

Thèse de Doctorat

Caroline NOBLET

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université de Nantes
sous le label de l'Université de Nantes Angers Le Mans*

Discipline : Physique
Spécialité : Physique médicale
Laboratoire : INSERM UMR 892

Soutenu le 14 octobre 2014

École doctorale : Ecole doctorale Biologie Santé
Thèse n° : 000000000

Calcul tridimensionnel de la dose absorbée par simulation Monte Carlo GATE pour la radiothérapie guidée par l'image dédiée au petit animal

JURY

- Rapporteurs : **M. Valentin BLIDEANU**, Ingénieur-chercheur, Saclay
M. Stéphane LUCAS, Professeur des universités, Namur
- Examineurs : **M. Jean-Pierre GUEDON**, Professeur des universités, Nantes
M. David SARRUT, Directeur de recherche CNRS, Lyon
M^{me} Sophie CHIAVASSA, Praticienne hospitalière, Saint Herblain
- Directeur de thèse : **M. François PARIS**, Directeur de recherche INSERM, Nantes

Table des matières

Remerciements	9
Introduction générale	11
1 Enjeux des irradiations précliniques	15
1.1 Introduction	16
1.2 Quelques aspects de radiobiologie	16
1.2.1 Définition	16
1.2.2 Effet des rayonnements ionisants	17
1.2.3 Qualité des rayonnements en radiobiologie	19
Transfert linéique d'énergie	19
Efficacité biologique relative	20
1.3 Quelques aspects de physique	22
1.3.1 Interactions des rayonnements avec la matière	22
Effet photoélectrique	22
Diffusion Rayleigh	23
Diffusion Compton	23
Prédominance des interactions	23
1.3.2 Kerma	23
1.3.3 Dose absorbée	24
1.3.4 Relation Kerma-Dose	24
1.4 La radiothérapie clinique	25
1.4.1 La préparation du traitement	25
1.4.2 La délivrance du traitement	28
1.4.3 Les techniques de traitement	29
1.5 La radiothérapie préclinique	31
1.5.1 Contexte	31
1.5.2 Principaux irradiateurs précliniques innovants développés dans le monde	33
Système de Toronto	33
Système de Baltimore	34
Système de Stanford	35

	Système de Saint Louis	37
	Système de Dallas	37
1.5.3	Etat de l'art des systèmes de planification des traitements précliniques	38
	microRTP	39
	RT_ Image	40
	Pinnacle	41
	DOSCTP	42
	SmART-Plan	42
	Conclusion	43
1.6	Conclusion générale	45
2	Caractérisation du XRAD225Cx	47
2.1	Introduction	48
2.2	Le XRAD225Cx	48
2.2.1	Le tube à rayons X	48
2.2.2	Le faisceau d'imagerie	49
2.2.3	Le faisceau de traitement	51
2.2.4	La suite logicielle	52
2.2.5	La mise en service du XRAD225Cx	54
2.3	Dosimétrie absolue	54
2.3.1	Principaux protocoles de mesure de la dose absorbée en moyenne énergie	55
	Protocole IPEMB	55
	Protocole TRS-398	56
	Protocole TG61	56
2.3.2	Incertitude associée au calcul de la dose absorbée	59
2.3.3	Indice de qualité	60
	Matériel et méthodes	60
	Résultats et discussion	61
2.3.4	Débit de dose absorbée de référence	62
	Matériel et méthodes	62
	Résultats et discussion	63
2.4	Dosimétrie relative	64
2.4.1	Problématiques des mesures	64
	Mini-faisceaux	64
	Moyenne énergie	65
2.4.2	Choix du dosimètre approprié pour les mesures relatives	67
	Dosimètres	67
	Films radiochromiques EBT3	67

	Diode	71
	Chambre d'ionisation	71
	Matériel et méthodes	72
	Résultats et discussion	73
2.4.3	Equivalence eau du RW3	75
	Matériel et méthodes	75
	Résultats et discussion	76
2.4.4	Mesures relatives	76
	Matériel et méthodes	76
	Résultats et discussion	78
2.5	Performances mécaniques	80
2.5.1	Carte de projections	82
	Matériel et méthodes	82
	Résultats et discussion	82
2.5.2	Winston Lutz	83
	Matériel et méthodes	83
	Résultats et discussion	83
2.6	Qualité image	86
2.6.1	Linéarité, homogénéité, stabilité et étalonnage des HU	87
	Matériel et méthodes	87
	Résultats et discussion	88
2.7	Conclusion générale	90
3	Modélisation Monte Carlo du XRAD225Cx	91
3.1	Introduction	92
3.2	GATE	92
	3.2.1 Présentation générale	92
	3.2.2 GATE pour la radiothérapie	93
3.3	Modèle du XRAD225Cx	94
	3.3.1 Sources de photons	94
	3.3.2 Suivi des particules	97
	3.3.3 Gestion des volumes	97
	3.3.4 Durée des simulations	98
	3.3.5 Passage en dose absolue	99
3.4	Validation du modèle GATE	99
	3.4.1 Matériels et méthodes	100
	Validation dans un contexte d'irradiation statique	100
	Validation dans un contexte d'arcthérapie	100
	Montage expérimental	100
	Simulation Monte Carlo	101

	Comparaison des distributions de dose	102
3.4.2	Résultats et discussion	103
	Contexte d'irradiation statique	103
	Indice de qualité	103
	Profils de dose	104
	Facteurs d'ouverture des collimateurs	105
	Rendements en profondeur et rapports tissu-fantôme	105
	Contexte d'irradiation dynamique	105
	Ecart absolu	105
	Comparaison gamma	107
3.4.3	Conclusion	107
3.5	Comparaison avec EGS	110
3.5.1	Le modèle EGS	110
	EGS	110
	Modèle du XRAD225Cx	111
3.5.2	Comparaison des résultats	111
	Matériel et méthodes	111
	Résultats	113
	Profils et rendements	113
	Distributions de dose pour une irradiation en arc.	114
3.6	Conclusion générale	115
4	Segmentation tissulaire	119
4.1	Introduction	119
4.2	Enjeux de la segmentation tissulaire	120
4.2.1	Etude comparative à 225kV et 6MV	121
	Matériel et méthodes	122
	Résultats	123
	Conclusion	125
4.2.2	Impact dosimétrique de l'assignation tissulaire à 225kV	125
	Matériel et méthodes	125
	Résultats	126
	Conclusion	128
4.2.3	Conclusion	128
4.3	Méthodes de segmentation	129
4.3.1	Segmentation par seuillage	129
4.3.2	Méthode stœchiométrique	130
4.4	Détermination de la méthode appropriée	131
4.4.1	Matériel et méthodes	131
4.4.2	Résultats	132

4.4.3	Conclusion	136
4.5	Méthode de segmentation mise en place	136
4.5.1	Description de la méthode	137
4.5.2	Evaluation de la précision nécessaire	138
	Matériel et méthodes	138
	Résultats et discussion	139
4.5.3	Evaluation de l'erreur induite par la méthode	140
	Matériel et méthodes	140
	Résultats	141
	Conclusion	143
4.6	Conclusion générale	143
5	Application du modèle	145
5.1	Introduction	146
5.2	Processus d'irradiation préclinique	146
5.2.1	Pratique	146
5.2.2	Simulation Monte Carlo	149
5.3	Irradiation cérébrale totale chez la souris	150
5.3.1	Objectif de l'étude	150
5.3.2	Matériel et méthodes	150
5.3.3	Résultats dosimétriques	150
	Calcul logiciel XRAD225Cx VS Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus	150
	Calcul Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus VS segmentation à 3 tissus	152
5.3.4	Résultats biologiques	153
5.3.5	Conclusion	153
5.4	Nécrose radio-induite chez le rat	153
5.4.1	Objectif de l'étude	153
5.4.2	Matériel et méthodes	154
5.4.3	Résultats dosimétriques	154
	Calcul logiciel XRAD225Cx VS Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus	154
	Calcul Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus VS segmentation à 3 tissus	156
5.4.4	Résultats biologiques	157
5.4.5	Conclusion	158
5.5	Irradiation de tumeurs sous-cutanée	160
5.5.1	Objectif de l'étude	160
5.5.2	Matériel et méthodes	161

5.5.3	Résultats dosimétriques	161
	Calcul logiciel XRAD225Cx VS calcul Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus	161
	Calcul Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus VS seg- mentation à 3 tissus	161
5.5.4	Résultats biologiques	163
5.5.5	Conclusion	163
5.6	Conclusion générale	165
	Conclusion	167
	Liste des publications	185

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier Messieurs Stéphane Lucas et Valentin Blideanu pour avoir accepté la tâche d'être rapporteurs pour ce travail. Je remercie également Messieurs Jean-Pierre Guédon et David Sarrut pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

J'adresse des remerciements particuliers aux membres de mon comité de thèse, Jean-Pierre Guédon et Manuel Bardiès, pour leurs encouragements et leurs précieux conseils pendant ces trois années.

Je remercie mon directeur de thèse, François Paris, qui fut le lien entre la physique et la biologie tout au long de ce travail.

Un très grand merci à mes encadrants, Sophie Chiavassa et Grégory Delpon, pour m'avoir accordé toute leur confiance tout au long de ce travail et pour leur soutien et leurs encouragements quotidiens. Merci à vous, je ne peux que souhaiter que de nombreux thésards aient aussi le privilège de travailler à vos côtés.

Je souhaite aussi remercier chaleureusement l'ensemble de l'équipe 14 de l'INSERM U892.

Je tiens à remercier Anne-Marie Frelin pour nos échanges enrichissants à propos du XRAD et pour le prêt du collimateur de 1mm.

Merci à l'équipe du laboratoire Creatis à Lyon pour leur collaboration enrichissante dans le cadre du projet MCSmart et notamment David Sarrut pour ses conseils toujours avisés que ce soit pour GATE ou pour la rédaction des articles, j'ai beaucoup appris. Un merci particulier à François Smekens : merci pour ta disponibilité et ta grande patience lorsqu'il a fallu reprendre avec moi les bases du C++ ...

Je n'oublie évidemment pas Jérôme Suhard, co-bureau, collègue et ami (tout ça !). Je n'oublie pas que tu as dû me supporter dans les inévitables moments d'énervement, d'échec, de "mais pourquoi ça ne marche plus quand je compile là ! ?". Je n'oublie pas ton aide inestimable en programmation ni nos conversations interminables à propos de Game Of Thrones. Merci d'avoir résisté à la tentation de me raconter la fin ! Merci donc pour ta patience et ta bonne humeur.

Je remercie Albert Lisbona pour son soutien et ses précieux conseils ainsi que les membres du service de physique médicale de l'ICO René Gauducheau, Mathilde, Camille, Claire, Stéphanie, Ludo, Nicolas, Céline, Jérémy, Alexandre, Hadrien, Pauline, David, Denis, Julien et Joel pour leur accueil et leur convivialité.

Merci aux étudiants DQPRM qui se sont succédés pendant ces 3 années passées à l'ICO, Maxime, Anthony, Jérôme, Jean-Baptiste, Damien, Coralie, Lise et comme promis, un merci tout spécial à la promo 2014, Damien Moreau et Benoît Boutoleau, pour m'avoir soutenue et aidée pendant la dernière ligne droite.

Une pensée aussi pour les stagiaires en master 2 qui se sont succédés dans le service. Un remerciement particulier pour Miguel Bégué et Lou Bosc qui ont participé à la réalisation de ce travail mais aussi pour Axel Govindoorazoo et Mylène Lenoir pour votre bonne humeur !

Une pensée également à toutes les personnes que je n'ai pas citées et qui ont participé directement ou indirectement à l'aboutissement de ce travail. Un grand merci à Sabine : pour tout (ça, c'est dit !). Merci à Lavin, en particulier pour m'avoir fait découvrir la gastronomie iranienne, une pause très appréciée pendant la rédaction ! Merci à Julie pour ton soutien depuis toutes ces années, c'est inestimable.

Enfin je remercie ma famille pour son soutien indéfectible. Merci à mon père pour m'avoir transmis sa passion de la physique et m'avoir fait partager sa curiosité scientifique. Mille mercis à ma mère, mon premier soutien et ma première motivation, qui m'a appris à ne jamais baisser les bras et qui m'a montré le vrai sens des mots "courage" et "tenacité". Merci pour tout.

Introduction

Depuis leur découverte en 1895 par Wilhelm Conrad Röntgen, les rayons X sont utilisés dans le but de détruire les cellules cancéreuses. La recherche dans ce domaine ne cesse de progresser pour améliorer les techniques de traitement afin d'être plus efficace sur la tumeur et moins toxique sur les organes à risque. Ces avancées sont le fruit des résultats issus de la recherche fondamentale sur la cellule, de la recherche préclinique sur l'animal et l'homme, et des progrès technologiques sur les équipements. Le passage de l'animal à l'homme est une étape fondamentale dans la compréhension et le développement de ces nouvelles modalités thérapeutiques.

Pour favoriser la transposition de l'animal à l'homme, les techniques de traitement par radiothérapie externe dédiées à l'animal ont été optimisées afin de se rapprocher au mieux des techniques utilisées chez l'homme. C'est dans ce contexte qu'a été développé l'irradiateur préclinique XRAD225Cx qui est l'objet de ce travail. La mise à l'échelle des techniques cliniques au petit animal implique des problématiques particulières, notamment pour la détermination de la dose absorbée. Après avoir rappeler brièvement la définition d'un rayonnement ionisant du point de vue du biologiste et du physicien et évoquer les techniques cliniques dont nous cherchons à nous rapprocher, le chapitre 1 de ce travail présentera donc les problématiques liées spécifiquement à la radiothérapie préclinique et les principaux systèmes dédiés aux petits animaux qui ont été développés pour y répondre.

Pour être capable de délivrer des traitements fiables et précis aux petits animaux, il est indispensable de bien connaître les caractéristiques dosimétriques, mécaniques et d'imagerie du système. La détermination des performances dosimétriques est une étape relativement délicate car la mise à l'échelle des méthodes cliniques pour le petit animal implique la réduction de l'énergie des photons (de plusieurs MV en clinique à quelques centaines de kV en préclinique) et de la taille des faisceaux d'irradiation (de plusieurs cm en clinique à quelques mm en préclinique). Les détecteurs utilisés pour mesurer la dose délivrée doivent être choisis avec rigueur en prenant en compte ces paramètres. D'autre part, la petite taille des animaux et l'utilisation de mini-faisceaux (jusqu'à 1mm de diamètre) entraînent une exigence technique plus élevée qu'en clinique (stabilité mécanique de l'irradiateur et résolution spatiale de l'imagerie par exemple). Ainsi, le chapitre 2 de ce travail sera consacré à l'évaluation des performances du XRAD225Cx. Cette évaluation passera par la détermina-

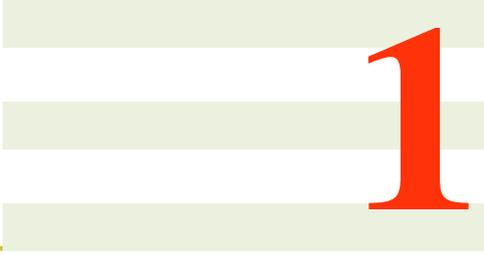
tion du protocole approprié pour la mesure du débit de dose absorbée de référence ainsi que la comparaison de plusieurs dosimètres pour les mesures relatives dans les mini-faisceaux à moyenne énergie. Nous évaluerons ensuite les performances mécaniques du système et les stratégies mises en place pour les optimiser. Enfin nous étudierons les performances du système d'imagerie embarquée dont dispose le XRAD225Cx et sur lesquelles est basé la précision des traitements délivrés.

A cause des problématiques particulières de la radiothérapie préclinique, les méthodes de calculs des distributions de dose cliniques ne peuvent pas être utilisées. La méthode de référence pour la détermination des distributions de dose absorbée en pratique préclinique reste les calculs Monte Carlo. Ainsi, nous avons développé un modèle Monte Carlo du XRAD225Cx avec le code GATE (Geant4 Application for Tomography Emission). Le chapitre 3 présentera ce modèle qui a été validé en comparant les résultats des simulations aux mesures en milieu homogène pour des faisceaux statiques et pour une balistique d'irradiation en arc représentative des traitements précliniques typiquement réalisés avec le XRAD225Cx. Les résultats obtenus avec GATE seront également comparés à ceux obtenus avec EGSnrc (Electron Gamma Shower) en collaboration avec une équipe de MAASTRO Clinic (Pays Bas) pour un faisceau d'irradiation et des géométries identiques. Cette comparaison sera réalisée sur la base d'une irradiation avec un faisceau statique en milieu homogène et d'une irradiation en arc en milieu homogène et hétérogène.

Un paramètre significatif pour le calcul de la dose absorbée dans l'animal est la détermination des matériaux dont il est constitué. Aux énergies cliniques, les matériaux sont déterminés en se basant sur la densité électronique déduite directement des images CT des patients. A ces énergies, la distribution de la dose absorbée dépend majoritairement de la densité électronique mais pour les moyennes énergies elle dépend également de manière critique de la composition élémentaire des matériaux. Les techniques de segmentation tissulaire appliquées en clinique ne sont donc pas transposables à la pratique préclinique. Le chapitre 4 sera donc consacré à la détermination d'une méthode de segmentation tissulaire adaptée à la radiothérapie préclinique. La première partie illustrera les problématiques de la segmentation tissulaire pour le calcul de la dose à moyenne énergie. Nous mettrons en évidence que les méthodes de segmentation proposées dans la littérature présentent des limitations non négligeables pour la segmentation de nos propres images CT et nous proposerons la méthode que nous avons développée pour répondre à ces limitations. Enfin, nous évaluerons la précision de notre méthode ainsi que ses propres limitations.

Pour conclure ce travail, notre plateforme de calcul Monte Carlo sera utilisée dans le cadre d'études radiobiologiques réalisées avec le XRAD225Cx. Le chapitre 5 présentera donc l'aboutissement de ce travail. Le processus typique d'une irradiation préclinique avec notre système sera exposé, de la mise en place de l'animal

dans le XRAD225Cx au calcul de la dose à l'aide de notre plateforme Monte Carlo. Trois études biologiques seront présentées : une irradiation cérébrale totale chez la souris, une irradiation des têtes fémorales chez le rat et une irradiation de tumeurs implantées en sous-cutanée chez la souris. Pour chacune de ces études nous présenterons à la fois les résultats dosimétriques que nous avons obtenus mais également brièvement les résultats biologiques obtenus par les équipes partenaires de biologie.



1

Enjeux des irradiations précliniques

Sommaire

1.1	Introduction	16
1.2	Quelques aspects de radiobiologie	16
1.2.1	Definition	16
1.2.2	Effet des rayonnements ionisants	17
1.2.3	Qualité des rayonnements en radiobiologie	19
1.3	Quelques aspects de physique	22
1.3.1	Interactions des rayonnements avec la matière	22
1.3.2	Kerma	23
1.3.3	Dose absorbée	24
1.3.4	Relation Kerma-Dose	24
1.4	La radiothérapie clinique	25
1.4.1	La préparation du traitement	25
1.4.2	La délivrance du traitement	28
1.4.3	Les techniques de traitement	29
1.5	La radiothérapie préclinique	31
1.5.1	Contexte	31
1.5.2	Principaux irradiateurs précliniques innovants développés dans le monde	33
1.5.3	Etat de l'art des systèmes de planification des traitements précliniques	38
1.6	Conclusion générale	45

1.1 Introduction

Dans ce chapitre, dans un premier temps nous présenterons brièvement quelques bases de radiobiologie notamment dans le but de bien comprendre la définition de la qualité d'un rayonnement du point de vue du biologiste que nous distinguerons par la suite de celui du physicien. Ensuite, nous rappellerons les modes d'interaction des photons avec la matière ainsi que les principales grandeurs dosimétriques en lien avec ce travail . Dans un second temps, nous présenterons les processus de traitements cliniques dont nous souhaitons nous rapprocher pour traiter les petits animaux. Enfin, nous exposerons les enjeux liés spécifiquement à la radiothérapie préclinique. Nous présenterons les différents systèmes d'irradiation précliniques développés dans le monde ainsi que les principaux systèmes de planification et de calcul de la dose.

1.2 Quelques aspects de radiobiologie

1.2.1 Définition

La radiobiologie concerne l'étude des effets des radiations sur les organismes vivants. Cette discipline se situe à la frontière entre la biologie et la physique des rayonnements [1]. Tout organisme vivant est composé d'une ou plusieurs cellules. Chez les mammifères, la cellule renferme principalement le cytoplasme qui est le siège de l'activité métabolique et le noyau qui contient l'information génétique, l'ADN (acide déoxyribonucléique). Il existe deux types de cellules : les cellules somatiques et les cellules germinales. Les cellules somatiques comprennent des cellules peu ou pas différenciées (comme les cellules souches) et des cellules complètement différenciées qui ne se divisent plus (comme les cellules nerveuses et musculaires). Les premières se multiplient en se divisant par un mécanisme appelé mitose. La mitose induit la création à partir d'une cellule mère de deux cellules filles qui portent chacune la même information génétique que la cellule mère. Par la suite ces cellules vont à leur tour se diviser. Le cycle cellulaire (figure 1.1) comporte deux principaux stades : l'interphase et la mitose. Environ 90% de la vie cellulaire est passée en interphase. L'interphase, phase pendant laquelle la cellule se prépare à se diviser, est constituée de plusieurs étapes :

- la phase G1 : la cellule grossit et se prépare à dupliquer son ADN. A la fin de cette phase, la protéine p53 joue le rôle de point de contrôle de l'intégrité du génôme et permet de passer à la phase suivante.
- la phase S : la cellule réplique son matériel génétique.
- la phase G2 : la cellule duplique les centrosomes qui permettront la division cellulaire.

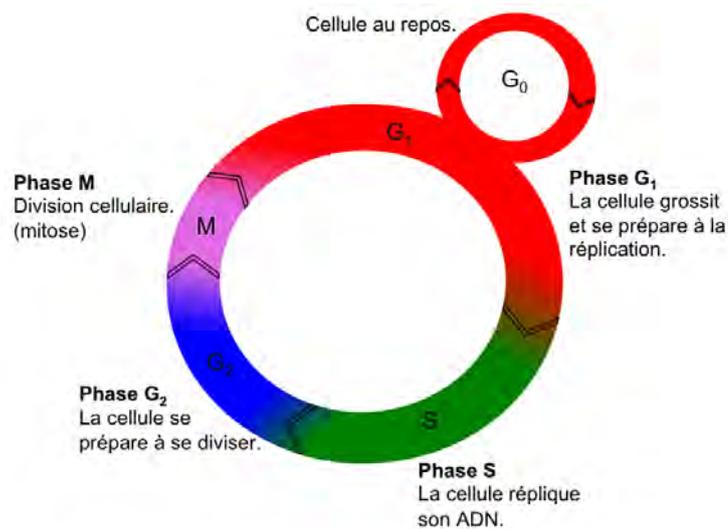


FIGURE 1.1 – Le cycle cellulaire.

Les phases durant lesquelles les cellules sont le plus sensibles aux radiations sont les phases G₂ et la mitose. Elles sont le plus résistantes durant la fin de la phase S [2].

1.2.2 Effet des rayonnements ionisants

Les rayonnements causent des dommages principalement au niveau de l'ADN qui est la cible la plus critique dans les cellules. L'ADN est constitué de deux brins qui sont composés de bases complémentaires : guanine-cytosine et thymine-adenine. Ces brins sont reliés par des liaisons hydrogène entre les bases. Le code génétique est déterminé par la succession de ces paires de bases. Deux types de lésions sont engendrées par les rayonnements : soit des cassures simple brin (SSB pour single-strand break) dans le cas où seulement l'un des deux brins est brisé ou si les cassures sur les deux brins sont assez éloignées pour être réparées facilement en utilisant le brin opposé, soit des cassures double brins (DSB pour double-strand break) qui génèrent la dislocation en deux de la molécule d'ADN, dans le cas où il y a cassures au niveau de deux bases directement opposées ou séparées par trop peu des paires de bases. Les cassures double brins sont les dommages radio-induits les plus susceptibles de conduire à la mort de la cellule [1, 2].

Il existe deux voies d'interaction des rayonnements avec les cellules : soit le rayonnement interagit directement et ionise les atomes de l'ADN (action directe), soit il interagit indirectement en ionisant d'autres atomes ou molécules, créant ainsi des radicaux libres qui vont diffuser et aller endommager l'ADN (figure 1.2). Environ deux tiers des dommages à l'ADN par les rayonnements sont causés par la voie d'interaction indirecte. La plupart du temps la molécule qui est ionisée est une molécule d'eau puisque la cellule est composée à 80% d'eau. Le rayonnement incident

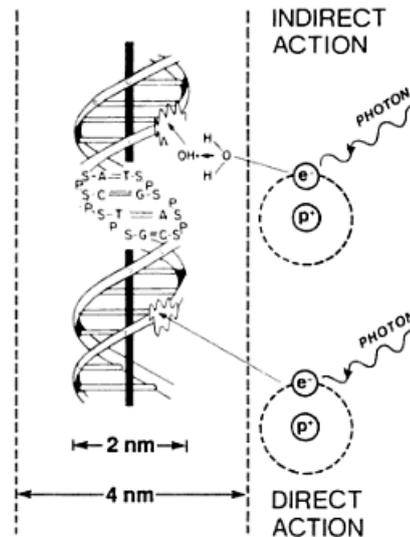


FIGURE 1.2 – Voies d’interaction directe et indirecte des photons avec l’ADN. (Figure extraite de *Radiobiology for the Radiologist*, Lippincott Williams & Wilkins, 2012. [1])

va arracher un électron à la molécule d’eau (équation 1.1) et produire ainsi un ion H_2O^+ .



L’ion H_2O^+ va ensuite rapidement réagir avec une autre molécule d’eau (équation 1.2) et conduire à la création d’un radical libre $OH\cdot$ très réactif qui va potentiellement endommager les molécules d’ADN en brisant leurs liaisons chimiques.



Les dommages à l’ADN causés par les rayonnements peuvent conduire à la mort de la cellule, on parle alors de dommages létaux. Il existe également de dommages sublétaux qui sont des dommages potentiellement réparables à condition qu’entre temps des dommages sublétaux supplémentaires ne soient pas causés, qui, combinés aux premiers dommages, engendreraient des dommages irréparables conduisant inéluctablement à la mort de la cellule. En radiobiologie, la mort cellulaire est définie comme étant le résultat de tout processus conduisant à la suppression permanente de la capacité de reproduction d’une cellule. Cette définition n’est pas valable pour les cellules complètement différenciées (qui ne se multiplient pas) : pour elles la mort cellulaire correspond à la destruction pure et simple de la cellule. Il existe différentes voies de mort cellulaire radio-induite. La plus courante est la mort mitotique. A cause des lésions à l’ADN, les cellules meurent en essayant de se diviser. Cela peut se produire lors de la première tentative de division ou après

plusieurs divisions suite à l'irradiation. L'irradiation peut aussi générer un phénomène d'apoptose : la cellule commence par rétrécir, le noyau est détruit et la cellule se fragmente en plusieurs morceaux. Une autre voie de mort radio-induite est la nécrose. La membrane cellulaire est désintégrée et le contenu de la cellule se répand dans le milieu extra-cellulaire. Suite à une irradiation, alors que l'apoptose est un phénomène qui semble être dépendant de l'activation d'une protéine spécifique, la protéine p53, la nécrose n'est à priori pas enclenchée par un processus métabolique particulier de la cellule elle-même. Un quatrième mécanisme est la sénescence qui peut être provoquée prématurément par l'irradiation. Elle décrit le fait que la cellule a une durée de vie limitée au bout de laquelle elle cesse définitivement son activité mitotique tout en conservant une activité métabolique. Enfin, un mécanisme de mort cellulaire moins connu est l'effet *bystander* : la mort des cellules qui ne sont pas endommagées par le rayonnement est induite par les cellules avoisinantes qui sont effectivement touchées [1, 3, 4].

1.2.3 Qualité des rayonnements en radiobiologie

Transfert linéique d'énergie

En biologie, la qualité d'un rayonnement est souvent définie comme étant son efficacité à produire des changements chimiques et biologiques [5, 6] dans les tissus. Un paramètre couramment utilisé pour caractériser un rayonnement en biologie est le TLE (Transfert Linéique d'Energie). Le TLE (keV/ μm) représente l'énergie transférée dans le milieu par unité de longueur du parcours des particules (equation 1.3).

$$TLE = dE/dl \quad (1.3)$$

dE=énergie moyenne perdue par la particule

dl=distance parcourue par la particule

Voici quelques valeurs de TLE pour les rayonnements utilisées couramment en clinique [2] :

- Rayons X de 250kV : 2keV/ μm
- Rayons γ pour le Cobalt-60 : 0,3keV/ μm
- Rayons X de 3MV : 0,3keV/ μm
- Electrons de 1MeV : 0,25keV/ μm

Ce paramètre présente des limites importantes et est parfois considéré comme peu pertinent. En effet, il définit une quantité moyenne car l'énergie perdue par unité de longueur varie sur intervalle plus ou moins important. Selon la largeur de cet intervalle, le TLE aura plus ou moins de signification.

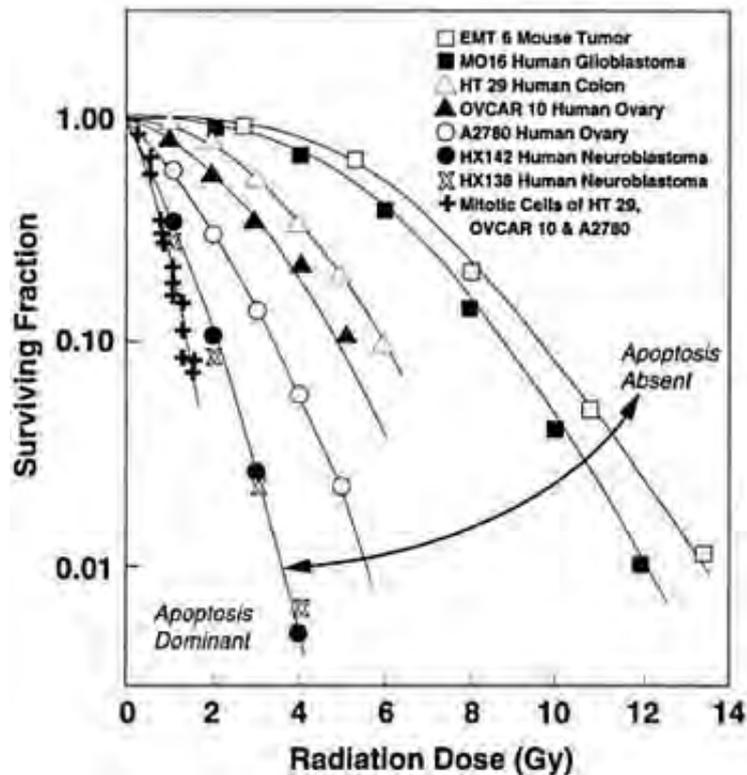


FIGURE 1.3 – Variation de la proportion de survie cellulaire selon le type de cellule irradié. (Figure extraite de *Radiobiology for the Radiologist*, Lippincott Williams & Wilkins, 2012. [1]).

Efficacité biologique relative

Une autre quantité permet donc de quantifier la sévérité des dommages induits par le rayonnement utilisé : l'efficacité biologique relative (EBR) [1, 2]. Ce paramètre compare, pour un rayonnement donné, la dose nécessaire pour induire le même effet biologique que pour un rayonnement de référence, $EBR = D_{ref}/D_{test}$. Le rayonnement de référence correspond souvent au Cobalt 60 ou à un rayonnement X de 250kV [7]. L'effet biologique est bien souvent évalué au moyen de courbes de survie cellulaire qui représentent la proportion de cellules encore vivantes en fonction de la dose de radiation délivrée. L'EBR dépend donc en partie de la proportion de cellules encore en vie considérée : l' $EBR_{0,1}$ correspond par exemple à l'EBR pour un faisceau et un type de cellule donnés pour lequel on compare la dose nécessaire pour obtenir 90% de mortalité cellulaire. L'EBR dépend du type de tissu étudié (et du type de cellules comme le montre la figure 1.3), du TLE, de la dose de radiation, du débit de dose et du fractionnement de la dose.

Pour les rayonnements gamma et X, l'effet biologique à une dose donnée diminue plus l'on diminue le débit de dose tout en augmentant le temps d'exposition car cela laisse d'autant plus de temps à la réparation des dommages sublétaux. Les dommages létaux sont causés principalement par des cassures double brin au ni-

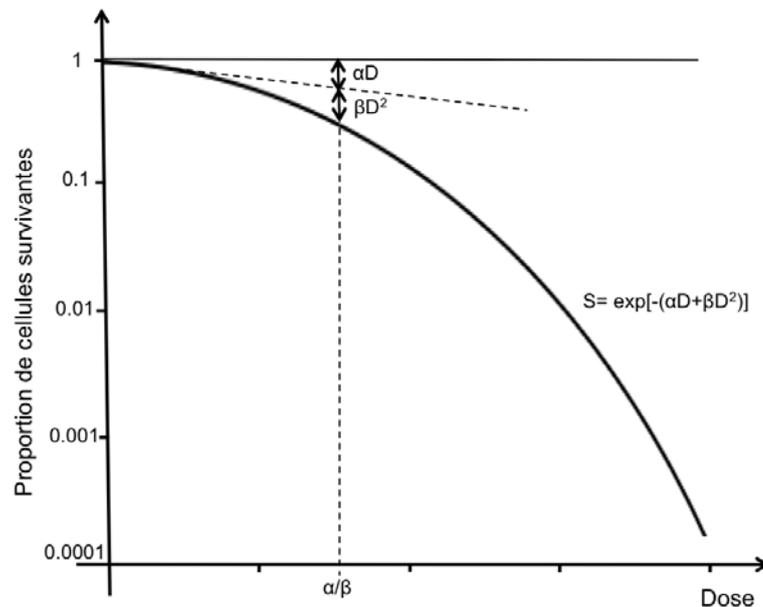


FIGURE 1.4 – Courbe de survie cellulaire selon le modèle linéaire quadratique. Il y a deux composantes à la mort cellulaire, l’une proportionnelle à la dose D et l’autre proportionnelle au carré de la dose D^2 . Lorsque ces deux composantes sont égales, la dose est égale au rapport α/β .

veau de l’ADN. A basse dose et pour les rayonnements partiellement ionisants (X et gamma), la probabilité d’apparition de ce type de cassure est faible par rapport aux cassures simple brin. Elles sont souvent initiées par une interaction entre l’ADN et un seul électron mis en mouvement suite à l’absorption d’un photon X ou gamma. A basse dose, la survie cellulaire est donc proportionnelle à la dose. Pour des doses absorbées plus importantes, le nombre de cassures augmente puisque le nombre d’électrons mis en mouvement augmente aussi. Il y a donc une plus forte probabilité pour que deux électrons agissent sur la même molécule d’ADN et engendrent une cassure double brin. La survie cellulaire devient proportionnelle au carré de la dose. Un modèle linéaire quadratique [1] permet de décrire la variation de la survie cellulaire en fonction de la dose absorbée pour les rayonnements X et gamma (equation 1.4). Le rapport α/β correspond à la dose pour laquelle les composantes linéaire et quadratique de la mort cellulaire sont égales (figure 1.4). Lorsque la dose est délivrée de manière fractionnée et que suffisamment de temps est laissé entre chaque fraction pour que les dommages sublétaux causés par l’irradiation soient réparés en grande partie alors seule la composante linéaire de la courbe de survie entre en jeu pour finalement obtenir une courbe de survie effective linéaire avec la dose après avoir délivré toutes les fractions.

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.4)$$

S = proportion de survie cellulaire

D = dose absorbée

α = constante qui représente la pente initiale de la courbe

β = constante qui représente la composante quadratique de la courbe

1.3 Quelques aspects de physique

1.3.1 Interactions des rayonnements avec la matière

Il existe deux types de rayonnement ionisant : directement et indirectement ionisants. Les particules directement ionisantes sont les particules chargées telles que les électrons, les protons, les particules alpha ou encore les ions lourds. Les particules indirectement ionisantes sont les particules neutres telles que les photons et les neutrons. Les particules directement ionisantes déposent leur énergie dans le milieu par interactions coulombiennes avec les électrons des orbitales atomiques des atomes du milieu. Les particules indirectement ionisantes génèrent des particules secondaires directement ionisantes par l'intermédiaire de diverses interactions avec les atomes du milieu. Dans ce travail nous nous intéressons essentiellement aux photons, nous détaillerons donc les interactions de ces derniers avec la matière.

Les photons peuvent être générés de différentes façons, selon leur origine ils seront nommés photons γ ou X. Les photons γ proviennent des transitions nucléaires alors que les photons X proviennent soit des émissions caractéristiques dues aux transitions d'électrons entre les niveaux d'énergie atomique, soit du rayonnement Bremsstrahlung induit par l'interaction Coulombienne entre un électron incident et le noyau d'un atome. Les photons X peuvent donc être générés artificiellement en bombardant une cible dense avec un faisceau d'électrons. Les photons interagissent avec la matière par différents processus [8].

Effet photoélectrique

Lors d'une interaction photoélectrique, le photon incident transmet toute son énergie à un électron fortement lié au noyau (d'une couche interne). Cet électron, appelé aussi photo-électron, est alors expulsé de l'atome avec une énergie cinétique E_c (équation 1.5).

$$E_c = h\nu - E_l \quad (1.5)$$

E_l est l'énergie de liaison de l'électron sur l'orbital atomique. $h\nu$ est l'énergie du photon incident.

Le coefficient d'atténuation atomique pour l'effet photoélectrique est proportionnel à $Z^4/(h\nu)^3$, où Z est le numéro atomique du matériau dans lequel se produit l'interaction.

Diffusion Rayleigh

Lors d'une diffusion Rayleigh le photon incident interagit avec un électron lié d'un atome mais ne transmet aucune énergie et est seulement diffusé d'un angle relativement faible. Cette interaction a surtout un impact sur l'atténuation globale du photon. La section efficace atomique de cet effet est proportionnel à $(Z/h\nu)^2$.

Diffusion Compton

Lors d'une diffusion Compton, le photon transfère une partie de son énergie à un électron orbital externe peu lié au noyau. Cet électron est alors éjecté de l'atome avec une énergie E_l et le photon incident est diffusé avec une énergie $h\nu' = h\nu - E_l$ et un angle θ . Le coefficient d'atténuation atomique dû à l'effet Compton varie linéairement avec le numéro atomique Z du matériau dans lequel a lieu l'interaction.

Prédominance des interactions

La probabilité d'interaction d'un photon avec la matière dépend à la fois du numéro atomique du milieu et de l'énergie $h\nu$ du photon incident. La figure 1.5 met en évidence les domaines de prédominance de chaque interaction. Par exemple, pour un photon de 100keV, l'effet Compton sera prédominant pour des matériaux de numéro atomique inférieur à 25, au-delà l'effet photoélectrique sera prépondérant. En pratique préclinique des énergies comprises entre 100 et 300keV sont utilisées pour irradier les animaux. La part du photoélectrique dans les interactions en jeu est plus importante qu'en pratique clinique, puisque l'énergie moyenne du faisceau utilisé est de l'ordre de quelques dizaines de keV alors que l'on se situe dans la gamme des MeV en clinique.

1.3.2 Kerma

Le kerma (kinetic energy released per unit of mass) représente l'énergie moyenne transmise par les particules indirectement ionisantes aux particules secondaires directement ionisantes (équation 1.6) [9]. Elle s'exprime en J/kg ou Gy (1Gy = 1J/kg).

$$K = \frac{d\bar{E}_{tr}}{dm} \quad (1.6)$$

Le kerma peut être décomposé en deux composantes distinctes :

- Le kerma de collision K_{col} représente l'énergie transmise à des électrons qui vont transmettre leur énergie au milieu par des collisions avec les électrons des couches atomiques de l'atome (ionisation et excitation).
- Le kerma de perte radiative K_{rad} représente l'énergie transmise à des électrons qui vont transmettre leur énergie au milieu par des collisions avec le

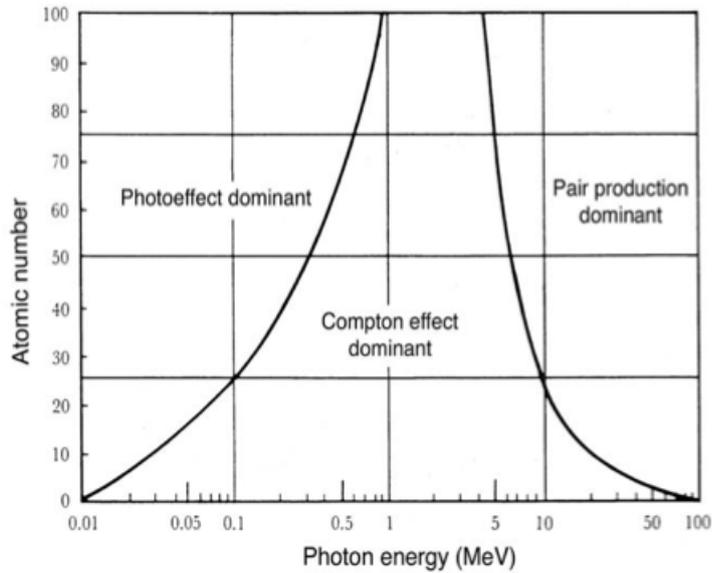


FIGURE 1.5 – Régions de prédominance pour les principales interactions des photons avec la matière. La courbe de droite représente les valeurs pour lesquelles les coefficients d'atténuation atomique pour l'effet photoélectrique et Compton sont égaux et la courbe de gauche pour l'effet Compton et la production de paires (figure extraite de Podgorsak *et al* [8])

noyau des atomes. L'électron incident est brusquement ralenti par cette collision et perd son énergie cinétique sous la forme d'un photon X (rayonnement bremsstrahlung).

Finalement $K_{tot} = K_{col} + K_{rad}$.

1.3.3 Dose absorbée

La dose absorbée, exprimée en Gy, représente l'énergie moyenne déposée $\bar{\epsilon}$ par unité de masse m d'un volume V (équation 1.7) [9]. Elle est applicable aux particules directement ionisantes comme aux particules indirectement ionisantes. Pour ces dernières le dépôt d'énergie se fait en deux étapes : tout d'abord elles transfèrent leur énergie à des particules secondaires directement ionisantes par l'intermédiaire de diverses interactions avec la matière et ensuite ce sont ces particules qui déposent leur énergie dans le milieu par le biais d'ionisations ou d'excitations des atomes.

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (1.7)$$

1.3.4 Relation Kerma-Dose

En principe, le kerma est décorrélé de la dose absorbée puisque les particules secondaires parcourent une distance plus ou moins importante avant de déposer

leur énergie dans le milieu. Lorsque des photons pénètrent dans le milieu, ils transmettent leur énergie aux particules secondaires. Ainsi, il y a de plus en plus de particules secondaires mises en mouvement dans le milieu et de plus en plus de particules qui déposent leur énergie. Cette région d'augmentation de l'énergie déposée dans le milieu est appelée région du build-up [9]. A partir d'une profondeur donnée dans le milieu, il y a autant de particules secondaires mises en mouvement que de particules qui déposent leur énergie : l'équilibre électronique est atteint. La dose D est alors égale au kerma de collision K_{col} . Hypothétiquement, par la suite, l'énergie déposée dans le milieu reste constante puisqu'il y a toujours autant de particules mises en mouvement que de particules déposant leur énergie. En réalité, les photons sont atténués et diffusent dans le milieu et donc mettent en mouvement de moins en moins de particules ce qui aboutit à une diminution progressive de la dose déposée dans le milieu. On parle alors d'équilibre électronique transitoire (Figure 1.6).

En pratique préclinique et d'une manière générale à basse et moyenne énergies (< 300 keV), l'énergie transmise par les photons incidents aux électrons est plus faible qu'à haute énergie (> 300 keV). Les électrons parcourent donc des distances plus faibles et déposent leur énergie au niveau du lieu de l'interaction du photon. L'équilibre électronique est donc atteint dès l'entrée dans le milieu, il n'y a pas de région de build-up.

1.4 La radiothérapie clinique

Les rayonnements ionisants sont utilisés depuis plus de 100 ans pour détruire les cellules cancéreuses. Les techniques de traitement ne cessent d'évoluer afin de cibler toujours mieux les tumeurs et d'épargner les tissus sains. Dans cette partie, le parcours classique du patient lors d'un traitement de radiothérapie moderne sera décrit, de la préparation du traitement à sa délivrance, ainsi que les techniques de radiothérapie externe couramment utilisées.

1.4.1 La préparation du traitement

Avant que la dose de rayonnement ne soit délivrée, il faut délimiter le volume à traiter et les organes à risques pour lesquels des doses maximum ne doivent pas être dépassées [10, 11, 12]. La préparation du traitement repose sur une acquisition tomodensitométrique du patient en position de traitement (figure 1.7). Un tel scanner dispose d'une table (support du patient) semblable à celles des machines de traitement et permet donc d'imager le patient exactement dans la même position que celle qu'il aura lors de son traitement. Par la suite, ces images serviront de référence pour calculer la dose qui sera délivrée. La salle du scanner est équipée de lasers de positionnement. Une fois le patient en position de traitement, ces lasers

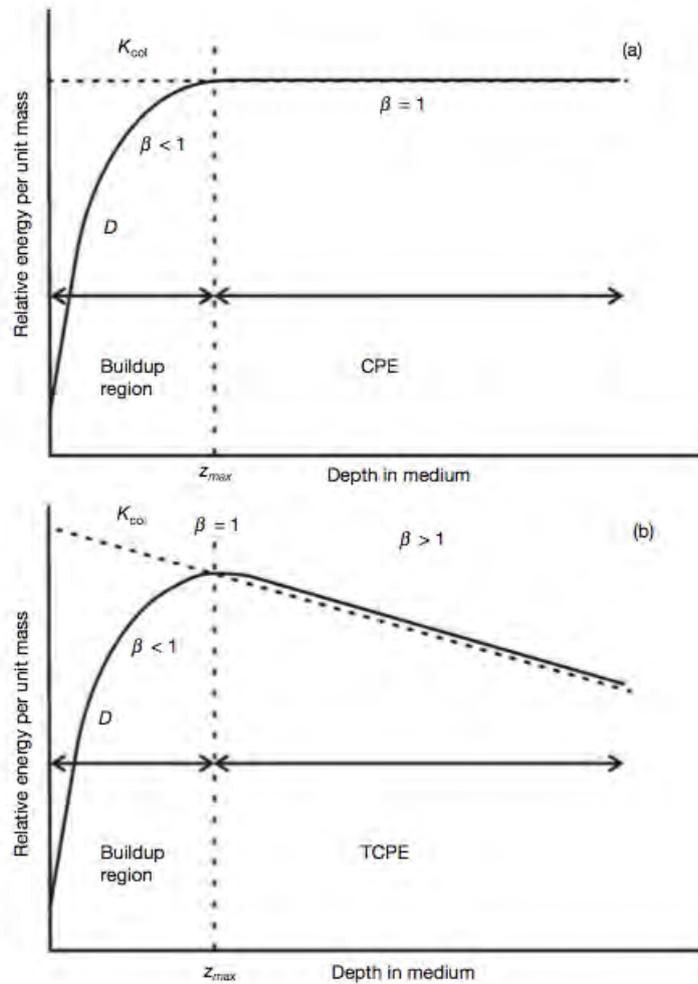


FIGURE 1.6 – Dose absorbée en fonction de la profondeur dans le milieu pour un faisceau de photons de haute énergie. Lorsque l'équilibre électronique est atteint on a $D=K_{col}$ (a) cas hypothétique où les photons incidents ne sont pas atténués dans le milieu ni diffusés. (b) cas réaliste où l'atténuation et la diffusion sont pris en compte. $\beta = \frac{D}{K_{col}}$. CPE = région où l'équilibre électronique sont assuré (charged particle equilibrium), TCPE = équilibre électronique transitoire (transient charged particle equilibrium) (figure extraite de Podgorsak *et al* [9])



FIGURE 1.7 – Scanner dédié à la radiothérapie avec une table en fibre de carbone et un système pour caler la patiente pour le traitement du sein. (source : www.ch-bourg-en-bresse.fr/).

sont utilisés pour réaliser des marques au niveau de la peau. Ces marques seront utilisées plus tard comme repères au moment du traitement pour placer le patient dans la même position qu'il avait lors du scanner. Les images CT (tomodensitométriques, CT pour Computed Tomography) du patient ainsi réalisées sont utilisées pour évaluer la balistique optimale afin de maximiser la dose à la tumeur et de la minimiser aux tissus sains. Il est indispensable que la position du patient soit la même au moment du scanner de référence et au moment du traitement afin que le traitement délivré corresponde effectivement à celui qui a été défini.

La meilleure balistique de traitement est évaluée en utilisant des logiciels spécifiques (figure 1.8) : les TPS (Treatment Planning System). Ces logiciels permettent d'une part de délimiter le volume cible et les organes à risque à partir des images CT du patient et d'autre part de définir quels faisceaux (énergie, nombre, dimensions, position) doivent être utilisés afin de conformer le plus possible la dose de rayonnement à la tumeur. Lorsque l'utilisateur a défini la balistique de traitement, le logiciel calcule la dose absorbée dans le patient en se basant sur cette balistique et les images CT du patient. Pour ce calcul, les hétérogénéités tissulaires du patient sont prises en compte à partir des cartes de densité électronique déduites des images CT. Les TPS cliniques sont basés sur des algorithmes analytiques de calcul de la dose qui permettent de prendre en compte les données anatomiques du patient (géométrie et densité électronique) [13]. Ces algorithmes reposent le plus souvent sur la superposition de kernels ponctuels ou intégrés le long de l'axe du faisceau (pencil beam). Un kernel représente la fraction d'énergie déposée par les

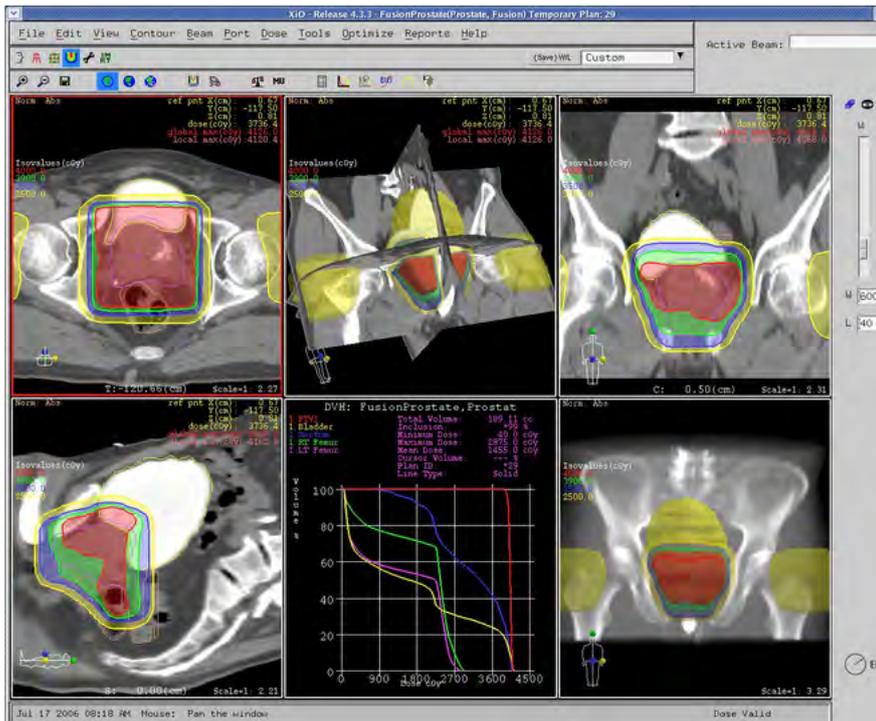


FIGURE 1.8 – TPS XiO (Elekta CMS Software, St. Louis, Missouri, USA).

particules secondaires par unité de volume au voisinage d'un point donné. Ces kernels peuvent être représentés par des équations qui sont ajustées au moment de la prise en main du TPS pour correspondre aux distributions de dose mesurées. Ces algorithmes de calcul analytiques sont décrits dans le rapport n° 27 de la SFPM [13]. Ils ont été étudiés et validés dans de multiples conditions (milieu hétérogène, différentes énergies) par de multiples mesures et par comparaison avec des calculs Monte Carlo [14, 15, 16, 17]. Des différences inférieures à 2% ont été la plupart du temps obtenues entre les calculs du TPS et les mesures [16]. Afin d'évaluer les plans de traitement, ces TPS intègrent également des outils d'analyse de la distribution de dose. Ils permettent de tracer des lignes d'isodoses sur les images CT mettant en évidence les régions ayant reçu 100%, 90%, ... de la dose prescrite. Ils génèrent aussi des histogrammes dose-volumes (HDV) qui représentent la dose minimum qu'a reçu une proportion d'un organe donné. Cela permet d'estimer si la dose au volume cible est satisfaisante et celle aux tissus sains acceptable.

1.4.2 La délivrance du traitement

Lorsque le traitement a été planifié, le patient peut être traité. Dans la majorité des cas, le traitement est divisé en plusieurs séances réparties sur plusieurs semaines. En pratique clinique, les traitements de radiothérapie externe sont délivrés à l'aide d'un accélérateur linéaire (figure 1.9). Il permet de générer des faisceaux d'électrons ou de photons d'énergie comprise entre 3 et 25MeV. Il est constitué d'un canon à

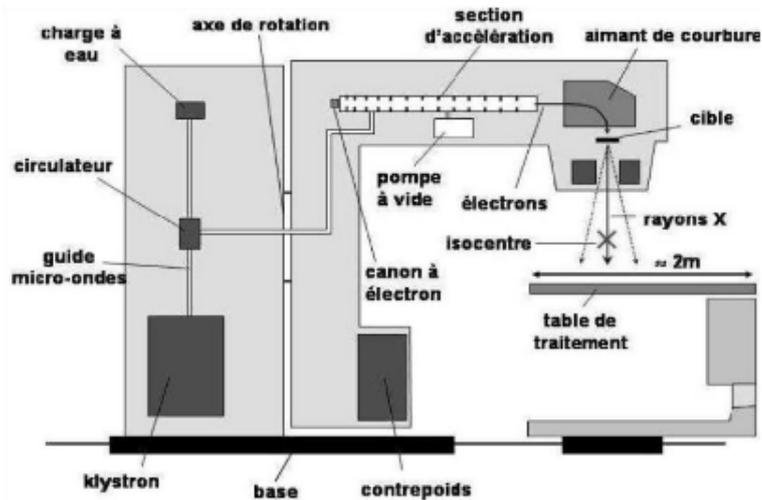


FIGURE 1.9 – Schéma d'un accélérateur linéaire.

électrons qui génère les électrons. Ces derniers sont accélérés dans une section accélératrice en appliquant une onde hyperfréquence. A la sortie de cette section, ils sont déviés à l'aide d'un champ magnétique pour atteindre la tête de traitement. Si l'on souhaite utiliser un faisceau de photons, on intercale une cible dense (souvent en tungstène) qui permet de générer des photons par effet bremsstrahlung. A la sortie de la tête d'irradiation, un collimateur délimite la taille du champ d'irradiation. Le système est monté sur un statif qui permet d'effectuer une rotation autour de la table de traitement [13]. Le patient est positionné sur la table de traitement en se référant aux marques réalisées lors du scanner de référence. Parfois, des systèmes de conten-tions peuvent être utilisés pour optimiser l'irradiation, faciliter le positionnement du patient et limiter les décalages d'une séance de traitement à l'autre. Une simulation lumineuse simule les dimensions du champ en projetant un champ lumineux à la sortie de la tête d'irradiation. Cela permet de vérifier que les dimensions du champ sont correctes et également lors des contrôles qualité de positionner les détecteurs. Désormais, la plupart des accélérateurs cliniques disposent de systèmes d'imagerie embarquée (utilisation d'un faisceau kV conique, figure 1.10) ou portale (utilisation du faisceau de traitement MV). Ces systèmes permettent de réaliser des clichés 2D ou 3D du patient. En superposant ces clichés aux images issues du scanner de référence, on peut recalcr le patient précisément afin que sa position corresponde à celle qu'il avait lors du scanner de préparation.

1.4.3 Les techniques de traitement

Il existe différentes techniques de traitement qui peuvent être employées par exemple selon le type de tumeur à traiter ou sa localisation. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle consiste à réaliser le plan de traitement à partir de la



FIGURE 1.10 – Accélérateur médicale Varian True Beam (Varian Medical System, Palo Alto, USA) avec un système d'imagerie embarquée.

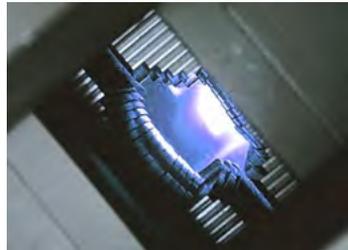


FIGURE 1.11 – Collimateur multi-lames.

reconstruction 3D du volume cible. La collimation est adaptée pour chaque incidence du faisceau afin que le champ d'irradiation soit conforme aux limites du volume cible dans le plan considéré. La plupart des accélérateurs est désormais équipée de collimateurs multi-lames (figure 1.11) constitués de multiples lames mobiles qui permettent d'obtenir facilement n'importe quelle forme de champ.

La standardisation des systèmes d'imagerie sur les accélérateurs a induit le développement de la radiothérapie guidée par l'image ou IGRT (Image Guided Radiation Therapy) [18, 19, 20, 21]. La délivrance du traitement repose sur l'acquisition régulière de clichés du patient avant, pendant ou après le traitement. L'imagerie en temps réel au moment du traitement permet par exemple de suivre les mouvements du volume cible (dûs aux mouvements respiratoires ou cardiaques) pour irradier le volume seulement lorsqu'il se situe dans le champ d'irradiation. L'acquisition régulière d'images permet également de suivre l'évolution morphologique de la tumeur

au fur et à mesure du traitement et éventuellement d'adapter le traitement en fonction. Avec l'évolution technologique de la puissance informatique, des systèmes d'imagerie et des collimateurs multi-lames, la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) est apparue [22, 23, 24, 25, 26]. Elle repose sur le principe de la planification inverse : à partir de la définition du volume cible et des contraintes du traitement, le TPS est capable de générer les profils de fluence non homogènes adéquats pour chaque incidence du faisceau. Cette fluence non homogène permet de mieux s'adapter à la tumeur et de mieux épargner les organes à risques en particulier si le volume cible cerce un organe à risque. Pour générer ces profils de fluence, le collimateur multi-lames est utilisé : soit on génère une succession de champs fixes pour chaque incidence afin de reproduire le profil de fluence ("step and shoot"), soit on fait varier en continu la position des lames pendant l'irradiation ("sliding window"). On peut également réaliser un balayage avec un faisceau fin en effectuant simultanément une rotation de la tête d'irradiation.

Les machines de traitement ont naturellement évolué en même temps que les techniques de traitement. Parmi les systèmes innovants qui ont vu le jour, le système de tomothérapie hélicoïdale [27, 28] repose sur le même principe que les scanners diagnostiques. Un accélérateur linéaire compact est monté sur un anneau et peut tourner de manière continue tout en translatant la table de traitement. On obtient donc un traitement en hélice. Un autre système, le CyberKnifeTM est un accélérateur monté sur un bras mobile robotisé [29, 30]. Ce bras permet de réaliser des irradiations non isocentriques et de suivre les mouvements de la tumeur à l'aide d'un système d'imagerie temps réel.

La technologie dédiée aux traitements cliniques de radiothérapie ne cesse donc d'évoluer. L'objectif est de se conformer toujours mieux au volume cible et d'épargner les tissus sains, ce qui passe par une amélioration de la précision du positionnement du patient, un meilleur ciblage de la tumeur avec l'utilisation de multiples champs ou de champs dynamiques, de techniques de suivi du mouvement et des variations morphologiques du volume cible.

1.5 La radiothérapie préclinique

1.5.1 Contexte

Pour comprendre la radiobiologie et évaluer de nouveaux traitements de radiothérapie, les modèles animaux sont indispensables et des irradiateurs dédiés sont nécessaires. Les études précliniques en radiothérapie consistent souvent à tester de nouveaux protocoles de traitement sur l'animal avant de les tester chez l'homme. Quand les études sur animaux sont concluantes, les résultats peuvent potentiellement être transposés à l'homme. Pour faciliter cette transposition il est préférable

	HOMME (clinique)	PETIT ANIMAL Ancienne génération (recherche préclinique)	PETIT ANIMAL Nouvelle génération (recherche préclinique)
Fractions	Une dizaine de fractions de 2 à 3 Gy	Séance unique	Fractionnement possible
Balistique	Multifaisceaux permettant un ciblage précis des organes	Faisceau unique ne permettant qu'une irradiation corps entier	Multifaisceaux
Energie	De 3 MV à 25 MV	De 100 à 300 kV	De 100 à 300 kV
Calcul de dose	Calcul 3D sur images CT avec prise en compte des hétérogénéités	Pas de calcul de la distribution de dose	Systèmes de calcul dédiés à partir des images CT.
Ciblage	Imagerie embarquée Faisceaux centimétriques Collimateur multi-lames	Pas d'imagerie embarquée Faisceau centimétrique Pas de collimateur	Imagerie embarquée Faisceaux millimétriques Collimateurs fixes

FIGURE 1.12 – Comparaison entre méthodes cliniques et précliniques.

que les conditions d'irradiations précliniques soient proches de celles appliquées chez l'homme en clinique.

La technologie dédiée au petit animal n'a pas subi le même développement que la technologie dédiée à l'homme (figure 1.12). Alors que la dose absorbée chez les patients est de plus en plus conforme à la tumeur, les irradiations précliniques classiques sont réalisées avec des champs d'irradiations larges (de plusieurs cm de diamètre) par rapport à la taille d'une souris et n'autorisent absolument pas un ciblage précis d'un organe dans l'animal. Les irradiations sont réalisées en corps entier éventuellement en protégeant une partie du corps de l'animal avec des écrans plombés. Bien souvent aucun système d'imagerie embarqué n'est disponible. Les irradiateurs précliniques sont dans leur grande majorité composés d'un tube à rayons X qui délivre des faisceaux de moyenne énergie de 100 à 300 kV [31]. Les sources radioactives (Cs137, Co60) sont désormais peu utilisées à cause des contraintes de radioprotection et de coût. Les énergies utilisées, basses par rapport à la pratique clinique, permettent de mettre à l'échelle de l'animal la pénétration et la pénombre des faisceaux. En effet, en MV la pénombre des faisceaux peut être de plusieurs mm ce qui n'est pas acceptable à l'échelle de l'animal. De plus, la région du build-up peut aller jusqu'à plusieurs cm, région dans laquelle l'incertitude sur la dose est relativement importante.

Le retard technologique entre clinique et préclinique peut s'expliquer par le fait que les contraintes techniques sont plus élevées dans le domaine préclinique qu'en pratique clinique [31]. Alors que des faisceaux centimétriques sont suffisants pour cibler précisément un organe dans le corps humain, chez la souris les dimensions des faisceaux doivent être de l'ordre du mm voire inférieur pour atteindre le même niveau de précision. L'imagerie embarquée devient indispensable avec l'utilisation de mini faisceaux pour être capable d'irradier l'organe cible. Chez l'homme en imagerie une résolution spatiale de l'ordre du mm est acceptable alors que pour le petit

animal la résolution spatiale doit être inférieure à quelques centaines de microns pour pouvoir commencer à distinguer des structures. D'autre part, avec l'utilisation de faisceaux millimétriques, la mécanique associée à un niveau de précision aussi élevé se doit d'être la plus stable possible et des méthodes de corrections des mouvements parasites induits par l'appareil doivent être mises en place. L'utilisation de mini-faisceaux et de systèmes d'imagerie deviennent d'autant plus indispensables en préclinique que l'implantation de tumeurs orthotopiques et non sous-cutanées est de plus en plus répandue dans les modèles animaux. Les tumeurs orthotopiques sont des tumeurs implantées au niveau de l'organe concerné. Par exemple une tumeur prostatique peut tout à fait être implantée dans l'animal en sous-cutané au niveau de l'abdomen ce qui permet un suivi de l'évolution de la tumeur et un ciblage plus aisés. Néanmoins cela peut également introduire un biais du fait la tumeur n'est pas dans son environnement habituel. C'est pourquoi l'implantation "au bon endroit" des tumeurs tend désormais à être privilégiée.

L'évolution rapide de la technologie clinique ainsi que l'évolution des pratiques précliniques ont poussé plusieurs équipes à travers le monde à développer des irradiateurs dédiés aux petits animaux permettant de limiter le fossé technologique entre clinique et préclinique (figure 1.12). Dans sa review de 2011, Verhaegen *et al* [31] fait un bilan sur les principaux systèmes de radiothérapie préclinique développés à travers le monde.

1.5.2 Principaux irradiateurs précliniques innovants développés dans le monde

Système de Toronto

Le XRAD225Cx a été développé par l'équipe du Princess Margaret Hospital (Toronto, Ontario, Canada) [32] en partenariat avec Precision X-Ray Inc (North, Brandford, Connecticut, USA). Il est composé d'un tube à rayons X bifocal permettant de délivrer des faisceaux de 5 à 225kV. Le tube est monté sur un bras rotatif en C (Figure 1.13). A l'autre extrémité du bras, en vis à vis, un imageur embarqué (Perkin Elmer, Fremont, California, USA) permet de faire des images tomographiques de l'animal et également de la fluoroscopie. Le panneau de détection en silicium amorphe (a-Si) fait 20cm de côté. Les rayons X sont convertis en lumière grâce à un scintillateur en iodure de césium (CsI). Les images ont une taille de 1024x1024 pixels, la taille des voxels étant comprises entre 100 et 200 μ m. Un ensemble de collimateurs interchangeables permet d'obtenir des faisceaux de diverses dimensions, le plus petit faisceau étant un disque de 1mm de diamètre et le plus grand un carré de 10cm de côté. Un collimateur configurable dans lequel peuvent être insérés des caches personnalisés permet d'obtenir n'importe quelle forme de

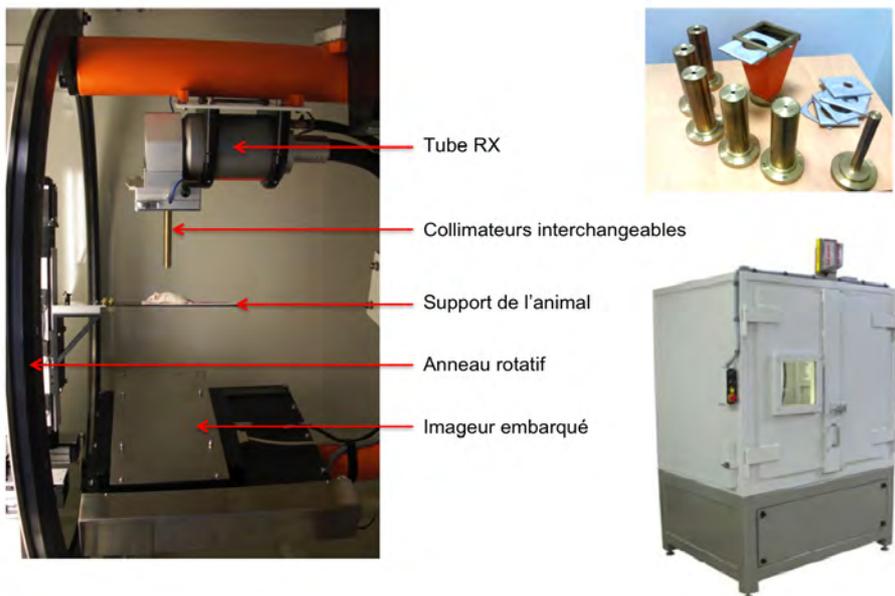


FIGURE 1.13 – L'irradiateur petit animal XRAD225Cx

faisceaux jusqu'à $10 \times 10 \text{cm}^2$. Les images sont la plupart du temps réalisées entre 30kV et 100kV pour des intensités comprises entre 0,5 et 3mA en utilisant le petit foyer du tube RX (environ 1mm de diamètre) et un filtre additionnel de 2mm d'aluminium. Les traitements sont réalisés à 225kV et 13mA avec le filtre additionnel de 0,3mm de cuivre et en utilisant le grand foyer (environ 5mm de diamètre) afin d'obtenir un débit de dose à l'isocentre plus important, supérieur à 4Gy/min dans le plus grand champ. Le support de l'animal est motorisé (directions x-y-z) et est contrôlé par ordinateur avec une précision de 100 μm . Il s'agit du système qui a été installé à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (Saint Herblain, France) et sur lequel a porté ce travail.

Système de Baltimore

Le système SARRP (Small Animal Radiation Research Platform) a été développé à l'université Johns Hopkins (Baltimore, Maryland, USA) [33, 34, 35] en partenariat avec Xstrahl Ltd (Surrey, UK). Il s'agit du deuxième irradiateur innovant pour petit animal commercialisé à ce jour avec le XRAD225Cx. Il est composé d'un tube à rayons X bifocal (foyers de 0,4 et 3mm) monté sur un bras rotatif motorisé (Figure 1.14). Il comporte un double système d'imagerie avec d'une part un système d'imagerie tomodensitométrique et de l'autre part un système d'imagerie planaire. Pour l'imagerie tomodensitométrique, la source et le détecteur (Perkin Elmer, Fremont, California, USA) sont fixes et placés en vis à vis respectivement à 90° et 270° alors que la souris tourne autour de l'axe vertical. Un second imageur

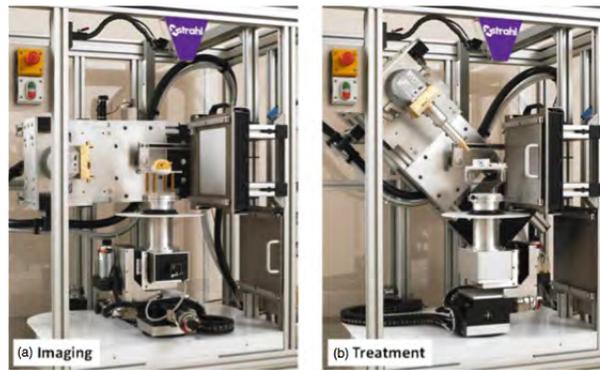


FIGURE 1.14 – L'irradiateur petit animal SARRP [31]

(scintillateur au phosphore) est placé sous l'animal et permet d'obtenir des images planaires quand le faisceau est dirigé vers le sol (0°). L'imagerie est réalisée entre 60 et 80kV avec le petit foyer et une filtration additionnelle de 1mm d'aluminium. Les traitements sont réalisés à 220kV avec le grand foyer et une filtration additionnelle de 0,15 mm de cuivre. Le bras rotatif peut aller de 0° à 120° . Le support de l'animal est motorisé et peut être déplacé en x-y-z et également effectuer une rotation autour de l'axe vertical. Deux systèmes de collimation sont disponibles en plus de la collimation primaire (champ de $20 \times 20 \text{cm}^2$ à l'isocentre) :

- un collimateur fin en forme de bec avec des inserts interchangeables (champs circulaires de 0,5 à 1mm et rectangulaires 3×3 , 5×5 et $5 \times 10 \text{mm}^2$)
- des collimateurs plats : 3×3 , 5×5 et $10 \times 10 \text{cm}^2$.

Le débit de dose est de l'ordre de 4Gy/min dans le champ $10 \times 10 \text{cm}^2$.

Système de Stanford

L'équipe de Stanford University (Stanford, California, USA) a réalisé un irradiateur petit animal (microRT) à partir d'un microCT existant (eXplore RS120, GE Medical Systems, London, Ontario, Canada) [36, 37]. Pour cela, le support de l'animal a été modifié afin de pouvoir être translaté de droite à gauche et de haut en bas en plus de l'être d'avant en arrière. En outre, un tube RX d'une capacité plus importante a été ajouté et est devenu la norme pour la génération suivante de microCT (eXplore CT120, GE Medical Systems, London, ON, Canada). Un système de collimation dynamique a été développé pour obtenir des champs pseudo-circulaires de 0 à 102 mm de diamètre [38]. Ce système est constitué de deux iris dynamiques hexagonales en laiton qui sont superposées avec un décalage de 30° et permettent d'obtenir un champ dodécagonal (figure 1.15).

Les traitements sont délivrés à 120 kV et 50 mA. Le débit de dose est d'environ 2Gy/min dans le champ de 6cm de diamètre. Cependant ce débit est basé sur la durée effective de l'irradiation. En effet, le scanner délivre un débit pulsé et la durée

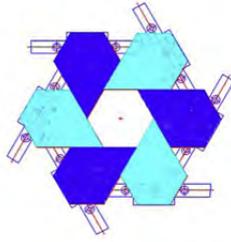


FIGURE 1.15 – Schéma de l’une des deux iris hexagonales utilisées pour collimater le faisceau du microRT de Stanford University [37].

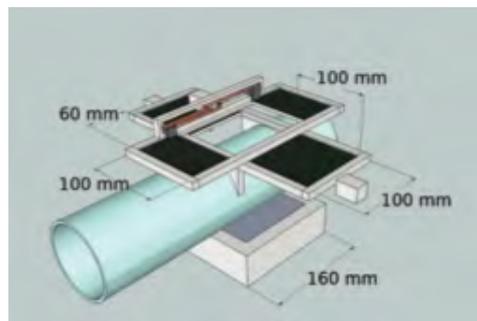


FIGURE 1.16 – Le collimateur dynamique développé par l’équipe de London pour le microCT GE eXplore CT120 [39].

d’irradiation effective ne représente que 10% de la durée totale du pulse (qui comprend aussi le temps de décroissance et le temps de lecture de la caméra). Ainsi, le temps réel d’irradiation de l’animal correspond à 10 fois le temps calculé à partir du débit de dose. Cela limite grandement les applications possibles car le générateur a tendance à surchauffer et le temps d’anesthésie des animaux doit être très long. Rodriguez *et al* [36] a estimé que le microRT pouvait délivrer des doses jusqu’à 8Gy tout en faisant en sorte que le système ne surchauffe pas et que l’anesthésie dure moins d’une heure.

En se basant sur les travaux de l’équipe de Stanford University, une seconde équipe à London (Ontario, Canada) a modifié un microCT GE eXplore CT120 [39]. Elle a réalisé un collimateur dynamique permettant d’obtenir des champs asymétriques, le seul existant à ce jour pour un irradiateur préclinique (Figure 1.16). Ce collimateur est particulièrement intéressant dans le cas de ce microCT modifié car l’espace à l’intérieur du microCT est limité (80mm de diamètre). Il peut s’avérer problématique de positionner la cible à l’isocentre de traitement en particulier si la cible se situe sur un flanc de l’animal. Ce collimateur est constitué de deux paires de mâchoires superposées qui permettent d’obtenir des champs de 2 à 60mm de côté.



FIGURE 1.17 – Une souris positionnée dans le microRT développé par l'équipe de Washington University School of Medicine [41].

Système de Saint Louis

L'équipe de Washington University School of Medicine (Saint Louis, Missouri, USA) a été parmi les premières à publier des travaux sur la conception d'un irradiateur dédié aux petits animaux capable de cibler un organe précis dans l'animal [40, 41] (Figure 1.17). Elle a utilisé une source clinique de curiethérapie, de l'Iridium 192 (^{192}Ir , essentiellement émetteur de photons à 0,34MeV avec une période de 75j), en adaptant un projecteur de source Nucletron Selectron (Nucletron, Columbia, Maryland, USA). Une tablette motorisée capable de translater dans les trois directions a été réalisée pour supporter l'animal. Le support de l'animal est placé à l'intérieur d'un cylindre en aluminium (30cm de long, 15cm de diamètre externe et 1cm d'épaisseur) dans lequel peuvent être insérés des collimateurs en tungstène (1cm d'épaisseur et 2,5cm de diamètre) dans des inserts prévus à cet effet à 0° , 90° , 180° et 270° . Ils permettent d'obtenir des champs de 5 à 15mm de diamètre. Le débit de dose est d'environ 90cGy/min. Plusieurs supports identiques ont été réalisés pour l'animal de sorte qu'ils soient utilisables dans un micro scanner et potentiellement dans une microTEP (tomographie par émission de positons), microTEMP (tomographie par émission monophotonique) et un microIRM (imagerie par résonance magnétique).

Système de Dallas

Une équipe de l'UT Southwestern Medical Center (Dallas, USA) a amélioré un irradiateur biologique classique dédié à l'irradiation d'animaux et de cellules, le XRAD320 [42, 43]. Cet irradiateur est composé d'un tube à rayons X fixe qui permet de délivrer des faisceaux de 5 à 320kV avec une intensité de 0,1 à 45mA. Un support animal motorisé en x-y et manuel en z a été réalisé. Un imageur (PaxScan 1313, Varian Inc., Palo Alto, USA) a été ajouté et permet de réaliser des images entre 30 et 40kV avec une résolution spatiale de 127 à 254 μm . L'imageur est réglable en hauteur pour optimiser la distance entre l'objet et l'imageur et donc obtenir un meilleur contraste et une meilleure résolution en réduisant la diffusion des photons. Afin de réaliser un CBCT (Cone-Beam Computed Tomography ou tomoden-

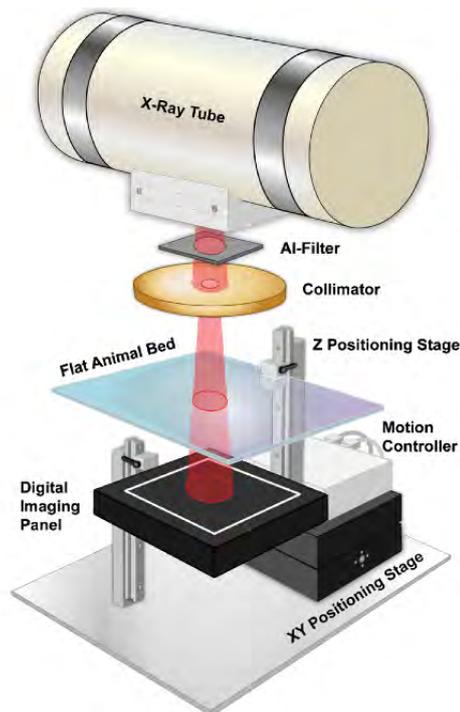


FIGURE 1.18 – Schéma de l'intérieur du XRAD320 modifié [43].

sitométrie réalisée avec un faisceau RX conique), l'animal est fixé dans un tube en acrylique et réalise une rotation de 360° autour de l'axe horizontal. Un système de collimation a été développé : il est composé d'un support en laiton (2,5cm d'épaisseur) dans lequel peuvent être placés des inserts interchangeables (alliage de cuivre et de tungstène) pour obtenir une ouverture de 1 à 10mm de diamètre. Le support peut lui-même être utilisé en tant que collimateur avec une ouverture de 20mm (Figure ??). Un collimateur spécifique avec une ouverture de 50mm est utilisé pour les mesures de référence. Les traitements sont réalisés à 250kV et 15mA (filtration additionnelle de 1,65mmAl). Le débit de dose de référence avec le collimateur de 50mm de diamètre est de 20,8Gy/min (SSD 20cm). Le temps d'irradiation peut varier de 0,1 à 99,9min avec un pas de 0,1min, soit un pas en dose d'environ 2Gy dans le champ de référence. Le débit de dose avec les collimateurs de 1mm à 10mm de diamètre à 1cm de profondeur (SSD 20cm) vont de 4,3Gy/min (1mm) à 12,8Gy/min (10mm).

1.5.3 Etat de l'art des systèmes de planification des traitements précliniques

Jusqu'à récemment il n'existait pas de système de TPS dédiés aux petits animaux. La raison en est simple : les irradiateurs petits animaux délivraient des faisceaux larges (plus de quelques centimètres de diamètre) et fixes (pas de rotation autour de l'animal) et ne disposaient pas de systèmes d'imagerie embarquée. Avec

le développement des irradiateurs dédiés précis, le besoin d'une méthode de planification du traitement et d'analyse des distributions de dose est devenu plus évident. Néanmoins, utiliser un TPS clinique directement pour la pratique préclinique n'est pas possible du fait des mini-faisceaux utilisés en préclinique ($< 1\text{ cm}$), de la taille des voxels très petite (100 à 200 μm contre 1 à 2 mm en clinique) et de la moyenne énergie (100 à 300 kV en préclinique contre 1 à 20 MV en clinique). En effet, avec des faisceaux MV l'interaction prédominante est la diffusion Compton. La section efficace de cette interaction est proportionnelle à la densité électronique. En kV, la part de l'effet photoélectrique dans les interactions avec la matière est bien plus importante. La section efficace de cet effet varie essentiellement avec le numéro atomique effectif du matériau en Z^4 . Les TPS cliniques utilisent les images CT du patient pour en extraire la densité électronique à partir des nombres Hounsfield. En préclinique, pour calculer efficacement la dose il faut connaître la densité électronique mais aussi la composition élémentaire des tissus. Ainsi l'algorithme de référence pour calculer une distribution de dose en préclinique repose sur les simulations Monte Carlo. Cependant différents systèmes de planification ont été développés ces dernières années pour le calcul de dose en préclinique. Dans sa review de 2014 Verhaegen et al [44] présente ces algorithmes.

microRTP

Washington University a développé un TPS (microRTP) dédié à son irradiateur préclinique basé sur une source d' ^{192}Ir [40] (figure 1.20). C'est un cas particulier puisque l' ^{192}Ir émet des photons de quelques keV à 885keV. L'impact sur la dose du type de tissu traversé sera donc moins important que pour un faisceau RX de 225kV ou moins. Un algorithme analytique de calcul de la dose a été développé à partir des mesures ainsi que des données calculées par Monte Carlo (équation 1.8) [45].

$$3D \text{ dose} = D_{ref} \times PDD \times ISF \times OF \times OAF \quad (1.8)$$

D_{ref} est la dose de référence à l'axe à 60mm de la source dans un champ de 10mm de côté et à une profondeur de 10mm. PDD (percent depth dose) est le rapport entre la dose à l'axe à une profondeur donnée et la dose à la profondeur de référence (10mm). ISF (Inverse square factor) est le facteur permettant de prendre en compte la loi de l'inverse carré des distances. OF (output factor) est le rapport entre la dose dans un champ donné à la profondeur de référence et la dose dans le champ de référence à la profondeur de référence pour une même distance à la source. OAF (Off-axis factor) représente le profil de dose et est le rapport entre la dose à une position donnée en dehors de l'axe et de la dose à l'axe.

Les calculs Monte Carlo sont réalisés avec l'environnement EGSnrc [46]. Le

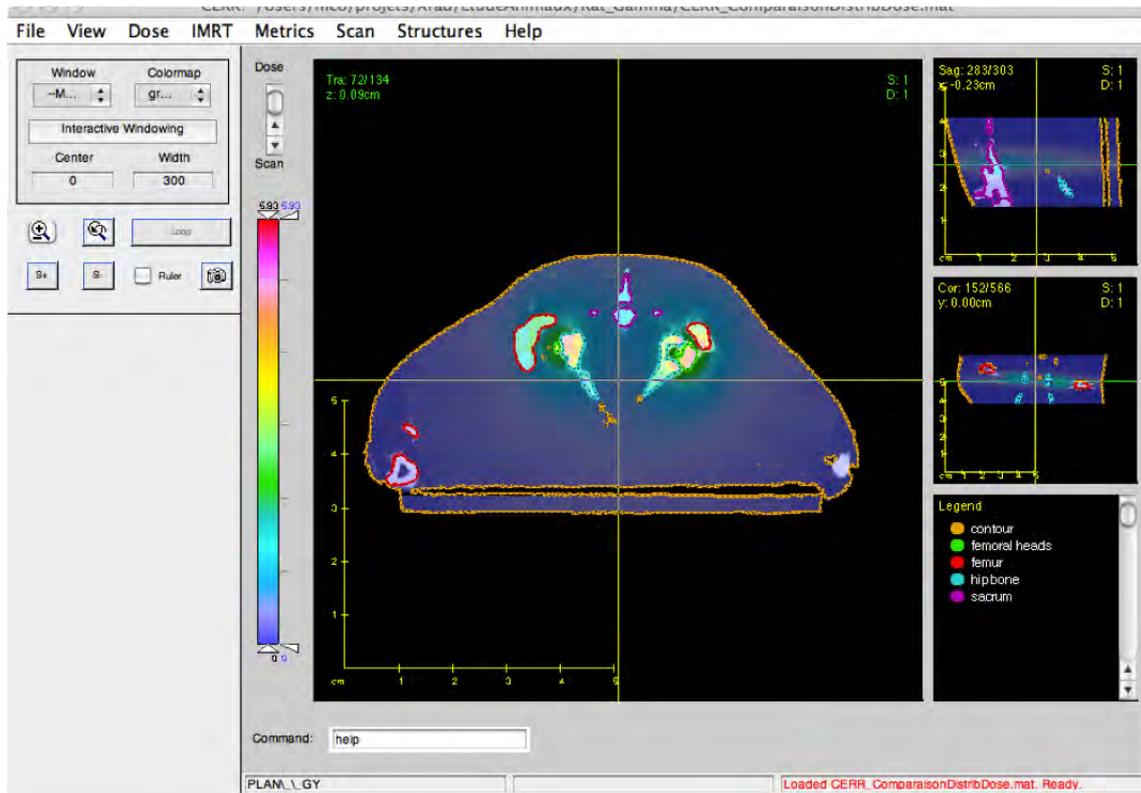


FIGURE 1.19 – Interface graphique du logiciel CERR.

code BEAMnrc [47] est utilisé pour modéliser la source, la géométrie du système et générer les espaces de phases. Le code DOSXYZnrc est ensuite utilisé pour calculer les distributions de dose. Les calculs Monte Carlo sont effectués pour évaluer l'impact sur la distribution de dose de la taille de la source, du système de collimation et de la distance entre la source et la cible. Ils servent aussi à générer certaines données d'entrée et à valider l'algorithme de calcul analytique. Le TPS en lui-même, microRTP, est basé sur le TPS de recherche CERR (Computational Environment for Radiotherapy Research) [48] qui est codé sous MATLAB (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA). CERR permet d'importer des examens CT, TEP, TEMP ou encore IRM. Il propose des outils de délimitation des structures mais aussi d'affichage et d'analyse des distributions de dose (figure 1.19). MicroRTP est exclusivement basé sur des calculs dans l'eau. En milieu homogène, cet algorithme entraîne des erreurs sur la dose significatives (jusqu'à 10%).

RT_ Image

L'équipe de Stanford University a également développé un TPS pour son irradiateur préclinique (microCT 120kV modifié) [49]. Ce TPS est basé sur le logiciel RT_ Image [50]. RT_ Image permet d'importer une image CT ou virtuelle, de définir la cible et la géométrie d'irradiation, de définir les structures (tumeur, organes

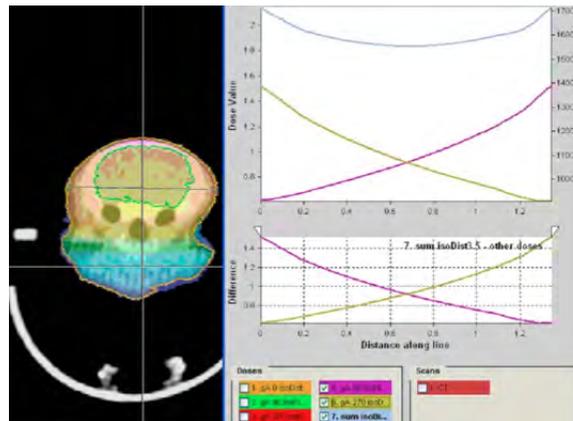


FIGURE 1.20 – Visualisation de la distribution de dose dans un souris avec le TPS MicroRTP (issue de Stojadinovic *et al* [40]).

à risque) et ensuite d'analyser les distributions de dose. Les calculs de dose ont été réalisés par méthode Monte Carlo avec l'environnement EGSnrc. La simulation de la source et de la tête d'irradiation (tube RX, collimateur) est réalisée avec BEAMnrc [47]. Les espaces de phases ainsi générés sont ensuite utilisés pour obtenir la distribution de dose avec DOSXYZnrc [51]. Pour le calcul de la distribution de dose, étant donné l'énergie relativement basse (120kV), il a été choisi de ne pas suivre du tout les électrons. Les auteurs ont montré que cela avait un impact négligeable sur la distribution de dose sauf près de la surface. Le système a été utilisé pour générer une distribution de dose dans une souris dans le cadre de l'irradiation d'une tumeur pulmonaire à l'aide de 30 faisceaux. L'image CT de la souris a été segmentée en 4 matériaux : air, poumons, muscles et os. Des histogrammes ont été générés et se sont révélés équivalents à ce qui peut être réalisé en clinique.

Pinnacle

Un système de planification et de calcul a été mis en place pour l'irradiateur SARRP par l'équipe de Johns Hopkins en collaboration avec l'équipe de Mc Gill University (Montreal, Quebec, Canada) [33, 34]. La planification du traitement, l'affichage et l'analyse de la dose sont réalisés avec le TPS clinique de recherche Pinnacle (Philips Radiation Oncology Systems, Madison, Wisconsin, USA). Il permet d'importer les images CT de l'animal et de définir la position, la taille et le nombre de faisceaux ainsi que d'afficher les distributions de dose. Ces dernières sont générées avec le code Monte Carlo DOSXYZnrc (EGSnrc) [51] qui utilise des espaces de phase calculés au préalable avec BEAMnrc pour chaque collimateur utilisé. Un programme en C a été développé pour générer automatiquement les fichiers d'entrée pour le calcul de la dose avec DOSXYZnrc et pour convertir les fichiers de sortie afin qu'ils soient interprétables par Pinnacle [31].

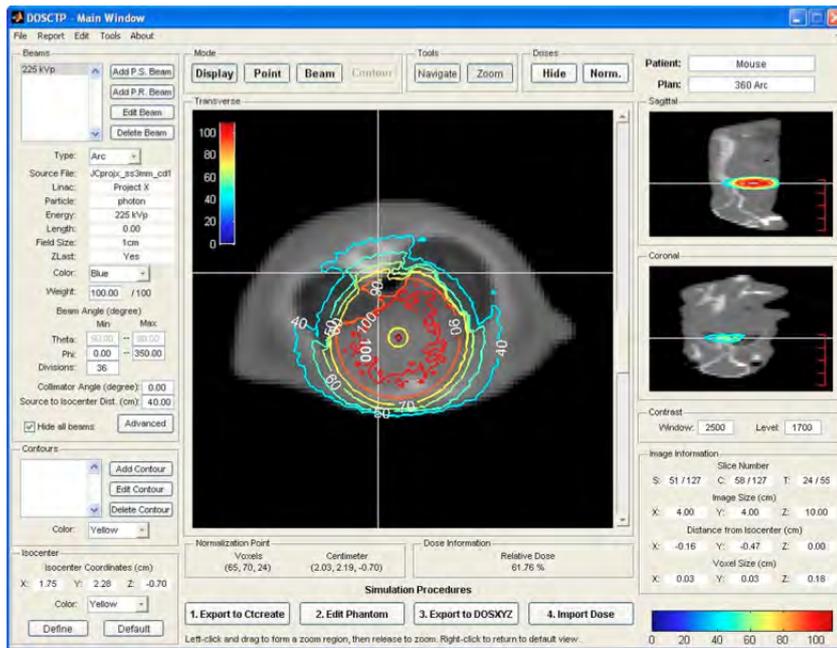


FIGURE 1.21 – Capture d’écran du TPS DOSCTP (issue de Chow *et al* [52]).

DOSCTP

Un TPS à visée plus généraliste (non dédié à un irradiateur précis) a été développé au Princess Margaret Hospital (Toronto, Ontario, Canada). DOSCTP [52, 53] a été codé avec MatLab. Il est constitué d’une interface utilisateur qui permet d’importer facilement des images CT, de définir la géométrie d’irradiation, de dessiner des contours d’organes afin de calculer des histogrammes dose-volume à partir des distributions de dose (figure 1.21). Les calculs de dose sont effectués avec BEAMnrc et DOSXYZnrc (EGSnrc) [47, 51]. Le transfert des données (image, géométrie) vers DOSXYZnrc pour le calcul Monte Carlo de la dose absorbée est effectué automatiquement ce qui autorise un utilisateur non-familiarisé aux calculs Monte Carlo d’utiliser de manière transparente ce TPS. Néanmoins, pour réaliser ces calculs il est nécessaire au préalable d’avoir réalisé et validé le modèle de l’irradiateur concerné. Etant donné que les fonctionnalités de ce TPS sont limitées par rapport à un TPS commercial, il est possible d’importer des plans de traitement, des distributions de dose ou encore des contours. A partir des images CT la segmentation des matériaux est réalisée à l’aide de la courbe de conversion des unités Hounsfield en densité électronique du scanner utilisé.

SmART-Plan

Développé par l’équipe de Maastricht, SmART-Plan [54] est un TPS dédié à la planimétrie pour petit animal (figure 1.22). Codé avec MatLab et originellement développé pour le XRAD225Cx, il peut être adapté à un autre irradiateur préclinique.

Il propose une interface graphique qui permet d'utiliser facilement les outils de planimétrie similaires aux TPS cliniques. Typiquement, les images CT sont importées pour préparer le plan de traitement. Ces images sont segmentées par seuillage des unités Hounsfield (HU). A partir des HU, différents matériaux (densité massique et composition élémentaire) sont attribués aux voxels des images. Cette étape d'attribution est primordiale pour ensuite obtenir une distribution de dose précise. Par conséquent, le scanner utilisé pour acquérir les images CT doit être calibré avec précaution pour permettre la conversion des HU vers les matériaux. SmART-Plan offre aussi la possibilité de délimiter les organes pour obtenir les histogrammes dose-volume. Après avoir défini la géométrie d'irradiation, l'utilisateur définit l'incertitude statistique qu'il souhaite atteindre pour le calcul de la dose absorbée. Le nombre de particules à générer est alors déterminé automatiquement. Les calculs sont effectués par Monte Carlo avec DOSXYZnrc [51]. Les fichiers d'entrée sont générés automatiquement par le TPS. Par la suite, les distributions de dose peuvent être ajustées en jouant sur le poids des faisceaux. Enfin, le TPS génère les fichiers d'entrée du XRAD225Cx lui-même afin de réaliser l'irradiation (figure 1.23). Lors de la validation du TPS, van Hoof et al [54] rapporte des temps de calcul de l'ordre de 10 min pour un faisceau de 15mm de diamètre dans un fantôme de 5x8cm² de surface et 3cm d'épaisseur pour atteindre une incertitude statistique de moins de 2%. La validation du TPS a été réalisée en milieu homogène et hétérogène (fantôme d'eau solide avec ajout d'une plaque équivalent os et utilisation d'une souris plastifiée). Les calculs ont été comparés à des mesures réalisées avec des films EBT2 pour les faisceaux de 15, 5 et 1mm de diamètre. Les auteurs ont trouvé des différences de moins de 5% entre mesures et calculs pour les faisceaux de 15 et 5mm. Dans le faisceau de 1mm de diamètre, des écarts jusqu'à 13% ont été obtenus. Pour la souris plastifiée irradiée avec le faisceau de 5mm de diamètre, des différences de l'ordre de 10% ont été trouvées. SmART-Plan est commercialisé par la société Precision X-ray Inc., (North Branford, Connecticut, USA).

Conclusion

Les concepteurs d'irradiateurs précliniques innovants de moyenne énergie ont tous fait face à l'impossibilité d'utiliser tel quel les TPS cliniques dédiés aux patients. La majorité des systèmes de calcul de la dose qui ont été développés sont basés sur la méthode Monte Carlo avec EGSnrc. Ils sont donc relativement spécifiques à l'irradiateur pour lequel ils ont été conçus car il est finalement indispensable pour les utiliser d'avoir un modèle EGSnrc validé de l'irradiateur, d'autant plus que certains paramètres, comme la distribution spatiale du foyer de photons, sont spécifiquement dépendants du tube RX installé. Nombre d'entre eux utilisent également des outils cliniques préexistants. Enfin, dans la suite de ce travail, nous verrons que



FIGURE 1.22 – Visualisation de la dose dans SmartPlan. (source : pxinc.com/, Precision X-ray Inc.)

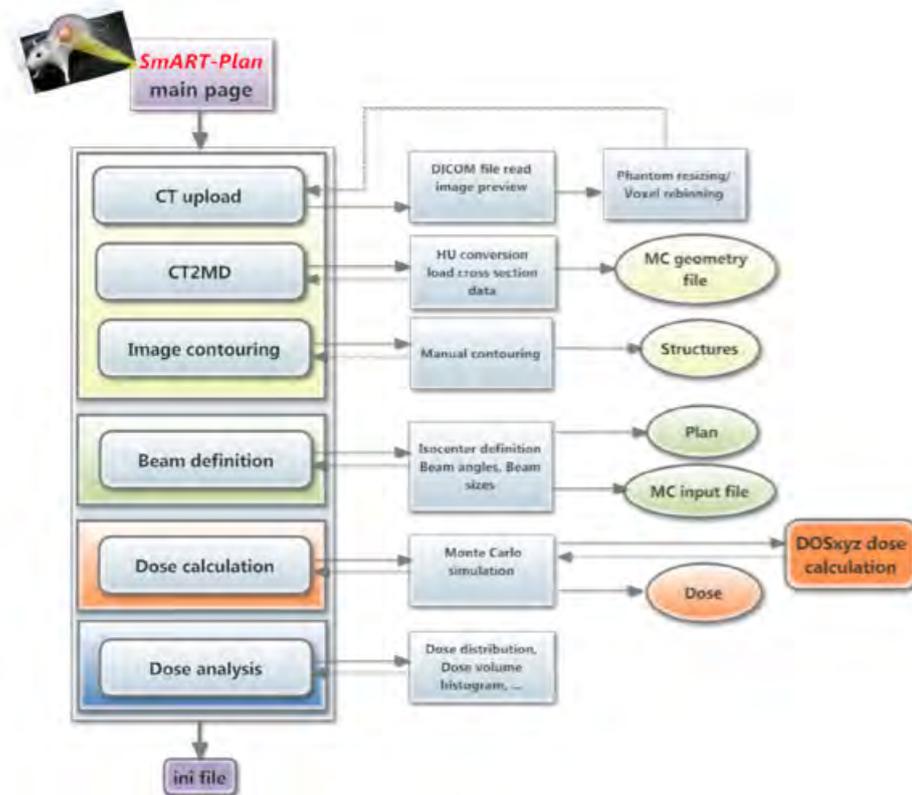


FIGURE 1.23 – Workflow du TPS SmartPlan. (Issu de Van Hoof *et al*) [54]

ces TPS présentent des limitations importantes au niveau des techniques de segmentation des images CT sur lesquelles reposent en grande partie la précision des calculs de dose.

1.6 Conclusion générale

Pour les études radiobiologiques en radiothérapie, il est nécessaire d'être capable de reproduire sur les animaux les traitements appliqués à l'homme afin de faciliter par la suite la transposition des observations biologiques à la pratique clinique. Alors que les techniques de traitement cliniques n'ont cessé d'évoluer, les techniques précliniques n'ont pas suivi cette évolution. Les irradiateurs classiques dédiés aux petits animaux ne permettent pas de reproduire les techniques cliniques. C'est pourquoi ces dernières années, des efforts considérables ont été engagés dans ce domaine afin de limiter le fossé technologique et technique entre la pratique clinique et préclinique. Des irradiateurs innovants permettant de reproduire les conditions de traitements de radiothérapie clinique ont été développés. Deux d'entre eux ont été commercialisés, le système XRAD225Cx et le système SARRP. Ce dernier présente quelques inconvénients, notamment le système d'imagerie 3D qui implique la rotation de l'animal selon l'axe vertical. C'est pourquoi le système XRAD225Cx a été préféré à Nantes. De plus l'acquisition de cet appareil nous a permis de prendre part à un consortium international, incluant notamment des équipes du Princess Margaret Hospital de Toronto (Canada) et de MAASTRO Clinic de Maastricht (Pays-Bas). Les travaux des différentes équipes de ce consortium permettent d'améliorer les performances des équipements. L'émergence de ces appareils de traitement extrêmement précis a mis en évidence les lacunes du calcul de la distribution de dose dans les animaux lors des études précliniques. Alors que les algorithmes analytiques et plus récemment Monte Carlo, sont très performants en clinique [17], le calcul en radiothérapie préclinique présente des défis importants. La mise à l'échelle de l'homme au petit animal induit des difficultés supplémentaires du fait des faisceaux plus petits (cm \rightarrow mm) et de l'énergie plus basse (MV \rightarrow kV). Ces différences impliquent que les techniques de calcul analytiques de la dose absorbée appliqués en clinique peuvent difficilement être appliqués à l'animal. Par ce travail, nous avons choisi de développer notre propre système de calcul dédié au XRAD225Cx. Ce choix a d'abord été motivé par le fait qu'à l'initiation de ce projet aucun système de calcul fiable n'était disponible ou commercialisé. De plus, notre objectif était de maîtriser le processus complet de calcul et d'analyse de la dose dédié à notre irradiateur. L'objectif de ce travail était également de mettre à disposition notre plateforme aux utilisateurs du consortium intéressés.

Caractérisation du XRAD225Cx

Sommaire

2.1	Introduction	48
2.2	Le XRAD225Cx	48
2.2.1	Le tube à rayons X	48
2.2.2	Le faisceau d'imagerie	49
2.2.3	Le faisceau de traitement	51
2.2.4	La suite logicielle	52
2.2.5	La mise en service du XRAD225Cx	54
2.3	Dosimétrie absolue	54
2.3.1	Principaux protocoles de mesure de la dose absorbée en moyenne énergie	55
2.3.2	Incertitude associée au calcul de la dose absorbée	59
2.3.3	Indice de qualité	60
2.3.4	Débit de dose absorbée de référence	62
2.4	Dosimétrie relative	64
2.4.1	Problématiques des mesures	64
2.4.2	Choix du dosimètre approprié pour les mesures relatives	67
2.4.3	Equivalence eau du RW3	75
2.4.4	Mesures relatives	76
2.5	Performances mécaniques	80
2.5.1	Carte de projections	82
2.5.2	Winston Lutz	83
2.6	Qualité image	86
2.6.1	Linéarité, homogénéité, stabilité et étalonnage des HU	87
2.7	Conclusion générale	90

2.1 Introduction

La première étape de ce travail est la mise en service du XRAD225Cx. Cette étape a pour objectif de nous permettre d'examiner les capacités de la machine afin de proposer des traitements conformes à ses possibilités. Ce chapitre commencera donc par présenter les caractéristiques du XRAD225Cx : les paramètres appliqués pour le traitement et l'imagerie ainsi que la suite logicielle utilisée en routine. Ensuite nous nous attarderons sur la caractérisation de l'appareil qui a requis l'évaluation de ses capacités dosimétriques, mécaniques et d'imagerie. Ces capacités sont étroitement liées puisque pour délivrer la dose souhaitée au bon endroit, le système doit être robuste pour s'affranchir des biais dûs à la mécanique et l'imagerie doit permettre de distinguer au mieux la cible.

2.2 Le XRAD225Cx

Le XRAD225Cx installé à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau en collaboration avec l'Inserm UMR892 (Centre de Recherche en Cancérologie Nantes Angers) est constitué d'un anneau rotatif sur lequel sont montés en opposition un tube à rayons X et un détecteur plan. Il est également équipé d'un support motorisé contrôlé par ordinateur sur lequel l'animal est posé. L'ensemble est intégré dans une armoire blindée pour limiter les problèmes de radioprotection. L'appareil comprend également une suite logicielle qui permet de réaliser les images, générer des plans de traitement et effectuer les contrôles qualité.

2.2.1 Le tube à rayons X

Le tube à rayons X (MXR225/22, Comet, Suisse) est un tube bi-focal, ce qui signifie qu'il est constitué de deux sources d'électrons, une plus petite pour réaliser des images avec une résolution spatiale acceptable (induit un foyer de photons de 1mm de diamètre) et une seconde plus grande pour réaliser les irradiations à des débits acceptables (induit un foyer de photons de 5mm de diamètre). La source d'électrons est un filament en tungstène qui est chauffé par effet joule en appliquant à ses bornes un courant d'intensité donnée. Des électrons libres sont alors arrachés du filament par effet thermo-ionique pour former un nuage électronique autour de celui-ci. Ces électrons sont attirés vers la cible en tungstène par une différence de potentiel élevée (de plusieurs dizaines à quelques centaines de kV), le filament faisant office de cathode et la cible d'anode. Quand ils arrivent au niveau de la cible les électrons sont brusquement ralentis et émettent des photons X (rayonnement bremsstrahlung) [55]. En effet, toute charge décélérée émet un rayonnement électromagnétique dont l'énergie est proportionnelle au carré de la décélération qu'elle

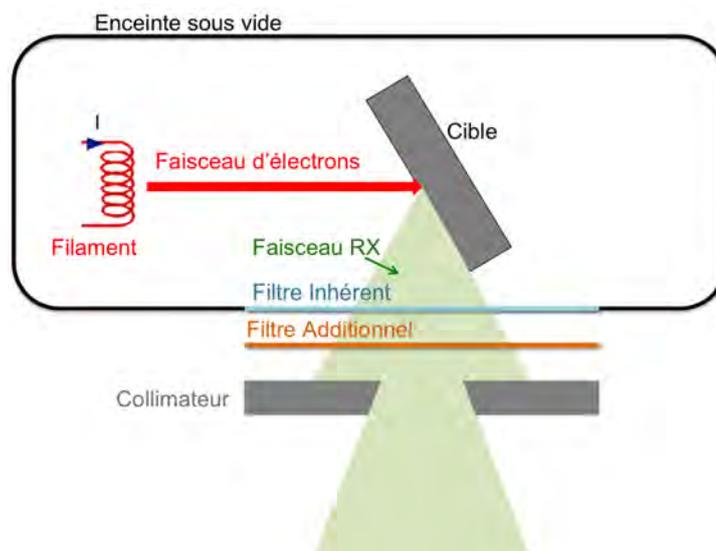


FIGURE 2.1 – Dessin schématique d'un tube RX classique.

subit. Le tout, anode et cathode, est compris dans une enceinte sous vide pour éviter que le faisceau d'électrons ne soit ralenti par des interactions avec les atomes de l'air (figure 2.1). A la sortie du tube, les photons traversent une fenêtre de sortie (ils quittent la partie où règne le vide) qui permet de conserver le vide dans le tube et qui va faire office de filtre en stoppant les photons de basse énergie (durcissement du faisceau) pour rendre le faisceau plus homogène. Cette première filtration est aussi appelée filtration inhérente. Il est possible d'ajouter une seconde filtration (filtration additionnelle) après la sortie du tube. Cette filtration sera plus ou moins importante selon la modalité utilisée.

2.2.2 Le faisceau d'imagerie

Pour l'imagerie une filtration additionnelle de 3mm d'aluminium permet de s'affranchir des photons de basse énergie qui ne participeraient pas à la formation de l'image mais qui impacteraient la dose délivrée à l'animal. Typiquement, les paramètres d'acquisition sont une tension de 40kV et une intensité autour de 2mA. Le panneau de détection de l'imageur est solidaire du bras rotatif en vis à vis avec le tube RX. L'imageur est utilisé pour le suivi diagnostique des animaux, l'évaluation du plan de traitement et pour positionner précisément l'animal afin que le volume cible soit à l'isocentre. Etant donné qu'il n'y a pas de simulation lumineuse pour vérifier les dimensions du champ à l'isocentre ou la position d'un détecteur dans le champ, l'imageur peut être utilisé en mode scopie (acquisition d'images en direct) avec le collimateur en place (figure 2.2). Le système du XRAD225Cx est également équipé de lasers de positionnement qui permettent de placer plus grossièrement l'animal ou le détecteur à l'isocentre (figure 2.3).



FIGURE 2.2 – Image de fluoroscopie réalisée avec le collimateur personnalisable en place (insert de 3cm de diamètre) pour vérifier le bon positionnement du genou d'un rat dans le champ.

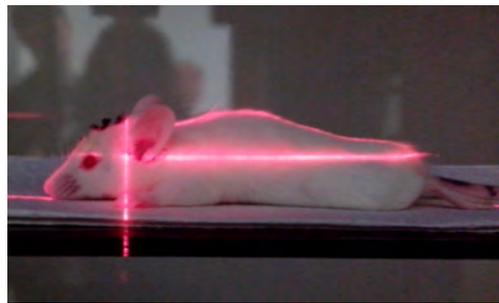


FIGURE 2.3 – Souris positionnée dans le XRAD225Cx à l'aide des lasers de positionnement.

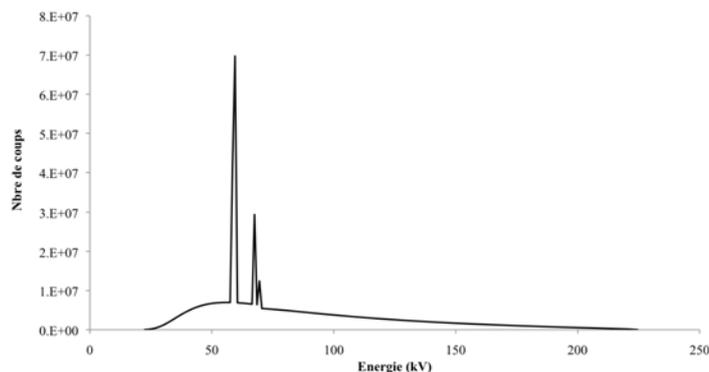


FIGURE 2.4 – Spectre du faisceau délivré par le XRAD225Cx à 225kV (généralisé avec SpekCalc)

TABLE 2.1 – Abréviations utilisées pour chaque collimateur.

Taille de champ approximative		10x10cm ²	2cm	1,5cm	1cm	0,8cm	0,5cm	0,25cm	0,1cm
Collimateur	nom	C _{10x10}	C ₂	C _{1,5}	C ₁	C _{0,8}	C _{0,5}	C _{0,25}	C _{0,1}
	Ouverture à l'entrée (cm)	3x3	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,3	0,3
	Ouverture à la sortie (cm)	7,6x7,6	1,5	1,15	0,75	0,61	0,40	0,19	0,09

2.2.3 Le faisceau de traitement

Pour les traitements une filtration additionnelle plus importante de 0,3mm de cuivre est utilisée afin de suffisamment durcir le faisceau, c'est-à-dire de supprimer plus de photons de basse énergie pour augmenter l'énergie moyenne du faisceau tout en conservant une fluence acceptable. Typiquement les paramètres d'irradiation sont une tension de 225kV et un courant de 13mA. Le spectre délivré par le XRAD225Cx pour ces derniers paramètres est donné figure 2.4. Ce spectre a été généré à l'aide du logiciel SpekCalc [56, 57, 58]. L'énergie moyenne est d'environ 85 keV. On distingue les raies caractéristiques du tungstène à 60, 68 et 70 keV issues des interactions coulombiennes entre les électrons incidents et les électrons des orbitales atomiques du tungstène. Enfin, le faisceau est délimité à l'aide d'un collimateur fixé à la sortie du tube après la filtration secondaire (figure 2.5). Il permet d'une part d'obtenir un faisceau plus fin donc plus ciblé et d'autre part de réduire le diffusé et donc la pénombre du faisceau (bords du faisceau où l'énergie moyenne est plus faible et qui vont contribuer à la dose inutilement). Le tableau 2.1 réfère le nom attribué à chaque collimateur utilisé dans le XRAD225Cx. Le système ne dispose pas pour le moment d'un collimateur multi-lames. Ce type de collimateur nécessiterait un niveau technique très élevé étant donné les dimensions minimales que devraient avoir les lames. Néanmoins, avec ses mini-faisceaux, ses lasers de positionnement, et son imageur embarqué, le XRAD225Cx imite la radiothérapie clinique guidée par l'image et permet de cibler les tumeurs avec autant de précision.



FIGURE 2.5 – Les collimateurs usinés et le collimateur personnalisable avec les inserts en Cerrobend.

2.2.4 La suite logicielle

Le XRAD225Cx est livré avec trois logiciels. Pilot permet de contrôler le XRAD225Cx pour acquérir les images 2D ou 3D et délivrer les irradiations (figure 2.6). Un deuxième logiciel permet de réaliser la calibration et les contrôles de qualité de l'appareil. Cet outil est également utilisé pour consulter et modifier les paramètres d'acquisition et les données. Le dernier logiciel permet de réaliser des plans de traitements à partir des images CT des animaux : définir le nombre, la taille et la position des faisceaux utilisés ainsi que la dose que l'on souhaite délivrer à la cible (figure 2.7). Ce logiciel permet de générer le fichier d'entrée qui sera lu par le XRAD225Cx pour réaliser l'irradiation. Il repose sur une méthode de calcul très simplifiée qui permet seulement de déterminer un temps d'irradiation pour délivrer la dose souhaitée à la cible en fonction de la profondeur. Il se base sur des mesures de dose absorbée réalisées dans l'eau à l'isocentre à différentes profondeurs (position du dosimètre fixe à l'isocentre pendant que la hauteur d'eau varie). Lors des irradiations, la cible est systématiquement positionnée à l'isocentre de l'appareil, l'isocentre correspondant au centre de rotation. Ces valeurs de dose absorbée sont tabulées dans différents fichiers pour chaque collimateur disponible. Le processus de planification tel que proposé par ce logiciel se déroule comme suit :

1. L'image CT est chargée dans le logiciel.
2. La position de la cible dans l'image est déterminée.
3. Le nombre, la taille et la position des faisceaux sont définis. L'utilisateur indique la dose prescrite à la cible. Il a également la possibilité de définir le type de tissus ciblé qui par défaut est de l'eau (tissu mou, muscle, poumon, peau et os). Un coefficient (Tableau 2.2) est alors appliqué pour le calcul de

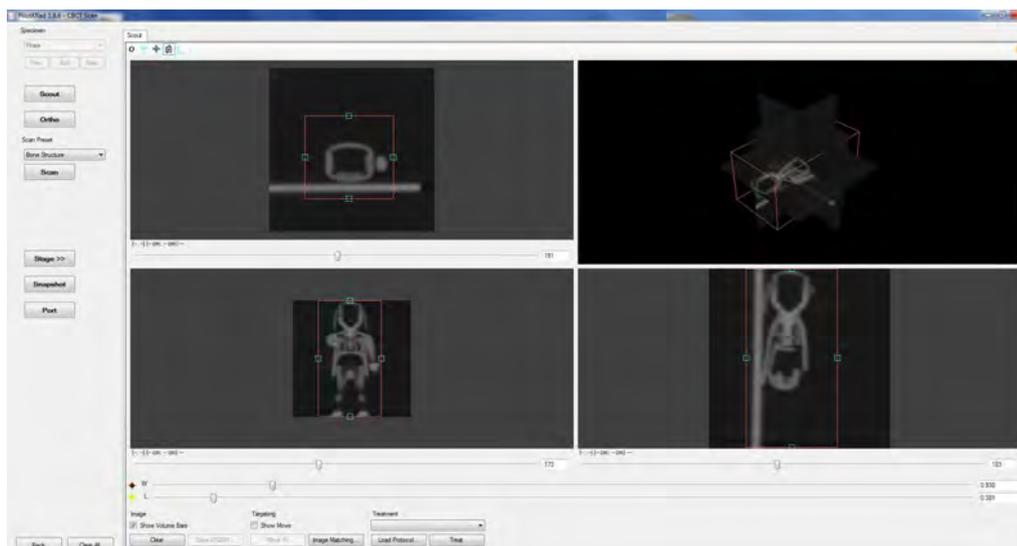


FIGURE 2.6 – Le logiciel Pilot permettant d’acquérir les images et de positionner la cible à l’isocentre.

TABLE 2.2 – Coefficients multiplicatifs appliqués pour le calcul de la dose délivrée à la cible selon le tissu dont elle est constituée. L’eau est prise comme référence.

Type de tissu	coefficient
eau	1
tissu mou	0.97
muscle	1.01
poumons	1.02
peau	0.96
os	2.53

la dose et correspond au rapport des coefficients d’absorption massique en énergie du tissu concerné et de l’eau.

4. L’utilisateur définit le contour externe de l’animal par un seuillage manuel de l’image.
5. Le logiciel calcule la profondeur moyenne de la cible dans l’animal le long de l’axe des faisceaux (axe central) et seulement pour la coupe de l’image où la position de la cible a été déterminée.
6. Le débit de dose absorbée au niveau de la cible est interpolé linéairement à partir des données tabulées (mesures à des profondeurs données). Le temps d’irradiation est déduit.
7. Le fichier d’entrée du XRAD225Cx est généré. Il est chargé dans le logiciel pilote pour l’irradiation.

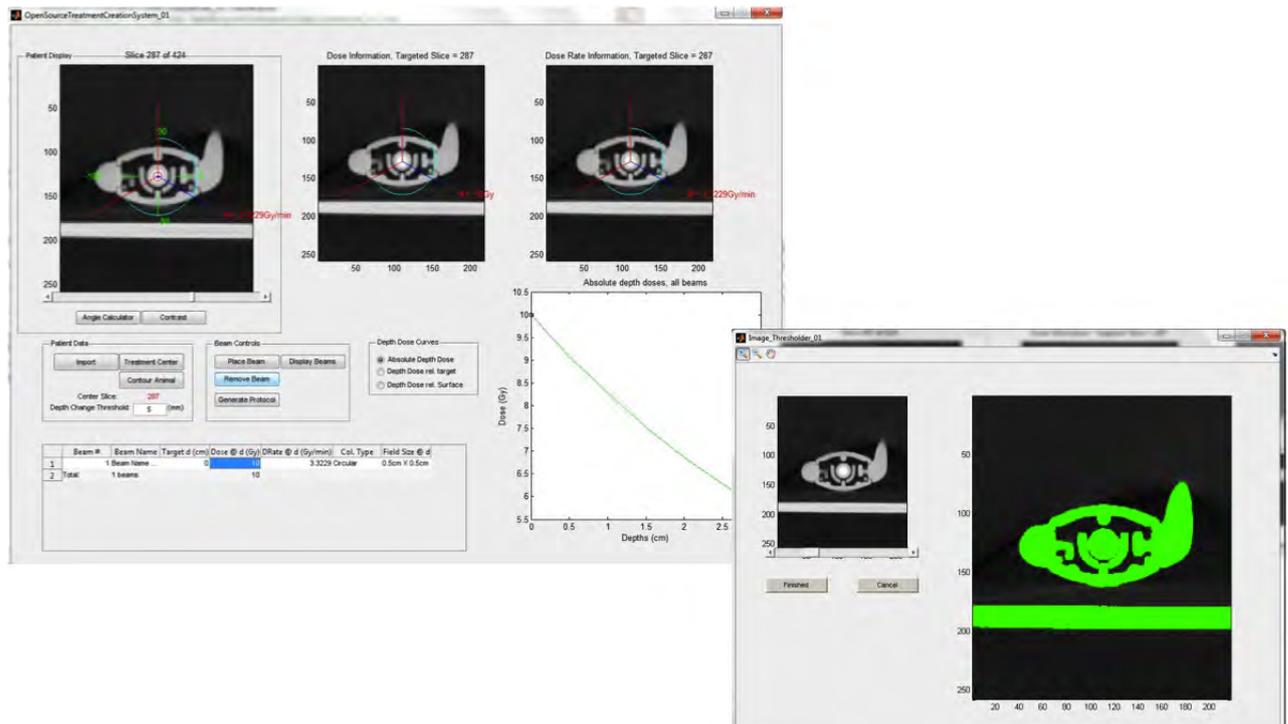


FIGURE 2.7 – Le logiciel de planification du traitement fourni avec le XRAD225Cx. A gauche : la définition de la cible et des faisceaux à partir de l’image CT. A droite : le seuillage de l’image pour le calcul de la profondeur moyenne de la cible.

2.2.5 La mise en service du XRAD225Cx

La mise en service de l’appareil requiert de nombreuses mesures pour caractériser les performances de la machine à l’installation. Ces tests concernent le faisceau de traitement, les performances mécaniques de l’appareil et la qualité image du dispositif d’imagerie. D’un point de vue dosimétrique, pour calculer la durée d’irradiation et la distribution de dose à l’animal, il est fondamental de déterminer précisément le débit dose dans des conditions de référence. Ensuite, des mesures relatives à ce débit de référence tels que des rendements en profondeur et des rapports tissu-fantôme sont nécessaires. Étant donné la taille réduite à la fois des faisceaux et des spécimens, il est également indispensable d’évaluer les performances mécaniques du XRAD225Cx. Enfin, l’imagerie étant utilisée à la fois pour le diagnostic, le positionnement et le ciblage, la qualité image doit être évaluée à travers des tests de contrôle de qualité.

2.3 Dosimétrie absolue

D’un point de vue dosimétrique, il faut tout d’abord évaluer le débit de dose absorbée délivré par l’appareil. Pour que la mesure de ce débit soit reproductible, il est nécessaire de suivre un protocole de détermination de la dose absorbée opti-

misé pour les moyennes énergies et d'utiliser un dosimètre spécialement étalonné pour cette mesure. Le coefficient d'étalonnage du dosimètre est obtenu dans un laboratoire agréé dédié à l'étalonnage des dosimètres, comme le LNHB (Laboratoire National Henri Becquerel) en France. La grandeur mesurée par le dosimètre est proportionnelle à la dose absorbée dans le milieu et permet d'accéder à cette dernière par l'intermédiaire de l'étalon primaire. A partir de la mesure, le protocole permet finalement de déterminer le débit dose absorbée pour le faisceau utilisé en un point du milieu. La dose absorbée ainsi calculée dans les conditions les plus proches possibles de celles de l'étalonnage est alors considérée comme la dose absorbée de référence.

2.3.1 Principaux protocoles de mesure de la dose absorbée en moyenne énergie

Protocole IPEMB

L'IPEMB (Institution of Physics and Engineering in Medicine and Biology) propose un code de bonnes pratiques pour la mesure de la dose dans les faisceaux de basses et moyennes énergies [59]. Il qualifie la moyenne énergie pour les faisceaux pour lesquels la CDA (Couche de Demi-Atténuation) est comprise entre 0,5 et 4mm de cuivre (ou plus de 8mm d'aluminium), ce qui correspond aux faisceaux d'énergie comprise entre 160 et 300kVp. Il recommande de réaliser cette mesure de référence à une profondeur de 2cm dans un fantôme assurant des conditions de diffusion totale. L'équation pour le calcul de la dose absorbée est la suivante :

$$D_{w,z=2} = MN_k k_{ch} \left[\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{w/air} \right]_{z=2,\psi} \quad (2.1)$$

$D_{w,z=2}$ est la dose absorbée dans l'eau en Gray à 2cm de profondeur. M est la lecture de la chambre placée à 2cm de profondeur et corrigée de la température et de la pression (conditions de référence : 20°C, 1013,25 hPa). N_k est le coefficient d'étalonnage de la chambre d'ionisation qui permet de passer de la valeur lue sur l'électromètre à une valeur de kerma dans l'air. $\left[\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{w/air} \right]_{z=2,\psi}$ est le rapport des coefficients d'absorption en énergie dans l'eau et dans l'air, moyenné par rapport au spectre de photons à 2cm de profondeur dans l'eau et pour un diamètre de champ ψ . k_{ch} est un facteur qui prend en compte la différence de réponse de la chambre d'ionisation entre l'étalonnage dans l'air et la mesure dans un fantôme. La chambre d'ionisation recommandée pour la mesure est une chambre cylindrique de type Farmer ayant un volume sensible inférieur à 1,0cm³.

Protocole TRS-398

Le rapport TRS (Technical Report Series) n°398 édité par l'AIEA (Agence Internationale de l'Energie Atomique) propose également un protocole de mesure de la dose absorbée dans les faisceaux de photons RX de moyenne énergie [60]. Tout d'abord il définit simplement que les faisceaux de moyenne énergie ont une CDA supérieure à 2mm d'aluminium et une énergie supérieure à 80kVp. La dose absorbée est calculée dans l'eau à 2cm de profondeur dans un faisceau RX de qualité Q :

$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} \quad (2.2)$$

M_Q est la lecture du dosimètre dont le point de référence est placé à 2cm de profondeur dans l'eau et corrigée de la température, de la pression, de la polarité et de l'étalonnage de l'électromètre. N_{D,w,Q_0} est le facteur d'étalonnage en terme de dose absorbée dans l'eau pour le dosimètre de référence et pour la qualité de faisceau Q_0 . k_{Q,Q_0} est le facteur de correction de la chambre qui corrige de la différence entre le faisceau de référence de qualité Q_0 et le faisceau de mesure de qualité Q . Le champ de référence doit préférentiellement être de $10 \times 10 \text{cm}^2$. Le dosimètre recommandé est également une chambre d'ionisation cylindrique de type Farmer.

Protocole TG61

Le formalisme du Task Group 61 (TG) de l'AAPM (American Association of Physicists in Medicine) propose deux méthodes pour déterminer la dose de référence : l'une dans l'eau et l'autre dans l'air [61]. Pour la première un faisceau RX de moyenne énergie est entre 100 et 300kV et pour la seconde entre 40 et 300 kV. La chambre d'ionisation recommandée est également cylindrique. Pour la méthode dans l'eau, la mesure doit être réalisée à 2cm de profondeur dans un champ de référence de $10 \times 10 \text{cm}^2$. Le calcul qui permet de déterminer la dose absorbée de référence à 2cm de profondeur dans l'eau est le suivant :

$$D_{w,z=2cm} = M N_k P_{Q,cham} P_{sheath} \left[\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{air}^w \right]_{water} \quad (2.3)$$

M est la lecture de la chambre d'ionisation placée à 2cm de profondeur et corrigée de la température, de la pression, de la recombinaison des ions, de la polarité et de la précision de l'électromètre. N_k est le coefficient d'étalonnage en kerma dans l'air pour une qualité de faisceau donnée. $P_{Q,cham}$ est le facteur global de correction de la chambre. P_{sheath} est la correction due à l'absorption et la diffusion des photons dans la protection étanche de la chambre le cas échéant. $\left[\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{air}^w \right]_{water}$ est le rapport des coefficients d'absorption en énergie massiques dans l'eau et dans l'air, moyennés par rapport au spectre de photons au point de référence dans l'eau en l'absence de

chambre.

La méthode dans l'air utilisée pour ces travaux est présentée d'une façon plus détaillée. Cette méthode définit la dose absorbée à la surface d'un fantôme d'eau semi-infini, ce qui assure des conditions de diffusion totale.

$$D_{w,z=0} = MN_k B_w P_{stem,air} \left[\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{air}^w \right]_{air} \quad (2.4)$$

M est la lecture de la chambre d'ionisation placée dans l'air à l'isocentre ($z=0$) et corrigée de la température, de la pression, de la recombinaison des ions, de la polarité et de la précision de l'électromètre. N_k est le coefficient d'étalonnage de la chambre en kerma dans l'air pour une qualité de faisceau donnée. B_w est le facteur de rétrodiffusion qui permet de tenir compte de la contribution de la rétrodiffusion des photons à la surface du fantôme d'eau. $P_{stem,air}$ est le facteur qui permet de corriger l'impact du diffusé sur la chambre elle-même. $\left[\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{air}^w \right]_{air}$ est le rapport des coefficients d'absorption massiques en énergie dans l'eau et dans l'air, moyennés par rapport au spectre de photons incidents. $P_{stem,air}$ est égal à 1 si la même taille de champ est utilisée pour l'étalonnage et les mesures. Les valeurs de B_w sont tabulées dans le protocole et dépend de la taille de champ, de la distance à la source et de la CDA du faisceau.

La lecture de la chambre est corrigée comme suit :

$$M = M_{raw} P_{ion} P_{pol} P_{T,P} \quad (2.5)$$

M_{raw} est la lecture brute non corrigée. P_{ion} est le facteur qui corrige l'impact de la recombinaison des ions. Lorsque le volume sensible de la chambre est irradié, les ions créés dans le volume, dont le nombre est proportionnel à la dose absorbée, peuvent se recombiner avant d'être captés par l'électrode de collecte, générant ainsi un déficit en ions collectés et donc un biais dans la détermination de la dose absorbée. Ce facteur se détermine comme suit :

$$P_{ion}(V_H) = \frac{1 - \left(\frac{V_H}{V_L} \right)^2}{\frac{M_{raw}^H}{M_{raw}^L} - \left(\frac{V_H}{V_L} \right)^2} \quad (2.6)$$

V_H correspond à la tension d'utilisation normale de la chambre, V_L correspond à $V_H/2$. M_{raw}^H correspond à la lecture brute de la chambre à la tension V_H et M_{raw}^L correspond à la lecture brute de la chambre à la tension V_L . P_{ion} doit toujours être inférieur à 1,05. Au-delà de cette valeur, l'incertitude de la mesure devient inacceptable et une autre chambre doit être utilisée.

P_{pol} est le facteur qui corrige l'impact de la polarité appliquée sur la chambre sur la réponse de cette dernière. En effet selon la polarité appliquée l'électrode de

collecte va capter les ions chargés positivement ou négativement. Idéalement, autant d'ions positifs que d'ions négatifs doivent être collectés. P_{pol} est déterminé de la manière suivante :

$$P_{pol} = \left| \frac{M_{raw}^+ - M_{raw}^-}{2M_{raw}} \right| \quad (2.7)$$

M_{raw}^+ est la lecture de la chambre lorsque la tension appliquée est négative (charges positives collectées) et M_{raw}^- est la lecture de la chambre lorsque la tension appliquée est positive (charges négatives collectées). M_{raw} est la lecture de la chambre à la tension appliquée pour l'étalonnage et la mesure.

$P_{T,P}$ est le facteur qui corrige l'impact sur la réponse de la chambre de la différence en pression et température entre le moment de la mesure et les conditions de référence lors de l'étalonnage. Il est calculé comme suit :

$$P_{T,P} = \frac{P_{ref}}{P} \frac{T [^\circ\text{C}] + 273,2}{T_{ref} [^\circ\text{C}] + 273,2} \quad (2.8)$$

P_{ref} et T_{ref} sont la pression et la température de référence. P et T sont la pression et la température au moment de la mesure.

Le choix de cette méthode fut motivé par le fait que le LNHB ne fournissait à l'époque que des étalons dans l'air à moyenne énergie. Cette méthode étant la seule se basant sur une mesure de kerma dans l'air avec un étalon primaire obtenu dans l'air, elle a donc été préférée. De plus, c'est la méthode la plus utilisée dans la littérature notamment pour la mesure de la dose en radiothérapie préclinique à moyenne énergie [62, 63, 64, 43, 36], ce qui permet des comparaisons plus aisées.

Néanmoins, utiliser une dose de référence déterminée à faible profondeur dans l'eau (1 à 2cm) serait plus pertinent qu'en surface pour la radiothérapie préclinique étant donné que les volumes cibles se situent souvent en profondeur [61]. Les protocoles définis précédemment sont adaptés à la pratique clinique pour laquelle les basses et moyennes énergies sont surtout utilisés dans le cadre de la radiothérapie de contact (traitement des affections superficielles, au niveau de la peau par exemple). Rapp *et al* [65] du LNHB ont mis au point un nouveau calorimètre (mesure de la dose absorbée dans le volume de mesure grâce à la variation de la température induite par l'irradiation) permettant la mesure de la dose absorbée dans l'eau à moyenne énergie (6 faisceaux de référence entre 80-300kV). Ce calorimètre a rendu possible l'établissement de nouveaux étalons primaires pour le calcul de la dose absorbée à moyenne énergie à faible profondeur dans l'eau selon les recommandations des différents protocoles internationaux [66, 67]. Très prochainement, nous bénéficierons de ces nouveaux étalons pour calculer une dose de référence dans l'eau selon par exemple le protocole TRS398 [60].

2.3.2 Incertitude associée au calcul de la dose absorbée

Il existe deux types d'incertitudes : type A et type B [68]. L'incertitude de type A, u_A correspond à l'écart type des valeurs obtenues pour la mesure d'une même quantité. Elle est exprimée comme suit :

$$u_A = \sqrt{\frac{1}{N(N-1)} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad (2.9)$$

où N est le nombre de mesures et x la quantité mesurée.

L'incertitude de type B, u_B correspond à l'incertitude d'origine non statistique induite par exemple par le procédé de mesure, l'utilisation de facteurs de corrections ou de données tabulées dans la littérature. L'incertitude combinée u_C correspond à l'association des incertitudes de type A et B. Elle est définie comme suit :

$$u_C = \sqrt{\sum_{i=1}^p \left(\frac{\delta f}{\delta x_i}\right)^2 u^2(x_i)} \quad (2.10)$$

Dans le cas du protocole TG61, l'incertitude u_M sur la mesure corrigée M (équation 2.5) est définie comme suit :

$$\left(\frac{u_M}{M}\right)^2 = \left(\frac{u_{M_{raw}}}{M_{raw}}\right)^2 + \left(\frac{u_{P_{T,P}}}{P_{T,P}}\right)^2 + \left(\frac{u_{P_{ion}}}{P_{ion}}\right)^2 + \left(\frac{u_{P_{pol}}}{P_{pol}}\right)^2 \quad (2.11)$$

où $u_{M_{raw}}$, $u_{P_{T,P}}$, $u_{P_{ion}}$ et $u_{P_{pol}}$ sont les incertitudes associées à la détermination de M_{raw} , $P_{T,P}$, P_{ion} et P_{pol} .

- $u_{M_{raw}}$ représente l'écart-type des valeurs obtenues (trois mesures ont été systématiquement réalisées)
- $u_{P_{T,P}}$ est une incertitude composée :

$$\left(\frac{u_{P_{T,P}}}{P_{T,P}}\right)^2 = \left(\frac{u_T}{T + 273.2}\right)^2 + \left(\frac{u_P}{P}\right)^2$$

u_T et u_P sont des incertitudes de type B estimées comme suit : $u_T = \frac{\Delta T}{\sqrt{3}}$ et $u_P = \frac{\Delta P}{\sqrt{3}}$.

- $u_{P_{ion}}$ est une incertitude composée :

$$\left(\frac{u_{P_{ion}}}{P_{ion}}\right)^2 = \left(\frac{1}{M_{raw}^H - M_{raw}^L \left(\frac{V_H}{V_L}\right)^2}\right)^2 u_{M_{raw}^H}^2 + \left(\frac{\frac{1}{M_{raw}^L}}{1 - \frac{M_{raw}^L}{M_{raw}^H} \left(\frac{V_H}{V_L}\right)^2}\right)^2 u_{M_{raw}^L}^2$$

— $u_{P_{pol}}$ est une incertitude composée :

$$\left(\frac{u_{P_{pol}}}{P_{pol}}\right)^2 = \left(\frac{1}{M_{raw}^+ + M_{raw}^-}\right)^2 [(u_{M_{raw}^+})^2 + (u_{M_{raw}^-})^2] + \left(\frac{u_{M_{raw}}}{M_{raw}^2}\right)^2$$

$u_{M_{raw}^+}$, $u_{M_{raw}^-}$ et $u_{M_{raw}}$ représente les écart-types des mesures de M_{raw}^+ , M_{raw}^- et M_{raw} .

Finalement pour obtenir l'incertitude associée au calcul de la dose de référence $D_{w,z=0}$ (équation 2.4) il faut prendre en compte les incertitudes liées :

- à la mesure corrigée : u_M
- au coefficient d'étalonnage de la chambre d'ionisation (fournie par le laboratoire d'étalonnage),
- à la différence de qualité entre l'étalonnage et la mesure (issue du TG61)
- au facteur de rétrodiffusion (issue du TG61)
- au facteur de correction $P_{stem,air}$ (issue du TG61)
- au rapport des coefficients d'absorption massique en énergie dans l'eau et dans l'air (issue du TG61)

Finalement, l'incertitude sur la dose de référence est la somme quadratique de ces incertitudes :

$$\frac{u_{D_{w,z=0}}}{D_{w,z=0}} = \sqrt{\sum_i u_i^2} \quad (2.12)$$

2.3.3 Indice de qualité

Matériel et méthodes

Afin de calculer le débit de dose absorbée, il est tout d'abord nécessaire de déterminer l'indice de qualité du faisceau afin de pouvoir extraire du protocole les paramètres tabulés selon l'indice de qualité du faisceau. L'indice de qualité pour des faisceaux de moyenne énergie correspond à la valeur de CDA_1 (première Couche de Demi-Atténuation) associée à la tension du tube RX en kV. La détermination précise de ce facteur est primordiale car le B_w et le rapport $\left[\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho}\right)_{air}^w\right]_{air}$ en dépendent. La CDA_1 représente l'épaisseur d'atténuateur nécessaire pour diviser par deux l'intensité du faisceau de photons incidents. Elle est souvent exprimée en mm d'aluminium ou de cuivre.

$$I(x) = I(0)e^{-\mu x} \Rightarrow \frac{I_0}{2} = I_0 e^{-\mu CDA_1} \Rightarrow CDA_1 = \frac{\ln 2}{\mu} \quad (2.13)$$

où $I(x)$ est l'intensité du faisceau incident transmis à travers une épaisseur x d'atténuateur, $I(0)$ est l'intensité du faisceau incident non atténué, μ est le coefficient d'atténuation linéique (m^{-1}). Il dépend à la fois du numéro atomique effectif de l'atténuateur et de l'énergie du faisceau incident.

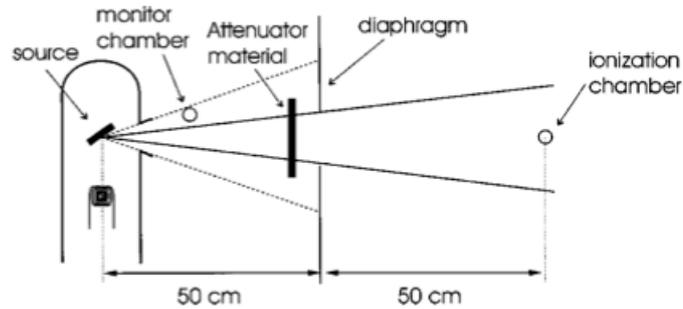


FIGURE 2.8 – Schéma issu du TG-61 [61] pour la mesure de la CDA dans un faisceau de moyenne énergie.

La CDA_2 (seconde CDA) a également été mesurée. Elle correspond à une division par quatre de l'intensité du faisceau primaire.

$$CDA_2 = \frac{\ln 4}{\mu} \quad (2.14)$$

En pratique l'intensité du faisceau est assimilée au kerma dans l'air. Il est recommandé de mesurer ce kerma dans un faisceau de diamètre inférieur à 4cm [61, 69] afin de s'affranchir de la partie diffusée du faisceau et ne conserver que la contribution primaire. L'atténuateur doit être fait d'un matériau pur. Il doit être placé à mi-distance entre le détecteur et la source (figure 2.8). La distance entre la source et le détecteur doit être au minimum de 50cm [59] et de préférence de 100cm pour les moyennes énergies [59, 61, 69]. En pratique dans le XRAD225Cx une telle distance entre source et détecteur n'est pas atteignable. Il a été choisi de placer l'atténuateur (feuilles d'aluminium) juste à la sortie du collimateur à 23,6cm de la source. La chambre d'ionisation (PinPoint, modèle 31014, PTW Freiburg, Allemagne) a été positionnée à 23,6cm de l'atténuateur (figure 2.9) dans l'air (47,2cm de la source). Un faisceau collimaté de 2cm de diamètre à l'isocentre a été choisi (3,1cm de diamètre au niveau de la chambre).

Résultats et discussion

Une couche de demi-atténuation de 11,5mmAl a été mesurée. La seconde couche de demi-atténuation a été évaluée à 14,4mmAl. D'après la formule de conversion issue du British Journal of Radiology (équation 2.15), ces valeurs sont équivalentes respectivement à 0,86 mmCu et 1,5mmCu. D'après l'étude multi-centrique de Lindsay et al [62], des CDA_1 de 0,98, 0,91 et 1,02mmCu sont rapportées respectivement pour les XRAD225Cx installés à la Maastricht Clinic (Maastricht), au Netherlands Cancer Institute (Amsterdam) et au Princess Margaret Hospital (Toronto) et des CDA_2 de 1,95, 1,89 et 2,14mmCu. Les valeurs de CDA légèrement inférieures que



FIGURE 2.9 – Montage expérimental pour la mesure de la CDA dans le XRAD225Cx

nous avons obtenues peuvent s'expliquer par le fait que les XRAD225Cx comparés dans l'étude en question ont tous été installés à la même période (les deux premiers en avril 2010 et le dernier en novembre 2010) donc usinés à la même période ce qui peut expliquer ces faibles écarts entre eux. Néanmoins, des amplitudes de 0.11mmAl et 0.25mmAl sont constatées pour les CDA_1 et CDA_2 entre les centres. Nous obtenons des écarts de 0.05mmAl et 0.39mmAl pour les CDA_1 et CDA_2 par rapport aux plus faibles valeurs rapportées (XRAD225Cx du Netherlands Cancer Institute).

$$CDA_{mmCu} = 0,03 \times CDA_{mmAl} + 3,2 \cdot 10^{-4} \times CDA_{mmAl}^3 + 1,25 \cdot 10^{-8} \times CDA_{mmAl}^6 \quad (2.15)$$

2.3.4 Débit de dose absorbée de référence

Matériel et méthodes

La méthode dans l'air du formalisme du TG61 (équation 2.4) a été choisie pour déterminer le débit de dose absorbée de référence. Les mesures ont été réalisées avec une chambre d'ionisation plate (type 23342, 0,02cm³, PTW, Freiburg, Allemagne) dans un champ de 10x10cm² (figure 2.10). Etant donné que la dose à la surface n'est pas représentative pour la dosimétrie chez la souris, la profondeur de référence a été ramenée à 1cm (équation 2.16).

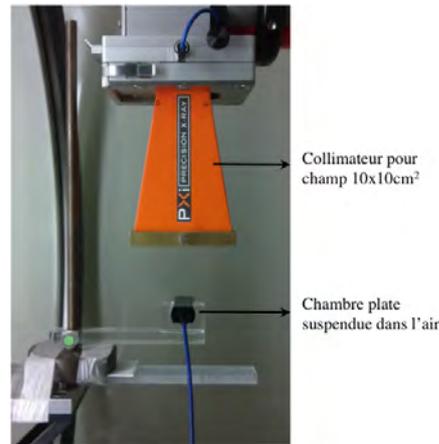


FIGURE 2.10 – Mesure du débit de kerma dans l'air à l'isocentre dans le XRAD225Cx avec la chambre plate PTW 23342

TABLE 2.3 – Facteurs d'étalonnage fournis par le LNHB pour notre chambre PTW 23342 et l'électromètre PTW Unidos associé

Énergie du faisceau (kV)	CDA (mmCu)	N_k (Gy/pC)
150	0,33	$1,13 \cdot 10^{-3}$
180	0,98	$1,07 \cdot 10^{-3}$
250	2,48	$1,07 \cdot 10^{-3}$

$$D_{eau}^{calc} = D_{eau,DSS}(f_{ref}) \times RTF_{eau}(f_{ref}, 1cm) \times FOC_{eau}(f, 1cm) \quad (2.16)$$

D_{eau}^{calc} est la dose absorbée à l'isocentre à 1cm de profondeur dans l'eau pour un champ f . $D_{eau,DSS}(f_{ref})$ est le débit de dose absorbée de référence calculé à partir de l'équation 2.4. $RTF_{eau}(f_{ref}, 1cm)$ est la valeur du rapport tissu fantôme à l'isocentre à 1cm de profondeur dans le champ de référence ($10 \times 10 \text{cm}^2$). $FOC_{eau}(f, 1cm)$ est le facteur d'ouverture du collimateur pour le champ f mesuré à l'isocentre à 1cm de profondeur.

Résultats et discussion

Le LNHB (Laboratoire National Henry Becquerel) nous a fourni plusieurs facteurs d'étalonnage pour notre chambre de référence PTW 23342 obtenu dans des faisceaux proches de celui du XRAD225Cx (Tableau 2.3).

Le facteur d'étalonnage pour le faisceau utilisé avec le XRAD225Cx est interpolé à partir des valeurs de CDA en suivant les recommandations de la société suisse de radiobiologie et de physique médicale pour la dosimétrie des faisceaux X dans le domaine des faibles et des moyennes énergies [69].

Les paramètres $\frac{\mu_{en}}{\rho}$ et B_w sont extraits des valeurs tabulées dans le rapport

TABLE 2.4 – Paramètres appliqués pour calculer le débit de dose absolue. N_k a été interpolé à partir des facteurs d'étalonnage fournis par le LNHB dans des faisceaux proches en prenant en compte les valeurs de CDA.

N_k (Gy/pC)	$\frac{\mu_{en}}{\rho}$	B_w
$1,077 \cdot 10^{-3}$	1,072	1,34

TABLE 2.5 – Incertitudes pour chaque composante de la dose de référence et incertitude totale associée à la dose de référence

Incertitude	Type	Valeur	Origine
u_M	Composée	0.1%	equation 2.11
Coefficient d'étalonnage	B	0.4%	Laboratoire d'étalonnage
Différence de qualité entre étalonnage et mesure	B	2.0%	TG61
Facteur de rétrodiffusion B_w	B	1.5%	TG61
Facteur de correction $P_{stem,air}$	B	1%	TG61
Coefficient d'absorption massique en énergie	B	1.5%	TG61
Dose de référence $D_{w,z=0}$	Composée	3.1%	equation 2.12

AAPM TG61 et interpolées si besoin (Tableau 2.4).

Finalement le débit de dose absolue à l'isocentre calculé à partir du formalisme du rapport AAPM TG61 pour un champ de référence de $10 \times 10 \text{cm}^2$ est de 4,49 Gy/min à la surface d'un fantôme d'eau semi-infini. Il est associé à une incertitude de 3.1% (tableau 2.5).

2.4 Dosimétrie relative

Connaissant la dose absorbée en un point dans les conditions de référence, les mesures relatives permettent d'atteindre la dose absorbée absolue en tout point en se référant au point de référence. Les mesures relatives ont l'avantage de pouvoir être réalisées avec des dosimètres non spécifiquement étalonnés. Cela permet d'utiliser des dosimètres plus adaptés à la mesure dans des petits faisceaux que le dosimètre de référence. Différents dosimètres peuvent être utilisés, chacun présentant des avantages et des inconvénients et sera donc préféré pour certaines applications. Nous allons présenter ici les problématiques spécifiques de la mesure de la dose en radiothérapie préclinique ainsi que les dosimètres qui ont été testés lors de ce travail.

2.4.1 Problématiques des mesures

Mini-faisceaux

La problématique de la mesure dans des petits champs est bien connue en radiothérapie clinique haute énergie [70, 71, 72, 73]. Les mini-faisceaux sont définis pour les champs d'irradiation de moins de 3cm de diamètre au point de mesure

[71, 72]. Les mini-faisceaux impliquent plusieurs problématiques pour la mesure de la dose. La première est due directement aux dimensions du faisceaux qui interdisent l'utilisation des dosimètres classiquement utilisés en radiothérapie (chambres d'ionisation cylindriques de volume compris entre 0,6 et 0.3cm³). Leur volume de détection plus large que la taille du faisceau induit une sous-réponse du dosimètre puisque le dosimètre va intégrer la dose absorbée sur une surface qui n'est pas entièrement comprise dans le champ d'irradiation [70].

Une autre limitation induite par les mini-faisceaux est le manque d'équilibre électronique latéral si le parcours des électrons secondaires est supérieur au rayon du faisceau [72]. Dans le cas des énergies cliniques, la taille minimale du faisceau pour assurer l'équilibre électronique latéral est de 30mm [71]. Ce défaut d'équilibre électronique peut biaiser la mesure de la dose déposée dans le milieu. Néanmoins à moyenne énergie le parcours des électrons secondaires est beaucoup plus faible (moins d'1mm), limitant ce biais.

Il est également important d'utiliser un dosimètre qui va peu perturber le milieu de mesure. Dans les mini-faisceaux, les dosimètres ont tendance à perturber la fluence du faisceau si leur composition n'est pas équivalente au milieu de mesure. Il a été démontré que certaines chambres d'ionisation [74] ainsi que les diodes [75] ont tendance à perturber le milieu de mesure potentiellement à cause de leur composition qui induit une modification de la fluence et donc un biais dans la mesure de la dose déposée dans le milieu.

Moyenne énergie

A moyenne énergie, le spectre du faisceau varie de manière importante en profondeur (figure 2.11). Pour réaliser des mesures relatives en profondeur, il est donc nécessaire d'utiliser un dosimètre dont la réponse est indépendante de l'énergie pour éviter de biaiser les résultats [74]. Ubrich *et al* [76] a étudié la réponse de plusieurs chambres d'ionisation à moyenne énergie et a conclu que ces dosimètres présentent une réponse indépendante de l'énergie et donc sont adaptés pour des mesures relatives en profondeur. Hill *et al* [74] a conclu dans son étude comparative de la réponse de plusieurs chambres d'ionisation cylindriques et plates à moyenne énergie, que la chambre d'ionisation plate est un dosimètre adéquat pour la mesure de la dose à moyenne énergie en profondeur car elle permet une bonne résolution spatiale en profondeur grâce à la faible épaisseur de son volume sensible. Dans son étude de 2012, Massillon *et al* [77] a également prouvé que la réponse en énergie des films radiochromiques EBT3 est indépendante de l'énergie et donc que ces dosimètres étaient bien adaptés à la mesure de la dose à moyenne énergie.

De plus, à moyenne énergie pour la mesure de la dose en profondeur, l'atténuation du faisceau étant plus importante qu'à haute énergie et la dose maximum étant

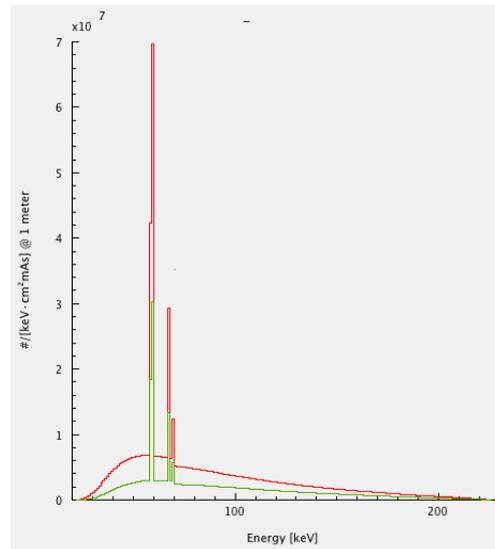


FIGURE 2.11 – Spectres générés avec le logiciel SpekCalc à 225kV à 0cm de profondeur dans l'eau (en rouge) et 4cm de profondeur (en vert).

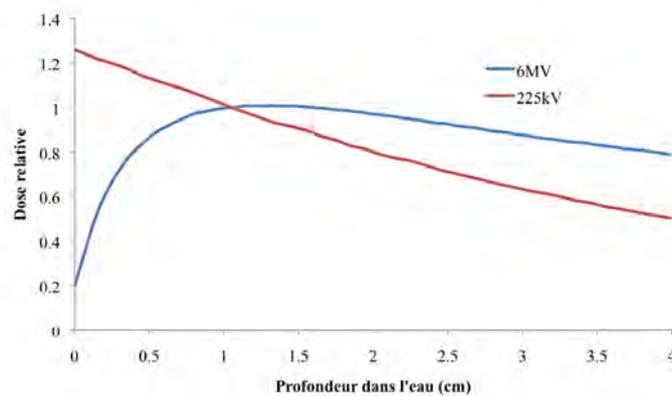


FIGURE 2.12 – Rendements en profondeur calculés dans l'eau pour un faisceau de 6MV et un faisceau de 225kV et normalisés par rapport à la valeur à 1cm de profondeur.

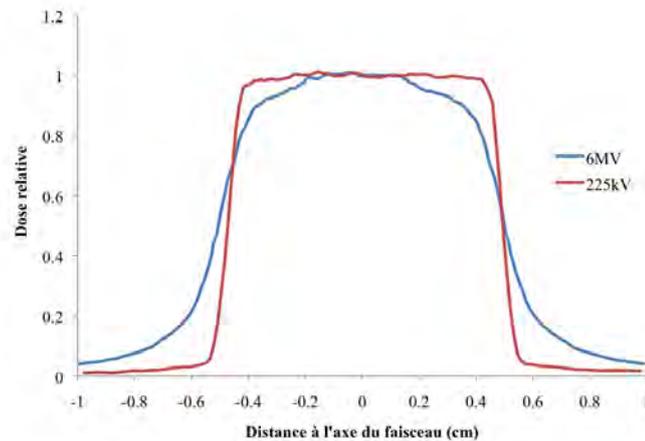


FIGURE 2.13 – Profils de dose pour un champ de 1cm à l’isocentre obtenus avec un accélérateur clinique à 6MV (Novalis, BrainLAB, Heimstetten, Allemagne) et avec le XRAD225Cx à 225kV. La pénombre mesurée à 6MV est de 2mm alors qu’elle est de 0.6mm à 225kV.

atteinte dès l’entrée dans le milieu, le dosimètre utilisé doit avoir une résolution en profondeur relativement élevée (figure 2.12).

D’autre part, les dimensions de la pénombre (zone relativement étroite sur les bords du champ où la dose est comprise entre 20 et 80% de la dose à l’axe) sont plus faibles qu’à haute énergie comme on peut le voir sur la figure 2.13. On passe de plusieurs mm pour les faisceaux cliniques à moins de 1mm pour les faisceaux précliniques de moyenne énergie. Le profil du champ est mesuré en faisant translater le dosimètre perpendiculairement à l’axe du faisceau selon un pas plus ou moins important selon la résolution spatiale du dosimètre et les dimensions du champ. Il faut donc que le volume sensible soit assez petit pour obtenir une résolution spatiale suffisante afin de déterminer les dimensions réelles du champ d’irradiation et notamment de la pénombre. A moyenne énergie la résolution spatiale du dosimètre utilisé doit être plus élevée qu’à haute énergie.

Néanmoins la figure 2.13 met aussi en évidence que l’on obtient un champ beaucoup plus homogène à moyenne énergie qu’à haute énergie à cause du parcours plus faible des particules secondaires qui induit un déficit moins important au niveau de l’équilibre électronique latéral. Ce phénomène autorise l’utilisation de faisceaux jusqu’à 1mm de diamètre alors qu’aux énergies cliniques le déficit d’équilibre électronique latéral interdit de descendre en dessous de 4mm.

2.4.2 Choix du dosimètre approprié pour les mesures relatives

Dosimètres

Films radiochromiques EBT3 Les films EBT3 sont constitués de trois couches (figure 2.14) : une couche "active" (30 microns d’épaisseur) insérée entre deux couches

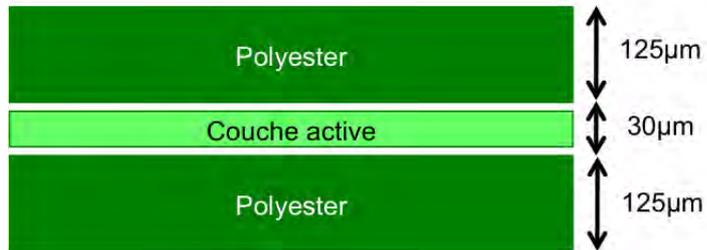


FIGURE 2.14 – Schéma d'un film EBT3.

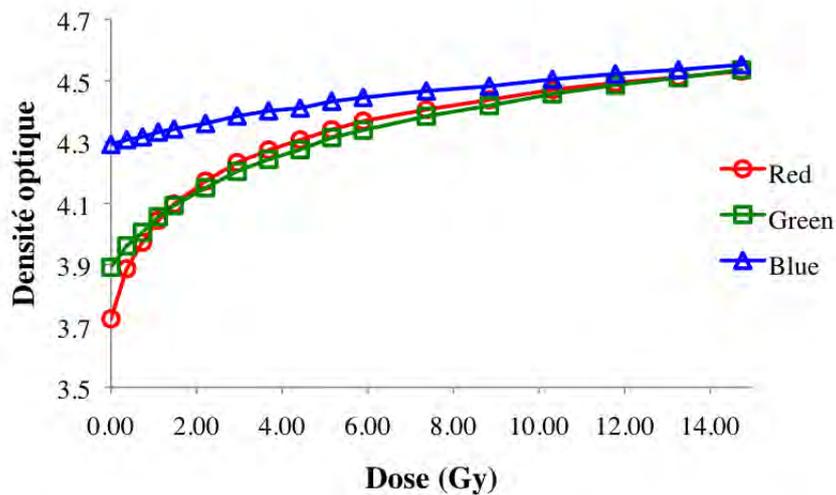


FIGURE 2.15 – Densité optique obtenue après numérisation en fonction de la dose délivrée aux films. 17 films ont été irradiés, de 0 à 14.7Gy. L'écart type des valeurs des pixels pour chaque point est de l'ordre de 2%.

de polyester (2x125 microns d'épaisseur) qui la protège. La couche "active" est composée d'un monomère qui se polymérise sous l'effet de l'irradiation. Cette polymérisation provoque un noircissement du film qui est proportionnel à la dose absorbée.

Les films EBT3 nécessitent d'être calibrés pour être utilisés que ce soit en relatif ou en absolu car leur réponse n'est pas linéaire avec la dose absorbée. La procédure de calibration consiste à délivrer des doses connues à une série de films. Dans ce but, 17 films ont été irradiés dans le champ de 10x10cm² à des doses allant de 0 à 14,7 Gy. Ces films ont été placés à 1cm de profondeur dans une cuve d'eau assurant des conditions de diffusion totale afin de satisfaire les exigences du TG61 à partir duquel est calculée la dose délivrée. La procédure d'analyse est la même pour toutes les mesures effectuées avec des films EBT3. 24h après irradiation, les films sont numérisés à l'aide d'un scanner Epson V700 (Epson America Inc., Long Beach, Californie, USA) en format Tiff 48bit couleur (16 bit par canal), en mode monochrome. Les films doivent toujours être numérisés avec la même orientation (paysage ou portrait) à cause de leur structure fibreuse qui implique une modification de la densité optique mesurée selon leur orientation au moment du scan. De plus, le scanner a une réponse spatialement non uniforme, la réponse de ce dernier peut être biaisé sur les bords du lit du scan. Néanmoins ces effets sont négligés car les films numérisés dans le cadre de ce travail sont toujours très petits par rapport à la taille du scanner et toujours positionnés au centre du plateau. La taille des pixels a été définie à 0,2mm pour les champs au delà de 5mm de diamètre, à 0,127mm pour les champs entre 0,5 et 0,25mm et à 0,1mm pour les champs inférieurs à 0,25mm de diamètre. Cela conduit à un écart-type des valeurs des pixels de l'ordre de 2% en fixant les diamètres des ROI (région d'intérêt) dans les images à 30% des dimensions du champ homogène. La densité optique est convertie en valeur de dose absorbée (Gy) en se basant sur la méthode "trois canaux" [78, 79, 80] : une courbe de calibration est acquise pour chaque canal rouge, vert et bleu (RGB). Pour chacun de ces canaux, la densité optique scannée est convertie en dose absorbée (Figure 2.15). Ensuite, à partir de la méthode des moindres carrés est déterminée la valeur de la dose absorbée pour laquelle l'écart entre les valeurs de dose obtenues pour chaque canal est le plus faible. Cette méthode permet de s'affranchir au maximum des composantes non dépendantes de l'exposition et qui impactent la densité optique lue (par exemple la variation de l'épaisseur de la couche active dans le film ou la non-homogénéité du scanner). Un plugin a été codé dans ImageJ afin d'automatiser la conversion en dose absolue. La méthode d'analyse des films EBT3 est résumée sur la figure 2.16. L'incertitude liée à la mesure avec les films EBT3 est de l'ordre de 3,9% (3.3% due à la conversion en dose absorbée auxquels s'ajoute l'écart-type des mesures typiquement de l'ordre de 2% pour les paramètres de numérisation utilisés).

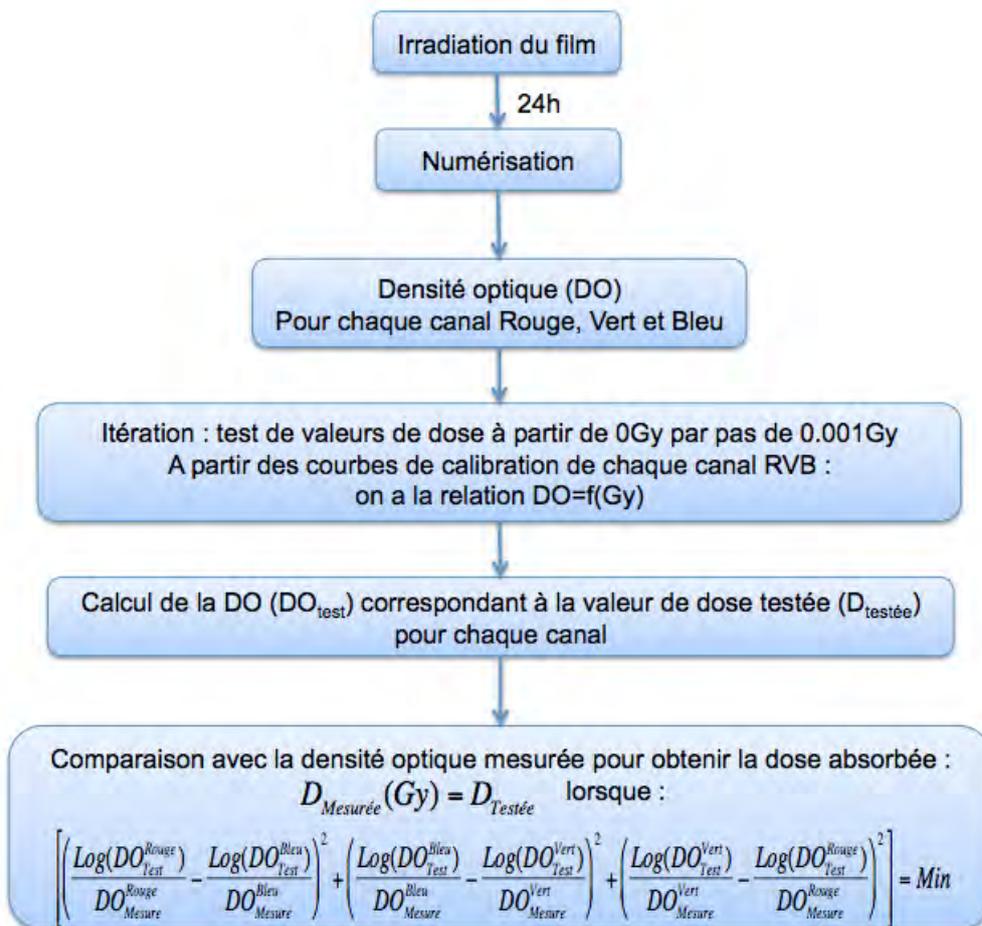


FIGURE 2.16 – Procédure d'analyse des films EBT3.

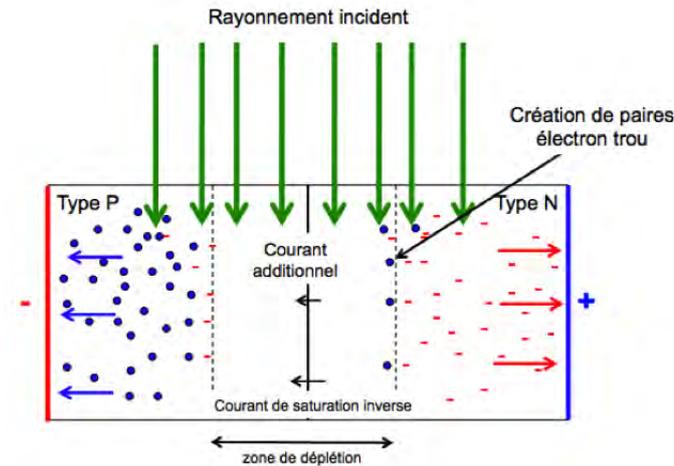


FIGURE 2.17 – Principe du fonctionnement d’une diode.

Diode La diode entre dans la catégorie des dosimètres semi-conducteur. Le seul matériau semi-conducteur à température ambiante étant le silicium, les diodes sont réalisées en silicium. Une diode est en fait une jonction PN (région P : trous majoritaires donc chargée positivement, région N : électrons majoritaires donc chargée négativement) aux bornes de laquelle on applique une polarisation. L’interaction du faisceau de rayonnement avec le cristal de silicium provoque la création de paires électron-trou par collision au niveau de la jonction PN (Figure 2.17). Ceci implique une augmentation du nombre de porteurs minoritaires pouvant traverser la jonction. Il y a création d’un courant électrique additionnel qui est fonction du nombre de particules chargées libérées par l’irradiation. Mesurer ce courant permet donc de déduire la dose absorbée. Ces dosimètres sont très pratiques pour la dosimétrie in vivo notamment du fait de leur petite taille et qu’il n’y a pas de tension externe. Leur principal inconvénient est que leur sensibilité diminue en fonction de la dose accumulée et leur dépendance en énergie [75]. De plus un tel dosimètre nécessite d’être câblé à un électromètre pour une lecture directe de la dose. Néanmoins, ces dosimètres présentent des volumes sensibles de très faibles dimensions ce qui permet des mesures précises dans les petits faisceaux.

Chambre d’ionisation La chambre d’ionisation est un détecteur à gaz (figure 2.18). Un tel détecteur comprend une enceinte qui contient du gaz et deux électrodes entre lesquelles on applique une différence de potentiel. Lorsqu’un rayonnement traverse le gaz celui-ci est ionisé. Il y a création de paires d’ions : un électron et un atome ionisé positif. Si l’on applique une tension continue entre les deux électrodes, les ions positifs sont attirés par la cathode et les électrons par l’anode. Il en résulte un courant d’ionisation dont l’intensité est proportionnelle au nombre total de paires d’ions créées. Le but de la chambre d’ionisation est donc de re-

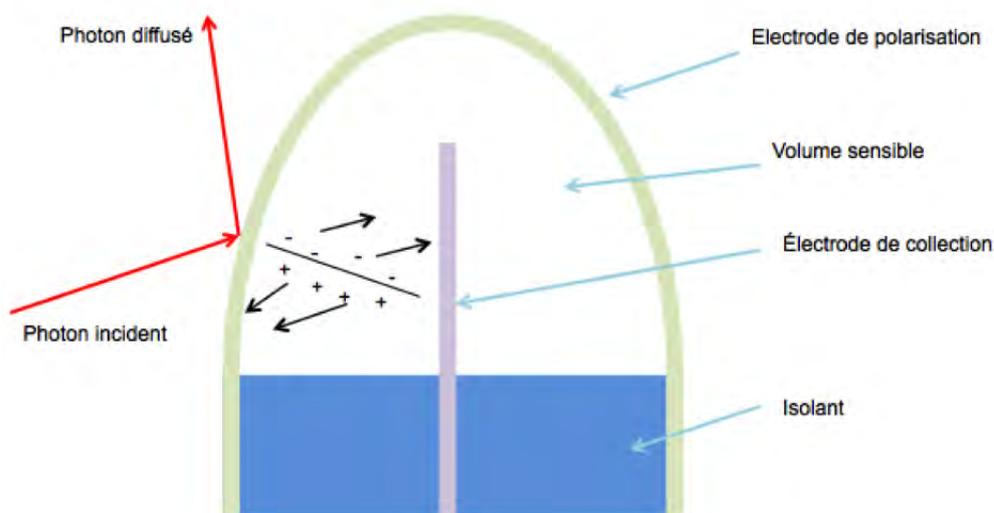


FIGURE 2.18 – Principe du fonctionnement d'une chambre d'ionisation.

cueillir sous l'effet du champ électrique entre les deux électrodes (l'électrode de collection et l'électrode de polarisation) les électrons créés par les interactions du rayonnement dans le volume sensible. On mesure alors une charge en Coulombs qui correspond en principe au nombre total de charges produites par les ionisations et qui permet finalement de déduire la dose absorbée dans le milieu. Les deux principaux types de chambres sont les chambres d'ionisation cylindriques (en forme de crayon) et les chambres d'ionisation plates à faces parallèles. Les chambres plates présentent l'avantage d'avoir une meilleure résolution spatiale en profondeur pour les mesures de rendements par exemple. Néanmoins, l'impact de la structure de la chambre (câble, manche et parois qui induisent diffusé et courants de fuite) est plus important, c'est pourquoi on leur préfère souvent des chambres cylindriques pour les mesures dans les faisceaux de photons de haute énergie (de l'ordre du MV) et lorsque l'on ne cherche pas à atteindre une grande précision en profondeur. La réponse des chambres d'ionisation est peu dépendante du débit de dose. De plus elles permettent une lecture directe de la dose. Cependant, elles nécessitent un câble de connexion relié à l'électromètre et de nombreux facteurs de corrections doivent être déterminés et appliqués à la mesure.

Matériel et méthodes

Dans un premier temps, plusieurs dosimètres ont été testés afin de déterminer lequel était le plus approprié pour les mesures relatives dans le XRAD225Cx. Quatre dosimètres ont été utilisés (figure 2.19) :

- Des films dosimétriques Gafchromic[®] EBT3 (International Specialty Products, Wayne, NJ, USA)



FIGURE 2.19 – De gauche à droite : chambre PinPoint 31014, diode SFD, chambre plate PTW 23342 et films EBT3

- Une diode SFD IBA
- Une chambre d'ionisation plate PTW 23342
- Une chambre d'ionisation cylindrique PTW PinPoint 31014 .

Les caractéristiques de chaque dosimètre sont présentées dans le tableau 2.6.

TABLE 2.6 – Caractéristiques des différents dosimètres

dosimètre	type de dosimétrie	dimensions du volume sensible	étanche
EBT3	2D	épaisseur couche active = 30 microns	oui
Diode SFD	Ponctuelle	rayon = 0,3mm ; épaisseur = 0,06mm	oui
PTW 23342	Ponctuelle	rayon = 1,5mm ; épaisseur = 1mm	non
PinPoint 31014	Ponctuelle	rayon = 1mm ; longueur = 5mm	oui

Plusieurs séries de mesures de FOC (Facteur d'Ouverture du Collimateur) ont été réalisées afin de comparer la réponse de chacun. Le FOC est le rapport entre le débit de dose mesuré dans un champ d'irradiation donné et le débit de dose mesuré dans le champ de référence. Le champ de référence dans ce travail est le champ $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Les mesures ont été réalisées à 1cm de profondeur dans l'eau ou le RW3 (matériau solide équivalent eau, PTW, Freiburg, Allemagne) selon l'étanchéité du dosimètre. Le FOC est une des mesures relatives les plus critiques par rapport à la petite taille des faisceaux et qui mettra immédiatement en évidence la non-adéquation d'un dosimètre pour la mesure de la dose dans les petits champs.

Résultats et discussion

Les FOC mesurés avec les différents dosimètres sont en accord (5%) pour les champs de diamètre supérieur à 5mm. A partir de 5mm de diamètre, la valeur obtenue avec la chambre plate PTW 23342 est sous-estimée. Théoriquement le volume sensible de cette chambre permet la mesure dans un champ de 5mm de diamètre étant donné que le diamètre de son volume sensible est de 3mm. Néanmoins, l'alignement de la chambre dans le champ doit être parfait ce qui est difficilement réalisable en pratique dans un champ si petit dans l'enceinte du XRAD225Cx. Dans le champ de 2,5mm de diamètre, les dimensions du volume sensible de la chambre PinPoint soulèvent les mêmes difficultés et entraînent également une sous évaluation.

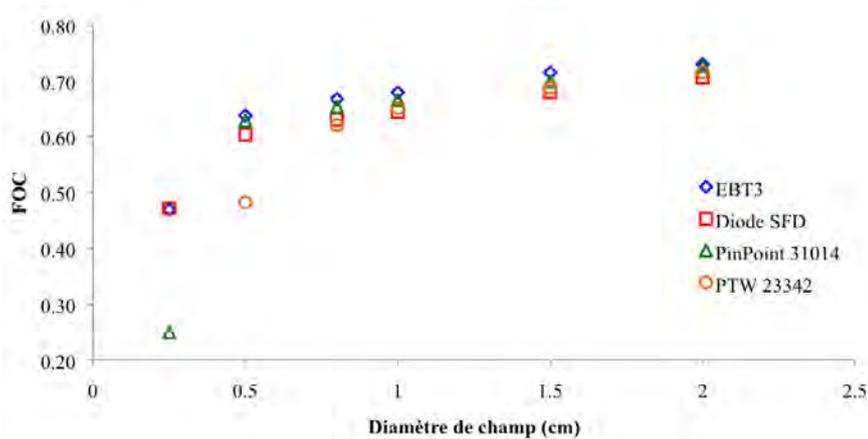


FIGURE 2.20 – FOC relatifs aux valeurs obtenues dans le champ 10×10^2 et mesurés avec différents dosimètres

tion de la dose absorbée, qu'elle soit utilisée perpendiculairement ou parallèlement à l'axe du faisceau. En définitif, parmi les dosimètres testés, seuls les EBT3 et la diode permettent de réaliser des mesures dans le champ de 2,5mm. Néanmoins, l'utilisation de la diode est relativement fastidieuse car sa réponse varie avec son exposition et demande donc de réacquiescer la valeur de référence entre chaque mesure. De plus sa réponse est connue pour varier avec l'énergie du faisceau ce qui pose problème pour les mesures relatives en profondeur. Le film EBT3 s'est finalement révélé être le dosimètre le plus approprié, notamment car sa réponse est indépendante de l'énergie [77, 81], il est équivalent à l'eau ($Z_{eff}^{EBT} = 6.84$ et $Z_{eff}^{eau} = 7.3$), il perturbera donc peu le milieu de mesure, il permet un alignement facile dans le champ (tout le champ est capturé) et une résolution spatiale submillimétrique peut être atteinte aussi bien en profondeur que latéralement. De plus il permet d'acquiescer une distribution de dose 2D. Cette étude a été présentée sous forme de communication affichée à l'occasion du congrès de l'ESTRO 2013 [82].

Certaines études ont présenté la possibilité d'utiliser d'autres dosimètres pour la mesure de la dose à moyenne énergie et dans les mini-faisceaux. Les détecteurs à scintillation plastique semblent particulièrement adaptés à la mesure de la dose dans les mini-faisceaux [83, 84]. Ils se présentent sous la forme d'un scintillateur plastique de 1mm de diamètre pour 5mm de long auquel est relié une fibre optique qui conduit le signal jusqu'à des photomultiplicateurs qui vont convertir les photons lumineux issus de la scintillation en signal électrique. Ces dosimètres présentent l'avantage de peu perturber le milieu de mesure grâce à leur bonne équivalence à l'eau. Néanmoins, à moyenne énergie entre 80 et 150keV, il a été montré qu'ils sous-estiment la dose déposée dans le milieu et qu'il est nécessaire de corriger leur réponse [85].

La dosimétrie 3D par gel [86] a également été largement testée par l'équipe de

Duke University (Durham, North Carolina, USA) autant pour une utilisation clinique [87] que préclinique [63]. Le gel est enfermé dans un contenant transparent et se polymérise sous l'effet de l'irradiation en suivant le même principe que les films radiochromiques. Le gel non irradié reste transparent. Le gel étudié dans le cas préclinique est le gel PRESAGE (polyuréthane dopé avec des colorants). Le gel est scanné avec un scanner optique analogue à un scanner RX sauf que la source RX est remplacée par une source de lumière visible (laser). Le gel polymère enfermé dans un contenant transparent est immergé dans une cuve d'eau pour minimiser la réfraction à la surface du cylindre. La particularité du gel PRESAGE est d'être solide et donc de ne pas nécessiter de contenant ce qui minimise les biais dus à la réfraction sur les parois du contenant. Un laser traverse le cylindre et l'intensité du faisceau laser transmis est mesurée par une photodiode. Le cylindre tourne légèrement entre chaque projection afin d'obtenir une image 360° autour du cylindre. La carte 3D des coefficients d'atténuation optique est ainsi obtenue avec une résolution spatiale pouvant aller jusqu'à 0.2mm. Ce type de dosimètre est le seul permettant de mesurer directement une distribution de dose 3D. Néanmoins il est nécessaire d'avoir à disposition un scanner optique spécifique pour son analyse. De plus il est difficile d'obtenir des données précises près de la surface jusqu'à 4 à 8mm de profondeur (réfraction lors du scan et difficulté pour obtenir une surface bien régulière lors de la préparation du dosimètre) [63].

2.4.3 Equivalence eau du RW3

Matériel et méthodes

Les mesures dans l'eau sont problématiques avec le XRAD225Cx d'une part car utiliser de l'eau à l'intérieur du XRAD225Cx peut potentiellement l'endommager et d'autre part aligner nos dosimètres dans la cuve d'eau - lorsqu'ils sont étanches - est difficilement réalisable avec précision, les lasers de positionnement étant déviés par l'eau. L'utilisation de plaques solides composées d'un matériau équivalent à l'eau, le RW3, a donc été privilégiée. Elles nécessitent cependant des inserts adaptés à chaque détecteur sauf pour les films qui sont assez plats (0.3mm d'épaisseur) pour être intercalés entre les plaques. De plus ces plaques, adaptées à la clinique, ont été conçues pour être équivalentes à l'eau à des énergies de l'ordre du MV. Pour les moyennes énergies, il a été montré que l'équivalence eau de ce type de matériau n'était pas forcément assurée [88] du fait de l'impact plus important de l'effet photoélectrique. Cet effet est très dépendant de la composition élémentaire du milieu traversé. L'équivalence eau du RW3 pour notre faisceau (225kV) a donc été étudiée [89]. Pour cela, des rendements mesurés dans le RW3 et dans l'eau à l'aide de films EBT3, seul détecteur à disposition utilisable dans les deux milieux, ont été comparés (figure 2.21).

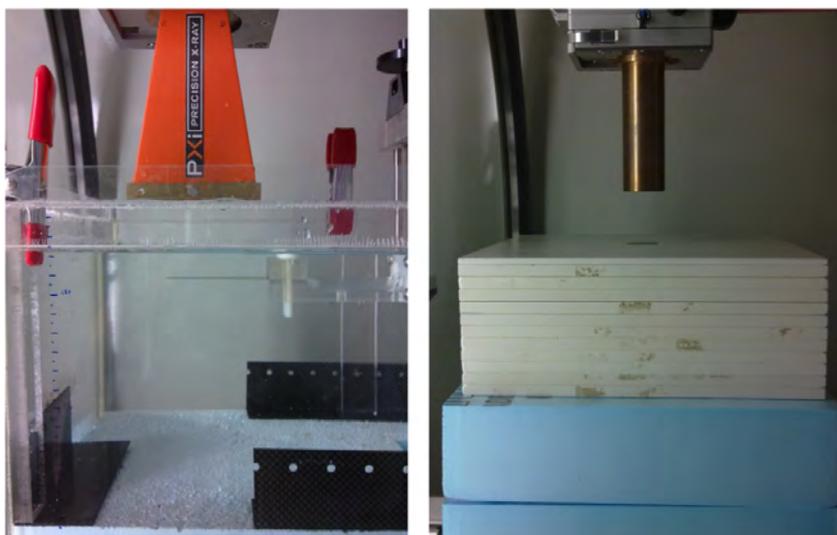


FIGURE 2.21 – A gauche, mesure dans l’eau avec un film EBT3 positionné dans la cuve d’eau. Un tiers de la cuve est rempli de polystyrène pour diminuer son poids car la cuve est posée sur le panneau de détection (protégé par un écran plombé) qui supporte un poids maximum d’environ 20kg. A droite la mesure réalisée avec les plaques de RW3.

Résultats et discussion

En relatif, les écarts maxima obtenus entre les mesures dans l’eau et dans le RW3 sont de 4,7% et 4,4% respectivement pour les champs de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et 2cm de diamètre (figure 2.22). En moyenne les écarts sont de 2,5% et 1,7% dans chaque champ. En absolu (figure 2.23), ces écarts vont jusqu’à 7% à 5mm de profondeur avec le collimateur C_{10} et près de 5% à la surface et à 3cm de profondeur pour le collimateur C_2 . Par conséquent, le RW3 sera considéré comme équivalent eau pour notre faisceau pour les mesures relatives mais non équivalent eau pour les mesures absolues. C’est dans cette hypothèse que l’étalonnage des films a été réalisé dans l’eau et non dans le RW3.

2.4.4 Mesures relatives

Du fait des résultats obtenus dans les paragraphes précédents, toutes nos mesures relatives ont été effectuées avec des films radiochromiques EBT3 dans des plaques équivalente eau, RW3.

Matériel et méthodes

Nous avons réalisé les mesures suivantes :

- Les FOC mesurés en plaçant les films à l’isocentre à une profondeur de 1cm dans une pile de RW3 de $30 \times 11 \times 30 \text{ cm}^3$.

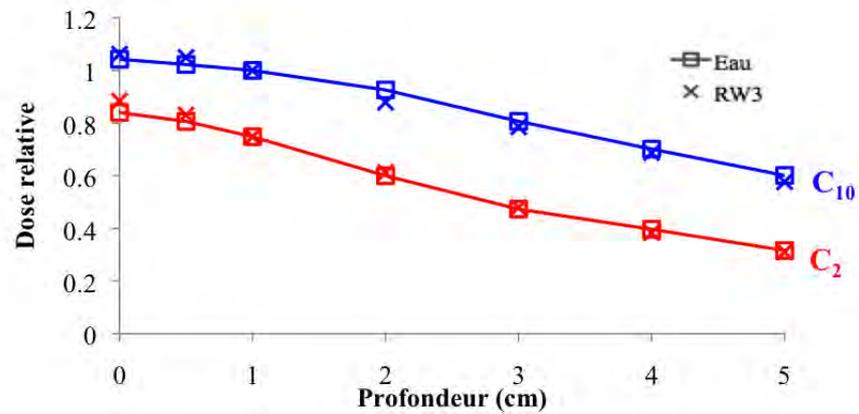


FIGURE 2.22 – Rendements mesurés avec des films EBT3 dans l’eau et le RW3 pour les champs de 10x10cm² et 2cm de diamètre, normalisés par rapport à la valeur à 1cm de profondeur et pondérés par les valeurs de FOC.

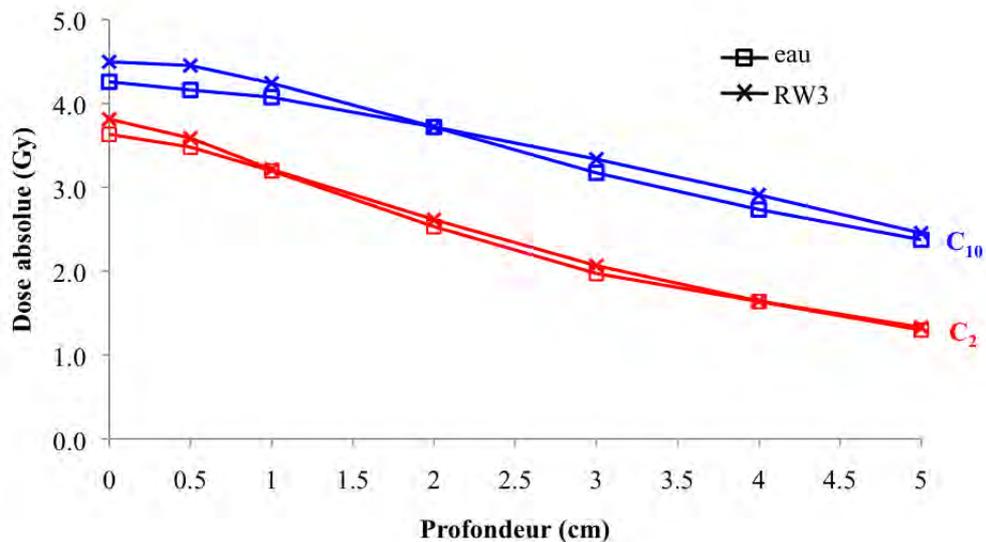


FIGURE 2.23 – Rendements en dose absolue mesurés dans l’eau et le RW3 pour les champs de 10x10cm² et 2cm de diamètre mesurés avec des films EBT3.

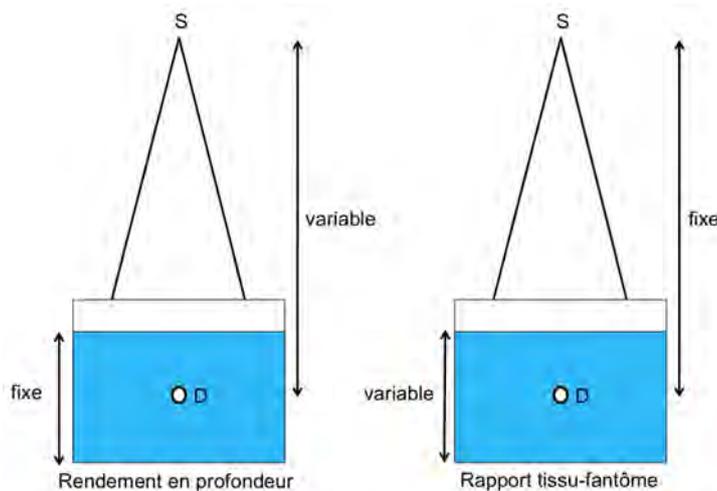


FIGURE 2.24 – Principe de la mesure du rendement en profondeur et du RTF. S = source ; D = détecteur ; en bleu = le niveau d'eau dans la cuve.

- Les profils de dose mesurés à la surface de la même pile de RW3 dans le sens anode-cathode. Cette orientation est la plus critique car potentiellement sensible à l'effet talon.
- Le rendement en profondeur mesuré dans une pile de RW3 de $30 \times 10 \times 30 \text{ cm}^3$ (figure 2.25). Il est le rapport de la dose mesurée à différentes profondeurs et de la dose mesurée à une profondeur de référence dans une cuve pour une distance source surface fixe (figure 2.24).
- Le RTF (rapport tissu fantôme) mesuré dans une pile de RW3 de $30 \times 30 \text{ cm}^2$ et de hauteur variable de 10 à 15 cm. Il est le rapport entre la dose mesurée dans une cuve à une profondeur donnée et la dose mesurée à une profondeur de référence pour une distance détecteur-source fixe (figure 2.24).

Les dimensions de la cuve de RW3 étaient de $30 \times 10 \times 30 \text{ cm}^3$ (Y est variable pour la mesure de RTF). La surface a été alignée à l'isocentre pour les mesures de rendement.

Résultats et discussion

Le tableau 2.7 présente les FOC mesurés à 1 cm de profondeur dans le RW3 à l'isocentre dans chaque champ avec les films EBT3. On constate une réduction de 17% du débit de dose dans le champ de 2 cm par rapport au champ de $10 \times 10 \text{ cm}^2$. On atteint 43% du débit de dose de référence dans le plus petit champ de 0,1 cm de diamètre. L'incertitude liée à la mesure dans ce champ est plus importante du fait de la résolution spatiale de numérisation plus élevée.

Les dimensions de chaque champ sont résumées dans le tableau 2.8 et les profils de dose sont présentés sur la figure 2.26. Les dimensions de la pénombre (20-80% de la dose à l'axe) associée à chaque champ est toujours inférieure à 1 mm. L'utilisa-



FIGURE 2.25 – Dispositif expérimental pour la mesure du rendement : les morceaux de film EBT3 sont intercalés entre des plaques de RW3. La surface des plaques est alignée à l'isocentre à l'aide des lasers de positionnement

TABLE 2.7 – FOC mesurés pour chaque champ par rapport au résultat obtenu dans le champ 10x10cm² (incertitude entre parenthèse)

Diamètre de champ (cm)	2	1,5	1	0,8	0,5	0,25	0,1
FOC	0,73 (1,7%)	0,72 (1,6%)	0,68 (2,0%)	0,67 (2,1%)	0,64 (2,0%)	0,47 (3,9%)	0,43 (7,5%)

tion des moyennes énergies permet donc de mettre les caractéristiques des champs d'irradiation à l'échelle de l'animal. On peut voir que le champ de 0,25 cm de diamètre présente une asymétrie. Cette asymétrie provient du fait que l'ouverture du collimateur est plus petite que la tâche focale et qu'il agit comme un collimateur "pinhole" [90, 91]. La distribution spatiale de l'intensité de la tâche focale va se répercuter sur la distribution de dose obtenue en sortie de collimateur. Cette fluence n'étant pas homogène, la distribution de dose résultante pour les petits champs ne l'est pas non plus. Ce phénomène a moins d'impact pour le plus petit champ, 0,1cm, étant donné que ses dimensions ne permettent d'obtenir qu'une distribution de dose quasi ponctuelle.

TABLE 2.8 – Tailles de champs mesurées : champ effectif (50-100%), champ homogène (90-100%) et pénombre (20-80%)

Collimateur	Champ effectif (mm) : 50-100%	Champ homogène (mm) : 90-100%	Pénombre (mm) : 20-80%
C _{10x10}	92,51	81,16	4,95
C ₂	19,25	18,39	0,58
C _{1,5}	14,87	14,01	0,60
C ₁	9,65	8,90	0,59
C _{0,8}	7,88	7,05	0,59
C _{0,5}	4,86	4,09	0,56
C _{0,25}	2,41	1,48	0,54
C _{0,1}	1,14	0,32	0,57

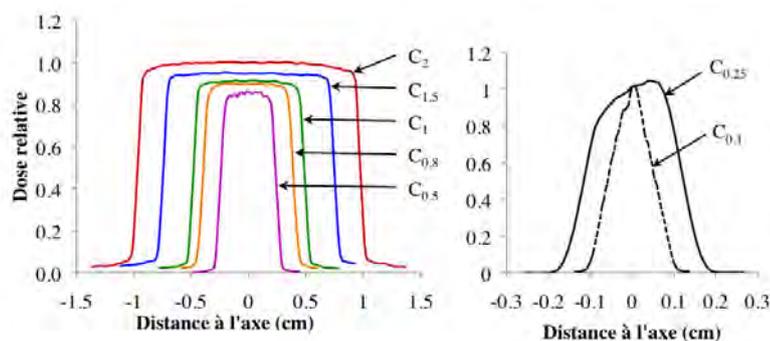


FIGURE 2.26 – Profils de dose mesurés à la surface d’un fantôme de RW3 à l’isocentre avec les films EBT3. Sur la figure de gauche les profils sont pondérés par rapport aux valeurs de FOC dans chaque champ pour un souci de lisibilité.

Les rendements en profondeur (figure 2.27) mettent en évidence que l’équilibre électronique est atteint dès la surface et donc que le maximum de dose se situe à l’entrée. A haute énergie on observe une région d’augmentation progressive de la dose jusqu’à atteindre un maximum qui peut se situer jusqu’à 3,5cm de profondeur dans l’eau. Les volumes cibles dans les patients se situent souvent à plusieurs cm de profondeur dans le corps. Chez le petit animal, la cible se situe au maximum à 2cm de profondeur et est souvent moins profonde (autour de 5mm). Finalement, l’utilisation des moyennes énergies supprime la région du build-up ce qui permet de mettre à l’échelle de l’animal la pénétration du faisceau et d’obtenir une atténuation du faisceau dans le corps de l’animal similaire à ce qui est observé en clinique dans le corps d’un patient.

Les RTF (figure 2.28) ont un intérêt particulier puisqu’ils sont utilisés pour estimer rapidement le débit de dose à l’isocentre lors des protocoles d’irradiation pré-cliniques dans le cadre de traitements isocentriques. On remarque que l’atténuation du faisceau augmente légèrement lorsque l’on passe d’un champ large de 10cm de côté aux petits champs de diamètre inférieur ou égal à 2cm. Pour les petits champs, le profil d’atténuation du faisceau varie peu d’un champ à l’autre. La diminution du RTF peut être assimilée à la diminution de la contribution du rayonnement diffusé sur la dose lorsque les dimensions du faisceau sont petites.

2.5 Performances mécaniques

La précision submillimétrique que l’on souhaite atteindre lors des irradiations précliniques ne peut l’être que si l’on réalise un contrôle et une correction rigoureuse des biais mécaniques.

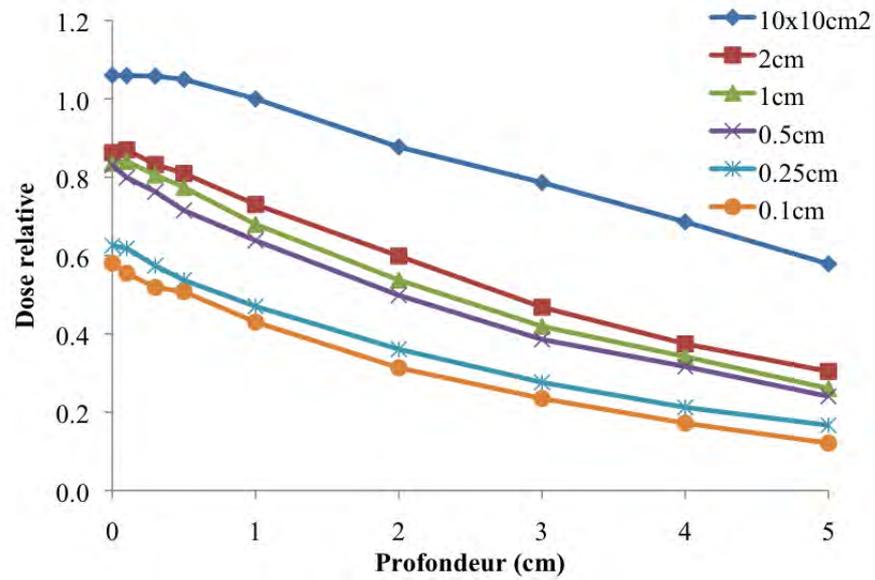


FIGURE 2.27 – Rendements en profondeur dans le RW3 mesurés avec des films EBT3. L'incertitude associée est de l'ordre de 2%.

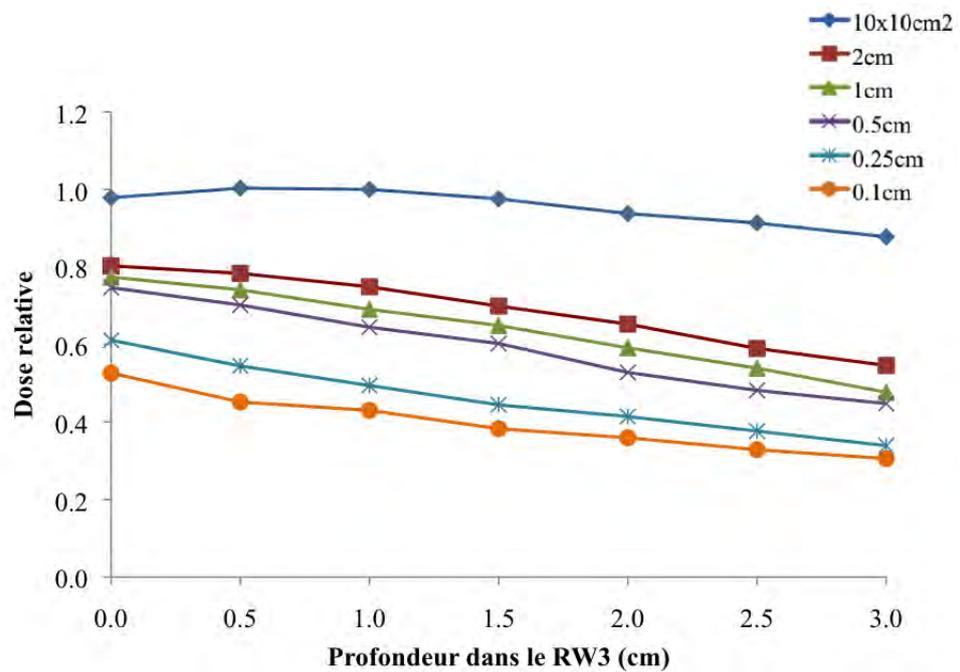


FIGURE 2.28 – Rapport tissu-fantôme dans le RW3 mesurés avec des films EBT3. L'incertitude associée est de l'ordre de 2%. Les mesures ont été normalisées par rapport à la valeur obtenue à 1cm de profondeur et pondérées par rapport aux valeurs de FOC

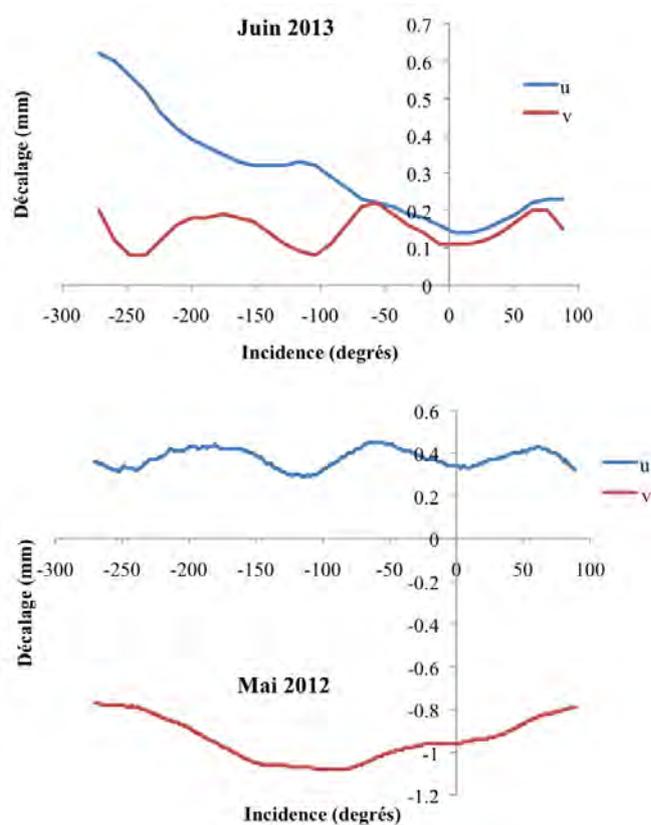


FIGURE 2.29 – Cartes de projections acquises en mai 2012 et juin 2013.

2.5.1 Carte de projections

Matériel et méthodes

La carte des projections est utilisée par le logiciel pilote pour corriger la reconstruction des images. Elle permet de corriger le décalage entre le centre de l'imageur et l'isocentre de traitement pour chaque incidence lors de la rotation du bras, la rotation étant en réalité légèrement imparfaite.

Pour cela une bille est placée à l'isocentre de traitement et imagée. Une carte des décalages longitudinaux et latéraux pour chaque projection angulaire est alors calculée. Si ces décalages ne sont pas corrigés ils peuvent introduire un flou lors de la reconstruction de l'image et biaiser la distribution de la dose lors du traitement.

Résultats et discussion

La figure 2.29 montre que l'on a des décalages compris entre 0 et 1mm entre le centre de l'imageur et l'isocentre de traitement. On observe également que ces décalages évoluent dans le temps et qu'il est donc nécessaire d'acquérir régulièrement des cartes de projections pour mettre à jour les corrections.

2.5.2 Winston Lutz

Matériel et méthodes

Les tests Winston Lutz (WL) [92] permettent d'évaluer les décalages spatiaux entre l'isocentre de traitement et le centre du champ d'irradiation dus par exemple aux mouvements mécaniques parasites qui arrivent lors de la rotation de la tête d'irradiation. Pour un traitement isocentrique, ces décalages sont évalués pour chaque incidence angulaire lors de la rotation du bras. En pratique clinique, on fait face à ce même problème de mouvements mécaniques parasites lors de la rotation de la tête d'irradiation autour de son axe. En clinique ces décalages ne sont pas corrigés tant qu'ils se situent dans un domaine de tolérance qui est de 0.5mm pour la stéréotaxie (utilisation de faisceaux jusqu'à 4mm de diamètre) et de 1.5mm sinon. En pratique préclinique, même un décalage de 0.5mm n'est pas tolérable et doit être corrigé à cause des dimensions des faisceaux utilisés qui descendent jusqu'à 1mm de diamètre. Le XRAD225Cx possède la spécificité d'intégrer les cartes de corrections WL afin de compenser ces décalages par des déplacements du support motorisé de l'animal au moment de l'irradiation. Ces cartes de corrections sont acquises pour chaque collimateur. Des repères sont dessinés sur les collimateurs afin de les placer toujours selon la même orientation dans l'emplacement prévu à cet effet à la sortie de la tête d'irradiation. Une bille métallique est positionnée précisément à l'isocentre de traitement à l'aide de l'imageur. Ensuite cette bille est imagée avec le collimateur en place (Figure 2.30). Le logiciel du XRAD225Cx calcule alors automatique le décalage entre le centre de la bille et le centre du champ d'irradiation pour chaque incidence. On obtient une matrice avec un décalage en x, y, z pour chaque incidence. Pour le collimateur $C_{0,1}$, la bille étant trop grosse pour être imagée avec le collimateur en place, la carte de correction n'a donc pu être acquise. La tolérance après correction a été fixée à 0,1mm, la précision de positionnement du support animal étant de 82 μm d'après le constructeur.

Tout d'abord nous avons évalué la fiabilité de ces corrections en acquérant pour chaque collimateur une table de correction. Ensuite la bille a été de nouveau imagée en prenant en compte cette correction. Par la suite, nous avons évalué s'il était possible d'utiliser une carte de correction acquise pour un autre collimateur que celui effectivement utilisé et si une carte acquise à un temps t pour un collimateur donné pouvait être réutilisée ultérieurement avec ce même collimateur en place.

Résultats et discussion

La table 2.9 met en évidence l'impact de l'application de la correction WL. On constate que l'on obtient avant correction des décalages jusqu'à plus de 1mm (C_2 en y). Ces décalages sont réduits à moins de 0,1mm après correction. Nous

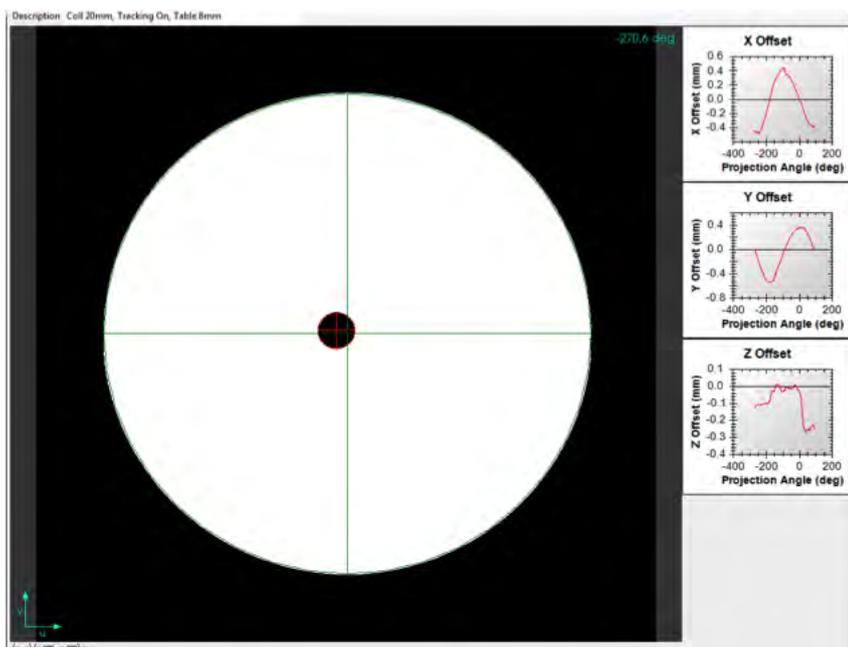


FIGURE 2.30 – Décalages entre le centre de la bille et le centre du champ calculés en x, y et z (courbes à droite) avec le collimateur C_2 en place

sommes donc bien conformes à nos tolérances. La figure 2.31 montre un exemple de correction des décalages le long de l'axe x pour toutes les incidences pour le collimateur $C_{0,25}$.

Le tableau 2.10 met en évidence le fait que l'on ne peut appliquer que la correction correspondant au collimateur utilisé. Les décalages induits par chacun des collimateurs étant différents, appliquer la table de correction acquise pour un autre collimateur peut même augmenter les décalages.

Le tableau 2.11 montre que si l'on applique la table de correction deux jours après son acquisition, les décalages obtenus sont de nouveau hors tolérance. L'ap-

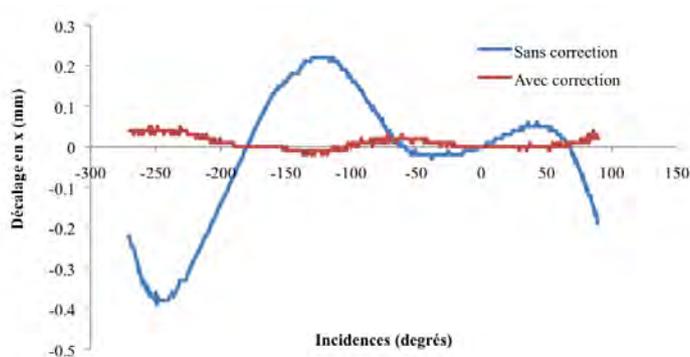


FIGURE 2.31 – Décalages selon x calculés pour le collimateur $C_{0,25}$ avant et après avoir appliqué la correction WL qui compense les décalages par des mouvements du support

TABLE 2.9 – Décalages maximum obtenus sur l'ensemble des incidences pour les coordonnées x, y et z et chaque collimateur avant et après avoir appliqué la carte de correction WL lors de l'acquisition de l'image de la bille.

Collimateur	Décalage max avant correction (mm)			Décalage max après correction (mm)		
	x	y	z	x	y	z
C ₂	-0,94	-1,01	-0,33	-0,06	0,05	-0,07
C _{1,5}	0,34	-0,45	-0,56	0,07	0,02	0,09
C ₁	-0,38	-0,49	-0,51	0,08	0,04	0,1
C _{0,8}	-0,24	-0,28	0,52	-0,01	0,02	0,06
C _{0,5}	0,32	-0,38	-0,79	-0,02	0,03	0,09
C _{0,25}	-0,39	-0,41	-0,24	0,05	0,04	0,09

TABLE 2.10 – Décalage (mm) maximum obtenus pour chaque collimateur en appliquant la table de correction acquise avec un collimateur donné. Toutes les acquisitions ont été effectuées le même jour.

Collimateur	Table de correction					
	C ₂	C _{1,5}	C ₁	C _{0,8}	C _{0,5}	C _{0,25}
C ₂	0,07	0,5	0,8	0,8	0,8	0,6
C _{1,5}	0,6	0,06	0,5	0,2	0,4	0,4
C ₁	0,9	0,5	0,1	0,4	0,3	0,6
C _{0,8}	0,8	0,3	0,5	0,07	0,3	0,4
C _{0,5}	0,8	0,7	0,4	0,6	0,07	0,9
C _{0,25}	> 1mm	> 1mm	> 1mm	0,5	> 1mm	0,09

TABLE 2.11 – Décalages (mm) maximum obtenus pour chaque collimateur en appliquant la table de correction le jour même de son acquisition et deux jours après.

Collimateur	Date après acquisition de la table de correction	
	J + 0	J + 2
C ₂	0,07	-0,21
C _{1,5}	0,06	0,18
C ₁	0,1	0,2
C _{0,8}	0,07	0,24
C _{0,5}	0,07	-0,39
C _{0,25}	0,09	0,11

plication de la carte acquise à J0 induit des erreurs de l'ordre de 0,2mm à J2. Par précaution il convient donc d'acquérir une nouvelle table de correction avant chaque session de traitement.

En conclusion, il est nécessaire de corriger les mouvements mécaniques parasites car des décalages entre le centre de traitement et le centre du champ d'irradiation jusqu'à plus de 1mm ont été constatés. Ces décalages sont intolérables étant donné les tailles de champ utilisées et la précision recherchée. Les tables de corrections WL qui permettent de compenser ces décalages doivent être acquises avant chaque irradiation avec le collimateur concerné et actualisées à chaque nouvelle séance d'irradiation avec ce même collimateur.

2.6 Qualité image

L'imageur embarqué dans le XRAD225Cx est un modèle Perkin Elmer XRD 0820 AN3 ES (Fremont, CA, USA). Il propose une matrice de 1024x1024 pixels pour une aire totale de 20x20cm². Le scintillateur est constitué de iodure de césium. La vitesse de capture peut atteindre 15 images par seconde. Lorsqu'il n'est pas utilisé, l'imageur est recouvert par une protection blindée. Les capacités de l'imageur embarqué dans le XRAD225Cx ont été évaluées dans l'étude de Clarkson *et al* [32] qui ont à cette occasion utilisé un fantôme spécialement dédié au contrôle qualité d'un scanner préclinique (Shelley Medical Imaging Technologies, London, Ontario, Canada). A Nantes, le choix a été fait d'adapter le plus possible les outils cliniques à notre disposition au petit animal.

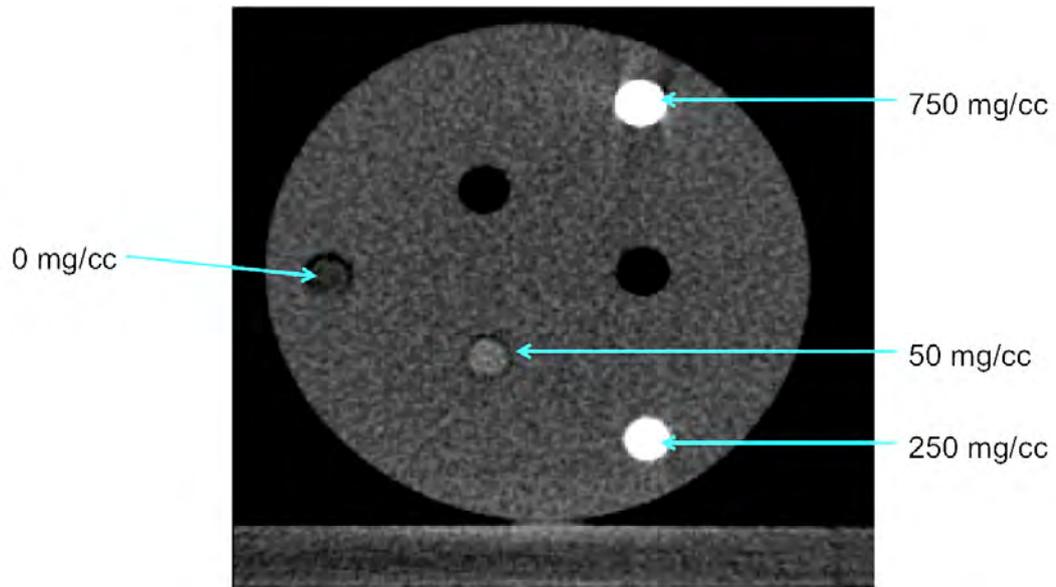


FIGURE 2.32 – Image CT du fantôme avec les inserts de concentrations en iode différentes

TABLE 2.12 – Caractéristiques des cylindres Gammex utilisés

Matériau	Densité massique (ρ)	Numéro atomique effectif (Z_{eff})
Solid Water	1,02	8,11
SB3 Cortical Bone	1,82	14,02
Os cortical (tige)	1,90	12,94

2.6.1 Linéarité, homogénéité, stabilité et étalonnage des HU

Matériel et méthodes

Dans un premier temps un test de linéarité a été effectué pour s'assurer que les valeurs d'unités Hounsfield obtenues avec l'imageur croissaient effectivement avec une densité de matériau croissante. Pour cela un fantôme spécialement conçu, composé de différents inserts contenant des concentrations différentes d'iode a été imagé (Figure 2.32).

Pour évaluer l'impact de l'atténuation du faisceau dans les matériaux sur l'image reconstruite, deux cylindres homogènes de 2,8cm de diamètre de CT Solid Water (RMI 451, Gammex-RMI, Middleton, WI, USA) et SB3 Cortical Bone (RMI 450, Gammex-RMI, Middleton, WI, USA) ont été imagés. De surcroît, une tige de 3mm d'épaisseur d'un matériau équivalent à l'os cortical a été imagée, correspondant un peu plus aux dimensions des sujets effectivement imagés dans l'irradiateur. Leur densité et leur numéro atomique respectifs sont présentés dans le tableau 2.12.

Pour s'assurer de la constance des HU obtenues avec l'imageur, un même insert (Solid Water) a été imagé plusieurs fois à plusieurs jours d'intervalle.

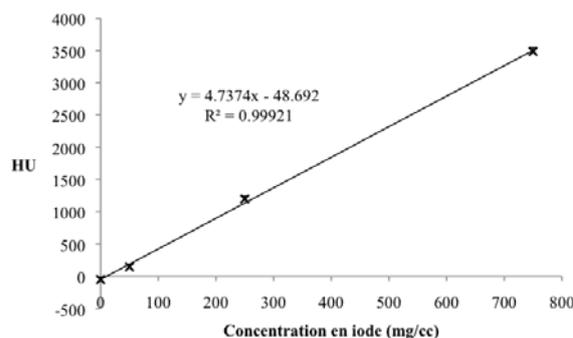


FIGURE 2.33 – HU en fonction de la concentration en iode. Le bruit obtenu pour la détermination des HU est compris entre 40 et 60 HU.

Enfin, pour générer la courbe d'étalonnage du scanner qui permet de passer des HU aux valeurs de densités, nous avons imagé plusieurs cylindres Gammex de densité connue.

Résultats et discussion

Le test de linéarité montre que l'imageur permet d'obtenir des unités Hounsfield croissantes linéairement avec la concentration croissante d'iode (Figure 2.33).

La figure 2.34 présente les profils obtenus à travers une coupe transverse de chaque objet scanné : le cylindre de Solid Water, le cylindre de SB3 Cortical Bone et la tige de matériau équivalent à l'os cortical. On remarque que l'on obtient un profil relativement bien homogène pour le cylindre de Solid Water, avec une variation des HU inférieure à 80 HU, le bruit étant de l'ordre de 30 HU. Par contre pour le cylindre de SB3 Cortical Bone, on observe un sévère durcissement du faisceau qui induit une sous-estimation des valeurs de HU au centre du cylindre au moment de la reconstruction tomographique. La variation des HU dans ce cas est de l'ordre de 2500 HU. Néanmoins, une telle épaisseur d'os n'est jamais rencontrée dans un petit animal. C'est pourquoi une tige d'équivalent os plus fine a été scannée. Pour cette dernière on observe un durcissement beaucoup moins important, la variation est réduite à 400 HU. Dans les faits, l'épaisseur d'un os de souris est de l'ordre du mm.

Le tableau 2.13 montre que l'on obtient une stabilité satisfaisante de la réponse de l'imageur. L'écart type entre les HU moyens obtenus est d'approximativement 5 HU avec un écart maximum de 11 HU, ce qui est raisonnable étant donné le bruit qui est de l'ordre de 25-30 HU.

La figure 2.35 présente la courbe d'étalonnage obtenue en imageant les cylindres de densités connues. On observe une augmentation rapide des valeurs de HU avec la densité pour des densités supérieures à $1,1\text{g/cm}^3$. Pour la plus forte densité, $1,92\text{g/cm}^3$ on obtient une valeur de 2900HU.

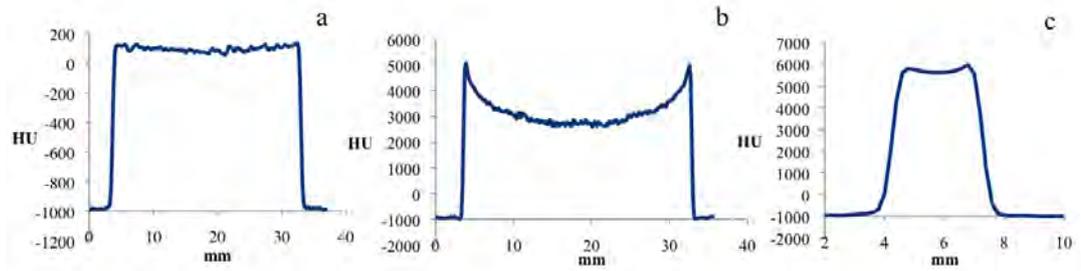


FIGURE 2.34 – Profil à travers une coupe transverse pour le cylindre de Solid Water (a), de SB3 Cortical Bone (b) et pour la tige de matériau équivalent os (c).

TABLE 2.13 – Valeurs moyennes des HU obtenues pour une ROI constante et pour les images CT d'un cylindre de Solid Water acquises à différentes dates

Date	HU moyen	Bruit
13/07/2012	91,7	22,7
19/07/2012	87,1	24,4
20/07/2012	86,1	24,3
02/08/2012	94,9	27,0
22/10/2012	96,8	20,6

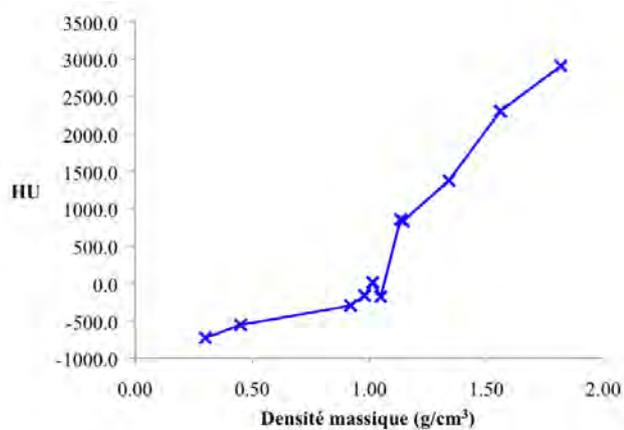


FIGURE 2.35 – Courbe d'étalonnage du scanner CBCT acquises à partir des cylindres Gammex de densités connues.

2.7 Conclusion générale

La mise en service du XRAD225Cx a été assurée autant d'un point de vue dosimétrique que d'un point de vue des performances mécaniques et d'imagerie. Il a été mis en évidence que cette machine a les capacités de délivrer des traitements précliniques de manière analogue aux accélérateurs cliniques. Néanmoins, la mise à l'échelle des traitements à la taille de l'animal implique la nécessité d'adapter et même d'augmenter les performances de la machine par rapport à la pratique clinique. Des contrôles réguliers ont été mis en place, avec une vérification annuelle de l'indice de qualité. Le débit de référence est quant à lui vérifié juste avant chaque irradiation. Jusqu'à présent des décalages de moins de 2% ont toujours été constatés par rapport à la mesure de référence réalisée lors de la mise en service, ce qui dénote une bonne stabilité dosimétrique du système. La détermination de la dose absorbée telle que proposée par le logiciel de planification du XRAD225Cx n'est pas satisfaisante car elle induit un certain nombre d'approximations importantes. Tout d'abord le débit de dose est déterminé à partir de l'estimation de la profondeur moyenne le long de l'axe des faisceaux. En arthrothérapie, cette profondeur peut varier de manière importante selon la localisation de la tumeur. Ensuite, la dose absorbée à cette profondeur est interpolée linéairement par rapport à des mesures réalisées dans des volumes larges (30cm de côté) alors que les animaux irradiés font autour de 2-3 cm de large. Nous avons eu l'occasion de démontrer dans une précédente étude que cette différence peut introduire à moyenne énergie des biais significatifs entre dose estimée et dose délivrée, de l'ordre de 10% [93]. De plus la prise en compte des tissus traversés est imparfaite puisque le logiciel prend seulement en compte le type de tissu ciblé mais pas les hétérogénéités qui sont éventuellement traversées par le faisceau et qui modifient son atténuation. Enfin, ce logiciel permet d'estimer seulement la dose en un point de la cible alors qu'il est intéressant d'obtenir une distribution de dose dans l'animal dans son ensemble afin d'estimer également la dose délivrée aux tissus non ciblés. L'irradiation de ces tissus peut introduire des effets biologiques néfastes qui peuvent éventuellement masquer ou biaiser l'effet recherché. Connaissant les limites intrinsèques du système de planification, et notamment l'impossibilité de calculer la distribution de dose tridimensionnelle dans les animaux irradiés, il a été décidé de mettre en œuvre une plateforme de calcul basée sur des simulations Monte Carlo.



3

Modélisation Monte Carlo du XRAD225Cx

Sommaire

3.1	Introduction	92
3.2	GATE	92
3.2.1	Présentation générale	92
3.2.2	GATE pour la radiothérapie	93
3.3	Modèle du XRAD225Cx	94
3.3.1	Sources de photons	94
3.3.2	Suivi des particules	97
3.3.3	Gestion des volumes	97
3.3.4	Durée des simulations	98
3.3.5	Passage en dose absolue	99
3.4	Validation du modèle GATE	99
3.4.1	Matériels et méthodes	100
3.4.2	Résultats et discussion	103
3.4.3	Conclusion	107
3.5	Comparaison avec EGS	110
3.5.1	Le modèle EGS	110
3.5.2	Comparaison des résultats	111
3.6	Conclusion générale	115

3.1 Introduction

La caractérisation du XRAD225Cx a mis en évidence les problématiques liées à un tel système notamment d'un point de vue dosimétrique et a pointé la nécessité d'implémenter une méthode de calcul de dose fiable permettant de générer des distributions de dose tridimensionnelles. Dans ce domaine, les méthodes de référence sont les méthodes Monte Carlo. Nous avons choisi de modéliser le système à l'aide du code Monte Carlo GATE. Ce chapitre sera donc consacré à la validation de ce modèle à l'aide des mesures précédemment réalisées afin d'être capable par la suite de simuler des traitements précliniques et de générer des distributions de dose fiables dans l'animal. Dans un premier temps, nous commencerons par présenter le code GATE de manière générale avant de présenter plus en détails notre modèle du XRAD225Cx. Le modèle sera validé en milieu homogène en deux temps : dans un premier temps en comparant les résultats des simulations avec des mesures réalisées avec un faisceau statique et dans un second temps en comparant simulation et mesures réalisées avec des faisceaux dynamiques pour une balistique d'irradiation comparable à un traitement préclinique classique. Enfin les résultats de nos simulations sous GATE seront comparés aux résultats obtenus avec EGSnrc (en collaboration avec l'équipe de MAASTRO Clinic à Maastricht) en utilisant la même source et la même géométrie d'irradiation, EGSnrc étant considéré comme la référence pour les calculs Monte Carlo en radiothérapie externe.

3.2 GATE

3.2.1 Présentation générale

GATE (Geant4 Application for Tomography Emission) a été créé à l'origine pour modéliser des systèmes de scintigraphie en médecine nucléaire (TEP et TEMP). Le but de ce code était de permettre à un utilisateur non familiarisé à la programmation de modéliser des systèmes complexes. Plusieurs codes de simulation Monte Carlo dédiés à la physique des particules existent tels que MCNP [94], EGS4 [95] et Geant4 [96]. Geant4 a été choisi comme base pour GATE car il est codé en C++ ce qui le rend plus modulaire que les autres codes Monte Carlo. La première version de GATE a été publiée en 2004 par Jan et al [97]. Une collaboration OpenGATE a été formée pour assurer le support et la maintenance du code ainsi que le partage des développements réalisés au sein de chaque équipe. GATE est décomposé en plusieurs "couches" (figure 3.1). Le cœur codé en C++ définit les principaux outils et caractéristiques de GATE. La couche supérieure dite d'application définit les classes C++ qui sont basées sur le cœur. Enfin la dernière couche, la couche "utilisateur", utilise un langage simplifié qui permet à l'utilisateur de simuler des

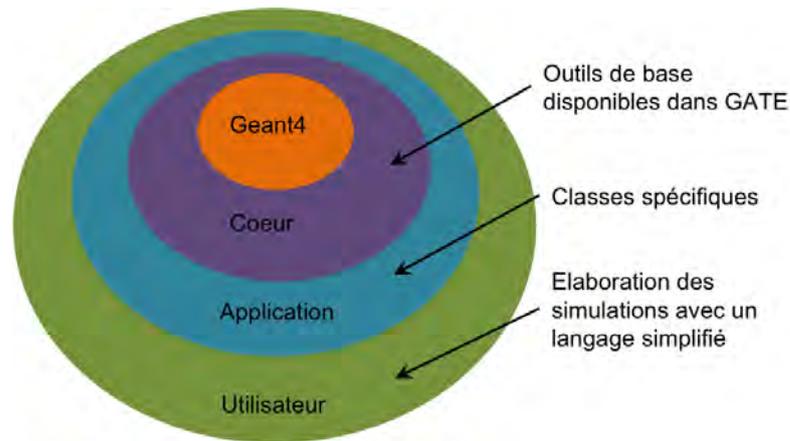


FIGURE 3.1 – Structure de GATE. (source : Jan et al [97])

systèmes sans pour autant connaître la programmation C++.

3.2.2 GATE pour la radiothérapie

Une version récente, publiée en 2010, étend les fonctionnalités de GATE à la simulation de systèmes de radiothérapie externe [98, 99]. Cette extension a été motivée par l'essor de l'association entre imagerie et radiothérapie. Dans ce sens, la principale évolution fut l'intégration des "actors". L'actor permet de stocker des informations à chaque step et aussi d'agir sur les particules. Plusieurs types d'actors ont été définis. Par exemple le "DoseActor" stocke l'énergie déposée dans un volume donné, le "KillActor" stoppe le suivi des particules qui atteignent un volume donné et le PhaseSpaceActor stocke les informations relatives aux particules qui traversent un volume donné. Le DoseActor permet d'obtenir des distributions 1D, 2D et 3D de dose absorbée et d'énergie déposée dans un volume avec l'incertitude statistique associée. Les voxels qui constituent la matrice de dose résultante sont couramment appelés des "dosels". Geant4 requiert la spécification de la position à laquelle l'énergie déposée le long du step doit être enregistrée. Les particules chargées déposant la majorité de leur énergie de manière continue le long de leur parcours, GATE permet d'enregistrer les dépôts d'énergie de manière aléatoire le long de chaque step. Etant donné qu'un step est systématiquement interrompu lors du passage d'un volume à un autre, ce type de dépôt est le plus adapté car un dépôt d'énergie défini à la fin ou au début de chaque step entraînerait des biais au niveau des interfaces entre volumes [98]. Un autre actor d'intérêt particulier est le PhaseSpaceActor qui stocke les informations relatives à chaque particule qui traverse le volume auquel il est associé : type, énergie, position, direction, Cet actor permet de générer des espaces de phase qui représentent un moyen d'optimiser les temps de calcul. Généré à la sortie de la tête d'irradiation à la suite de tout ce qui est indépendant de l'objet irradié, il permet par la suite de ne pas avoir à simuler pour

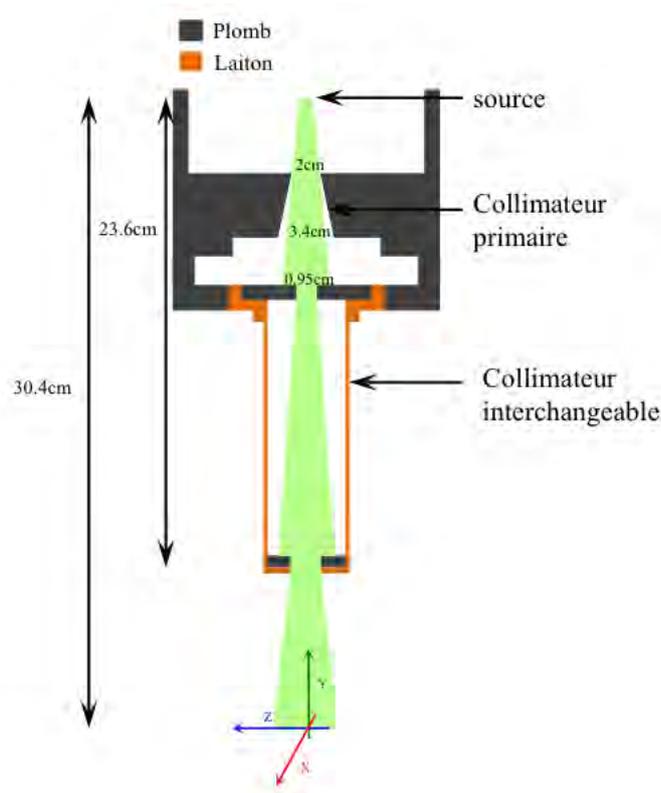


FIGURE 3.2 – Dessin schématique du modèle du XRAD225Cx

chaque calcul toute la partie indépendante de la cible et donc de gagner en temps de calcul. Aujourd'hui GATE est tout à fait adapté à la modélisation de systèmes de radiothérapie [99].

3.3 Modèle du XRAD225Cx

Le modèle Monte Carlo du XRAD225Cx a été réalisé sous GATE v6.2 (Geant4 9.6). Il est présenté sur les figures 3.2 et 3.3. L'environnement du tube RX, l'enceinte blindée, l'anneau rotatif, la présence du détecteur n'ont pas été modélisés car à moyenne énergie la contribution des particules diffusées issues de ces éléments est considérée comme négligeable.

3.3.1 Sources de photons

Pour limiter les temps de calcul, il a été choisi de simuler directement une source de photons au lieu de simuler le faisceau d'électrons et les interactions dans la cible en tungstène. La source de photons a été positionnée à la place du foyer physique de photons à l'intérieur du tube RX. GATE permet de modéliser des sources de photons multiénergétiques. Le spectre en énergie de la source de photons a été calculé à l'aide du logiciel SpekCalc [100, 57, 58] (figure 3.4) dédié à la génération

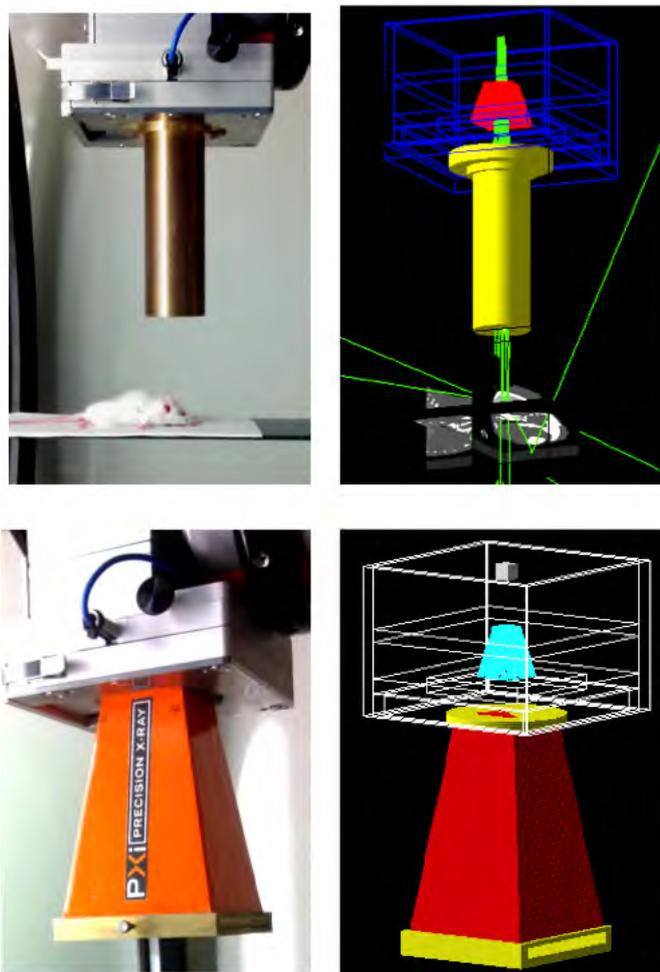


FIGURE 3.3 – En haut à gauche la photo d’une irradiation craniale de souris avec le collimateur $C_{0.8}$ en place. En haut à droite, la simulation de cette irradiation avec l’image CT de la souris insérée. En vert on peut voir la trajectoire de quelques photons simulés. L’image CT de la souris a été volontairement agrandie pour faciliter la visualisation. En bas à gauche, la photo du collimateur personnalisable en place et en bas à droite la modélisation de ce collimateur.

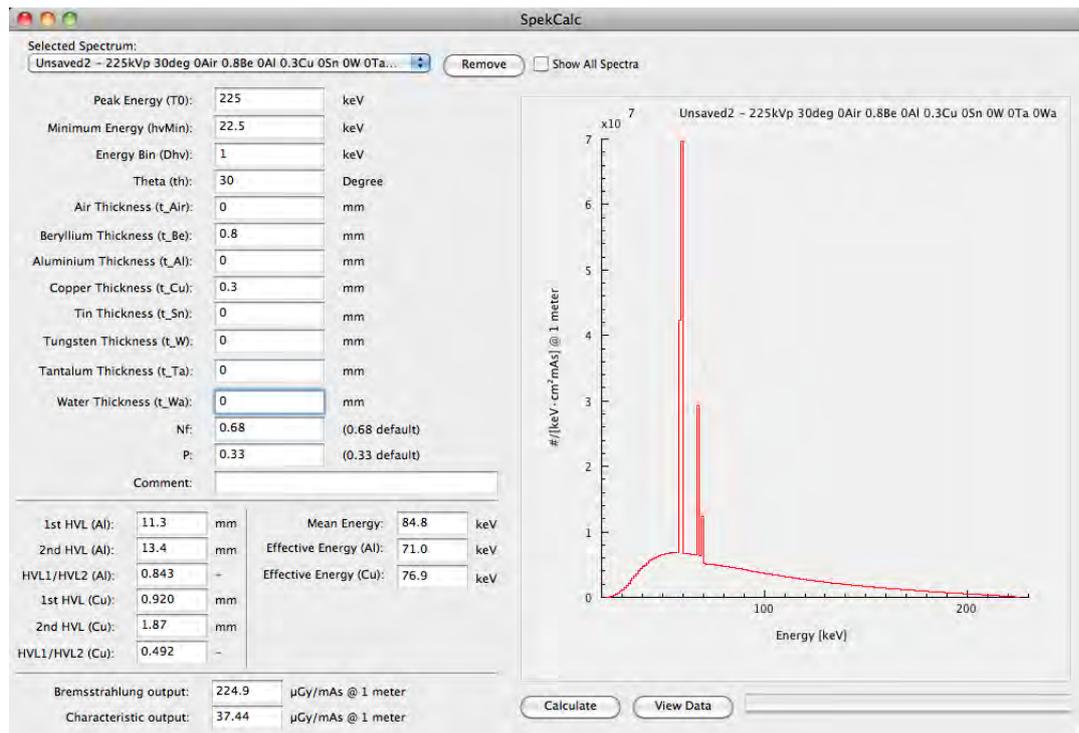


FIGURE 3.4 – Interface utilisateur pour calculer les spectres avec SpekCalc [100]. Les paramètres du faisceau du XRAD225Cx sont entrés et le spectre résultant affiché.

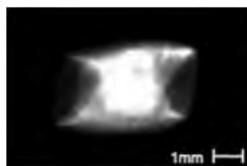


FIGURE 3.5 – Image de la tâche focale utilisée à la place de la source de photons pour générer une fluence de photons variable spatialement.

de spectres RX dans le domaine des moyennes énergies. Les paramètres suivants ont été appliqués : angle d'émission (théta) de 40° , filtration inhérente de 0,8mm de béryllium, filtration additionnelle de 0,3mm de cuivre, énergie maximale de 225keV et minimale de 22,5keV avec un pas de 1keV. Deux types de sources ont été modélisées à partir du spectre :

- une source uniforme : les particules sont émises de manière uniforme spatialement depuis un disque de 5mm de diamètre.
- une source non-uniforme : les particules sont émises avec une probabilité spatialement variable définie à partir de l'image de la tâche focale fournie par le constructeur du tube RX (Figure 3.5).

La possibilité d'intégrer dans GATE l'image du point focal pour générer des particules de manière non uniforme spatialement a été introduit dans le cadre de

TABLE 3.1 – Paramètres utilisés pour les simulations GATE.

Particule	Modèle	Validité	Processus	Cut en distance	
				Fantôme non voxélisé	Fantôme voxélisé (Image CT)
Gamma	Livermore	250eV à 1GeV	Photoélectrique Compton Rayleigh	1/50 de la taille du dosel	1/20 de la taille du dosel
Electron	Standard	1keV à 100TeV	Diffusion multiple Ionisation Bremsstrahlung	1/50 de la taille du dosel	1/20 de la taille du dosel

ce travail par l'équipe du laboratoire Creatis à Lyon (François Smekens sous la direction de David Sarrut). La source non uniforme a été utilisée seulement pour les deux plus petits champs, 2,5 et 1mm de diamètre, comme recommandé par Granton et al [90]. Pour les collimateurs dont la taille de l'ouverture est supérieure à la taille du point focal, l'impact de la distribution spatiale de ce dernier sur la distribution de dose est négligeable et utiliser la source uniforme est suffisant. Utiliser la source uniforme, non dépendante de la tâche focale du tube RX, offre la possibilité de transposer le modèle Monte Carlo à d'autres modèles de XRAD225Cx et même localement en cas de remplacement du tube RX et donc de le partager aussi plus facilement.

3.3.2 Suivi des particules

Divers modèles de suivi des particules sont proposés par Geant4. Le modèle Livermore a été choisi pour suivre les interactions de photons avec la matière (effet photoélectrique, diffusions Compton et Rayleigh). Ce modèle suit les particules d'énergie supérieure à 250eV. En dessous, la particule n'est plus suivie et un dépôt local d'énergie est considéré. Le modèle Standard a été préféré pour les interactions électroniques (ionisation, bremsstrahlung et diffusions), il permet de considérer un dépôt local d'énergie pour les particules d'énergie inférieure à 1keV. Dans la suite de ce travail, des cuts en distance correspondant à 1/50ème ou 1/20ème de la taille du dosel ont été appliqués aux photons et aux électrons lorsque les volumes associés sont continus ("G4Box" définie dans Geant4) ou voxélisés (insertion d'une image CT dans la simulation) (Tableau 3.1). Ces cuts, en dessous desquels les particules ne sont plus suivies, correspondent aux cuts recommandés dans la "physic list" mise à disposition par la collaboration OpenGate [101].

3.3.3 Gestion des volumes

Deux types de volumes peuvent être insérés dans GATE : les volumes mathématiques définis dans Geant4 (les G4Box) et les volumes voxélisés (par exemple les images CT). Les volumes mathématiques sont utilisées pour simuler des me-

sures dans des environnements relativement simples tels que des cuves d'eau. Les volumes voxélisés sont utilisés pour simuler des géométries complexes, comme un animal. Dans ce cas, il est possible de convertir les images CT des animaux de sorte qu'elles soient interprétables par GATE. Elles peuvent être converties par exemple en format Analyze (.hdr) ou MetaImage (.mhd). Cette conversion est facilement réalisée avec le logiciel ImageJ (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>). En sortie, les mêmes formats sont générés (hdr ou mhd). GATE considère ces volumes voxélisés comme l'accumulation d'une multitude de G4Box correspondant à la matrice des voxels de l'image. Utiliser les volumes non voxélisés lorsque c'est possible accélère les calculs car une seule G4Box est générée.

Pour les volumes voxélisés, il est nécessaire de renseigner à quel matériau (densité massique et composition élémentaire) correspond chaque voxel. Deux fichiers doivent être créés : le premier fait correspondre un matériau pour un intervalle de valeurs des voxels et le second définit la densité et la composition élémentaire pour chacun de ces matériaux. S'il s'agit d'une image CT pour laquelle le scanner a été calibré, GATE est capable de générer automatiquement ces deux fichiers à condition de définir l'intervalle en densité souhaité entre chaque matériau qui sera généré et de renseigner les données de la courbe de calibration du scanner : tables de correspondance (HU, densité) et (HU, matériau) obtenues à partir du scan de matériaux de densité et composition connue.

3.3.4 Durée des simulations

Les simulations ont été exécutées à l'aide du système GateLab [102, 103, 104] basé sur la grille européenne EGI (European Grid Infrastructure, <http://www.egi.eu>). Ce système permet de partitionner chaque simulation en plusieurs jobs lancés parallèlement sur plusieurs CPU (une dizaine à plusieurs centaines) simplement en soumettant la simulation mère à partir d'une page web (vip.creatis.insa-lyon.fr). La partition est réalisée automatiquement ainsi que le regroupement des résultats. Par exemple, en local (processeur 2,8GHz, Intel Core 2 Duo) sans partition, un calcul de rendement en profondeur avec $2 \cdot 10^9$ particules initiales durerait plus de 5 jours. En utilisant le GateLab ce temps de calcul est réduit à 2,5h. Notre but étant dans un premier temps d'atteindre un niveau maximum de précision, aucune optimisation particulière pour la gestion du suivi et des interactions des particules n'a été étudiée en regard des temps de calcul. Néanmoins des espaces de phases peuvent être générés en sortie de collimateur pour chaque collimateur. Une fois générés, l'utilisation des espaces de phases permet de réduire les temps de calcul en s'affranchissant du calcul systématique du parcours et des interactions des particules dans la tête d'irradiation sans pour autant nuire à la précision des calculs. Pour ce travail, les espaces de phase n'ont pas été utilisés car ils sont difficiles à gérer dans le GateLab. En effet,

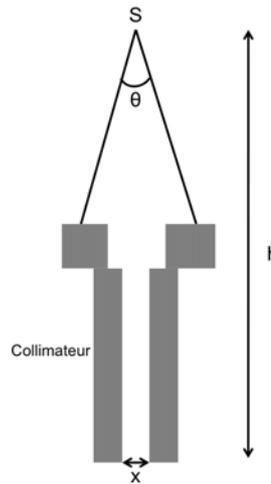


FIGURE 3.6 – Définition de l’angle d’émission θ : $\theta = 2 \times \arctan\left(\frac{x}{2h}\right)$.

il s’agit de gros volumes, allant jusqu’à plusieurs Go.

3.3.5 Passage en dose absolue

Un facteur de conversion $C = D_{calc}(f, 1cm)/D_{MC}(f, 1cm)$ a été calculé pour passer de la dose GATE en Gy/particule à la dose physique en Gy/min. D_{calc} correspond à la dose calculée à partir du protocole TG61 et D_{MC} correspond à la dose brute fournie par GATE pour un champ d’irradiation f à l’isocentre et à une profondeur de 1cm dans l’eau. En principe il est possible d’utiliser un facteur de conversion unique valable pour tous les collimateurs à condition que les paramètres liés à la source (type, position, forme, angle d’émission) restent invariants. Néanmoins, pour chaque collimateur, l’angle d’émission des photons a été optimisé pour limiter la génération de particules initiales à celles qui vont potentiellement contribuer à la fluence en sortie de collimateur. Le but est d’optimiser le rapport particules initiales/particules en sortie de collimateur afin de limiter le nombre de particules initiales (et donc le temps de calcul) nécessaires pour atteindre une incertitude statistique satisfaisante dans nos volumes cibles. Cet angle d’émission a été calculé en se basant sur des considérations trigonométriques (figure 3.6). Pour passer en dose absolue, il est nécessaire de calculer un facteur de conversion correspondant à chaque angle d’émission et donc à chaque collimateur.

3.4 Validation du modèle GATE

Les résultats des simulations MC ont été comparés aux mesures présentées dans le chapitre 2 afin de valider le modèle. Dans un premier temps cette validation a été réalisée pour une configuration simple mettant la plupart du temps en jeu des calculs

de dose dans une cuve homogène et un faisceau d'irradiation fixe. Dans un second temps, la comparaison a été réalisée en exécutant une irradiation dynamique isocentrique autour d'un objet homogène, le but étant de se rapprocher des conditions d'un traitement préclinique typique.

3.4.1 Matériels et méthodes

Validation dans un contexte d'irradiation statique

La comparaison a été réalisée avec les mesures de CDA, de FOC, de profils de dose, de rendement et de RTF décrites dans le chapitre 2. Les profils de dose simulés ont été calculés dans un volume d'eau de $40 \times 0,2 \times 40 \text{ mm}^3$ à la surface d'une cuve de RW3. La dimension des dosels a été fixée à $0,1 \times 0,2 \times 0,1 \text{ mm}^3$ sauf pour le champ de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et $0,1 \text{ cm}$ de diamètre pour lesquels leur dimension a été fixée respectivement à $0,5 \times 0,2 \times 0,5 \text{ mm}^3$ et $0,05 \times 0,2 \times 0,05 \text{ mm}^3$. Pour calculer les FOC, le même angle d'émission a été utilisé pour tous les collimateurs (40°). La dose absorbée a été extraite à une profondeur de 1 cm dans l'eau en utilisant des dosels de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. Les rendements en profondeur et les RTF ont été calculés avec des dosels de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ sauf pour les champs de $0,25$ et $0,1 \text{ cm}$ de diamètre pour lesquels leur dimension a été fixée à $0,1 \times 1 \times 0,1 \text{ mm}^3$ (figure 3.7). Toutes les simulations ont été réalisées avec la source uniforme sauf pour les champs de $0,25$ et $0,1 \text{ cm}$ de diamètre pour lesquels la source non-uniforme a été préférée. Pour l'obtention des profils de dose, les deux types de sources ont été utilisés pour ces champs.

Pour atteindre une incertitude statistique d'environ 3% au niveau de la zone ciblée, $2 \cdot 10^9$ particules initiales ont été générées pour chaque simulation. Pour les FOC étant donné que l'angle d'émission des particules a été fixé pour tous les collimateurs, un nombre plus important de particules a dû être utilisé (jusqu'à $1 \cdot 10^{11}$) plus le diamètre du collimateur était petit afin d'atteindre une statistique satisfaisante dans le volume ciblé.

Validation dans un contexte d'arthérapie

Montage expérimental Les irradiations précliniques sont réalisées par arc-thérapie avec de petits faisceaux (diamètre $< 2 \text{ cm}$), une configuration adaptée au ciblage de tumeur orthotopiques et permettant d'épargner de manière acceptable les tissus non ciblés. Un plan de traitement similaire a été appliqué à l'irradiation d'un tube d'eau de $2,7 \text{ cm}$ de diamètre pour 12 cm de long. Ce dernier a été irradié à l'aide d'un arc de 360° . Pour chaque irradiation, un collimateur différent a été utilisé et un film EBT3 a été inséré à l'intérieur du tube (figure 3.8). A l'instar d'un traitement préclinique sur petit animal, un scan CBCT a été réalisé avant chaque irradiation pour positionner le film à l'isocentre et par la suite utiliser l'image CT pour simuler exactement la

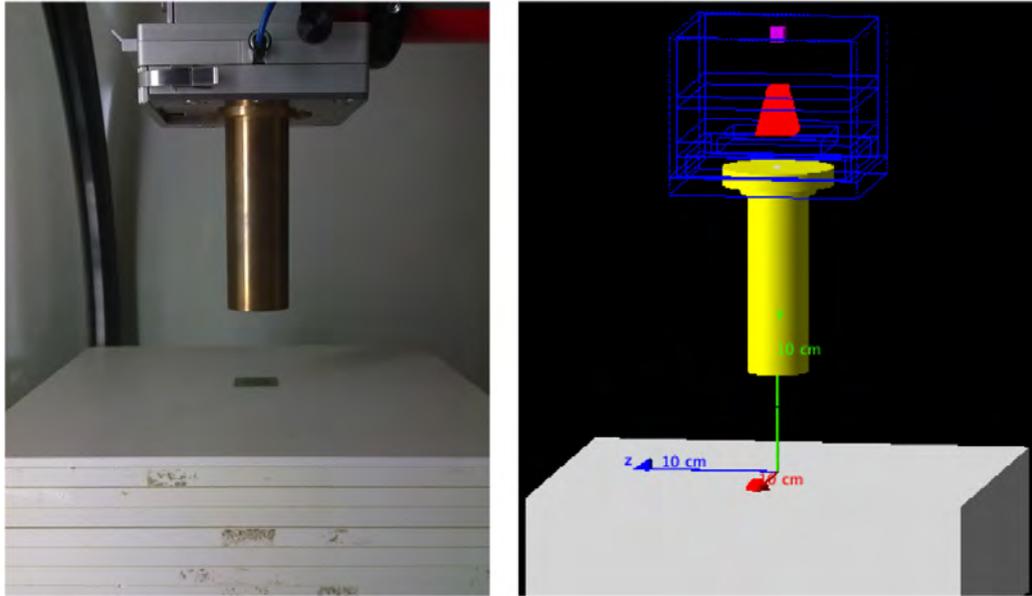


FIGURE 3.7 – A gauche : mesure d'un rendement dans le XRAD225Cx225Cx avec le collimateur de 2cm en place. A droite : géométrie de la simulation correspondante dans GATE.

même irradiation. Les images ont été acquises à 40kV et 2,5mA avec une résolution de $0,2 \times 0,2 \times 0,2 \text{ mm}^3$. L'irradiation a été réalisée à 225kV et 13mA. Au total 8 morceaux de film EBT3 ont été utilisés. L'un d'eux a été seulement imagé pour évaluer l'impact de scan sur la réponse du film et pouvoir la corriger par la suite. Les sept autres films ont été successivement imagés et irradiés pour des champs d'irradiation allant de 2cm à 0,1cm de diamètre.

Simulation Monte Carlo Les images CT (voxels de $0,2 \times 0,2 \times 0,2 \text{ mm}^3$) ont été insérées dans la simulation et un matériau a été assigné à chaque voxel par seuillage (air, plastique, eau). Les films EBT3 ont été assimilés à de l'eau étant donné qu'ils



FIGURE 3.8 – Irradiation en archthérapie du tube d'eau contenant le film EBT3.

ont été calibrés pour obtenir la dose absorbée dans l'eau et qu'ils ont une composition proche de celle de l'eau. La taille des dosels a été fixée à $0,2 \times 0,2 \times 0,2 \text{ mm}^3$ pour les champs de 2cm à 0,8cm de diamètre, $0,127 \times 0,127 \times 0,127 \text{ mm}^3$ pour les champs de 0,5 et 0,25cm de diamètre et $0,1 \times 0,1 \times 0,1 \text{ mm}^3$ pour le champ de 0,1cm. Le facteur de conversion a été appliqué aux résultats pour obtenir des distributions de dose absolues. La dose absorbée au niveau des films a été reconstituée à partir de leur position respective déterminée dans chaque image CT utilisée.

Pour atteindre une incertitude statistique d'environ 3% au niveau de la zone ciblée, 2.10^{10} particules initiales ont été générées.

Comparaison des distributions de dose Une analyse gamma [105, 106] a été réalisée à l'aide du logiciel RIT113 (Radiological Image Technology, Inc.) pour comparer les distributions de dose simulées et mesurées. Une telle analyse permet de prendre en compte les zones à fort gradient de dose où une faible variation de la distance peut entraîner une variation très importante de la dose, et inversement. Par conséquent, dans ces zones de fort gradient de dose, la comparaison n'est pas effectuées en dose mais en distance pour une même valeur de dose (équations 3.1 et 3.2 et figure 3.9).

$$\Gamma(x_c, D_c) = \sqrt{\left(\frac{\Delta x}{\Delta x_{max}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta D}{\Delta D_{max}}\right)^2} \leq 1 \quad (3.1)$$

$$Gamma\ index = \gamma(x_m) = \min [\Gamma(x_c, D_c)] \forall x_e \quad (3.2)$$

(x_m, D_m) (x_c, D_c) sont les distributions de dose de référence et étudiée (simulée ici),

Δx est l'écart de distance pour une même valeur de dose entre la distribution simulée et la distribution mesurée (référence),

Δx_{max} est l'écart de distance maximum toléré (en mm),

ΔD est l'écart de dose pour une même coordonnée entre les deux distributions de dose,

ΔD_{max} est l'écart de dose maximum toléré (en %)

A partir du Gamma index une cartographie peut être générée. Elle représente les pixels qui satisfont ou non aux critères d'acceptance ΔD_{max} et Δx_{max} .

Les critères gamma typiquement appliqués en pratique clinique sont 3% pour la dose et 3mm pour l'accord en distance (ou DTA pour Distance To Agreement) [107]. Dans notre cas, le critère en dose a été fixé à 4% étant donné que l'incertitude de mesure a été estimée autour de 4% et l'incertitude statistique des simulations est d'environ 3%. Le critère DTA a été mis à l'échelle du petit animal en prenant en

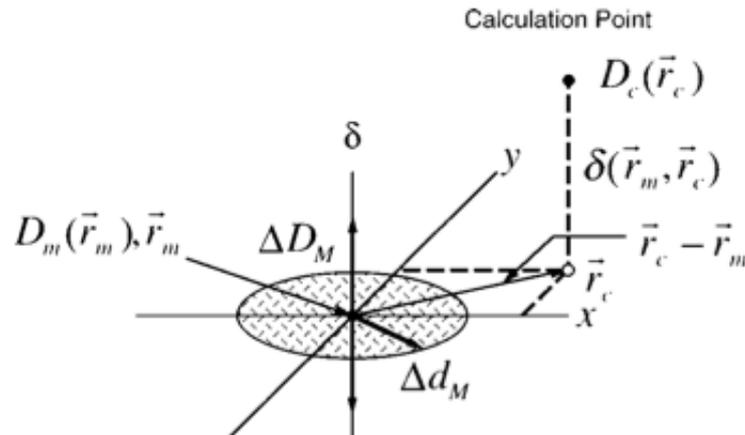


FIGURE 3.9 – Représentation géométrique des critères d'évaluation des distributions de dose pour l'écart en dose et l'écart en distance. $D_m(r_m)$ est la distribution de dose de référence et $D_c(r_c)$ celle étudiée (source : Low *et al* [105]).

compte la résolution des images (de $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$ en clinique à $0,2 \times 0,2 \times 0,2 \text{mm}^3$ en préclinique) et la taille des faisceaux (centimétriques en clinique et millimétriques en préclinique). Ce critère a donc été fixé à $0,3 \text{mm}$ pour les champs de 2 à $0,8 \text{cm}$ de diamètre. Pour les plus petits champs, inférieurs à $0,8 \text{cm}$ de diamètre, le critère DTA a été réduit à $0,2 \text{mm}$.

Deux types de comparaison gamma sont possibles : global ou local. En global, le respect des tolérances est évalué en calculant les écarts par rapport à la dose prescrite ou maximum. Ce type de comparaison est la moins contraignante car les écarts pour les doses faibles (par rapport à la dose prescrite) sont minimisés. En local, la comparaison est effectuée sur la base des écarts directs entre les points considérés. C'est ce dernier type de comparaison que nous avons réalisé, en normalisant les distributions de dose par rapport à la valeur moyenne des pixels dans une ROI centrale.

3.4.2 Résultats et discussion

Contexte d'irradiation statique

Indice de qualité En ce qui concerne la détermination de la CDA, on constate un très bon accord entre mesures et simulations, avec un écart maximum de l'ordre de 1% obtenu pour une épaisseur d'atténuateur de 8mm (figure 3.10). Les résultats de la simulation mènent à une valeur de CDA de $11,50 \text{mm}$ d'aluminium égale à ce qui avait été déterminé par la mesure. Pour la seconde CDA, on obtient également des résultats très proches, avec moins de 1% d'écart. Le logiciel SpekCalc à partir duquel a été généré le spectre de photons fournit des valeurs théoriques de CDA_1 et CDA_2 de $11,30 \text{mmAl}$ et $13,4 \text{mmAl}$, soit un écart de $1,7\%$ et 7% par rapport à la

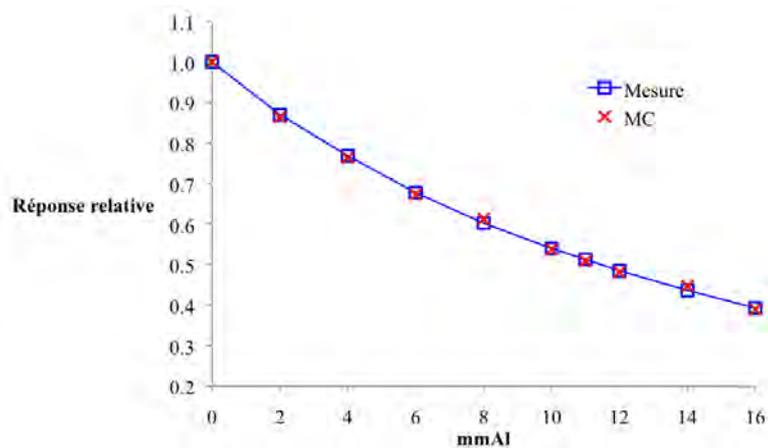


FIGURE 3.10 – Dose mesurée et simulée pour différentes épaisseurs d’atténuateur (aluminium) relative à la valeur obtenue sans atténuateur.

TABLE 3.2 – Valeurs de $CDA_{1,2}$ mesurées, simulées et calculées par le logiciel SpekCalc. L’incertitude statistique du calcul Monte Carlo est inférieur à 3,5%.

	Mesure	Monte Carlo	SpekCalc
HVL_1 (mmAl)	11,5	11,5	11,3
HVL_2 (mmAl)	14,4	14,3	13,4

mesure (tableau 3.2).

Profils de dose Les profils de dose simulés et mesurés présentent également un accord satisfaisant (Figure 3.11). Les différences entre mesure et simulation pour les champs effectifs (50-100%) et homogènes (90-100%) et la pénombre (20-80%) sont majoritairement inférieures à 0,4mm, sauf pour le champ de plus large, $10 \times 10 \text{cm}^3$ pour lequel des différences jusqu’à 1,4mm ont été observées (Tableau 3.3). Les écarts les plus importants ont été observés principalement dans la pénombre, de même qu’avait pu le rapporter van Hoof et al lors de la validation de leur modèle EGS du XRAD225Cx [108].

Pour le champ de 0,25cm de diamètre, on remarque que l’utilisation de la source uniforme ne permet pas de reproduire l’asymétrie obtenue avec la mesure et directement induite par la forme de la tâche focale du fait de la collimation réduite. On remarque également immédiatement un écart non négligeable compte tenu de la taille du champ entre mesure et simulation dans la pénombre (0,69mm pour la simulation contre 0,54mm pour la mesure). Pour le champ de 0,1cm de diamètre, on observe directement que les dimensions du champ simulé avec la source uniforme ne correspondent pas à celles obtenues par la mesure (1,58mm pour la simulation contre 1,14mm pour la mesure). L’utilisation de la source non-uniforme basée sur l’image de la tâche focale permet de réduire considérablement ces écarts (Tableau

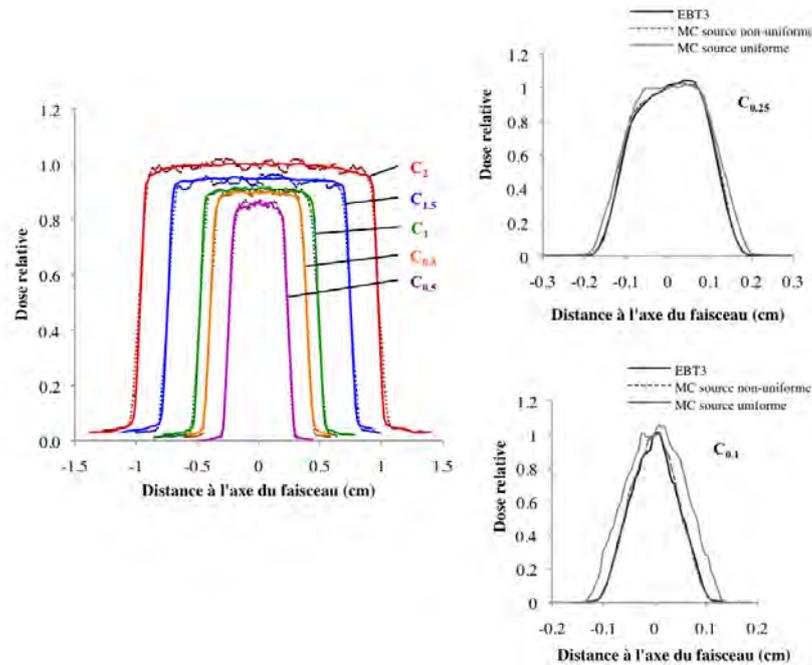


FIGURE 3.11 – Profils de dose mesurés et simulés. Les profils pour les champs de 2 à 0,5cm de diamètre ont été pondérés avec les valeurs de FOC pour une meilleure visibilité.

3.3). Alors que des différences jusqu'à 0,44mm ont été obtenues avec la source uniforme, moins de 0,1mm d'écart ont été obtenus en utilisant la source non-uniforme.

Facteurs d'ouverture des collimateurs Les valeurs de FOC calculées par simulation sont en bon accord avec les mesures. Des écarts inférieurs à 3% ont été obtenus pour tous les champs. Les simulations pour évaluer les FOC ayant été effectuées pour un angle d'émission constant, ces résultats montrent qu'un même facteur de conversion en dose absolue pour GATE pourrait être utilisé. La définition d'un facteur par angle d'émission (et donc par collimateur) ne masque pas de biais issu de la modélisation des collimateurs.

Rendements en profondeur et rapports tissu-fantôme Les rendements en profondeur mesurés et simulés présentent aussi un bon accord avec des écarts inférieurs à 3% (Figure 3.12). Pour les RTF (figure 3.13), on observe des écarts jusqu'à 5.7% à la surface dans le champ C_2 . Pour les autres points, l'écart est toujours inférieur à 3%.

Contexte d'irradiation dynamique

Écarts absolus Les comparaisons mesure/simulation effectuées dans un contexte d'irradiation dynamique en conditions précliniques montrent des écarts inférieurs à

TABLE 3.3 – Dimensions des champs effectifs (50-100%), homogènes (90-100%) et de la pénombre (20-80%) mesurés et simulés. Les simulations pour les champs de 0,25 et 0,1cm de diamètre ont été réalisées avec la source uniforme ^a et non-uniforme ^b

Collimateur	Champ effectif (mm) : 50-100%			Champ homogène (mm) : 90-100%			Pénombre (mm) : 20-80%		
	EBT3	Monte Carlo	Difference	EBT3	Monte Carlo	Difference	EBT3	Monte Carlo	Difference
F _{10×10}	92,51	91,49	-1,02	81,16	82,54	1,38	4,95	5,30	0,35
F ₂	19,25	19,58	0,32	18,39	18,39	0,00	0,58	0,82	0,24
F _{1,5}	14,87	15,01	0,14	14,01	13,78	-0,23	0,60	0,85	0,25
F ₁	9,65	9,65	0,00	8,90	8,56	-0,34	0,59	0,78	0,19
F _{0,8}	7,88	7,99	0,11	7,05	6,87	-0,18	0,59	0,72	0,13
F _{0,5}	4,86	4,78	-0,08	4,09	3,93	-0,16	0,56	0,59	0,02
F _{0,25^a}	2,41	2,59	0,18	1,54	1,66	0,12	0,54	0,69	0,15
F _{0,25^b}	2,41	2,45	0,04	1,54	1,57	0,03	0,54	0,50	-0,04
F _{0,1^a}	1,14	1,58	0,44	0,32	0,72	0,41	0,57	0,61	0,11
F _{0,1^b}	1,14	1,13	-0,01	0,32	0,41	0,09	0,57	0,53	-0,04

TABLE 3.4 – FOC mesurés et simulés relatifs à la valeur obtenue dans le champ de 10x10cm². Le bruit et l'incertitude statistique sont indiquées entre parenthèses.

Diamètre de champ (cm)	2	1,5	1	0,8	0,5	0,25	0,1
EBT3	0,73 (1,8%)	0,72 (1,6%)	0,68 (2,0%)	0,67 (2,2%)	0,64 (2,2%)	0,47 (1,7%)	0,43 (1,2%)
Monte Carlo	0,75 (3,8%)	0,73 (3,3%)	0,69 (4,0%)	0,68 (4,2%)	0,65 (3,5%)	0,47 (3,3%)	0,43 (3,8%)
Ecart	2,5%	1,6%	1,9%	1,8%	2,2%	<0,1%	<0,1%

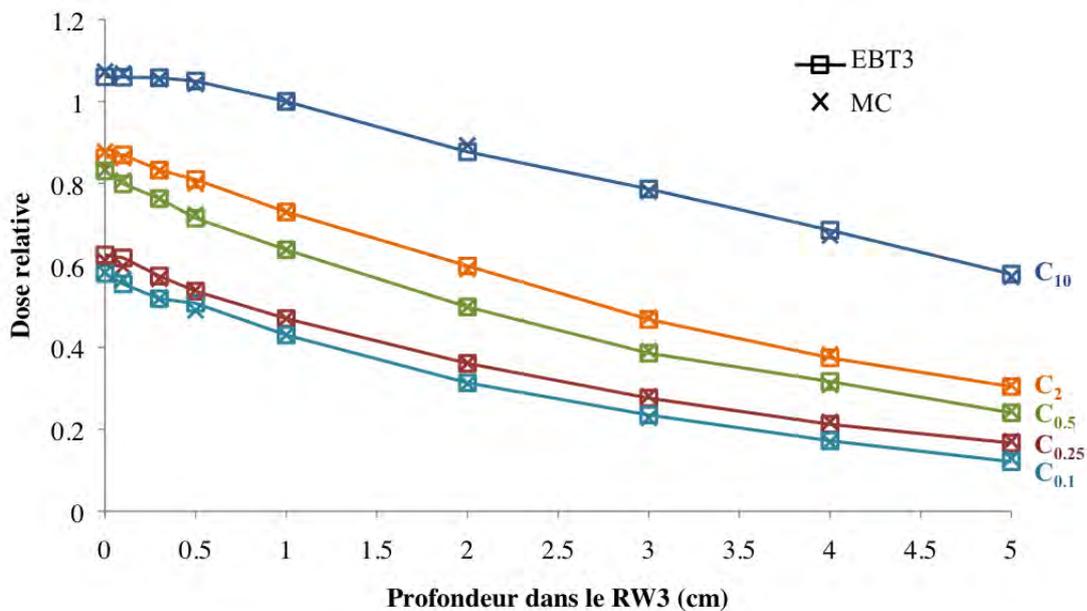


FIGURE 3.12 – Rendements en profondeur dans le RW3 mesurés et simulés.

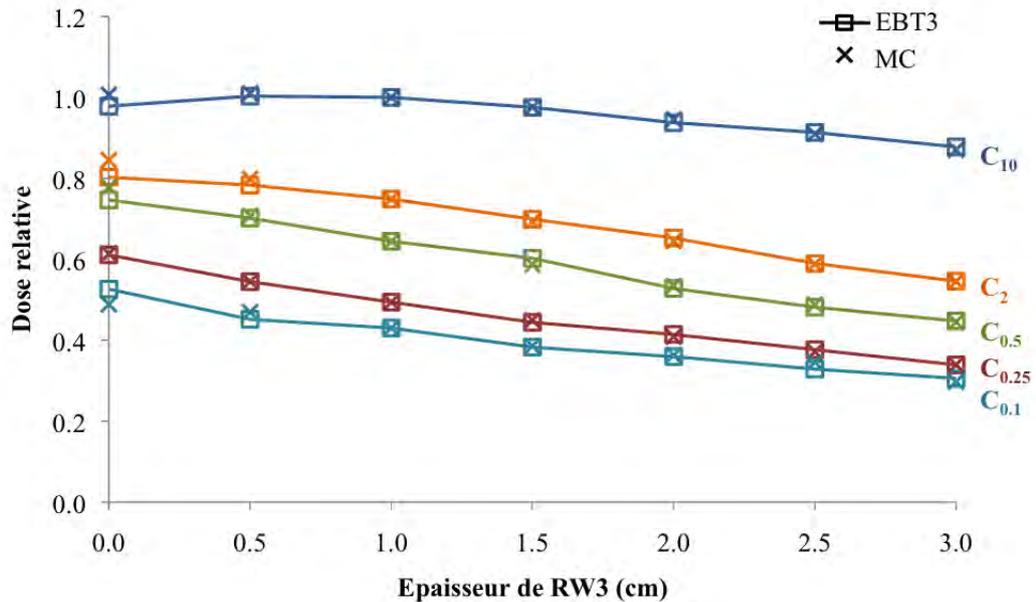


FIGURE 3.13 – Rapports tissu-fantôme obtenus dans le RW3, mesurés et simulés.

3% dans la région homogène centrale (zone ciblée) sauf pour le plus petit champ pour lequel un écart de 3,8% a été calculé (tableau 3.5).

Comparaison gamma La comparaison gamma ("pass/fail") pointent peu d'écarts entre les cartes de dose absorbée simulées et mesurées. Pour les champs d'irradiation de 2cm à 0,25cm, moins de 4,3% de pixels non conformes aux critères d'acceptance ont été obtenus. Les divergences sont limitées aux régions de fort gradient de dose (Figure 3.14). Ces résultats sont en accord avec les écarts obtenus pour la comparaison sur les profils de dose, pour lesquels les écarts les plus importants se situaient dans la pénombre. Pour le plus petit champ, 0,1cm de diamètre, des écarts plus importants ont été obtenus avec 7,8% de pixels non conformes. Une carte de correction Winston-Lutz spécifique à chaque collimateur est appliquée pour compenser les imperfections mécaniques du système. Néanmoins, pour le champ C_{0,1} la carte ne peut pas être acquise étant donné les dimensions minimales du faisceau, par conséquent la carte acquise pour le champ de 0,25cm est appliquée pour le champ de 0,1cm. Cette correction non spécifique peut donc introduire des biais lors de la délivrance du faisceau, d'autant plus qu'avec un si petit champ la distribution de la dose est beaucoup plus sensible aux mouvements mécaniques parasites du système.

3.4.3 Conclusion

Il y a 10 ans le rapport AAPM Task Group 65 [109] proposait un niveau de précision atteignable en pratique pour le calcul de la dose absorbée de l'ordre de 3 à 5% dans le patient en utilisant des faisceaux de photons de haute énergie (6-25 MV).

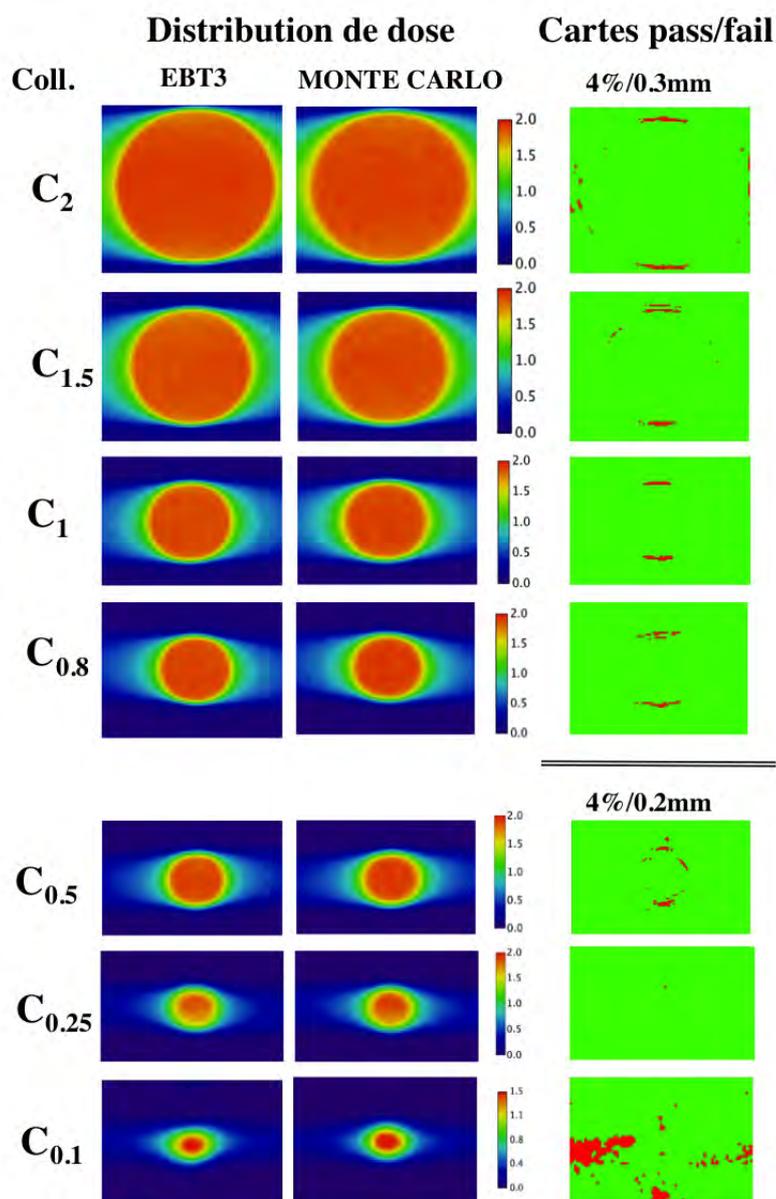


FIGURE 3.14 – Distributions de dose mesurées et simulées à gauche (échelles en Gy). Cartes de comparaison gamma à droite. Les pixels rouges correspondent aux pixels qui ne satisfont pas aux critères d'acceptance.

TABLE 3.5 – Dose absorbée mesurée et simulée dans la région homogène centrale et pourcentage de pixels ne satisfaisant pas aux critères d'acceptance de la comparaison gamma. L'incertitude Monte Carlo dans la région centrale est comprise entre 3,2% (C_2) et 1,7% ($C_{0,25}$). Le bruit de mesure est de l'ordre de 2% sauf pour les champs de 0,1cm où il est de l'ordre de 4%.

Diamètre de champ (cm)	2	1,5	1	0,8	0,5	0,25	0,1
Critère gamma (% de dose et DTA)	4% et 0,3mm				4% et 0,2mm		
Dose absorbée mesurée (Gy)	1,91	1,87	1,86	1,89	1,88	1,80	1,54
Dose absorbée MC (Gy)	1,90	1,89	1,90	1,91	1,92	1,85	1,60
Ecart	-0,5%	1,1%	2,2%	1,1%	2,1%	2,8%	3,8%
Pixels hors tolérance	2,5%	1,5%	2,1%	4,3%	3,9%	<0,1%	7,8%

Actuellement, les critères gamma appliqués en clinique sont de l'ordre de 3 à 5% en dose et 3 à 5mm en distance, ce qui correspond à un ou deux pixels dans une image CT clinique. En radiothérapie préclinique, les mêmes critères doivent être considérés. Néanmoins, le critère en distance doit être adapté aux échelles appliquées chez l'animal pour lequel la taille des voxels dans les images CT est dix fois plus petite que pour l'homme. Par conséquent, les critères gamma utilisés en préclinique doivent être de 3 à 5% en dose et de 0,3 à 0,5mm en distance. Nos distributions de gamma-index obtenues en appliquant une balistique d'irradiation typique de la routine préclinique ont montré qu'une précision similaire à la clinique peut être atteinte en milieu homogène. Le critère de dose de 4% est dû à la fois à l'incertitude de la mesure (de l'ordre de 4%) et de la simulation (inférieure à 3%). L'incertitude statistique des simulations peut être réduite mais en "full Monte Carlo" sans appliquer de méthode d'accélération les temps de calcul sont relativement importants, jusqu'à 2 à 3 jours en divisant en 500 jobs les simulations les plus longues pour atteindre 3-4% d'incertitude. Des méthodes d'accélération des calculs ont été développées, telle que le "track length estimator" proposé par Smekens et al [110].

Dans ce travail, comme recommandé par Granton et al, la source uniforme a été utilisée pour les champs de diamètre supérieur ou égal à 5mm. La source uniforme a l'avantage de ne pas être dépendante du tube à rayons X utilisé, et pour un même modèle de tube, peut être utilisée pour calculer des distributions de dose dans différents XRAD225Cx. Pour un diamètre de champ inférieur à 5mm, la source non-uniforme basée sur l'image de la tâche focale doit être utilisée car la distribution spatiale non uniforme de l'émission des photons impacte de manière importante la forme du faisceau et donc la distribution de dose absorbée. Les écarts au niveau des dimensions des champs d'irradiation sont passés de 0,4 à 0,1mm grâce à l'utilisation de cette source non-uniforme. Pour des tailles de champs de moins de 5mm, la diminution de cet écart est non négligeable.

Cette étude a été soumise dans le journal *Physics In Medicine And Biology*.

3.5 Etude comparative avec le modèle EGS développée à Maastricht

Une collaboration avec une équipe de la clinique MAASTRO (Maastricht, Pays Bas), dirigée par Frank Verhaegen, a été développée afin de comparer notre modèle Monte Carlo à leur modèle réalisé et validé avec le code Monte Carlo EGSnrc. Alors que des comparaisons précédentes entre une ancienne version de Geant4 (sur lequel est basé GATE) et EGSnrc ont montré quelques écarts significatifs allant jusqu'à 10% pour les distributions de dose obtenues avec chacun des codes [111, 112], une comparaison plus récente entre GATE et EGSnrc pour des calculs de dose dans des faisceaux d'électrons entre 15keV et 20MeV [113, 114] a révélé de bons accords entre les résultats obtenus avec GATE et EGSnrc au dessus de 50keV.

3.5.1 Le modèle EGS

EGS

EGSnrc (Electron Gamma Shower) [46] est le code Monte Carlo le plus couramment utilisé pour simuler le transport d'électrons et de photons pour les modalités de radiothérapie, ce qui en fait le code de référence dans ce domaine. Il est basé sur le code EGS4 développé originellement au SLAC (Stanford Linear Accelerator Center, Stanford, California, USA) dans les années 1980 par Nelson *et al* [115]. EGSnrc est valide de 10keV à plusieurs dizaines de GeV (domaine de validité des sections efficaces utilisées). Il est principalement codé en MORTRAN 3. Plusieurs modules permettent de faciliter la modélisation d'appareils de radiothérapie, comme par exemple le module BEAMnrc [47] qui est le code utilisateur le plus utilisé dans le domaine de la physique médicale. Il facilite la modélisation des accélérateurs linéaires, tubes RX, et autres sources ou appareils cliniques permettant de générer des radiations. Un second module très utilisé lui aussi, DOSXYZnrc [51], permet de simuler le transport des particules et de calculer la dose absorbée dans un volume donné. Il utilise en général des particules issues d'un espace de phase pouvant être généré avec BEAMnrc. DOSXYZnrc peut utiliser un volume défini à partir d'une image CT. Un module supplémentaire, CTCREATE [51] permet de convertir les images CT au format DICOM pour qu'elles soient interprétables par DOSXYZnrc. A chaque voxel sont assignés un matériau et une densité.

Ce code est considéré comme la référence pour simuler les modalités de radiothérapie étant donné qu'il a été largement validé [116, 117, 118]. Mise à part la structure du code, sa principale différence avec le code GATE/Geant4 réside dans la gestion du transport et des interactions de particules. Les bases de données utilisées pour calculer les sections efficaces d'interaction ainsi que le modèle de diffusion

TABLE 3.6 – Bases de données utilisées pour calculer les sections efficaces d’interaction pour les photons et les électrons et modèles de diffusion multiple utilisés pour calculer la distribution spatiale et angulaire du parcours des électrons dans GATE et EGSnrc.

	Photons	Electrons	
	Bases de données des sections efficaces	Bases de données des sections efficaces	Modèle de diffusion multiple
GATE	EPDL (Evaluated Photons Data Library) [119] EEDL (Evaluated Electrons Data Library) [121] EADL (Evaluated Atomic Data Library) [125]	Liljequist et al [122, 123]	Modèle développé par Urban [120] basé sur la théorie de Lewis [124]
EGSnrc	Storm et Israel XCOM [126] EPDL [119]	ICRU 37 [127]	Théorie de Molière

multiple qui est utilisé pour calculer la distribution spatiale et angulaire du parcours des électrons sont résumés dans le tableau 3.6.

Modèle du XRAD225Cx

Pour leur modèle Monte Carlo, Granton *et al* [64, 90] ont utilisé BEAMnrc pour modéliser la tête d’irradiation du XRAD225Cx. L’image de la tâche focale a été utilisée pour modéliser la source d’électrons. La distribution de la tâche focale au niveau du foyer de photons a été projetée sur la source d’électrons par rapport à l’angle de la cible. Ensuite un espace de phase a été généré à la sortie de chaque collimateur. Le transport des photons dans le volume cible a été simulé avec DOSXYZnrc (Figure 3.15). Pour chaque simulation, 5×10^8 particules initiales ont été générées depuis l’espace de phase. Aucune réduction de variance n’a été appliquée pour ce test afin de s’affranchir d’éventuels biais. L’énergie de coupure a été fixée à 0,01keV pour les photons et 0,562keV pour les électrons.

3.5.2 Comparaison des résultats

Matériel et méthodes

Pour la comparaison des deux codes, le même espace des phases a été utilisé avec EGSnrc et avec GATE. Il a été choisi d’utiliser les espaces de phase générés à partir de notre modèle GATE en sortie de collimateur. Les résultats des simulations ont été comparés pour les deux plus petits champs, 2,5mm et 1mm de diamètre.

Des profils et des rendements en profondeur ont été comparés. Les profils ont été générés à la surface d’une cuve d’eau de $30 \times 10 \times 30 \text{cm}^3$ (l’axe y est dans le

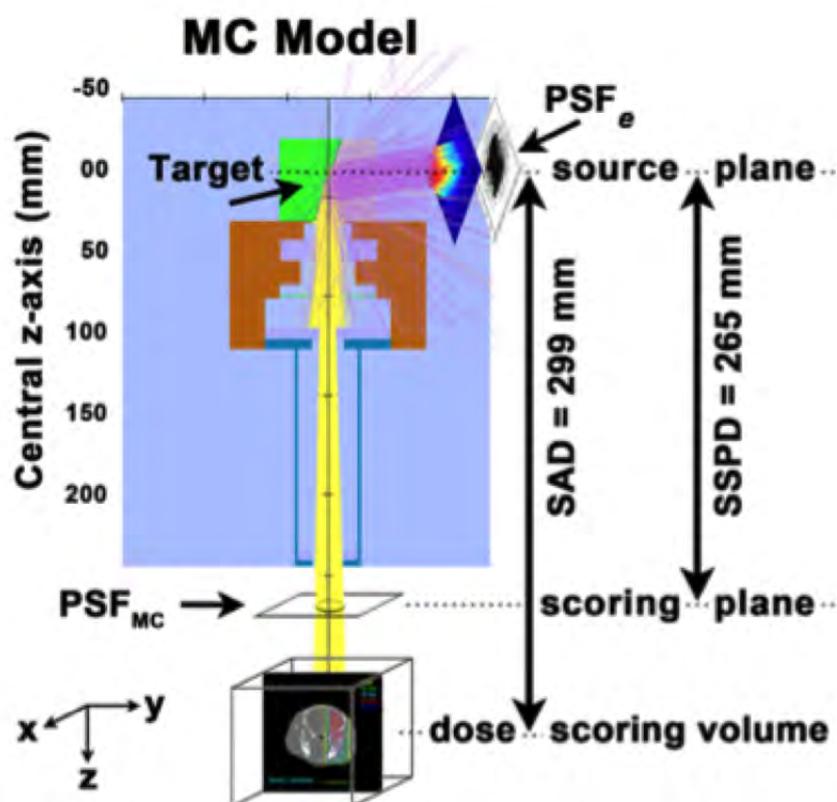


FIGURE 3.15 – Figure extraite de l'étude de Granton *et al* [90]. Schéma du modèle Monte Carlo développé à MAASTRO.

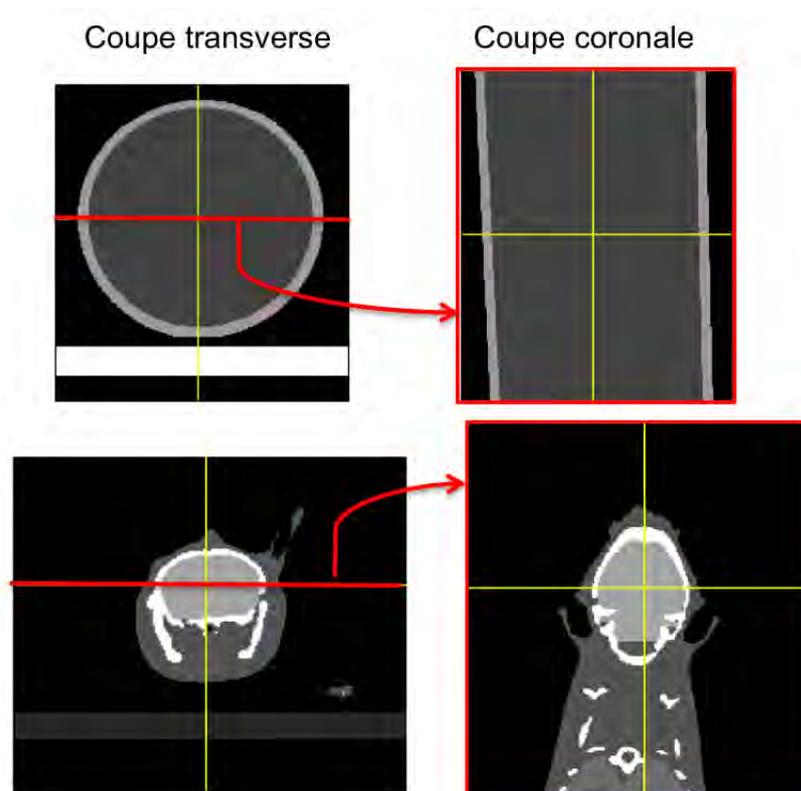


FIGURE 3.16 – Coupes coronale et transverse extraites des images segmentées du tube d'eau (en haut) et de la souris (en bas) insérées en entrée de simulation.

sens de la profondeur) avec des dosels de $0,1 \times 0,2 \times 0,1 \text{ mm}^3$. Les rendements ont été calculés dans une cuve de $30 \times 10 \times 30 \text{ cm}^3$ avec des dosels de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

Les distributions de dose générées dans un tube d'eau homogène et dans un crâne de souris ont également été comparées. Dans les deux cas, un arc de 360° a été réalisé pour irradier les objets. Le tube d'eau a été segmenté manuellement en 3 matériaux : air, eau et plastique. La souris a été segmentée en 4 matériaux : air, tissu mou, cerveau et os cortical (définis dans l'ICRU-44 [128]). La taille des dosels dans les deux cas a été fixée à $0,2 \times 0,2 \times 0,2 \text{ mm}^3$. Pour la comparaison, les distributions de dose ont été normalisées par rapport à la valeur moyenne des pixels dans la même région d'intérêt.

Les coupes transverse et coronale traversant le point ciblé ont été extraites de chaque distribution de dose (figure 3.16). Ces coupes ont été comparées à l'aide d'un analyse gamma en appliquant les mêmes tolérances que celles décrites précédemment : 4% en dose et 0,2mm pour la DTA.

Résultats

Profils et rendements On obtient les mêmes profils de dose avec GATE et EG-Snrc pour les deux champs étudiés, $C_{0,25}$ et $C_{0,1}$ (figure 3.17). Les écarts entre les dimensions des champs effectifs et homogènes sont inférieurs à 0,05mm et 0,08mm

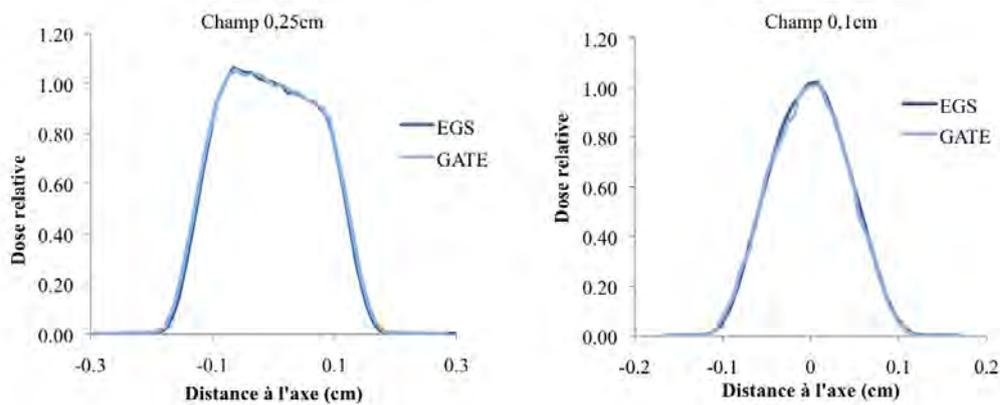


FIGURE 3.17 – Profils de dose obtenus avec EGSnrc et GATE pour les champs $C_{0,25}$ et $C_{0,1}$. L’incertitude statistique est inférieure à 2% à l’intérieur du champ effectif dans les deux cas.

TABLE 3.7 – Dimensions du champ homogène et effectif et de la pénombre pour les profils de dose calculés avec EGSnrc et GATE.

	$C_{0,25}$			$C_{0,1}$		
	EGSnrc	GATE	écart (mm)	EGSnrc	GATE	écart (mm)
Champ homogène (mm)	1,72	1,74	0,02	0,49	0,41	-0,08
Champ effectif (mm)	2,47	2,52	0,05	1,17	1,14	-0,03
Pénombre (mm)	0,48	0,50	0,02	0,49	0,53	0,04

pour la pénombre (tableau 3.7).

Pour les rendements, des écarts inférieurs à 3,5% ont été obtenus pour les deux champs (figure 3.18).

Il est à noter que pour atteindre un même niveau d’incertitude pour ces simulations, environ 5 fois plus de particules générées en sortie de collimateur ont été nécessaires avec GATE par rapport à EGSnrc.

Distributions de dose pour une irradiation en arc. La figure 3.19 présente la comparaison des coupes coronales et transverses extraites des distributions de dose calculées dans le tube d’eau avec EGSnrc et GATE pour chacun des champs. On peut voir que pour les coupes coronales des écarts jusqu’à 8% sont observés dans le champs $C_{2,5}$ et 6% pour celui de 1mm de diamètre. Dans le champ de 2,5mm ces écarts sont constatés sur les bords du champ d’irradiation là où la dose chute rapidement. Néanmoins, l’analyse gamma montre que les pixels concernés sont hors des tolérances définies à 4% et 0,2mm. Dans le champ de 1mm, les écarts sont plus élevés dans la zone centrale. L’analyse gamma met en évidence des pixels hors tolérance dans cette zone. L’image de la différence entre les deux distributions, EGSnrc et GATE, montre que les écarts pour ces pixels sont autour de 4-5%. Pour

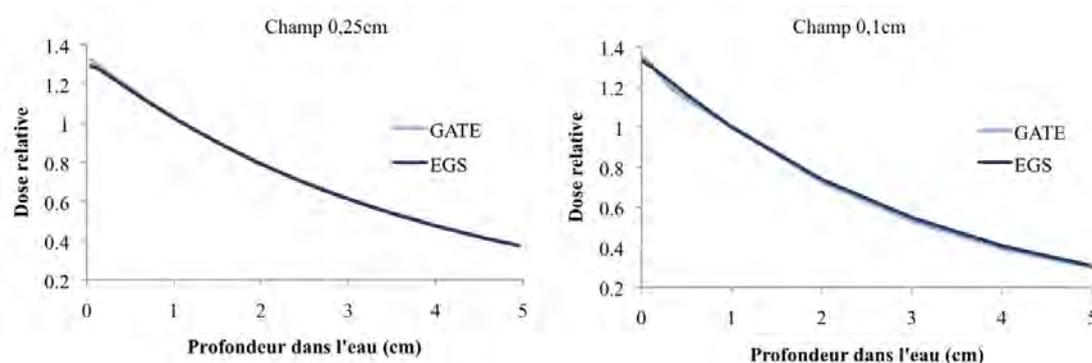


FIGURE 3.18 – Rendements en profondeur obtenus avec EGSnrc et GATE pour les champs $C_{0.25}$ et $C_{0.1}$ et normalisés par rapport à la valeur à 1cm de profondeur. L'incertitude statistique est inférieure à 1% dans les deux cas.

les coupes transverse, les écarts entre les distributions sont plus faibles, inférieurs à 5%.

La figure 3.20 présente la comparaison des coupes coronales et transverses extraites des distributions de dose calculées dans la souris avec EGSnrc et GATE pour chacun des champs. Pour le champ de 2,5mm de diamètre, de même que pour le tube, les écarts maxima à 6% et 5% sont constatés sur les bords du champ pour les coupes coronale et transverse. En ce qui concerne la dose absorbée dans l'os cortical, on obtient un très bon accord entre les deux distributions avec des écarts inférieurs aux tolérances. Dans le champ de 1mm, on obtient des pixels hors tolérance en bordure de champ, avec des différences jusqu'à 8%. Pour la dose absorbée dans les tissus osseux, les distributions de dose sont en accord.

Ce travail a été présenté à l'occasion du symposium sur la radiothérapie guidée par l'image dédiée au petit animal à Vancouver (Canada) en août 2014.

3.6 Conclusion générale

Notre modèle Monte Carlo a été réalisé avec le code GATE. A notre connaissance, le XRAD225Cx est le premier appareil innovant de radiothérapie dédié aux petits animaux à être simulé avec GATE. Le modèle a été validé en comparant les mesures relatives réalisées en milieu homogène aux résultats des simulations. Nous avons pu confirmer l'étude de Granton *et al* [90] qui rapportait que la forme de la tâche focale devait être prise en compte dans les calculs Monte Carlo pour les faisceaux de diamètre inférieur à 5mm. A cette occasion, le code GATE a été modifié afin de permettre l'intégration d'une source de photons de fluence non homogène spatialement. En prenant en compte ce paramètre, des écarts majoritairement inférieurs à 3% (0,2mm pour les profils) ont été obtenus. Une évaluation du modèle pour une irradiation dynamique a également été réalisée, avec une balistique typiquement

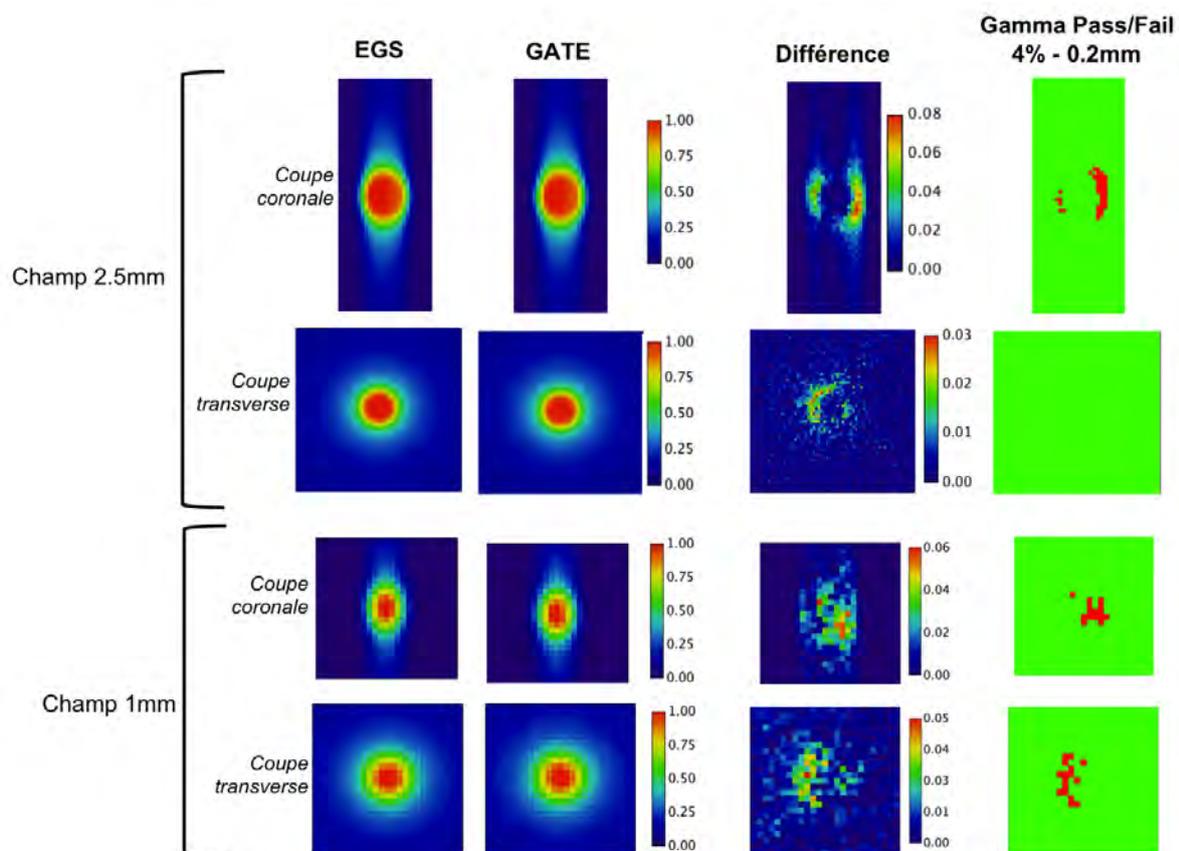


FIGURE 3.19 – Coupes transverses et coronales extraites des distributions de dose calculées dans le tube d'eau avec EGSnrc et GATE. L'incertitude statistique est inférieure à 2% au centre du champ dans les deux cas.

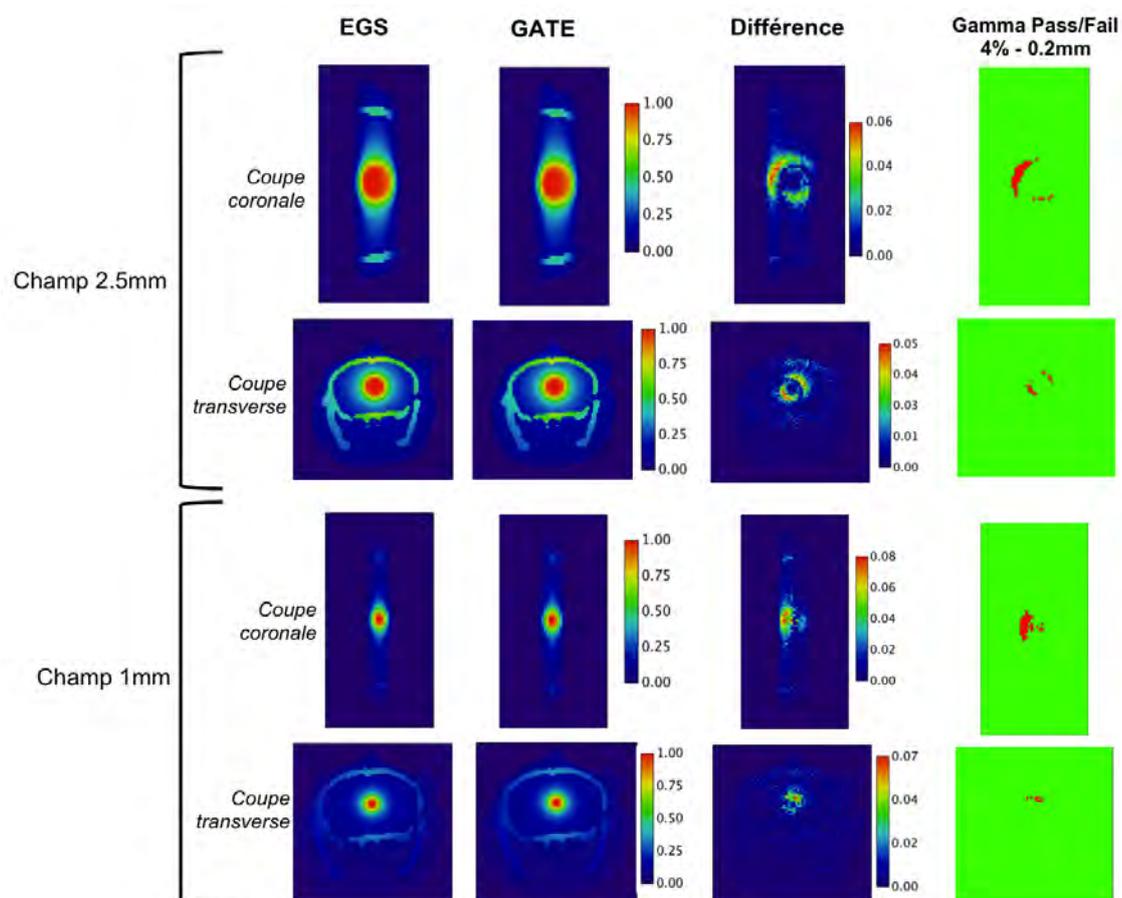
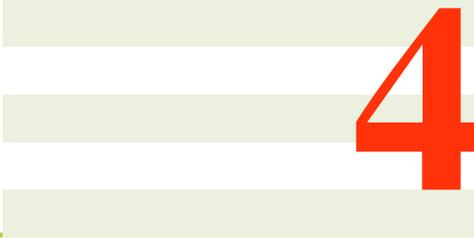


FIGURE 3.20 – Coupes transverse et coronales extraites des distributions de dose calculées dans la souris avec EGSnrc et GATE. L'incertitude statistique est inférieure à 2% au centre du champ dans les deux cas.

appliquée dans un cas préclinique. Dans ce cas, la comparaison gamma entre mesure et simulation a mis en évidence un accord satisfaisant. Les paramètres gamma, 4% et 0,3-0,2mm, ont été transposés de la pratique clinique à la pratique préclinique en prenant en compte la division par 10 des tailles de voxels utilisés. Nous avons eu l'opportunité de conclure une collaboration avec l'équipe de la clinique MAASTRO à Maastricht (Pays Bas) pour comparer les résultats obtenus avec GATE avec ceux générés avec EGSnrc en utilisant un même espace de phase. Un bon accord a été obtenu avec des écarts inférieurs à 4% et 0,1mm dans le cas d'irradiation avec un faisceau unique statique en milieu homogène. Pour un faisceau en arc et en milieu hétérogène, cette comparaison a pointé quelques écarts significatifs jusqu'à 8%. D'autre part nous avons constaté que cinq fois moins de particules étaient nécessaires avec EGSnrc pour converger vers le même résultat qu'avec GATE. Ces différences peuvent être attribuées à des différences dans la gestion du transport des particules et dans les bases de données de section efficaces utilisées. Néanmoins, dans l'ensemble un accord satisfaisant a été obtenu.

Ces études ont été réalisées dans des milieux composés de matériaux parfaitement connus. Dans les faits, la composition des animaux doit être déduite des images CT. Étant donné qu'à moyenne énergie, la composition élémentaire des matériaux impacte significativement la dose absorbée, la détermination des matériaux qui constituent les animaux est une étape à réaliser le plus rigoureusement possible afin d'obtenir des distributions de dose réalistes.



4

Segmentation tissulaire pour les calculs Monte Carlo

Sommaire

4.1	Introduction	119
4.2	Enjeux de la segmentation tissulaire	120
4.2.1	Etude comparative à 225kV et 6MV	121
4.2.2	Impact dosimétrique de l'assignation tissulaire à 225kV	125
4.2.3	Conclusion	128
4.3	Méthodes de segmentation	129
4.3.1	Segmentation par seuillage	129
4.3.2	Méthode stœchiométrique	130
4.4	Détermination de la méthode appropriée	131
4.4.1	Matériel et méthodes	131
4.4.2	Résultats	132
4.4.3	Conclusion	136
4.5	Méthode de segmentation mise en place	136
4.5.1	Description de la méthode	137
4.5.2	Evaluation de la précision nécessaire	138
4.5.3	Evaluation de l'erreur induite par la méthode	140
4.6	Conclusion générale	143

4.1 Introduction

Nous avons montré que notre modèle permet de générer des distributions de dose fiables en milieu homogène et en milieu hétérogène pour des matériaux connus.

Pour générer des distributions de dose précises dans l'animal, il faut être capable de définir les matériaux dont il est constitué. Aux moyennes énergies, considérer l'animal comme un volume homogène - à l'instar du logiciel de planification fourni avec le XRAD225Cx et présenté dans le chapitre 2 - induit des approximations non négligeables dans le calcul de dose comme l'a démontré Chow *et al* [129]. Notre objectif est de développer une plateforme de calcul précise de la dose de rayonnement délivrée à l'animal afin être capable de déterminer de manière fiable et reproductible les effets biologiques induits par cette dose.

La segmentation des tissus dans les images CT est un paramètre clé pour le calcul de la dose absorbée autant en pratique clinique que préclinique. Évidemment il est essentiel d'assigner les bons tissus au bon endroit pour obtenir une distribution de dose réaliste. En pratique clinique, ce paramètre est maîtrisé : la distribution de dose absorbée dépend principalement de la densité des matériaux traversé (effet Compton prépondérant) qui est facilement déductible des valeurs de HU issues des images CT. A cause des énergies plus faibles utilisées en préclinique, les méthodes de segmentation tissulaire cliniques ne sont pas applicables. A moyenne énergie, c'est non seulement la densité mais aussi la composition élémentaire des tissus qui impactent de manière significative la distribution de la dose à cause de l'effet photo-électrique qui a une part plus importante dans les interactions en jeu [130, 131]. En effet, le coefficient d'atténuation massique de cet effet est beaucoup plus dépendant du numéro atomique du milieu, selon Z^{3-4} , que l'effet Compton, largement prépondérant aux énergies cliniques, qui dépend seulement linéairement de Z . Il est donc nécessaire de développer une autre méthode pour discriminer les tissus entre eux à moyenne énergie et déterminer leur composition.

Dans ce chapitre nous mettrons tout d'abord en évidence l'impact de la composition élémentaire des tissus sur la dose absorbée en comparant avec les résultats obtenus dans un faisceau de 6MV par simulation Monte Carlo. Nous pointerons ensuite l'importance d'assigner le bon type de tissu au bon endroit à moyenne énergie en comparant des distributions de dose dans une souris. Nous présenterons les principales méthodes de segmentation utilisées pour le petit animal ainsi que leurs limitations. Nous exposerons alors la méthode que nous avons choisie de développer afin de répondre à ces limitations et à la problématique de la segmentation tissulaire à moyenne énergie. Enfin nous testerons cette méthode à l'aide de mesures réalisées avec des matériaux connus et nous explorerons ses limites.

4.2 Enjeux de la segmentation tissulaire

Dans cette partie, nous comparerons la dose absorbée dans différents tissus connus à 6MV et 225kV. Nous illustrerons les problématiques soulevées et les biais

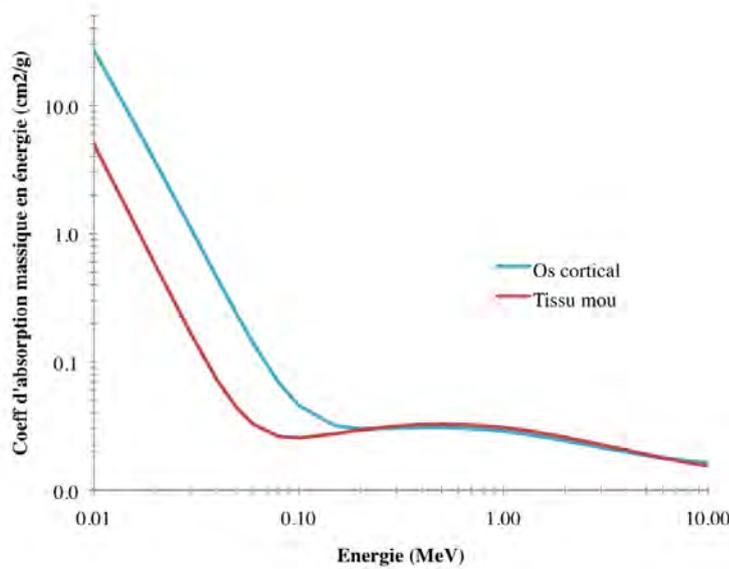


FIGURE 4.1 – Coefficient d’absorption massique en énergie pour l’os cortical et le tissu mou (tels que définis par l’ICRU-44 [128]) pour des énergies de photons entre 10keV et 10MeV. Données extraites de la base de données du NIST (National Institute of Standards and Technology)

potentiels qu’elles impliquent en comparant des distributions de dose calculées dans une souris pour laquelle différents matériaux seront assignés.

4.2.1 Étude comparative à 225kV et 6MV

Dans le domaine clinique, la densité massique est le paramètre critique dont dépend la précision du calcul de dose. Elle peut être le seul paramètre dont on ait besoin pour les calculs de doses MC. Les unités Hounsfield (HU) qui constituent les images CT permettent de déduire facilement la densité massique ou électronique [132] selon l’équation :

$$HU = 1000 \times \frac{\mu_m - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \quad (4.1)$$

où μ_{eau} est le coefficient d’absorption linéique de l’eau et μ_m celui du matériau considéré.

Comme le met en évidence la figure 4.1, le coefficient global d’absorption massique en énergie est peu dépendant du tissu traversé pour des énergies de photons allant de 200keV à 10MeV. En dessous de 200keV, l’écart entre les coefficients devient relativement important, on passe par exemple d’un écart quasi nul à 1MeV entre l’os cortical et le tissu mou à un écart de 40cm²/g à 85keV (correspondant à l’énergie moyenne du faisceau de 225kV du XRAD225Cx). En moyenne énergie, la précision du calcul de dose dépend non seulement de la densité du matériau traversé

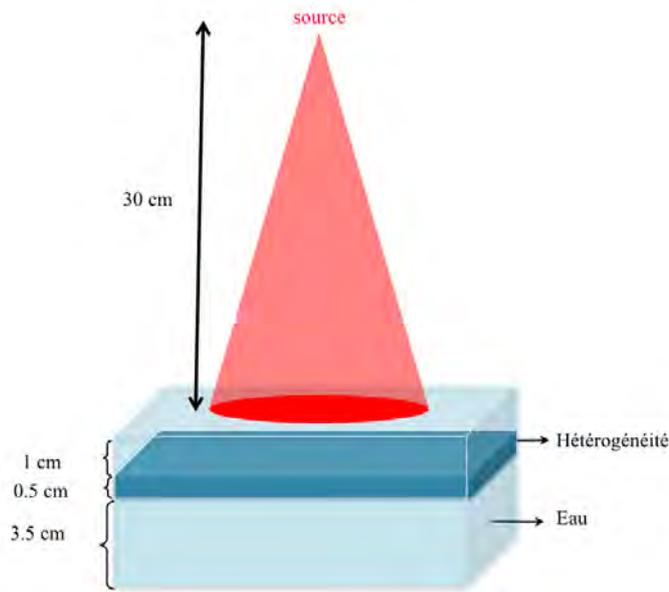


FIGURE 4.2 – Dispositif expérimental simulé.

mais aussi fortement du numéro atomique, en particulier quand ce dernier est élevé comme pour les os. Il est donc indispensable de prendre en compte la composition élémentaire des tissus pour la segmentation et pas seulement la densité, d'autant plus que deux tissus de même densité n'ont pas nécessairement le même numéro atomique.

Afin de mettre en évidence l'impact significatif en pratique préclinique du type de tissu traversé en terme de densité massique et de Z_{eff} (numéro atomique effectif), la dose absorbée a été calculée dans différents tissus et comparée pour un faisceau préclinique de 225kV et un faisceau clinique de 6MV.

Matériel et méthodes

L'irradiation d'une cuve d'eau de 10cm de côté et de 5cm de profondeur a été simulée avec GATE avec un faisceau antérieur unique. Une couche d'hétérogénéité de 5mm d'épaisseur a été insérée dans cette cuve à 1cm de profondeur (Figure 4.2). L'angle d'émission des particules a été réduit de façon à obtenir un diamètre de champ de 5cm à la surface de la cuve. Différents types de tissus humains (issus du rapport ICRU-44 [128]) ont été affectés successivement à cette hétérogénéité (tableau 4.1). Les irradiations ont été simulées avec un faisceau de 225kV (faisceau du XRAD225Cx) et un faisceau de 6MV (faisceau d'un accélérateur linéaire clinique). Le rendement le long de l'axe du faisceau a ensuite été extrait pour chaque cas tissu/faisceau. Chaque rendement a été normalisé par rapport au rendement obtenu dans l'eau sans hétérogénéité pour chaque faisceau.

La dose absorbée dans les tissus a été comparée entre les faisceaux de 225kV

TABLE 4.1 – Densité massique et numéro atomique effectif (Z_{eff}) des tissus utilisés pour l'étude comparative et issus du rapport ICRU-44.

Tissu ICRU	ρ (g.cm ⁻³)	Z_{eff}
Os minéral	1.92	13.98
Poumons (phase d'inspiration)	0.26	7.88
Tissu adipeux	0.95	6.67

et 6MV par rapport à la variation en densité et en numéro atomique effectif (Z_{eff}) des tissus. Le Z_{eff} des tissus a été calculé à l'aide du logiciel Auto-Zeff (RMIT University, Melbourne, Vic) [133] Il se base sur le travail de Parthasaradhi [134] qui a pointé la dépendance en énergie du Z_{eff} en mettant en évidence la relation entre le Z_{eff} et la section efficace totale d'interaction des photons. Le logiciel utilise cette relation pour calculer le Z_{eff} et permet de prendre en compte la dépendance en énergie dans le calcul de Z_{eff} . On obtient ainsi un Z_{eff} légèrement différent à 225kV et 6MV. Deux exemples ont été évalués : les doses absorbées dans deux tissus de même Z_{eff} mais de densités différentes ont été comparés (Poumons en phase d'inspiration et en phase d'expiration) ainsi que dans deux tissus de même densité mais de Z_{eff} différents (Muscle et Rachis cervical). Les données pour les tissus ont été extraites du rapport ICRU-44 [128].

Résultats

A 6MV, les rendements en profondeur normalisés par rapport à l'eau (figure 4.3) montrent que la variation de la dose absorbée dans les différents tissus est négligeable par rapport à celle absorbée dans l'eau. Un très léger pic de dose peut être noté juste avant l'os minéral attribué à une augmentation du rayonnement rétrodiffusé à cause de la forte densité de l'os, et un léger déficit de dose à la sortie du tissu attribué à une perturbation de l'équilibre électronique. A 225kV, la dose absorbée dans l'os minéral, le tissu le plus dense du corps (de densité de 1,92g/cm³ contre 1g/cm³ pour l'eau), est plus de 3 fois supérieure à celle absorbée dans l'eau au même niveau dans le fantôme (figure 4.3). D'autre part, à cette énergie, la plus importante chute de dose a été observée au niveau du tissu adipeux ($d = 0,96\text{g/cm}^3$), avec une dose absorbée 20% inférieure à celle obtenue dans l'eau. La dose absorbée dans le poumon de densité très inférieure à celle de l'eau (0,26g/cm³ contre 1g/cm³ pour l'eau) est pourtant comparable à celle absorbée dans l'eau.

Le tableau 4.2 met en évidence la variation en dose absorbée dans les tissus pour deux tissus de même Z_{eff} mais de densité différente et deux tissus de même densité mais de Z_{eff} différents. On observe que dans le premier cas, la dose varie de 5% à 225kV et de 3% à 6MV. On remarque donc effectivement une influence de la variation en densité sur la dose absorbée que ce soit en moyenne énergie ou en

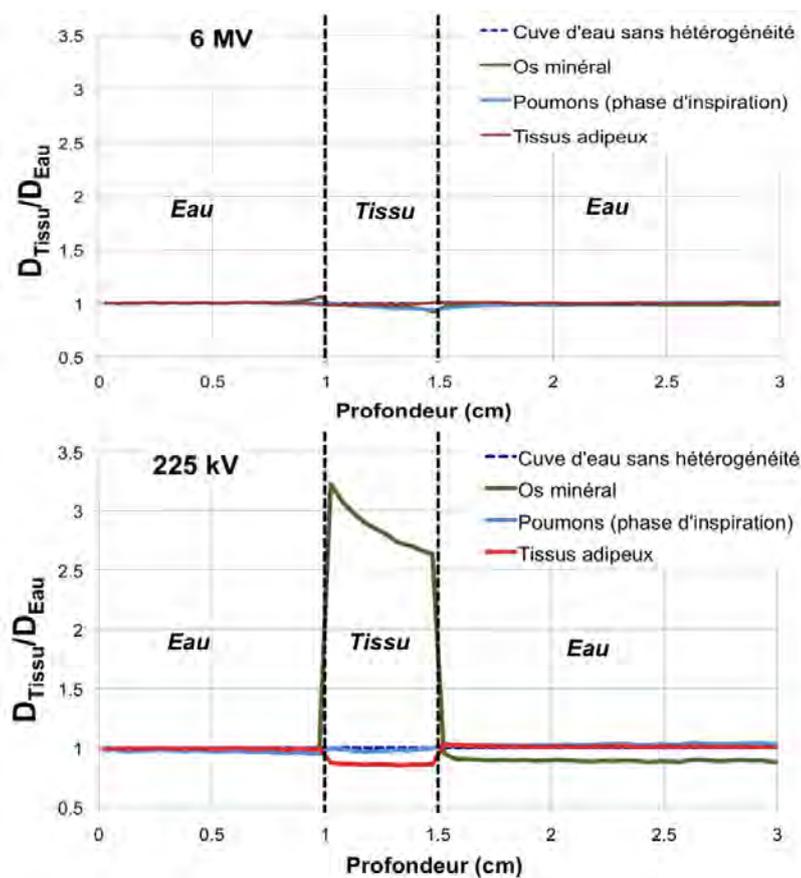


FIGURE 4.3 – Rendements normalisés par rapport au rendement dans la cuve sans hétérogénéité à 225kV et 6MV. L'incertitude statistique est inférieure à 1%.

TABLE 4.2 – Dose absorbée dans le tissu normalisée par rapport à la dose absorbée dans l'eau.

		Poumons (expiration)	Poumons (inspiration)	Variation	Muscle	Rachis cervical	Variation
	d (g.cm ⁻³)	1,05	0,26	75,2%	1,05	1,05	0%
225kV	Z _{eff}	3,72	3,72	0%	3,71	3,62	2,5%
	D _{norm}	1,02	0,97	5%	1,01	1,07	6%
6MV	Z _{eff}	3,53	3,53	0%	3,53	3,41	3,5%
	D _{norm}	0,99	0,96	3,0%	0,99	0,99	0%

haute énergie. Pour le deuxième cas, on observe une variation de dose de l'ordre de 6% à 225kV et aucune variation à 6MV.

Conclusion

Ces observations nous ont permis de montrer que la nature des tissus a une influence beaucoup plus importante en kV qu'en MV, à cause des proportions différentes des interactions rayonnement-matière mises en jeu à chacune de ces énergies. Il est donc indispensable de prendre efficacement en compte la nature des tissus lors du calcul de la dose absorbée en radiothérapie préclinique à moyenne énergie. Cette étude a fait l'objet d'une présentation orale lors du congrès annuel de la SFPM (Société Française de Physique Médicale) à Strasbourg en juin 2012 [135].

4.2.2 Impact dosimétrique de l'assignation tissulaire à 225kV

Nous allons maintenant mettre en évidence en comparant des distributions de dose dans l'animal qu'un mauvais assignement des tissus peut mener à des erreurs non négligeables sur la dose absorbée.

Matériel et méthodes

L'irradiation totale d'un crâne de souris a été simulée avec le collimateur C_{1,5} et pour une irradiation isocentrique de 360°. Pour le calcul Monte Carlo, 3 cas ont été comparés (Figure 4.4 et Tableau 4.3)

1. La souris est considérée comme un volume homogène constituée uniquement d'un tissu mou moyen tel que défini dans le rapport ICRU-44 [128]. 2 matériaux ont été assignés à l'image CT : air et tissu mou.
2. On considère la présence du crâne dans la souris. 3 matériaux sont assignés par un seuillage manuel de l'image CT : air, tissu mou et crâne.
3. On considère la présence du crâne et on assigne au cerveau le tissu correspondant au cerveau tel que défini dans l'ICRU. 4 matériaux ont été assignés (seuillage manuel) : air, tissu mou, crâne et cerveau.

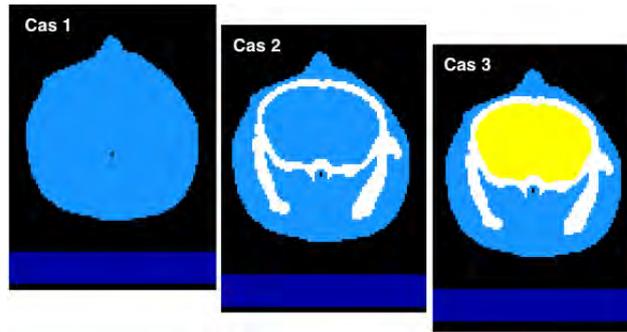


FIGURE 4.4 – Segmentation de la souris pour chacun des cas : (1) souris homogène composée uniquement de tissu mou (bleu clair), (2) souris constituée de tissu mou (bleu clair) et de crâne (blanc), (3) souris constituée de tissu mou (bleu clair), de crâne (blanc) et de cerveau (jaune).

TABLE 4.3 – Densité massique et numéro atomique effectif (Z_{eff}) des tissus assignés dans chacun des cas étudiés et définis dans l'ICRU-44

Tissu ICRU	ρ (g.cm ⁻³)	Z_{eff}
Average Soft Tissue	1,03	7,6
Whole Brain	1,04	7,88
Cranium	1,61	13,13

Pour chacun de ces cas, des histogrammes dose-volume ont été générés à l'aide du logiciel CERR (Computational Environment for Radiotherapy Research, Version 4,4, Washington University, St. Louis, USA) codé avec MatLab (The Mathworks, Natick, MA) [48] pour comparer la dose absorbée au cerveau et au crâne.

8 milliards de particules ont été générées pour atteindre une incertitude statistique inférieure à 3% dans le cerveau.

Résultats

La comparaison des cas 1, 2 et 3 (figure 4.5 et 4.6 et tableau 4.4) montre que la prise en compte de la présence du crâne (cas 1 et 2) n'entraîne pas de modification significative de la dose absorbée au niveau du cerveau (écart de moins de 1% entre les cas 1 et 2). L'attribution au cerveau de la composition élémentaire définie dans l'ICRU induit une augmentation de la dose notable de l'ordre de 5%. A densité massique équivalente, le Z_{eff} du cerveau est plus important que celui du tissu mou (tableau 4.3), ce qui est vraisemblablement à l'origine de l'écart en dose observé. Si l'on s'intéresse à la dose absorbée au niveau du crâne, on remarque que l'attribution au crâne du matériau correspondant au crâne et non du tissu mou engendre une augmentation de la dose absorbée de 160% (figure 4.6).

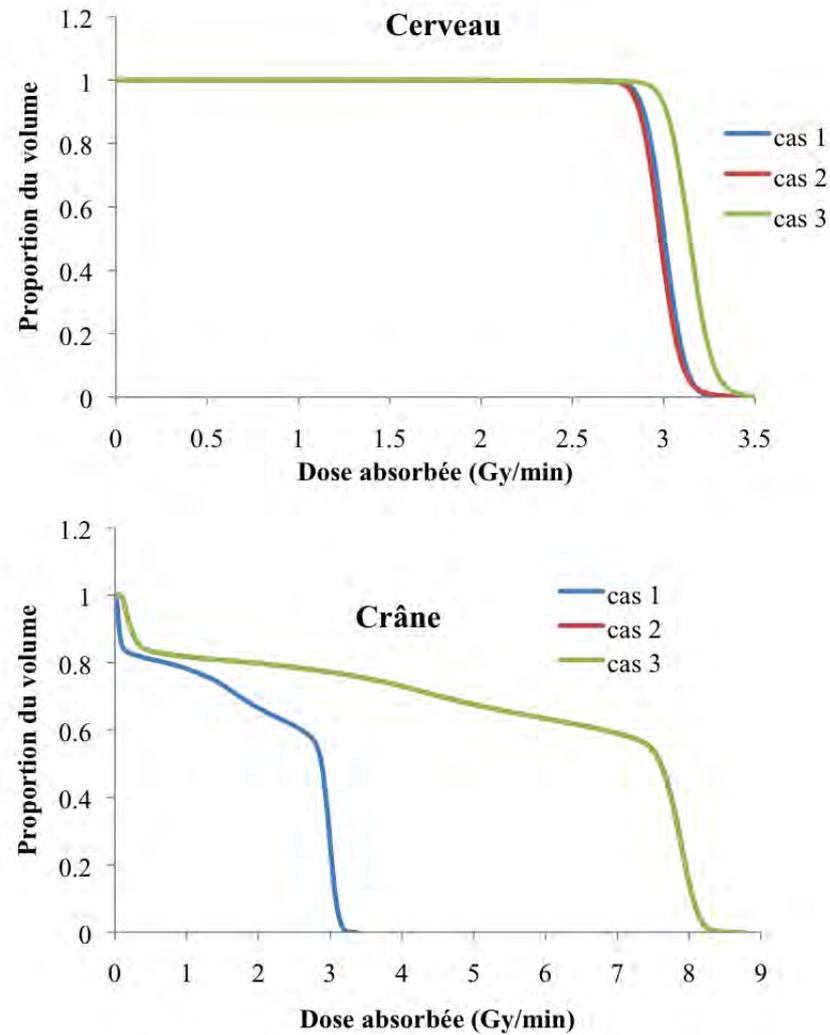


FIGURE 4.5 – Histogrammes dose-volume calculés avec CERR pour le cerveau et le crâne dans chacun des cas. Les courbes pour les cas 2 et 3 sont superposées.

TABLE 4.4 – Dose absorbée moyenne (Gy/min) calculée au niveau du cerveau et du crâne dans les cas 1, 2 et 3.

Organe	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Cerveau (Gy/min)	3.00	2,97	3,15
Crâne (Gy/min)	2,17	5,68	5,68

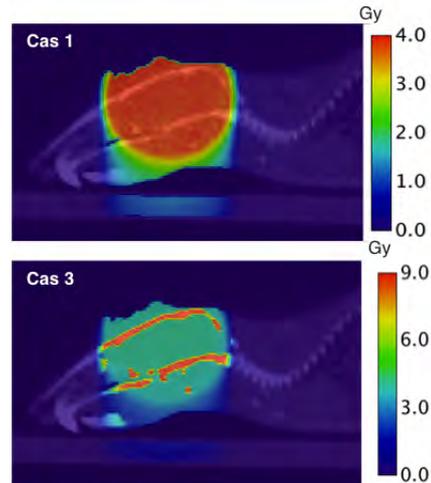


FIGURE 4.6 – Distribution de dose absorbée Monte Carlo dans le cas 1 et le cas 3. L'échelle en Gy a été modifiée pour le cas 3 pour améliorer la visualisation de la distribution de dose.

Conclusion

La comparaison des 3 cas utilisés pour le calcul Monte Carlo a mis en évidence que la présence ou non du crâne n'influence pas la dose absorbée au niveau du cerveau alors que l'attribution au cerveau de la composition élémentaire correspondant au cerveau défini dans l'ICRU au lieu du tissu mou induit une variation significative (5%). Cette observation met en évidence l'importance d'une attribution correcte des matériaux pour le calcul de la dose mais également l'importance d'avoir accès à la dose absorbée dans l'animal entier et pas seulement au volume cible puisque nous avons montré qu'un tissu non ciblé, ici le crâne, reçoit près de deux fois la dose au volume cible. Ce phénomène peut induire des effets biologiques néfastes qui peuvent potentiellement masquer l'effet biologique d'intérêt étudié.

Cette étude comparative des 3 différents cas a fait l'objet d'une communication affichée lors du congrès international de l'ESTRO à Vienne (Autriche) en 2014 [136].

4.2.3 Conclusion

Jusqu'à présent pour le calcul de la dose absorbée, seule la variation en densité était prise en compte pour améliorer la précision des calculs. Cette étude a montré qu'aux moyennes énergies la définition de la composition élémentaire d'un matériau a autant si ce n'est plus d'importance que la définition de sa densité. En outre, il a été mis en évidence que deux tissus de même densité n'ont pas forcément exactement le même Z_{eff} et présentent de fait des écarts significatifs en dose absorbée. Un autre type de segmentation des matériaux doit donc être mis en place pour le

calcul de la dose aux moyennes énergies, non pas simplement en tenant compte de la variation de la densité massique mais en tenant compte également de la variation en composition élémentaire.

Plusieurs études ont été réalisées à propos de la segmentation des tissus et de son impact sur la dose absorbée à moyenne énergie. Dans son étude, Chow *et al* [129] a calculé des écarts de 407% à 225kV entre une distribution de dose absorbée calculée dans une souris homogène et dans une souris dans laquelle était considéré la présence des os. Une autre étude a également mis en évidence qu'une mauvaise assignation des tissus pouvait conduire à des erreurs de dose de plus de 40% à 250kV alors que des erreurs de moins de 10% ont été rapportées à 6MV et 15MV [137]. D'après Zhou *et al* [130], 47 types d'os sont nécessaires avec un faisceau de 120 kV pour atteindre une précision de 2%. De son côté, Bazalova *et al* [131] a démontré qu'il fallait définir 92 tissus pour atteindre une précision de 2% dans le calcul de la dose absorbée à 225kV. Ce nombre a été rapporté à 39 tissus en considérant le bruit dans les images CT qui ont été utilisées pour cette étude. Elle a montré qu'une assignation trop simpliste des tissus (4 ou 8 tissus) pouvait conduire à une différence en dose absorbée jusqu'à 30% par rapport à un calcul effectué avec 39 tissus. Cette étude a également mis en évidence que les erreurs de calculs de dose dues à une mauvaise assignation des types de tissus sont d'autant plus importantes que l'énergie du faisceau de photons est faible.

4.3 Méthodes de segmentation

Nous avons vu qu'il est indispensable d'être capable de déterminer précisément la dose absorbée non seulement au niveau de la cible mais aussi de l'animal dans son ensemble en prenant en compte les hétérogénéités tissulaires. La segmentation des tissus dans les images CT est une étape primordiale pour les simulations Monte Carlo des irradiations précliniques. Cette étape consiste à définir les matériaux dont sont composés les animaux pour le calcul de la dose absorbée. Différentes méthodes de segmentation tissulaire ont été développées pour le calcul de la dose absorbée, permettant une définition plus ou moins efficace des matériaux.

Nous allons tout d'abord présenter ces méthodes sur lesquelles nous nous sommes basés pour développer une méthode de segmentation spécifique que nous présentons en détail dans un second temps et qui a pour objectif de résoudre les problèmes liés aux moyennes énergies.

4.3.1 Segmentation par seuillage

La segmentation par seuillage des images CT est la méthode la plus couramment utilisée car la plus facilement applicable. Elle peut être réalisée simplement en

seuillant manuellement les organes que l'on souhaite définir. Il est également possible d'automatiser ce seuillage en se servant de la courbe d'étalonnage du scanner. Le scanner utilisé pour acquérir les images CT doit être au préalable calibré en imageant des objets de densité connue. On en extrait une courbe de calibration qui fait correspondre les unités Hounsfield à des valeurs de densité massique. Un intervalle de densité est défini pour chaque matériau que l'on souhaite utiliser. Cette méthode est celle utilisée dans la majorité des TPS cliniques et ceux développés pour le petit animal. Néanmoins, elle ne permet pas de définir un nombre important de matériaux différents, car ces derniers sont souvent extraits de données tabulées dans la littérature [128] et qui sont relativement limitées. De plus la segmentation par cette méthode qui utilise la correspondance HU/densité ne permet pas d'atteindre un niveau de segmentation satisfaisant notamment pour les tissus mous pour lesquels le contraste en HU ne permet pas de distinguer les organes entre eux. Pour palier ce problème de définition des tissus mous, la méthode par seuillage peut être améliorée par l'utilisation de deux énergies différentes pour l'imagerie, en extrayant de chacune d'elle les matériaux et en comparant les résultats [138, 139, 140]. Néanmoins cette méthode implique d'imager à deux reprises l'animal au moment du traitement ce qui multiplie par deux le temps d'imagerie et la dose délivrée par ce biais. De plus, les problèmes du nombre limité de matériaux utilisables et du passage $HU \Rightarrow Densité \Rightarrow Matériau$ (deux matériaux différents peuvent avoir la même densité) demeurent.

4.3.2 Méthode stœchiométrique

La méthode stœchiométrique a été décrite pour la première fois par Schneider *et al* en 1996 [141]. Ils ont pointé le biais induit par le fait que pour acquérir la courbe de calibration du scanner (HU, ρ) des substituts de tissus sont utilisés et que la composition élémentaire de ces substituts n'est pas exactement la même que celle des tissus humains. Cela induit des différences au niveau des valeurs de HU obtenues. La méthode de calibration qu'ils proposent permet d'utiliser à la fois les HU mesurées pour les substituts et les données des vrais tissus humains afin d'être capable de prédire des intervalles d'HU correspondants aux tissus humains. Cette méthode permet donc d'établir un lien direct entre composition tissulaire et nombres Hounsfield.

Les étapes de cette méthode sont les suivantes :

- Les substituts de tissus sont scannés (dans notre cas des cylindres de 2,8cm de diamètre et 7cm de longueur issus du fantôme Gammex (Gammex-RMI, Middleton, WI, USA). La composition élémentaire et la densité de ces substituts sont connues (figure 4.7 et tableau 4.5).
- A partir des HU mesurés, on déduit le coefficient d'atténuation linéaire μ

des photons dans chaque substitut (Equation 4.2).

$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \Rightarrow \mu = \mu_{eau} \times \left(\frac{HU}{1000} + 1 \right) \quad (4.2)$$

- L'équation définie par Jackson et Hawkes en 1981 [142] est utilisée pour relier le coefficient d'atténuation linéique μ à la composition élémentaire du tissu traversé.

$$\mu = \rho \times N_g(Z, A) \times \{K^{ph} Z_1^{3,62} + K^{coh} Z_2^{1,86} + K^{KN}\} \quad (4.3)$$

avec $Z_1^{3,62} = [\sum_i \lambda_i Z_i^{3,62}]$, $Z_2^{1,86} = [\sum_i \lambda_i Z_i^{1,86}]$ et $\lambda_i = \frac{N_g^i}{N_g}$

i : différents éléments chimiques

ρ : densité massique

N_g^i : nombre d'électrons par unité de masse de l'élément i . $N_g = \sum_i N_g^i$ et $N_g = N_A \times \omega_i Z_i / A_i$

N_A : nombre d'Avogadro

ω_i : pourcentage massique de l'élément chimique i

A_i : nombre de masse de l'élément chimique i

Z_i : numéro atomique de l'élément chimique i

Les coefficients K^{ph} et K^{coh} caractérisent les sections efficaces des interactions (photoélectrique et Rayleigh). K^{KN} est la section efficace de Klein-Nishina.

- μ , N_g et ρ sont connus. On a donc une équation à 3 inconnues : K^{ph} , K^{coh} et K^{KN} . Ces coefficients sont calculés par régression linéaire.
- Une fois que les coefficients sont déterminés, on peut remonter au μ des tissus humains définis dans la littérature en utilisant l'équation 4.3 et finalement déduire les intervalles de HU correspondants.

4.4 Détermination de la méthode appropriée

Avant toute chose, la première étape pour segmenter les tissus dans les images CT fut d'étudier la variation des valeurs de HU mesurées en fonction de différents paramètres, comme la densité massique ou le numéro atomique effectif.

4.4.1 Matériel et méthodes

Les cylindres substituts de tissus du fantôme Gammex (Gammex-RMI, Middleton, WI, USA) ont été utilisés pour calibrer l'imager (Tableau 4.5 et Figure 4.7).

TABLE 4.5 – Densité massique ρ et numéro atomique effectif Z_{eff} pour chacun des cylindres Gammex utilisés (données constructeur). La formule suivante a été utilisée pour calculer Z_{eff} : $Z_{eff} = [\sum (w_i Z_i^{3,5})]^{1/3,5}$ avec w_i la fraction massique de chaque élément chimique i et Z_i le numéro atomique de l'élément i .

Matériau	ρ (g.cm ³)	Z_{eff}
Lung (LN300) RMI 455	0,3	7,86
Lung (LN450)	0,45	7,84
AP6 Adipose RMI 453	0,92	6,40
BR12 Breast RMI 454	0,98	7,24
CT Solid Water RMI 451	1,02	8,11
SR2 Brain	1,05	6,31
IB3 Inner Bone RMI 456	1,13	10,9
B200 Bone Mineral	1,15	10,9
CB2-30% CaCO ₃	1,34	11,39
CB2-50% CaCO ₃	1,56	12,98
SB3 Cortical Bone RMI 450	1,82	14,02

TABLE 4.6 – Paramètres des deux scanners utilisés pour imager les cylindres.

Imageur	Energie (kV)	filtration additionnelle	Énergie moyenne (keV)
Préclinique	40	2mmAl	27,3
Clinique	120	8,8mmAl	62,1

Les cylindres ont été imagés avec notre scanner préclinique à 40kV et avec un scanner clinique (scanner Big Bore, Philips Medical Systems, Andover, Mariland, USA) à 120kV (Tableau 4.6).

La variation des HU mesurées a été étudiée en fonction de la densité massique et du numéro atomique effectif Z_{eff} . La méthode stœchiométrique a été appliquée pour recalculer les HU. Ces valeurs de HU recalculées ont été comparées à celle mesurées.

4.4.2 Résultats

La variation des valeurs de HU en fonction de la densité massique met en évidence une différence d'allure des courbes en fonction de l'énergie (Figure 4.8). On observe une augmentation des HU monotone à 120kV alors qu'à 40kV, la variation des HU est anarchique pour les valeurs de densité correspondant aux tissus mous. Cet effet est directement dû à la dépendance en Z_{eff} qui augmente sensiblement plus l'énergie est basse et que l'on a déjà mis en évidence précédemment. Ce phénomène implique que la méthode par seuillage est difficilement applicable car un



FIGURE 4.7 – Cylindres substitués de tissus issus du fantôme Gammex

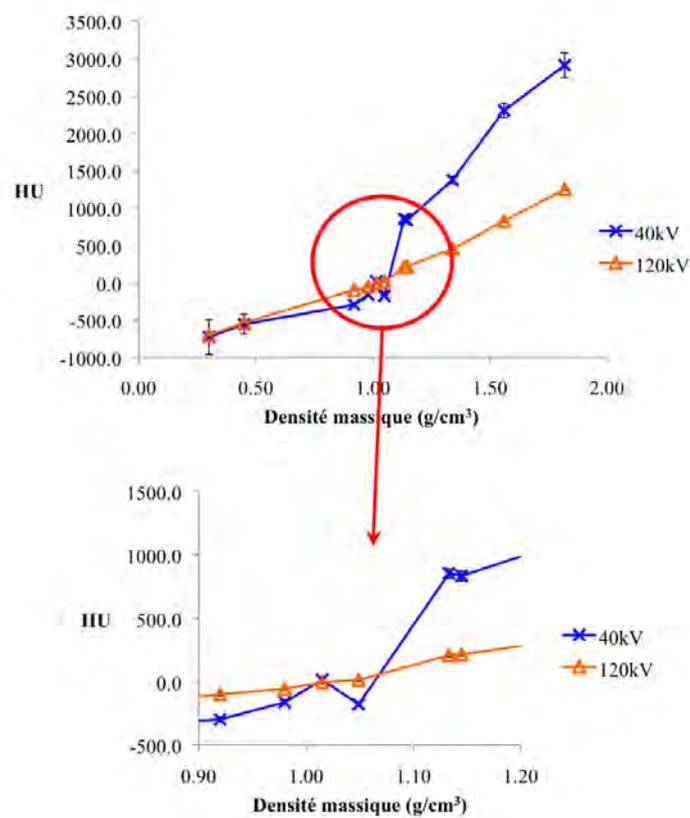


FIGURE 4.8 – Variation des HU en fonction de la densité massique à 40kV et 120kV (les barres d'erreur représentent le bruit de la mesure).

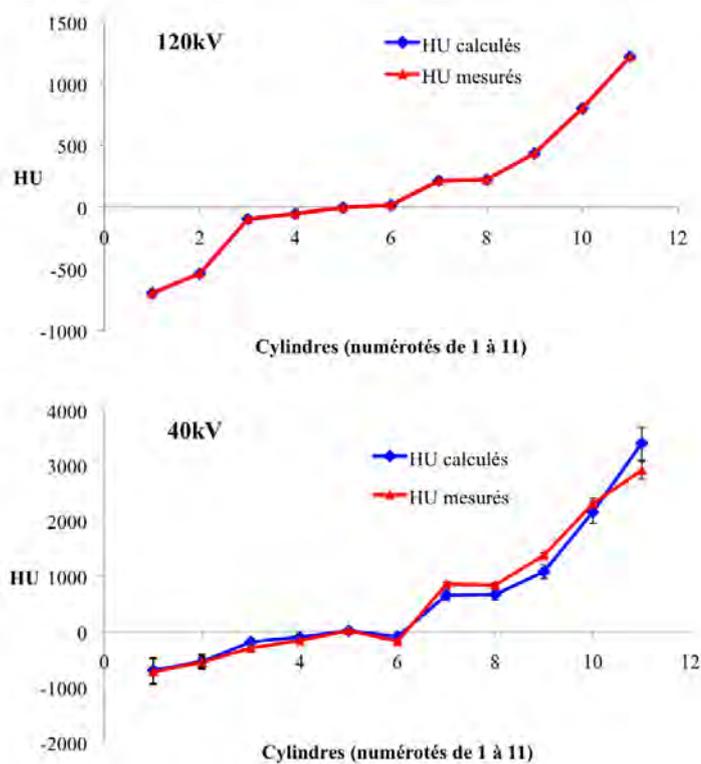


FIGURE 4.9 – Comparaison des valeurs HU mesurés et calculés à partir de la méthode stœchiométrique à 120kV et 40kV (Les barres d’erreur représentent le bruit pour la mesure, auquel est ajoutée pour les HU calculés l’erreur due à la régression linéaire. Pour 120kV, les barres d’erreurs ne sont pas visibles, l’erreur est comprise entre 10 et 30HU)

même HU peut être associé à plusieurs densités physiques.

En se basant sur ces données, nous avons appliqué la méthode stœchiométrique pour recalculer les valeurs de HU. La figure 4.9 montre que l’on retrouve les valeurs de HU obtenues par la mesure à 120kV avec des écarts inférieurs à 20HU. A 40kV les résultats ne sont pas satisfaisants puisque l’on obtient jusqu’à près de 500HU d’écart (SB3 Cortical Bone RMI) entre les HU mesurés et ceux calculés.

A 40kV la relation classique de la méthode stœchiométrique n’est plus valable. Une autre relation doit être déterminée pour relier HU et composition. La variation des HU en fonction de Z_{eff} ne permet pas de dégager de relation évidente que ce soit à 40kV qu’à 120kV (Figure 4.10). Nous avons finalement choisi de combiner la densité massique au Z_{eff} et d’étudier la variation des HU en fonction du produit ($\rho \times Z_{eff}$). La Figure 4.11 met en évidence une relation monotone entre les HU et le produit ρZ_{eff} à 40kV selon un polynôme du 3^{eme} degré.

En appliquant cette relation (HU, ρZ_{eff}), on obtient des écarts entre HU mesurés et HU calculés de moins de 40HU (Figure 4.12), le bruit dans les images CT à 40kV étant de l’ordre de 30HU. Cette relation permet donc d’améliorer la définition des HU par rapport à la méthode stœchiométrique et d’obtenir une correspondance

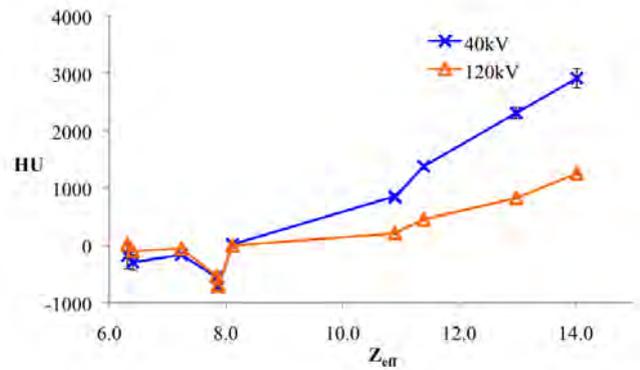


FIGURE 4.10 – Variation des HU en fonction du numéro atomique effectif du cylindre à 40kV et 120kV. (Les barres d'erreur représentent le bruit. Pour 120kV, les barres d'erreurs ne sont pas visibles, le bruit étant compris entre 10 et 30HU)

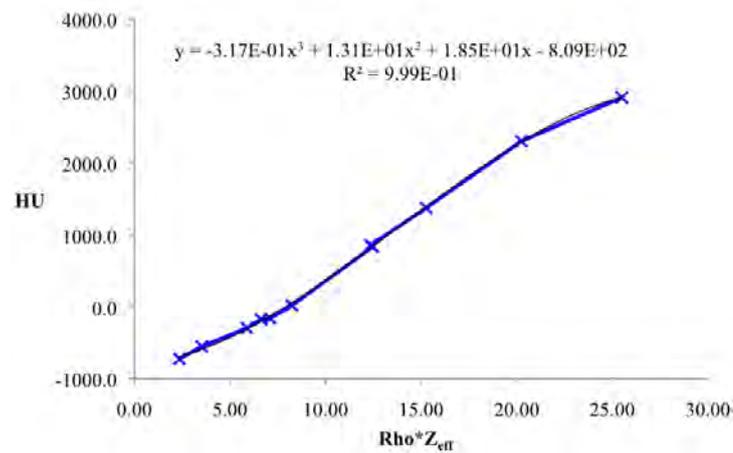


FIGURE 4.11 – Variation des HU en fonction du numéro atomique effectif du produit ρZ_{eff}

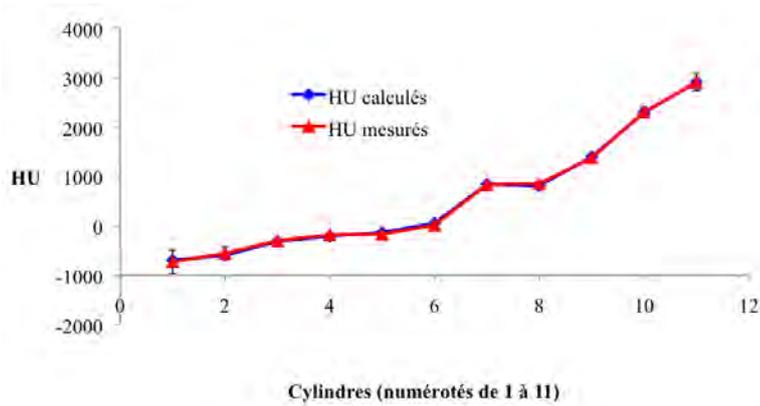


FIGURE 4.12 – Comparaison des valeurs HU mesurés et calculés à partir de la relation $(HU, \rho Z_{eff})$ à 40kV

satisfaisante.

4.4.3 Conclusion

Alors que dans le cas du scanner clinique, une relation entre HU et densité physique est clairement identifiée, à 40kV aucune relation monotone ne se dégage. L'étude met en évidence que plusieurs valeurs de densité physique peuvent être associées à une valeur de HU (selon l'intervalle de HU choisi). L'application de la méthode stœchiométrique a pointé des écarts significatifs entre les HU mesurés et ceux calculés avec la méthode. Finalement, une relation satisfaisante s'est dégagée entre HU et le produit ρZ_{eff} . La méthode stœchiométrique a été développée pour le domaine clinique et a déjà trouvé des applications dans ce domaine [143]. Néanmoins, à 40kV elle entraîne des erreurs non tolérables pour la détermination des HU. L'utilisation de la relation $(HU, \rho Z_{eff})$ permet de réduire ces erreurs à un niveau acceptable.

4.5 Méthode de segmentation mise en place

Après avoir étudié la variation des HU en fonction de différents paramètres et évalué la méthode stœchiométrique pour notre application, nous avons conclu à l'utilisation de la relation $(HU, \rho Z_{eff})$ pour la discrimination des matériaux dans les images CT. Nous allons donc maintenant expliciter en détail la méthode de segmentation que nous avons mise en place.

4.5.1 Description de la méthode

A l'instar de Bazalova *et al* [139], nous avons choisi de créer des matériaux supplémentaires pour améliorer la précision du calcul de dose par interpolation linéaire par rapport aux matériaux définis dans le rapport ICRU-44 [128]. Cependant, dans leur étude Bazalova *et al* ont choisi d'utiliser une correspondance entre HU et densité massique (deux relations différentes définies respectivement pour les tissus mous et les os) et l'interpolation linéaire a été réalisée par rapport aux valeurs de densité obtenues.

La méthode de segmentation des tissus que nous avons développée est la suivante :

1. Calibration du scanner : images CT d'objets de densité physique et composition élémentaire connue.
2. Détermination de la relation (HU, ρZ_{eff})
3. Calcul des plages de HU pour un pas en ρZ_{eff} prédéterminé selon la précision souhaitée pour le calcul de la dose absorbée : début de la création d'un matériau par plage de HU.
4. Interpolation linéaire de Z_{eff} parmi les tissus de l'ICRU-44 par rapport au produit ρZ_{eff} .
5. Déduction de ρ : $\rho = \frac{(\rho Z_{eff})}{Z_{eff}}$
6. Interpolation des w_i (fractions massiques) de tous les éléments par rapport aux ρZ_{eff} des tissus de l'ICRU-44.
7. Les matériaux sont finalisés : la correspondance entre le matériau et la plage de HU peut être appliquée pour segmenter l'image CT.

Les matériaux ainsi créés n'ont pas nécessairement une composition élémentaire conforme à la composition élémentaire réelle des tissus des animaux. Notre but n'est pas de se conformer à la composition réelle mais de calculer une composition élémentaire qui nous permette d'obtenir un tissu dosimétriquement équivalent au tissu réel.

Dans GATE, la segmentation peut être réalisée automatiquement en insérant directement l'image CT contenant les valeurs de HU. Pour cela deux fichiers doivent être au préalable fournis à la simulation. Le premier définit la correspondance entre l'intitulé de chaque matériau et l'intervalle de HU. Le second définit la composition élémentaire et la densité massique pour chacun de ces matériaux.

De base, seul le premier fichier doit être obligatoirement fourni et peut être composé d'un nombre limité de matériaux prédéfinis. Le second fichier est alors créé automatiquement lors du lancement de la simulation : des matériaux intermédiaires sont générés à partir de la liste de matériaux indiqués dans le premier fichier en faisant seulement varier la densité massique (la précision souhaitée en densité doit être

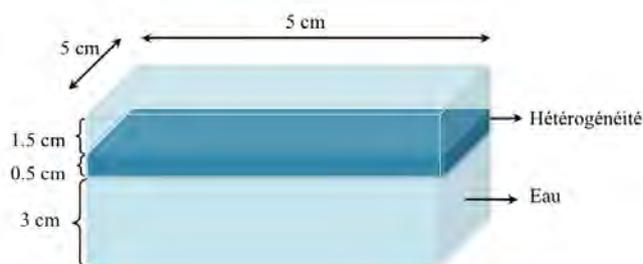


FIGURE 4.13 – Cuve d’eau simulée pour l’étude de la variation de la dose absorbée au niveau de l’hétérogénéité (tissu ICRU) en fonction de ρZ_{eff} . Un rendement normalisé par rapport aux valeurs obtenues dans la cuve d’eau sans hétérogénéité a été extrait pour chaque cas le long de l’axe du faisceau.

précisée par l’utilisateur). On obtient plusieurs séries de matériaux de composition élémentaire identique mais de densités massiques différentes.

Etant donné que dans notre cas nous souhaitons également faire varier la composition élémentaire des matériaux, la génération automatique du second fichier a été désactivée puisqu’elle implique la variation de la densité uniquement. Un programme C++ a été réalisé pour générer automatiquement ces deux fichiers en se basant sur notre méthode de segmentation. Une fois générés, ces fichiers sont utilisables pour toutes les images CT acquises avec le même scanner et pour les mêmes paramètres d’acquisition que ceux appliqués pour obtenir la relation $(HU, \rho Z_{eff})$.

4.5.2 Evaluation de la précision nécessaire

Matériel et méthodes

Un paramètre à définir pour appliquer notre méthode de segmentation est le pas en ρZ_{eff} . Pour évaluer le pas à appliquer le plus cohérent, nous avons étudié la variation de la dose absorbée dans les tissus ICRU en fonction de ρZ_{eff} . Une précision de l’ordre de 2% est recherchée pour le calcul de la dose absorbée. Une cuve d’eau de $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ contenant une hétérogénéité de 5 mm d’épaisseur à 1,5cm de profondeur a été simulée (Figure 4.13). Différents tissus ICRU ont été attribués successivement à l’hétérogénéité. La surface de la cuve a été placée à l’isocentre (30,4cm de la source). Le champ de 5mm de diamètre a été utilisé car représentatif de la taille des faisceaux utilisés en routine préclinique. Un rendement en profondeur le long de l’axe du faisceau a été calculé pour chaque tissu ICRU utilisé, et normalisé par rapport au rendement obtenu dans l’eau sans hétérogénéité. La dose absorbée moyenne normalisée au niveau de l’hétérogénéité a été extraite. 2 milliards de particules initiales ont été générées.

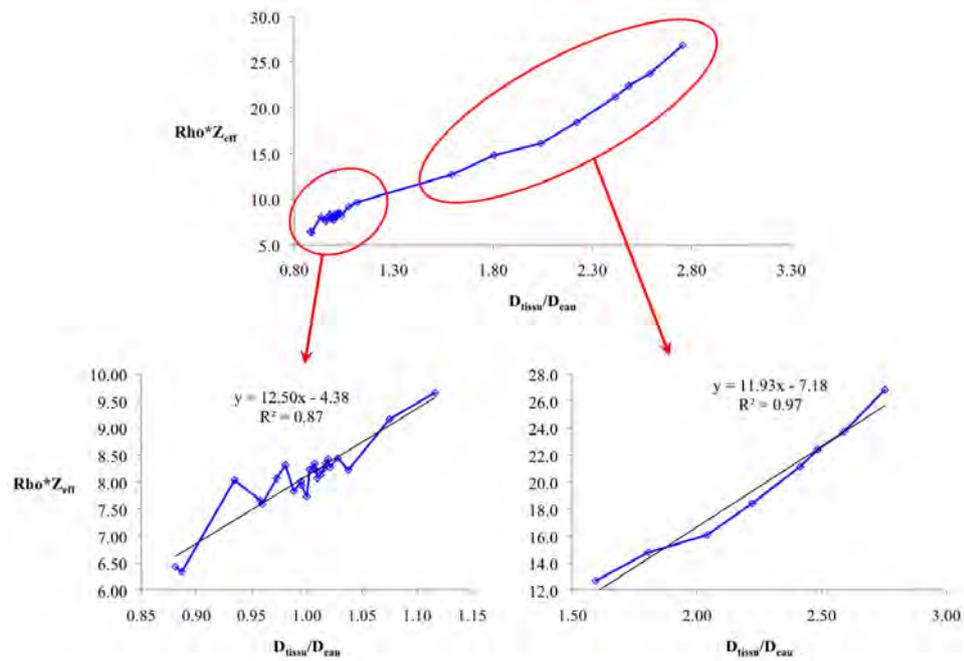


FIGURE 4.14 – Variation de la dose absorbée dans les tissus (normalisée par rapport à la dose dans l'eau) en fonction de ρZ_{eff} . L'incertitude statistique est inférieure à 1%.

TABLE 4.7 – Variation de ρZ_{eff} pour une variation de 2% de la dose absorbée selon les tendances estimée pour chaque gamme de tissus

Tissus	$\rho Z_{eff} = f(D_{tissu}/D_{eau} = 1)$	$\rho Z_{eff} = f(D_{tissu}/D_{eau} = 1,02)$	$\Delta\rho Z_{eff}$
Tissus mous	8,11	8,36	0,25
Tissus osseux	4,75	4,99	0,24

Résultats et discussion

La Figure 4.14 met en évidence une variation différente de la dose absorbée en fonction du produit ρZ_{eff} selon que l'on se situe dans la gamme des tissus mous ($6 \leq \rho Z_{eff} \leq 10$) ou celle des tissus osseux ($10 < \rho Z_{eff} \leq 30$). Pour les tissus mous, la variation de la dose absorbée en fonction de ρZ_{eff} est relativement irrégulière alors que la dose absorbée augmente de manière monotone avec ρZ_{eff} pour les tissus osseux. Néanmoins, nous avons dégagé une tendance linéaire pour chacune des deux gammes de tissus afin d'évaluer la précision en ρZ_{eff} nécessaire pour atteindre une précision en dose absorbée de 2% (Figure 4.14 et Tableau 4.7). Il a été déterminé qu'un pas en ρZ_{eff} de l'ordre de 0,2 permettra théoriquement d'atteindre la précision souhaitée. En appliquant ce pas pour la détermination des matériaux par notre méthode de segmentation, 125 matériaux ont été générés.

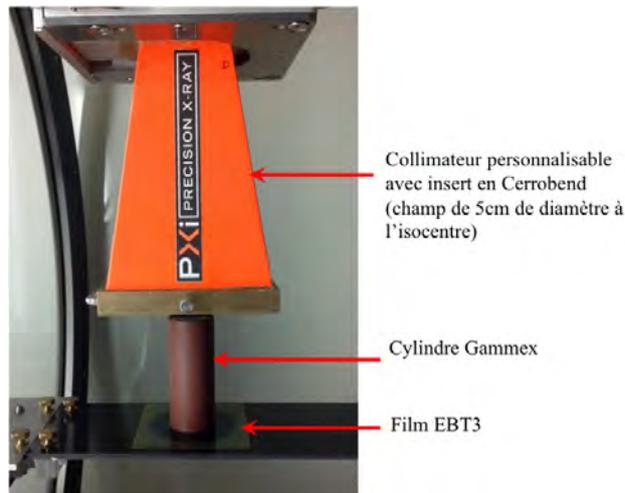


FIGURE 4.15 – Dispositif expérimental pour mesurer la dose transmise à travers le cylindre Gammex.

4.5.3 Evaluation de l'erreur induite par la méthode

Matériel et méthodes

Il n'est pas possible de mesurer directement la dose absorbée dans un matériau donné puisque les dosimètres fournissent la dose absorbée dans le volume sensible dans le milieu et non pas dans le milieu lui-même. Afin d'évaluer l'erreur potentiellement induite par notre méthode de segmentation, nous avons mesuré la dose transmise à travers les cylindres Gammex. Un cylindre a été positionné debout sur le support animal. Un faisceau fixe antérieur de 5cm de diamètre a été utilisé. La base du cylindre a été positionnée à l'isocentre en utilisant les lasers de positionnement pour l'alignement en hauteur (axe y) et l'imageur portal avec le collimateur en place pour l'alignement en x-z. Une fois le cylindre aligné correctement un film EBT3 a été glissé avec précaution sous le cylindre.

La simulation MC de cette mesure a été réalisée pour deux cas :

1. Le matériau du cylindre a été attribué manuellement en utilisant les données fournies par le constructeur des cylindres
2. Le matériau du cylindre a été calculé en utilisant notre méthode de segmentation (les valeurs HU pour chacun de ces cylindres ayant été précédemment mesurées)

Dans le deuxième cas, il faut rappeler que, bien que la relation (HU, ρZ_{eff}) soit déduite à partir des HU des cylindres, l'interpolation linéaire des matériaux est réalisée à partir des tissus humains définis dans le rapport ICRU-44.

Une seconde étude a consisté à évaluer la variation de dose absorbée à ρZ_{eff} constant. Nous avons créé artificiellement une série de matériaux de densités massiques et compositions élémentaires différentes mais pour un ρZ_{eff} constant. Pour

TABLE 4.8 – Tissus créés artificiellement à partir des tissus ICRU pour un ρZ_{eff} constant.

Tissu	ρ	Z_{eff}	$\rho \times Z_{eff}$
1	1,16	6,90	8,00
2	1,10	7,27	8,00
3	1,07	7,50	8,03
4	1,04	7,70	8,01
5	1	8,00	8,00
1	1,70	10,00	17,00
2	1,55	11,00	17,05
3	1,42	12,00	17,04
4	1,31	13,00	17,03
5	1,21	14,00	16,94

rester proche autant que possible de la réalité des tissus humains, ces tissus ont été générés en se basant sur les tissus ICRU (Tableau 4.8). Deux séries de tissus ont été réalisées, l'une pour un ρZ_{eff} caractéristique des tissus mous ($\rho Z_{eff} = 8$) et l'autre pour un ρZ_{eff} caractéristique des tissus osseux ($\rho Z_{eff} = 17$). Les tissus de chaque série ont été numérotés de 1 à 5. Le même dispositif que pour la Figure 4.13 a été simulé.

Environ 2 milliards de particules initiales ont été générées pour chaque simulation.

Résultats

Lorsque les matériaux issus des données du constructeur sont attribués aux cylindres dans la simulation on observe des écarts entre mesure et simulation inférieurs à 2% (Tableau 4.9). Lorsque l'on utilise notre méthode de segmentation pour attribuer un matériau à chaque cylindre, un écart max de 4,3% est obtenu (Breast). Mis à part cet écart, les différences entre mesure et simulation dans ce cas sont inférieures à 3,5%.

On observe pour la série de tissus artificiels représentatifs des tissus mous ($\rho Z_{eff} = 8$), que la dose absorbée varie avec une amplitude de l'ordre de 9% pour un ρZ_{eff} constant. Néanmoins aucune tendance ne se dégage, la dose absorbée ne varie pas selon la densité massique ni selon le numéro atomique effectif du tissu. Pour les tissus représentatifs des tissus osseux ($\rho Z_{eff} = 17$), la dose absorbée augmente quasi linéairement avec l'augmentation du Z_{eff} tandis que la densité massique diminue. Pour un Z_{eff} allant de 11 à 14, la dose absorbée subit une augmentation de l'ordre de 75% (tableau 4.10).

TABLE 4.9 – Dose transmise à travers les cylindres Gammex mesurée et simulée pour les deux cas (matériaux issus des données constructeur et linéairement interpolés à partir des tissus ICRU). L'écart type pour les EBT3 correspond à l'écart type dans la ROI considérée pour l'analyse

	EBT3		Monte Carlo : données constructeur			Monte Carlo : méthode par interpolation		
	Dose (Gy)	Ecart type	Dose (Gy)	Incert. Stat.	Ecart/EBT3	Dose (Gy)	Incert. Stat.	Ecart/EBT3
Adipose	3,63	2,7%	3,60	4,3%	0,8%	3,57	<1%	1,6%
Breast	3,40	3,0%	3,36	3,1%	1,3%	3,26	1,0%	4,3%
Solid Water	3,17	2,8%	3,18%	4,6%	0,2%	3,15	<1%	0,8%
Inner Bone	2,50	3,0%	2,55	3,8%	2,0%	2,41	1,2%	3,5%
B200-Bone	2,49	2,5%	2,53	3,8%	1,4%	2,49	1,2%	0,2%
CB2-30%	2,01	2,2%	2,03	4,2%	1,0%	2,06	1,4%	2,6%
CB2-50%	1,50	2,6%	1,53	4,6%	2,0%	1,50	1,7%	0,5%
Cortical Bone	1,13	2,5%	1,13	4,6%	0,5%	1,12	2,0%	0,6%

TABLE 4.10 – Dose absorbée dans les tissus créés artificiellement normalisée par rapport à la dose absorbée dans le tissu 1 de chaque série (celui de plus forte densité massique)

ρZ_{eff}	Tissu	ρ	Z_{eff}	D_{Tissu}/D_{Tissu1}
$\rho Z_{eff} = 8$	1	1,16	6,90	1,00
	2	1,10	7,27	0,92
	3	1,07	7,50	0,99
	4	1,04	7,70	1,03
	5	1	8,00	0,97
$\rho Z_{eff} = 17$	1	1,70	10,00	1,00
	2	1,55	11,00	1,07
	3	1,42	12,00	1,45
	4	1,31	13,00	1,52
	5	1,21	14,00	1,87

Conclusion

L'évaluation de la méthode par la comparaison des doses transmises mesurées et simulées à travers des cylindres de composition connue a mis en évidence des écarts allant de 0,2 à 4,3%. Si les matériaux définis par le constructeur sont attribués ces écarts vont de 0,2 à 2%. La méthode de segmentation engendre donc des écarts plus importants par rapport à la mesure mais permet néanmoins d'obtenir des résultats satisfaisants. L'interpolation est réalisée à partir des tissus ICRU alors qu'il s'agit ici de substituts de tissus, donc de composition élémentaire légèrement différente de la réalité. Une validation comparant la simulation avec une mesure réalisée in-vivo dans l'animal est une étape fortement envisagée pour s'affranchir du biais des substituts de tissus. Néanmoins, un nouveau biais pourrait apparaître : les données utilisées pour définir les tissus sont celles correspondant aux tissus humains (ICRU-44) car aucune donnée concernant la composition des tissus des rongeurs n'est disponible dans la littérature.

L'étude de la dose absorbée dans des tissus de même ρZ_{eff} montre que la dose absorbée peut varier de manière significative. Jusqu'à 75% d'écart a été trouvé entre des tissus de ρZ_{eff} identique. Ce phénomène peut potentiellement biaiser notre méthode de segmentation puisqu'elle se base sur la variation en ρZ_{eff} pour discriminer les tissus entre-eux. Néanmoins, les variations de la dose absorbée les plus importantes ont été observées pour les tissus osseux pour lesquels on obtient une augmentation de la dose avec le Z_{eff} qui est également interpolé au moment de la création des matériaux lors de l'application de notre méthode de segmentation. Un autre source d'erreur vient de l'effet de volume partiel dû à la résolution spatiale des images CT. Par exemple, au niveau des interfaces tissu mou/os quelques pixels moyennent les valeurs de HU entre le tissu mou et l'os et induisent la définition d'un matériau intermédiaire qui n'est pas présent en réalité.

4.6 Conclusion générale

Nous avons démontré que le type de tissu et notamment sa composition élémentaire impacte la dose absorbée de manière beaucoup plus significative en moyenne énergie qu'aux énergies de l'ordre du MV. Au niveau des tissus osseux des écarts supérieurs à 200% ont été obtenus entre dose relative à l'eau à 255kV et 6MV. De plus, à 225kV, il a été mis en évidence que, étant donné que le type de tissu impacte fortement la dose absorbée, il est crucial d'assigner le bon tissu au bon endroit. Une méthode d'assignation des tissus basée sur les images CT des animaux a donc été mise en place en se basant sur la méthode stoechiométrique [141] et le travail de Bazalova *et al* [131]. Une relation entre le produit ρZ_{eff} et les HU a été mise en évidence et a permis d'affiner la précision de l'assignation tissulaire. Bien que pour

une même valeur de ρZ_{eff} on puisse obtenir des valeurs de dose différentes, notamment au niveau des tissus osseux, une comparaison entre mesure et simulation en se basant sur cette méthode a montré des écart inférieurs à 4,3%, ce qui est très encourageant. Une validation avec des mesures réalisées *in-vivo* est en cours afin de tester la méthode sur un cas concret et pour s'affranchir de l'approximation des substituts de tissus.

Application du modèle à des cas précliniques

Sommaire

5.1	Introduction	146
5.2	Processus d'irradiation préclinique	146
5.2.1	Pratique	146
5.2.2	Simulation Monte Carlo	149
5.3	Irradiation cérébrale totale chez la souris	150
5.3.1	Objectif de l'étude	150
5.3.2	Matériel et méthodes	150
5.3.3	Résultats dosimétriques	150
5.3.4	Résultats biologiques	153
5.3.5	Conclusion	153
5.4	Nécrose radio-induite chez le rat	153
5.4.1	Objectif de l'étude	153
5.4.2	Matériel et méthodes	154
5.4.3	Résultats dosimétriques	154
5.4.4	Résultats biologiques	157
5.4.5	Conclusion	158
5.5	Irradiation de tumeurs sous-cutanée	160
5.5.1	Objectif de l'étude	160
5.5.2	Matériel et méthodes	161
5.5.3	Résultats dosimétriques	161
5.5.4	Résultats biologiques	163
5.5.5	Conclusion	163
5.6	Conclusion générale	165

5.1 Introduction

L'objectif de ce travail est de répondre aux besoins de la radiobiologie pour les études précliniques en radiothérapie. La plateforme que nous avons mise en place permet à la fois de déterminer avec précision la dose absorbée dans l'animal selon le plan de traitement souhaité et de délivrer ce traitement conformément à la prescription. Typiquement, un traitement préclinique se déroule donc en deux phases : une phase qui consiste à calculer la dose délivrée à l'animal et une phase qui consiste à délivrer effectivement cette dose.

Pour illustrer l'exploitation de notre plateforme de radiothérapie préclinique, trois exemples d'études sont présentés. La première visait à réaliser une irradiation cérébrale totale chez des souris nude atteintes de glioblastomes. La deuxième consistait à irradier des têtes fémorales de rat en arthrothérapie pour provoquer la nécrose du tissu osseux. La dernière étude avait pour objectif d'étudier l'évolution de tumeurs sous-cutanées dans des souris irradiées à l'aide d'un faisceau antéro-postérieur. Pour chaque cas nous avons comparé les calculs de dose effectués à l'aide du logiciel du XRAD225Cx, et le code Monte Carlo pour lequel les résultats de deux types de segmentations seront également comparés, la segmentation classique par seuillage et notre méthode de segmentation par interpolation linéaire des ρZ_{eff} (présentée dans le chapitre 4).

Dans ce chapitre, nous commencerons par exposer en détail le processus d'irradiation d'un animal avec le XRAD. Ensuite nous présenterons les résultats dosimétriques obtenus dans le cadre de chaque étude et pour lesquelles les résultats biologiques obtenus seront également brièvement présentés.

5.2 Processus d'irradiation préclinique

5.2.1 Pratique

Typiquement l'irradiation d'un spécimen dans le XRAD225Cx se déroule comme suit (Figure 5.1) :

1. L'animal est anesthésié et placé sur le support du XRAD225Cx. Un système d'anesthésie gazeuse par isofluorane a été installé afin de maintenir l'animal endormi tout au long du traitement.
2. L'animal est scanné grossièrement afin de délimiter la zone où se situe la cible (scout : 40kV, 0,5mA).
3. La zone délimitée est scannée de manière plus précise avec un meilleur contraste et une meilleure résolution (scan : 40kV, 1,5mA).
4. A partir de ce scan, la cible est localisée précisément et le support animal

est déplacé automatiquement à l'aide du logiciel Pilot du XRAD225Cx de façon à ce que la cible soit à l'isocentre de la machine.

5. La géométrie d'irradiation est déterminée à partir du scan à l'aide d'un logiciel de planification de traitement fourni avec le XRAD225Cx sous MatLab : taille du champ d'irradiation, le nombre et la position des faisceaux.
6. A l'aide de ce même logiciel, la profondeur moyenne de la cible dans l'animal vue par les faisceaux est estimée. Le débit de dose à cette profondeur pour le champ d'irradiation choisi est calculé par interpolation linéaire à partir des valeurs de RTF mesurées pour ce champ et tabulée dans le logiciel. On en déduit le temps d'irradiation nécessaire pour délivrer la dose désirée à la cible. On peut choisir le type de tissu ciblé (tissus mous ou os par exemple) et ainsi appliquer un facteur de pondération pour corriger le temps d'irradiation.
7. Un fichier d'entrée lisible par le XRAD225Cx est créé et résume les données de l'irradiation : kV, mA, collimation, position des faisceaux et temps d'irradiation par faisceau. L'irradiation est la plupart du temps réalisée à 225kV et 13mA.
8. Le fichier est utilisé pour générer automatiquement les macros GATE qui permettent de simuler le même traitement en utilisant l'image CT de l'animal.
9. La distribution de dose correspondante est générée et permet de corriger si besoin le temps d'irradiation calculé avec le TPS ou de fournir à posteriori (étant donné les temps de calcul importants) une distribution de dose précise dans l'animal qui permettra d'affiner les conclusions biologiques. Si le scan d'un animal test représentatif des animaux qui seront irradiés est réalisé en amont, ce calcul peut être effectué à priori et utilisé pour corriger le temps d'irradiation calculée avec le logiciel du XRAD225Cx.
10. La distribution de dose est analysée de manière analogue à la clinique. Pour cela, les structures (tumeur, organes à risque) dans l'animal sont définies avec le logiciel Brainlab Iplan RT Image utilisé en clinique. Ensuite, des histogrammes dose-volumes (HDV) sont générés pour chaque structure à l'aide du logiciel CERR.

Lorsque la position de la cible est constante d'un animal à l'autre (par exemple le cerveau) et que les variations anatomiques entre les individus d'une même étude sont faibles, le processus entier est réalisé seulement avec le premier individu. Les individus suivants sont uniquement scannés et le protocole d'irradiation déterminé pour le premier individu est appliqué pour tous les autres. Les animaux utilisés pour les études biologiques sont le plus souvent issus de lignées contrôlées et sont très

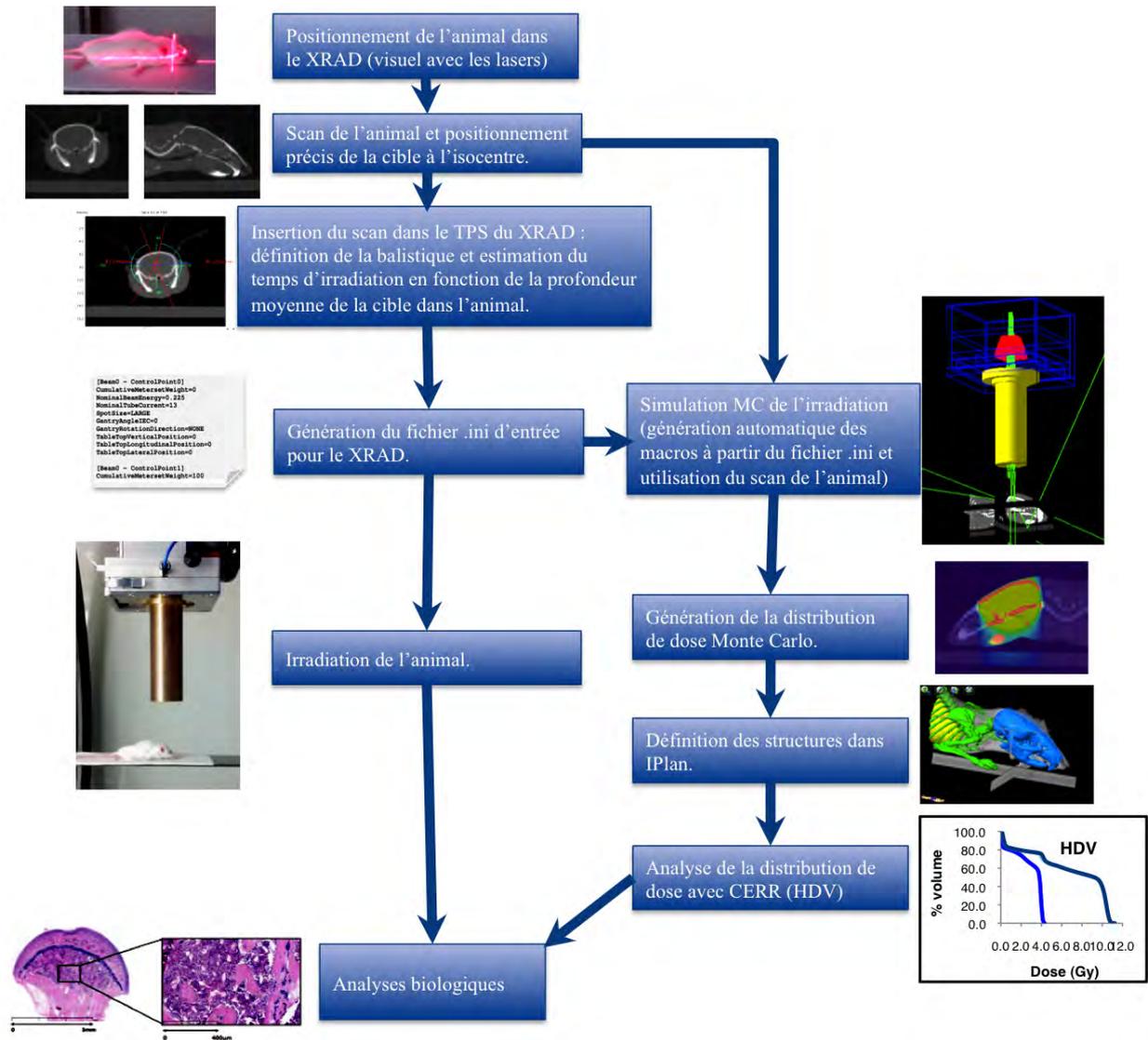


FIGURE 5.1 – De l'irradiation de l'animal à l'obtention de la distribution de dose.

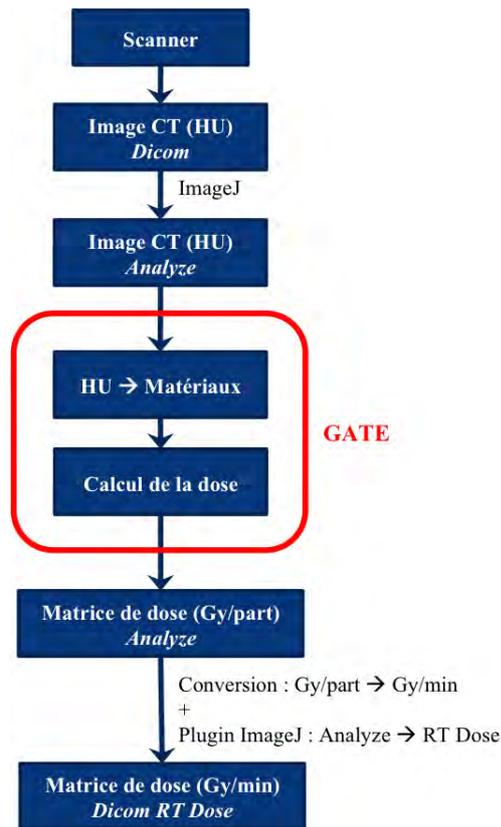


FIGURE 5.2 – Gestion des images pour le calcul et l’analyse de la distribution de dose

semblables (poids, taille, ...). Néanmoins il arrive que la position de la cible soit trop variable (par exemple pour l’intestin) ou alors que la croissance des tumeurs soit différente d’un animal à l’autre. Alors le processus entier est réalisé pour chaque animal de l’étude.

5.2.2 Simulation Monte Carlo

Le fichier d’entrée du XRAD225Cx résumant le protocole d’irradiation est utilisé en entrée d’un programme C++. Ce programme va automatiquement créer les macros GATE pour simuler l’irradiation en question en utilisant les images scanner de l’animal irradié. La simulation utilise l’image CT de l’animal pour reproduire l’irradiation. La gestion des images d’entrée et de sortie dans GATE est relativement complexe. Le scanner délivre des images Dicom qui ne sont pas lisibles dans ce format par GATE. Elles sont converties en format Analyze (.hdr). En sortie, le même format est obtenu. Pour être analysées facilement, les images de dose ainsi obtenues sont converties au format Dicom RT Dose qui est le format standard pour les images de dose en pratique clinique. Cette conversion est réalisée avec ImageJ au moyen d’un plugin spécialement conçu. Le workflow utilisé pour insérer des images dans GATE et obtenir des images RT Dose en sortie est résumé figure 5.2.

5.3 Irradiation cérébrale totale chez la souris

5.3.1 Objectif de l'étude

Cette étude, menée par Emmanuel Garcion de l'unité mixte de recherche INSERM 1066, visait à étudier l'impact combiné d'un médicament et de l'irradiation sur l'évolution de glioblastomes implantés dans le cerveau de souris (scid, 8 semaines, femelle). Une prescription de 4Gy au cerveau entier en une séance a été testée.

5.3.2 Matériel et méthodes

Le collimateur de 1.5cm a été choisi pour une irradiation isocentrique de 360°(Figure 5.3). Les variations anatomiques au niveau du crâne étant négligeables d'une souris à l'autre, la dosimétrie réalisée sur la première souris a été appliquée pour toutes les suivantes. Pour chaque souris un scan en mode dégradé a été réalisé car suffisant pour positionner le milieu du cerveau à l'isocentre. L'image CT de bonne qualité de la souris de référence a été utilisée pour le calcul Monte Carlo. Trois méthodes de calcul de la dose absorbée ont été comparées :

1. Le calcul réalisé avec le logiciel de planification du XRAD225Cx.
2. Le calcul Monte Carlo en considérant une segmentation classique par seuillage : 3 matériaux ont été assignés (air, tissu mou et crâne).
3. Le calcul Monte Carlo en utilisant notre méthode de segmentation par interpolation linéaire : 125 matériaux ont été assignés.

8 milliards de particules ont été générées pour atteindre une incertitude statistique inférieure à 3% dans le cerveau.

5.3.3 Résultats dosimétriques

Calcul logiciel XRAD225Cx VS Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus

A partir du TPS du XRAD225Cx, un temps d'irradiation de 1,23min (74sec) a été déterminé pour délivrer 4Gy au cerveau, soit un débit de dose de 3,25Gy/min.

La distribution de dose Monte Carlo avec 125 tissus (figure 5.4) a permis de calculer un débit de dose moyen au cerveau de 3,06Gy/min, soit un écart de près de 6% par rapport à la dose calculée par le TPS (tableau 5.1). Irradier la souris durant 1,23min engendre une dose absorbée au niveau du cerveau de 3.67Gy d'après le calcul Monte Carlo, soit plus de 8% en-dessous de la dose souhaitée.

La dose moyenne absorbée au niveau du crâne est de 4,22Gy/min avec une dose maximum à 9,7Gy.

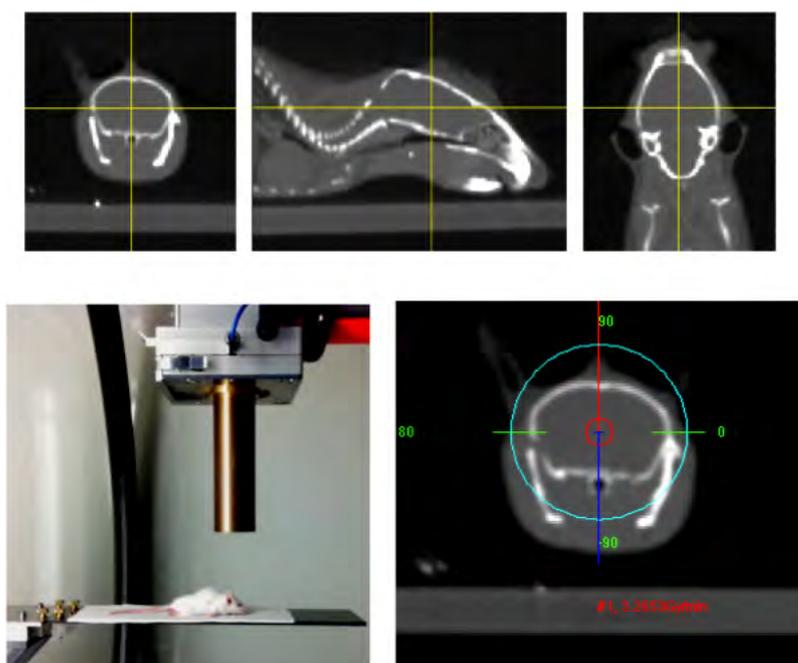


FIGURE 5.3 – En haut les images CT de la souris (coupe axiale, sagittale, coronale), en bas à gauche la souris positionnée dans le XRAD225Cx avec le collimateur en place, en bas à droite la balistique définie dans le TPS du XRAD225Cx

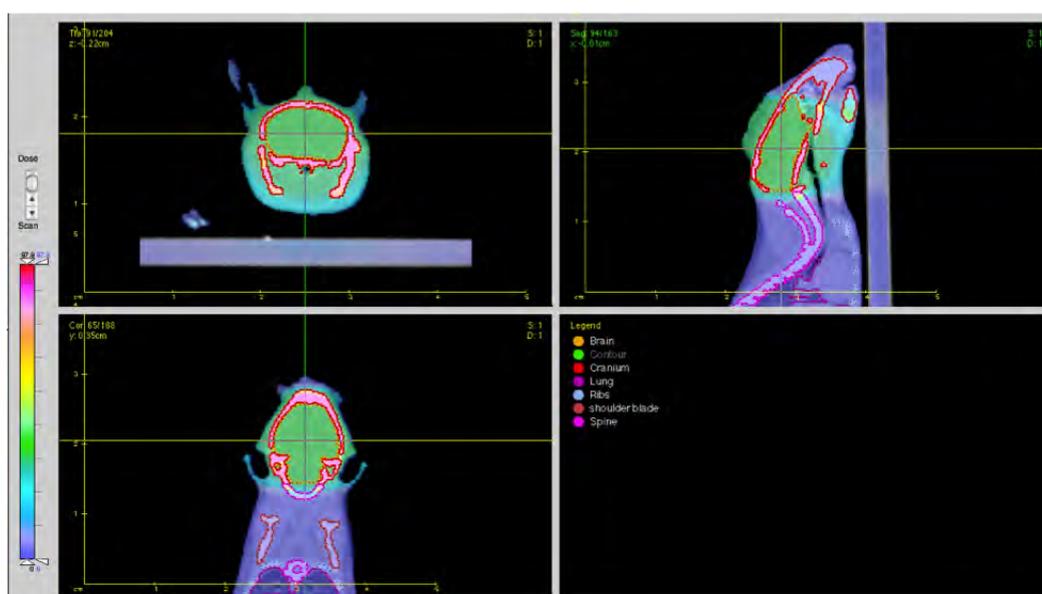


FIGURE 5.4 – Visualisation dans CERR de la distribution de dose et des structures définies dans IPlan. L'échelle va de 0 à 9 Gy/min.

TABLE 5.1 – Au niveau du cerveau : débit de dose absorbée, temps d’irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d’irradiation calculé avec le logiciel de planification du XRAD225Cx. Comparaison des calculs effectués par le TPS et avec la simulation Monte Carlo pour la segmentation 125 tissus.

	TPS XRAD	Monte Carlo (125 tissus)	Ecart relatifs
Débit de dose (Gy/min)	3,25	3,06	5,8%
Temps d’exposition pour 4Gy (min)	1,23	1,31	6,5%
Dose absorbée pour 1,23min (Gy)	4,00	3,67	8,3%

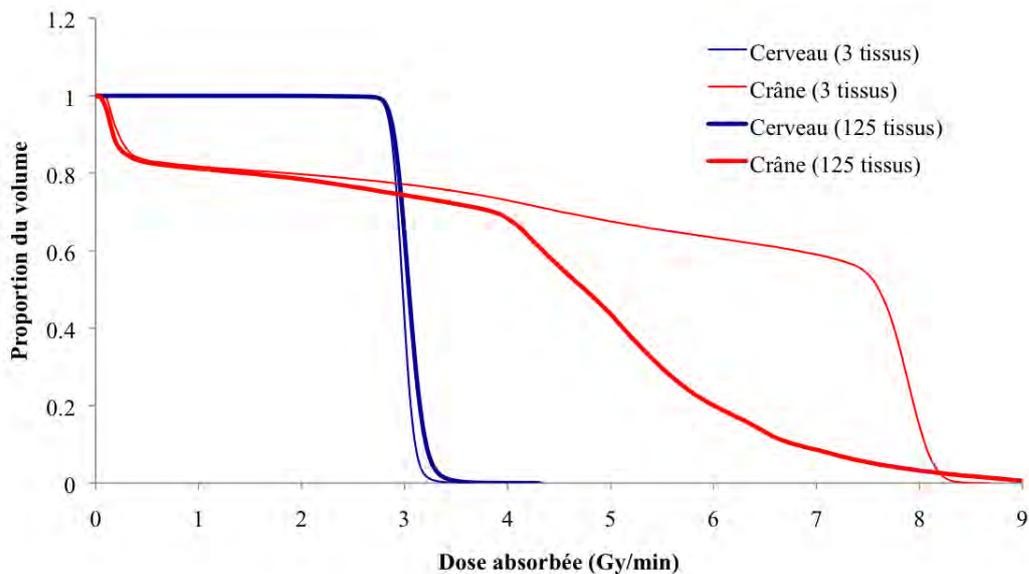


FIGURE 5.5 – Histogramme dose-volume calculés avec CERR pour le cerveau et le crâne à partir des calculs Monte Carlo réalisés avec la segmentation à 3 tissus et à 125 tissus.

Calcul Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus VS segmentation à 3 tissus

Les histogrammes dose-volume (figure 5.5) montrent que la dose absorbée au niveau du cerveau est équivalente pour les calculs Monte Carlo réalisés avec 3 tissus et 125 tissus. On obtient un écart en dose moyenne inférieur à 3% (tableau 5.2).

Au niveau du crâne les écarts en dose absorbée moyenne sont de 3,5%. La différence entre les deux distributions au niveau du crâne est surtout mise en évidence par les histogrammes dose-volume (figure 5.5) pour lesquels on observe que dans les cas de la segmentation à 125 tissus, la proportion de crâne irradiée à plus de 4Gy/min est plus faible que dans le cas de la segmentation à 3 tissus. Cela vient du fait que la segmentation à 125 tissus prend en compte les variations en densité et en composition dans l'os du crâne, la variation tissulaire des tissus osseux induisant des écarts rapidement importants à moyenne énergie à cause de leur absorption importante de la dose à cette énergie.

TABLE 5.2 – Au niveau du cerveau et du crâne : débit de dose absorbée, temps d’irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d’irradiation calculé avec le logiciel de planification du XRAD225Cx. Comparaison des calculs effectués avec la simulation Monte Carlo pour la segmentation 3 tissus et 125 tissus.

		Monte Carlo (3 tissus)	Monte Carlo (125 tissus)	Ecart relatifs
Cerveau	Débit de dose moyen (Gy/min)	2,97	3,06	2,9%
	Temps d’exposition pour 4Gy (min)	1,35	1,31	3,1%
	Dose absorbée pour 1,31min (Gy)	3,89	4,00	2,8%
Crâne	Débit de dose moyen (Gy/min)	5,68	4,22	3,5%
	Dose absorbée pour 1,31min (Gy)	7,44	5,53	3.5%

5.3.4 Résultats biologiques

D’un point de vue biologique, cette étude n’a pas mis en évidence un effet spécifique du médicament combiné à l’irradiation sur la tumeur par rapport au lot de souris contrôles. Délivrer une dose plus importante et éventuellement répartie sur plusieurs séances est une piste envisagée pour améliorer le modèle biologique.

5.3.5 Conclusion

La comparaison entre les calculs de débit de dose et de temps d’irradiation réalisés avec le logiciel du XRAD225Cx ou par simulation Monte Carlo a mis en évidence des écarts significatifs de l’ordre de 6%. Ces écarts peuvent s’expliquer par le fait que le logiciel du XRAD225Cx ne prend pas en compte la présence du crâne dans son calcul. Le logiciel ne permet pas non plus d’obtenir la dose absorbée dans le crâne alors que la simulation Monte Carlo montre que cette dose est supérieure à celle absorbée dans le cerveau et donc que cela peut engendrer des effets biologiques supplémentaires qui peuvent potentiellement biaiser celui que l’on souhaite étudier.

La comparaison entre les distributions de dose Monte Carlo calculées avec 3 tissus et 125 tissus n’a pas mis en évidence de différences significatives au niveau du cerveau. Au niveau du crâne, nous avons pu remarquer que la distribution de la dose diffère avec une dose absorbée plus faible obtenue pour la simulation avec 125 tissus.

5.4 Etude de la nécrose radio-induite de tissus osseux chez le rat

5.4.1 Objectif de l’étude

L’équipe INSERM 957 dirigée par Pierre Layrolle souhaitait étudier les mécanismes de régénération tissulaire de tissus osseux nécrosés suite à des traitements

de radiothérapie externe. Le but de cette expérience est de provoquer une nécrose radio-induite des têtes fémorales des rats. L'objectif est d'injecter par la suite des cellules souches dans les têtes fémorales et observer la régénération ou non des tissus.

5.4.2 Matériel et méthodes

Une balistique d'irradiation avec une rotation de 360° autour de l'animal a été choisie (Figure 5.6). Elle permet de multiplier les portes d'entrée du faisceau dans l'animal et donc de limiter la dose aux tissus mous. Les deux têtes fémorales sont irradiées. Dans la littérature, aucune référence n'a décrit un modèle biologique de radionécrose des têtes fémorales de rat, par conséquent des doses d'irradiation tests de 20 à 200 Gy ont été prescrites. La collimation de 8mm a été privilégiée. Elle permet de couvrir les têtes fémorales et une marge de 2mm autour. Cette marge permet d'éviter que les tissus avoisinants n'engendrent la réparation des tissus irradiés au niveau des têtes et ne biaisent l'étude. Le temps d'irradiation a été déterminé dans un premier temps de manière analytique à l'aide du logiciel de planification du XRAD225Cx comme décrit précédemment. Par la suite, le calcul Monte Carlo a permis de fournir la distribution de dose complète et la dose absorbée précise délivrée à l'animal selon le temps d'irradiation appliqué. L'image CT de l'animal a été insérée dans la simulation pour reproduire l'irradiation. Cette image a été segmentée en 3 matériaux différents (air, tissu mou, os cortical) issus des données du rapport ICRU-44 [128] ainsi qu'en 125 matériaux issus de notre méthode de segmentation spécifique.

5.4.3 Résultats dosimétriques

Calcul logiciel XRAD225Cx VS Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus

Le logiciel du XRAD225Cx a calculé une profondeur moyenne de la cible dans le rat de 3,1cm. Pour délivrer 100Gy par tête fémorale, un temps d'irradiation de 19min par tête a été estimé par ce logiciel, soit un débit de dose à la cible de 5,26 Gy/min en appliquant le facteur correspondant au tissu osseux dans le logiciel puisque la cible est de l'os.

La distribution de dose Monte Carlo a été analysée avec le logiciel CERR (figure 5.7). Dans le cas de la segmentation à 125 tissus, le débit de dose moyen au niveau des têtes fémorales est de 4,70 Gy/min (figure 5.9), soit un écart de plus de 10% par rapport au débit calculé avec le TPS. Pour délivrer 100 Gy, le temps d'irradiation serait donc de 21.3 min d'après le calcul Monte Carlo (12% d'écart par rapport au temps d'irradiation déterminé avec le TPS). D'après le calcul Monte Carlo, si l'on irradie chaque tête 19 min, la dose délivrée par tête fémorale sera de 89,3 Gy, soit

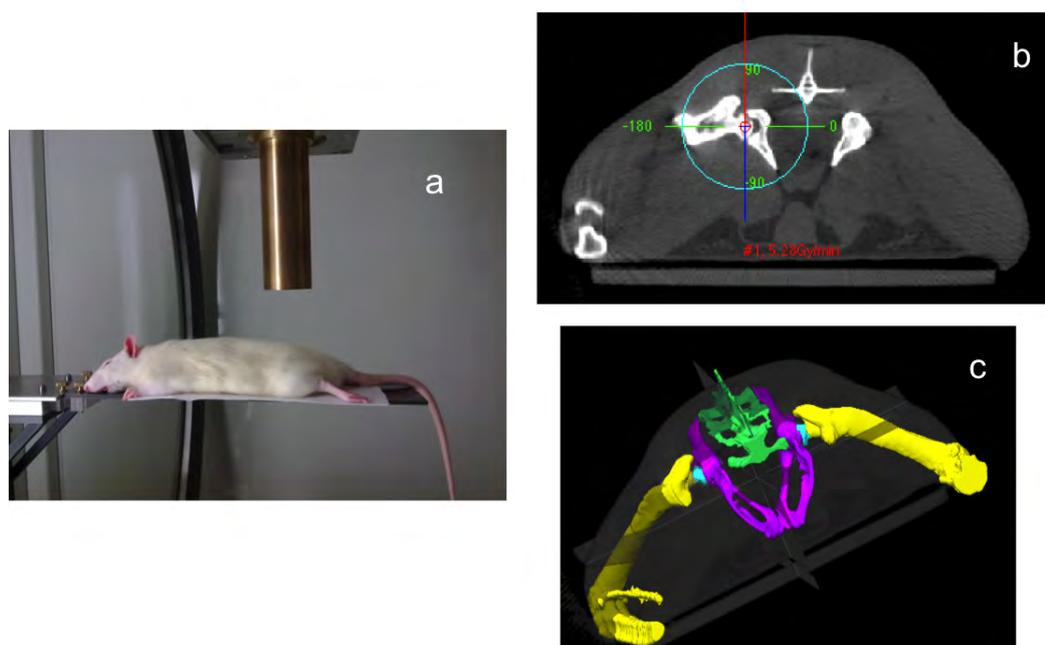


FIGURE 5.6 – (a) Rat positionné sur la table de traitement dans le XRAD225Cx avec le collimateur de 5mm en place. (b) Balistique de traitement pour la tête fémorale droite définie dans le pilote du XRAD225Cx à partir de l'image CT. La profondeur moyenne de la cible dans le rat est estimée le long de l'axe du faisceau pour toutes les incidences et pour cette coupe seulement. (c) Segmentation des os dans IPlan pour calculer les histogrammes dose-volume : sacrum (vert), bassin (violet), os des pattes (jaunes), têtes fémorales (bleu).

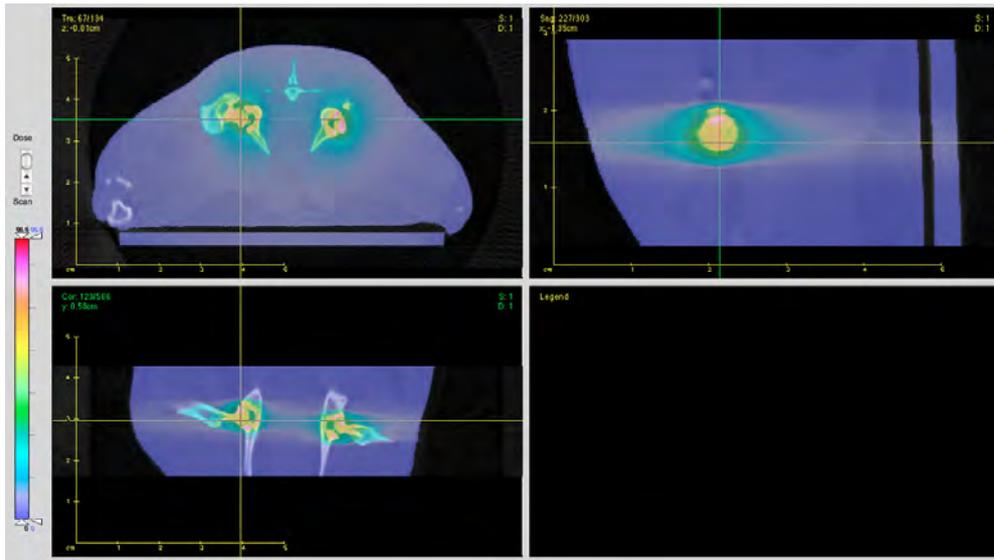


FIGURE 5.7 – Distribution de dose dans le rat visualisée avec le logiciel CERR.

TABLE 5.3 – Au niveau du volume cible : débit de dose absorbée, temps d’irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d’irradiation calculé avec le logiciel de planification du XRAD225Cx. Comparaison des calculs effectués par le TPS et avec la simulation Monte Carlo pour la segmentation 125 tissus.

	TPS XRAD225Cx	Monte Carlo (125 tissus)	Ecart relatif
Débit de dose moyen (Gy/min)	5,26	4,70	10,6%
Temps d’exposition pour 100Gy (min)	19,0	21,3	12,1%
Dose absorbée pour 19min (Gy)	100	89,3	10,7%

10,7 Gy en-dessous de la dose souhaitée (tableau 5.3).

Le calcul Monte Carlo permet également d’estimer la dose absorbée aux tissus avoisinants (figure 5.7). On peut observer que les tissus osseux avoisinants les têtes fémorales sont épargnés de manière satisfaisante. Pour un temps d’irradiation de 21,3min, la dose moyenne est de 11Gy au fémur, 29Gy au bassin et de 9Gy au sacrum. Le bassin reçoit une dose relativement importante étant donné que les têtes fémorales sont imbriquées à l’intérieur. La dose absorbée dans les tissus mous avoisinants est inférieure à 20Gy et de l’ordre de 10Gy au niveau de la peau.

Calcul Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus VS segmentation à 3 tissus

Le calcul Monte Carlo avec la segmentation classique à 3 tissus donne une dose moyenne au fémur de 5.7Gy, soit un écart de plus de 20% par rapport à la simulation avec les 125 tissus (tableau 5.4). Cet écart important s’explique par le fait que la distribution osseuse dans la tête fémorale est très variable avec des zones plus ou moins denses et avec probablement des variations au niveau de la composition élémentaire des os (figure 5.8). La segmentation grossière par seuillage implique

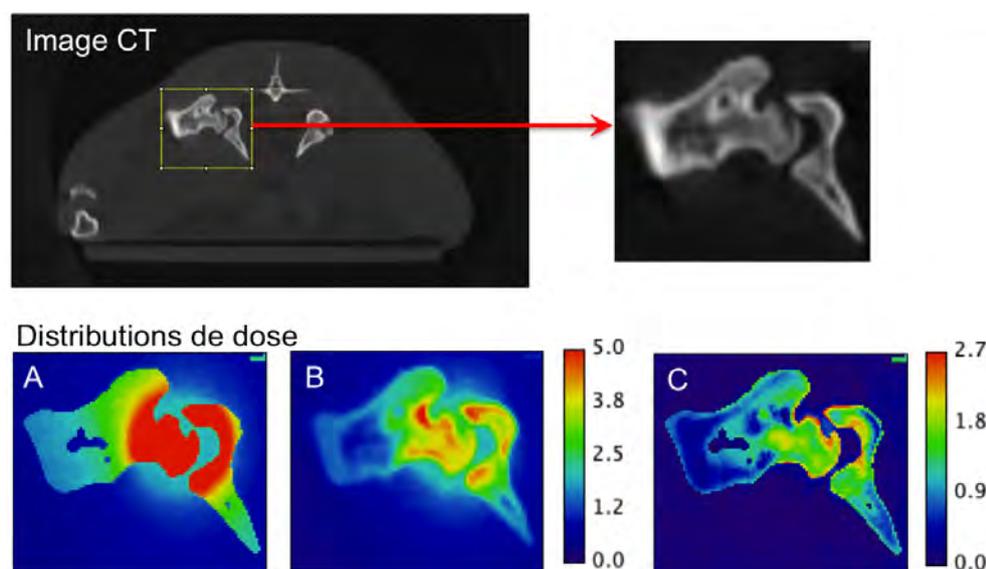


FIGURE 5.8 – Distributions de dose dans la tête fémorale droite du rat. Les échelles sont en Gy/min. A : segmentation avec 3 tissus. B : segmentation avec 125 tissus. C : différence entre A et B.

TABLE 5.4 – Au niveau du volume cible : débit de dose absorbée, temps d’irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d’irradiation calculé. Comparaison des calcul Monte Carlo réalisés avec la segmentation 3 tissus et 125 tissus.

	Monte Carlo (3 tissus)	Monte Carlo (125 tissus)	écarts relatifs
Débit de dose moyen (Gy/min)	5,7	4,70	21,3%
Temps d’exposition pour 100Gy (min)	17,5	21,3	17,8%
Dose absorbée pour 21.3min (Gy)	121,4	100	21,4%

l’assignation d’un seul type de tissu osseux à cette zone, ce qui a pour effet de maximiser la dose. Comme on peut le voir sur l’histogramme (Figure 5.9), la dose absorbée au niveau de la tête est peu homogène si l’on considère cette variabilité. Pour les autres tissu considérés (fémur, sacrum, bassin), l’écart est moindre mais ces tissus montrent une variabilité en densité plus faible que dans la tête fémorale et surtout la dose absorbée est plus faible également.

5.4.4 Résultats biologiques

Les résultats biologiques sont donnés à titre indicatif et de manière très simplifiée. Les études biologiques ont été menées par Sylvain Briand sous la direction de Pierre Layrolle (Directeur de recherche Inserm, Laboratoire de physiopathologie de la résorption osseuse, Inserm U957, Faculté de Médecine, Nantes). L’analyse histologique des têtes fémorales a révélé une augmentation de la disparition des ostéocytes (cellules osseuses qui synthétisent la matrice osseuse), le remplacement progressif de la moelle hématopoïétique (siège du renouvellement des cellules san-

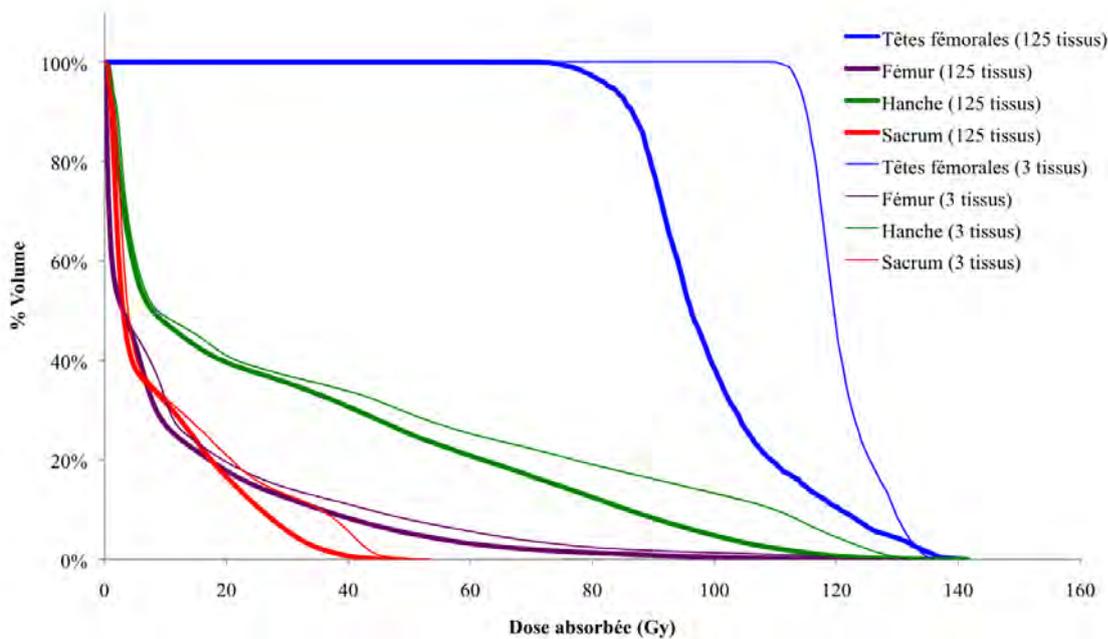


FIGURE 5.9 – Histogramme dose-volume générés avec CERR pour les différents volumes définis dans le rat. Le temps d’irradiation de 21,3 min a été appliqué.

guine) par du tissu fibro-adipeux et une disparition de la vascularisation avec l’augmentation des doses de rayonnement délivrées (Figures 5.10 et 5.11). Des effets significatifs ont commencé à être observés à partir de 70Gy. A 200Gy, la trame osseuse est modifiée et peut causer l’affaissement des têtes fémorales, effet qui doit être évité pour permettre l’analyse histologique des têtes. De plus à partir de 200Gy, des effets secondaires ont été observés : des brûlures avec dépilation (Figure 5.12). Dans ce cas, la dose à la peau est de l’ordre de 10Gy. La dose de 100Gy aux têtes fémorales a été choisie pour la suite de l’étude.

5.4.5 Conclusion

Cette localisation osseuse est particulièrement adaptée pour un traitement à moyenne énergie. La moyenne énergie permet de maximiser la dose au niveau de la cible et de minimiser la dose aux tissus mous avoisinants, du fait que les tissus osseux absorbe jusqu’à deux fois plus de dose que les tissus mous.

Le calcul Monte Carlo a révélé un écart de plus de 12% pour le temps d’irradiation à appliquer pour délivrer 100Gy par rapport au temps calculé avec le TPS. La simulation Monte Carlo a l’avantage de fournir la distribution de dose absorbée dans le rat et non pas simplement la dose absorbée au niveau de la cible. La distribution de dose a permis de mettre en évidence que les tissus osseux avoisinants sont relativement bien épargnés, excepté le bassin dans lequel sont imbriquées les têtes fémorales.

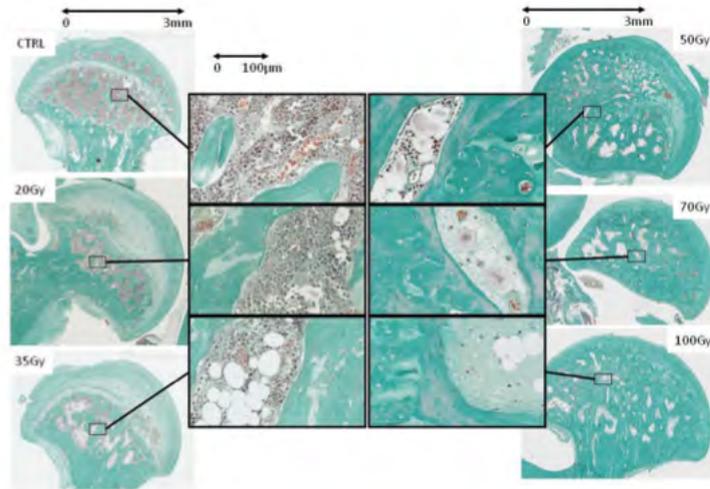


FIGURE 5.10 – Effet dose-dépendant de l'irradiation externe des têtes fémorales de rats. Résultats 3 mois après irradiation. *Figure issue du rapport Master 2 de Sylvain Briand.*

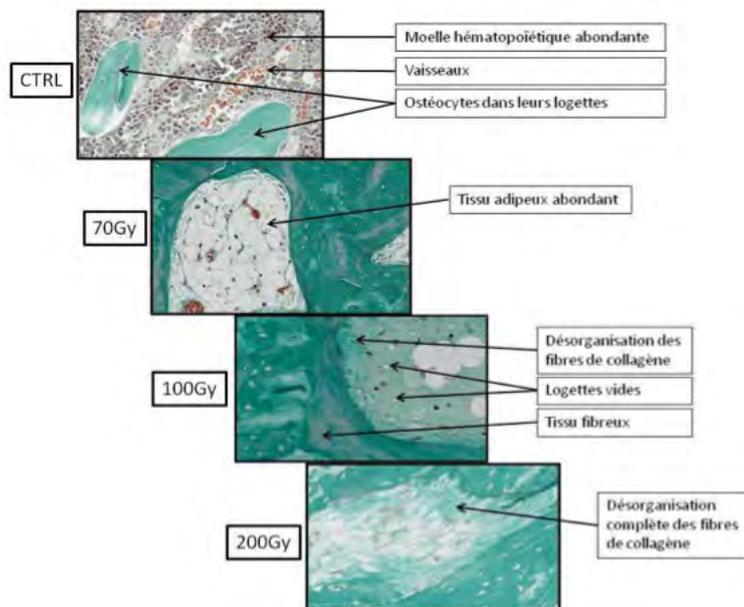


FIGURE 5.11 – Modifications du tissu osseux en fonction de la dose absorbée dans les têtes fémorales. Résultats 3 mois après irradiation. *Figure issue du rapport Master 2 de Sylvain Briand.*



FIGURE 5.12 – Lésions cutanées à 200Gy : érythème et dépilation (le dos de l'animal a été rasé pour les besoins de la photo, la dépilation radio-induite est limitée à la zone de l'érythème. *Figure issue du rapport Master 2 de Sylvain Briand.*

Par rapport au calcul effectué avec la segmentation en 125 tissus, le résultat obtenu en seuillant l'image en 3 matériaux montre des écarts très importants, jusqu'à plus de 20%. Cela met de nouveau en évidence l'importance de la segmentation tissulaire et son impact non négligeable sur la distribution de dose.

5.5 Etude de l'impact de l'irradiation sur l'évolution de tumeurs prostatiques sous-cutanée chez la souris

5.5.1 Objectif de l'étude

L'objectif de cette expérience dirigée par Amélie Rébillard (Laboratoire "Détoxication et réparation tissulaire", INSERM U620 – Université de Rennes 1 – IFR140) était d'évaluer si la pratique d'une activité physique régulière peut moduler l'efficacité de la radiothérapie. Des souris Nude porteuses de tumeurs prostatiques humaines ont été soumises à un entraînement en course modéré et/ou à des séances de radiothérapie. Les souris sont divisées en plusieurs groupes :

- Groupe « Cancer » : les 10 souris sont porteuses de tumeurs cancéreuses prostatiques humaines sous-cutanées sur le flanc gauche.
- Groupe « Radiothérapie » : les 10 souris sont porteuses de tumeurs cancéreuses prostatiques humaines sous-cutanées et reçoivent un traitement de radiothérapie (20Gy en 4 séances de 5Gy chacune séparées de 2 jours entre elles).
- Groupe « Activité physique » : les 10 souris sont porteuses de tumeurs cancéreuses prostatiques humaines sous-cutanées et courent sur un tapis roulant cinq jours par semaine pendant 3 semaines en augmentant au fur et à mesure le temps de course, de 30min la première semaine à 60min la dernière.
- Groupe « Activité physique et Radiothérapie » : les 10 souris sont porteuses

de tumeurs cancéreuses prostatiques humaines sous-cutanées et reçoivent le traitement de radiothérapie alors qu'elles sont soumises au programme d'activité physique.

5.5.2 Matériel et méthodes

Étant donnée la localisation de la tumeur, en sous cutanée sur le flan, une balistique d'irradiation avec des faisceaux antéro-postérieurs a été choisie (figure 5.13). Un faisceau de 8mm de diamètre a été préféré car conforme à la taille des tumeurs. Une étude préliminaire avec quelques souris tests a été réalisée pour déterminer la meilleure balistique et calculer la dose absorbée avec précision. L'une de ces souris a été utilisée comme référence pour le calcul dosimétrique et a été scannée à 40kV et 1,5mA. Toutes les souris de l'étude ont par la suite seulement été scannée en mode dégradé ("scout", 40kV 0,5mA) plus rapide et moins irradiant, mode qui était suffisant pour positionner la tumeur à l'isocentre. Une image fluoroscopique (en mode vidéo) avec le collimateur en place a été systématiquement réalisée pour se positionner précisément. La souris de référence a été utilisée pour le calcul Monte Carlo de la distribution de dose. Il a été appliqué pour toutes les souris étant donné que les variations anatomiques entre souris étaient très faibles. Deux simulations ont été réalisées : l'une pour une segmentation de l'animal en 125 tissus par notre méthode spécifique et la seconde en 3 tissus par seuillage (air, os, tissu mou).

5.5.3 Résultats dosimétriques

Calcul logiciel XRAD225Cx VS calcul Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus

Le temps d'irradiation calculé par le logiciel de planification du XRAD225Cx est de 1.5min soit un débit de dose de 3,33Gy/min dans la tumeur.

La simulation Monte Carlo avec les 125 tissus (Figure 5.14 et tableau 5.5) donne un débit de dose de 3,15Gy/min, soit un écart de 5,4% avec le TPS. On obtient ainsi un temps d'irradiation de 1,6min pour délivrer 5Gy à la tumeur (écart de 6,7%). Cet écart s'explique principalement par le fait que le logiciel estime la dose absorbée en se basant sur des mesures réalisées dans des conditions de diffusion totales (milieu "semi infini") alors que dans le cas des tumeurs sous-cutanée ces conditions ne sont pas remplies à cause de la taille et de la forme des tumeur, avec en particulier un déficit de diffusé latéral (figure 5.13b).

Calcul Monte Carlo avec segmentation à 125 tissus VS segmentation à 3 tissus

La simulation avec les 3 tissus donne un débit de dose absorbée de 3Gy/min, soit une différence de 4,8% par rapport à celui obtenu avec les 125 tissus (Figure 5.15

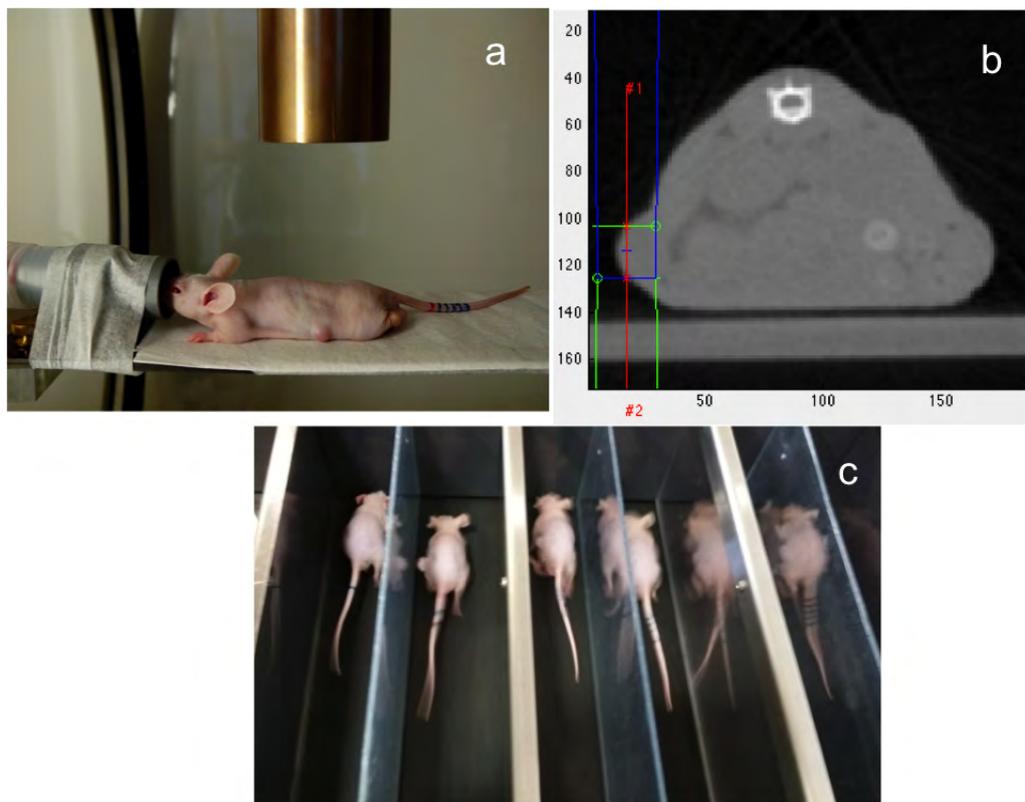


FIGURE 5.13 – (a) Souris positionnée sur la table de traitement dans le XRAD225Cx avec le collimateur de 8mm en place. Elle est anesthésiée au moyen d’un gaz à l’isofluorane. (b) Balistique de traitement définie dans le pilote du XRAD225Cx à partir de l’image CT. La profondeur moyenne de la cible dans la souris est estimée le long de l’axe central du faisceau pour cette coupe seulement. (c) Souris pendant l’entraînement en course sur le tapis roulant.

TABLE 5.5 – Au niveau de la tumeur : débit de dose absorbée, temps d’irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d’irradiation calculé avec le logiciel de planification du XRAD225Cx.

	TPS XRAD225Cx	Monte Carlo (125 tissus)	écart relatif
Débit de dose moyen (Gy/min)	3,33	3,15	5,4%
Temps d’exposition pour 5Gy (min)	1,5	1,6	6,7%
Dose absorbée pour 1,5min (Gy)	5,0	4,73	5,4%

TABLE 5.6 – Au niveau de la tumeur : débit de dose absorbée, temps d’irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d’irradiation calculé avec avec la simulation Monte Carlo 125 tissus. Comparaison des résultats obtenus à partir des calculs effectués avec la simulation Monte Carlo 125 tissus et 3 tissus.

	Monte Carlo (3 tissus)D	Monte Carlo (125 tissus)	écart relatif
Débit de dose moyen (Gy/min)	3,00	3,15	2,1%
Temps d’exposition pour 5Gy (min)	1,7	1,6	6,3%
Dose absorbée pour 1,6min (Gy)	4,8	5.0	4,0%

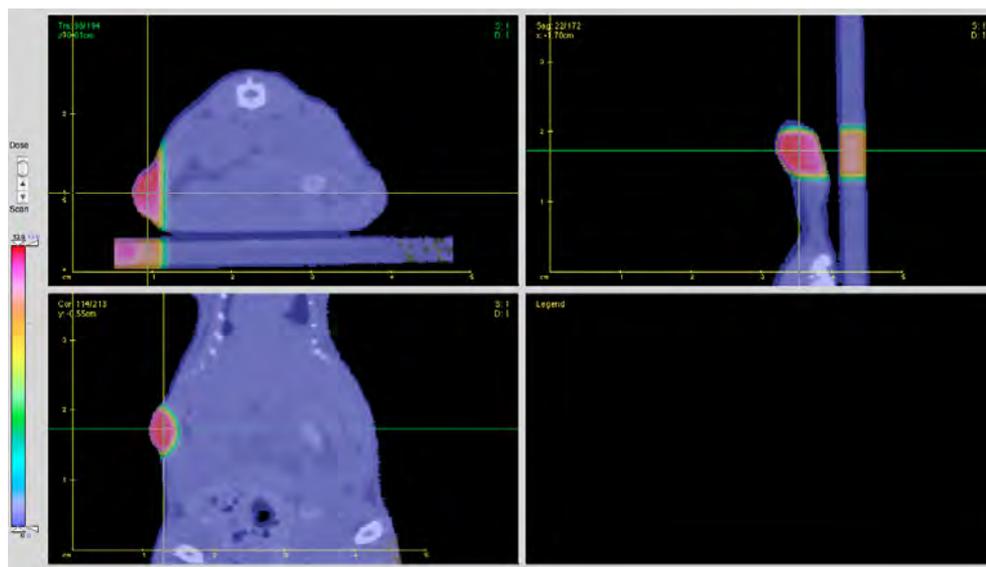


FIGURE 5.14 – Distribution de dose Monte Carlo dans CERR. L’échelle va de 0 à 3 Gy/min. L’incertitude statistique est inférieure à 3% dans la zone ciblée.

et tableau 5.6). D’après ce calcul un temps d’exposition de 1,7min est nécessaire pour délivrer 5Gy à la tumeur, soit un écart de l’ordre de 6% par rapport au temps d’exposition déduit du calcul Monte Carlo à 125 tissus.

5.5.4 Résultats biologiques

D’un point de vue biologique, il a été mis en évidence que l’activité physique seule ou l’irradiation seule diminue le poids et la taille des tumeurs, avec un effet majoré pour l’irradiation. L’association de l’activité physique avec l’irradiation induit un poids et une taille des tumeurs plus petites que lorsque les traitements sont isolés (Figure 5.16). Il est conclu de cette étude préliminaire que l’activité physique pourrait permettre d’améliorer l’efficacité de la radiothérapie.

5.5.5 Conclusion

Pour cette localisation, pourtant relativement homogène, le logiciel de calcul du XRAD225Cx ne permet pas d’estimer un débit de dose fiable à la tumeur car la

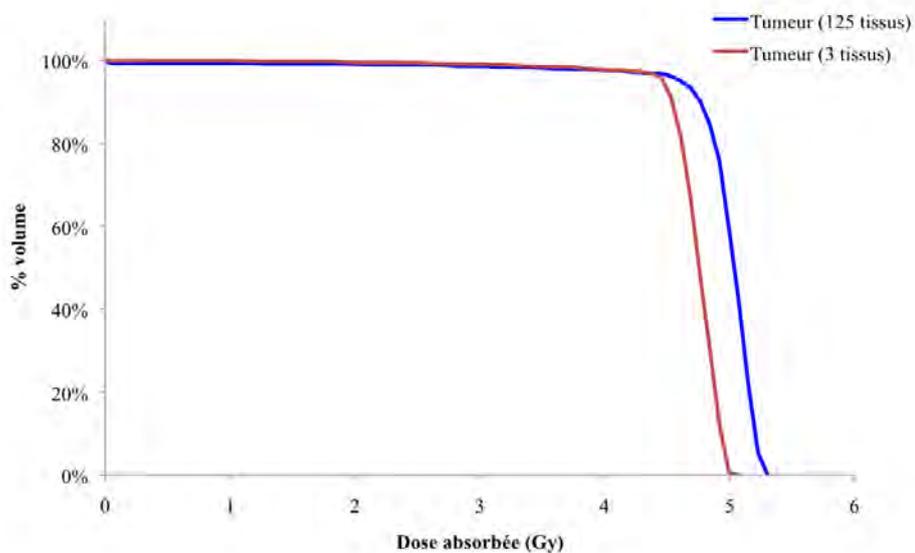


FIGURE 5.15 – Histogramme dose-volume calculé avec CERR pour la tumeur. Le temps d’irradiation de 1.6 min a été appliqué.

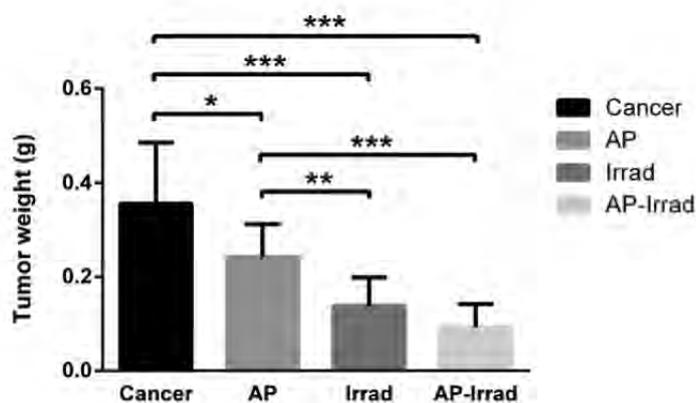


FIGURE 5.16 – Poids des tumeurs en fonction du traitement appliqué. Cancer = aucun traitement, AP = physique seule, Irrad = irradiation seule et AP-Irrad = association de l’activité physique et de l’irradiation.

position, la taille et la forme de la tumeur induisent des conditions de diffusion trop éloignées de celles des mesures sur lesquelles se base le logiciel. Des écarts de plus de 5% ont été obtenus par rapport à la simulation avec 125 tissus.

Les écarts constatés entre les résultats des simulations réalisées avec 3 tissus ou 125 tissus sont relativement limités, avec un écart inférieur à 3% entre les débits de dose absorbée obtenus. Pour cette localisation, la variabilité tissulaire est très faible, on se situe dans une zone où il n'y pas d'hétérogénéités.

5.6 Conclusion générale

Pour les applications biologiques présentées, la simulation Monte Carlo a permis d'apporter des corrections sensibles par rapport aux estimations du logiciel de planification du XRAD225Cx, ce qui met en évidence l'utilité d'un tel modèle. Parfois la dose absorbée dans des tissus non ciblés est relativement importante, voire supérieure à celle délivrée au volume cible. Il est important de connaître la dose absorbée dans les organes non ciblés d'une part pour évaluer la pertinence de la balistique d'irradiation employée et d'autre part pour être capable de prédire l'induction d'effets biologiques supplémentaires par rapport à celui étudié au niveau du volume cible.

Enfin, les écarts observés entre simulation réalisée avec la méthode de seuillage classique et notre méthode de segmentation peuvent atteindre 20%, ce qui confirme l'impact non négligeable de la méthode de segmentation sur la précision du calcul de la dose absorbée.

Conclusion

L'utilisation d'irradiateurs innovants dédiés aux petits animaux permettant de reproduire les traitements cliniques de radiothérapie connaît un essor important, comme en témoigne le nombre de plus en plus important de publications sur le sujet, autant d'un point de vue physique que biologique. Au sein de notre laboratoire dont l'une des principales thématiques de recherche est la radiobiologie induite par la radiothérapie externe, il est également apparu nécessaire de se doter d'un plateau de radiothérapie moderne. Ce besoin exige des équipements de haute technicité pour délivrer les traitements et des outils de calcul spécifiques pour connaître la distribution de la dose dans les tissus. En effet, pour être capable de faire le lien entre la dose absorbée par l'animal et l'effet biologique observé, il s'avère indispensable de connaître avec précision la dose de rayonnement qui a été délivrée à l'animal. Mais contrairement à la pratique clinique, de notre point de vue, il ne semble pas judicieux de s'orienter vers une dosimétrie personnalisée pour chaque animal. Dans le cadre d'une étude préclinique plusieurs dizaines d'animaux sont généralement traités, tous issus d'une même souche pour s'affranchir au maximum des biais dues à la variabilité entre animaux au moment des analyses biologiques. D'un point de vue logistique, même en optimisant le processus de traitement, calculer un plan de traitement personnalisé pour chaque animal n'apporte pas d'informations supplémentaires. Néanmoins, en recherche préclinique, cette limitation est logique et a peu d'impact du fait de la très faible variabilité morphologique entre les spécimens. Réaliser le calcul de la dose pour un spécimen représentatif du groupe paraît une solution satisfaisante. Calculer la dose et la délivrer conformément à ce qui est prévu sont des challenges technologiques et scientifiques importants. En pratique préclinique, la mise à l'échelle pour le petit animal des techniques appliquées chez l'homme soulèvent des exigences techniques plus élevées (stabilité mécanique du système et résolution spatiale des images CT) et des difficultés supplémentaires pour déterminer la dose absorbée car cette mise à l'échelle passe notamment par une réduction de l'énergie des faisceaux (de quelques dizaines de MV à quelques centaines de kV) et une miniaturisation de leurs dimensions (jusqu'à 1mm de diamètre). L'objectif de ce travail fut donc de résoudre ces difficultés afin d'être capable de calculer et de délivrer des traitements précis et fiables aux petits animaux irradiés avec le XRAD225Cx.

Pour répondre à ces objectifs, dans un premier temps les performances dosimétriques, mécaniques et d'imagerie du système ont été évaluées afin de pointer les problématiques particulières liées à cet irradiateur et de définir le niveau d'exigence atteignable pour les traitements précliniques.

Dans un second temps, afin de fournir aux biologistes une carte de la dose absorbée précise dans les animaux, un modèle Monte Carlo du XRAD225Cx a été réalisé à l'aide du code GATE. Pour s'assurer que ce modèle génère des distributions de doses correctes, les résultats obtenus par calcul Monte Carlo ont été comparés avec la mesure. Cette validation a été réalisée en milieu homogène pour un faisceau statique et pour une balistique du type arthrothérapie telle qu'appliquée classiquement pour traiter les animaux. Cette comparaison a mis en évidence un excellent accord du modèle avec les mesures. Les résultats obtenus avec GATE ont également été comparés avec ceux obtenus avec le code Monte Carlo EGSnrc, le code de référence pour le calcul de la dose en radiothérapie externe largement validé dans la littérature. Cette comparaison a montré quelques écarts significatifs qui ont été attribués à des différences entre les codes notamment concernant les algorithmes utilisés pour simuler le transport des particules dans la matière ainsi que pour les bases de données de sections efficaces utilisées. Des études incluant des mesures dans des situations complexes devront être menées pour expliquer au mieux ces différences.

Notre modèle validé, l'une des principales problématiques pour générer des distributions de dose réalistes dans les animaux s'est avérée être la segmentation des images CT utilisées pour les calculs. A haute énergie cette segmentation est facilement réalisée en déduisant les cartes de densité électronique à partir des valeurs de HU des images CT. Aux énergies utilisées en routine clinique, la densité électronique est un paramètre satisfaisant pour caractériser les matériaux et prendre en compte les hétérogénéités. A moyenne énergie, cette grandeur n'est pas suffisante car la dose absorbée dépend également de manière critique de la composition élémentaire des tissus traversés. Nous avons donc développé une nouvelle méthode de segmentation. En se basant sur des méthodes décrites dans la littérature, nous avons établi une méthodologie pour créer des matériaux dosimétriquement équivalents à partir d'une relation entre le nombre HU et le produit ρZ_{eff} . Cette nouvelle technique de segmentation a permis d'obtenir des résultats satisfaisants mais ils doivent être confirmés dans des cas plus complexes.

Finalement l'objectif global de ce travail a été atteint puisque nous avons été capables de générer par simulations Monte Carlo des distributions de dose précises pour des animaux irradiés avec le XRAD225Cx dans le cadre d'études radiobiologiques. Il est à noter que des logiciels de planification et de calcul de la dose absorbée dédiés à la préclinique ont été ou sont sur le point d'être commercialisés, ce qui n'était pas le cas à l'initiation de ce projet. De plus nous avons pour objectif de maîtriser complètement le processus de traitement des animaux et d'être capables

d'y apporter nos propres optimisations. Ce choix s'est avéré judicieux puisque nous avons mis en évidence par exemple que les méthodes de segmentation utilisées par ces logiciels ne permettent pas d'atteindre le niveau de précision que nous recherchions.

La plateforme de calcul Monte Carlo mise en place lors de ce travail, bien que performante, pourra être optimisée. La première optimisation pourrait concerner les durées des simulations Monte Carlo. Cette avancée pourrait être étudiée au niveau de la gestion informatique des calculs avec la portabilité vers des environnements GPU et également au niveau des techniques de réduction de variance ou autres approximations utilisant partiellement du calcul analytique. Pour ce deuxième aspect d'optimisation des temps de calcul, nous avons collaboré au développement d'une méthode basée sur l'estimateur des longueurs de trace avec l'équipe dirigée par David Sarrut du laboratoire Creatis. Cette méthode est en cours de validation.

En outre, nous avons noté que les mouvements respiratoires et cardiaques dans l'animal ont une amplitude relativement élevée par rapport à sa taille et ont tendance à induire des mouvements dans l'ensemble de l'abdomen. Leur prise en compte est une piste d'optimisation intéressante car leur impact est potentiellement important. La mise en place d'une méthode de suivi respiratoire à l'instar de la clinique est envisagée mais avec des exigences techniques toujours plus élevées du fait de la vitesse plus importante du rythme respiratoire des souris et des amplitudes plus faibles par rapport à l'homme. Il est à noter que le code GATE a la spécificité de permettre la prise en compte des mouvements cardiaques et respiratoires pour le calcul de la dose. L'intégration des mouvements de l'animal dans la simulation permettra par exemple de mettre en évidence leur impact sur la distribution de la dose selon la localisation du volume cible.

Pour valider ces différentes optimisations, la problématique de la mesure de la dose en milieu hétérogène devra être profondément abordée. Cette validation pose problème puisque les détecteurs fournissent pour la plupart une dose absorbée dans le détecteur dans le milieu et non pas directement la dose absorbée dans le milieu. Il est donc difficile de comparer la cohérence entre le calcul théorique dans le milieu et la dose mesurée dans le détecteur placé dans le milieu.

Une autre piste d'amélioration sera l'intégration logicielle du processus de traitement des animaux afin de faciliter la prise en charge globale, de l'acquisition des images à l'évaluation de la distribution de la dose. Notre processus de traitement préclinique est désormais comparable à ce qui est réalisé en pratique clinique mais il passe par l'utilisation de différents outils logiciels, pour définir le plan de traitement, les volumes ou encore analyser la distribution de la dose. Le processus serait simplifié et le temps de traitement optimisé si un seul et même logiciel regroupait tous ces outils, à l'instar de la pratique clinique. Dans ce contexte, il pourrait être intéressant de se rapprocher des éditeurs de systèmes de planimétrie cliniques.

En plus de l'optimisation consacrée au calcul de la dose, des optimisations pourront concerner la délivrance du traitement sur les irradiateurs dédiés. De notre point de vue, intégrer des méthodes d'imagerie optique au système est pertinent puisque l'imagerie CT ne permet pas toujours de repérer la cible en particulier si elle se situe au niveau de l'abdomen et a la même densité que le tissu mou (cas de la prostate par exemple). Ces méthodes reposent sur le même principe que la scintigraphie à la différence que des photons lumineux de très faible énergie sont utilisés. Cette intégration, impossible en clinique à cause de l'absorption des photons lumineux dans le corps, est possible en préclinique grâce à la taille minimale des animaux. Néanmoins, elle n'est pas utilisable pour toutes les localisations, notamment au niveau du cerveau où les photons lumineux seront systématiquement arrêtés par l'os crâne. L'équipe du Princess Margaret Hospital à Toronto a récemment intégré avec succès cette technologie sur un XRAD225Cx [144] : une caméra CCD a été installée sur l'anneau rotatif sur l'axe perpendiculaire à l'axe tube RX/imageur portal.

Finalement ce travail de thèse a permis de mettre en place un plateau de radiothérapie moderne, incluant une plateforme de calcul de dose basée sur des simulations Monte Carlo et un irradiateur moderne pour la délivrance des traitements de radiothérapie guidée par l'image. Dans les années à venir, les avancées scientifiques et technologiques viendront enrichir cet environnement pour progresser encore dans la lutte contre le cancer.

Bibliographie

- [1] E. J Hall and A. J. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. [16](#), [17](#), [18](#), [19](#), [20](#), [21](#), [193](#)
- [2] N. Suntharalingam, E. B. Podgorsak, and J. H. Hendry. *Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students. Chap 14 : Basic radiobiology*. International Atomic Energy Agency, 2005. [17](#), [19](#), [20](#)
- [3] B. G. Wouters and A. C. Begg. *Basic Clinical Radiobiology. Chap 2 : Irradiation-induced damage and the DNA damage response*. Taylor & Francis Group, 2009. [19](#)
- [4] B. G. Wouters. *Basic Clinical Radiobiology. Chap 3 : Cell death after irradiation : how, when and why cells die*. Taylor & Francis Group, 2009. [19](#)
- [5] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Report 16. Linear Energy Transfer*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, 1970. [19](#)
- [6] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Report 11. Radiation Quantities and Units*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, 1968. [19](#)
- [7] H Nikjoo and L Lindborg. RBE of low energy electrons and photons. *Phys. Med. Biol.* 55, pages R65–R109, 2010. [20](#)
- [8] E. B. Podgorsak. *Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students. Chap 1 : Basic radiation physics*. International Atomic Energy Agency, 2005. [22](#), [24](#), [193](#)
- [9] E. B. Podgorsak. *Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students. Chap 2 : Dosimetric principles, quantities and units*. International Atomic Energy Agency, 2005. [23](#), [24](#), [25](#), [26](#), [193](#)
- [10] J-J Mazon, A Maugis, C Barret, and F Mornex. *Techniques d'irradiation des cancers. La radiothérapie conformationnelle*. Maloine, 2005. [25](#)
- [11] J-C Rosenwald, G Gaboriaud, and D Pontvert. La radiothérapie conformationnelle : principes et classification. *Cancer/Radiother.* 3, pages 367–377, 1999. [25](#)

- [12] D Lefkopoulos, J N Foulquier, Y Petegnief, and E Touboul. Aspects physiques et méthodologiques de l'imagerie multimodalités et principes de planification dosimérique pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. *Cancer/Radiother.* 5, pages 465–514, 2001. 25
- [13] Société Française de Physique Médicale. *Rapport SFPM 27 : Recommandations pour la mise en service et l'utilisation d'un système de planification de traitement en radiothérapie (TPS)*. Société Française de Physique Médicale., 2010. 27, 28, 29
- [14] P Carrasco, N Jornet, A Duch, L Weber, M Ginjaume, T Eudaldo, D Jurado, A Ruiz, and M Ribas. Comparison of dose calculation algorithms in phantoms with In_g equivalent heterogeneities under conditions of lateral electronic disequilibrium. *Med. Phys.* 31(10), pages 2899–2911, 2004. 28
- [15] P Carrasco, N Jornet, A Duch, V Panettieri, L Weber, T Eudaldo, M Ginjaume, and M Ribas. Comparison of dose calculation algorithms in slab phantoms with cortical bone equivalency heterogeneities. *Med. Phys.* 34(8), pages 3323–3333, 2007. 28
- [16] T Knoos, E Wieslander, L Cozzi, C Brink, A Fogliata, D Albers, H Nystrom, and S Lassen. Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations. *Phys. Med. Biol.* 51, page 5785, 2006. 28
- [17] A Fogliata, E Vanetti, D Albers, C Brink, A Clivio, T Knoos, G Nicolini, and L Cozzi. On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities : comparison with Monte Carlo calculations. *Phys. Med. Biol.* 52, page 1363, 2007. 28, 45
- [18] L Dawson and M B Sharpe. Imaged-guided radiotherapy : rationale, benefits and limitations. *Lancet Oncol.* 7, pages 848–858, 2006. 30
- [19] R de Crevoisier, A Isambert, A Lisbona, V Bodez, M Marguet, F Lafay, R Remonnay, and J-L Lagrange. Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer/Radiothérapie* 11, pages 296–304, 2007. 30
- [20] D Lefkopoulos, I Ferreira, A Isambert, C Le P' echoux, and F Mornex. Présent et avenir de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) et ses applications possibles dans le traitement des cancers bronchiques. *Cancer/Radiothérapie* 11, pages 23–31, 2007. 30
- [21] G T Chen, G C Sharp, and S Mori. A review of image-guided radiotherapy. *Radiol. Phys. Technol.* 2(1), pages 1–12, 2009. 30
- [22] T Bortfeld. Imrt : a review and preview. *Phys. Med. Biol.* 51, pages R363–R379, 2006. 31

- [23] L Veldeman, I Madani, F Hulstraert, G De Meerleer, M Mareel, and W De Neve. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy : a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol.* 9, pages 367–375, 2008. [31](#)
- [24] C Lafond, F Jouyaux, J Bellec, O Henry, M Perdrieux, E Chajon, E Le Pris´e, R de Crevoisier, and J-P Manens. Quelle RCMI ? du "step and shoot" au VMAT : point de vue du physicien. *Cancer/Radioth´erie* 14, pages 539–549, 2010. [31](#)
- [25] A Lisbona, D Averbeck, S Supiot, G Delpon, D Ali, F Vinas, C Diana, C Murariu, and J-L Lagrange. Radioth´erie conformationnelle avec modulation d’intensit´e (RCMI) guid´ee par l’image : impact de l’augmentation du volume irradi´e à faible dose ? *Cancer/Radioth´erie* 14, pages 563–570, 2010. [31](#)
- [26] S Vieillot, P Fenoglietto, C-L Moscardo, N Ailleres, C Lemanski, J-B Dubois, and D Azria. Quelle radioth´erie conformationnelle avec modulation d’intensit´e ? de la technique "step and shoot" à l’arth´erie, point de vue de l’oncologue radioth´erapeute. *Cancer/Radioth´erie* 14, pages 550–553, 2010. [31](#)
- [27] T R Mackie, T Holmes, S Swerdloff, P Reckwerdt, J O Deasy, J Yang, B Paliwal, and T Kinsella. Tomotherapy : a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med. Phys.* 20(6), pages 1709–1719, 1993. [31](#)
- [28] M Tomsej. Le syst´eme de tomotherapie h´elicoïdale pour la radioth´erie modul´ee en intensit´e et guid´ee par l’image : d´eveloppements r´ecents et applications cliniques. *Cancer/Radioth´erie* 10, pages 288–295, 2006. [31](#)
- [29] J R Adler, S D Chang, M J Murphy, J Doty, P Geis, and S L Hancock. The Cyberknife : a fameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 69, pages 124–128, 1997. [31](#)
- [30] P-Y Bondiau, K B´en´ezery, V Beckendorf, D Peiffert, J-P G´erard, X Mirabel, A No´el, V Marchesi, T Lacornerie, F Dubus, T Sarrazin, J Herault, S Marci´e, G Angellier, and E Lartigau. Radioth´erie tr´er´etaxique robotis´ee par CyberKnife : aspect techniques et indications. *Cancer/Radioth´erie* 11, pages 338–344, 2007. [31](#)
- [31] F. Verhaegen, P. Granton, and E. Tryggestad. Small animal radiotherapy research platforms. *Phys. Med. Biol.*, 56 :R55–R83, 2011. [32](#), [33](#), [35](#), [41](#), [194](#)
- [32] R. Clarkson, P. E. Lindsay, S. Ansell, G. Wilson, S. Jelveh, R. P. Hill, and D. A. Jaffray. Characterization of image quality and image-guidance performance of a preclinical microirradiator. *Med. Phys.* 38(2), pages 845–856, 2011. [33](#), [86](#)

- [33] J. Wong, E. Armour, P. Kazanzides, I. Iordachita, E. Tryggestad, H. Deng, M. Matinfar, C. Kennedy, Z. Liu, T. Chan, O. Gray, F. Verhaegen, T. McNutt, E. Ford, and T. L. DeWeese. A high resolution small animal radiation research platform (SARRP) with x-ray tomographic guidance capabilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 71(5) :1591–1599, 2008. [34](#), [41](#)
- [34] E Tryggestad, M Armour, I Iordachita, F Verhaegen, and J W Wong. A comprehensive system for dosimetric commissioning and Monte Carlo validation for the small animal radiation research platform. *Phys. Med. Biol.* 54, page 5341–5357, 2009. [34](#), [41](#)
- [35] M Matinfar, E Ford, I Iordachita, J Wong, and P Kazanzides. Image-guided small animal radiation research platform : calibration of treatment beam alignment. *Phys. Med. Biol.* 54, pages 891–905, 2009. [34](#)
- [36] M. Rodriguez, H. Zhou, P. Keall, and E. Graves. Commissioning of a novel microCT/RT system for small animal conformal radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 54, pages 3727–3740, 2009. [35](#), [36](#), [58](#)
- [37] H. Zhou, M. Rodriguez, F. Van Den Haak, G. Nelson, R. Jogani, J. Xu, X. Zhu, Y. Xian, P. T. Tran, W. Felsner, P. Keall, and E. E. Graves. Development of a micro-computed tomography-based image-guided conformal radiotherapy system for small animals. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 78(1) :297–305, 2010. [35](#), [36](#), [194](#)
- [38] E E Graves, H Zhou, R Chatterjee, P J Keall, S S Gambhir, C H Contag, and A L Boyer. Design and evaluation of a variable aperture collimator for conformal radiotherapy of small animals using a microCT scanner. *Med. Phys.* 34, pages 4359–4367, 2007. [35](#)
- [39] M. D. Jensen, W. T. Hrinivich, J. A. Jung, D. W. Holdsworth, M. Drangova, J. Chen, and E. Wong. Implementation and commissioning of an integrated micro-CT/RT system with computerized independent jaw collimation. *Med. Phys.*, 40(8) :081706–1–081706–13, 2013. [36](#), [194](#)
- [40] S. Stojadinovic, D. A. Low, A. J. Hope, M. Vicic, J. O. Deasy, J. Cui, D. Khullar, P. J. Parikh, K. T. Malinowski, E. W. Izaguirre, S. Mutic, and P. W. Grigsby. MicroRT—Small animal conformal irradiator. *Med. Phys.*, 34(12) :4706–4716, 2007. [37](#), [39](#), [41](#), [194](#)
- [41] E. L. Kiehl, S. Stojadinovic, K. T. Malinowski, D. Limbrick, S. C. Jost, J. R. Garbow, J. B. Rubin, J. O. Deasy, D. Khullar, E. W. Izaguirre, P. J. Parikh, D. A. Low, and A. J. Hope. Feasibility of small animal cranial irradiation with the microRT system. *Med. Phys.*, 35(10) :4735–4743, 2008. [37](#), [194](#)
- [42] K. H. Song, R. Pidikiti, S. Stojadinovic, M. Speiser, S. Seliounine, D. Saha, and T. D. Solberg. An x-ray image guidance system for small animal stereotactic irradiation. *Phys. Med. Biol.*, 55 :7345–7362, 2010. [37](#)

- [43] R Pidikiti, S Stojadinovic, M Speiser, K H Song, F Hager, D Saha, and T D Solberg. Dosimetric characterization of an image-guided stereotactic small animal irradiator. *Phys. Med. Biol.* 56, pages 2585–2599, 2011. [37](#), [38](#), [58](#), [194](#)
- [44] F Verhaegen, S van Hoof, P V Granton, and D Trani. A review of treatment planning for precision image-guided photon beam pre-clinical animal radiation studies. *Z. Med. Phys.*, page <http://dx.doi.org/10.1016/j.zemedi.2014.02.004>, 2014. [39](#)
- [45] S. Stojadinovic, D. A. Low, M Vivic, S Mutic, J O Deasy, A J Hope, P J Parikh, and P W Grigsby. Progress toward a microradiation therapy small animal conformal irradiator. *Med. Phys.*, 33(10) :3834–3845, 2006. [39](#)
- [46] I Kawrakow. Accurate condensed history monte carlo simulation of electron transport. *Med. Phys.* 27, pages 485–498, 2000. [39](#), [110](#)
- [47] D W Rogers, BR Walters, and I Kawrakow. BEAMnrc users manual. *NRCC Report PIRS-0509(A)revK (Ottawa : National Research Council of Canada)*, 2007. [40](#), [41](#), [42](#), [110](#)
- [48] J O Deasy, A I Blanco, and V H Clark. CERR : a computational environment for radiotherapy research. *Med. Phys.* 30(5), pages 979–85, 2003. [40](#), [126](#)
- [49] A R Motomura, M Bazalova, H Zhou, P J Keall, and E E Graves. Investigation of the effects of treatment planning variables in small animal radiotherapy dose distributions. *Med Phys* 37(2), pages 590–599, 2010. [40](#)
- [50] E Graves, A Quan, and B Loo. RT_ image : An open-source tool for investigating PET in radiation oncology. *Technol. Cancer Res. Treat.* 6(2), pages 111–121, 2007. [40](#)
- [51] B Walters, I Kawrakow, and D W O Rogers. DOSXYZnrc Users Manual. *Technical Report PIRS-794(revB), National Research Council of Canada, Ottawa, Canada*, 2011. [41](#), [42](#), [43](#), [110](#)
- [52] J C L Chow and Leung M K K. Treatment planning for a small animal using monte carlo simulation. *Med Phys* 34(12), pages 4810–4817, 2007. [42](#), [194](#)
- [53] J Chow and M Leung. A graphical user interface for calculation of 3D dose distribution using Monte Carlo simulations. *J. Phys. : Conf. Ser.* 102 012003, 2008. [42](#)
- [54] S J van Hoof, P V Granton, and F Verhaegen. Development and validation of a treatment planning system for small animal radiotherapy : Smart-plan. *Radiother Oncol*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.003>, 2013. [42](#), [43](#), [44](#), [194](#)

- [55] E B Podgorsak. *Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students. Chap 5 : Treatment machines for external beam radiotherapy.* International Atomic Energy Agency, 2005. 48
- [56] G Poludniowski, G Landry, F DeBlois, P M Evans, and Verhaegen. Spekcalc : a program to calculate photon spectra from tungsten anode x-ray tubes. *Phys. Med. Biol.* 54, pages N433–N438, 2009. 51
- [57] G Poludniowski and P M Evans. Calculation of x-ray spectra emerging from an x-ray tube. Part I. Electron penetration characteristics in x-ray targets. *Med. Phys.* 34(6), pages 2164–2174, 2007. 51, 94
- [58] G Poludniowski. Calculation of x-ray spectra emerging from an x-ray tube. Part II. X-ray production and filtration in x-ray targets. *Med. Phys.* 34(6), pages 2175–2186, 2007. 51, 94
- [59] S. C. Klevenhagen, R. J. Aukett, R. M. Harrison, C. Moretti, A. E. Nahum, and K. E. Rosser. The IPEMB code of practice for the determination of the absorbed dose for x-rays below 300kv generating potential (0.035mm al-4mm cu HVL ; 10-300kv generating potential. *Phys. Med. Biol.*, 41 :2605–2625, 1996. 55, 61
- [60] P. Andreo, D. T. Burns, K. Hohlfeld, M. S. Huq, T. Kanai, F Laitano, V. G. Smyth, and S. Vynckier. *Technical Reports Series No. 398. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy : an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water.* International Atomic Energy Agency, Vienna, 2000. 56, 58
- [61] C.-M Ma, C. W. Coffey, DeWerd L. A., C. Liu, R. Nath, S. M. Seltzer, and J. P. Seuntjens. AAPM protocol for 40-300 kv x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology. *Med. Phys.*, 28(6) :868–893, 2001. 56, 58, 61, 194
- [62] P E Lindsay, P V Granton, A Gasparini, S Jelveh, R Clarkson, S van Hoof, J Hermand, J Kaas, F Wittkamper, J J Sonke, F Verhaegen, and D A Jaffray. Multi-institutional dosimetric and geometric commissioning of image-guided small animal irradiators. *Med. Phys.* 41 (3), pages 031714–1 – 12, 2014. 58, 61
- [63] J Newton, M Oldham, A Thomas, Y Li, J Adamovics, D G Kirsch, and S Das. Commissioning a small-field biological irradiator using point, 2D and 3D dosimetry techniques. *Med. Phys.* 38(12), pages 6754–6762, 2011. 58, 75
- [64] P V Granton, M Podesta, G Landry, S Nijsten, G Bootsma, and F Verhaegen. A combined dose calculation and verification method for a small animal precision irradiator based on onboard imaging. *Med. Phys.* 39(7), pages 4155–4166, 2012. 58, 111

- [65] B Rapp, N Perichon, M Denoziere, J Daures, A Ostrowsky, and J-M Bordy. The LNE-LNHB water calorimeter for primary measurement of absorbed dose at low depth in water : application to medium-energy x-rays. *Phys. Med. Biol.* 58, pages 2769–2786, 2013. 58
- [66] N Perichon. Comparison between absorbed dose to water standards established by water calorimetry at the LNE-LNHB and by application of international air-kerma based protocols for kilovoltage medium energy x-rays. *PhD Thesis, Université Paris-Sud*, 2012. 58
- [67] N Perichon, B Rapp, M Denoziere, J Daures, A Ostrowsky, and J-M Bordy. Comparison between absorbed dose to water standards established by water calorimetry at the LNE-LNHB and by application of international air-kerma based protocols for kilovoltage medium energy x-rays. *Phys. Med. Biol.* 58, page 2787, 2013. 58
- [68] J Izewska and G Rajan. *Radiation Oncology Physics : A Handbook for Teachers and Students. Chap 3 : Radiation dosimeters*. International Atomic Energy Agency, 2005. 59
- [69] Société Suisse de Radiobiologie et de Physique Médicale. *Dosimétrie des faisceaux de rayons X dans le domaine des faibles et des moyennes énergies*. Société Suisse de Radiobiologie et de Physique Médicale, 2001. 61, 63
- [70] W U Laub and T Wong. The volume effect of detectors in the dosimetry of small fields used in IMRT. *Med. Phys.* 30(3), pages 341–347, 2002. 64, 65
- [71] S Derreumaux, G Boisserie, G Brunet, I Buchheit, T Sarrazin, M Chea, C Huet, I Robbes, and F Trompier. Mesure de la dose absorbée dans les faisceaux de photons de très petites dimensions utilisés en radiothérapie stéréotaxique. *Saisine ASN/AFSSAPS DEP-DIS 752-2007, Rapport final du groupe de travail IRSN/SFPM/SFRO*, 2008. 64, 65
- [72] I J Das, G X Ding, and A Ahnesjo. Small fields : Nonequilibrium radiation dosimetry. *Med. Phys.* 35(1), pages 206–215, 2008. 64, 65
- [73] C Huet, S Dagois, S Derreumaux, F Trompier, C Chenaf, and I Robbes. Characterization and optimization of EBT2 radiochromic films dosimetry system for precise measurements of output factors in small fields used in radiotherapy. *Radiation Measurements* 47, pages 40–49, 2012. 64
- [74] R Hill, Z Mo, M Haque, and C Baldock. An evaluation of ionization chambers for the relative dosimetry of kilovoltage x-ray beams. *Med. Phys.* 36(9), pages 3971–3981, 2009. 65
- [75] A Ralston, P Liu, K Warrenner, D McKenzie, and N Suchowerska. Small field diode correction factors derived using an air core fibre optic scintillation

- dosimeter and EBT2 film. *Phys. Med. Biol.* 57, pages 2587–2602, 2012. [65](#), [71](#)
- [76] F Ubrich, J Wulff, R Kranzer, and K Zink. Thimble ionization chambers in medium-energy x-ray beams and the role of constructive details of the central electrode : Monte Carlo simulations and measurements. *Phys. Med. Biol.* 53, pages 4893–4906, 2008. [65](#)
- [77] G Massillon-JL, S-T Chiu-Tsao, I Domingo-Munoz, and M F Chan. Energy dependence of the new gafchromic EBT3 film : dose response curves for 50kV, 6 and 15 MV x-ray beams. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 1, pages 60–65, 2012. [65](#), [74](#)
- [78] A Micke, D F Lewis, and X Yu. Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction. *Med. Phys.* 38 (5), pages 2523–2534, 2011. [69](#)
- [79] J S van Hoof, P V Granton, G Landry, M Podesta, and F Verhaegen. Evaluation fo a novel triple-channel radiochromic film analysis procedure using EBT2. *Phys. Med. Biol.* 57, pages 4353–4368, 2012. [69](#)
- [80] V Casanova Borca, M Pasquino, G Russo, P Grosso, D Cante, P Sciacero, G Girelli, M R La Porta, and S Tofani. Dosimetric characterisation and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification. *Journal Of Applied Clinical Medical Physics* 14(2), pages 158–171, 2012. [69](#)
- [81] B Arjomandy, R Tailor, A Anand, N Sahoo, M Gillin, K Prado, and M Vicic. Energy dependence and dose response of Gafchromic EBT2 film over a wide range of photon, electron, and proton beam energies. *Med. Phys.* 37, page 1942, 2010. [74](#)
- [82] C Noblet, G Delpon, A Lisbona, S Supiot, J Suhard, F Paris, and S Chia-vassa. A comparative study of detectors and media for relative dose measurements in kilovoltage small beams. In *2nd ESTRO forum, Geneva, Switzerland*, 2013. [74](#)
- [83] A S Beddar. Plastic scintillation dosimetry and its application to radiotherapy. *Radiation Measurement* 41, pages S124–S133, 2007. [74](#)
- [84] D M Klein, R C Tailor, L Archambault, L Wang, F Therriault-Proulx, and A S Beddar. Measuring output factors of small fields formed by collimator jaws and multileaf collimator using plastic scintillation detectors. *Med. Phys.* 37(10), page 5541, 2010. [74](#)
- [85] F Lessard, L Archambault, M Plamondon, P Despres, F Therriault-Proulx, S Beddar, and L Beaulieu. Validating plastic scintillation detectors for photon dosimetry in the radiologic energy range. *Med. Phys.* 39(9), pages 5308–5316, 2012. [74](#)

- [86] M Oldham. 3D dosimetry by optical-CT scanning. *J Phys.* 56, pages 58–71, 2006. [74](#)
- [87] A Thomas, J Newton, J Adamovics, and M Oldham. Commissioning and benchmarking a 3D dosimetry system for clinical use. *Med. Phys.* 38(8), pages 4846–4857, 2011. [75](#)
- [88] R Hill, Z Kuncic, and C Baldock. The water equivalence of solid phantoms for low energy photon beams. *Med. Phys.* 37 (8), pages 4355–4363, 2010. [75](#)
- [89] C Noblet, S Chiavassa, F Paris, S Supiot, A Lisbona, and G Delpon. Underestimation of dose delivery due to scattering conditions for pre-clinical irradiations. *Radiotherapy and Oncology*, page 103 : S127, 2013. [75](#)
- [90] Granton P V and Verhaegen F. On the use of an analytic source model for dose calculations in precision image-guided small animal radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 58, pages 3377–3395, 2013. [79](#), [97](#), [111](#), [112](#), [115](#), [197](#)
- [91] A J D Scott, A E Nahum, and J D Fenwick. Monte Carlo modeling of small photon fields : Quantifying the impact of focal spot size on source occlusion and output factors, and exploring miniphantom design for small-field measurements. *Med. Phys.* 36(7), pages 3132–3144, 2009. [79](#)
- [92] W Lutz, K R Winston, and N Maleki. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 14 (2), pages 373–381, 1988. [83](#)
- [93] C Noblet, S Chiavassa, F Paris, S Supiot, A Lisbona, and G Delpon. Underestimation of dose delivery in preclinical irradiation due to scattering conditions. *Phys. Med.* 30, pages 63–68, 2014. [90](#)
- [94] J F Briesmeister. MCNP—A general Monte Carlo N-particle transport code LANL report LA-12625-M. *Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, USA*, 1993. [92](#)
- [95] A F Bielajew, H Hirayama, W R Nelson, and D W O Rogers. History, overview and recent improvements of EGS4 NRCC Report PIRS-0436. *National Research Council, Ottawa, Canada*, 1994. [92](#)
- [96] S Agostinelli et al. GEANT4—a simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Methods A* 506, page 250–303, 2003. [92](#)
- [97] S Jan, G Santin, D Strul, S Staelens, K Assié, D Autret, S Avner, R Barbier, M Bardiès, PM Bloomfield, D Brasse, V Breton, P Bruyndonckx, I Buvat, AF Chatziioannou, Y Choi, YH Chung, C Comtat, D Donnarieix, L Ferrer, SJ Glick, CJ Groiselle, D Guez, PF Honore, S Kerhoas-Cavata, AS Kirov, V Kohli, M Koole, M Krieguer, DJ van der Laan, F Lamare, G Largeron,

- C Lartizien, D Lazaro, MC Maas, L Maigne, F Mayet, F Melot, C Merheb, E Pennacchio, J Perez, U Pietrzyk, FR Rannou, M Rey, DR Schaart, CR Schmidlein, L Simon, TY Song, JM Vieira, D Visvikis, R Van de Walle, E Wiers, and Morel C. GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys. Med. Biol.* 49, pages 4543–4561, 2004. [92](#), [93](#), [196](#)
- [98] S Jan, D Benoit, E Becheva, T Carlier, F Cassol, P Descourt, T Frisson, L Grevillot, L Guigues, L Maigne, C Morel, Y Perrot, N Rehfeld, D Sarrut, DR Schaart, S Stute, U Pietrzyk, D Visvikis, N Zahra, and I Buvat. GATE V6 : a major enhancement of the gate simulation platform enabling modeling of CT and radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 56, pages 881–901, 2011. [93](#)
- [99] D Sarrut, M Bardiès, N Bousson, N Freud, S Jan, J M Létang, G Loudos, S Marcatili, T Mauxion, P Papadimitroulas, Y Perrot, U Pietrzyk, C Robert, D R Schaart, D Visvikis, and I Buvat. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Med. Phys.* 41(6), pages 064301–1 :064301–14, 2014. [93](#), [94](#)
- [100] G Poludniowski, G Landry, F DeBlois, P M Evans, and Verhaegen. Spekcalc : a program to calculate photon spectra from tungsten anode x-ray tubes. *Phys. Med. Biol.* 54, pages N433–N438, 2009. [94](#), [96](#), [196](#)
- [101] L Maigne, Y Perrot, D R Schaart, D Donnarieix, and Breton. GATE/GEANT4 validation for mono-energetic electron dose point kernels and pencil beam kernels between 15keV and 20MeV. *Phys. Med. Biol.* 56, pages 811–827, 2011. [97](#)
- [102] S Camarasu-Pop, T Glatard, R Ferreira da Silva, P Gueth, D Sarrut, and H Benoit-Cattin. Monte-carlo simulation on heterogeneous distributed systems : a computing framework with parallel merging and checkpointing strategies. *Future Generation Computer Systems* 29(3), pages 728–738, 2013. [98](#)
- [103] S Camarasu-Pop, T Glatard, H Benoit-Cattin, and D Sarrut. Enabling grids for GATE Monte-Carlo radiation therapy simulations with the GATE-Lab. *Applications of Monte Carlo Method in Science and Engineering*, 2011. [98](#)
- [104] S Camarasu-Pop, T Glatard, J-T Moscicki, H Benoit-Cattin, and D Sarrut. Dynamic partitioning of GATE Monte-Carlo simulations on EGEE. *Future Generation Computer Systems* 29(3), pages 241–259, 2010. [98](#)
- [105] D A Low, W B Harms, S Mutic, and J A Purdy. A technique for quantitative evaluation of dose distributions. *Med. Phys.*, pages 25–656, 1998. [102](#), [103](#), [197](#)
- [106] D A Low and J F Dempsey. Evaluation of the gamma dose distribution comparison method. *Med. Phys.* 30(9), pages 2455–2464, 2003. [102](#)

- [107] M Alber, S Broggi, C De Wagter, I Eichwurz, P Engstrom, C Fiorino, D Georg, G Hartmann, T Knoos, A Leal, H Marijnissen, B Mijnheer, M Paiusco, F Sanchez-Doblado, R Schmidt, M Tomsej, and H Welleweerd. *ESTRO booklet 9 : Guidelines for the verification of IMRT*. ESTRO, 2008. 102
- [108] SJ van Hoof, PV Granton, and F Verhaegen. Development and validation of a treatment planning system for small animal radiotherapy : SmART- Plan. *Radiother Oncol*, page <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.003>, 2013. 104
- [109] N Papanikolaou, J J Battista, A L Boyer, C Kappas, E Klein, T R Mackie, M Sharpe, , and J Van Dyk. AAPM Report No. 85 : Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. *Report of Task Group No. 85, Medical Physics Publishing, Madison*, 2004. 107
- [110] F Smekens, N Freud, J M Letang, J-F Adam, C Ferrero, H Elleaume, A Bravin, F Esteve, and D Babot. Simulation of dose deposition in stereotactic synchrotron radiation therapy : a fast approach combining monte carlo and deterministic algorithms. *Phys. Med. Biol.* 54, pages 4671–4685, 2009. 109
- [111] E Poon and F Verhaegen. Accuracy of the photon and electron physics in GEANT4 for radiotherapy applications. *Med. Phys.* 32(6), page 1696, 2005. 110
- [112] E Poon and F Verhaegen. Limitations of the photon and electron transport algorithms in geant4 for radiotherapy applications. *Med. Phys.* 32, page 2114, 2005. 110
- [113] L Maigne, Y Perrot, D R Schaart, D Donnarieix, and V Breton. Comparison of GATE/GEANT4 with EGSnrc and MCNP for electron dose calculations at energies between 15 keV and 20 MeV. *Phys. Med. Biol.* 56, pages 811–827, 2011. 110
- [114] N Perichon. évaluation de la dose déposée par des faisceaux d'électrons en radiothérapie dans des fantômes voxélisés en utilisant la plateforme de simulation monte carlo gate fondée sur geant4 dans un environnement de grille. *PhD Thesis, Université Blaise Pascal*, 2011. 110
- [115] W R Nelson, H Hirayama, and D W O Rogers. The EGS4 code system. *Report SLAC-265, Stanford Linear Acceleratr Center, Stanford, California*, 1985. 110
- [116] I Kawrakow. Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport.II. Application to ion chamber response simulations. *Med. Phys.* 27, pages 499–517, 2000. 110

- [117] CM Ma, B A Faddegon, D W O Rogers, and T R Mackie. Accurate characterization of monte carlo calculated electron beams for radiotherapy. *Med. Phys.* 27, pages 401–416, 1997. [110](#)
- [118] E Mainegra-Hing, D W O Rogers, and I Kawrakow. Calculation of photon energy deposition kernels and electron dose point kernels in water. *Med. Phys.* 32(3), page 685, 2005. [110](#)
- [119] D E Cullen, J H Hubbell, and L Kissel. *EPDL97 : the Evaluated Photon Data Library, '97 version'*, volume 6, rev. 5. Lawrence Livermore National Library UCRL, 1997. [111](#)
- [120] L Urban. A multiple scattering model in Geant4. *CERN-OPEN-2006-077, Budapest, RMKI, 18*, 2006. [111](#)
- [121] S T Perkins, D E Cullen, and S N Seltzer. Tables and graphs of electron interaction cross-sections from 10 ev to 100 gev derived from the llnl evaluated electron data library (eedl), z=1-100. *Lawrence Livermore National Library UCRL 50400, vol 31*, 1991. [111](#)
- [122] D Liljequist and M Ismail. Transport mean free path remated to trajectory patterns : comparison of nonrelativistic and highly relativistic electron penetration through matter. *J. Appl. Phys.* 62, page 342, 1987. [111](#)
- [123] D Liljequist, M Ismail, F Salvat, R Mayol, and J D Martinez. Transport mean free path for the multiple elastic scattering of electrons and positrons at energies 20 mev. *J. Appl. Phys.* 68, page 3061, 1990. [111](#)
- [124] H W Lewis. Multiple scattering in an infinite medium. *Phys. Rev.* 78, pages 526–529, 1950. [111](#)
- [125] S T Perkins, D E Cullen, M H Chen, J H Hubbell, J Rathkopf, and J H Scofield. Tables and graphs of atomic subshell and relaxation data derived from the llnl evaluated atomic data library (eadl), z=1-100. *Lawrence Livermore National Library UCRL 50400, vol 31*, 1991. [111](#)
- [126] M J Berger, JH Hubbell, SM Seltzer, J Chang, JS Coursey, R Sukumar, DS Zucker, and K Olsen. Xcom : photon cross sections database. *NIST Standard reference database*, 8(1) :3587–3597, 1998. [111](#)
- [127] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Report 37. Stopping Powers for Electrons and Positrons*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, 1984. [111](#)
- [128] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). *Report 44. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, 1989. [113](#), [121](#), [122](#), [123](#), [125](#), [130](#), [137](#), [154](#), [198](#)

- [129] J C L Chow, M K K Leung, P E Lindsay, and D A Jaffray. Dosimetric variation due to photon beam energy in the small-animal irradiation : a Monte Carlo study. *Med. Phys.* 37(10), pages 5322–5329, 2010. [120](#), [129](#)
- [130] H Zhou, P J Keall, and E E Graves. A bone composition model for monte carlo x-ray transport simulations. *Med. Phys.* 36(3), pages 1008–1018, 2008. [120](#), [129](#)
- [131] M Bazalova and E E Graves. The importance of tissue segmentation for dose calculations for kilovoltage radiation therapy. *Med. Phys.* 38(6), pages 3039–3049, 2011. [120](#), [129](#), [143](#)
- [132] E E Graves, H Zhou, R Chatterjee, P J Keall, S S Gambhir, C H Contag, and A L Boyer. Cone beam computerized tomography : the effect of calibration of the hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Phys. Med. Biol.* 54, pages N329–346, 2009. [121](#)
- [133] M L Taylor, R L Smith, F Dossing, and R D Franich. Robust calculation of effective atomic numbers : the Auto-Zeff software. *Med. Phys.* 39(4), pages 1769–1778, 2012. [123](#)
- [134] K Parthasaradhi. Effective atomic numbers in compounds. *Indian J. Pure Appl. Phys.* (6), page 574–575, 1968. [123](#)
- [135] C Noblet, S Chiavassa, D Sarrut, F Paris, and G Delpon. Impact dosimétrique des basses energies (kV) dans le cadre de la recherche préclinique en radiothérapie. In *51ème journées scientifiques de la SFPM, Strasbourg, France*, 2012. [125](#)
- [136] C Noblet, S Chiavassa, F Paris, J Suhard, A Lisbona, and G Delpon. Impact of tissue assignment for preclinical radiotherapy : a dose-volume histogram analysis. In *ESTRO 33, Vienna, Austria*, 2014. [128](#)
- [137] F Verhaegen and S Devic. Sensitivity study for CT image use in Monte Carlo treatment planning. *Phys. Med. Biol.* 50, pages 937–946, 2005. [129](#)
- [138] T Tsunoo, M Torikoshi, Y Ohno, K Uesugi, and N Yagi. Measurement of electron density in dual-energy x-ray CT with monochromatic x rays and evaluation of its accuracy. *Med. Phys.* 35(11), pages 4924–4932, 2008. [130](#)
- [139] M Bazalova, J-F Carrier, L Beaulieu, and F Verhaegen. Dual-energy CT-based material extraction for tissue segmentation in monte carlo dose calculations. *Phys. Med. Biol.* 53, pages 2439–2456, 2008. [130](#), [137](#)
- [140] M Bazalova, J-F Carrier, L Beaulieu, and F Verhaegen. Tissue segmentation in Monte Carlo treatment planning : a simulation study using dual-energy CT images. *Radiother. Oncol.* 86, pages 93–98, 2008. [130](#)

- [141] U Schneider, E Pedroni, and A Lomax. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Phys. Med. Biol.* *41*, pages 111–124, 1996. [130](#), [143](#)
- [142] D F Jackson and D J Hawkes. X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures. *Physics Reports* *70*, No. 3, pages 169–233, 1981. [131](#)
- [143] B Vanderstraeten, P W Chin, M Fix, A Leal, G Mora, N Reynaert, J Seco, M Soukup, E Spezi, W De Neve, and H Thierens. Conversion of CT numbers into tissue parameters for monte carlo dose calculations : a multi-centre study. *Phys. Med. Biol.* *52*, pages 539–562, 2007. [136](#)
- [144] R A Weersink, S Ansell, A Wang, G Wilson, D Shah, and P E Lindsay. Integration of optical imaging with a small animal irradiator. *Med. Phys.* *41(10)*, pages 102701–1 – 102701–13, 2014. [170](#)

Liste des publications

Articles

1. **C. Noblet**, S. Chiavassa, F Smekens, D Sarrut, J Suhard, A Lisbona, F Paris and G Delpon, Investigation of Monte Carlo dose calculation accuracy in homogeneous medium for preclinical radiotherapy using the X-RAD 225Cx, Phys. Med. Biol. Under review.
2. **C. Noblet**, S. Chiavassa, F. Paris, S. Supiot, A. Lisbona and G. Delpon, Underestimation of dose delivery in preclinical irradiation due to scattering conditions, Physica Medica 30, 2014, pages 63-68

Communications orales

1. **C. Noblet**, P. Granton, S. Chiavassa, D. Sarrut, F. Smekens, G. Delpon, F. Verhaegen. Monte Carlo derived dose distributions for SMART : a Gate and EGS comparison. Symposium in Small Animal Precision Image-Guided Radiotherapy ; Vancouver, Canada, 2014.
2. **C. Noblet**, S. Chiavassa, S. Supiot, J. Suhard, F. Paris, A. Lisbona and G. Delpon. Monte Carlo simulation of the XRAD225Cx preclinical irradiator using GATE/Geant4. Workshop « The future of radiation oncology : Imaging, Dosimetry, Biology and Therapy », Berder Island, France, 2014.
3. S. Chiavassa, **C. Noblet**, J. Suhard, A. Lisbona, G. Delpon. Etude comparative de quatre détecteurs pour des mesures de dose relative de petits faisceaux de moyenne énergie. 52ème journées scientifiques de la SFPM, Nice, France, 2013.
4. **C. Noblet**, S. Chiavassa, S. Supiot, J. Suhard, F. Paris, A. Lisbona and G. Delpon. Simulation of the XRAD225Cx preclinical irradiator using GATE/Geant4. Workshop « Radiobiology applied to Oncology », Vallée de Lesponne, France, 2013.
5. **C. Noblet**, S. Chiavassa, D. Sarrut, F. Paris et G. Delpon. Impact dosimétrique des basses énergies (kV) dans le cadre de la recherche préclinique en

radiothérapie. 51ème journées scientifiques de la SFPM, Strasbourg, France, 2012.

Communications affichées

1. **C. Noblet**, S. Chiavassa, F. Paris, J. Suhard, A. Lisbona, G. Delpon. Impact of tissue assignment for preclinical radiotherapy : a dose-volume histogram analysis. ESTRO 33, Vienna, Austria , 2014.
2. **C. Noblet**, G. Delpon, A. Lisbona, S. Supiot, J. Suhard, F. Paris, S. Chiavassa. A comparative study of detectors and media for relative dose measurements in kilovoltage small beams. 2nd ESTRO Forum, Geneva, Switzerland , 2013.
3. **C. Noblet**, S. Chiavassa, S. Supiot, J. Suhard, F. Paris, A. Lisbona, G. Delpon. Simulation of the XRAD-225Cx preclinical irradiator using GATE/Geant4. Symposium on Small Animal RadioTherapy, Maastricht, the Netherlands, 2013.
4. **C. Noblet**, S. Chiavassa, F. Paris, S. Supiot, A. Lisbona, G. Delpon. Underestimation of dose delivery due to scattering conditions for pre-clinical irradiations. ESTRO 31, Barcelona, Spain , 2012.

Liste des symboles

AAPM American Association fo Physicists in Medicine

ADN acide déoxyribonucléique

AIEA Agence Internationale de l'Energie Atomique

CBCT cone-beam computed tomography

CDA couche de demi-atténuation

CPE charged particle equilibrium

CPU central processing unit

DICOM digital imaging and communications in medicine

DSB double-strand break

DTA distance to agreement

EBR efficacité biologique relative

EGI European Grid Infrastructure

EGS Electron Gamma Shower

FOC facteur d'ouverture du collimateur

GATE Geant4 Application for Tomography Emission

Geant4 GEometry ANd Tracking

GPU graphical processing unit

HDV histogramme dose-volume

HU unité Hounsfield

ICRU International Commission on Radiation Units and Measurements

IGRT image guided radiation therapy

image CT image tomodensitométrie

IRM imagerie par résonance magnétique
LNHB laboratoire national Henri Becquerel
MC Monte Carlo
MNCP Monte-Carlo N-Particle transport
NIST National Institute of Standards and Technology
RCMI radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
ROI region of interest
RTF rapport tissu-fantôme
SFPM Société Française de Physique Médicale
SSB single-strand break
TCPE transient charged particle equilibrium
TEMP tomographie par émission monophotonique
TEP tomographie par émission de positons
TLE transfert linéique d'énergie
TPS treatment planning system
WL Winston Lutz

Liste des tableaux

2.1	Abréviations utilisées pour chaque collimateur.	51
2.2	Coefficients multiplicatifs appliqués pour le calcul de la dose délivrée à la cible selon le tissu dont elle est constituée. L'eau est prise comme référence.	53
2.3	Facteurs d'étalonnage fournis par le LNHB pour notre chambre PTW 23342 et l'électromètre PTW Unidos associé	63
2.4	Paramètres appliqués pour calculer le débit de dose absolu. N_k a été interpolé à partir des facteurs d'étalonnage fournis par le LNHB dans des faisceaux proches en prenant en compte les valeurs de CDA.	64
2.5	Incertitudes pour chaque composante de la dose de référence et incertitude totale associée à la dose de référence	64
2.6	Caractéristiques des différents dosimètres	73
2.7	FOC mesurés pour chaque champ par rapport au résultat obtenu dans le champ $10 \times 10 \text{cm}^2$ (incertitude entre parenthèse)	79
2.8	Tailles de champs mesurées : champ effectif (50-100%), champ homogène (90-100%) et pénombre (20-80%)	79
2.9	Décalages maximum obtenus sur l'ensemble des incidences pour les coordonnées x, y et z et chaque collimateur avant et après avoir appliqué la carte de correction WL lors de l'acquisition de l'image de la bille.	85
2.10	Décalage (mm) maximum obtenus pour chaque collimateur en appliquant la table de correction acquise avec un collimateur donné. Toutes les acquisitions ont été effectuées le même jour.	85
2.11	Décalages (mm) maximum obtenus pour chaque collimateur en appliquant la table de correction le jour même de son acquisition et deux jours après.	86
2.12	Caractéristiques des cylindres Gammex utilisés	87
2.13	Valeurs moyennes des HU obtenues pour une ROI constante et pour les images CT d'un cylindre de Solid Water acquises à différentes dates	89

3.1	Paramètres utilisés pour les simulations GATE.	97
3.2	Valeurs de $CDA_{1,2}$ mesurées, simulées et calculées par le logiciel SpekCalc. L'incertitude statistique du calcul Monte Carlo est inférieure à 3,5%.	104
3.3	Dimensions des champs effectifs (50-100%), homogènes (90-100%) et de la pénombre (20-80%) mesurés et simulés. Les simulations pour les champs de 0,25 et 0,1cm de diamètre ont été réalisées avec la source uniforme ^a et non-uniforme ^b	106
3.4	FOC mesurés et simulés relatifs à la valeur obtenue dans le champ de 10x10cm ² . Le bruit et l'incertitude statistique sont indiquées entre parenthèses.	106
3.5	Dose absorbée mesurée et simulée dans la région homogène centrale et pourcentage de pixels ne satisfaisant pas aux critères d'acceptance de la comparaison gamma. L'incertitude Monte Carlo dans la région centrale est comprise entre 3,2% (C_2) et 1,7% ($C_{0,25}$). Le bruit de mesure est de l'ordre de 2% sauf pour les champs de 0,1cm où il est de l'ordre de 4%.	109
3.6	Bases de données utilisées pour calculer les sections efficaces d'interaction pour les photons et les électrons et modèles de diffusion multiple utilisés pour calculer la distribution spatiale et angulaire du parcours des électrons dans GATE et EGSnrc.	111
3.7	Dimensions du champ homogène et effectif et de la pénombre pour les profils de dose calculés avec EGSnrc et GATE.	114
4.1	Densité massique et numéro atomique effectif (Z_{eff}) des tissus utilisés pour l'étude comparative et issus du rapport ICRU-44.	123
4.2	Dose absorbée dans le tissu normalisée par rapport à la dose absorbée dans l'eau.	125
4.3	Densité massique et numéro atomique effectif (Z_{eff}) des tissus assignés dans chacun des cas étudiés et définis dans l'ICRU-44	126
4.4	Dose absorbée moyenne (Gy/min) calculée au niveau du cerveau et du crâne dans les cas 1, 2 et 3.	127
4.5	Densité massique ρ et numéro atomique effectif Z_{eff} pour chacun des cylindres Gammex utilisés (données constructeur). La formule suivante a été utilisée pour calculer Z_{eff} : $Z_{eff} = [\sum (w_i Z_i^{3,5})]^{1/3,5}$ avec w_i la fraction massique de chaque élément chimique i et Z_i le numéro atomique de l'élément i	132
4.6	Paramètres des deux scanners utilisés pour imager les cylindres.	132
4.7	Variation de ρZ_{eff} pour une variation de 2% de la dose absorbée selon les tendances estimée pour chaque gamme de tissus	139

4.8	Tissus créés artificiellement à partir des tissus ICRU pour un ρZ_{eff} constant.	141
4.9	Dose transmise à travers les cylindres Gammex mesurée et simulée pour les deux cas (matériaux issus des données constructeur et linéairement interpolés à partir des tissus ICRU). L'écart type pour les EBT3 correspond à l'écart type dans la ROI considérée pour l'analyse	142
4.10	Dose absorbée dans les tissus créés artificiellement normalisée par rapport à la dose absorbée dans le tissu 1 de chaque série (celui de plus forte densité massique)	142
5.1	Au niveau du cerveau : débit de dose absorbée, temps d'irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d'irradiation calculé avec le logiciel de planification du XRAD225Cx. Comparaison des calculs effectués par le TPS et avec la simulation Monte Carlo pour la segmentation 125 tissus.	152
5.2	Au niveau du cerveau et du crâne : débit de dose absorbée, temps d'irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d'irradiation calculé avec le logiciel de planification du XRAD225Cx. Comparaison des calculs effectués avec la simulation Monte Carlo pour la segmentation 3 tissus et 125 tissus.	153
5.3	Au niveau du volume cible : débit de dose absorbée, temps d'irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d'irradiation calculé avec le logiciel de planification du XRAD225Cx. Comparaison des calculs effectués par le TPS et avec la simulation Monte Carlo pour la segmentation 125 tissus.	156
5.4	Au niveau du volume cible : débit de dose absorbée, temps d'irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d'irradiation calculé. Comparaison des calcul Monte Carlo réalisés avec la segmentation 3 tissus et 125 tissus.	157
5.5	Au niveau de la tumeur : débit de dose absorbée, temps d'irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d'irradiation calculé avec le logiciel de planification du XRAD225Cx.	162
5.6	Au niveau de la tumeur : débit de dose absorbée, temps d'irradiation qui en est déduit et dose absorbée pour le temps d'irradiation calculé avec avec la simulation Monte Carlo 125 tissus. Comparaison des résultats obtenus à partir des calculs effectués avec la simulation Monte Carlo 125 tissus et 3 tissus.	163

Table des figures

1.1	Le cycle cellulaire.	17
1.2	Voies d'interaction directe et indirecte des photons avec l'ADN. (Figure extraite de <i>Radiobiology for the Radiologist</i> , Lippincott Williams & Wilkins, 2012. [1])	18
1.3	Variation de la proportion de survie cellulaire selon le type de cellule irradié. (Figure extraite de <i>Radiobiology for the Radiologist</i> , Lippincott Williams & Wilkins, 2012. [1]).	20
1.4	Courbe de survie cellulaire selon le modèle linéaire quadratique. Il y a deux composantes à la mort cellulaire, l'un proportionnelle à la dose D et l'autre proportionnelle au carré de la dose D ² . Lorsque ces deux composantes sont égales, la dose est égale au rapport α/β	21
1.5	Régions de prédominance pour les principales interactions des photons avec la matière. La courbe de droite représente les valeurs pour lesquelles les coefficients d'atténuation atomique pour l'effet photoélectrique et Compton sont égaux et la courbe de droite pour l'effet Compton et la production de paires (figure extraite de Podgorsak <i>et al</i> [8])	24
1.6	Dose absorbée en fonction de la profondeur dans le milieu pour un faisceau de photons de haute énergie. Lorsque l'équilibre électronique est atteint on a $D=K_{col}$ (a) cas hypothétique où les photons incidents ne sont pas atténués dans le milieu ni diffusés. (b) cas réaliste où l'atténuation et la diffusion sont pris en compte. $\beta = \frac{D}{K_{col}}$. CPE = région où l'équilibre électronique sont assuré (charged particle equilibrium), TCPE = équilibre électronique transitoire (transient charged particle equilibrium) (figure extraite de Podgorsak <i>et al</i> [9])	26
1.7	Scanner dédié à la radiothérapie avec une table en fibre de carbone et un système pour caler la patiente pour le traitement du sein. (source : www.ch-bourg-en-bresse.fr/).	27
1.8	TPS XiO (Elekta CMS Software, St. Louis, Missouri, USA).	28
1.9	Schéma d'un accélérateur linéaire.	29

1.10	Accélérateur médicale Varian True Beam (Varian Medical System, Palo Alto, USA) avec un système d'imagerie embarquée.	30
1.11	Collimateur multi-lames.	30
1.12	Comparaison entre méthodes cliniques et précliniques.	32
1.13	L'irradiateur petit animal XRAD225Cx	34
1.14	L'irradiateur petit animal SARRP [31]	35
1.15	Schéma de l'une des deux iris hexagonales utilisées pour collimater le faisceau du microRT de Stanford University [37].	36
1.16	Le collimateur dynamique développé par l'équipe de London pour le microCT GE eXplore CT120 [39].	36
1.17	Une souris positionnée dans le microRT développé par l'équipe de Washington University School of Medicine [41].	37
1.18	Schéma de l'intérieur du XRAD320 modifié [43].	38
1.19	Interface graphique du logiciel CERR.	40
1.20	Visualisation de la distribution de dose dans un souris avec le TPS MicroRTP (issue de Stojadinovic <i>et al</i> [40]).	41
1.21	Capture d'écran du TPS DOSCTP (issue de Chow <i>et al</i> [52]).	42
1.22	Visualisation de la dose dans SmartPlan. (source : <i>pxinc.com/</i> , Precision X-ray Inc.)	44
1.23	Workflow du TPS SmartPlan. (Issu de Van Hoof <i>et al</i>) [54]	44
2.1	Dessin schématique d'un tube RX classique.	49
2.2	Image de fluoroscopie réalisée avec le collimateur personnalisable en place (insert de 3cm de diamètre) pour vérifier le bon positionnement du genou d'un rat dans le champ.	50
2.3	Souris positionnée dans le XRAD225Cx à l'aide des lasers de positionnement.	50
2.4	Spectre du faisceau délivré par le XRAD225Cx à 225kV (généralisé avec SpekCalc)	51
2.5	Les collimateurs usinés et le collimateur personnalisable avec les inserts en Cerrobend.	52
2.6	Le logiciel Pilot permettant d'acquérir les images et de positionner la cible à l'isocentre.	53
2.7	Le logiciel de planification du traitement fourni avec le XRAD225Cx. A gauche : la définition de la cible et des faisceaux à partir de l'image CT. A droite : le seuillage de l'image pour le calcul de la profondeur moyenne de la cible.	54
2.8	Schéma issu du TG-61 [61] pour la mesure de la CDA dans un faisceau de moyenne énergie.	61
2.9	Montage expérimentale pour la mesure de la CDA dans le XRAD225Cx	62

2.10	Mesure du débit de kerma dans l'air à l'isocentre dans le XRAD225Cx avec la chambre plate PTW 23342	63
2.11	Spectres générés avec le logiciel SpekCalc à 225kV à 0cm de profondeur dans l'eau (en rouge) et 4cm de profondeur (en vert).	66
2.12	Rendements en profondeur calculés dans l'eau pour un faisceau de 6MV et un faisceau de 225kV et normalisés par rapport à la valeur à 1cm de profondeur.	66
2.13	Profils de dose pour un champ de 1cm à l'isocentre obtenus avec un accélérateur clinique à 6MV (Novalis, BrainLAB, Heimstetten, Allemagne) et avec le XRAD225Cx à 225kV. La pénombre mesurée à 6MV est de 2mm alors qu'elle est de 0.6mm à 225kV.	67
2.14	Schéma d'un film EBT3.	68
2.15	Densité optique obtenue après numérisation en fonction de la dose délivrée aux films. 17 films ont été irradiés, de 0 à 14.7Gy. L'écart type des valeurs des pixels pour chaque point est de l'ordre de 2%.	68
2.16	Procédure d'analyse des films EBT3.	70
2.17	Principe du fonctionnement d'une diode.	71
2.18	Principe du fonctionnement d'une chambre d'ionisation.	72
2.19	De gauche à droite : chambre PinPoint 31014, diode SFD, chambre plate PTW 23342 et films EBT3	73
2.20	FOC relatifs aux valeurs obtenues dans le champ 10×10^2 et mesurés avec différents dosimètres	74
2.21	A gauche, mesure dans l'eau avec un film EBT3 positionné dans la cuve d'eau. Un tiers de la cuve est rempli de polystyrène pour diminuer son poids car la cuve est posée sur le panneau de détection (protégé par un écran plombé) qui supporte un poids maximum d'environ 20kg. A droite la mesure réalisée avec les plaques de RW3.	76
2.22	Rendements mesurés avec des films EBT3 dans l'eau et le RW3 pour les champs de $10 \times 10 \text{cm}^2$ et 2cm de diamètre, normalisés par rapport à la valeur à 1cm de profondeur et pondérés par les valeurs de FOC.	77
2.23	Rendements en dose absolue mesurés dans l'eau et le RW3 pour les champs de $10 \times 10 \text{cm}^2$ et 2cm de diamètre mesurés avec des films EBT3.	77
2.24	Principe de la mesure du rendement en profondeur et du RTF. S = source ; D = détecteur ; en bleu = le niveau d'eau dans la cuve.	78
2.25	Dispositif expérimental pour la mesure du rendement : les morceaux de film EBT3 sont intercalés entre des plaques de RW3. La surface des plaques est alignée à l'isocentre à l'aide des lasers de positionnement	79

2.26	Profils de dose mesurés à la surface d'un fantôme de RW3 à l'iso-centre avec les films EBT3. Sur la figure de gauche les profils sont pondérés par rapport aux valeurs de FOC dans chaque champ pour un souci de lisibilité.	80
2.27	Rendements en profondeur dans le RW3 mesurés avec des films EBT3. L'incertitude associée est de l'ordre de 2%.	81
2.28	Rapport tissu-fantôme dans le RW3 mesurés avec des films EBT3. L'incertitude associée est de l'ordre de 2%. Les mesures ont été normalisées par rapport à la valeur obtenue à 1cm de profondeur et pondérées par rapport aux valeurs de FOC	81
2.29	Cartes de projections acquises en mai 2012 et juin 2013.	82
2.30	Décalages entre le centre de la bille et le centre du champ calculés en x, y et z (courbes à droite) avec le collimateur C ₂ en place	84
2.31	Décalages selon x calculés pour le collimateur C _{0,25} avant et après avoir appliqué la correction WL qui compense les décalages par des mouvements du support	84
2.32	Image CT du fantôme avec les inserts de concentrations en iode différentes	87
2.33	HU en fonction de la concentration en iode. Le bruit obtenu pour la détermination des HU est compris entre 40 et 60 HU.	88
2.34	Profil à travers une coupe transverse pour le cylindre de Solid Water (a), de SB3 Cortical Bone (b) et pour la tige de matériau équivalent os (c).	89
2.35	Courbe d'étalonnage du scanner CBCT acquises à partir des cylindres Gammex de densités connues.	89
3.1	Structure de GATE. (source : Jan et al [97])	93
3.2	Dessin schématique du modèle du XRAD225Cx	94
3.3	En haut à gauche la photo d'une irradiation craniale de souris avec le collimateur C _{0,8} en place. En haut à droite, la simulation de cette irradiation avec l'image CT de la souris insérée. En vert on peut voir la trajectoire de quelques photons simulés. L'image CT de la souris a été volontairement agrandie pour faciliter la visualisation. En bas à gauche, la photo du collimateur personnalisable en place et en bas à droite la modélisation de ce collimateur.	95
3.4	Interface utilisateur pour calculer les spectres avec SpekCalc [100]. Les paramètres du faisceau du XRAD225Cx sont entrés et le spectre résultant affiché.	96
3.5	Image de la tâche focale utilisée à la place de la source de photons pour générer une fluence de photons variable spatialement.	96

3.6	Définition de l'angle d'émission $\theta : \theta = 2 \times \arctan(\frac{x}{2h})$	99
3.7	A gauche : mesure d'un rendement dans le XRAD225Cx225Cx avec le collimateur de 2cm en place. A droite : géométrie de la simulation correspondante dans GATE.	101
3.8	Irradiation en archthérapie du tube d'eau contenant le film EBT3.	101
3.9	Représentation géométrique des critères d'évaluation des distributions de dose pour l'écart en dose et l'écart en distance. $D_m(r_m)$ est la distribution de dose de référence et $D_c(r_c)$ celle étudiée (source : Low <i>et al</i> [105]).	103
3.10	Dose mesurée et simulée pour différentes épaisseurs d'atténuateur (aluminium) relative à la valeur obtenue sans atténuateur.	104
3.11	Profils de dose mesurés et simulés. Les profils pour les champs de 2 à 0,5cm de diamètre ont été pondérés avec les valeurs de FOC pour une meilleure visibilité.	105
3.12	Rendements en profondeur dans le RW3 mesurés et simulés.	106
3.13	Rapports tissu-fantôme obtenus dans le RW3, mesurés et simulés.	107
3.14	Distributions de dose mesurées et simulées à gauche (échelles en Gy). Cartes de comparaison gamma à droite. Les pixels rouges correspondent aux pixels qui ne satisfont pas aux critères d'acceptance.	108
3.15	Figure extraite de l'étude de Granton <i>et al</i> [90]. Schéma du modèle Monte Carlo développé à MAASTRO.	112
3.16	Coupes coronale et transverse extraites des images segmentées du tube d'eau (en haut) et de la souris (en bas) insérées en entrée de simulation.	113
3.17	Profils de dose obtenus avec EGSnrc et GATE pour les champs $C_{0,25}$ et $C_{0,1}$. L'incertitude statistique est inférieure à 2% à l'intérieur du champ effectif dans les deux cas.	114
3.18	Rendements en profondeur obtenus avec EGSnrc et GATE pour les champs $C_{0,25}$ et $C_{0,1}$ et normalisés par rapport à la valeur à 1cm de profondeur. L'incertitude statistique est inférieure à 1% dans les deux cas.	115
3.19	Coupes transverses et coronales extraites des distributions de dose calculées dans le tube d'eau avec EGSnrc et GATE. L'incertitude statistique est inférieure à 2% au centre du champ dans les deux cas.	116
3.20	Coupes transverse et coronales extraites des distributions de dose calculées dans la souris avec EGSnrc et GATE. L'incertitude statistique est inférieure à 2% au centre du champ dans les deux cas.	117

4.1	Coefficient d'absorption massique en énergie pour l'os cortical et le tissu mou (tels que définis par l'ICRU-44 [128]) pour des énergies de photons entre 10keV et 10MeV. Données extraites de la base de données du NIST (National Institute of Standards and Technology)	121
4.2	Dispositif expérimental simulé.	122
4.3	Rendements normalisés par rapport au rendement dans la cuve sans hétérogénéité à 225kV et 6MV. L'incertitude statistique est inférieure à 1%.	124
4.4	Segmentation de la souris pour chacun des cas : (1) souris homogène composée uniquement de tissu mou (bleu clair), (2) souris constituée de tissu mou (bleu clair) et de crâne (blanc), (3) souris constituée de tissu mou (bleu clair), de crâne (blanc) et de cerveau (jaune).	126
4.5	Histogrammes dose-volume calculés avec CERR pour le cerveau et le crâne dans chacun des cas. Les courbes pour les cas 2 et 3 sont superposées.	127
4.6	Distribution de dose absorbée Monte Carlo dans le cas 1 et le cas 3. L'échelle en Gy a été modifiée pour le cas 3 pour améliorer la visualisation de la distribution de dose.	128
4.7	Cylindres substitués de tissus issus du fantôme Gammex	133
4.8	Variation des HU en fonction de la densité massique à 40kV et 120kV (les barres d'erreur représentent le bruit de la mesure).	133
4.9	Comparaison des valeurs HU mesurés et calculés à partir de la méthode stoechiométrique à 120kV et 40kV (Les barres d'erreur représentent le bruit pour la mesure, auquel est ajoutée pour les HU calculés l'erreur due à la régression linéaire. Pour 120kV, les barres d'erreurs ne sont pas visibles, l'erreur est comprise entre 10 et 30HU)	134
4.10	Variation des HU en fonction du numéro atomique effectif du cylindre à 40kV et 120kV. (Les barres d'erreur représentent le bruit. Pour 120kV, les barres d'erreurs ne sont pas visibles, le bruit étant compris entre 10 et 30HU)	135
4.11	Variation des HU en fonction du numéro atomique effectif du produit ρZ_{eff}	135
4.12	Comparaison des valeurs HU mesurés et calculés à partir de la relation $(HU, \rho Z_{eff})$ à 40kV	136
4.13	Cuve d'eau simulée pour l'étude de la variation de la dose absorbée au niveau de l'hétérogénéité (tissu ICRU) en fonction de ρZ_{eff} . Un rendement normalisé par rapport aux valeurs obtenues dans la cuve d'eau sans hétérogénéité a été extrait pour chaque cas le long de l'axe du faisceau.	138

4.14	Variation de la dose absorbée dans les tissus (normalisée par rapport à la dose dans l'eau) en fonction de ρZ_{eff} . L'incertitude statistique est inférieure à 1%.	139
4.15	Dispositif expérimental pour mesurer la dose transmise à travers le cylindre Gammex.	140
5.1	De l'irradiation de l'animal à l'obtention de la distribution de dose.	148
5.2	Gestion des images pour le calcul et l'analyse de la distribution de dose	149
5.3	En haut les images CT de la souris (coupe axiale, sagittale, coronale), en bas à gauche la souris positionnée dans le XRAD225Cx avec le collimateur en place, en bas à droite la balistique définie dans le TPS du XRAD225Cx	151
5.4	Visualisation dans CERR de la distribution de dose et des structures définies dans IPlan. L'échelle va de 0 à 9 Gy/min.	151
5.5	Histogramme dose-volume calculés avec CERR pour le cerveau et le crâne à partir des calculs Monte Carlo réalisés avec la segmentation à 3 tissus et à 125 tissus.	152
5.6	(a) Rat positionné sur la table de traitement dans le XRAD225Cx avec le collimateur de 5mm en place. (b) Balistique de traitement pour la tête fémorale droite définie dans le pilote du XRAD225Cx à partir de l'image CT. La profondeur moyenne de la cible dans le rat est estimée le long de l'axe du faisceau pour toutes les incidences et pour cette coupe seulement. (c) Segmentation des os dans IPlan pour calculer les histogrammes dose-volume : sacrum (vert), bassin (violet), os des pattes (jaunes), têtes fémorales (bleu).	155
5.7	Distribution de dose dans le rat visualisée avec le logiciel CERR.	156
5.8	Distributions de dose dans la tête fémorale droite du rat. Les échelles sont en Gy/min. A : segmentation avec 3 tissus. B : segmentation avec 125 tissus. C : différence entre A et B.	157
5.9	Histogramme dose-volume générés avec CERR pour les différents volumes définis dans le rat. Le temps d'irradiation de 21,3 min a été appliqué.	158
5.10	Effet dose-dépendant de l'irradiation externe des têtes fémorales de rats. Résultats 3 mois après irradiation. <i>Figure issue du rapport Master 2 de Sylvain Briand.</i>	159
5.11	Modifications du tissu osseux en fonction de la dose absorbée dans les têtes fémorales. Résultats 3 mois après irradiation. <i>Figure issue du rapport Master 2 de Sylvain Briand.</i>	159

5.12	Lésions cutanées à 200Gy : érythème et dépilation (le dos de l'animal a été rasé pour les besoins de la photo, la dépilation radio-induite est limitée à la zone de l'érythème. <i>Figure issue du rapport Master 2 de Sylvain Briand.</i>	160
5.13	(a) Souris positionnée sur la table de traitement dans le XRAD225Cx avec le collimateur de 8mm en place. Elle est anesthésiée au moyen d'un gaz à l'isofluorane. (b) Balistique de traitement définie dans le pilote du XRAD225Cx à partir de l'image CT. La profondeur moyenne de la cible dans la souris est estimée le long de l'axe central du faisceau pour cette coupe seulement. (c) Souris pendant l'entraînement en course sur le tapis roulant.	162
5.14	Distribution de dose Monte Carlo dans CERR. L'échelle va de 0 à 3 Gy/min. L'incertitude statistique est inférieure à 3% dans la zone ciblée.	163
5.15	Histogramme dose-volume calculé avec CERR pour la tumeur. Le temps d'irradiation de 1.6 min a été appliqué.	164
5.16	Poids des tumeurs en fonction du traitement appliqué. Cancer = aucun traitement, AP = physique seule, Irrad = irradiation seule et AP-Irrad = association de l'activité physique et de l'irradiation. . . .	164

Thèse de Doctorat

Caroline NOBLET

Calcul tridimensionnel de la dose absorbée par simulation Monte Carlo GATE pour la radiothérapie guidée par l'image dédiée au petit animal

3D absorbed dose calculation with GATE Monte Carlo simulation for the image-guided radiation therapy dedicated to the small animal.

Résumé

Les irradiateurs innovants dédiés aux petits animaux permettent de reproduire les traitements de radiothérapie clinique guidée par l'image. La pratique clinique est mise à l'échelle de l'animal en réduisant les dimensions et l'énergie des faisceaux d'irradiation : des faisceaux millimétriques de moyenne énergie (<300keV) sont utilisés. Les contraintes induites par cette mise à l'échelle limitent la possibilité de transposer les techniques de calcul de dose cliniques à la pratique préclinique. L'utilisation de méthodes Monte Carlo devient nécessaire. Dans le cadre de ce travail, un modèle Monte Carlo de l'irradiateur préclinique XRAD225Cx a été développé avec le code GATE (Geant4) afin de fournir une distribution de dose précise dans l'animal. Ce modèle a été validé en comparant les résultats des simulations à des mesures ainsi qu'avec des résultats obtenus avec le code Monte Carlo de référence en radiothérapie externe, EGSnrc. Une problématique particulière a été mise en évidence : l'impact dosimétrique majeur de la segmentation des tissus dans les images CT des animaux. Aux énergies précliniques, un seuillage des images basé sur les valeurs de densité électronique des voxels ne permet pas d'atteindre un niveau de précision acceptable pour le calcul de la dose. Il est indispensable de définir rigoureusement les matériaux (composition élémentaire et densité massique). Une méthode de segmentation spécifique a donc été proposée dans le but d'obtenir des distributions réalistes dans les animaux. Finalement, la plateforme de calcul Monte Carlo a pu être utilisée dans le cadre de différentes études radiobiologiques précliniques sur souris et rats.

Mots clés

radiothérapie préclinique, irradiateur dédié au petit animal, dosimétrie des rayonnements, Monte Carlo, GATE, moyenne énergie, mini-faisceaux.

Abstract

Innovating irradiators dedicated to small animal allow to mimic clinical treatments in image-guided radiation therapy. Clinical practice is scaled down to the small animal by reducing beam dimensions (from cm to mm) and energy (from MeV to keV). Millimeter medium energy beams (<300keV) are used to treat animals. This scaling induces higher constraints than in clinical practice especially for absorbed dose calculation in animals. Due to the beam dimensions and the medium energy range, clinical dose calculation methods are not easily applicable to the preclinical practice. Monte Carlo methods are needed. To this aim, a Monte Carlo model of the XRAD225Cx preclinical irradiator has been developed with the GATE (Geant4) framework. This model was validated by comparing simulation results against measurements and results obtained with a reference Monte Carlo code in external beam radiation therapy, EGSnrc. A specific issue has been highlighted: the significant dosimetric impact of tissue segmentation in the animal CT images. Indeed, at medium energy range, thresholding based on electronic density cannot accurately take into account the heterogeneities. Materials should be defined using both the tissue elemental composition and the mass density. An original segmentation method has been developed to obtain realistic dose distributions in small animals. Finally, our Monte Carlo platform has been successfully used for several radiobiological studies with mice and rats.

Key Words

preclinical radiation therapy, small animal irradiator, GATE, Monte Carlo, medium energy range, small beams.