

Faculté des sciences

Implémentation d'un protocole de solution de classe pour le traitement du cancer du sein

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade académique de Master [120] en sciences physiques, à finalité spécialisée

Auteure : Lucie Gofflot

Promoteurs : Edmond Sterpin, David Dechambre

Lecteurs : Eduardo Cortina Gil, Damien Dumont

Année académique 2020-2021

Remerciements

Ce mémoire n'aurait probablement jamais vu le jour sans les conseils et le soutien apportés par de nombreuses personnes.

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du personnel du service de radiothérapie oncologique des Cliniques Universitaires Saint-Luc pour leur accueil chaleureux et l'aide qu'ils m'ont fournie dans la réalisation de ce travail.

Merci également à mon promoteur, Edmond Sterpin, pour sa confiance et sa disponibilité.

J'adresse un merci tout particulier à David Dechambre pour son investissement dans ce projet. Ses conseils judicieux et ses nombreuses relectures ont permis de faire de ce mémoire ce qu'il est aujourd'hui. Merci également pour son positivisme et ses encouragements.

Enfin, merci à mes parents et à mes amis pour leur soutien inconditionnel tout au long de cette année.

Table des matières

1	Introduction	6
1.1	Contexte général & objectifs du mémoire	6
1.2	Le cancer du sein	7
1.3	Évolution des techniques en radiothérapie	8
1.3.1	Principes de base	8
1.3.2	Radiothérapie conventionnelle et conformationnelle	8
1.3.3	Techniques d'IMRT	10
1.3.4	Procédure d'un traitement en radiothérapie	14
1.4	Programmes d'assurance qualité	15
1.5	Solutions de classe	16
1.6	Concepts théoriques	16
1.6.1	Interactions avec la matière	16
1.6.2	Robustesse d'un plan	17
1.6.3	Comparaison de dose et évaluation gamma	18
1.6.4	Complexité du plan et MCS	19
2	Matériel	21
2.1	L'accélérateur linéaire	21
2.2	RayStation	23
2.2.1	Modélisation	23
2.2.2	Algorithme de calcul de dose	24
2.2.3	Outils du logiciel	26
2.3	Appareils de mesure	28
2.3.1	Octavius	28
2.3.2	Cheese phantom	29
2.3.3	Films dosimétriques	30
2.3.4	Chambres à ionisation	30
2.4	SunCheck	31
2.5	VeriSoft	31
3	Méthodes	34
3.1	Création d'une base de données	34
3.2	Création de la solution de classe dans le TPS	35
3.2.1	Volumes d'intérêt	36
3.2.2	Optimisation	37
3.3	Mesures et vérifications des plans	41
3.3.1	Comparaison nouveaux/anciens plans	41
3.3.2	Vérifications avec SunCheck	42
3.3.3	Mesures avec l'octavius	43
3.3.4	Mesures supplémentaires	44
3.3.5	Analyse avec VeriSoft	45

4 Résultats	48
4.1 Protocole de solutions de classe	48
4.2 Analyse dosimétrique	52
4.3 Analyse conventionnelle avec VeriSoft	56
4.4 Analyse avec SunCheck	57
4.5 Évaluations end-to-end	58
4.6 Évaluation du MCS	60
5 Discussion	62
5.1 Base de données	62
5.2 Protocole pour l'optimisation	63
5.3 Analyse des résultats	64
5.3.1 Comparaison dosimétrique des plans	64
5.3.2 Analyses VeriSoft & SunCheck	66
5.3.3 Vérifications en end-to-end	67
5.3.4 Pertinence du calcul du MCS	68
5.4 Implications pour les QA des futurs plans	68
5.5 Limites et perspectives	69
6 Conclusion	70
Abréviations	71
Bibliographie	72
Annexe 1	75
Annexe 2	76

1 Introduction

1.1 Contexte général & objectifs du mémoire

Le cancer du sein est le cancer le plus courant dans le monde et touche environ une femme sur 12 [1]. La radiothérapie est régulièrement utilisée lors du traitement de ce type de cancer et représente donc une part importante de la charge de travail dans un service de radiothérapie. Détecté à temps, le pronostic de survie à 5 ans est important, raison pour laquelle l'apparition d'effets secondaires à long terme doit être évitée autant que possible. Pour atteindre cet objectif, les techniques de radiothérapie ont énormément évolué au cours des dernières décennies. En partant de la radiothérapie conformationnelle classique, de nombreuses avancées technologiques ont permis de créer des plans de traitement épargnant de mieux en mieux les tissus sains entourant la tumeur, tout en conservant leur efficacité envers les cellules tumorales [2]. La plus importante de ces avancées est sans doute l'invention du collimateur multilames, qui permet de moduler facilement et rapidement la forme du faisceau irradié. Ceci a donné lieu par la suite à la méthode d'irradiation DMLC (Dynamic Multileaf Collimator), pour laquelle la forme du faisceau peut varier de manière continue pendant l'irradiation.

Ces techniques de traitement, bien que plus évoluées que les précédentes, sont plus complexes à mettre en œuvre. En plus de demander un temps de planification plus important, elles engendrent des incertitudes au niveau de la délivrabilité du traitement et de la précision du calcul de dose. Des processus d'assurance qualité (QA) sont donc nécessaires pour assurer une bonne concordance entre le plan de traitement planifié par l'utilisateur et ce qui est effectivement délivré au patient. En conséquence, l'équilibre peut parfois être difficile à obtenir entre le gain potentiel résultant de ces QA et le temps investi par l'équipe de physique médicale pour les réaliser. Une solution pour trouver cet équilibre est l'utilisation d'une *solution de classe* pour guider et standardiser la planification, l'objectif étant de produire des plans dont les incertitudes de modélisation et de délivrabilité soient connues et acceptables.

Ce mémoire, proposé par les Cliniques Universitaires Saint-Luc, a pour but d'implémenter un protocole de solution de classe pour le service de radiothérapie de cet hôpital. Celui-ci visera les cancers du sein traités en DMLC. En accord avec les protocoles internationaux NCS 22 et NCS 24 [3, 4], l'élaboration du protocole se fera sur base d'un échantillon de 20 patients, et 10 autres seront utilisés pour la validation du processus. Celui-ci devra fournir des indications précises et ordonnées pour la planification et la vérification des plans. On cherchera à assurer la robustesse des plans, c'est-à-dire le fait qu'ils prennent en compte les incertitudes anatomiques et de mouvement pouvant survenir au cours du traitement. L'utilité de ce protocole de classe est de rationaliser l'assurance qualité sans pour autant compromettre la qualité du traitement. On comparera donc selon plusieurs critères la qualité de ces plans avec celle des plans créés sans utiliser la solution de classe. Les processus d'assurance qualité habituels, ainsi que d'autres plus poussés, seront effectués pour évaluer la complexité et la délivrabilité de chaque plan.

La standardisation des plans obtenus grâce à la solution de classe devrait permettre de diminuer leur variabilité, et on peut supposer raisonnablement que les plans générés de cette façon possèderaient la même complexité et les mêmes approximations dans les calculs faits par le logiciel

de planification. Pour ces raisons, on pourra envisager *in fine* de remplacer ou de supprimer de la procédure certains QA chronophages, et ainsi de rétablir la balance entre l'assurance qualité et le temps disponible de l'équipe physique. Ce temps gagné pourra être ré-investi dans d'autres développements pour le service. Afin de tester régulièrement la qualité et la validité du protocole défini, des indications sur les mesures à effectuer pour chaque plan, mais aussi de manière plus sporadique devront être fournies à l'utilisateur. Nous discuterons également de la portée et des limites du protocole de solution de classe.

1.2 Le cancer du sein

Actuellement, le cancer du sein est le cancer le plus répandu dans le monde, avec 2,3 millions de cas détectés en 2020 sur un total de 19,3 millions, soit 11,7%. En Belgique, cela représente 14,1% de la totalité des cas [5, 1]. Comme pour tous les cancers, on peut distinguer plusieurs stades, de I à IV, selon la taille de la tumeur, sa position (tissu mammaire uniquement ou atteinte des ganglions lymphatiques), et la présence ou non de métastases dans le reste du corps. Le traitement de chaque patient doit être adapté au stade du cancer. La radiothérapie (RT) est un traitement courant, consistant en l'utilisation de radiations ionisantes pour empêcher la reproduction des cellules tumorales. Comme le montre la figure 1.1, la radiothérapie est impliquée dans le traitement pour environ la moitié des cas aux États-Unis.

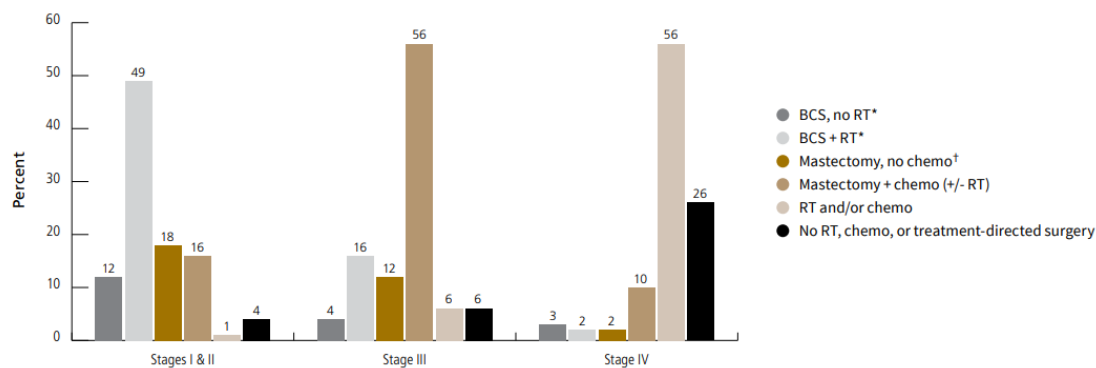


FIGURE 1.1 – Type de traitement appliqué selon le stade. BCS = Breast Conserving Surgery. RT = Radiotherapy. Source : National Cancer Data Base, 2016.

Pour les stades I et II de la maladie, plusieurs alternatives existent. La chirurgie conservatrice du sein (BCS) consiste en une mastectomie partielle, où seulement le tissu cancéreux est enlevé, en plus d'une certaine marge de tissu sain adjacent. Cette méthode peut être utilisée tant que la tumeur n'a pas une taille trop importante et qu'elle est localisée dans une seule région du sein. La BCS suivie de radiothérapie est souvent préférée à la mastectomie totale (ablation de l'entière du sein) sans radiothérapie, car ces deux méthodes donnent les mêmes résultats en terme de survie à long terme [6]. Aux Cliniques Universitaires Saint-Luc (CUSL), les cancers du sein représentent 27% des patients pris en charge par le service de radiothérapie oncologique pour l'année 2020.

Ce type de tumeur répond bien à la radiothérapie, et nécessite des doses d'irradiation moins élevées que d'autres pathologies. Grâce à la position anatomique externe du sein, l'usage de la radiothérapie engendre peu d'irradiation des organes internes, ce qui limite les effets secondaires du traitement. Tout ceci permet un taux de survie à 5 ans d'environ 90% dans les pays les plus développés [1]. Notons tout de même que la proximité du coeur est le facteur principal de problèmes à long terme : le risque de décès dû à une maladie cardio-vasculaire augmenterait de 3% par Gray reçu par le coeur. Ces problèmes cardiaques surviennent généralement à partir de 10 ans après le diagnostic [7].

1.3 Évolution des techniques en radiothérapie

1.3.1 Principes de base

La radiothérapie exploite le fait que les radiations ionisantes (faisceaux de photons X, d'électrons, de protons ou d'ions carbone) peuvent endommager l'ADN des cellules, en créant des mutations qui engendrent la destruction de la cellule par apoptose, autophagie, nécrose, sénescence ou catastrophe mitotique. C'est ce qui permet de neutraliser les tumeurs : on parle de *contrôle tumoral* lorsque toutes les cellules cancéreuses ciblées ont perdu leur capacité reproductive. Mais les radiations ne différencient pas les cellules tumorales des cellules saines et affectent aussi l'ADN des tissus sains. Ceci peut engendrer des effets secondaires à court terme (effets aigus) comme une dermatite, et à long terme (effets tardifs), par exemple une défaillance de certains organes [8]. Dans le cadre du cancer du sein, ces effets tardifs se manifestent principalement via des problèmes cardio-vasculaires dus aux radiations reçues par le coeur (on parle alors de *toxicités cardiaques*) [7].

Les cellules tumorales étant plus radiosensibles que les tissus sains, l'objectif de la radiothérapie est donc de délivrer une dose suffisante pour contrôler la tumeur, tout en épargnant au maximum les tissus sains. C'est le concept de *fenêtre thérapeutique* illustré à la figure 1.2. 2 courbes y sont représentées : la probabilité de contrôle tumoral (TCP), et la probabilité de complication des tissus sains (NTCP). L'écart entre ces courbes s'explique par la différence de radiosensibilité entre les tissus sain et tumoral¹. La fenêtre thérapeutique est la plage de valeurs de dose permettant un contrôle tumoral tout en garantissant la protection des tissus sains. Le Gray (Gy) est l'unité utilisée en radiothérapie pour mesurer la dose délivrée à un patient. C'est l'énergie déposée par unité de masse sous forme d'ionisations, exprimée en J/kg. La fenêtre thérapeutique étant assez réduite, la dose prescrite par le médecin doit être choisie avec soin, et surtout délivrée avec précision, tant dosimétrique que spatiale. C'est cet objectif d'uniformiser la dose à la tumeur tout en protégeant les tissus sains qui a guidé les avancées technologiques des dernières décennies [2].

1.3.2 Radiothérapie conventionnelle et conformationnelle

Notons que seules les techniques d'irradiation utilisant un accélérateur linéaire (linac) seront présentées ici. On appelle cela la radiothérapie externe². Une description plus détaillée du

1. Il est difficile d'obtenir ce genre de graphique en pratique, car la réponse des différents types de tissus aux radiations dépend de nombreux facteurs. Cette représentation a donc un but purement illustratif.

2. Par opposition à la RT interne, pour laquelle une source radioactive est placée sur ou dans le corps du patient

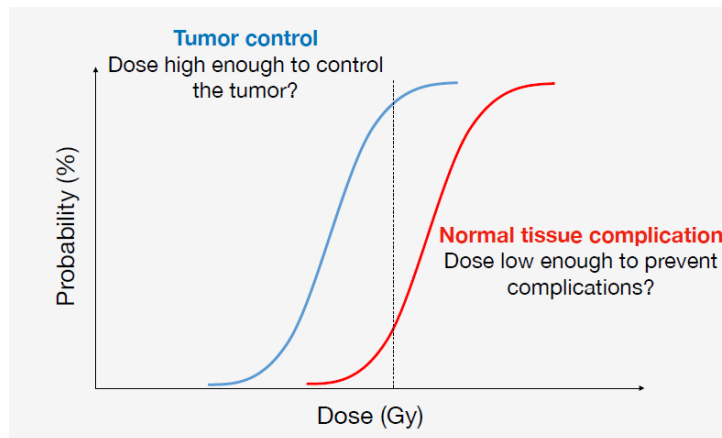


FIGURE 1.2 – Représentation du concept de fenêtre thérapeutique. En abscisses, la dose délivrée. En ordonnées, la probabilité de contrôle tumoral (bleu) ou de complications aux tissus sains (rouge). Source : [9]

fonctionnement de cet appareil est fournie dans la section 2.1. Définissons tout de même deux concepts clés pour la suite de ce chapitre : la *gantry* est l'unité mobile des accélérateurs actuels, qui peut tourner à 360° autour du patient afin d'irradier celui-ci selon l'angle le plus adéquat. Un *collimateur* sert à moduler la forme du faisceau d'électrons ou de photons produit par le linac. Il est placé sur la tête de la gantry, en sortie du faisceau.

Au début, la radiothérapie conventionnelle se basait sur des champs rectangulaires sans modulation d'intensité, les collimateurs consistant en de simples mâchoires. La distribution de dose était calculée en 2 dimensions, et très peu de coupes étaient dessinées. Les hétérogénéités du patient n'étaient pas prises en compte lors de la planification du traitement, et la prescription de dose faite en un seul point. Dans certains cas, l'impossibilité de limiter l'irradiation des organes à risques conduisait à une dose moins importante délivrée à la tumeur afin de diminuer la toxicité du traitement [2]. D'une manière plus générale, l'objectif ayant guidé les avancées en radiothérapie à partir de là était une meilleure protection des organes à risque, la dose à la tumeur restant identique, car fixée par les courbes TCP et NTCP présentées précédemment.

La radiothérapie conformationnelle classique en 3 dimensions (3D-cRT) utilisait tout d'abord des caches plombés modulant la forme du champ dans une forme complexe, mais en une seule direction. Ces caches devaient être réalisés individuellement pour chaque patient et demandaient donc beaucoup de temps. On a ensuite introduit des coins et des segments afin de créer des gradients de dose dans une seule direction. Les filtres en coins -ou wedges- sont des filtres avec un gradient d'épaisseur placés en sortie de l'accélérateur linéaire. Le segment est un faisceau n'irradiant pas certaines zones, afin de limiter les surdosages dans ces régions. Ceci est réalisé grâce à un collimateur multilames (cfr paragraphe suivant). La 3D-cRT a donc mené à des plans de traitement graduellement plus complexes, avec l'augmentation du nombre de *faisceaux*, aussi appelés champs, pour irradier le patient sous plusieurs incidences. Dans tous les cas, cette technique fait intervenir des champs relativement grands [10].

1.3.3 Techniques d'IMRT

Les progrès réalisés par la suite sont dus à plusieurs avancées technologiques [2]. Si certaines existaient déjà depuis un certain temps, ce n'est que leur utilisation combinée qui a mené à la *radiothérapie par modulation d'intensité* (IMRT) :

- L'invention du collimateur multilames (MLC) est l'avancée la plus importante de ces dernières décennies, qui a permis de créer des champs très modulés. Ce type de collimateur est composé d'un grand nombre de paires de lames en tungstène pouvant bouger indépendamment les unes des autres (voir fig. 1.3) selon une séquence prédéterminée. Il peut tourner dans le plan perpendiculaire à la direction du faisceau. Les MLCs ont évolué au cours des années pour comporter plus de lames, d'une largeur plus faible, et sont donc devenus plus précis.
- L'utilisation généralisée des scanners apporte une connaissance détaillée de l'anatomie du patient en trois dimensions, et permet de prendre en compte les différences de densité entre les tissus. La détermination en 3D des contours des volumes cibles ainsi que des organes à risque par les médecins devient également possible. La dose peut maintenant être prescrite sur un volume cible et non sur un point.
- Les algorithmes de calcul de dose des systèmes de planification de traitement (TPS) sont devenus plus performants, prenant en compte la troisième dimension, mais aussi les hétérogénéités du patient. Un TPS est un logiciel grâce auquel le physicien crée un plan de traitement. Celui-ci simule le fonctionnement de la machine, et calcule la dose délivrée au patient en se basant sur les données obtenues avec le système d'imagerie.
- Enfin, les systèmes d'imagerie embarquée, couplés à l'accélérateur linéaire, ont pour but de faire concorder la position du patient lors du traitement avec les images prises lors de la simulation, qui auront été utilisées pour la planification. Cela implique une plus grande précision lors de la délivrance du traitement.

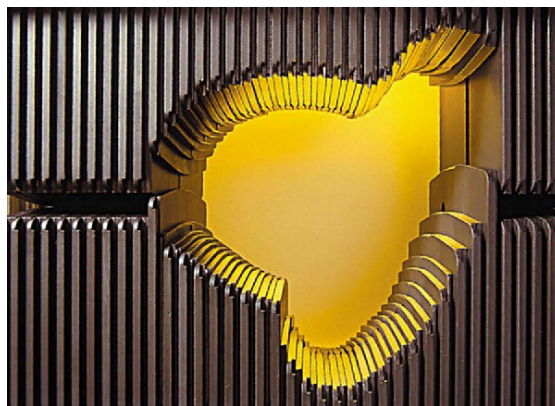


FIGURE 1.3 – Collimateur multilames de la marque Varian (Varian Medical Systems, Palo Alto, US). Les lames sont divisées en deux "bancs" comprenant 60 lames chacun. Leur position détermine une forme de champ très complexe.

Grâce à tout ceci, de nouvelles techniques d'irradiation ont été développées, permettant de créer une distribution de dose très complexe en 3 dimensions, avec des gradients de dose importants, des isodoses épousant parfaitement la forme du volume cible, etc. Si ces méthodes n'assurent pas une meilleure couverture du volume tumoral que les précédentes, elles ont l'immense avantage d'être beaucoup plus *conservatives* pour les organes à risques, même si ceux-ci sont situés près de la zone à irradier. Le revers de la médaille est que l'anatomie du patient doit être connue avec précision, et son positionnement lors du traitement strictement contrôlé. En effet, un décalage lors de la délivrance du faisceau mènerait à un découvert du volume cible d'un côté et une irradiation excessive du tissu sain de l'autre. La figure 1.4 montre une comparaison de distributions de dose entre la RT conformationnelle classique et l'IMRT. Différentes techniques d'IMRT sont présentées dans les paragraphes suivants.

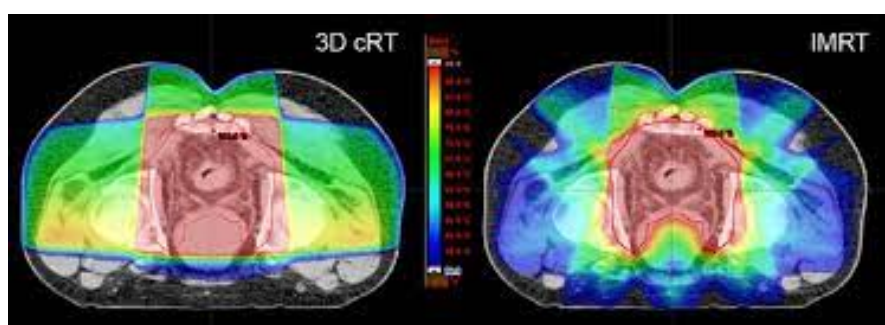


FIGURE 1.4 – Comparaison des distributions de dose réalisées en 3D-cRT et en IMRT dans le cas d'un cancer colorectal. L'échelle de couleurs va de 95% à 30% de la dose prescrite. Source : [11].

Méthode SMLC

La méthode SMLC (Static Multileaf Collimator), dite "step-and-shoot" consiste à créer, comme les techniques qui l'ont précédée, un ensemble de faisceaux délivrés sous différentes incidences, à des angles de gantry fixes. La nouveauté est qu'on divise chaque faisceau à délivrer en plusieurs sous-faisceaux appelés *segments*. La configuration des lames du MLC, définie lors de la planification dans le TPS, est différente pour chaque segment. L'irradiation du faisceau s'arrête pendant le mouvement des lames, entre les segments, et reprend une fois qu'elles sont positionnées correctement, avec un nombre d'unités moniteurs³ défini pour chaque segment. Le résultat, représenté à la figure 1.5 est une carte de fluence comprenant différents niveaux d'intensité, obtenue en réalisant la somme des différents segments, pondérés par les MU associées. Le nombre de segments détermine le nombre de niveaux d'intensité présents sur la carte de fluence [12].

Méthode DMLC

C'est la méthode qui a été utilisée pendant la réalisation de ce mémoire. La technique DMLC

3. En dosimétrie, 1 unité moniteur (MU) délivrée par un accélérateur linéaire dans des conditions de référence correspond à une dose de 1cGy. Le débit de dose d'un accélérateur est défini en MU/min.

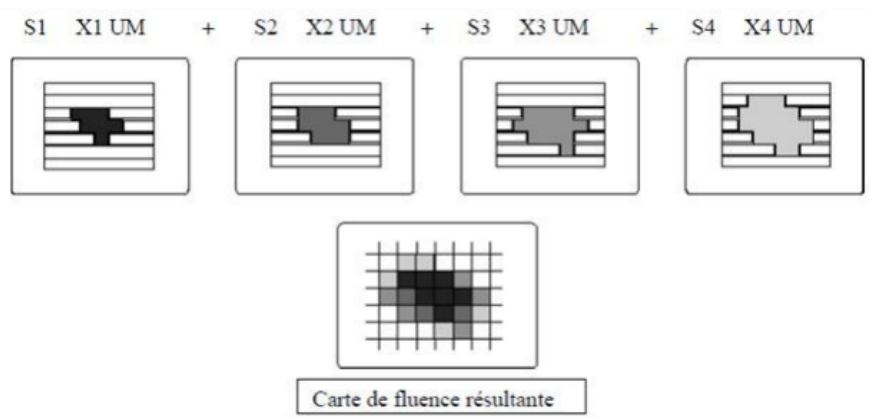


FIGURE 1.5 – Illustration de la méthode step-and-shoot. Le faisceau est composé de 4 segments, ce qui engendre une distribution de dose à 4 niveaux d'intensité. Source : [10].

(Dynamic Multileaf Collimator), aussi appelée "sliding window", est en quelque sorte la version "continue" du step-and-shoot. Les segments y sont délivrés sans interruption. Le mouvement des lames est également continu pendant l'irradiation. Pour chaque faisceau, tout au long de l'irradiation, les lames ne bougent que dans une seule direction (de gauche à droite ou de droite à gauche), avec des vitesses variables. Le débit de dose de l'accélérateur varie également pendant l'irradiation, ce qui n'est pas le cas en SMLC. Ce sont donc des paramètres supplémentaires à déterminer lors de la planification. Un trajet des lames correctement réalisé devrait théoriquement pouvoir définir presque n'importe quelle carte de fluence [12].

La figure 1.6 présente ce principe. Le graphe de gauche montre la distribution de dose désirée le long d'un axe, notée en MU. À droite, on peut voir le temps associé à chaque position des lames. On représente donc bien ici le trajet d'une seule paire de lames en pointillés. Pour une position P , le nombre de MU délivrées pour tout le faisceau dépendra du temps pendant lequel les lames recouvrent cette position (mesuré verticalement sur le graphe). Si on veut irradier fortement une zone, il suffit donc d'ouvrir les lames à cet endroit pendant la majorité du temps d'irradiation du faisceau.

Le mode DMLC permet donc de délivrer des champs dont l'intensité est très modulée, ce qui implique des gradients de dose importants dans le patient. La carte de fluence désirée est reproduite de façon continue, contrairement à la technique SMLC, pour laquelle les niveaux de fluence étaient discrétisés, comme on peut le voir dans la figure 1.5.

Méthode VMAT

Les deux méthodes d'irradiation présentées ci-dessus faisaient appel à un nombre de faisceaux limité (jusqu'à 12 pour des pathologies complexes), irradiés à des angles de gantry fixes. La technique VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) ajoute la notion de rotation de la gantry. Un ou plusieurs arcs sont délivrés, pendant lesquels la gantry se déplace sur un secteur angulaire défini. Pendant la rotation, le débit de dose et la position des lames peuvent changer

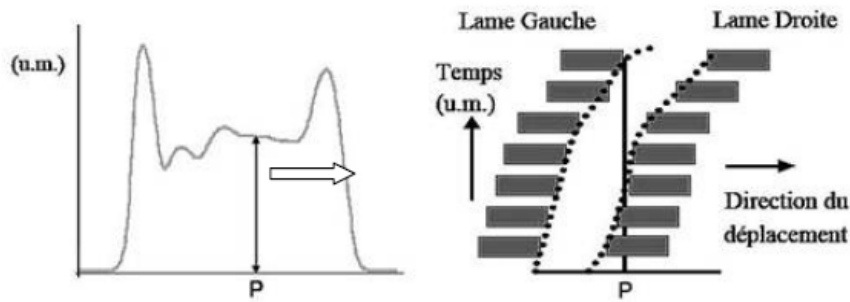


FIGURE 1.6 – Distribution de dose et mouvement des lames en une dimension en mode DMLC. Le graphe de gauche montre le nombre de MU à délivrer selon une direction. Le graphe de droite montre les MU délivrées pour chaque position des lames. Les traits pointillés représentent le trajet des lames. Source : [10].

[10]. Si cette technique n'est pas détaillée dans ce mémoire, elle est néanmoins mentionnée afin de montrer au lecteur que l'IMRT est en constante évolution.

Forward et inverse planning

Les techniques de radiothérapie utilisées actuellement présentent donc de nombreux paramètres à définir lors de la planification : nombre de faisceaux, angles de gantry, nombres de segments, vitesse et positions des lames, etc. Il existe deux approches pour aborder cette tâche. En *forward planning*, l'utilisateur détermine les faisceaux, avec les angles de gantry et de collimateur associés. Il réalise ensuite une optimisation manuelle de chaque faisceau, en modifiant la position des lames et le nombre de MU. L'idée est d'ajuster les paramètres du plan petit à petit, pour se rapprocher progressivement de la distribution de dose souhaitée. Cette méthode de planification est spécifique à la 3D-CRT "field-in-field", similaire à une IMRT de type SMLC contenant très peu de segments définis manuellement. Les plans d'IMRT, plus complexes, nécessitent une certaine forme d'automatisation.

La planification inverse (*inverse planning*) nécessite moins d'intervention de la part de l'utilisateur concernant le choix des paramètres à utiliser. En DMLC, seule l'orientation des faisceaux et du collimateur doit être déterminé par l'utilisateur, en plus de l'énergie utilisée. La séquence de mouvement des lames du MLC, le nombre de MU par faisceau et le débit de dose sont ensuite calculés par le TPS. Celui-ci tente de minimiser une fonction d'optimisation en se basant sur des *contraintes de dose* créées par l'utilisateur⁴; c'est donc un processus itératif [13]. À la fin de chaque optimisation, l'utilisateur peut ajouter des contraintes, ou en modifier le "poids" afin que l'optimiseur accorde plus d'importance à certaines qu'à d'autres. Il relance alors une séquence d'optimisation. Bien que cela permette d'automatiser une partie du processus de planification, cela requiert aussi plus d'intuition de la part de l'utilisateur dans le choix de contraintes appropriées, car la "solution optimale" n'est pas connue à l'avance.

4. Voir la section 2 pour plus d'informations sur les différents types de contraintes existantes.

1.3.4 Procédure d'un traitement en radiothérapie

De nombreux concepts concernant la radiothérapie sont introduits et expliqués dans ce chapitre. Nous allons à présent voir de manière générale comment ces différents éléments sont incorporés dans le processus de traitement d'un patient. Celui-ci comprend 5 étapes [9] :

- Simulation
- Contour des volumes et prescription
- Optimisation
- Vérification
- Délivrance

La simulation du traitement consiste à positionner le patient dans les mêmes conditions que lors du traitement, et à réaliser un scan CT de la zone à traiter. Celui-ci servira de référence lors de la délivrance du traitement. Les mécanismes de contention assurant la reproductibilité de la position du patient doivent donc déjà être utilisés à cette étape. Les images prises permettent de construire une carte anatomique du patient en trois dimensions.

Le médecin se sert ensuite de ces images pour créer des volumes d'intérêt. Il va donc délimiter les organes à risque susceptibles d'être irradiés, le contour externe du patient, et surtout les volumes ciblés lors du traitement : le **GTV**, le **CTV** et le **PTV**. Par définition, le CTV (*Clinical Tumor Volume*) est le GTV (volume tumoral macroscopique, qui est visible à l'imagerie) augmenté d'une marge prenant en compte les disséminations microscopiques de la lésion. C'est la zone qui doit être traitée correctement afin d'assurer le contrôle tumoral. Le PTV (*Planned Tumor Volume*) est composé du CTV, auquel on ajoute une marge afin de prendre en compte les incertitudes géométriques pouvant survenir au cours du traitement [14]. Lors du traitement, l'idée est donc d'irradier le PTV afin de garantir que la dose prescrite soit effectivement délivrée au CTV. Le praticien crée donc une prescription de dose pour le volume cible et définit les *objectifs cliniques*, des limites de dose pour les organes à risques, qui sont basées sur les risques d'effets secondaires. Actuellement, ces processus sont en grande partie standardisés en clinique selon le type de tumeur.

Les deux étapes suivantes sont de la responsabilité du physicien médical ou du dosimétriste. L'optimisation du traitement dans le TPS a été discutée dans le paragraphe précédent et sera encore développée dans la section 3. Elle se base sur les contours définis par le médecin et sur la prescription. Pendant l'optimisation, le physicien vérifiera que les objectifs cliniques sont bien respectés. La vérification du plan sert à assurer sa qualité selon plusieurs aspects grâce à un ensemble de tests. L'utilité de cette étape et ce en quoi elle consiste seront décrits dans la prochaine section.

Enfin, la délivrance du traitement se déroule sur plusieurs jours. La dose totale de prescription est divisée en plusieurs *fractions* délivrées quotidiennement. Ce fractionnement dépend de la *radiosensibilité* des organes à risque, de la tumeur, et de la dose totale délivrée. Le principe derrière ceci reste la balance entre le contrôle tumoral et la toxicité aux tissus sains, dont les mécanismes de réparation fonctionnent plus ou moins rapidement selon le type de tissu [8]. Pendant le traitement, la concordance de la position du patient avec sa position lors de la simulation est

cruciale, et doit être vérifiée avant chaque fraction en utilisant le système d'imagerie kV embarqué (CBCT). Bien évidemment, toutes les étapes du processus doivent se dérouler correctement afin de garantir un traitement de qualité.

1.4 Programmes d'assurance qualité

L'assurance qualité (QA) en radiothérapie a été définie par l'OMS en 1988 comme "*l'ensemble des procédures assurant la cohérence avec la prescription médicale et l'exécution de cette prescription en terme de dose au volume cible, ainsi qu'une dose minimale aux tissus sains, une exposition minimale du personnel, et un suivi adéquat du patient visant à déterminer le résultat final du traitement.*" [15]. On distinguera ici deux types de QA : celui lié à l'accélérateur linéaire, et le QA spécifique au patient. Le premier comprend par exemple les tests dosimétriques réalisés régulièrement sur l'accélérateur linéaire pour s'assurer que la dose correspondant à 1 MU dans des conditions de référence soit connue avec précision.

L'assurance qualité spécifique au patient consiste à vérifier que des plans de traitement appropriés sont réalisés pour chaque patient, qu'ils sont transférés correctement au linac, et enfin qu'ils sont délivrés avec précision [3]. On cherche donc entre autres à vérifier que la distribution de dose calculée par le TPS peut effectivement être délivrée par le linac, ce qu'on appelle la *délivrabilité* du traitement. Elle est affectée par les limitations techniques de la machine, par exemple le mouvement des lames du MLC. En effet, lors de mouvements complexes, de démarrages et de freinages, la position des lames et leur vitesse risquent d'être connues avec moins de précision.

Deux types d'erreurs sont liées au TPS. Premièrement, il y a les erreurs de modélisation du faisceau, par exemple la taille de la source ou le spectre photonique. Le phénomène physique de *pénombre*, expliqué plus loin (voir figure 1.8), ne permet pas de créer des gradients de dose infinis dans la réalité, et floute la dose en bord de champ. Les incertitudes citées juste avant affectent par exemple la modélisation de ce phénomène. À l'opposé des champs larges utilisés en 3D-CRT, l'IMRT utilise une superposition de champs, souvent petits et de formes complexes, pour lesquels ces incertitudes sont exacerbées (la pénombre de ces champs peut être additionnée en un point et les éventuelles erreurs de modélisation pourraient alors s'additionner). Deuxièmement, le calcul de dose dans le patient réalisé par le TPS comprend également des approximations afin de diminuer le temps de calcul ; celles-ci seront discutées plus tard.

Ces incertitudes expliquent que chaque plan réalisé en DMMLC, à cause de sa complexité et des risques qui y sont associés (cfr section 1.3.3), doit subir des contrôles bien plus stricts que pour les techniques sans modulation d'intensité [3]. Actuellement aux CUSL, cette vérification se fait via le DQA (Delivery Quality Assurance), lors duquel le plan est délivré à un fantôme eau-équivalent dans des conditions similaires au traitement. La dose mesurée dans ce fantôme est ensuite comparée à la dose calculée par le TPS. Cette procédure et les différentes techniques de mesure seront décrites plus en détail dans la section "Méthodes". Elle doit être réalisée avant le début de chaque traitement. Ceci implique néanmoins un investissement non négligeable de la part de l'équipe physique. Le temps que prennent ces tests doit donc être mis en balance avec leur utilité, afin de ne pas augmenter considérablement la charge de travail du service de radiothérapie.

1.5 Solutions de classe

Les deux sections précédentes mettent en lumière deux aspects importants liés aux méthodes de modulation d'intensité en radiothérapie : les difficultés de planification qui se posent lorsqu'on a recours à l'inverse planning, et l'augmentation du temps nécessaire pour réaliser les processus d'assurance qualité. Ceci nous amène au concept de **solutions de classe**, applicable pour chaque patient appartenant à un groupe de cas cliniques bien particulier. La solution de classe définit un ensemble déterminé de paramètres d'optimisation, incluant le nombre de faisceaux et leur direction, les contraintes de dose et leur poids associé ainsi que les gammes de valeurs autorisées pour ces paramètres. On instaure donc des directives afin de guider le processus de planification.

En inverse planning, cela assure la standardisation des plans créés, dont les caractéristiques et la qualité seront moins dépendantes de l'expérience du planificateur. Si la solution de classe a été correctement définie, on s'attend à ce que ces plans possèdent une modulation semblable, et en quelque sorte une délivrance du traitement semblable. Si c'est le cas, on peut suggérer de façon sécuritaire une diminution de l'assurance qualité [3]. Implémenter ce processus dans un service de radiothérapie présente ainsi de nombreux avantages.

1.6 Concepts théoriques

Cette section présente un ensemble de concepts et de termes qui seront utiles pour la compréhension de la suite du travail.

1.6.1 Interactions avec la matière

Pour la gamme d'énergies utilisées en radiothérapie, le phénomène physique majoritaire qui intervient est la diffusion de Compton, au cours de laquelle les photons transfèrent leur énergie aux électrons du milieu. Ceux-ci auront ainsi la capacité d'ioniser le milieu et d'y déposer leur énergie [9]. L'atténuation d'un faisceau de photons est donc accompagnée de l'émission d'électrons secondaires. Ceci permet d'expliquer le profil d'une courbe PDD (*percent depth-dose*), représentant la dose absorbée selon la profondeur de la matière traversée, normalisée en pourcentage de la dose maximale. Une telle courbe dépend de cinq facteurs : le type d'émissions utilisées, l'énergie initiale des particules, la taille du champ émis, la distance entre la source d'émissions et la surface irradiée (SSD), et enfin la densité de la cible. La figure 1.7 contient un exemple pour un faisceau de photons dans un fantôme d'eau.

Pour expliquer la forme de la PDD, il faut comprendre le concept d'équilibre électronique. Celui-ci est atteint dans un volume V lorsque chaque particule chargée quittant V est remplacée par une particule chargée de même type et de même énergie entrant dans V [9]. L'équilibre électronique n'est pas possible en surface, car presque tous les électrons ionisés dans une unité de volume la quitteront. Le zone croissante de la PDD, nommée *build-up*, est due à ce phénomène. Après ce pic, l'équilibre électronique est atteint, et la forme de la courbe (zone de fall-off) s'explique par la décroissance exponentielle de l'intensité I du faisceau de photons avec la distance d , selon la formule suivante, où μ est le coefficient d'atténuation linéique de la matière traversée :

$$I = I_0 e^{-\mu d} \tag{1}$$

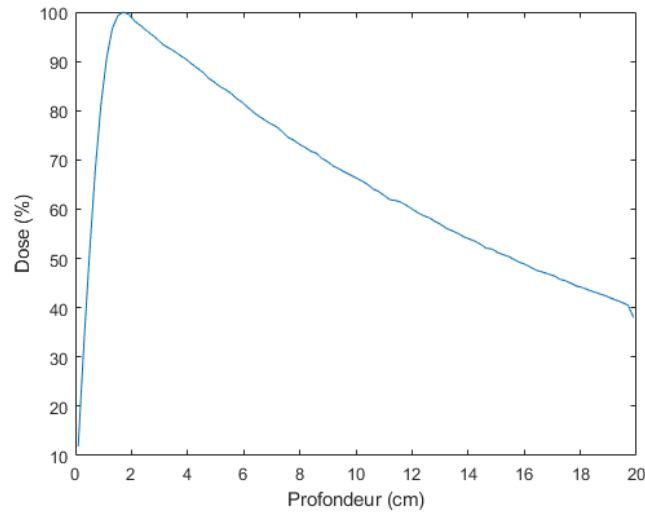


FIGURE 1.7 – Simulation Monte-Carlo de la courbe PDD d'un faisceau de photons de 4 MV irradiant un fantôme d'eau. Taille du champ : $2 \times 2 \text{ cm}^2$. SSD : 100 cm.

Intéressons-nous à présent au profil de dose transversal d'un champ carré homogène. À cause de la taille de la source primaire de photons (qui n'est pas parfaitement ponctuelle), du parcours moyen des électrons et des phénomènes de diffusion, la chute du profil de dose n'est pas parfaitement nette en bord de champ, même pour un milieu homogène. C'est le phénomène de *pénombre*, illustré à la figure 1.8. Un champ carré de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ n'est donc pas équivalent à 10 champs de $1 \times 10 \text{ cm}^2$ tirés à 1cm d'intervalle. Comme dit précédemment, la modélisation précise de ce phénomène par le TPS est particulièrement importante pour les techniques d'IMRT, car une erreur de modélisation serait exacerbée par la superposition de petits champs.

1.6.2 Robustesse d'un plan

Créer un plan de manière *robuste* est une précaution supplémentaire par rapport à la définition de marges sur les volumes. En effet, si celles-ci prennent bien en compte les incertitudes de position, elles sont basées sur des images du patient prises *avant* le début du traitement, lors de la simulation. Lors de la planification, il est également important d'anticiper les mouvements respiratoires du patient (assez importants dans la région thoracique) et les modifications morphologiques subies par le patient au cours de son traitement (par exemple, un gonflement du sein suite à l'irradiation). Un petit ensemble d'images du patient déformées numériquement dans les 3 dimensions sera créé, correspondant aux "scénarios extrêmes" pour lesquels les amplitudes de déformation sont maximales. Au-delà de ces amplitudes, une resimulation du patient est préconisée. Limiter le nombre de scénarios permet de conserver un temps de calcul de TPS raisonnable, car la distribution de dose doit être calculée pour chacun de ceux-ci. Ces scénarios ont pour but de guider le processus de planification. Si une bonne couverture du PTV est assurée pour chaque scénario, on qualifie alors le plan de "robuste".

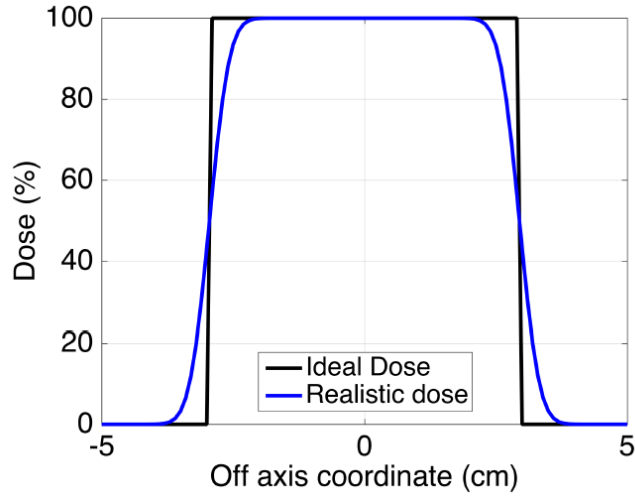


FIGURE 1.8 – Illustration du concept de pénombre. Source : [16]

1.6.3 Comparaison de dose et évaluation gamma

Après la délivrance du plan d'assurance qualité, la vérification du plan est réalisée à l'aide d'un logiciel de comparaison de dose. Celui-ci a pour but de comparer la distribution calculée par le TPS dans le fantôme eau-équivalent avec la mesure de dose réalisée lors du DQA. La question se pose alors de comment comparer ces deux distributions de dose, et surtout, comment quantifier leur concordance.

Une première méthode serait de simplement mesurer la différence relative entre les distributions de dose. Ce critère n'est cependant pas adéquat dans les régions de gradient important, où un léger décalage spatial entre les 2 distributions peut mener à des différences de dose très importantes. Ce décalage peut avoir plusieurs causes (erreur de positionnement ou résolution spatiale faible du détecteur, imprécision sur l'angle de la gantry, erreur de modélisation de la pénombre...). Pour régler ce problème, un deuxième critère a été créé, le DTA (*distance-to-agreement*), défini comme la distance entre le point de référence évalué, et le point le plus proche qui présente la même valeur de dose dans la distribution de comparaison. Si ce critère est efficace dans les zones de gradient important, il n'est pas pertinent dans les zones de faible gradient⁵, où une très légère différence de dose présente sur une grande zone donnerait un indice DTA très important.

Afin de prendre en compte ces deux critères de comparaison en une seule formule, Low et al. a créé en 1998 l'indice gamma, défini comme suit [17] :

$$\gamma \equiv \min \sqrt{\frac{\Delta D^2}{\Delta D_M^2} + \frac{\Delta r^2}{DTA_M^2}} \quad (2)$$

5. Selon le NCS 22, une région de faible gradient est une région où la dose varie de moins de 20% par centimètre, par rapport à la dose locale [3]

où Δr et ΔD sont respectivement la différence de dose relative et la distance à l'agrément entre un point de la matrice de référence et un point de la matrice de dose à évaluer. Pour comparer les distributions, on définit comme condition d'acceptabilité $\gamma \leq 1$. On définit une ellipsoïde dont les axes sont la distance et la dose, avec des paramètres respectifs DTA_M et ΔD_M , comme illustré dans la figure 1.9 pour une distribution de dose en deux dimensions. Un indice gamma inférieur à 1 signifie donc qu'il existe un point dans la matrice de comparaison qui appartient à l'ellipsoïde créée autour du point de référence, c'est-à-dire qui est suffisamment proche de ce point, à la fois en terme de dose (ΔD_M) et de distance (DTA_M). L'indice gamma est évalué pour chaque point du plan, et on définit un critère Pass/Fail par rapport au pourcentage des points de la matrice pour lesquels la condition $\gamma \leq 1$ est respectée. C'est sur base de cet unique critère de *taux de passage gamma* que l'on évaluera la similitude entre les distributions de dose. Les seuils d'acceptabilité sur la dose et la distance, ΔD_M et DTA_M , sont définis par l'utilisateur.

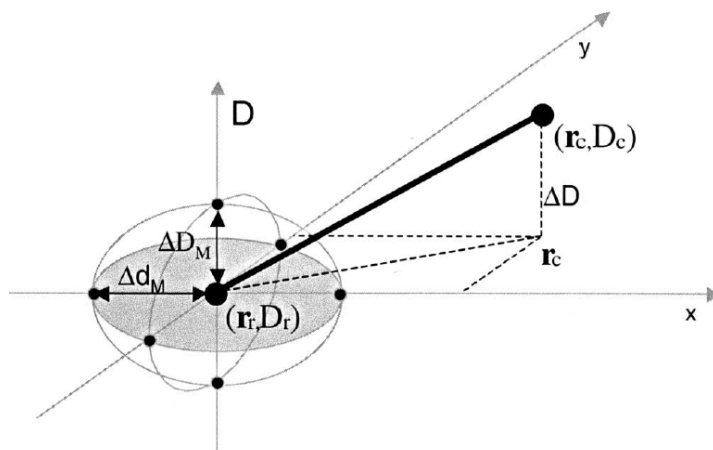


FIGURE 1.9 – Représentation géométrique de l'indice gamma pour une distribution de dose en 2 dimensions. Les points (D_r, \mathbf{r}_r) et (D_c, \mathbf{r}_c) représentent la dose et la position du point évalué dans la matrice de référence, et d'un point dans la matrice à comparer, respectivement. Le critère $\gamma \leq 1$ définit une ellipsoïde de paramètres $DTA_M \equiv \Delta d_M$ dans le plan (x,y) et ΔD_M selon l'axe z . Source : [18].

1.6.4 Complexité du plan et MCS

Comme dit précédemment, les techniques d'IMRT permettent de créer des plans très conformationnels car plus complexes que des plans conventionnels. La complexité des champs créés peut être quantifiée via un indice de modulation du collimateur, le MCS (Modulation Complexity Score). Celui-ci dépend de plusieurs facteurs : l'irrégularité de la forme du champ, l'aire du champ irradié par chaque segment et le poids de ceux-ci en terme de MU. McNiven et al. a défini le calcul du MCS d'un plan de la manière suivante [19] : Pour chaque segment i d'un faisceau, le facteur LSV_i (Leaf Sequence Variability) décrit la complexité de la forme définie, en sommant la variation de position entre les lames adjacentes. Le facteur AAV_i (Aperture Area Variability) décrit l'ouverture relative de chaque paire de lames par rapport à l'écart maximal

entre 2 lames des bancs opposés. Ces facteurs sont donnés par les expressions (3) et (4), où pos_{max} représente, pour chaque banc de lames (*left* et *right*) et pour chaque segment, l'écart entre la lame la plus à gauche, et celle la plus à droite. Chaque lame possède un numéro n , allant de 1 à N .

$$LSV_{seg} = \left\langle \frac{\sum_{n=1}^{N-1} (pos_{max} - |pos_n - pos_{n+1}|)}{(N-1) \times pos_{max}} \right\rangle_{left} \times \left\langle \frac{\sum_{n=1}^{N-1} (pos_{max} - |pos_n - pos_{n+1}|)}{(N-1) \times pos_{max}} \right\rangle_{right} \quad (3)$$

$$AAV_{seg} = \frac{\sum_{n=1}^N (\langle pos_n \rangle_{l. bank} - \langle pos_n \rangle_{r. bank})}{N \times \langle max(pos_n) \rangle_{left, seg} - \langle max(pos_n) \rangle_{right, seg}} \quad (4)$$

L'équation (5) donne le MCS d'un faisceau, en normalisant les contributions de chaque segment i par rapport au nombre de MU délivrées. Finalement, l'équation (6) définit le MCS total du plan, en prenant également en compte les poids relatifs de chaque faisceau k .

$$MCS_{beam} = \sum_{i=1}^I \left(LSV_i \times AAV_i \times \frac{MU_{i-th\ seg}}{MU_{beam}} \right) \quad (5)$$

$$MCS_{plan} = \sum_{k=1}^K \left(MCS_{k-th\ beam} \times \frac{MU_{k-th\ beam}}{MU_{plan}} \right) \quad (6)$$

Notons que la notion de *segment* dans ce contexte est légèrement différente de celle définie précédemment. En effet, même si la méthode DMLC suppose une variation continue des lames du MLC, le TPS réalise un échantillonnage du déplacement des lames en un certain nombre de points de contrôle choisi par l'utilisateur. Entre ces points, la position des lames est interpolée linéairement. Ce sont donc ces points de contrôle qui seront considérés comme des segments lors du calcul du MCS. Le MCS a donc des valeurs comprises entre 0 et 1. Un plan extrêmement simple constitué d'un seul grand champ carré, sans aucun mouvement des lames, aurait un MCS de 1, alors qu'un plan complexe impliquant de très petits champs variant très vite aurait un MCS proche de 0 [19].

Des études réalisées récemment suggèrent une corrélation entre le taux de passage gamma pour les DQAs et le MCS. En effet, en IMRT, des taux de passage gamma plus bas sont associés à des plans avec un MCS plus faible (et donc une complexité plus importante) [20]. Les plans avec un indice MCS faible semblent également plus sensibles aux erreurs de positionnement de MLC [21]. Notons enfin que les petits champs (de faible AAV) et les champs de forme complexe (de faible LSV), résultant en un MCS faible, sont plus compliqués à modéliser. Le MCS peut donc aussi être corrélé à des problèmes de modélisation du faisceau dans le TPS. Cet indice de complexité peut donc être utile en terme de prédiction du taux de passage gamma, bien que cette affirmation soit controversée [19, 22].

2 Matériel

2.1 L'accélérateur linéaire

L'accélérateur linéaire utilisé aux CUSL pour les traitements en DMLC est la machine InfinityTM de Elekta (Elekta, Stockholm, SE), présentée dans la figure 2.1. La gantry délivre des faisceaux de particules d'une énergie de plusieurs MeV. Ceux-ci peuvent être visualisés grâce à un système d'imagerie portale. En plus de cela, un tube à rayons X d'énergie plus faible couplé à un détecteur plan permettent de vérifier la position du patient sur la table avant le début de chaque séance de traitement (on parle de système d'imagerie embarquée). Le point de convergence des faisceaux lors de la rotation du linac définit l'*isocentre*, un point fixé dans l'espace servant de référence lors du positionnement du patient et des appareils de mesure. Il peut être visualisé à l'aide de faisceaux laser installés dans la salle de traitement.

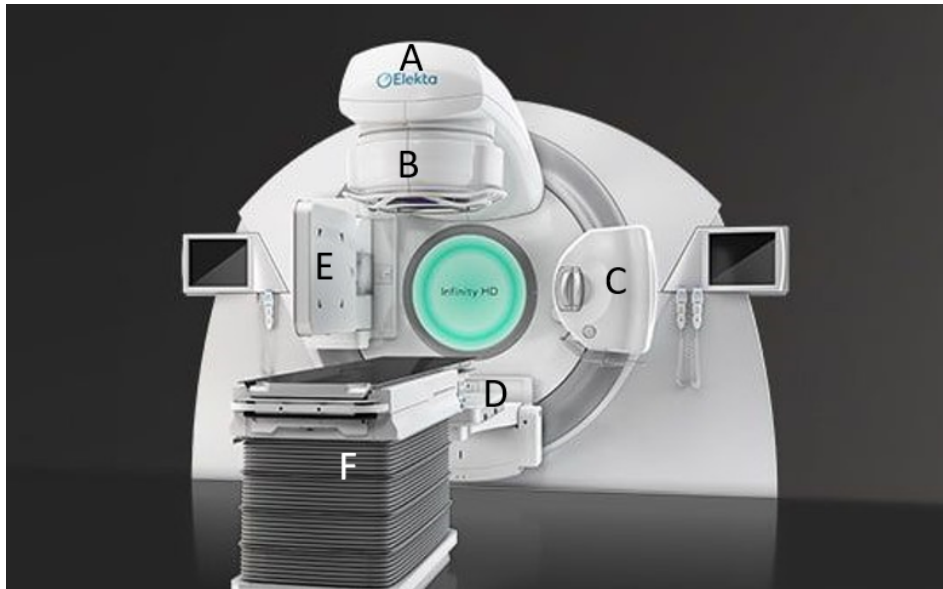


FIGURE 2.1 – Accélérateur linéaire InfinityTM de Elekta. A : Tête de l'accélérateur (gantry). B : Collimateur multilames. C : Tube RX de l'imagerie kV. D : Imageur portal. E : Détecteur plan de l'imagerie kV. F : Table de traitement.

Production des faisceaux

Le linac génère un faisceau d'électrons de quelques dizaines de keV grâce à un canon à électrons contenant une anode et une cathode, entre lesquelles est appliquée une différence de potentiel importante. Ces électrons sont ensuite regroupés par paquets dans une cavité de regroupement, puis accélérés à l'aide d'une onde électromagnétique à très haute fréquence dans la section accélératrice du linac. Après leur passage dans une tête de tri, on obtient donc un faisceau d'électrons mono-énergétiques de plusieurs MeV [23]. Les photons sont produits par rayonnement de freinage (Bremsstrahlung) lorsque les électrons entrent en collision avec une cible en tungstène

amovible placée sur leur trajet.

Les différentes énergies disponibles et les débits de dose associés sont repris dans la table 1. Définir les faisceaux de photons via une seule valeur d'énergie est un abus de langage. En effet, leur spectre d'énergie est continu (de par les propriétés du rayonnement de freinage), allant de 0 à l'énergie du faisceau d'électrons incident sur la cible, valeur reprise dans le nom du faisceau⁶. En pratique, l'énergie nominale du faisceau de photons est d'environ 1/3 de son énergie maximale. À partir de ce point, nous ne considérerons plus que des faisceaux de photons, car ce sont ceux utilisés pendant ce travail.

Énergie maximale des photons [MV]	6, 18
Débit de dose associé [MU/min]	570, 630
Énergie des électrons [MeV]	8, 10, 12, 15, 18
Débit de dose associé [MU/min]	300

TABLE 1 – Énergies et débits de dose délivrés par le linac, pour des photons et des électrons.

Le champ ainsi créé doit encore subir plusieurs modifications avant de pouvoir être délivré. Un collimateur primaire permet de définir un champ d'irradiation de maximum 40x40 cm². Afin de garantir l'homogénéité du faisceau, un cône égalisateur en tungstène (ou *flattening filter*) élimine les photons de basse énergie, ce qui provoque le durcissement du faisceau. Il modifie également le faisceau en l'atténuant plus fortement au centre que sur les bords, afin d'obtenir un profil de dose plus homogène. Deux chambres à ionisation situées après le cône égalisateur permettent de vérifier l'homogénéité, le débit et la symétrie du faisceau et de donner une rétroaction au linac sur le nombre de MU délivrées. Enfin, pour modeler le champ de manière plus précise, on utilise une paire de mâchoires (Y1 et Y2), ainsi que le collimateur multi-lames. Notons que les faisceaux délivrés sont sujets à une contamination électronique, qui résulte des ionisations créées par les photons de haute énergie par leur passage dans le flattening filter et d'autres éléments métalliques tels que les collimateurs. La figure 2.2 présente certains de ces éléments et montre l'utilité du cône égalisateur sur la forme du profil de dose.

Le collimateur multi-lames

Le MLC est un collimateur tertiaire. Le modèle en service aux CUSL est AgilityTM, également de la marque Elekta. Il possède deux bancs de 80 lames, X1 et X2, qui se déplacent dans une direction perpendiculaire aux mâchoires Y. L'ensemble du MLC peut tourner dans le plan perpendiculaire à la direction du faisceau, afin d'optimiser les déplacements des lames pendant l'optimisation du plan. La largeur des lames définie à l'isocentre est de 0,5cm. Elles peuvent se déplacer à une vitesse de maximum 6cm/s. Afin d'éviter les fuites, elles sont interdigitées. Ceci a comme conséquence de diminuer la dose à la jonction entre deux lames adjacentes. Cet effet, appelé "effet tenon-mortaise", sera pris en compte lors de la modélisation de la machine dans le TPS.

6. Par convention, on exprime l'énergie des photons en MV et pas en MeV, pour faire référence à la tension accélératrice théorique équivalente à l'énergie des électrons venant frapper la cible [23].

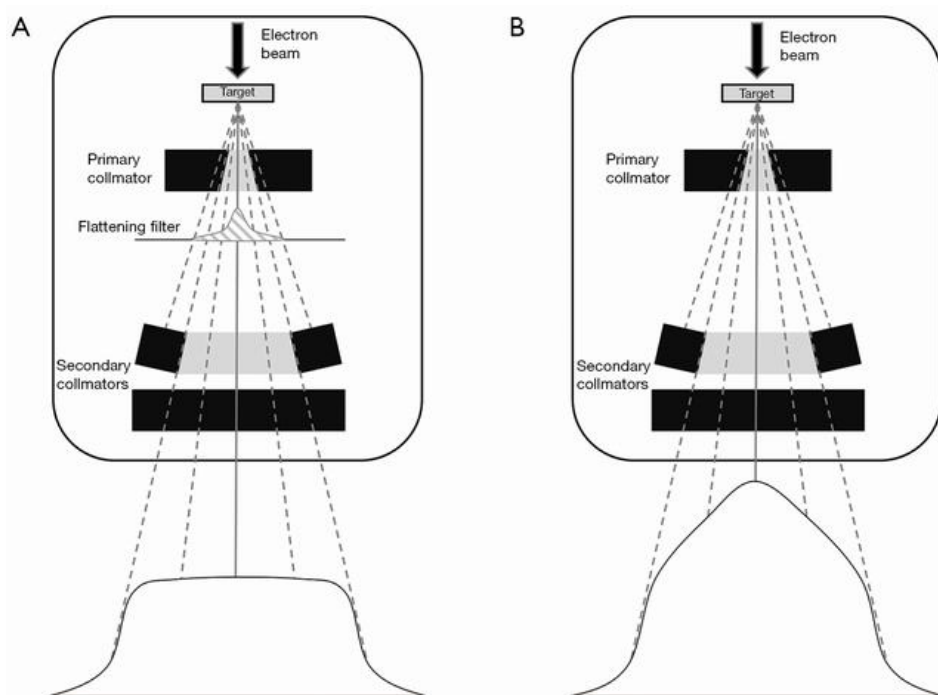


FIGURE 2.2 – Création et modification d’un faisceau de photons dans un linac avec cône égalisateur (A) et sans (B). De haut en bas, on peut voir : le faisceau d’électrons, la cible en tungstène, le cône égalisateur et les collimateurs secondaires. Les profils de dose correspondants sont représentés en bas de l’image. Source : Translational Cancer Research.

2.2 RayStation

RayStation v.9B (RaySearch Laboratories, Stockholm, SE) est le système de planification de traitement qui sera utilisé dans ce mémoire pour créer tous les plans de traitement en inverse planning. Ce logiciel a une place très importante dans la mise en place du protocole de solution de classe. Pour rappel, il y a deux types d’erreurs liées au TPS : les imprécisions liées à la modélisation du faisceau délivré par le linac, et les approximations faites lors du calcul de la dose déposée dans la matière.

2.2.1 Modélisation

Afin d’être utilisable en routine clinique, il est très important que le TPS soit capable de reproduire correctement le fonctionnement de la machine utilisée. La mise en service du linac doit donc être suivie par l’étape de *commissioning* du système, qui consiste en un ensemble de tests, d’implémentations de données et de mesures de vérification. Ceux-ci donnent des informations sur les performances et les limitations du système pour la gamme de pratiques cliniques prévues par le service. Il faut par exemple déterminer les dimensions de la source de photons, mais aussi définir le spectre énergétique des faisceaux de photons délivrés, ainsi que le spectre de la contamination électronique, et le poids des contributions électroniques et photoniques.

La modélisation du linac dans le système se fait étape par étape, le principe étant de commencer avec un modèle simple basé sur des conditions simples de mesure puis d'améliorer le modèle dans des situations plus complexes. Les mesures dosimétriques permettent de déterminer le faisceau sortant de l'accélérateur. Elles sont d'abord réalisées dans un fantôme d'eau, avec un angle de gantry et de collimateur à 0° , pour une distance source-surface de l'eau (SSD) connue. On délivre de grands champs carrés de différentes tailles, et on mesure les rendements en profondeur sur l'axe central ainsi que les profils de dose à différentes profondeurs. Ces mêmes conditions sont simulées dans le TPS et comparées avec les mesures, qui servent de référence. Les paramètres du modèle sont ajustés en fonction de l'accord entre la mesure et le calcul afin d'obtenir le meilleur accord possible. Des situations plus complexes sont mesurées puis calculées pour mettre en évidence et ajuster plus finement certains paramètres du modèle (profils de dose et PDD en dehors de l'axe, mesures hors du champ de traitement, petits champs, superposition de petits champs, etc...). La mesure de superposition de petits champs permet de prendre en compte les incertitudes liées à la pénombre. Les différents types de collimateurs (mâchoires et MLC) doivent également être modélisés correctement. On s'intéressera à leurs différentes propriétés : l'atténuation des lames, l'effet tenon-mortaise et leurs conséquences sur la forme de champs complexes. *In fine*, RayStation doit donc être capable de simuler avec précision n'importe quel faisceau délivré lors d'un traitement complexe.

2.2.2 Algorithme de calcul de dose

Le commissioning du calcul de dose a comme objectif principal d'identifier les limites du modèle et de l'algorithme de calcul, et de les valider pour les techniques de traitement utilisées, afin de conserver les incertitudes sous un certain seuil de tolérance. En effet, si la modélisation du linac est réalisée en utilisant un faisceau perpendiculaire à la surface d'un fantôme d'eau, la réalité clinique est bien différente : la distance entre la source et le patient (DSP) est variable, de même que la géométrie du patient, qui présente d'importantes hétérogénéités. Pour calculer en trois dimensions la dose reçue par les tissus pour un faisceau de photons, on utilise aux CUSL l'algorithme Collapsed Cone Convolution (CCC) v5.2.

Si les simulations Monte-Carlo sont aujourd'hui la méthode la plus sophistiquée et la plus précise pour déterminer la dose dans le patient, elles ne sont pas utilisées en routine clinique à cause de leur complexité qui induit un temps de calcul trop important. On leur préfère donc d'autres méthodes, qui font appel à des approximations afin de réduire ce temps de calcul [24]. Définissons tout d'abord deux concepts clés : le TERMA et le kernel. Le TERMA (Total Energy Released per unit Mass) est la quantité d'énergie libérée en chaque point du milieu. Il dépend du coefficient d'atténuation massique μ/ρ_m du milieu considéré et de la fluence en énergie Ψ_r des particules, selon la formule (7). Le kernel décrit la distribution de dose d'un photon mono-énergétique dans la matière. Il est calculé au préalable par simulation Monte-Carlo dans un milieu homogène, et est représenté sur la figure 2.3(a).

$$TERMA(\mathbf{r}) = \int \frac{\mu(\mathbf{r}, E)}{\rho_m(\vec{r})} \Psi_r(\mathbf{r}, E) dE \quad (7)$$

En chaque point \mathbf{r} du volume \mathbf{V} considéré, la dose déposée est obtenue en faisant la convolution du kernel, noté h , avec le TERMA. Pour un faisceau mono-énergétique, ceci se traduit par

la formule suivante [16] :

$$D(\mathbf{r}) = \iiint_{\mathbf{V}} TERMA(\mathbf{s}) h(\mathbf{r} - \mathbf{s}) d^3s dE \quad (8)$$

où \mathbf{s} est le centre de chaque kernel. Cette équation ne prend pas en compte le caractère polyénergétique des faisceaux, ni l'hétérogénéité du milieu, qui impose de se baser sur la *distance radiologique* plutôt que sur la distance physique parcourue par les faisceaux. Ceci nous mène donc à une équation plus complexe. Pour réduire cette complexité et donc le temps de calcul, chaque kernel peut être discrétisé en un nombre fini de cônes, comme sur la figure 2.3(b). C'est ce que l'on appelle l'algorithme Collapsed Cone Convolution (CCC). Toute l'énergie déposée dans l'angle solide défini par un cône est projetée et déposée le long de son axe central. Le kernel peut donc être défini entièrement grâce à un petit nombre de vecteurs (RayStation en utilise 128). L'énergie étant distribuée majoritairement vers l'avant, les cônes sont plus nombreux dans la direction de propagation du faisceau (vers le bas dans la figure 2.3(b)) et moins nombreux dans la direction opposée. Afin de respecter la conservation de la quantité de mouvement, les kernels de faible énergie transporteront davantage d'énergie pour les angles importants, et les kernels de haute énergie transporteront davantage d'énergie pour les petits angles de propagation.

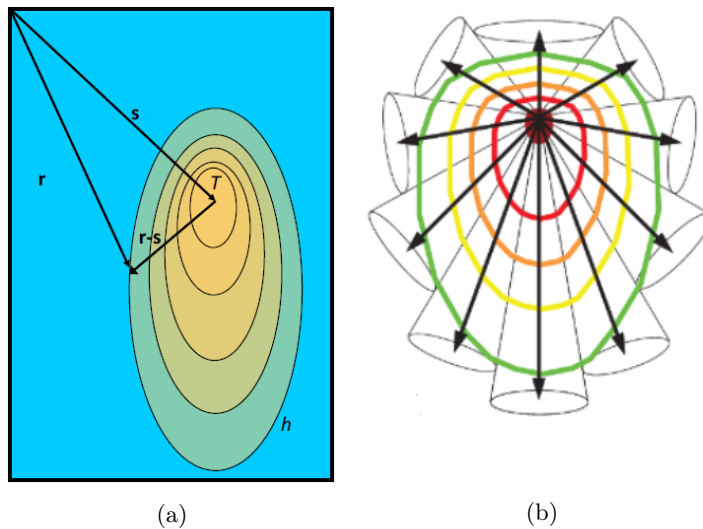


FIGURE 2.3 – Principes de l'algorithme de Collapsed Cone Convolution. Kernel ponctuel (a) et sa discrétisation en un nombre fini de cônes (b). Source : [16].

L'algorithme CCC aligne tous les kernels avec l'axe du faisceau. Ils ont donc tous la même inclinaison, c'est ce qu'on appelle "l'approximation des kernels non inclinés". Cette approximation permet un gain de temps lors du calcul, et est en partie compensée en faisant un redimensionnement du TERMA puis un redimensionnement inverse de la dose par la suite. Enfin, une manière supplémentaire d'accélérer le calcul est d'appliquer un masque afin d'arrêter de calculer la projection si la valeur du TERMA est trop faible sur une distance trop importante. Notons que ces

méthodes d'approximation influencent négativement la précision du calcul de dose.

2.2.3 Outils du logiciel

Passons maintenant à l'utilisation de ce logiciel en pratique. RayStation dispose de très nombreux outils pour assister l'utilisateur dans la procédure de planification. L'anatomie du patient en trois dimensions est importée dans le système après le scanner de simulation. Les différentes régions d'intérêt (ou ROI), comprenant les volumes cibles, les organes à risque, mais aussi la table de traitement peuvent être définies par l'utilisateur (médecin, physicien ou dosimétriste) directement dans le logiciel. Celui-ci permet également de créer, modifier et combiner d'autres types de volumes. La partie "création de plan et optimisation" sera en grande partie décrite dans la section "Méthodes", et nous nous pencherons ici uniquement sur les différentes contraintes de dose proposées par le système, après avoir introduit les différentes façons d'évaluer les plans.

La première option est d'analyser visuellement les courbes d'isodose sur le patient, ce qui permet à l'utilisateur de déterminer où se trouvent les zones de surdosage ou de sous-dosage, de voir quels organes sont irradiés, et d'adapter le plan en conséquence. Une autre méthode d'évaluation consiste à observer les courbes DVH (Dose-Volume Histogram), qui montrent la portion de volume recevant une certaine dose, pour chaque région d'intérêt définie par l'utilisateur. Sur l'axe des abscisses, la dose peut être exprimée soit en Gray, soit en pourcentage de la dose de prescription, et sur l'axe des ordonnées, le volume est exprimé en pourcentage (par rapport au volume total de la région d'intérêt) ou en cm^3 . Un exemple de courbes DVH pour un traitement de cancer du sein est montré à la figure 2.4. C'est un graphique cumulatif, et le point (20 Gy, 10%) de la courbe bleue signifie donc que 10% du volume du poumon gauche reçoit *au moins* 20 Gy.

Les courbes DVH nous permettent ainsi de connaître deux types d'informations dosimétriques : on pourra mesurer les valeurs D_x , c'est-à-dire la dose reçue par un certain volume fixé x , mais aussi les valeurs V_y , à savoir le volume qui reçoit une dose égale ou supérieure à y . Certaines de ces valeurs sont directement fournies par RayStation pour une évaluation statistique. Une dernière manière d'évaluation consiste à vérifier si les objectifs cliniques (définis par le médecin) sont bien remplis, étape nécessaire à la validation du plan. Les concepts de DVH et d'informations dosimétriques sont très importants car ils interviennent dans la description des contraintes de dose et des objectifs cliniques. RayStation propose plusieurs types de contraintes afin de guider l'optimisation, chacune s'appliquant sur un ROI choisi par l'utilisateur :

- **Min/Max dose** : fixe la valeur minimale/maximale de la dose reçue par le volume. L'entièreté des voxels doit donc être supérieure/inférieure à cette valeur.
- **Mean dose** : impose un seuil sur la valeur de dose moyenne reçue par le volume. Ce seuil peut être inférieur ou supérieur.
- **Uniform dose** : force le système à délivrer une dose uniforme sur le volume. La valeur de cette dose est choisie par l'utilisateur.
- **Dose fall-off** : impose un gradient de dose (minimum) entre deux valeurs A et B sur une certaine distance parmi le volume.

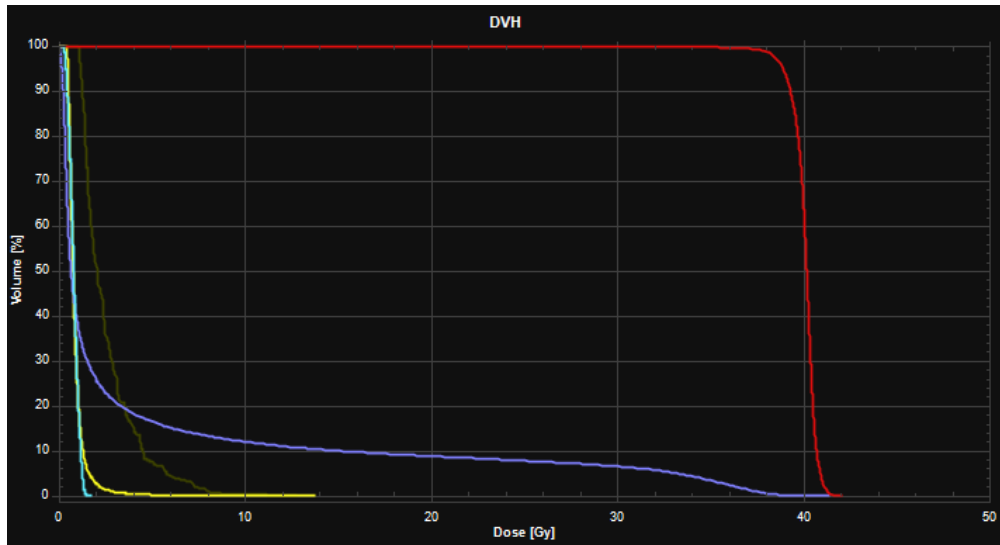


FIGURE 2.4 – DVH cumulatif pour l'évaluation d'un plan de traitement de sein gauche. De droite à gauche, les courbes représentent la dose reçue par le PTV, le poumon gauche, l'artère coronaire, le coeur et le sein droit.

- **Min/Max DVH** : contrainte sur la D_x ou la V_y . Par exemple, "au moins 95% du PTV recevant 39 Gy" signifie que la V_{39} doit être supérieure à 95% du volume du PTV.
- **Min/Max EUD** : cette contrainte s'applique sur la dose uniforme équivalente (EUD), que nous allons définir ci-après.

Le concept d'EUD a été introduit par Niemierko pour tenter de représenter l'ensemble de la courbe DVH grâce à une seule valeur dans le cas de distributions de dose hétérogènes. L'EUD correspond ainsi à "la dose équivalente biologique qui, délivrée de manière uniforme, mènerait aux mêmes dommages cellulaires dans le volume considéré que la distribution de dose réelle, non uniforme." [25]. Sa définition mathématique est la suivante :

$$\text{EUD} = \left(\frac{1}{N} \sum_i D_i^A \right)^{\frac{1}{A}} \quad (9)$$

où N est le nombre de voxels du volume et D_i est la dose du i^e 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. Utiliser ce type de contraintes permettrait donc d'améliorer les résultats de l'optimisation, tout en nécessitant peu de paramètres à définir [26].

La robustesse du plan peut être assurée de la manière suivante : il faut sélectionner l'ensemble des images CT déformées sur lesquelles la distribution de dose sera calculée, et spécifier quelles contraintes de dose prendront en compte ces scénarios déformés lors de l'optimisation. Tout ce qui a été dit précédemment concernant l'évaluation du plan nominal s'applique aussi à ces scénarios.

Une fois l'optimisation et l'évaluation du plan réalisées, il est aussi possible, pour un même patient, de comparer la qualité du plan de traitement créé avec celle d'autres plans de traitement créés pour ce patient. Ceci peut être utile lorsque d'importants changements sont envisagés, par exemple l'ajout de faisceaux ou un changement de technique. Enfin, le logiciel comprend un module pour préparer les DQA et la distribution de dose est calculée dans le fantôme choisi. Les informations relatives au plan et au DQA sont ensuite transmises à la machine. Le calcul de la distribution de dose dans le fantôme peut être téléchargé afin de le comparer plus tard avec la mesure dans le logiciel de comparaison de dose.

2.3 Appareils de mesure

Les appareils décrits dans cette section serviront à mesurer la dose délivrée par le linac lors des DQA. Leur choix sera justifié plus tard dans la section "Méthodes".

2.3.1 Octavius

Ce détecteur est constitué de deux parties : un fantôme cylindrique et une matrice de détecteurs. Elles sont illustrées sur la figure 2.5. L'ensemble sera appelé par la suite "l'octavius".

Le fantôme OCTAVIUS[®] 4D, (PTW, Freiburg, DE) est en polystyrène, d'une densité de 1,05 g/cm³. Il a un rayon de 16 cm et une longueur de 26 cm. La matrice OCTAVIUS[®] Detector 729 (PTW, Freiburg, DE) est une plaque composée de 27x27 chambres à ionisation planaires ventilées, disposées selon un motif carré et espacées de 1 cm. Cette plaque s'insère dans le fantôme, comme illustré sur la figure 2.5. Notons qu'au cours de ce mémoire, le service de radiothérapie a remplacé cette matrice par un autre modèle, OCTAVIUS[®] Detector 1500. Celui-ci a la même surface mais possède un plus grand nombre de détecteurs, qui sont disposés en damier.

Expliquons brièvement le concept de mesure d'une chambre à ionisation ventilée : il s'agit d'une cavité remplie d'air, qui possède deux électrodes. On applique une certaine tension à une électrode, et l'autre est l'électrode dite "collectrice". Lorsqu'une particule avec suffisamment d'énergie traverse la cavité, elle ionise l'air, et les ions positifs ainsi que les électrons seront chacun captés par une électrode. Le courant passant dans l'électrode collectrice peut être mesuré, ce qui nous permet de connaître la charge produite dans la cavité. Finalement, la dose absorbée dans la cavité est donnée par la formule suivante :

$$\overline{D}_{air} = \frac{Q}{m_{air}} \frac{W_{air}}{e} \quad (10)$$

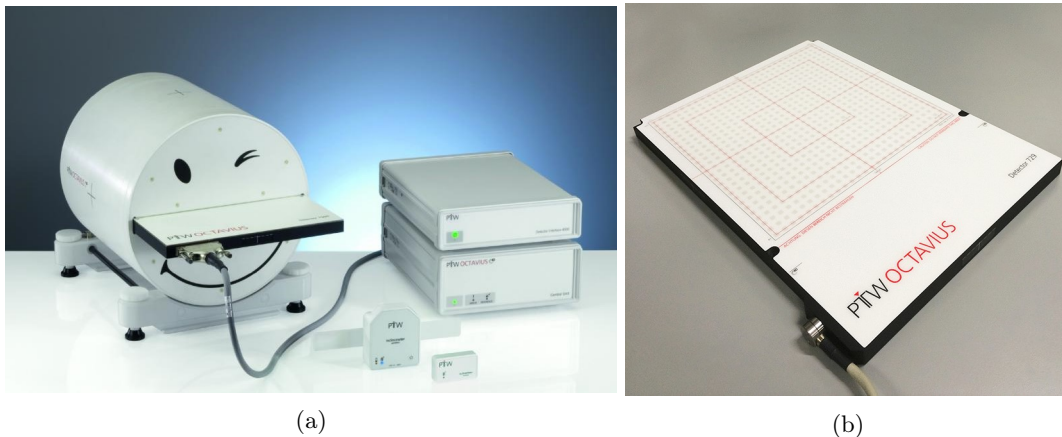


FIGURE 2.5 – (a) Fantôme cylindrique OCTAVIUS[®] 4D avec la matrice de détecteurs, l'inclinomètre et les systèmes de mesure (b) Matrice OCTAVIUS[®] Detector 729.

où m_{air} est la masse de l'air contenu dans la cavité, W_{air} est l'énergie moyenne d'ionisation dans l'air, et e est la charge électronique élémentaire [9]. La mesure de la charge Q doit être corrigée pour tenir compte de la recombinaison ionique, de la polarité appliquée et des phénomènes de fuite. Un facteur $k_{T,p}$ devra aussi lui être appliqué pour rendre compte des variations de température et de pression ambiantes. Les chambres à ionisation utilisées ici ont un volume de $0,125 \text{ cm}^3$, et recouvrent au total un quart de la surface de la plaque les contenant. Elles possèdent donc une résolution spatiale limitée. Par contre, leur précision dosimétrique, c'est-à-dire la précision de la dose absolue mesurée, est excellente. La mesure réalisée par une chambre à ionisation sera très stable au cours du temps.

En considérant que le corps humain est composé en majorité d'eau, la densité électronique de l'octavius se rapproche de celle de l'eau (il est dit *eau-équivalent*). La géométrie et la composition de l'octavius sont donc similaires à un torse adulte. Le fantôme peut tourner sur lui-même, et est couplé à un inclinomètre qui mesure l'angle de rotation de la gantry. Lors des mesures, les rotations de l'octavius et de la gantry sont synchronisées, ce qui permet de maximiser la résolution du détecteur dans le plan du faisceau.

2.3.2 Cheese phantom

Le fantôme cylindrique proposé par Accuray (Accuray, Sunnyvale, US), nommé ci-après "cheese phantom" est également eau-équivalent, mais n'est pas destiné aux mêmes types de mesures. Il est en fait composé de deux demi-cylindres accolés, entre lesquels peut s'insérer un film dosimétrique. Ce fantôme possède aussi une rangée d'orifices espacés de 1 cm, destinés à accueillir des chambres à ionisation. Ces espaces peuvent être comblés afin de conserver un volume homogène. Grâce à ce dispositif, deux types de mesures différentes peuvent être réalisés en même temps lors du DQA. Les films dosimétriques et les chambres à ionisation utilisés avec le cheese sont décrits dans les deux paragraphes suivants. La figure 2.6 montre l'installation de ces éléments sur la table de traitement lors du DQA. Notons que contrairement à l'octavius, le

cheese phantom ne peut pas tourner sur lui-même.

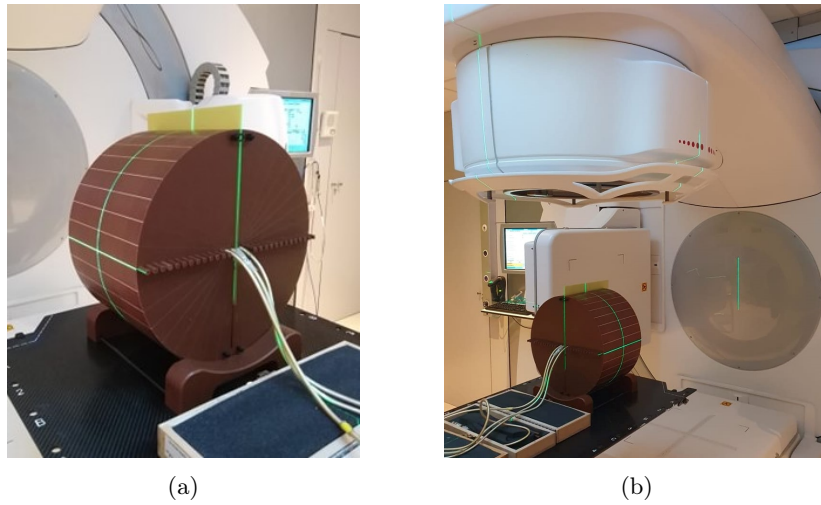


FIGURE 2.6 – (a) "Cheese phantom" contenant un film dosimétrique (en jaune) et 3 chambres à ionisation dans les espaces du milieu. (b) Vue d'ensemble du cheese phantom sur la table de traitement de l'Infinity. Les faisceaux laser indiquant la position de l'isocentre de la machine sont visibles en vert.

2.3.3 Films dosimétriques

Il existe deux types de films dosimétriques utilisés lors des contrôles de qualité en radiothérapie : les radiographiques et les radiochromiques. Les films GAFChromicTM EBT 3 (Ashland, Wilmington, US) en vigueur aux CUSL sont du deuxième type ; ils sont composés d'une couche active comprise entre deux couches de support et de protection. La couche active comprend des cristaux de monomères (diacétylène) capables de se polymériser suite à une irradiation, faisant passer la couleur du film de jaune à bleu. Contrairement aux films radiographiques qui sont très sensibles à la lumière et nécessitent un processus de développement complexe pour lire la dose reçue, la dose est ici directement calculée à partir de la densité optique du film, mesurée grâce à un scanner⁷. Le film peut être exposé sans problème à la lumière du jour pour des courtes périodes de temps, il est stable à température ambiante, et le résultat est peu dépendant de l'énergie du rayonnement et du débit de dose [27]. Sa qualité principale par rapport à d'autres méthodes de détection est son excellente résolution spatiale de $25 \mu\text{m}$, mais sa résolution dosimétrique n'est que de 1,5 % [28]. Lors de nos mesures, nous avons utilisé le lot n° 12131902.

2.3.4 Chambres à ionisation

Les chambres à ionisation Exradin A1SL (Standard Imaging, Middletown, US) utilisées dans le cheese phantom sont des chambres ventilées qui possèdent une géométrie cylindrique. Grâce à leur très petit volume sensible ($0,057 \text{ cm}^3$), l'effet de volume partiel est limité et ce sont donc

7. EPSON Expression 1000XL/PRO

des détecteurs de référence en terme de dosimétrie absolue, avec une incertitude sur la mesure de seulement 0,3% [29].

2.4 SunCheck

Le logiciel SunCheckTM (Sun Nuclear Corporation, Melbourne, US) est un logiciel de calcul de dose indépendant, qui a également recours à l'algorithme CCC. La méthode CCC y a été adaptée à l'utilisation de GPUs (Graphics Processing Units). Ceci permet l'accélération du processus et donc un temps de calcul moindre que pour l'algorithme de RayStation. Sans correction supplémentaire, SunCheck est par contre moins précis pour les calculs dans un milieu fortement hétérogène, comme par exemple dans le poumon [30].

SunCheck permet à l'utilisateur d'importer les caractéristiques relatives à un plan de traitement, et de réaliser un calcul secondaire de la distribution de dose dans le patient. Étant donné l'imprécision du calcul dans un milieu hétérogène, SunCheck sera surtout utilisé pour contrôler le plan du point de vue des erreurs d'approximation importantes de l'algorithme de calcul et des erreurs de la modélisation du faisceau dans le TPS. Grâce à l'importation des volumes cibles et des OAR définis dans le TPS, l'utilisateur peut vérifier le taux de passage gamma afin de comparer les calculs des deux logiciels, non seulement pour l'ensemble des points définis, mais aussi pour chaque ROI séparément. On peut observer sur un graphique les 2 courbes DVH calculées pour chaque ROI. Enfin il est également possible de créer des objectifs de dose et de vérifier la concordance du plan avec ces objectifs, comme dans RayStation, ainsi que la variation relative entre les deux valeurs calculées.

2.5 VeriSoft

VeriSoft v7.2 (PTW, Freiburg, DE) est un logiciel de comparaison de dose associé à l'octavius, qui utilise l'évaluation gamma présentée dans la section 1. Il permet de comparer deux distributions de dose dont les matrices ont une résolution différente, comme c'est souvent le cas en clinique. Par exemple, l'octavius possède une résolution spatiale assez limitée (seulement 1cm) alors que la matrice de dose définie par RayStation a une résolution spatiale de 3x3x3mm. Afin de permettre une meilleure évaluation du critère gamma dans les zones de fort gradient de dose et éviter de devoir réaliser une interpolation, Depuydt et al. a perfectionné la méthode d'évaluation gamma [18]. En effet, l'interpolation nécessite un temps de calcul plus important et, si elle n'est pas suffisamment fine, peut entraîner des "faux négatifs" dans les zones de fort gradient, c'est-à-dire des points pour lesquels la condition d'acceptabilité $\gamma \leq 1$ n'est pas respectée, alors que les deux distributions de dose sont en réalité suffisamment proches.

La méthode présentée par Depuydt consiste en 3 filtres successifs. Le premier filtre correspond à ce qui a été présenté plus haut : en pratique, on détermine une zone "spatiale" de rayon Δd_M autour du point d'intérêt, nommée *district du point de référence*, et on vérifie si un des points dans cette zone respecte la condition $\gamma \leq 1$. Les points ne passant pas le premier filtre passent alors par le niveau d'évaluation 2. Pour ce deuxième filtre, on recherche 2 points dans le district du point de référence ayant un ΔD de signe opposé. Ceci signifie qu'il existe un point dans cette zone pour lequel la distribution à comparer présente la même dose que le point de

référence (voir fig. 2.7 (a), pour un cas à 1 dimension). Ce filtre est très utile pour les zones à haut gradient de dose, et pour des matrices de faible résolution spatiale, pour lesquelles peu de points sont mesurés.

Enfin, les points ne passant pas le second filtre sont soumis au 3e niveau d'évaluation (voir fig. 2.7(b)). Celui-ci étend la recherche au-delà du district du point de référence. On recherche deux points A et B, tels que $r_A < \Delta d_M$ et $r_B > \Delta d_M$ et dont les ΔD sont de signe opposés, et on fait une interpolation linéaire pour trouver le point pour lequel $\Delta D = 0$. Si ce point est à une distance $r_S < \Delta d_M$ du point de référence, il possède un indice γ inférieur à 1 et le point de référence est donc accepté.

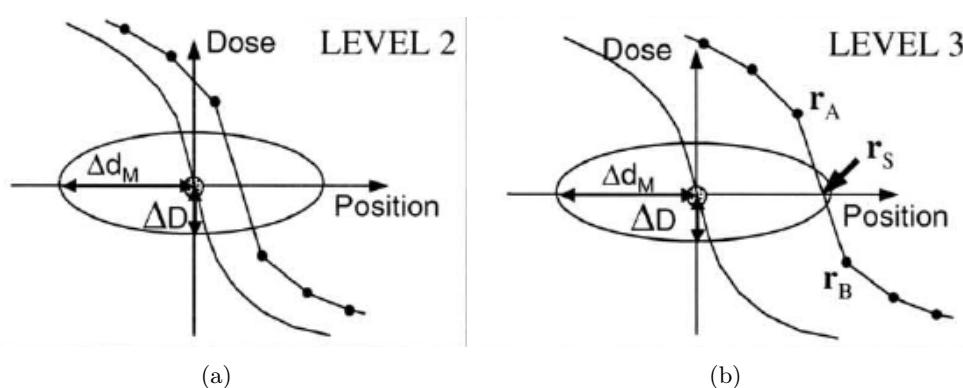


FIGURE 2.7 – Représentation des filtres de niveaux 2 et 3 pour l'évaluation gamma, dans le cas d'une distribution de dose à 1 dimension. Source : [18]

Paramètres de l'évaluation gamma :

Le logiciel VeriSoft, en plus de proposer une évaluation gamma avec 3 niveaux de filtre, laisse l'utilisateur libre de choisir les critères de distance et de différence de dose (Δd_M et ΔD_M) utilisés pour calculer γ . La distance est généralement de l'ordre de quelques mm. Pour ΔD_M , on peut choisir soit une valeur absolue, en Gy, soit un pourcentage d'une certaine valeur de dose, qui peut être définie de 3 façons différentes (on parlera de 3 types de normalisation) :

- Global dose : La valeur maximale de la distribution de dose de référence.
- Local dose : La valeur du point qui est évalué. Choisir cette option donne lieu à une évaluation beaucoup plus stricte, car pour les faibles doses, cela donne un ΔD_M beaucoup plus faible qu'en évaluation globale.
- Selected dose : Une valeur de dose choisie par l'utilisateur. Dans ce cas, plus la valeur choisie est faible, plus l'évaluation est stricte.

Enfin, il est possible de supprimer de l'évaluation tous les points dont la dose est inférieure à un certain pourcentage (souvent 10%) de la dose maximale de la distribution. Ceci est surtout utile dans le cas d'une évaluation en *local dose*, pour laquelle tous les points de faible dose en

bordure de champ risqueraient d'échouer au critère gamma, malgré une très petite différence absolue de dose entre les distributions.

3 Méthodes

3.1 Création d'une base de données

Premièrement, un échantillon contenant 30 patients précédemment traités aux Cliniques Universitaires Saint-Luc a été sélectionné et divisé en deux groupes. Les 20 premiers cas ont servi à établir le protocole de solution de classe (groupe A) et les 10 suivants à valider la méthode créée (groupe B). Ce nombre de 30 est en accord avec les recommandations du 22^e rapport de la Commission Néerlandaise pour la dosimétrie des radiations (NCS 22) [3]. Les patients ont les caractéristiques communes suivantes :

- Genre féminin
- Traitement pour un cancer du sein
- Radiothérapie curative
- Technique de traitement : DMLC
- Irradiation du sein uniquement (pas d'irradiation de la chaîne ganglionnaire)

La moitié des patients sont traités pour un sein gauche et l'autre moitié pour un sein droit. Il a été décidé que les plans créés avec la solution de classe comprendraient 2 champs tangents de directions opposées, ce qui donne lieu à un gradient de dose très important dans le poumon ipsilatéral⁸ en direction du coeur, et résulte en une bonne protection des tissus sains [31]. Pour qu'une solution de classe puisse être efficace pour tous les patients qui y appartiennent, ceux-ci doivent présenter suffisamment de similitudes, sans quoi l'utilisation d'un protocole unique pour créer des plans de traitement adaptés à chaque cas serait impossible. Par exemple, l'irradiation des ganglions nécessiterait en DMLC un nombre important de champs (on utilise d'ailleurs généralement la technique VMAT), c'est pourquoi ces cas sont exclus de la solution de classe. On laissera également de côté les patients présentant des caractéristiques anatomiques "extrêmes", généralement traités avec un plus grand nombre de champs.

L'applicabilité de la solution de classe présente donc des limitations basées entre autres sur des critères mesurables sur le CT de simulation, comme le volume ou les dimensions du PTV. On cherchera ainsi à créer une solution de classe qui soit stable (impliquant peu de variabilité entre les plans créés), mais uniquement pour les cas considérés. Néanmoins, la base de données choisie se doit d'être représentative de la diversité des cas pouvant appartenir à la solution de classe. Certaines caractéristiques de l'échantillon choisi sont présentées dans la table 2, avec leurs valeurs extrêmes ainsi que la médiane. La valeur "Largeur PTV" se réfère à l'extension maximale du PTV dans le plan transversal, comme montré dans la figure 3.1. L'importance de cette valeur dans le choix de l'appartenance à la solution de classe sera discutée dans la section 5. Les patients dont les caractéristiques sortent des gammes présentées dans la table 2 ne font pas partie de la solution de classe.

L'objectif de ce mémoire est de permettre à l'utilisateur de créer des plans d'au moins aussi bonne qualité que ceux qui auraient été réalisés sans l'aide de la solution de classe, tout

8. À savoir, le poumon situé du même côté que le PTV, par opposition au poumon controlatéral.

	Groupe A	Groupe B
Largeur PTV [cm]	13,5 - 18,6 (16,6)	13,4 - 17,9 (15,9)
Volume PTV [cm ³]	221 - 1077 (621)	219 - 1069 (603)

TABLE 2 – Caractéristiques des 20 cas ayant servi à l'élaboration de la solution de classe (groupe A), ainsi que des 10 cas utilisés pour sa validation (groupe B). Valeurs min-max et (**médiane**).

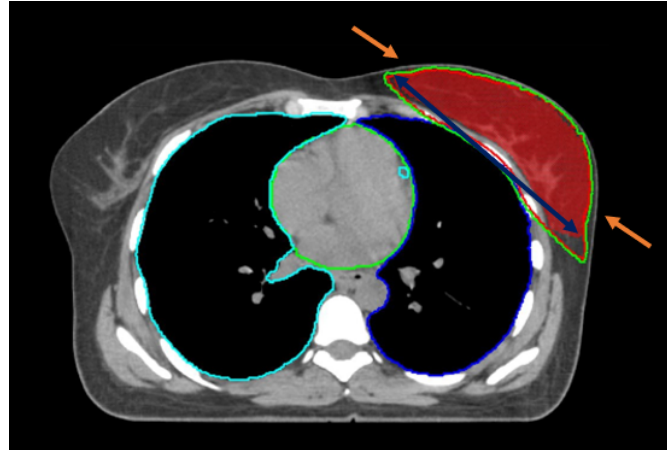


FIGURE 3.1 – CT de simulation (coupe transversale) tel qu'utilisé dans RayStation pour la planification. Les flèches orange indiquent l'orientation approximative des faisceaux pour un traitement DMLC comprenant 2 champs tangents en opposition. La double flèche bleue représente la valeur "Largeur PTV", avec le PTV en rouge.

en permettant un gain de temps lors de la planification et du processus d'assurance qualité. Afin de prouver la qualité de ces plans, ils seront testés selon plusieurs critères en accord avec les recommandations du NCS22. On réalisera également une comparaison dosimétrique rétrospective entre les plans créés et ceux reçus par les patients lors de leur traitement, dénommés par la suite "plans originaux". Ceux-ci sont considérés comme optimaux, dans le sens où l'utilisateur est supposé avoir fait de son mieux lors de la création de ces plans.

3.2 Création de la solution de classe dans le TPS

Comme dit précédemment, la solution de classe doit entre autres guider l'utilisateur lors de la planification et de l'optimisation. Le plan doit tout d'abord être créé dans le TPS, auquel il faut spécifier un ensemble de paramètres, présentés dans la table 3. Ceci est la façon usuelle de créer un plan pour une prescription de dose de 40,05 Gy pour un cancer du sein. Cette dose est répartie en 15 fractions de 2,67 Gy. La solution de classe se limitera aux plans présentant cette prescription pour les raisons citées plus tôt de similarité entre les plans créés.

Les deux faisceaux doivent ensuite être créés et orientés correctement (voir les flèches orange sur la figure 3.1). Pour ce type de plan, l'énergie des photons est fixée à 6 MV. Le choix de

Position de traitement	Head First Supine
Modalité	Photons
Technique de traitement	DMLC
Machine	Infinity
Prescription de dose	40,05 Gy
Nombre de fractions	15
Type de prescription	Dose médiane au PTV

TABLE 3 – Paramètres à implémenter dans RayStation lors de la création du plan.

l'orientation de la gantry se base sur les projections planaires des volumes d'intérêt dans l'axe du faisceau, nommé "Beam's Eye View". L'idée est de minimiser l'intersection de la projection du contour du PTV avec celles des volumes du coeur et du poumon, de manière à irradier le moins possible ces organes. L'angle du collimateur peut aussi être modifié, par exemple afin d'aligner les lames le long du bord interne de la projection du PTV. Ceci permet d'éviter une différence de position trop importante entre des lames adjacentes du MLC, ce qui signifierait un plan plus modulé. Ce concept est illustré sur la figure 3.2, où on peut également voir les lames du MLC en brun et les mâchoires (collimateur secondaire) en bleu. Ce type de vue est aussi utilisé pour visualiser le trajet des lames lors de l'irradiation.

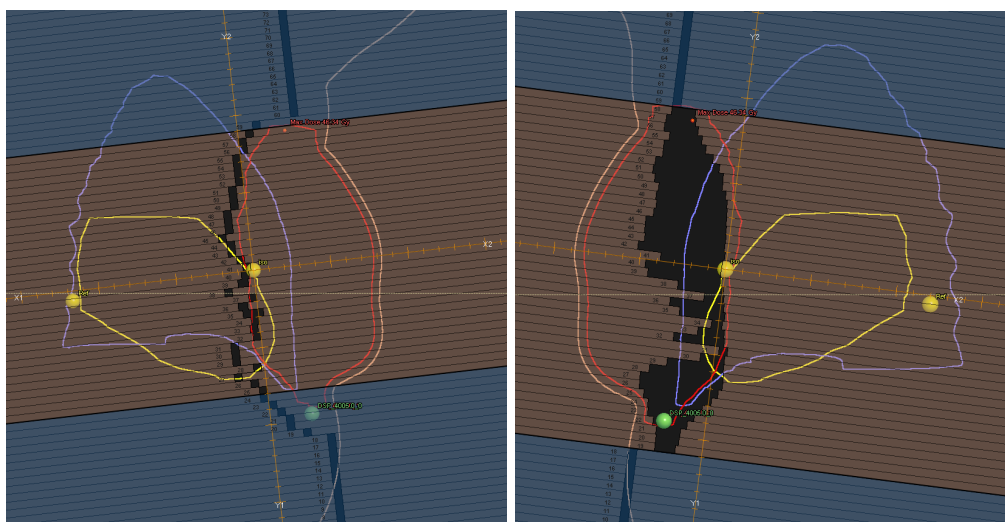


FIGURE 3.2 – Présentation du "Beam's Eye View" dans RayStation pour un traitement de sein gauche. Les projections du contour du patient (saumon), du PTV (rouge), du poumon ipsilatéral (violet) et du coeur (jaune) sont dessinées. Les lames sont fermées sur la figure de gauche (vue médiale), et partiellement ouvertes à droite (vue latérale).

3.2.1 Volumes d'intérêt

Le processus de planification décrit jusqu'ici est celui appliqué aux CUSL pour les traitements DMLC du cancer du sein et ne fait pas appel à des instructions définies dans la solution

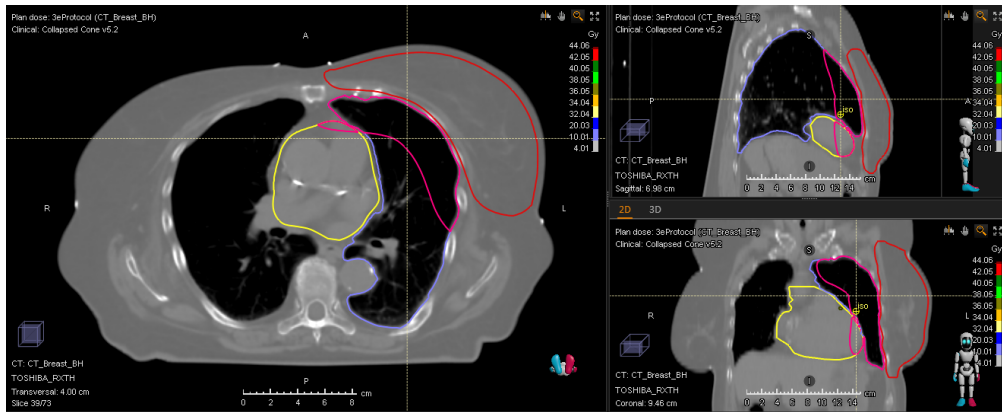
de classe, à part pour le nombre de faisceaux. Les instructions spécifiques données à l'utilisateur sont premièrement de créer deux nouvelles régions d'intérêt pour le patient dans RayStation. Le premier volume est appelé "coeur_poumon" et consiste en une extension de 3 cm du PTV, intersectée avec le cœur, le poumon et le foie (si ce dernier contour existe). Le deuxième volume, "tissu_sain", cherchera à englober le reste de la zone irradiée, sans prendre en compte le PTV. Il est un peu plus compliqué à définir, et sa création se fait en plusieurs étapes :

- Étape 1 : Création d'un ROI de type box. Les dimensions sont 30cm dans la direction gauche-droite, et 10cm en antéro-postérieur. Pour la direction cranio-caudale, on prend la dimension du sein selon cet axe, majorée de 2cm.
- Étape 2 : Centrer le volume sur le PTV dans la direction cranio-caudale.
- Étape 3 : Rotation et translation du volume dans le plan transversal afin d'aligner le bord postérieur le long du PTV, à environ 2 cm de celui-ci, comme sur la figure 3.3(b). Se guider grâce à l'orientation des faisceaux.
- Étape 4 : Intersection de "tissu_sain" avec le ROI "patient" (ou "external" s'il n'existe pas) contracté de 0,5cm. Cela permet de ne pas prendre en compte le tissu superficiel juste au-dessus du sein, pour lequel la dose n'est pas évitable et ne pourrait pas être limitée sans perdre en couverture sur la tumeur.
- Étape 5 : Soustraction du PTV ainsi que du volume coeur_poumon au volume "tissu_sain".

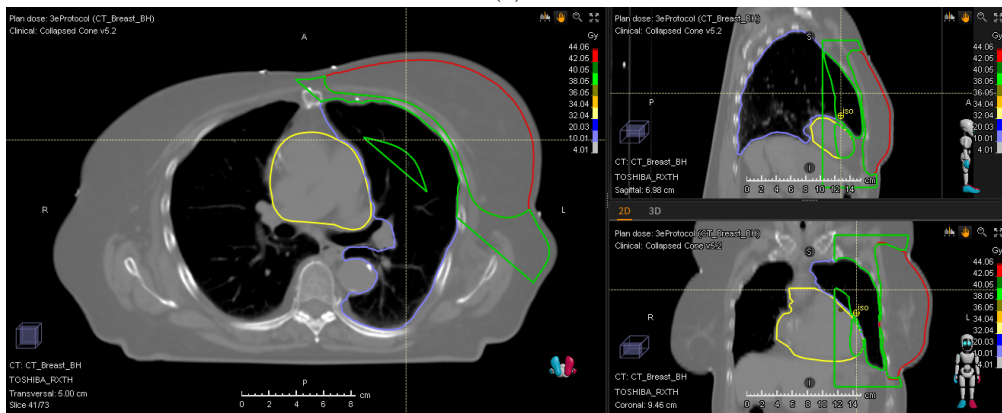
Des exemples des structures "coeur_poumon" et "tissu_sain" sont présentés à la figure 3.3. La création de "tissu_sain" a été en grande partie automatisée dans RayStation par un script écrit en CPython v3.6 (64-bit), et seule l'étape 3 demande encore une intervention de l'utilisateur. L'utilité de ces manipulations est de créer des volumes qui englobent au mieux la totalité du volume irradié, sans être trop grands. En effet, le coeur et le poumon présentent un volume important, qui ne sera que partiellement irradié. Les contraintes de dose appliquées à ces volumes auront donc peu de poids lors de l'optimisation, car une grande partie de ceux-ci reçoit peu ou pas de dose. Les deux structures créées règlent ce problème et permettent de limiter plus efficacement la dose reçue par le coeur et le poumon.

3.2.2 Optimisation

Avant même de définir les contraintes d'optimisation dans le TPS, il est nécessaire de spécifier au système de quelle manière réaliser cette optimisation en réglant certains paramètres. Tout d'abord, il faut choisir le nombre maximum de points de contrôle, correspondant au nombre maximum de segments par faisceau. Comme expliqué dans l'introduction, le TPS déterminera la position des lames du MLC pour chacun des points de contrôle, et réalisera une interpolation linéaire afin de connaître la position des lames entre ces points. Pour que la distribution de dose soit calculée adéquatement, ce nombre doit donc n'être ni trop faible (sans quoi l'interpolation linéaire réalisée serait trop importante et engendrerait des incertitudes) ni trop grand, car calculer la position des lames pour chaque mm n'aurait plus rien de pertinent d'un point de vue physique [32]. Le rapport NCS 22 suggère également que les points de contrôle devraient avoir un espacement au moins aussi grand que la résolution de la grille de calcul du TPS. Pour le cancer du sein, le déplacement maximal des lames étant d'environ 15 cm, et la résolution spatiale de



(a)



(b)

FIGURE 3.3 – Représentation multiplanaire dans Raystation des deux volumes créés, coeur_poumon ((a), en rose) et tissu_sain ((b), en vert). Le coeur, le poumon gauche et le PTV sont contourés respectivement en jaune, violet et rouge.

RayStation étant de 3mm, il faut donc idéalement moins de 50 points de contrôle ; c'est pourquoi 40 points de contrôle semblent être un bon compromis.

L'optimisation dans le TPS se déroule par itérations et s'arrête dès qu'une solution optimale est trouvée, à savoir quand la valeur de la fonction d'optimisation de l'optimiseur présente une variation suffisamment faible d'une itération à l'autre. L'algorithme d'optimisation fonctionne en deux phases : premièrement, on optimise la carte de fluence de chaque faisceau ; celle-ci est ensuite convertie en segments qui seront optimisés. Le nombre d'itérations avant de faire cette conversion influencera la modulation de la carte de fluence, qui doit conserver une balance, afin d'être suffisamment proches de la distribution de dose souhaitée, sans pour autant créer une carte de fluence trop complexe étant impossible à recréer à partir des segments [33]. En suivant les recommandations de RayStation, nous avons fixé ce paramètre à 7. Enfin, en plus du calcul de dose final réalisé à la fin de l'optimisation, on choisira aussi de calculer la dose directement après la conversion, afin d'augmenter la précision du calcul de dose.

Pour la suite du travail, nous attirons l'attention sur la distinction à faire entre les **objectifs cliniques** et les **contraintes d'optimisation**, qui pourraient être confondus dans le TPS. En effet, les objectifs cliniques sont définis par les médecins du service lors de l'étape de prescription, et sont standardisés selon le type de traitement. Ils correspondent généralement à un risque d'effet secondaire à court ou long terme, et doivent être respectés pour que le plan soit validé. Les contraintes de dose, définies librement par l'utilisateur pendant l'optimisation du plan, sont guidées par les objectifs cliniques et par le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable) fondamental de la radioprotection, qui stipule que toute irradiation qui n'est pas nécessaire doit être évitée tant que l'objectif est atteint (ici, le contrôle tumoral) [9].

Le but des contraintes de dose est de donner suffisamment d'indications au logiciel afin qu'il crée une distribution de dose respectant *au minimum* les objectifs cliniques. Une contrainte de planification peut donc être rendue plus stricte par l'utilisateur si la géométrie du patient le permet, afin de ne pas se contenter d'une valeur dosimétrique à la limite de ce qui est permis par l'objectif clinique. Par contre, l'optimiseur n'accordera aucune importance à une contrainte déjà respectée, par exemple si une contrainte "Dose moyenne maximale de 4 Gy" est imposée sur un ROI dont la dose moyenne est déjà de 3,99 Gy. Dans ce cas, diminuer la dose sur ce volume ne peut se faire qu'en diminuant la valeur maximale permise par la contrainte de dose, par exemple à 3,50 Gy. Notons également que certaines contraintes ont comme unique but d'obtenir des informations sur la qualité du plan et n'auront aucun poids dans l'optimisation. Par exemple, une contrainte "maximum 50 cm³ du volume 'patient' à 42,85 Gy⁹" sert à quantifier le volume recevant une dose supérieure ou égale à 42,85 Gy.

Il existe différentes stratégies présentées par RayStation pour réaliser l'optimisation d'un plan [33]. Une première stratégie est de commencer par implémenter les contraintes de dose les plus importantes, liées au volume cible, puis d'ajouter petit à petit les contraintes relatives aux organes à risque, en fonction de leur importance. Le poids accordé à chacune de ces contraintes doit aussi être proportionnel à leur importance. Ainsi, pour le cancer du sein, on s'intéressera en priorité à protéger le coeur. Il est conseillé de commencer par un facteur 10 entre le poids des contraintes sur le volume cible et celles des organes à risque, pour ne pas créer de conflit trop important entre les différentes contraintes. Dans tous les cas, ce rapport ne doit jamais être inférieur à 1, car la bonne couverture du volume cible est l'objectif prioritaire. On part donc d'un ensemble de contraintes très simple, pour aboutir à un plan graduellement plus complexe.

L'autre alternative demande un peu plus d'expérience et d'intuition de la part de l'utilisateur. L'idée est de partir d'une estimation initiale comprenant directement toutes les contraintes de dose nécessaires, qui doivent déjà tenter de limiter les conflits attendus. Les paramètres de chaque contrainte sont ensuite ajustés afin de résoudre les conflits. Notons que les considérations relatives aux poids des fonctions sont aussi d'application ici. C'est cette stratégie qui a été choisie pour la solution de classe. Un modèle de contraintes initiales dans RayStation, couplé à un organigramme de planification ont été créés à l'attention de l'utilisateur, afin de standardiser et de guider ses décisions. L'organigramme donne l'ensemble des instructions pour modifier les

9. 107% de la dose de prescription

contraintes de dose et indique dans quel ordre le faire. Les valeurs extrêmes de chaque paramètre à modifier seront également données. Ces résultats et la justification des choix réalisés seront présentés dans les prochaines sections. La création du modèle de contraintes et de l'organigramme s'est faite en prenant en compte l'importance des organes à risque et les objectifs cliniques à respecter.

La qualité des plans peut être vérifiée pendant l'optimisation à l'aide d'un template d'objectifs cliniques, présenté à la table 4, qui contient tous les objectifs à assurer pour les cancers du sein traités avec une prescription de 40,05 Gy au PTV. Ceux-ci sont spécifiques au service et ont été définis en collaboration avec les médecins et les physiciens médicaux. Notons que les objectifs sur le PTV n'ont pas de correspondance en termes d'effets secondaires, mais ils sont néanmoins cruciaux afin de garantir une couverture adéquate du CTV malgré les incertitudes (cfr section 1.3.4 : Procédure d'un traitement en radiothérapie).

Volume	Objectif clinique
PTV	Au moins 95% du volume à 38,05 Gy
PTV	Au plus 5% du volume à 42,05 Gy
CTV	Au moins 38,05 Gy sur 98% du volume
CTV	Au moins 95% du volume à 38,05 Gy
CTV	Au plus 2% du volume à 42,05 Gy
A. Coronaire	Au plus 10% du volume à 22 Gy
Coeur	Au plus 4,40 Gy de dose moyenne
Coeur	Au plus 5% du volume à 35 Gy
Coeur	Au plus 10% du volume à 17 Gy
Poumon ipsilatéral	Au plus 10,6 Gy de dose moyenne
Poumon ipsilatéral	Au plus 35% du volume à 17 Gy
Poumon ipsilatéral	Au plus 45% du volume à 8,80 Gy
Poumon ipsilatéral	Au plus 65% du volume à 4,40 Gy
Poumon controlatéral	Au plus 1,80 Gy de dose moyenne
Patient*	Au plus 50 cm ³ du volume à 42,05 Gy
Patient*	Au plus 50 cm ³ du volume à 42,85 Gy
Patient*	Au plus 50 cm ³ du volume à 44,05 Gy
Sein controlatéral	Au plus 2,20 Gy de dose moyenne
Foie	Au plus 22 Gy sur 10% du volume
Oesophage	Au plus 8,80 Gy de dose moyenne
Oesophage	Dose maximale de 35 Gy

TABLE 4 – Objectifs cliniques pour les tumeurs du sein traitées avec une prescription de 40,05 Gy au PTV dans le service de radiothérapie des CUSL.

Les objectifs affublés d'une astérisque sont ceux ayant une valeur indicative, comme discuté précédemment. Les valeurs de 42,05 Gy, 42,85 Gy et 44,05 Gy correspondent respectivement à 105%, 107% et 110% de la dose de prescription. En réalité, on tentera de limiter les zones de surdosage (ou "points chauds") à moins de 107% de la dose de prescription, mais de très petits volumes (moins de 1 cm³) dépassant ces valeurs peuvent subsister, quelques voxels n'étant pas significatifs. RayStation indique la valeur maximale de dose déposée, et celle-ci ne doit idéale-

ment pas dépasser 110% de la dose de prescription. Enfin, au vu de la géométrie des faisceaux utilisés pour ce type de pathologie, une grande partie des objectifs cliniques relatifs aux organes à risque seront toujours atteints. D'ailleurs, selon l'anatomie du patient, le foie et l'oesophage ne font pas toujours partie des ROI définis par le médecin, car ils sont situés loin du volume cible.

La robustesse du plan de traitement sera assurée en considérant 3 scénarios, faisant chacun intervenir une déformation maximale du PTV de 1 cm dans une direction différente : inférieure, antérieure et latérale. Lors de l'optimisation, le TPS prendra donc soin d'assurer que les contraintes de dose pour lesquelles la case "robustesse" a été cochée soient respectées également dans les 3 scénarios considérés. Lors de l'évaluation du plan dans RayStation, l'utilisateur devra aussi vérifier que les objectifs cliniques relatifs aux volumes cibles sont respectés pour ces scénarios. L'objectif de la robustesse est surtout d'assurer une bonne couverture des volumes cibles, et la robustesse n'est pas vérifiée pour les organes à risque, qui seront peu impactés par une déformation du PTV.

Avant de passer à la suite, récapitulons brièvement le processus de planification : après avoir créé le plan dans RayStation, l'utilisateur doit placer les faisceaux et créer deux nouvelles régions d'intérêt, puis charger le modèle de contraintes de dose réalisé. L'optimisation se déroulera en se référant à l'organigramme créé. Enfin, quand un plan robuste et respectant tous les objectifs cliniques aura été réalisé, le calcul du MCS pourra se faire directement dans le TPS en utilisant un script spécifique (écrit avec CPython v3.6).

3.3 Mesures et vérifications des plans

Une fois le plan de traitement terminé, il est transféré au système de Record & Verify Aria (Varian Medical Systems, Palo Alto, US). Ce système envoie les commandes du plan à la machine et vérifie que la position mécanique de chaque élément est correcte à chaque point de contrôle (position des lames, angles du gantry et du collimateur, nombre cumulé de MU délivrées). Le *logfile* est le fichier généré par le linac contenant tous ces paramètres. Il est enregistré lors du DQA et pendant chaque fraction du traitement du patient. La qualité des plans créés en suivant la solution de classe a dû être évaluée selon de nombreux critères : analyse dosimétrique (en comparant les résultats avec ceux des plans originaux) des plans dans RayStation, évaluation du MCS, calcul de dose secondaire avec le logiciel SunCheck, DQA avec l'octavius, et enfin analyse plus poussée d'un petit nombre de plans. Toutes ces étapes sont présentées plus en détail dans les sections 3.3.1 à 3.3.5.

3.3.1 Comparaison nouveaux/anciens plans

Nous avons tout d'abord comparé pour le groupe A les plans créés grâce au protocole de solution de classe avec les plans originaux, en nous basant sur les objectifs cliniques d'usage dans le service (cfr table 4). Les données utilisées pour évaluer les plans d'un point de vue dosimétrique ont été récupérées dans RayStation. Afin d'offrir au lecteur une appréciation globale des données observées et de ne pas surcharger la section des résultats, il a été décidé de montrer la plupart des données sous forme de *box plots* plutôt que de donner les valeurs observées pour chaque plan individuel. Les box plots, aussi appelés boîtes à moustaches, permettent de représenter les

statistiques d'un ensemble de valeurs. On y voit la médiane et les quartiles inférieur (Q_1) et supérieur (Q_3). Les extrémités des "moustaches" inférieure et supérieure sont définies par les formules $\max(\min, Q_1 - 1,5.(Q_3 - Q_1))$ et $\min(\max, Q_3 + 1,5.(Q_3 - Q_1))$, et les cas extrêmes dépassant ces valeurs sont représentés individuellement.

Sachant qu'il n'y a pas de raison de croire que les données mesurées soient distribuées selon une loi normale, et étant donné la taille des échantillons étudiés, un test statistique de student pour comparer objectivement les nouveaux plans et les originaux n'est pas envisageable. Nous comparerons donc nos données grâce à un test des rangs signés de Wilcoxon avec un seuil à 5%. Ce test s'applique lorsqu'on compare deux échantillons dont les valeurs sont appariées[34]. Rejeter l'hypothèse nulle consiste à affirmer que les deux échantillons observés proviennent de distributions différentes. Les valeurs p ont été calculées avec Python v.3.8.11.

La comparaison dosimétrique des plans portera aussi sur la robustesse : pour les trois scénarios simulés, nous évaluerons uniquement la V38 Gy au PTV, organe sur lequel l'optimisation robuste est réalisée. Enfin, la valeur du MCS de chaque plan sera également reportée. Pour toutes les valeurs citées jusqu'à présent, nous comparerons ensuite les plans du groupe A utilisés pour le développement du protocole de solution de classe avec ceux du groupe B, qui ont pour but de valider ce même protocole. Le test statistique utilisé dans ce cas sera le test de Mann-Whitney, qui est un équivalent du test de Wilcoxon pour les échantillons non appariés [34]. Ce test d'hypothèse sera lui aussi réalisé avec Python.

3.3.2 Vérifications avec SunCheck

Comme introduit dans la section 2.4, le logiciel SunCheck sera utilisé pour effectuer une vérification indépendante des plans, comme recommandé par le rapport NCS 22. Ce logiciel réalise un calcul secondaire de la distribution de dose en se basant sur les données du plan importées à partir de RayStation, afin de contrôler les éventuelles erreurs importantes de calcul et de modélisation du TPS. Une comparaison entre la dose calculée par les deux systèmes sera effectuée. Il y aura donc 2 types de calculs : la **vérification** dosimétrique de la qualité des plans, comme nous l'avons fait précédemment dans SunCheck, et une **comparaison** entre les calculs des deux logiciels. Les données à récupérer seront les suivantes :

- Les calculs réalisés par SunCheck. On utilisera pour cela un modèle d'analyse. SunCheck offre la possibilité, pour chaque métrique calculée, de définir un critère "idéal" et un critère "acceptable". Ce modèle d'objectifs sera largement basé sur le modèle d'objectifs cliniques utilisé par le service. Il est présenté dans l'Annexe 1.
- Comme nous obtenons deux distributions de dose, nous réaliserons une analyse gamma afin de les comparer. Nous observerons la valeur "totale" de l'indice gamma, prenant en compte tous les points évalués. Dans ce cas, comme les deux logiciels prennent en compte les volumes d'intérêt du plan, il sera également possible de faire une évaluation gamma spécifique aux volumes cibles et aux organes à risque.
- Enfin, la variation relative entre certaines valeurs mesurées par les deux logiciels sera évaluée. Nous rapporterons cette variation pour la dose à l'isocentre (qui est une référence

"historique" très souvent calculée), le nombre de MU de chaque faisceau, et enfin la V38 Gy au CTV et au PTV.

La comparaison des deux distributions de dose calculées se fera en utilisant un indice gamma avec une tolérance sur la dose de 3% et sur la distance à l'agrément de 3mm (gamma3%/3mm), avec une normalisation globale. Cette évaluation n'est pas très stricte (cfr section 3.3.5 pour la comparaison entre les mesures réalisées lors du DQA et le calcul de dose de RayStation), mais ce laxisme se justifie par la difficulté qu'a SunCheck à prendre en compte les hétérogénéités, ce qui engendre des imprécisions de calcul aux endroits présentant un gradient de dose important. Il n'est pas pertinent de mesurer la variation de calcul pour d'autres valeurs que la V38 Gy aux volumes cibles. En effet, si nous prenons pour exemple la dose moyenne au poumon controlatéral, la mesure est très petite, et une faible variation en Gy de cette valeur résultera en une différence relative de calcul très importante. Le même constat se pose pour les mesures de V42 Gy aux volumes cibles : passer de 2% à 2,5% du volume résulte en une différence relative de 25%, qui n'est pourtant pas très significative. Une comparaison visuelle des DVH calculées par les deux algorithmes de calcul de dose est également possible. Ceci permet de mieux se rendre compte des éventuels problèmes et de les analyser, surtout dans le cas d'une importante variation de calcul.

Enfin, nous avons fait une comparaison entre la dose mesurée dans l'octavius lors du DQA et la dose calculée dans ce même fantôme par SunCheck. La mesure de l'octavius étant considérée comme le "gold standard", ceci permettrait éventuellement de justifier une différence entre les deux algorithmes de calcul de dose. En effet, si la dose calculée par RayStation est légèrement inférieure à la dose mesurée, et que celle calculée par SunCheck est supérieure à la mesure, une différence importante entre les deux calculs de dose pourrait être perçue, bien qu'individuellement, chacun des calculs soit suffisamment proche de la mesure. Ces vérifications supplémentaires ont été menées uniquement pour 5 patients, nombre qui sera justifié dans la section 3.3.4. Nous avons fait ces mesures dans le but de valider le modèle de calcul de dose de SunCheck, et elles nous serviront par la suite à valider l'utilité du contrôle de dose secondaire. Nous espérons *in fine* pouvoir remplacer les vérifications physiques des plans (avec l'octavius) par des vérifications numériques avec SunCheck, dans le protocole de solution de classe, ce qui représenterait un gain de temps non négligeable dans le processus de traitement d'un patient.

3.3.3 Mesures avec l'octavius

L'utilisation du phantom octavius pour assurer la vérification individuelle des plans est en accord avec les recommandations du rapport NCS 22. La procédure décrite ci-dessous est d'application pour tous les plans de traitement en DMLC réalisés aux CUSL. Une fois le plan terminé, il faut préparer le DQA (Delivery Quality Assurance) sur RayStation : la géométrie du patient est remplacée par celle de l'octavius, qui a été modélisée préalablement dans le système. La distribution de dose est recalculée dans le fantôme, en utilisant les mêmes faisceaux que pour le plan créé précédemment. En pratique, l'octavius est placé sur la table de traitement, en alignant avec précision l'isocentre du Linac avec le centre du fantôme. Avant chaque série de mesures, on réalise une calibration croisée : on délivre un champ carré de 10x10 cm², calculé par le TPS pour délivrer une dose de 2Gy au centre du fantôme, et on assigne la mesure de la chambre d'ionisation centrale de l'octavius à cette valeur. Le système calcule le facteur k_{cross} correspondant pour

arriver à 2 Gy. Ce facteur de calibration prendra en compte aussi bien les légères variations de température et de pression dans la salle (facteur $k_{T,p}$) que la calibration croisée du détecteur.

La délivrance de la dose prescrite par la machine se déroule de la même manière que lors du traitement. Toutes les fractions étant identiques, une seule fraction sera délivrée lors du DQA. Lors de l'irradiation, une mesure de la charge est réalisée toutes les 200 ms par chaque chambre à ionisation. Pour les plans créés, qui comportent deux faisceaux opposés, la résolution en détecteur n'est pas suffisante sur les bords des champs (dans la pénombre des deux faisceaux), et l'interpolation linéaire réalisée automatiquement lors de la reconstruction 3D de la dose dans le fantôme en est affectée. Pour cette raison, nous avons choisi de réaliser une comparaison planaire de la dose en comparant la dose cumulée des 2 faisceaux sur l'Octavius 729, qui n'implique pas de reconstruction 3D de la dose. Ceci permet de s'affranchir des problèmes d'interpolation de dose et des autres approximations, comme le choix de la PDD d'un champ carré en fonction de l'aire carré-équivalente irradiée. C'est pourquoi la matrice de détecteurs est toujours perpendiculaire à la direction du faisceau. Les angles de la gantry sont donc placés à 0° lors de la création du DQA dans le TPS, et l'inclinomètre placé sur la partie rotative du Linac permet de synchroniser les angles de la gantry et du fantôme lorsqu'on passe d'un faisceau à un autre. On réalisera ensuite une analyse en 2D de la dose dans le logiciel VeriSoft.

3.3.4 Mesures supplémentaires

En plus du DQA réalisé pour chaque patient, qui fait partie de la routine clinique, le NCS 22 conseille aussi, lors de l'implémentation d'une nouvelle solution de classe, de la tester en *end-to-end*. Cette vérification concerne 5 patients choisis aléatoirement dans le groupe A, qui doivent être représentatifs de la diversité des cas appartenant à la solution de classe. Ceci implique de mesurer la dose délivrée, avec des détecteurs de classe I d'un point de vue dosimétrique *et* spatial. Les classes de résolution définies par le NCS 22 pour les appareils de mesure utilisés dans ce travail sont indiquées dans la table 5. Conformément à ces recommandations, nous avons donc également délivré ces plans au cheese phantom, en utilisant à la fois un film dosimétrique et les chambres à ionisation Exradin A1SL.

Type de détecteur	Résolution Dosimétrique	Résolution Spatiale
Films dosimétriques	Classe II	Classe I
Matrice 2D de chambres à ionisation	Classe I	Classe II
Chambre à ionisation	Classe I	/

TABLE 5 – Classes de résolutions dosimétrique et spatiale pour les types de détecteurs utilisés. La meilleure résolution possible est la classe I. Tiré de [3].

De la même manière que pour l'octavius, la dose dans le fantôme sera calculée par RayStation puis délivrée comme lors du traitement (à ceci près qu'il n'est pas nécessaire de modifier les angles de gantry dans le TPS, car le cheese phantom est fixe). On relèvera le calcul de la dose en 3 points spécifiques au centre du fantôme, correspondant aux emplacements des chambres à

ionisation. La position du cheese phantom par rapport à l'isocentre doit être ajustée pour que les chambres se situent dans une zone de faible gradient de dose. La disposition du cheese phantom sur la table de traitement avec le film Gafchromic et les chambres à ionisation A1SL peut être retrouvée sur la figure 2.6. La mesure de dose par les chambres à ionisation sera réalisée pour chaque faisceau lors de l'irradiation. Les tolérances de déviation entre le calcul réalisé par RayStation en ces points et la mesure sont de 5% par faisceau et 3% pour la dose totale des deux faisceaux [3]. Les paramètres de l'analyse gamma pour vérifier la concordance entre la dose calculée dans le fantôme et la dose totale reçue par le film Gafchromic seront justifiés dans la section 3.3.5. Contrairement à la mesure réalisée par la matrice de détecteurs Octavius qui est directement numérisée, le film ne peut pas être analysé tel quel dans VeriSoft. On utilisera donc un scanner pour déterminer la densité optique du film irradié et la convertir en une valeur de dose.

Comme le scanner perd en précision lorsqu'on s'éloigne du centre (effet parabole), une correction sera nécessaire afin de corriger cet effet. D'autres imprécisions interviennent dans le processus : le film n'est pas toujours parfaitement homogène, il n'est pas bien aplati lors du scan ou la courbe de calibration reliant la densité optique à la dose présente des incertitudes,... Le film dosimétrique ne possède ainsi qu'une résolution dosimétrique de 2 à 3%. La mesure de dose qui est faite est donc relative : lors de l'analyse dans VeriSoft, on pourra ajuster légèrement la dose reçue par le film en multipliant toutes les valeurs par un même facteur de correction pour mieux correspondre à la distribution de dose calculée par le TPS. Ceci est permis par l'utilisation des chambres à ionisation, qui assurent une mesure absolue de la dose. L'utilisation combinée de ces deux types de détecteurs permet donc *in fine* d'assurer une mesure de grande précision, tant dosimétrique que spatiale.

3.3.5 Analyse avec VeriSoft

Pour rappel, l'analyse gamma consiste en l'utilisation en chaque point évalué de la matrice de dose, d'un critère gamma relatif à une certaine dose de référence D_M , qu'elle soit globale, locale, ou choisie par l'utilisateur¹⁰. Nous parlerons dans les résultats du *taux de passage gamma* comme du pourcentage de points évalués respectant le critère choisi. Usuellement, le seuil de tolérance pour le taux de passage des points est toujours de 95%, et l'évaluation sera rendue plus ou moins stricte en modifiant les paramètres DTA_M et ΔD_M dans le calcul du gamma, ou en changeant de type de normalisation. Les points dont la dose est inférieure à 10% de la valeur de dose de référence ne seront jamais pris en compte lors de nos évaluations. Notons que par convention, la dose de référence D_M sera toujours prise par rapport à la distribution de dose calculée par le TPS et non par rapport à la mesure effectuée dans le fantôme.

Le logiciel VeriSoft sera utilisé pour réaliser 3 types de comparaisons. Il y a tout d'abord la comparaison entre la mesure de dose dans l'octavius lors du DQA et la dose calculée par RayStation dans ce fantôme, effectuée pour tous les plans de la base de données. La comparaison dans VeriSoft est directe pour ce type de fichier car on observe la même distribution de dose ; il suffit d'importer les deux fichiers à comparer et de choisir les paramètres d'évaluation. Les distributions de dose seront comparées en utilisant un indice gamma avec une tolérance sur la dose de 3% et sur la distance à l'agrément de 2mm (gamma 3%/2mm), en global dose. Cet indice

10. cfr section 2.5 pour la distinction entre *global dose*, *local dose* et *selected dose*.

est en accord avec les recommandations de l'Association Américaine des Physiciens Médicaux (AAPM) pour l'assurance qualité en IMRT [35].

Nous avons également choisi de reporter une évaluation avec un critère gamma de 3%/2mm, pour lequel on ne tient pas compte de tous les points dont la dose est inférieure à 10% de 1 Gy. Cette *selected dose* de 1 Gy nous permet d'être plus stricts que l'évaluation en global dose. En effet, la dose dans l'octavius étant cumulée pour les deux faisceaux, ceci peut résulter en une superposition de la dose des faisceaux et donner une dose maximale importante pour certains plans. Cette différence est due à la position de l'isocentre, selon qu'il fasse partie ou non du PTV. Un exemple explicatif se trouve sur la figure 3.4 : on y voit que lorsque l'isocentre est situé en plein milieu du PTV, les deux champs se superposent, mais que dans le cas contraire, ils sont bien séparés. La dose maximale est de 1,895 Gy pour le plan de gauche, et 1,310 Gy pour le plan de droite. Pour rappel, pour une fraction de 2,67 Gy, la dose maximale correspondant à chaque faisceau sera approximativement de 1,3 Gy. Le *selected dose* nous permet aussi d'évaluer chaque plan avec exactement la même tolérance, quelle que soit la géométrie des faisceaux. Nous reporterons dans les résultats les taux de passage des points pour les deux critères gamma cités plus haut.

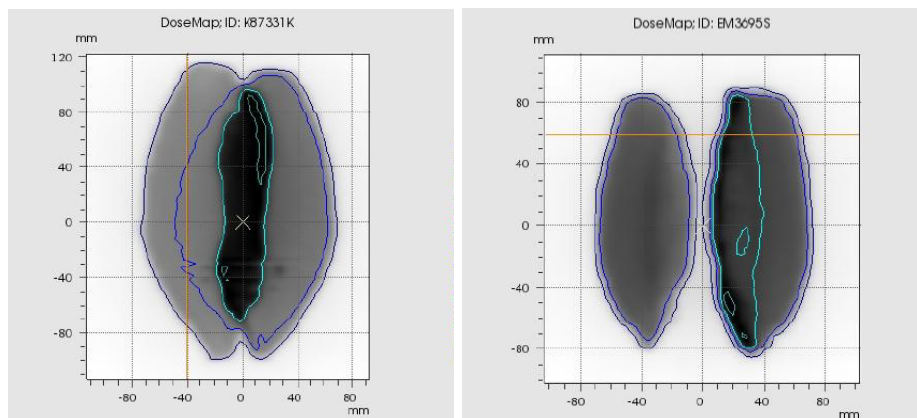


FIGURE 3.4 – Capture d'écran de deux distributions de dose pour des patients différents dans VeriSoft, calculées par RayStation dans le fantôme octavius. La dose est représentée en niveaux de gris. La position de l'isocentre est indiquée par une croix blanche au centre des images (surtout visible à gauche).

Pour les 5 plans du groupe B évalués plus en profondeur, on comparera d'abord la dose délivrée au film Gafchromic et le calcul de dose réalisé par RayStation dans le cheese phantom. Contrairement à la mesure de l'octavius qui est directement comparable dans VeriSoft avec la dose calculée, il y aura quelques manipulations à faire dans cette situation pour que la distribution venant de RayStation corresponde à celle du film dosimétrique. Il faudra modifier la profondeur du plan évalué, le déplacer pour que les deux distributions de dose soient à la même position, puis ajuster la dose du film avec un facteur de calibration. Pour cette comparaison, nous utiliserons encore les deux critères d'évaluation cités précédemment. La dernière comparaison concernera la distribution de dose mesurée dans l'octavius et le calcul réalisé par SunCheck dans ce fantôme. Pour cette comparaison, nous reporterons toujours le gamma 3%/2mm et global dose et en

selected dose (dose de 1 Gy), et nous ajouterons également les valeurs pour une évaluation gamma en local dose de 3%/3mm et 3%/2mm afin de voir les paramètres influençant une diminution du taux de passage. Notons enfin que pour chaque évaluation gamma, le seuil de tolérance pour la proportion de points passant le test est de 95%, et que tous les points en dessous de 10% de la valeur de dose de référence (selon le type de normalisation) seront ignorés lors de l'évaluation.

4 Résultats

Comme mentionné dans la section 3.1, les cas appartenant ou non à la solution de classe doivent pouvoir être clairement définis. En plus de ne pas sélectionner les seins nécessitant une irradiation des ganglions, on laissera aussi de côté les patients avec des implants mammaires. En effet, lors des tests effectués pour réaliser le protocole, ces plans présentaient de moins bons résultats, et une couverture adéquate du PTV n'était pas possible sans irradier fortement le sein controlatéral. En se basant sur la table 2, les limites supérieures pour la largeur du PTV et son volume sont respectivement 18,6 cm et 1070 cm³. Certains patients initialement utilisés pour le développement de la solution de classe qui présentaient une largeur de PTV supérieure à 18,6 cm ont d'ailleurs été abandonnés en cours de route, car une couverture adéquate du PTV n'était pas possible avec uniquement 2 faisceaux. La base de données contient par contre un patient ayant subi une mastectomie totale, pour lequel on irradie uniquement la paroi thoracique (chestwall), ce qui résulte en un PTV de 219 cm³.

4.1 Protocole de solutions de classe

Pour la création du plan, les instructions données à l'utilisateur ont déjà été décrites dans la section précédente. Nous n'avons pas réinventé la roue et les seules spécificités apportées par le protocole sont l'obligation de créer uniquement deux faisceaux opposés, ainsi que la création des volumes "coeur_poumon" et "tissu_sain" qui seront utiles ci-après. Comme mentionné dans la section 3, le protocole de solutions de classe guide l'utilisateur lors de l'optimisation du plan grâce à un modèle de contraintes de départ et un organigramme spécifiant dans quel ordre changer quels paramètres. Ces résultats sont présentés dans la table 6 et sur les pages 50 et 51.

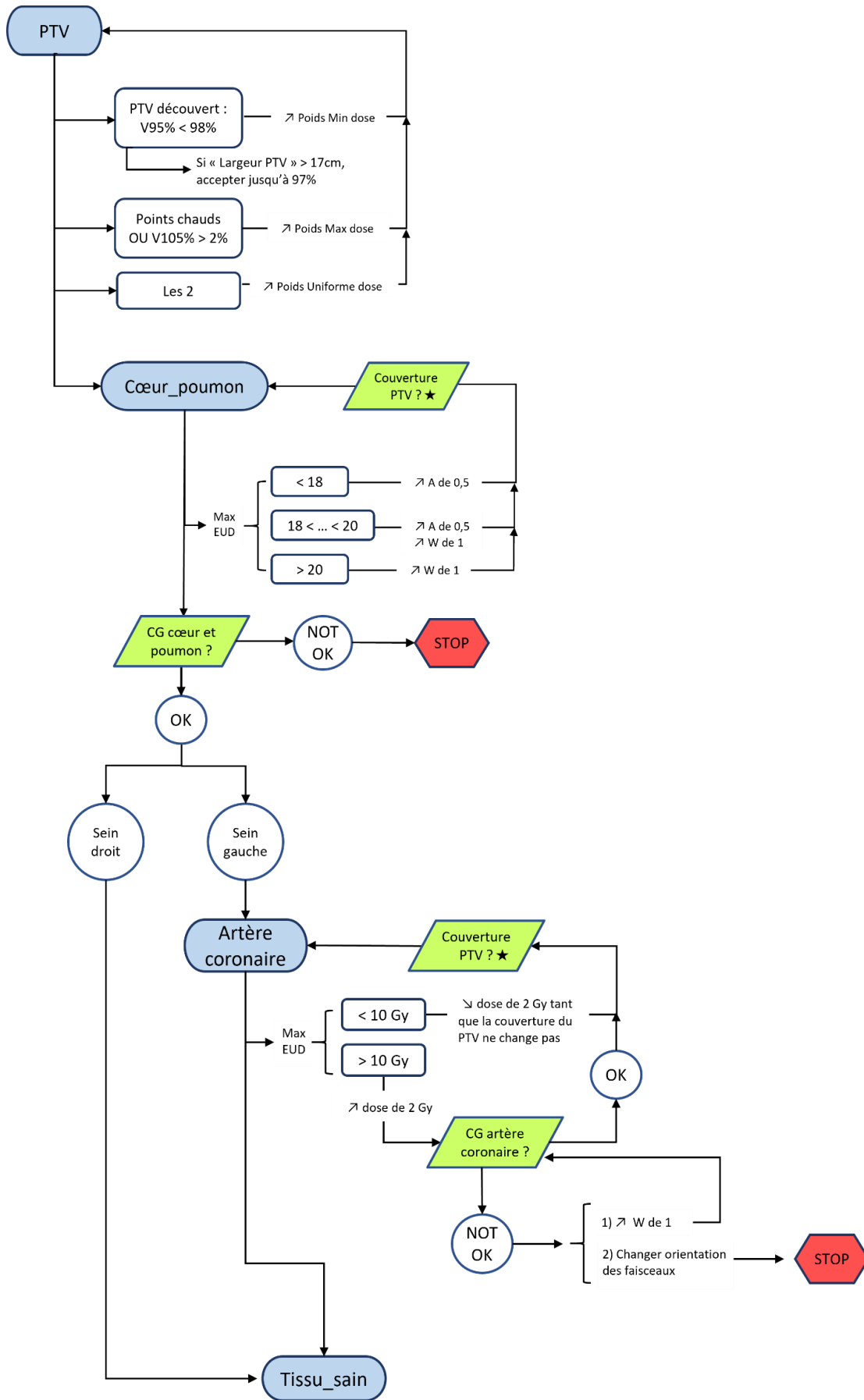
Volume	Contrainte	Poids	Robuste	Valeur max.
PTV	Min Dose $\geq 39,05$ Gy	10	Oui	W=30
PTV	Max Dose $\leq 41,05$ Gy	10	Oui	W = 30
PTV	Dose uniforme de 40,05 Gy	5	/	W = 20
Coeur_poumon	Dose fall-off de 40,05 Gy à 36,05 Gy sur 1cm	1	/	/
Coeur_poumon	Max EUD ≤ 20 Gy, A = 1	1	/	A = 2,5, W = 5
Coronaire	Max EUD ≤ 10 Gy, A = 2	2	/	D = 12, W = 5
Tissu_sain	Max Dose $\leq 41,05$ Gy	1	/	W = 10
Tissu_sain	Max EUD ≤ 20 Gy, A = 1	1	/	A = 3, W = 3
Breast cl	Max EUD ≤ 2 Gy, A = 1	1	/	W = 2
Breast cl	Max Dose ≤ 20 Gy	1	/	/

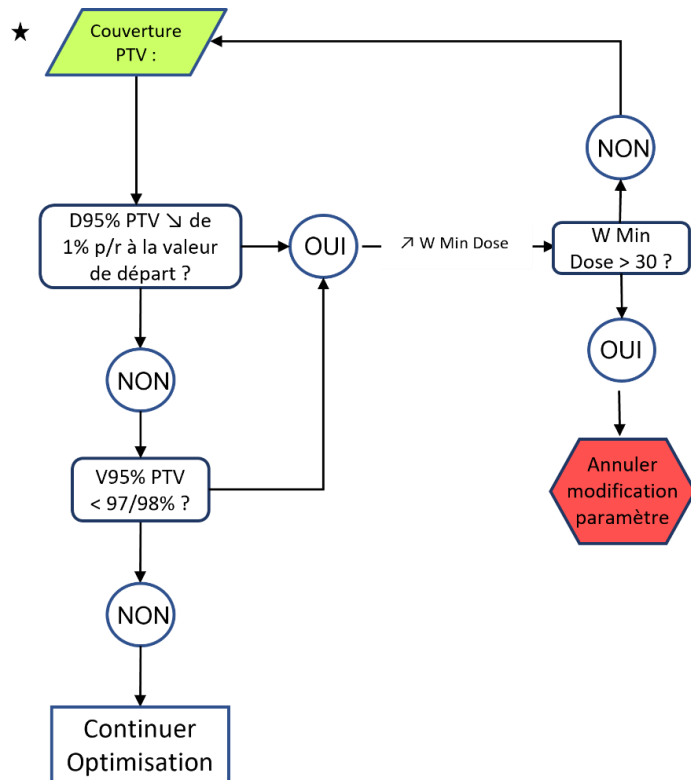
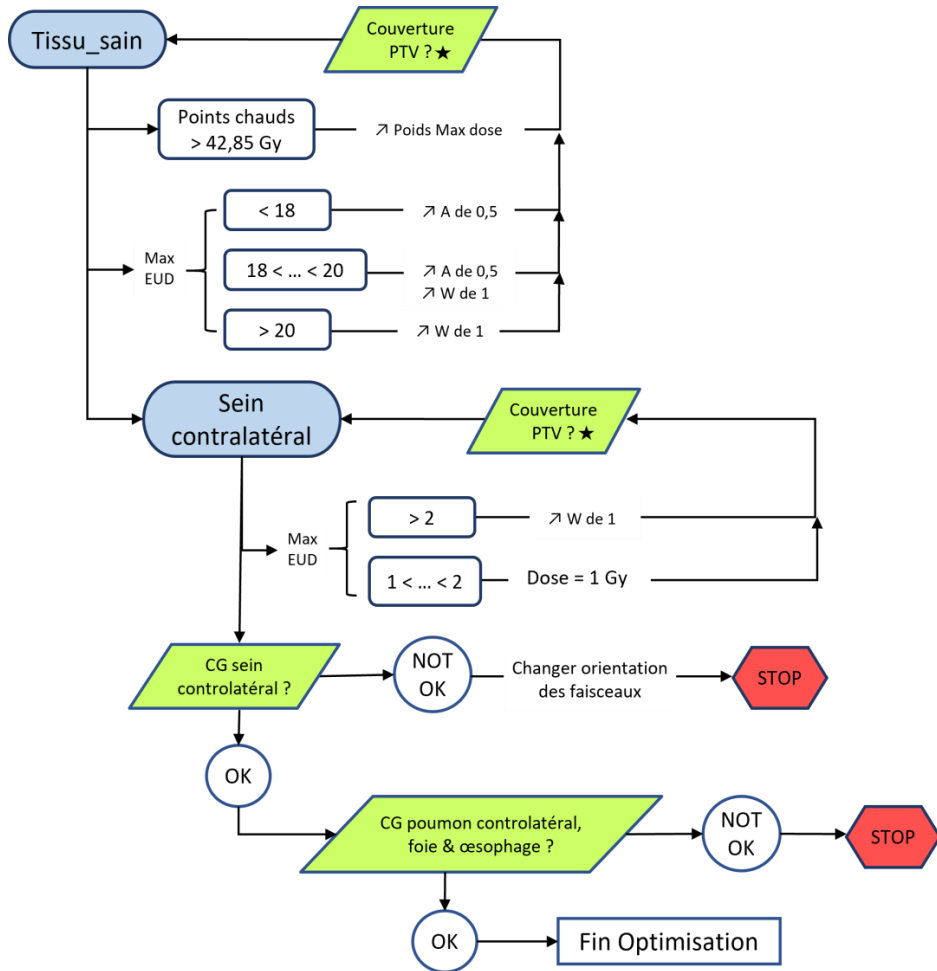
TABLE 6 – Modèle de contraintes de départ pour l'optimisation du plan dans RayStation. "Breast cl" = sein controlatéral. Les paramètres modifiables par l'utilisateur sont indiqués en vert et leur valeur maximale est notée dans la colonne de droite. La contrainte sur l'artère coronaire ne s'applique que pour les cas de sein gauche.

Le fonctionnement de l'organigramme est le suivant : après avoir chargé le modèle de contraintes initiales et lancé l'optimisation une première fois, l'utilisateur vérifie la distribution de dose reçue par le PTV. Selon les "problèmes" observés, il faudra changer l'un ou l'autre des paramètres des fonctions s'y rapportant. Il ne faut pas oublier que la couverture du PTV

variera légèrement lorsqu'on modifiera les fonctions relatives aux organes à risque. Si la valeur "largeur PTV" est supérieure à 17 cm, la valeur minimale requise de la V95 % au PTV sera de 97% et non 98% du volume. Ce choix sera justifié dans la prochaine section. Une fois que tous les problèmes relatifs à ce volume ont été résolus, on passe aux volumes suivants. Il faut observer les valeurs des fonctions d'optimisation pour savoir quel paramètre modifier. Les objectifs cliniques (CG) des OAR doivent être vérifiés (cfr table 4) avant de passer à la suite, mais il faut aussi s'assurer que la couverture du plan n'a pas été trop affectée. Cette boucle de vérification de la couverture du PTV est représentée séparément en bas de la page 51. Elle permet d'annuler une modification si celle-ci a un effet trop néfaste sur la couverture du volume cible et de passer à la suite de l'optimisation. Si des objectifs cliniques ne sont pas remplis malgré l'optimisation des paramètres, une porte de sortie est prévue (STOP). Celle-ci permet de sortir de la solution de classe, elle indique la limite de validité du protocole.

Pour savoir quand passer à l'organe à risque suivant lorsqu'il n'y a pas de découverte importante du PTV au cours de l'optimisation, l'utilisateur doit se référer à la colonne de droite de la table 6, qui indique la valeur maximale de chaque paramètre. Par exemple, pour le volume coeur_poumon, si la valeur de la max EUD reste sous 18 Gy mais que le paramètre A a une valeur de 2,5, on peut sortir de la boucle et vérifier les objectifs cliniques du coeur et du poumon. Selon la valeur de la fonction d'optimisation, certains paramètres seront modifiés plutôt que d'autres afin de rendre la contrainte soit plus stricte, soit moins stricte. Les vérifications des objectifs cliniques permettent d'empêcher qu'en rendant la contrainte moins stricte, on n'épargne plus suffisamment les organes à risque.





4.2 Analyse dosimétrique

Comparons tout d'abord les plans créés grâce à la solution de classe avec les plans originaux. Pour rappel, le seuil de la valeur p pour déterminer si une différence de médiane est "significative" est à 5%. Les valeurs suivantes figurent dans les figures 4.1 à 4.3 : la V38 Gy et la V42 Gy au CTV, la V107% au patient, les doses moyennes au poumon ipsilatéral et au coeur, et enfin la D1% au PTV ainsi qu'au coeur¹¹. Ces graphiques comportent la valeur p calculée avec un test de Wilcoxon. Les box plots pour le coeur font la distinction entre les cas de seins gauches et droits. Pour éviter de devoir gérer des échantillons trop petits pour le coeur, la valeur p a été calculée pour les 20 cas, sans les séparer selon la latéralité. Les valeurs dosimétriques pour les autres organes à risque ne sont pas montrées, car elles se situent systématiquement largement en dessous de l'objectif clinique correspondant, et une légère différence de dose entre les plans créés et les plans originaux n'aura donc pas vraiment d'intérêt. Ceci vient aussi du fait que le coeur et le poumon ipsilatéral sont les deux organes les plus irradiés lors d'un traitement pour un cancer du sein.

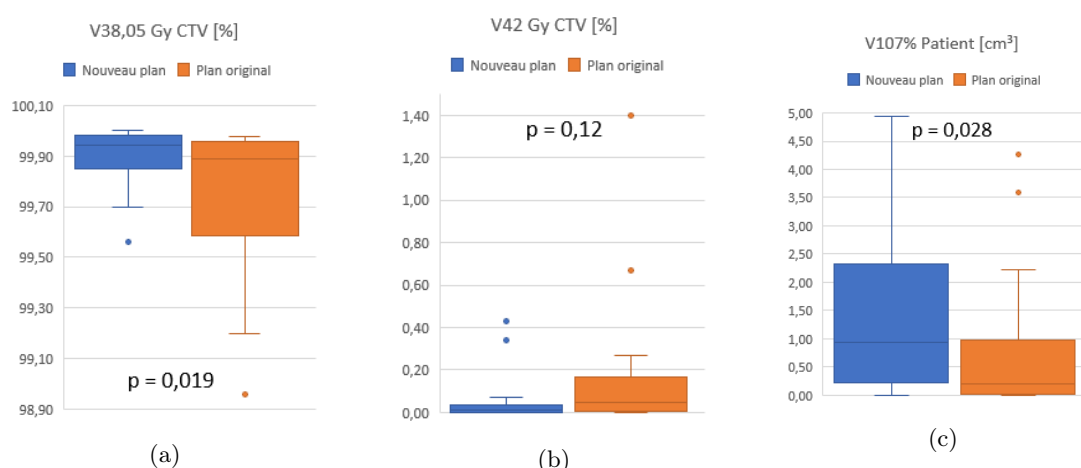


FIGURE 4.1 – V38 Gy au CTV (a), V42 Gy au CTV (b) et V107 % au volume "patient" pour les plans du groupe A.

On constate dans la figure 4.1 que la valeur de la V38 Gy au CTV est significativement plus élevée pour les plans de la solution de classe. La valeur p pour la comparaison des V42 Gy à ce volume n'est pas significative (0,12), mais les 2 valeurs maximales sont plus faibles pour nos plans (0,34 et 0,43 % du volume) que pour les plans originaux (0,67 et 1,40 %). La V107 % au patient (correspondant à 42,85 Gy dans notre cas) est significativement supérieure à celle des plans originaux, ce qui signifie que nos plans comportent légèrement plus de surdoses, bien que même la valeur maximale obtenue (4,94 cm³) reste tout à fait dans les limites d'acceptabilité.

11. Tous les graphiques de cette section ont été réalisés avec l'aide de Microsoft Excel 2016.

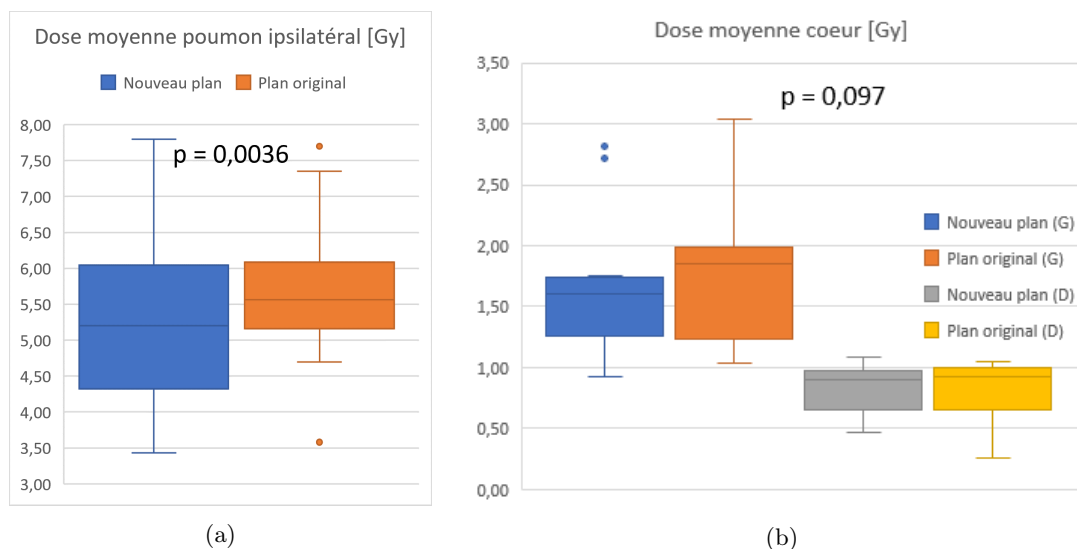


FIGURE 4.2 – Dose moyenne au poumon ipsilatéral (a) et au coeur (b) pour les plans du groupe A.

La figure 4.2 atteste de la supériorité de nos plans en ce qui concerne la dose moyenne reçue par le poumon ipsilatéral, et la non-infériorité de nos plans pour la dose moyenne au coeur. La figure 4.3 montre que les D1 % au PTV et au coeur (plus représentatives que les valeurs D_{max}) sont significativement inférieures pour nos plans. On observe 2 valeurs de D1% au coeur assez élevées dans les plans créés (34,01 et 37,6 Gy), qui seront discutées dans la prochaine section.

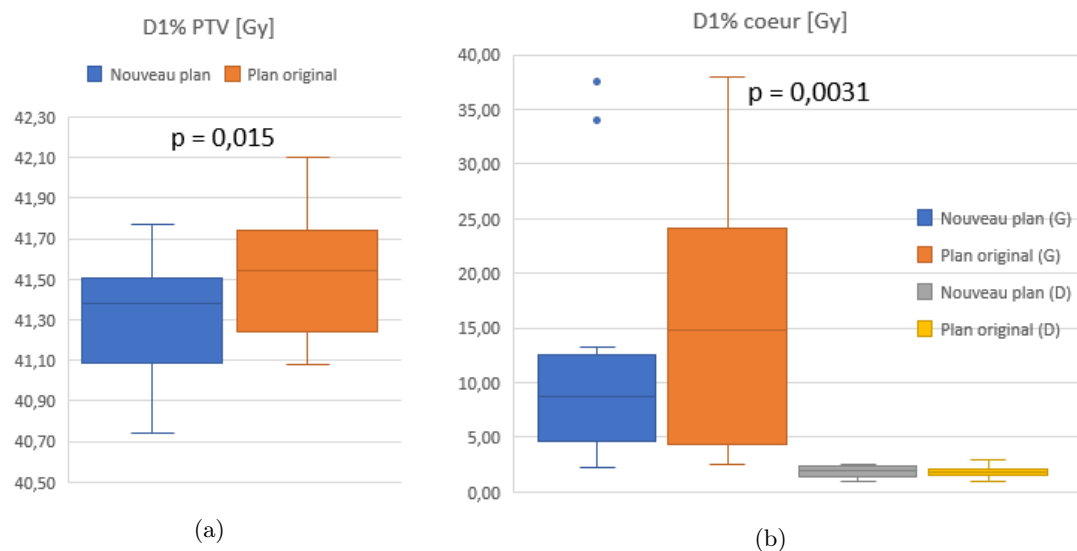


FIGURE 4.3 – D1% au PTV (a) et au coeur (b) pour les plans du groupe A.

La figure 4.4 compare la robustesse des plans créés avec celle des plans originaux. La robustesse est évaluée grâce à la V95 % au PTV, calculée pour 3 scénarios. Pour chacun d'eux, on observe que les plans de la solution de classe ne sont pas inférieurs aux plans originaux. Pour chaque scénario, la valeur minimale de la V95 % est supérieure pour les nouveaux plans par rapport aux plans originaux.

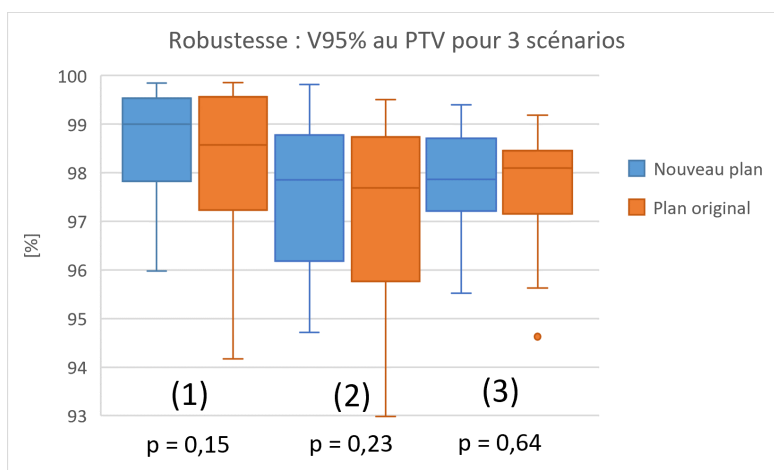


FIGURE 4.4 – Évaluation de la robustesse des plans du groupe A pour le PTV. (1), (2) et (3) représentent les box plots des scénarios simulant respectivement un déplacement de 1 cm dans les directions Droite-Gauche, Inférieure-Supérieure et Postéro-Antérieure.

Analysons à présent la validité de la solution de classe. Sur les figures 4.5 à 4.8 sont indiquées exactement les mêmes valeurs dosimétriques que sur les figures précédentes, à ceci près que les box plots représentent uniquement les valeurs des plans créés en suivant le protocole de solution de classe, en comparant le groupe A et le groupe B. Pour rappel, le groupe A est celui ayant servi à l'élaboration du protocole de solution de classe, et le groupe B doit servir à la validation des résultats obtenus. Les valeurs p indiquées sur ces graphes ont été calculées avec un test de Mann-Whitney.

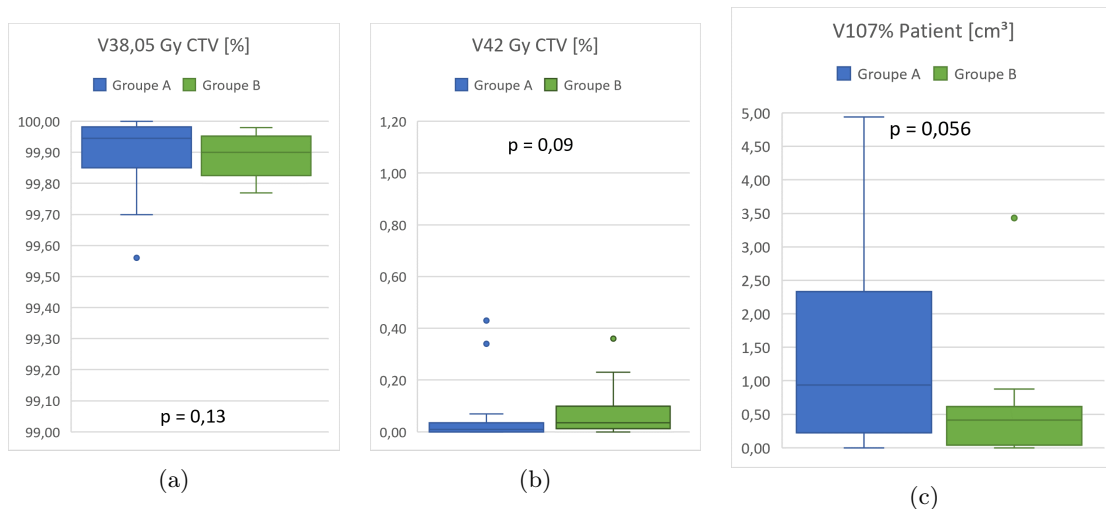


FIGURE 4.5 – V38 Gy au CTV (a), V42 Gy au CTV (b) et V107 % au volume "patient". Comparaison entre les plans du groupe A et les plans du groupe B.

La figure 4.5 ne montre pas de différences significatives entre les plans du groupe A et du groupe B (valeur p systématiquement supérieure à 0,05), bien que pour chacun des graphiques, on remarque que les valeurs extrêmes sont plus éloignées de la médiane pour le groupe A que pour le groupe B. Les mêmes observations s'appliquent aux figures 4.6 et 4.7 et 4.8. On remarquera que pour la dose moyenne et la D1 % au coeur, la variabilité entre les plans semble très fort diminuer pour le groupe B, pour les cas de sein gauche. La figure 4.8 montre par contre de grandes similitudes entre les résultats du groupe A et du groupe B.

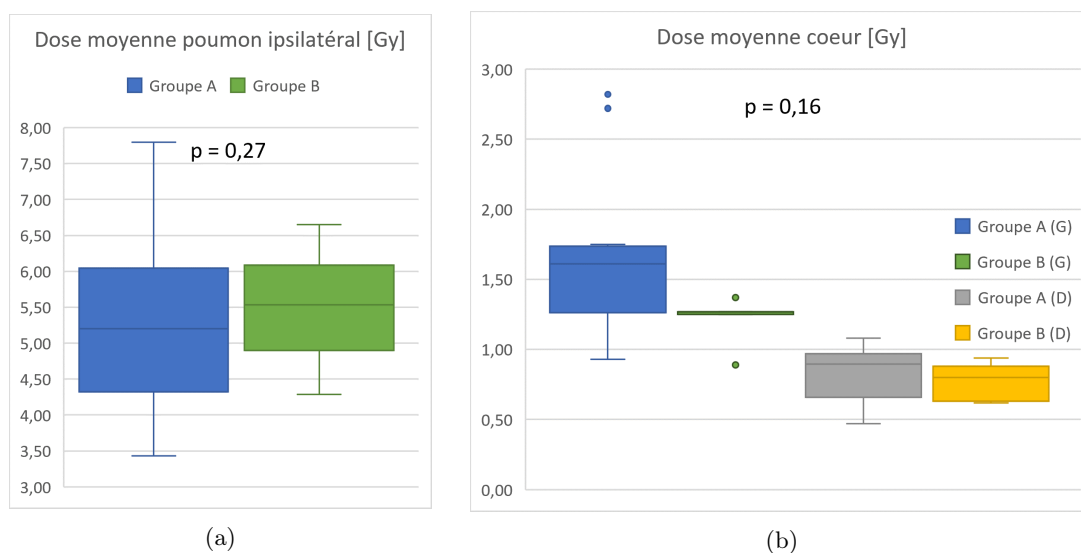


FIGURE 4.6 – Dose moyenne au poumon ipsilatéral (a) et au coeur (b). Comparaison entre les plans du groupe A et les plans du groupe B.

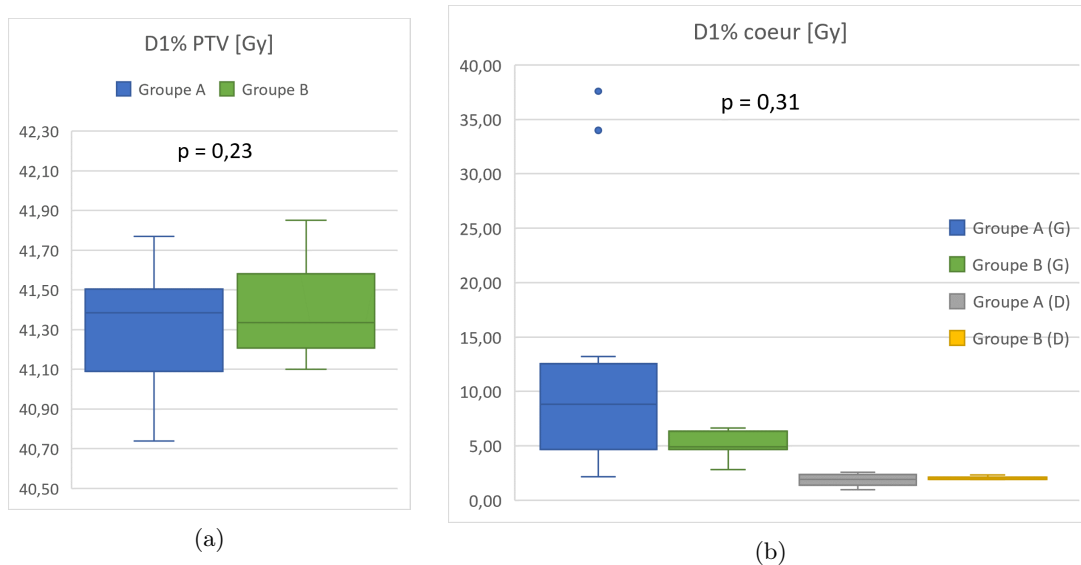


FIGURE 4.7 – D1% au PTV (a) et au coeur (b). Comparaison entre les plans du groupe A et les plans du groupe B.

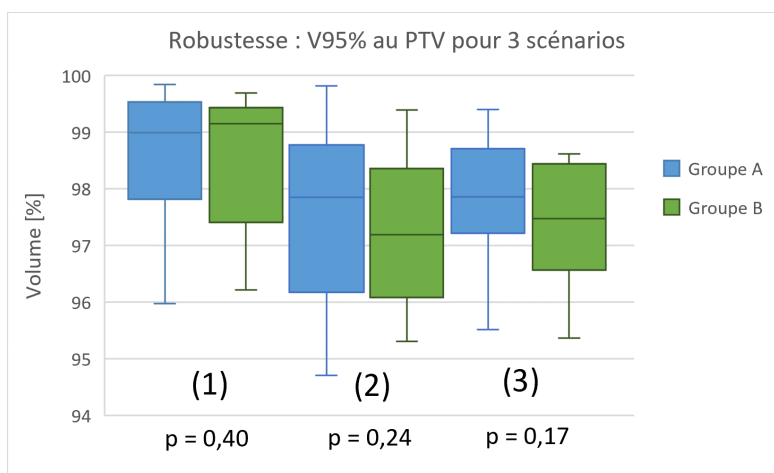


FIGURE 4.8 – Évaluation de la robustesse des plans entre le groupe A et le groupe B. (1), (2) et (3) représentent les box plots des scénarios simulant respectivement un déplacement de 1 cm dans les directions Droite-Gauche, Inférieure-Supérieure et Postéro-Antérieure.

4.3 Analyse conventionnelle avec VeriSoft

La figure 4.9 indique les taux de passage des évaluations gamma réalisées pour comparer la mesure de l'octavius et le calcul de dose de RayStation. Assez logiquement, les taux de passage

sont inférieurs pour l'analyse en "selected dose", qui est plus stricte que le mode "global dose". Pour l'évaluation en global dose, la majorité des cas atteint un taux de passage de 99 %, et même pour l'évaluation en "selected dose", le taux de passage de 95 % est atteint pour tous les cas.

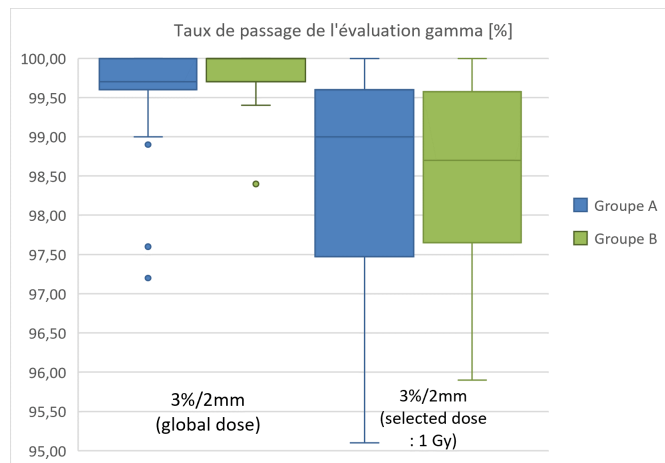


FIGURE 4.9 – Comparaison dans VeriSoft entre le calcul de dose de RayStation et la mesure de l'octavius, pour les deux critères gamma choisis : 3%/2mm en global dose, et 3%/2mm en selected dose de 1 Gy.

4.4 Analyse avec SunCheck

L'objectif du calcul secondaire de SunCheck est de souligner les éventuels défauts de l'algorithme de calcul ou des erreurs de modélisation de RayStation. Les distributions de dose calculées par les deux logiciels devraient donc être en accord si les mesures sont dans nos tolérances d'acceptabilité. Pour cette raison, l'information additionnelle apportée par les calculs dans SunCheck de la couverture et de l'irradiation des ROI est assez faible. Le lecteur curieux pourra cependant trouver en Annexe 2 les box plots de la V38 Gy et V42 Gy au CTV, ainsi que la dose moyenne au poumon ipsilatéral et au coeur, reportés pour les patients du groupe A et du groupe B. Il y remarquera que dans tous les cas, les objectifs cliniques définis dans la table 4 sont bien respectés.

Intéressons-nous à présent à la comparaison réalisée par SunCheck entre les deux algorithmes de calcul de dose. La figure 4.10 montre les variations entre les deux algorithmes pour la dose à l'isocentre, le nombre de MU de chaque faisceau, ainsi que la V38 Gy au CTV et la V38 Gy au PTV. Toutes les valeurs de différence de calcul sont relatives, et nous avons à nouveau séparé les données pour les groupes A et B.

On peut observer que les médianes des ensembles de valeurs sont proches de 0 % pour la variation de dose à l'isocentre et le nombre de MU par faisceau. Ceci signifie que SunCheck n'a pas tendance à calculer systématiquement plus ou moins de dose que le TPS pour ces valeurs. Par contre, le calcul de dose réalisé par SunCheck pour la V38Gy aux volumes cibles a une forte tendance à être inférieur à la dose calculée par RayStation, car la quasi-totalité des valeurs sont négatives. Pour ce qui est des différences entre les calculs pour le groupe A et le groupe B,

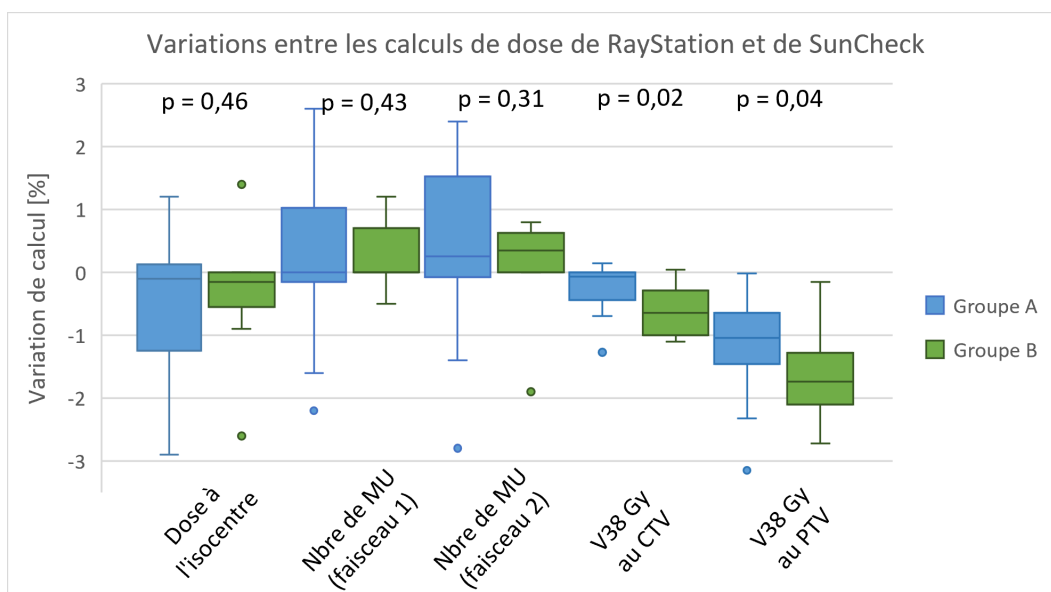


FIGURE 4.10 – Variations de calcul entre RayStation et SunCheck, pour plusieurs paramètres. Les valeurs p ont été calculées avec le test statistique de Mann-Whitney.

seules les variations des V38 Gy aux volumes cibles montrent une différence significative entre les groupes, avec des différences légèrement plus importantes pour le groupe B. Pour les 3 premières paires de box plots, l'écart inter-quartile semble plus faible pour le groupe B que pour le groupe A. Enfin, notons que pour l'ensemble de la figure 4.10, une variation de plus de 3% entre les calculs des algorithmes n'est observée que pour la V38 Gy au PTV, avec 2 valeurs respectivement à -3,11 % et -3,15%.

L'évaluation gamma réalisée par SunCheck sert à comparer le calcul secondaire de la dose avec la dose calculée initialement par RayStation. Ces résultats sont montrés dans la figure 4.11. Le taux de passage gamma a aussi été calculé pour le coeur et le poumon ipsilatéral, mais les valeurs minimales parmi l'ensemble des cas étudiés étant respectivement de 99,4% et 98% pour ces volumes, nous n'avons pas jugé bon de les représenter. On observe un taux de passage de plus de 95 % pour tous les volumes évalués, avec des valeurs plus extrêmes pour le groupe A que pour le groupe B.

4.5 Évaluations end-to-end

La table 7 montre les analyses individuelles des 5 patients choisis pour une vérification en end-to-end. On y voit les résultats (a) de la mesure effectuée dans le cheese phantom à l'aide du film radiochromique, comparée avec le calcul de dose de RayStation, et (b) de la mesure dans le cheese phantom, comparée avec le calcul de dose réalisé par SunCheck. Les valeurs sous le seuil de tolérance de 95% sont mises en évidence en gras.

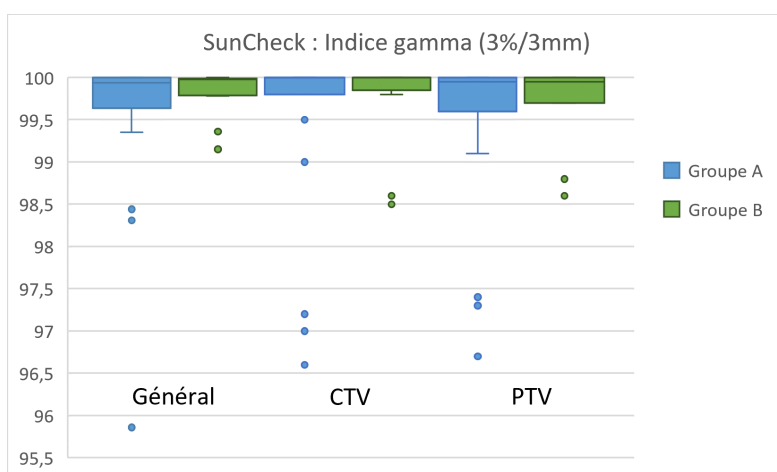


FIGURE 4.11 – Taux de points (en %) passant l'évaluation gamma de SunCheck en 3%/3mm (normalisation : global dose) pour l'ensemble des points calculés (Général), pour le CTV et pour le PTV. Comparaison entre les distributions de dose calculées par SunCheck et par RayStation.

Patient	Global 3%/2mm	Selected 3%/2mm
1	97,4	80,9
2	95,7	77
3	96,5	64,7
4	97	79,9
5	97,8	82,4

(a) Comparaison entre la mesure réalisée dans le cheese phantom et le calcul de dose de RayStation.

Patient	Global 3%/2mm	Selected 3%/2mm	Local	
			3%/3mm	3%/2mm
1	100	98,4	100	99,2
2	100	100	89,5	87,9
3	100	100	100	100
4	100	100	100	100
5	100	99,6	100	99,4

(b) Comparaison entre la mesure réalisée dans le cheese phantom et le calcul de dose de SunNuclear (dose simulée dans le cheese phantom).

TABLE 7 – Données d'évaluation gamma pour les 5 patients vérifiés en *end-to-end*. Toutes les valeurs indiquées sont les taux (en %) de points passant l'évaluation gamma. "Global", "Selected" et "Local" font référence au type de normalisation utilisé. Le selected dose est de 1 Gy.

La table 7(a) indique une concordance relative entre le calcul de RayStation et la mesure dans le cheese phantom. Si les 5 cas étudiés passent l'évaluation en 3%/2mm global dose, les taux de passage sont particulièrement faibles pour le selected dose de 1Gy et sont bien loin du taux de passage de 95 %. La comparaison avec le calcul réalisé par SunCheck dans le cheese, dans la table 7(b), montre des résultats bien meilleurs, avec un taux de passage de 100 % en 3%/2mm en global dose, pour tous les patients. Une analyse plus poussée du patient 2 a révélé que pour la dose locale, augmenter le seuil en dessous duquel on ignore les points de 10% à 12% résultait en des taux de passage gamma en 3%/3mm et 3%/2mm d'une valeur de 98,7% et 87,9%, respectivement.

Les mesures des 3 chambres à ionisation placées dans le cheese phantom lors du DQA ont été comparées à la dose calculée par RayStation dans ces mêmes conditions. Pour chaque chambre, nous obtenons donc la variation (en %) entre la mesure et la dose calculée pour chacun des

faisceaux, ainsi que pour la somme des deux faisceaux. La table 8 contient les valeurs absolues de ces variations, moyennées sur les 3 chambres à ionisation. On peut voir que pour chaque faisceau, la variation de dose moyenne est bien inférieure au seuil de tolérance de 5%, et que le seuil à 3% sur la dose totale est également loin d'être atteint. Les mesures respectives de chacune des chambres à ionisation sont également sous les seuils de tolérance, bien qu'elles ne soient pas reportées ici.

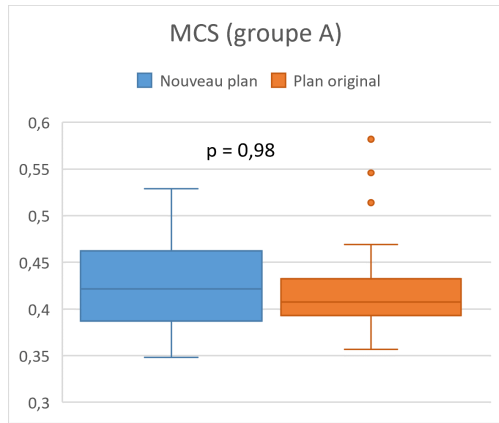
Patient	Faisceau 1	Faisceau 2	Total
1	0,40	1,32	0,58
2	1,10	1,37	0,89
3	0,84	0,36	0,40
4	0,25	3,60	1,98
5	0,82	0,58	1,1

TABLE 8 – Variation (en %) entre la mesure des chambres à ionisation et la dose calculée dans le cheese phantom, moyennée sur les 3 chambres à ionisation. Les valeurs pour chacun des 2 faisceaux composant les plans et pour la dose totale résultante sont montrées pour chacun des 5 cas étudiés.

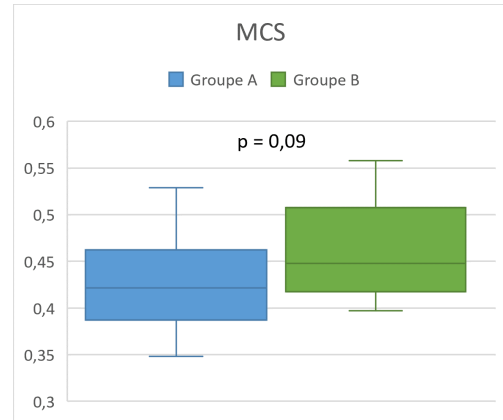
4.6 Évaluation du MCS

Le MCS des plans, qui a été calculé directement dans RayStation, est indiqué sur la figure 4.12. On y voit la comparaison entre les nouveaux plans et les plans originaux pour le groupe A à gauche, et la comparaison entre les plans créés avec le protocole pour le groupe A et pour le groupe B. Pour le groupe A, les résultats sont très similaires à ceux obtenus précédemment, avec une valeur p de 0,98. Sur la figure 4.12, il semble que les plans du groupe B ont un MCS plus élevé (ce qui signifie des plans moins modulés) que ceux du groupe A, mais la différence n'est pas significative.

Sur tous les plans étudiés, la valeur minimale du MCS observée est de 0,348. Une corrélation entre le MCS et certains résultats de l'analyse SunCheck n'a pas pu être révélée. Néanmoins, lors des tests effectués pour le développement de la solution de classe, un plan avec une valeur extrême de 0,287 a été créé. Nous avons donc évalué ce plan dans SunCheck afin d'observer l'impact d'une modulation très importante sur le calcul secondaire de dose. Au niveau des valeurs de l'évaluation gamma, le taux de passage pour l'évaluation générale est de 93,25 %, et les valeurs pour le CTV et le PTV sont de 84,2 et 85,4 % respectivement. La V38 Gy au CTV ne semble pas être affectée (93,23 %), mais la V42 Gy à cet organe, qui vaut 1,18 % selon RayStation, vaut 13,39 % du volume selon SunCheck, très largement au-dessus des valeurs permises.



(a) Comparaison entre le MCS des plans créés avec la solution de classe et des plans originaux, pour le groupe A. La valeur p a été calculée avec le test de Wilcoxon.



(b) Comparaison entre les MCS des plans du groupe A et du groupe B. La valeur p a été calculée avec le test de Mann-Whitney.

FIGURE 4.12

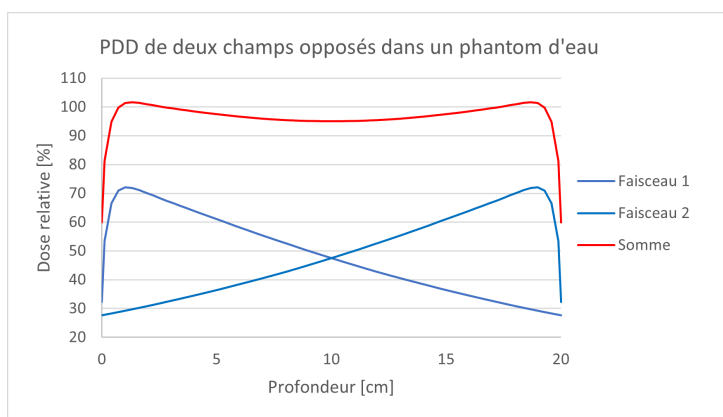
5 Discussion

Ce mémoire a comme objectif d'implémenter un protocole de solution de classe pour les cancers du sein traités en DMLC. Celui-ci se doit de fournir des informations précises permettant de définir quels cas appartiennent ou non à la solution de classe, et surtout, comment préparer les plans de traitement pour ces cas. Nous espérons prouver que la solution de classe est stable et qu'elle produit des plans non inférieurs en terme de qualité aux plans qui seraient créés sans appliquer le protocole développé. Finalement, la stabilité de ces plans devrait nous permettre de proposer un nouveau processus de vérification pré-traitement, afin de diminuer le temps investi dans ces contrôles.

5.1 Base de données

La section 3 a permis de définir la majorité des contraintes à respecter pour qu'un patient appartienne à la solution de classe. La raison pour laquelle les seins possédant une largeur de PTV plus importante sont plus difficiles à traiter est purement physique. Elle peut s'expliquer grâce aux courbes PDD calculées au centre de deux faisceaux de photons opposés dans l'eau, qui montrent que plus la profondeur à irradier est importante, plus l'écart est important entre la dose minimale et la dose maximale reçue. Nous avons simulé dans RayStation des champs carrés de $12 \times 12 \text{ cm}^2$, ce qui correspond en bonne approximation à l'aire carré-équivalente médiane des cas cliniques utilisés. Nous ne ferons pas de simulations pour d'autres tailles de champ, car la PDD au centre d'un champ est assez peu dépendante de sa taille pour autant qu'on travaille avec des champs suffisamment grands (ce qui est le cas ici). En effet, les électrons secondaires produits en bord de champ n'ont plus une énergie suffisante pour contribuer à la dose au centre du faisceau. La PDD a été calculée dans RayStation pour différentes valeurs de DSP (correspondant à différentes distances d'eau à irradier), et ces données ont été traitées dans Excel afin d'obtenir la superposition des deux champs, comme montré dans la figure 5.1(a). Pour chaque valeur de profondeur d'eau irradiée, nous avons fixé le minimum au centre de la courbe à 95 et 100 % de la dose de prescription (toutes les valeurs de dose étant relatives), et relevé la dose maximale qui en résulte en bord de champ. Ces résultats sont présentés dans la figure 5.1(b).

On peut observer par exemple que pour une profondeur d'eau traversée de 18 cm, imposer 100% de dose au centre du phantom a pour conséquence une dose maximale de 105%. Si ces résultats ont l'air tout à fait acceptables au vu des tailles de PTV rencontrées dans la solution de classe, il ne faut pas oublier que les faisceaux parcourent également une certaine distance dans du tissu sain avant d'atteindre le PTV, ce qui augmente la distance effectivement irradiée. Cette augmentation peut atteindre plusieurs centimètres selon l'anatomie du patient. Dans tous les cas, il existe une tendance claire de la courbe rouge (figure 5.1(a)) à se "creuser" lorsqu'on augmente la distance, ce qui signifie en pratique soit une diminution de la couverture au centre de la zone irradiée, soit une augmentation du surdosage en bord de champ. Tout ceci justifie l'utilisation d'un seuil d'acceptabilité concernant la largeur de PTV. Une étude sur la création de solutions de classe pour le cancer du sein confirme d'ailleurs l'impossibilité de créer des plans de traitement avec uniquement deux champs opposés lorsque la largeur du PTV est trop importante [36].



(a)

Distance [cm]	A [%]	B [%]
14	96,9	102,0
15	97,5	102,6
16	98,1	103,3
17	98,8	104,0
18	99,7	105,0
19	100,6	105,8
20	101,6	106,9
21	102,7	108,1
22	104,0	109,4

(b)

FIGURE 5.1 – (a) Calcul dans RayStation de la dose cumulée de deux champs opposés pour une profondeur de 20 cm. (b) Dose maximale relative de la courbe selon la distance. Les colonnes A et B représentent la dose maximale lorsqu'on fixe la valeur minimale de la courbe à 95% et à 100%.

5.2 Protocole pour l'optimisation

Le protocole de solution de classe a comme objectif de standardiser la planification des plans de traitement, ce qui justifie l'utilisation du modèle de contraintes et de l'organigramme de planification par exemple. Une étape importante dans ce processus est la création des volumes "coeur_poumon" et "tissu_sain". Bien que ce deuxième volume soit assez complexe (cfr section 3.2.1), sa définition est facilitée par le script python, qui permet que tous les utilisateurs suivent les mêmes étapes et réduit le risque d'erreur. La création de structures artificielles dans le TPS est d'ailleurs recommandée par le NCS 24 [4]. Un utilisateur expérimenté remarquera également que le modèle de contraintes comprend pas moins de 10 contraintes de dose et que des plans de traitement de sein tout à fait corrects peuvent être créés avec moins de contraintes. Ce modèle a en fait pour but d'être adéquat pour n'importe quel cas de figure appartenant à la solution de classe, et certaines contraintes seront donc superflues pour les cas plus simples à traiter, ce qui n'est pas un problème en soi. La création du modèle a en partie été inspirée par les situations complexes rencontrées lors de la création des plans pour le groupe A.

Discutons à présent le choix des contraintes de dose. L'irradiation du poumon ipsilatéral étant inévitable au vu de sa position par rapport au PTV, la contrainte "dose fall-off" sert à maintenir un gradient de dose important en direction du coeur, tout en n'affectant pas la dose délivrée au PTV. Les fonctions basées sur l'EUD sont particulièrement utiles car elles contraignent l'ensemble de la courbe EUD, et permettent, grâce à un petit nombre de paramètres, d'orienter efficacement l'optimisation. C'est d'ailleurs une contrainte recommandée pour les organes en parallèle comme le poumon [26, 33]. En comparaison, les contraintes sur le volume "tissu_sain" pourraient paraître moins strictes. En effet, il sera très difficile de limiter la dose au point d'entrée des faisceaux sans découvrir le PTV. On cherchera donc d'abord à limiter les points chauds dans ces zones grâce à la contrainte "max dose" sur ce volume. De plus, une irradiation de cette zone

sera plus acceptable qu'une irradiation du poumon, car le volume tissu_sain ne comporte aucun organe à risque.

La contrainte sur la dose maximale au sein controlatéral n'est pas destinée à être modifiée. En effet, une dose de 20 Gy à cet organe n'est presque jamais atteinte. Cependant, cela peut arriver pour une anatomie compliquée, par exemple quand les seins sont très proches l'un de l'autre. Dans ce cas, une diminution de la dose sur ce volume ne se fera qu'au détriment de la couverture du PTV ; le plan ne sera donc pas idéal et sortira de la solution de classe. Une manière de régler ce problème est d'ajouter des faisceaux supplémentaires avec des angles de gantry différents, qui permettraient de moins irradier le sein controlatéral, mais cela aurait pour conséquence de nous faire sortir de la solution de classe car on s'écarterait du protocole établi. Notons aussi que pour la contrainte max EUD sur cet organe, la dose pourra souvent être diminuée à 1 Gy. Sur tous les plans de la base de données, la dose moyenne la plus importante est de 1,21 Gy, donc bien en dessous de l'objectif clinique de 2,2 Gy référencé dans la table 4.

L'ordre des organes à risque dans l'organigramme est important : la priorité après la couverture du PTV a été mise sur le coeur et le poumon. La boucle "couverture PTV" est cruciale : en permettant d'annuler la modification d'un paramètre si celle-ci implique une découverte du PTV, elle laisse aussi la possibilité d'améliorer le plan au maximum pour les cas plus "faciles". Rappelons que l'objectif prioritaire est un bon contrôle tumoral, et qu'une diminution de 1% de la couverture du PTV ne peut pas se justifier par la diminution de quelques cGy sur un OAR pour lequel l'objectif clinique serait déjà largement respecté. Utiliser "diminution de 1% de la V95 % au PTV par rapport à sa valeur de départ" est un moyen de prendre en compte la spécificité des plans : si la valeur de départ est de 99,7 % du volume, il n'y a pas de raison de tomber à 98 %. Accepter une D95 % au PTV de 97 % plutôt que 98 % pour les seins plus larges que 17 cm suit la même logique que ce qui a été expliqué dans la figure 5.1 plus haut. Enfin, notons que les signaux "STOP" ne signifient pas que le plan est impossible à créer, mais juste qu'il sort de la solution de classe. Lors des tests réalisés pour créer le protocole, certains cas compliqués ne faisant pas partie de la solution de classe telle que définie actuellement (implant mammaire ou seins plus larges que 19cm) ont pu être résolus en ajoutant des faisceaux supplémentaires par exemple, mais une autre solution serait de changer de technique de traitement et de traiter le patient en VMAT.

5.3 Analyse des résultats

5.3.1 Comparaison dosimétrique des plans

Vérifions maintenant que les plans créés avec la solution de classe sont au moins équivalents aux plans originaux. Les résultats des figures 4.1 à 4.3 indiquent plusieurs choses. Premièrement, la couverture du CTV est meilleure des 2 points de vue : la V38 Gy est augmentée de manière significative ($p < 0,05$), et la V42 Gy est diminuée. Pour ces graphiques, la variabilité des plans est également plus faible. Ces améliorations semblent par contre se faire au détriment de la V107 % au patient qui présente des valeurs plus importantes pour nos plans que pour les plans originaux. Cela signifie qu'en optimisant le plan de traitement pour assurer une bonne couverture des volumes cibles, les éventuels points chauds se retrouvent en dehors du CTV plutôt que dedans

(probablement dans les zones de tissu sain situées de part et d'autre des volumes cibles), et le tissu sain est un peu plus irradié. Ce résultat doit néanmoins être nuancé par le fait que ces zones de surdosage ne dépassent pas 5 cm^3 , ce qui est une valeur assez faible et peu éloignée de la valeur maximale pour les plans originaux ($4,26 \text{ cm}^3$). Nous restons donc dans les limites d'acceptabilité.

La dose moyenne reçue par le poumon ipsilatéral diminue légèrement par rapport aux plans originaux. Les valeurs pour les plans créés ont une moyenne de $5,27 \text{ Gy}$, alors qu'une large analyse sur les cancers du sein a montré que cette valeur est de $5,5 \text{ Gy}$ en Belgique (tous types de traitement confondus) et de $7,9 \text{ Gy}$ pour les techniques d'IMRT (tous pays confondus) [37]. Nos résultats sont donc consistants avec la littérature. Nous avons aussi réussi à diminuer de manière significative les hautes doses (D1 %) au PTV et au coeur. En nous penchant sur les deux valeurs extrêmes de D1 % au coeur pour les plans de seins gauches créés avec la solution de classe ($34,01$ et $37,6 \text{ Gy}$), nous avons remarqué que ces patients correspondent aux valeurs de $34,61$ et $37,09 \text{ Gy}$ des plans originaux, et que nous conservons donc un meilleur résultat. Une analyse dans RayStation montre qu'un de ces 2 cas possède la plus grande largeur de PTV de la solution de classe ($18,6 \text{ cm}$) et que pour l'autre cas, l'anatomie du patient fait que le sein se trouve très proche du coeur. Bien qu'ils appartiennent à la solution de classe, ce sont donc des plans moins idéaux, car intrinsèquement plus complexes. Notons que malgré cela, ils respectent néanmoins tous les objectifs cliniques définis à la table 4. Assez logiquement, les deux valeurs "extrêmes" de nos plans pour la dose moyenne au coeur correspondent aussi aux deux plans cités ci-dessus.

L'analyse de la robustesse révèle qu'il n'y a aucune différence significative entre la V95 % au PTV de nos plans et des plans originaux. Pour les 3 scénarios simulés, les valeurs les plus faibles de nos plans restent plus importantes que les valeurs les plus faibles des plans originaux. Nous pouvons donc conclure que nos résultats sont satisfaisants du point de vue de la robustesse. De manière plus générale, tous les résultats mentionnés jusqu'à présent dans cette section prouvent que les plans créés avec la solution de classe respectent bien les objectifs cliniques présentés dans la table 4, au moins aussi bien que les plans originaux, et que la robustesse est assurée par la solution de classe.

Si on analyse toutes ces données, mais en comparant uniquement les plans créés avec la solution de classe, pour le groupe A et le groupe B, nous pouvons faire deux constats : premièrement, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les résultats des deux groupes, ce qui signifie que du point de vue dosimétrique, le groupe B peut effectivement valider le protocole de solution de classe établi. La V42 Gy au CTV est un résultat particulièrement encourageant, avec une valeur maximale de $0,43 \%$ sur la totalité des 30 plans préparés. Deuxièmement, il y a une diminution notable de la variabilité des plans pour la V107 % au patient, la dose moyenne et la D1 % au coeur (pour les cas de sein gauche). Pour la V107 % au patient, nous n'avons pas vraiment trouvé d'explication à ce résultat, mais pour les doses au coeur, il ne faut pas oublier que le groupe B ne contient que 10 patients, et que séparer ce groupe selon la latéralité des seins traités résulte en un box plot qui ne représente que 5 données. Ces résultats sont donc à prendre avec précaution, et seule l'analyse d'un plus grand nombre de plans permettrait de tirer des conclusions solides dans ce cas.

Au vu des résultats de la figure 4.8, nous pouvons conclure que la robustesse des plans est bien assurée par la solution de classe, avec très peu de variabilité entre le groupe A et le groupe B. Bien que beaucoup de valeurs observées se rapprochent du seuil de 95 % du volume du PTV recevant 95 % de la dose de prescription, cette contrainte ne doit pas être jugée de manière trop stricte. En effet, ces scénarios simulent déjà les "pires situations possibles", au-delà desquelles le patient n'est de toute façon pas traité. Assurer une couverture de 95 % du volume à 95 % de la dose de prescription est donc toléré.

5.3.2 Analyses VeriSoft & SunCheck

L'évaluation gamma pour la comparaison entre le calcul de RayStation et la mesure de l'octavius révèle qu'en plus de respecter les recommandations récentes de l'AAPM (au moins 95 % des points remplissent le critère gamma en 3%/2mm global dose [35]), tous les plans créés respectent le critère plus strict de 3%/2mm pour une dose de référence de 1 Gy, avec peu de variabilité entre les plans des deux groupes. Ces mesures font partie de la routine clinique dans le service des CUSL pour évaluer tous les plans créés en DMLC, et il a été prouvé que le fantôme Octavius est une méthode efficace et efficiente pour réaliser les DQA patient-spécifique [38]. Ces résultats nous poussent donc à conclure que les plans créés ont une qualité stable et qu'ils dépassent même les critères de qualité recommandés internationalement [3, 35].

L'analyse dosimétrique des plans créés avec le logiciel de calcul de dose indépendant SunCheck nous permet d'arriver aux mêmes conclusions concernant le respect des objectifs cliniques que les paragraphes précédents, pour la raison précitée de similitude entre les distributions de dose calculées par SunCheck et RayStation. Nous n'investiguerons donc pas plus loin ces résultats et nous pencherons plutôt sur les variations de calculs entre les deux algorithmes. Nous avons relevé que pour la dose à l'isocentre et la variation du nombre de MU par faisceau, la variation entre les deux calculs possède une médiane de -0,1 %, 0 % et 0,25 % pour les cas du groupe A, et de -0,15 %, 0 % et 0,35 % pour les cas du groupe B, respectivement, sans différence significative entre les deux groupes. Le fait qu'aucune de ces valeurs ne dépasse 3 % est un bon résultat.

En nous intéressant de plus près à la variation de calcul pour la V38 Gy au PTV, nous avons observé une corrélation importante entre cette valeur et le résultat du calcul de la V38 Gy au PTV par SunCheck ($r^2 = 0,75$). Ces valeurs sont représentées ensemble sur la figure 5.2. Nous en concluons que des résultats moins idéaux en terme de couverture du PTV sont probablement dus à des différences de calcul plutôt qu'à un problème avec le plan créé. Une analyse a révélé que les deux cas montrant la plus grande différence de calcul (-3,11 et -3,15 %) présentent une isodose à 38 Gy traversant complètement le poumon plutôt que de longer le PTV comme la plupart des plans. Cette distribution de dose pourrait être plus difficilement calculable par SunCheck en raison de sa difficulté à prendre en compte les hétérogénéités. Cette supposition a été confirmée par l'analyse des courbes DVH pour le PTV, qui montrent une bonne concordance entre les deux calculs *excepté* pour les valeurs entre 35 Gy et 39 Gy, qui correspondent aux zones de fort gradient de dose (et proches des gradients de densité importants) dans le patient.

Le calcul secondaire des plans avec SunCheck révèle enfin une évaluation gamma satisfaisante lors de la comparaison avec les distributions de dose calculées par le TPS, que ce soit pour la

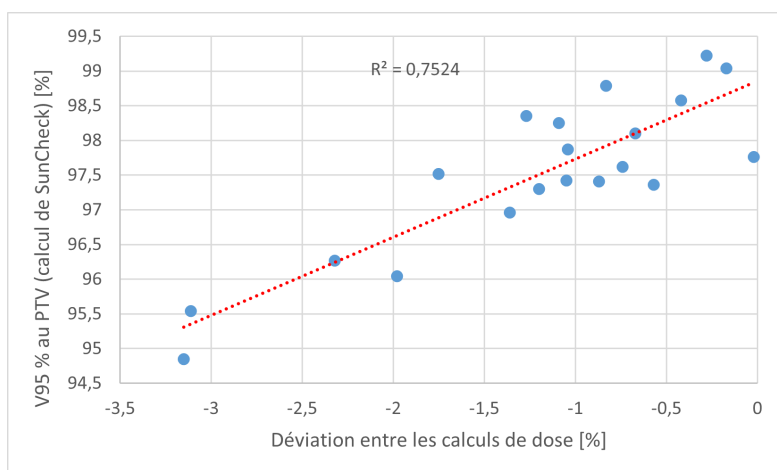


FIGURE 5.2 – V38 Gy au PTV calculée par SunCheck mise en relation avec la différence relative de calcul entre les algorithmes pour cette valeur et courbe de régression linéaire. Le coefficient de détermination r^2 est indiqué.

totalité des points, pour les volumes cibles ou pour les organes à risque. Comme nous venons de le rappeler, le logiciel SunCheck manque de précision pour la modélisation des hétérogénéités et sert surtout à révéler des erreurs importantes de calcul du TPS [3, 39]. C’est pourquoi l’évaluation gamma a été réalisée avec un critère de 3%/3mm en normalisation globale. En ce sens, nous estimons donc que les résultats fournis sont tout à fait corrects car aucune différence majeure n’est à noter.

5.3.3 Vérifications en end-to-end

L’utilisation de films dosimétriques et de chambres à ionisation A1SL dans le cheese phantom (détecteurs de classe I pour la résolution dosimétrique ET la résolution spatiale) pour réaliser une vérification approfondie de 5 plans suit les recommandations du rapport NCS 22. La table 7 contient des valeurs fort différentes selon qu’on compare la mesure dans le cheese au calcul de RayStation ou au calcul de SunCheck. En effet, les résultats dans la figure 7(a) sont inférieurs à ce qui a pu être observé pour la comparaison de RayStation avec la mesure dans l’octavius, bien que toujours au-dessus du seuil de tolérance de 95 % [3]. Même si les films radiochromiques offrent une excellente résolution spatiale, il semblerait donc que le facteur limitant soit ici la résolution dosimétrique. Nous n’avons pas comparé ces deux distributions de dose avec un critère plus strict, car cela n’aurait conduit qu’à des résultats extrêmement faibles et non exploitables.

Les excellents résultats contenus dans la table 7(b) pour les deux premiers critères d’analyse nous ont par contre permis d’étendre cette évaluation à d’autres critères plus stricts. Nous avons observé que même en normalisation locale, la concordance entre le calcul de SunCheck et la mesure dans le cheese phantom reste très bonne. Le cas du patient 2, pour lequel une légère modification de la dose seuil permet de faire passer le taux de passage de points de 89,5 à 98,7 %, montre que les points qui ne respectent pas le critère sont situés dans les zones de faible dose, ce qui concerne donc de très faibles variations absolues de dose. Notons que l’entièreté de

la table 7 ne serait pas valide sans compléter ces mesures par celles des chambres à ionisation insérées dans le fantôme lors du DQA. En effet, comme expliqué dans la section 3, nous réalisons grâce à VeriSoft une comparaison *relative* des distributions de dose calculée et mesurée dans le cheese, en ajustant un facteur de correction afin de superposer au mieux les deux distributions. Les mesures de la table 8 permettent tout à fait de justifier cette simplification, car elles sont bien au-dessous des seuils de tolérance instaurés [3].

Finissons cette section en concluant qu'au vu des résultats, la modélisation du linac par SunCheck est excellente (et même plus performante que l'algorithme de RayStation), ce qui explique les très bons résultats de la comparaison avec la mesure dans un fantôme homogène, même pour une évaluation plus stricte que nécessaire. Les différences de calcul avec le TPS se justifient ainsi surtout par les imprécisions dans le calcul des hétérogénéités. Nous considérons donc ce logiciel comme fiable pour assurer de manière indépendante la qualité des plans de traitement créés et détecter les erreurs importantes de calcul de RayStation.

5.3.4 Pertinence du calcul du MCS

Bien que l'indice de complexité de modulation ne soit pas directement corrélé avec les résultats de l'évaluation gamma dans SunCheck, le cas analysé ayant une valeur de MCS de 0,287 présente de très gros problèmes lors de l'analyse secondaire. Le taux de passage de l'évaluation gamma est largement en dessous du seuil de 95% requis, et la V42 Gy au CTV présente un résultat très différent de la valeur calculée par RayStation, en plus d'être inacceptable du point de vue dosimétrique. Il semble donc que la modulation trop importante d'un plan résulte en de grandes différences de calcul entre les deux logiciels de calcul de dose. Ceci peut venir d'une différence dans le calcul du rendement en profondeur pour des champs trop petits (modélisation incorrecte de la pénombre) ou encore d'une erreur dans la modélisation de la dose hors champ. Même si des conclusions solides ne peuvent en aucun cas être tirées à partir d'un cas isolé, ceci pourrait confirmer la capacité de SunCheck à détecter les problèmes importants des plans.

5.4 Implications pour les QA des futurs plans

Les résultats obtenus semblent prouver que la solution de classe créée produit des plans qui respectent les objectifs cliniques établis par le service, et dont la qualité est stable. Ces plans ont passé avec succès les tests auxquels ils ont été soumis. Ces résultats ont pu être validés grâce à l'échantillon supplémentaire de 10 patients, qui présentait peu de variabilité par rapport aux 20 patients utilisés pour l'élaboration du protocole. Au vu des résultats obtenus avec SunCheck, nous proposons dorénavant de supprimer le DQA "classique" avec l'octavius au profit d'un calcul indépendant de la dose avec ce logiciel, comme suggéré par le rapport NCS 22. Ceci permettrait de remplacer les contrôles physiques effectués lors des DQA par des contrôles numériques, ce qui diminuerait le temps d'utilisation du linac par l'équipe physique et rétablirait la balance entre le temps nécessaire à la vérification des plans et la sécurité qu'elle apporte.

Les vérifications devront porter sur le respect des objectifs cliniques, implémentés dans SunCheck grâce à un modèle-type d'évaluation, et sur les comparaisons avec le calcul du TPS, décrites précédemment : la variation de dose à l'isocentre et la variation du nombre de MU par

faisceau, ainsi que la variation de calcul pour la V38 Gy aux volumes cibles. Enfin, le critère gamma devra être évalué en 3%/3mm en normalisation globale, pour l'ensemble des points ainsi que pour les volumes cibles et les organes à risque. Toutes ces vérifications font partie d'un modèle créé spécialement pour la solution de classe dans SunCheck et l'utilisateur n'aura donc qu'à vérifier la concordance des métriques avec les valeurs permises. Le MCS devra aussi être calculé dans RayStation après l'optimisation des plans. Nous suggérons à l'utilisateur d'avoir une vigilance accrue et de réaliser le DQA avec l'octavius pour tous les plans créés dont le MCS vaudrait moins de 0,350 (valeur minimale sur l'ensemble des plans créés avec le protocole fini). Cette valeur pourra être revue à mesure que la solution de classe sera utilisée sur un plus grand nombre de patients.

Afin de tester régulièrement la solution de classe implémentée, le NCS 22 recommande de sélectionner aléatoirement 4 patients tous les 3 mois et de les mesurer avec un système de mesure de classe II (des points de vue dosimétrique et spatial). Pour ce faire, nous proposons de prendre le fantôme Octavius déjà utilisé dans le service. Les patients évalués devraient être représentatifs des cas appartenant à la solution de classe. La solution de classe devrait également être réévaluée une fois tous les deux ans.

5.5 Limites et perspectives

Il a été mentionné plus tôt dans ce travail que l'utilisation de l'indice MCS ne fait pas consensus actuellement pour juger de la complexité d'un plan de traitement [19, 22]. À l'avenir, il pourrait être utile de développer une métrique similaire plus adaptée pour évaluer la modulation du MLC. Si cette métrique possédait un meilleur pouvoir de prédiction sur le taux de passage gamma des plans, cela pourrait ainsi offrir plus qu'un simple "contrôle secondaire", qui est pour le moment peu restrictif.

Nous attirons l'attention sur le fait que la base de données utilisée ne contient qu'un seul cas de type "chestwall". Bien que les résultats de ce plan soit situés dans les mêmes gammes de valeurs que le reste des plans de la solution de classe, il serait ambitieux de considérer que le protocole est valable pour tous les patients de ce type. Nous conseillons donc d'appliquer le protocole pour ces plans, mais de réaliser tout de même le DQA. Dans un but de standardisation et d'accumulation de données en vue de l'extension de la solution de classe actuelle, le protocole pourrait être adapté aux patients présentant une prescription de dose de 42,3 Gy au PTV, à condition d'ajuster les modèles de contraintes de dose et d'objectifs cliniques utilisés. Néanmoins, étant donné la proportion importante de cas de cancer du sein traités par les CUSL (27 % du nombre total de patients admis dans le service de radiothérapie oncologique), ce protocole de solution de classe, même s'il ne peut pas être appliquée pour tous les cancers du sein, pourrait faire gagner un temps précieux à l'équipe physique du service.

La méthodologie appliquée pour cette solution de classe peut être transposée afin de traiter d'autres pathologies fréquemment traitées dans le service, par exemple le cancer de la prostate. Notons que dans ce cas, l'utilisation de la technique VMAT compliquerait la tâche du développeur, car cela implique plus de paramètres à définir (les angles de gantry pour le début et la fin

de chaque arc par exemple) et les plans créés sont susceptibles d'être plus différents les uns des autres. Le calcul d'une métrique comme le MCS pourrait par contre s'avérer plus utile dans ce cas, les plans VMAT ayant en général un score de complexité significativement plus bas que les plans DMLC et étant plus variables entre eux. Enfin, notons que cette solution de classe a été créée au sein de service de radiothérapie oncologique des CUSL, en se basant sur leur expérience et leurs pratiques en matière d'objectifs cliniques, de techniques de planification et de vérification des plans. Cette solution de classe est intimement liée au logiciel RayStation, mis en service par et pour l'équipe de Saint-Luc. Comme précisé par le NCS 24, il n'est donc pas recommandé de transposer cette méthode telle quelle dans une autre unité [4].

6 Conclusion

Grâce aux nombreuses indications de planification fournies, le protocole de solution de classe développé a prouvé son efficacité pour créer des plans dont les paramètres sont stables et se situent dans des gammes de valeurs connues. Les mesures et calculs effectués indiquent que les plans créés possèdent des incertitudes contrôlées. Nous avons réussi à valider l'utilisation d'un logiciel de calcul de dose indépendant pour détecter efficacement les anomalies dans les plans créés. Ceci nous permet donc de supprimer les DQA réalisés jusqu'ici dans le service au profit d'un processus de vérification de plan complètement numérique, ce qui permettra une diminution de la charge de travail pour l'équipe de physique médicale. Nous espérons que l'implémentation de cette solution de classe ouvrira la voie au développement d'autres solutions de classe pour des pathologies différentes que le cancer du sein.

Abréviations

- 3D-cRT : Radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions
- AAV : *Aperture Area Variability*
- ALARA : *As Low As Reasonably Achievable*
- BCS : *Breast Conserving Surgery*
- CCC : *Collapsed Cone Convolution*
- CT : *Computerized Tomography*
- CTV : *Clinical Tumor Volume*
- CUSL : Cliniques Universitaires Saint-Luc
- DMLC : *Dynamic Multi-Leaf Collimator*
- DQA : *Delivery Quality Assurance*
- DSP : Distance Source-Patient
- DTA : Distance à l'agrément
- DVH : Histogramme dose-volume
- EUD : Dose Uniforme Équivalente
- FMEA : *Failure Mode and Effects Analysis*
- IMRT : Radiothérapie par Modulation d'Intensité
- Linac : Accélérateur Linéaire
- LSV : *Leaf Sequence Variability*
- MCS : Indice de complexité de modulation
- MLC : Collimateur Multilames
- MU : Unité Moniteur
- NCS : Commission Néerlandaise pour la Dosimétrie des radiations
- NTCP : Probabilité de complication aux tissus sains
- PDD : *Percent Depth-Dose*
- PTV : *Planned Tumor Volume*
- QA : Assurance Qualité
- ROI : Région d'intérêt
- RT : Radiothérapie
- SMLC : *Static Multileaf Collimator*
- SSD : *Source-Surface Distance*
- TCP : Probabilité de Contrôle Tumoral
- TERMA : *Total Energy Released per unit Mass*
- TPS : Système de Planification de Traitement
- VMAT : *Volumetric Modulated Arc-Therapy*

Références

- [1] Global Cancer Observatory. "All cancers". <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>. Consulté le 17/02/2021.
- [2] S. Webb. "*Intensity-Modulated Radiation Therapy*". CRC Press, 1st edition : 454 p., (2001).
- [3] E. van der Wal et al. "Code of Practice for the Quality Assurance and Control for Intensity Modulated Radiotherapy", rapport NCS N°22, (2013).
- [4] A. Mans et al. "Code of Practice for the Quality Assurance and Control for Volumetric Modulated Arc Therapy", rapport NCS N°24, (2015).
- [5] Global Cancer Observatory. "Belgium". <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/56-belgium-fact-sheets.pdf>. Consulté le 17/02/2021.
- [6] American Cancer Society. "Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2019-2021" (2021).
- [7] M. Ewertz and A.B. Jensen "Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation", *Acta Oncologica*, Vol. 50 (No.2) : p. 187-193, (2011).
- [8] M.C. Joiner and A.J. van der Kogel. "*Basic Clinical Radiobiology*". CRC Press, 5th edition, 360p, (2018).
- [9] E. Sterpin. "WRDTH3120 Dosimétrie en radiothérapie et contrôle de qualité", notes de cours, Université Catholique de Louvain (2020).
- [10] D. Valinta et al. "Contrôles de qualité en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité", rapport SFPM N° 26, (2010).
- [11] H.A. Wolff et al. "Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer : A planning study with clinical implications". *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 102, Issue 1 : p. 30-37, (2012).
- [12] C. Chui et al. "Delivery of intensity-modulated radiation therapy with a conventional multileaf collimator : Comparison of dynamic and segmental methods", *Medical Physics*, Vol. 28 (No. 12) : p. 2441-2449, (2001).
- [13] S. Webb. "The physical basis of IMRT and inverse planning", *The British Journal of Radiology*, Vol. 76 : p. 678-689, (2003).
- [14] M. Van Herk et al. "The probability of correct target dosage : dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy" *Int. J Radiation Oncology*, Vol. 47 (No.4) : p. 1121-1135, (2000).
- [15] World Health Organization "Quality Assurance in Radiotherapy", (1988).
- [16] E. Sterpin. "WRDTH3160 Dosimétrie informatisée en radiothérapie", notes de cours, Université Catholique de Louvain (2020).
- [17] D.A. Low et al. "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions". *Medical Physics*, Vol. 52 (No. 5) : p. 656-661, (1998).
- [18] T. Depuydt, A. Van Esch and D.P. Huyskens. "A quantitative evaluation of IMRT dose distributions : refinement and clinical assessment of the gamma evaluation". *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 62 : p. 309-319, (2002).

- [19] A.L. McNiven, M.B. Sharpe and T.G. Purdie. "A new metric for assessing IMRT modulation complexity and plan deliverability". *Medical Physics*, Vol. 37 (No. 2) : p. 505-515, (2010).
- [20] C.K. McGarry et al. "Assessing software updates, plan properties and patient geometry using intensity modulated radiation therapy (IMRT) complexity metrics", *Medical Physics*, Vol. 38 (No.4) : p.2028-2034, (2011).
- [21] Y. Wang et al. "Correlation between gamma passing rate and complexity of IMRT plan due to MLC position errors", *Physica Medica*, Vol. 47 : p. 112-120, (2018).
- [22] S.B. Crowe et al. "Treatment plan complexity metrics for predicting IMRT pre-treatment quality assurance results", *Australasian College of Physical Scientists and Engineers in Medicine*, Vol. 37 (No.3) : p. 475-482, (2014).
- [23] J.-P. Dillenseger, E. Moerschel, C. Zorn. "*Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie*". Elsevier Masson, 2e édition, 466p. (2016).
- [24] K. Sung Jin et al. "Comparison of Pencil beam, Collapsed cone and Monte Carlo algorithm in radiotherapy treatment planning for 6MV photon", *Journal of the Korean Physical Society*, Vol. 63 : p. 153-158, (2015).
- [25] A. Niemierko. "Reporting and analyzing dose distributions : a concept of equivalent uniform dose", *Medical Physics*, Vol. 24 : p. 103-110, (1997).
- [26] Q. Wu et al. "Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose", *Int. J. Radiation Oncology*, Vol. 52, (No.1) : p. 224-235, (2002).
- [27]
- [28] J. Sorriaux et al. "Evaluation of Gafchromic EBT3 films characteristics in therapy photon, electron and proton beams", *Physica Medica*, Vol. 29 : p. 599-606, (2013).
- [29] E. Chung, H. Bouchard et J. Seuntjens. "Investigation of three radiation detectors for accurate measurement of absorbed dose in nonstandard fields", *Medical Physics*, Vol. 37 (No. 6) : p. 2404-2413, (2010).
- [30] S. Ahmed et al. "Validation of a GPU-Based 3D dose calculator for modulated beams", *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, Vol. 18 (No. 3) : p. 73-82, (2017).
- [31] O. Tanaka, K. Ono et M. Matso. "Dosimetric evaluation of the heart and left anterior descending artery dose in radiotherapy for Japanese patients with breast cancer", *Journal of radiation research*, Vol. 61 (No. 1) : p. 134-139, (2020).
- [32] RaySearch Laboratories. "*RayStation 9B User Manual*". 1118p. (2019).
- [33] RaySearch Laboratories. "*RayStation 9B A guide to optimization in RayStation*". 72p. (2019).
- [34] R.V. Hogg et E.A. Tanis. "*Probability and Statistical Inference*", Prentice Hall, 7e édition, (2006).
- [35] American Association of Physicists in Medicine. "Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA : Recommendations of AAPM Task Group No. 218", *Medical Physics*, Vol. 45 (No. 4), (2018).
- [36] H. Peulen et al. "Forward intensity-modulated radiotherapy planning in breast cancer to improve dose homogeneity : feasibility of class solutions", *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 82 (No. 1) : p. 394-400, (2012).

- [37] M.C. Aznar et al. "Exposure of the lungs in breast cancer radiotherapy : A systematic review of lung doses published 2010–2015", *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 126 : p. 148-154, (2018).
- [38] RP. Srivastava "Gamma Evaluation with Octavius 4D Phantom for Pre-Treatment of Modern Radiotherapy Treatment Techniques", *International Journal of Nuclear Medicine & Radioactive Substances*, Vol. 2 (No. 2), (2019).
- [39] T.C. Zhu, S. Stathakis, J.R. Clark et al. "Report of AAPM Task Group 219 on independent calculation-based dose/MU verification for IMRT", *Medical Physics*, Vol. 1, p.1-22 (2021).

Annexe 1

La table ci-dessous reprend le modèle d'objectifs dosimétriques utilisé pour la vérification des plans avec SunCheck. Pour les volumes cibles, les objectifs cliniques utilisés dans RayStation sont considérés comme valeurs "acceptables", et la valeur idéale sera un peu plus stricte. Pour le reste des contraintes, à moins que les usages dans le service ne définissent déjà une valeur idéale et une valeur acceptable, nous considérons l'objectif clinique en vigueur comme valeur "idéale" et la valeur acceptable est déduite de cette dernière (en ajoutant par exemple 5% de tolérance pour les contraintes sur le volume recevant une dose donnée).

Volume	Métrique	Objectif idéal	Objectif acceptable
PTV	V 38,05 Gy	$\geq 98\%$	$\geq 95\%$
PTV	V 42,05 Gy	$\leq 2\%$	$\leq 5\%$
CTV	D 2%	$\leq 42,05$ Gy	$\leq 42,85$ Gy
CTV	V 38,05 Gy	$\geq 98\%$	$\geq 95\%$
CTV	V 42,05 Gy	$\leq 2\%$	$\leq 5\%$
Artère coronaire	V 22 Gy	$\leq 10\%$	$\leq 15\%$
Coeur	Dose moyenne	$\leq 4,40$ Gy	$\leq 5,40$ Gy
Coeur	V 35 Gy	$\leq 5\%$	$\leq 10\%$
Coeur	V 17 Gy	$\leq 10\%$	$\leq 15\%$
Poumon ipsilatéral	Dose moyenne	$\leq 10,60$ Gy	≤ 13 Gy
Poumon ipsilatéral	V 17 Gy	$\leq 35\%$	$\leq 40\%$
Poumon ipsilatéral	V 8,80 Gy	$\leq 45\%$	$\leq 50\%$
Poumon ipsilatéral	V 4,40 Gy	$\leq 65\%$	$\leq 70\%$
Poumon controlatéral	Dose moyenne	$\leq 1,80$ Gy	$\leq 2,5$ Gy
Sein controlatéral	Dose moyenne	$\leq 2,20$ Gy	$\leq 4,40$ Gy
Foie	V 22 Gy	$\leq 10\%$	$\leq 15\%$
Oesophage	Dose moyenne	$\leq 8,80$ Gy	$\leq 9,80$ Gy
Oesophage	Dose maximale	≤ 35 Gy	≤ 36 Gy

TABLE 9 – Modèle de vérification dosimétrique utilisé dans SunCheck.

Annexe 2

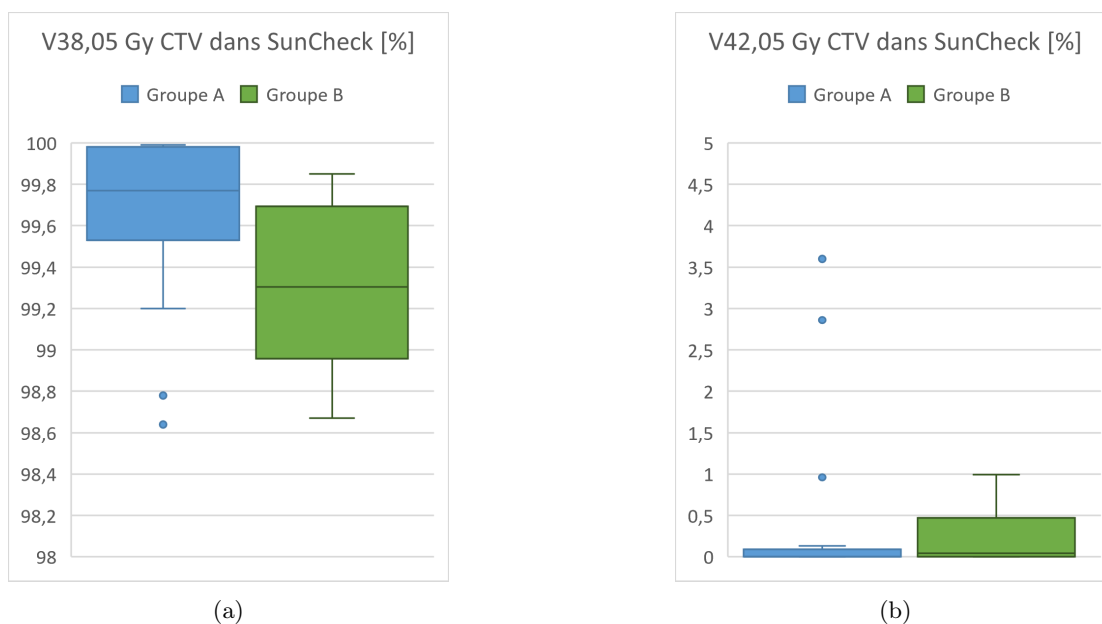


FIGURE 6.1 – V38 Gy au CTV (a) et V42 Gy au CTV (b) recalculées par SunCheck, pour les cas du groupe A et du groupe B.

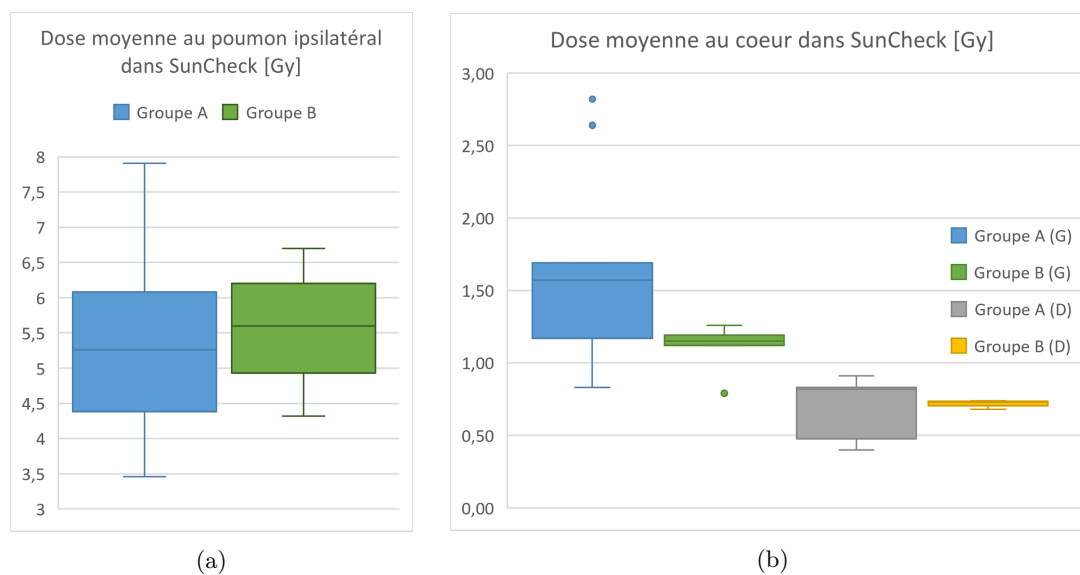


FIGURE 6.2 – Doses moyennes au poumon ipsilatéral (a) et au coeur (b) recalculées par SunCheck, pour les cas du groupe A et du groupe B.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté des sciences

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