2 mm. Une première chose que nous pouvons directement voir dans ces graphiques est que les valeurs négative pour les valeurs de NTCP moyens que nous avons obtenu pour l’effet secondaire dysphagie n’existe plus. Les stratégies OAPT reprennent leurs avantages en termes de moyenne NTCP par rapport aux stratégies OART-4mm et OART-2mm. Par exemple, pour un calcul de NTCP moyen utilisant comme plan de référence de OART-2mm, le « Baseline » passe de -4.68% à 3.23%. Et avec comme plan de référence OART-4mm, le « Baseline » passe de -1.03% à 5.83%. L’analyse du reste du scénario reste similaire à celle des sections précédentes.



(a) Graphique pour $\Delta NTCP$ (pneumonitis)

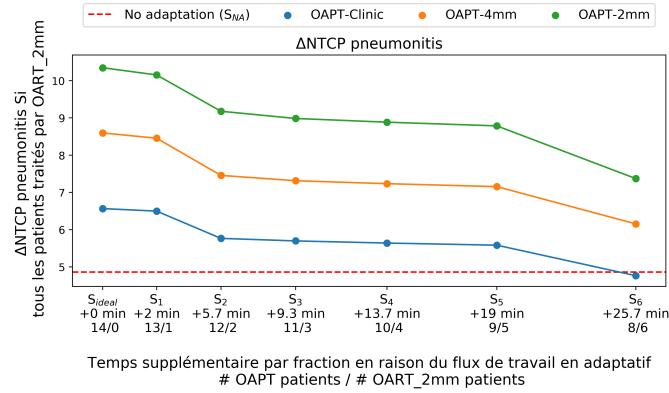


(b) Graphique pour $\Delta NTCP$ (dysphagia)

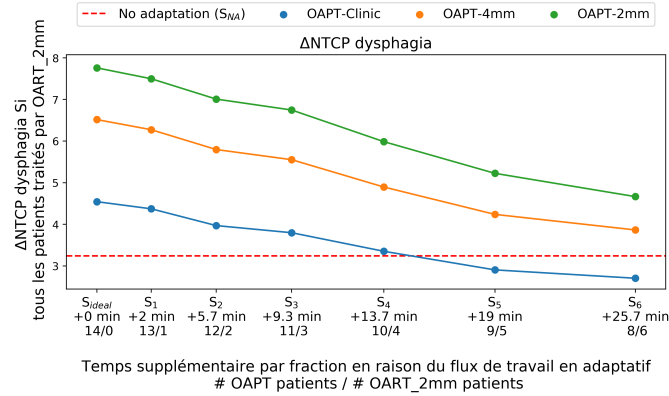


(c) Graphique pour $\Delta NTCP$ (2 years mortality)

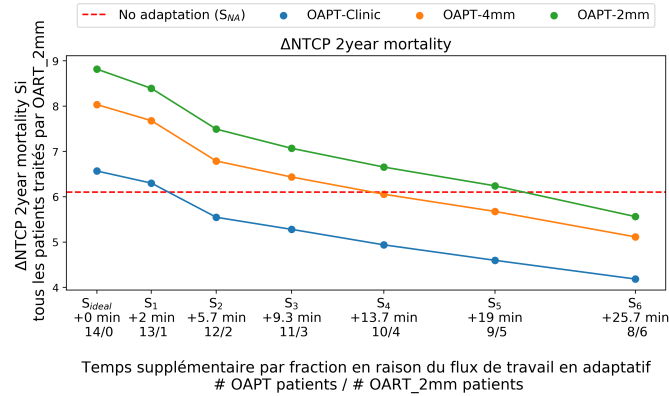
FIGURE 5.4 – Graphiques représentant la variation moyenne du NTCP calculée à partir des plans de protonthérapie adaptative en ligne (OAPT) et de radiothérapie adaptative en ligne (OART), pour trois complications : (a) pneumopathie radique de grade ≥ 2 , (b) toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et (c) mortalité à 2 ans. Le plan OART de référence est celui évalué avec une marge réduite de 4 mm (OART-4mm). Les 14 patients ont été générés aléatoirement à partir d'un échantillon initial de 4 patients avec une probabilité élevée de développer l'un des trois effets secondaires.



(a) Graphique pour $\Delta NTCP$ (pneumonitis)



(b) Graphique pour $\Delta NTCP$ (dysphagia)



(c) Graphique pour $\Delta NTCP$ (2 years mortality)

FIGURE 5.5 – Graphiques représentant la variation moyenne du NTCP calculée à partir des plans de protonthérapie adaptative en ligne (OAPT) et de radiothérapie adaptative en ligne (OART), pour trois complications : (a) pneumopathie radique de grade ≥ 2 , (b) toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et (c) mortalité à 2 ans. Le plan OART de référence est celui évalué avec une marge réduite de 2 mm (OART-2mm). Les 14 patients ont été générés aléatoirement à partir d'un échantillon initial de 4 patients avec une probabilité élevée de développer l'un des trois effets secondaires.

5.2 Discussion

Nous rappelons que dans ce travail, il est question de montrer l'impact d'une augmentation du temps lors d'une adaptation en ligne du traitement de protonthérapie, sur le débit des patients planifiés. Nous espérons montrer dans ce travail la limite à partir de laquelle il serait possible d'assurer un workflow adaptatif en ligne en protonthérapie sans aucune perte dans le flux des patients planifiés pour le traitement. Pour y parvenir, nous avons appliqué des modèles NTCP pour trois complications importantes se produisant lors d'un traitement OAPT sur patients atteints d'un cancer du poumon. Ces complications sont : la pneumopathie radique de grade ≥ 2 , la toxicité œsophagienne aiguë de grade ≥ 2 et la mortalité à 2 ans. Et ensuite, nous avons évalué de manière quantitative l'influence de l'augmentation du temps lors d'une session de OAPT sur ces NTCP.

5.2.1 Analyse des résultats

Sur les figures de la sections 5.1, une position moyenne en proton est observée, fixant un rapport équitable entre le traitement OAPT et OART. Nous avons vu que par rapport à cette référence, même sans aucune forme d'adaptation possible en protonthérapie et en comparant aux plans OART avec des marges cliniques, la PT offrait déjà un bénéfice global de NTCP moyen par rapport à l'OART. Cependant ce bénéfice était remis en question pour la toxicité œsophagienne aiguë lorsqu'une réduction de marge était appliquée aux plans OART servant à la comparaison. Nous avons ensuite regardé ce qui se passait si les patients bénéficiant de l'OAPT avaient un plus grand bénéfice d'être traité en protonthérapie. La figure 5.6 résume ces résultats.

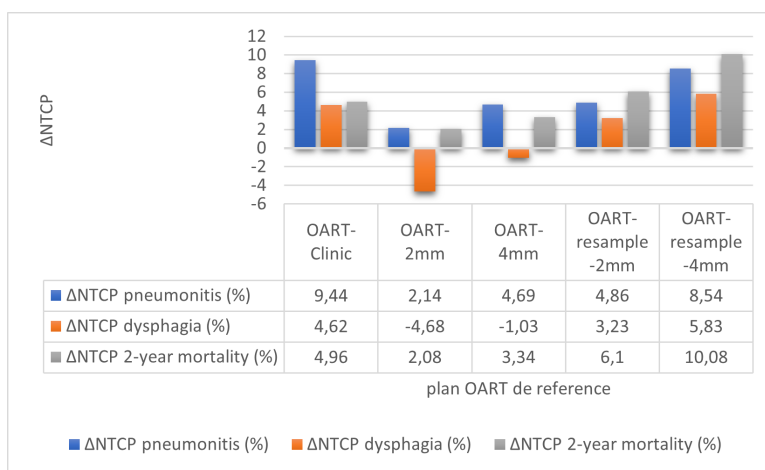


FIGURE 5.6 – Variation du Baseline en OAPT

Comme illustré sur cet histogramme, la position moyenne varie en fonction du plan photon utilisé pour évaluer le gain NTCP. En se référant à la formule (4.8), on évalue la différence entre la probabilité d'induire des toxicités dans les tissus sains liée à cet effet avec le traitement OART et OAPT. Ceci permet de comprendre pourquoi dans la situation particulière de la dysphagie utilisant comme plan photon de référence OART-2mm et 4mm, la valeur

de cette position moyenne est négative. En effet, bien que les patients aient été planifiés pour suivre un traitement adaptatif, nous montrons par cette situation ce qui se passe si un traitement de PT était réalisé sans adaptation. Le résultat montre que pour garder un bénéfice global de traitement dans certains tissus, il serait judicieux de traiter les patients avec de l'OART au lieu de la PT sans adaptation. Comme le montre les résultats de la figure 5.3 (b), en adaptant le traitement, les protons reprennent peu à peu leurs avantages. Une idée dans cette situation serait de présélectionner les patients pouvant bénéficier de la PT sans adaptation. Nous avons présélectionné 4 patients ayant un plus grand bénéfice avec les protons et nous les avons rééchantillonnés de manière aléatoire pour en avoir 14. Les résultats OART-resample-2mm et OART-resample-4mm montrent que présélectionner les patients avant le traitement peut garantir l'avantage de la PT par rapport à l'OART. Ce résultat concorde avec les conclusions de l'étude menée par *M.C.A. Kramer et al.* Sur une base de données de Cinq patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, ils mettent en avant le rôle crucial que peut jouer les modèles NTCP lors de la sélection des patients pouvant bénéficier de la protonthérapie [61].

Lors du scénario idéal dans lequel tous les patients sont adaptés en ligne en protonthérapie, nous avons démontré que dans la majorité des cas l'adaptation en ligne en protonthérapie induit moins de toxicité au niveau du poumon, de l'œsophage et du cœur par rapport à un traitement OART. Ces résultats montrent également qu'en réduisant les marges dans la stratégie OAPT, on améliore davantage le bénéfice NTCP des protons adaptés par rapport aux photons adaptés. En effet, la réduction des marges de sécurité lors de l'utilisation de la protonthérapie a pour effet de réduire le volume cible. Étant donné que les protons ont des avantages spécifiques dans le ciblage précis de la tumeur grâce à leur physique, cette réduction de la marge permet aux protons de déposer la majeure partie de leur dose sur la tumeur, et des faibles doses au niveau du cœur, des poumons et de l'œsophage. Ce résultat est en accord avec l'étude de *E. Borderias et al* [60] qui avait montré dans une étude antérieure sur les mêmes patients que l'OAPT couplé avec une réduction des marges entraînait moins de toxicité sur les OARs. En plus de cela, une étude menée par *Lalonde et al* sur un ensemble de 10 patients souffrant d'un cancer tête et cou a également montré cette efficacité du couplage des deux stratégies lors d'un traitement de protonthérapie adaptative en ligne [62].

Dans un scénario réaliste où nous envisageons l'OART pour certains patients au lieu de reporter leurs sessions OAPT, plusieurs observations peuvent être faites. Dans la figure 5.1, nous avons constaté qu'au-delà de 2 minutes d'adaptation en ligne sans réduction des marges, les protons commencent à perdre leur avantage par rapport aux OART-clinic dans les trois effets secondaires. Dans le cas particulier de la pneumopathie, il a fallu un peu plus de 9 minutes pour perdre cet avantage lorsqu'on combine l'OAPT avec une réduction de marge à 4 mm (OAPT-4mm) et un peu plus de 14 minutes avec OAPT-2mm. Pour les deux autres effets secondaires, ce seuil semble plus élevé. Avec ces résultats, notre étude semble avoir mis en évidence une limite temporelle à partir de laquelle nous pouvons conserver le bénéfice NTCP en protonthérapie adaptative en ligne tout en conservant le débit des patients. En faisant varier la Baseline en protons, nous avons montré que ce seuil peut changer en fonction de la stratégie utilisée pour la comparaison.

5.2.2 Limitations et perspectives

premièrement, notre étude repose sur un échantillon de seulement 14 patients, ce qui demeure insuffisant pour formuler des conclusions catégoriques sur le bénéfice moyen du NTCP de l'OAPT par rapport à l'OART.

Deuxièmement, lors de la configuration des différents scénarios, nous nous sommes limités au cas où le centre de protonthérapie dispose d'une seule machine capable de traiter en ligne et où une journée de travail ne dure que 8 heures. En supposant cela, nous excluons les possibilités qu'il y ait des centres qui font des gardes et également des centres qui peuvent disposer de plus d'une machine de traitement. Il est également notable que notre étude ne se limite qu'au cas particulier des cancers du poumon. Ce qui nous laisse penser que le bénéfice NTCP obtenu pour cette étude pourrait devenir très différent si on l'évaluait sur d'autres organes.

Troisièmement, bien que notre travail traite de l'adaptation en temps réel, nous avons planifié nos patients dans un environnement hors ligne, de cette manière nous n'avons pas pris en considération les différentes erreurs qui peuvent se produire lors d'un traitement en ligne, notamment celles liées à la redéfinition des contours et à la réoptimisation automatique.

En fin quelques aspects particuliers sont notables dans ce travail : ces résultats ont permis dans un premier temps de répondre à certaines problématiques soulevées par *E.Borderias et al* [60], notamment l'intégration de l'adaptation en ligne des traitements avec des photons pour mieux montrer l'apport de l'OAPT. De plus le ré-échantillonnage réalisé sur des patients ayant un plus grand bénéfice d'être traité en protonthérapie adaptative en ligne dans ce travail peut jouer un rôle important lors de la prise de décision. En réduisant les marges en OART, nous avons fait varier la Baseline en PT. Ceci a également permis d'accentuer l'avantage de la PT dans la réduction des toxicités sur certains tissus, et la mise en lumière de leurs limites dans d'autres tissus. Soulignant par la même occasion l'importance de l'adaptation en temps réel en protonthérapie. Nous avons également accumulé la dose sur le CT de planification, avant de calculer les NTCPs. En effet, certaines erreurs peuvent se produire lors de l'utilisation du DIR pour mapper la dose durant l'adaptation en ligne. Cela arrive le plus souvent dans des régions à fort gradient de dose et au niveau de la tumeur, en raison de la diminution de sa taille [63]. En calculant donc les NTCP moyens sur les trois OARs tel que fait ici, nous limitons l'impact de ces deux effets sur l'accumulation des doses et par conséquent sur les valeurs de NTCP moyen. Il est possible que nous ayons introduit un biais potentiel dans notre étude. En effet, nous avons utilisé une approche PTV pour planifié les plans photons qui servent au calcul de NTCP, tandis que pour les plans protons, nous avons adopté une approche basée sur l'optimisation robuste. Cette divergence dans les méthodologies pourrait avoir un impact, comme nous l'avons illustré en annexe de ce document 7.1.

6 Conclusion

Après avoir exploré en détail la corrélation entre le NTCP et le temps d'adaptation dans la stratégie de traitement de protonthérapie adaptative en ligne, les résultats obtenus nous ont permis d'identifier quelques tendances clés. Ces résultats mettent en évidence l'impact significatif du choix de la stratégie OAPT par rapport à l'OART pour le cas particulier du traitement des cancers du poumon, en réduisant les effets secondaires sur les OARs les plus exposés, à savoir les poumons (pneumopathie), le cœur (mortalité à 2 ans) et l'œsophage (dysphagie). Nous avons remarqué que l'efficacité de l'OAPT dépendait fortement du temps d'adaptation et des marges utilisées pour la planification. Plus ce temps d'adaptation augmentait, plus l'OAPT perdait en bénéfice NTCP et des gains importants ont été observés lorsque les marges en OAPT étaient réduites. Ces observations soulignent l'importance d'une adaptation rapide du traitement de l'OAPT dès que les avantages du NTCP deviennent significatifs et de l'utilité de la réduction des marges dans une telle procédure. Nous pensons que la recherche de marges de sécurité optimales pour les traitements OAPT et le développement d'un système d'adaptation moins coûteux en temps pourraient garantir un avenir fructueux pour l'OAPT.

Déclaration [64].

7 Annexes

Régions	Métriques	PTV	Optimisation robuste	Différence
Cible	D95	91%	89%	2%
Cœur	Dose moyenne	11,8 Gy	13,3 Gy	1,5 Gy
œsophage	Dose moyenne	8,7 Gy	9,9 Gy	1,2 Gy
poumon	Dose moyenne	12,2 Gy	12 Gy	0,2 Gy

TABLE 7.1 – Comparaison de l’approche d’optimisation robuste en photon et de l’approche PTV. Nous avons remarqué qu’il n’y a pas une grande différence au niveau méthodologique.

Localisation Tumeur		Atteinte ganglionnaire	Taille de la tumeur du CTV sur pCT [cm3]	Amplitude du mouvement de la tumeur [mm]		
				R-L	A-P	S-I
1	RML	N	152.6	4.2	2.1	3.1
2	LUL	Y	165.1	1.1	1.1	2.0
3	RML	Y	331.2	0.4	0.5	1.9
4	RUL	Y	146.4	1.2	0.7	1.6
5	RUL	Y	343.4	0.4	1.4	0.5
6	LLL	Y	177.6	3.5	3.0	3.4
7	RUL	Y	79.1	1.3	3.5	0.7
8	RUL	Y	133.7	0.9	0.5	2.9
9*	LUL	Y	442.5	0.7	0.8	0.3
10	LUL	Y	130.2	0.8	0.9	1.5
11	RUL	N	109.6	2.2	1.8	6.6
12	RLL	Y	294.4	2.1	2.5	10.6
13	RML	Y	218.1	1.0	3.2	4.9
14	RUL	Y	268.1	4.3	2.8	3.0

TABLE 7.2 – Caractéristiques du patient : localisation de la tumeur, atteinte ganglionnaire, taille du CTV et amplitude du mouvement de la tumeur en valeur absolue. Abréviations : LLL = lobe inférieur gauche ; LUL = lobe supérieur gauche ; RLL = lobe inférieur droit ; RML = lobe moyen droit ; RUL = lobe supérieur droit ; Y = Oui ; N = Non ; pCT = Planning CT ; R-L = Droite-Gauche ; AP = Antérieur-Postérieur ; SI = Supérieur-Inférieur ; *Seul un 4D-CT répété (le 2rCT est manquant)[60]

Appendix. Additional Figures/Tables

Table S1. Setup margins for tumor only case.

	X _(sagittal) (mm)	Y _(coronal) (mm)	Z _(transverse) (mm)
Σ_{BL}	1.8	1.6	1.9
Σ_S	1.6	2	2.4
σ_{BL}	1.6	1.6	2.1
σ_S	1.8	2.1	2.1
Σ_{total}	2.41	2.56	3.06
σ_{total}	2.41	2.64	2.97
M_{PTV}	7.71	8.25	9.73
Expanded CTV margin	2.71	3.25	4.73

Table S2. Setup margins for tumor + lymph node.

	X _(sagittal) (mm)	Y _(coronal) (mm)	Z _(transverse) (mm)
Σ_{BL}	1.9	1.6	1.9
Σ_S	1.6	2	2.4
σ_{BL}	1.7	1.6	2.1
σ_S	1.8	2.1	2.1
Σ_{total}	2.48	2.56	3.06
σ_{total}	2.48	2.64	2.97
M_{PTV}	7.94	8.25	9.73
Expanded CTV margin	2.79	3.25	4.73

TABLE 7.3 – Erreur systématique, aléatoire liée au Base line shift et au setup pour tous les patients.

Patient	Dysphagia grade 2	Pneumonitis						age
		Smoking		Pulmonary co-morbidity	Middle/ lower lobe = 1, upper lobe = 0.	Sequential Chemo-therapy		
		stopped smoking	active smoking					
	Overall treatment time in days.	stopped = 1, never or active smoker = 0	active smoker = 1, never smoked or quit = 0	COPD or other pre-existing lung disease = 1, None = 0.		Yes = 1, No = 0.		
1	33	1	0	0	1	0	70	
2	41	1	0	1	0	0	79	
3	40	1	0	1	1	0	64	
4	40	0	1	0	0	0	57	
5	44	0	1	1	0	0	62	
6	39	1	0	1	1	0	74	
7	42	0	0	0	0	0	71	
8	40	1	0	0	0	0	79	
9	40	0	1	1	0	0	58	
10	40	1	0	0	0	0	78	
11	40	1	0	0	0	0	70	
12	40	0	1	1	1	0	71	
13	40	1	0	1	1	0	73	
14	40	1	0	1	0	0	58	

TABLE 7.4 – Caractéristiques cliniques des patients prises en compte dans le calcul du NTCP

Priority	Dose	ROI/POI	Clinical goal	Value	Result	% outside grid
1	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	PTV_Rodin	At least 95.00 % volume at 57.00 Gy dose	99.41 %	✓	0 %
1	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	PTV_Rodin	At most 5.00 % volume at 63.00 Gy dose	0.05 %	✓	0 %
2	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	PTV_Rodin	At least 98.00 % volume at 57.00 Gy dose	99.41 %	✓	0 %
2	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	PTV_Rodin	At most 2.00 % volume at 63.00 Gy dose	0.05 %	✓	0 %
2	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	SC	At most 50.00 Gy dose at 0.01 cm³ volume	25.10 Gy	✓	0 %
3	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	ESOPHAGUS	At most 15.00 % volume at 54.00 Gy dose	0.00 %	✓	0 %
3	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	ESOPHAGUS	At most 33.00 % volume at 45.00 Gy dose	0.00 %	✓	0 %
3	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	ESOPHAGUS	At most 45.00 Gy average dose	4.07 Gy	✓	0 %
3	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	HEART	At most 10.00 Gy average dose	8.24 Gy	✓	0 %
3	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	HEART	At most 50.00 % volume at 22.50 Gy dose	11.63 %	✓	0 %
3	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	LUNGS-GTV	At most 20.00 Gy average dose	9.87 Gy	✓	0 %
3	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	LUNGS-GTV	At most 30.00 % volume at 20.00 Gy dose	19.94 %	✓	0 %
3	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	SC	At most 45.00 Gy dose at 0.01 % volume	25.11 Gy	✓	0 %
4	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	ESOPHAGUS	At most 35.00 Gy average dose	4.07 Gy	✓	0 %
4	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	LUNGS-GTV	At most 19.00 Gy average dose	9.87 Gy	✓	0 %
4	Plan dose: XT_CT11 (CT 11 - MidP)	LUNGS-GTV	At most 30.00 % volume at 20.00 Gy dose	19.94 %	✓	0 %

FIGURE 7.1 – Objectifs cliniques utilisés pour l’optimisation des plans photons

Function	Constraint	Dose	ROI	Description	Robust	Weight	Value	EUD [Gy] *
Physical composite objective							0.0032	
Uniform dose		Plan	PTV_Rodin	Uniform dose 60.00 Gy		10.00	0.0015	
Dose fall-off		Plan	BODY	Dose fall-off [H]60.00 Gy [L]27.00 Gy, Low dose distance 1.25 cm		1.00	9.8134E-4	
Min DVH		Plan	PTV_Rodin	Min DVH 60.00 Gy to 95.00% volume		20.00	4.1299E-4	
Max EUD		Plan	LUNG_L	Max EUD 2.00 Gy, Parameter A 1		0.10	2.3436E-4	2.22
Max EUD		Plan	SC	Max EUD 6.00 Gy, Parameter A 1		0.10	6.0853E-5	6.33
Max EUD		Plan	LUNG_R	Max EUD 20.00 Gy, Parameter A 1		0.10	5.1715E-5	21.02
Max EUD		Plan	HEART	Max EUD 8.00 Gy, Parameter A 1		0.10	1.7779E-5	8.24
Max EUD		Plan	ESOPHAGUS	Max EUD 4.00 Gy, Parameter A 1		0.10	6.9733E-6	4.07
Max DVH		Plan	PTV_Rodin	Max DVH 63.00 Gy to 1.00% volume		1.00	0.0000	
Max EUD		Plan	SC_PRIV	Max EUD 7.00 Gy, Parameter A 1		0.10	0.0000	6.68
Max EUD		Plan	SC	Max EUD 23.00 Gy, Parameter A 50		0.10	0.0000	22.27
Max EUD		Plan	BRONCHUS	Max EUD 27.00 Gy, Parameter A 1		0.10	0.0000	26.52

FIGURE 7.2 – Contraintes d’optimisation pour la planification en photon

Bibliographie

- [1] *What Is Cancer ? - NCI*. Archive Location : nciglobal,ncienterprise. 17 sept. 2007. URL : <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> (visité le 18/11/2023).
- [2] Bhupender CHHIKARA et Keykavous PARANG. “Global Cancer Statistics 2022 : The Trends Projection Analysis”. In : *Chemical Biology Letters* 10 (oct. 2022), p. 451.
- [3] Kathleen A. CRONIN et al. “Annual report to the nation on the status of cancer, part 1 : National cancer statistics”. en. In : *Cancer* 128.24 (2022). _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cncr.34479>, p. 4251-4284. ISSN : 1097-0142. DOI : 10.1002/cncr.34479. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.34479> (visité le 27/11/2023).
- [4] *Rapport annuel à la nation sur l'état du cancer, 1975-2023, mettant en vedette la survie*. fr. URL : <https://www.bing.com/search?EID=MBSE&FORM=DF&PC=&q=Rapport+annuel+%C3%A0+la+nation+sur+l%27%C3%A9tat+du+cancer%2C+1975-2023%2C+mettant+en+vedette+la+survie> (visité le 27/11/2023).
- [5] Ming Chao YANG. “Optimisation des plans de traitement en radiothérapie grâce aux dernières techniques de calcul de dose rapide”. fr. In : ().
- [6] Craig ELITH et al. “An Introduction to the Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT) Techniques, Tomotherapy, and VMAT”. en. In : *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 42.1 (mars 2011), p. 37-43. ISSN : 19398654. DOI : 10.1016/j.jmir.2010.11.005. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1939865410000822> (visité le 18/11/2023).
- [7] Stephanie LIM-REINDERS et al. “Online Adaptive Radiation Therapy”. en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 99.4 (nov. 2017), p. 994-1003. ISSN : 03603016. DOI : 10.1016/j.ijrobp.2017.04.023. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301617308271> (visité le 18/11/2023).
- [8] *Première en Belgique : de la radiothérapie adaptative grâce à l'Intelligence artificielle*. fr. Sept. 2021. URL : <https://www.saintluc.be/fr/news/radiotherapie-adaptative> (visité le 27/11/2023).
- [9] Francesca ALBERTINI et al. “Online daily adaptive proton therapy”. In : *The British journal of radiology* 93.1107 (2020), p. 20190594.
- [10] Yassine Ben HDECH. “Contrôle de qualité dosimétrique des systèmes de planification des traitements par radiothérapie externe à l'aide d'Objets-Tests Numériques calculés par simulations Monte-Carlo PENELOPE”. fr. In : ().
- [11] Stephane CAILMAIL. *Calcul de dose en Radiothérapie par la méthode Monte-Carlo*. Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse. 21 juin 2021. URL : <https://www.crct-inserm.fr/calcul-de-dose-en-radiotherapie-par-la-methode-monte-carlo/> (visité le 12/01/2024).

- [12] Dennis N STANLEY et al. “A roadmap for implementation of kV-CBCT online adaptive radiation therapy and initial first year experiences”. In : *Journal of Applied Clinical Medical Physics* (2023), e13961.
- [13] *Cancer du poumon / Fondation contre le Cancer*. url : <https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-poumon> (Consulté : 2023-11-18). URL : <https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-poumon> (visité le 18/11/2023).
- [14] *Cancer du poumon. Organisation mondiale de la santé* : url : : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer> (consulté : 24/10/2023). fr. URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer> (visité le 18/11/2023).
- [15] *Radiation Therapy for Cancer - NCI*. en. cgvArticle. Archive Location : nciglobal,ncienterprise. Avr. 2015. URL : <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy> (visité le 18/11/2023).
- [16] Juliette THARIAT et al. “Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients”. en. In : *Nature Reviews Clinical Oncology* 10.1 (jan. 2013), p. 52-60. ISSN : 1759-4774, 1759-4782. DOI : 10.1038/nrclinonc.2012.203. URL : <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2012.203> (visité le 18/11/2023).
- [17] C KULIK, J MAZURIER et E LARTIGAU. “Probabilités de contrôle tumoral et de complications (TCP/NTCP) après radiothérapie : aspects méthodologiques, physiques et biologiques Radiotherapy TCP and NTCP : methodology, physics and biology aspects”. fr. In : (2002).
- [18] Edmond STERPIN. “Dosimétrie en radiothérapie et contrôle de qualité (WRDTH 3120)”. In : (2022).
- [19] *Nouvelle publication conjointe OMS-AIEA : orientations relatives au matériel de radiothérapie dans le cadre de la lutte contre le cancer*. fr. URL : <https://www.who.int/fr/news/item/05-03-2021-new-who-iaea-publication-provides-guidance-on-radiotherapy-equipment-to-fight-cancer> (visité le 27/11/2023).
- [20] Cristina M. FURDUI. “Ionizing radiation : mechanisms and therapeutics”. eng. In : *Antioxidants & Redox Signaling* 21.2 (juill. 2014), p. 218-220. ISSN : 1557-7716. DOI : 10.1089/ars.2014.5935.
- [21] Michael C JOINER et Albert J van der KOGEL. *Basic clinical radiobiology*. CRC press, 2018.
- [22] “Landelijk Platform voor Radiotherapie bij Longtumoren (LPRL) Landelijk Platform Protonentherapie (LPPT). Landelijk Indicatie Protocol Protonen Therapie Longcarcinoom”. nl. In : 1 (). URL : https://nvro.nl/images/documenten/rapporten/LIPP_longen_final_01122019.pdf (visité le 19/11/2023).
- [23] *Radiothérapie du cancer du poumon : les effets indésirables possibles - Effets indésirables*. URL : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Effets-indesirables/Radiotherapie> (visité le 03/12/2023).

- [24] A TAYLOR et M E B POWELL. “Intensity-modulated radiotherapy—what is it ?” In : *Cancer Imaging* 4.2 (mars 2004), p. 68-73. ISSN : 1740-5025. DOI : 10.1102/1470-7330.2004.0003. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1434586/> (visité le 19/11/2023).
- [25] Bhudatt R PALIWAL. “The Physics of Conformal Radiotherapy : Advances in Technology, edited by Steve Webb”. In : *Medical Physics* 24.11 (1997), p. 1803-1804.
- [26] Johan NUYTS. “Nuclear Medicine Technology and Techniques”. In : (2022).
- [27] Cecile LE PECHOUX et al. “ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer”. en. In : *Radiotherapy and Oncology* 152 (nov. 2020), p. 89-95. ISSN : 01678140. DOI : 10.1016/j.radonc.2020.07.012. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814020304059> (visité le 19/11/2023).
- [28] S. DE OLIVEIRA DUARTE et al. “Use of 4D-CT for radiotherapy planning and reality in France : Data from a national survey”. In : *Cancer/Radiothérapie* 23.5 (sept. 2019), p. 395-400. ISSN : 1278-3218. DOI : 10.1016/j.canrad.2019.02.006. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321819301416> (visité le 19/11/2023).
- [29] Sebastiaan BREEDVELD et al. “Multi-criteria optimization and decision-making in radiotherapy”. en. In : *European Journal of Operational Research* 277.1 (août 2019), p. 1-19. ISSN : 03772217. DOI : 10.1016/j.ejor.2018.08.019. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0377221718307148> (visité le 19/11/2023).
- [30] Steve WEBB. “The physical basis of IMRT and inverse planning”. In : *The British journal of radiology* 76.910 (2003), p. 678-689.
- [31] *Robustness in treatment planning in radiation therapy*. en. URL : <https://www.raysearchlabs.com/robustness-in-treatment-planning/> (visité le 19/11/2023).
- [32] Ophélie PIRON. “Mise en place d’une méthode de radiothérapie adaptative à l’aide de l’imageur portal”. fr. In : ().
- [33] Hendrik Andreas WOLFF et al. “Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer : a planning study with clinical implications”. In : *Radiotherapy and Oncology* 102.1 (2012), p. 30-37.
- [34] May TEOH et al. “Volumetric modulated arc therapy : a review of current literature and clinical use in practice”. In : *The British journal of radiology* 84.1007 (2011), p. 967-996.
- [35] Shane MESKO et Daniel GOMEZ. “Proton Therapy in Non-small Cell Lung Cancer”. en. In : *Current Treatment Options in Oncology* 19.12 (déc. 2018), p. 76. ISSN : 1527-2729, 1534-6277. DOI : 10.1007/s11864-018-0588-z. URL : <http://link.springer.com/10.1007/s11864-018-0588-z> (visité le 19/11/2023).
- [36] Amy C MORENO et al. “Intensity modulated proton therapy (IMPT)—The future of IMRT for head and neck cancer”. In : *Oral oncology* 88 (2019), p. 66-74.

- [37] Bryant FURLOW. *Cost vs Benefits : The Controversy Over Proton Beam Radiotherapy*. en-US. Fév. 2018. URL : <https://www.oncologynurseadvisor.com/home/cancer-types/general-oncology/cost-vs-benefits-the-controversy-over-proton-beam-radiotherapy/> (visité le 19/11/2023).
- [38] *Improving dosimetric outcome for hippocampus and cochlea sparing whole brain radiotherapy using spot-scanning proton arc therapy*. en. ISSN : 0284-186X. URL : <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/0284186X.2018.1555374?needAccess=true> (visité le 19/11/2023).
- [39] B. MARCHAND et al. "IBA PROTON PENCIL BEAM SCANNING : AN INNOVATIVE SOLUTION FOR CANCER TREATMENT". In : 2000. URL : <https://www.semanticscholar.org/paper/IBA-PROTON-PENCIL-BEAM-SCANNING%3A-AN-INNOVATIVE-FOR-Marchand-Prieels/3c62fac2e98a77b5c21ed511bdd9b05f499a495d> (visité le 19/11/2023).
- [40] Melissa AL VYFHUIS et al. "Advances in proton therapy in lung cancer". In : *Therapeutic advances in respiratory disease* 12 (2018), p. 1753466618783878.
- [41] Stephanie LIM-REINDERS et al. "Online adaptive radiation therapy". In : *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 99.4 (2017), p. 994-1003.
- [42] Di YAN. "Adaptive radiotherapy : merging principle into clinical practice". In : *Seminars in Radiation Oncology*. T. 20. 2. Elsevier BV. 2010, p. 79-83.
- [43] Di YAN et al. "Adaptive radiation therapy". In : *Physics in Medicine & Biology* 42.1 (1997), p. 123.
- [44] Huzaifa PIPERDI et al. "Adaptive radiation therapy in the treatment of lung cancer : An overview of the current state of the field". In : *Frontiers in Oncology* 11 (2021), p. 5024.
- [45] Olga L GREEN, Lauren E HENKE et Geoffrey D HUGO. "Practical clinical workflows for online and offline adaptive radiation therapy". In : *Seminars in radiation oncology*. T. 29. 3. Elsevier. 2019, p. 219-227.
- [46] Chengliang YANG et al. "Combined online and offline adaptive radiation therapy : a dosimetric feasibility study". In : *Practical radiation oncology* 4.1 (2014), e75-e83.
- [47] G DELPON et al. "Que faut-il pour faire de la radiothérapie adaptative «online» ?" In : *Cancer/Radiothérapie* (2022).
- [48] Nadine Wong YUZHEN et Sarah BARRETT. "A review of automatic lung tumour segmentation in the era of 4DCT". In : *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 24.2 (2019), p. 208-220.
- [49] A ABOUDARAM et al. "Radiothérapie guidée par l'image dans le cancer du poumon". In : *Cancer/Radiothérapie* 22.6-7 (2018), p. 602-607.
- [50] Tine Bjørn NIELSEN et al. "A dual centre study of setup accuracy for thoracic patients based on cone-beam CT data." In : *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 102 2 (2012), p. 281-6. URL : <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:31489480>.

- [51] Lena NENOFF et al. “Daily adaptive proton therapy—the key to innovative planning approaches for paranasal cancer treatments”. In : *Acta oncologica* 58.10 (2019), p. 1423-1428.
- [52] Edmond STERPIN et al. “Planification de traitement robuste en protonthérapie”. In : *Cancer/Radiothérapie* 20.6-7 (2016), p. 523-529.
- [53] Hiram A. GAY et Andrzej NIEMIERKO. “A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy”. en. In : *Physica Medica* 23.3-4 (déc. 2007), p. 115-125. ISSN : 11201797. DOI : 10.1016/j.ejmp.2007.07.001. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179707000609> (visité le 19/11/2023).
- [54] *Dose Calculation Algorithms / Oncology Medical Physics*. en-US. URL : <https://oncologymedicalphysics.com/dose-calculation-algorithms/> (visité le 20/11/2023).
- [55] Edmond STERPIN. “3160_2_dose_calculation”. en. In : ().
- [56] Barbara VANDERSTRAETEN et al. “Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT : A comparison of Monte Carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations : Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT”. en. In : *Medical Physics* 33.9 (août 2006), p. 3149-3158. ISSN : 00942405. DOI : 10.1118/1.2241992. URL : <http://doi.wiley.com/10.1118/1.2241992> (visité le 20/11/2023).
- [57] Matthias FIPPEL et Martin SOUKUP. “A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy”. In : *Medical physics* 31.8 (2004), p. 2263-2273.
- [58] Jochem W.H. WOLTHAUS et al. “Comparison of Different Strategies to Use Four-Dimensional Computed Tomography in Treatment Planning for Lung Cancer Patients”. en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 70.4 (mars 2008), p. 1229-1238. ISSN : 03603016. DOI : 10.1016/j.ijrobp.2007.11.042. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301607045920> (visité le 21/11/2023).
- [59] Raysearch LABORATORIES. *RAYSTATION 11B. A guide to optimization in RayStation, Workspace Main version a697 Skribenta version 5.4.033*. 2021-12-10.
- [60] E. Borderías et AL. *Time is NTCP : should we maximize patient throughput or perform online adaptation on proton therapy systems ?* 2023.
- [61] MCA KRAMER et al. “PV-0172 : Selecting patients with lung cancer for proton therapy should be based on multivariable NTCP models”. In : *Radiotherapy and Oncology* 119 (2016), S81-S82.
- [62] Mislav BOBIĆ et al. “Large anatomical changes in head-and-neck cancers – A dosimetric comparison of online and offline adaptive proton therapy”. In : *Clinical and Translational Radiation Oncology* 40 (31 mars 2023), p. 100625. ISSN : 2405-6308. DOI : 10.1016/j.ctro.2023.100625. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10120292/> (visité le 13/12/2023).

- [63] Martina MURR et al. “Applicability and usage of dose mapping/accumulation in radiotherapy”. English. In : *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 182 (mai 2023). Copyright © 2023 The Author(s). Published by Elsevier B.V. All rights reserved., p. 109527. ISSN : 0167-8140. DOI : 10.1016/j.radonc.2023.109527.
- [64] Rodin KOFFEING. *Déclaration d’utilisation de l’intelligence artificielle*. Je déclare avoir utilisé l’intelligence artificielle, particulièrement ChatGPT 3.5 pour l’amélioration de la langue et de la lisibilité du texte. Après son utilisation, j’ai revu et corrigé le document. 2023.

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté des sciences

Place des sciences, 2 bte L6.06.01, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique | www.uclouvain.be/sc

