



# GESTION DES MOUVEMENTS RESPIRATOIRE EN RADIOTHERAPIE EXTERNE

Mémoire présenté par :  
Docteur Sabbahi Soukaina

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Radiothérapie

Sous la direction de Professeur : Bouhafa Touria

**Dr. Touria BOUHAFI**  
Professeur Agrégé  
Oncologie - Radiothérapie  
INPE : 141146811

Session Juin 2023

# PLAN

<b>PLAN</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
1. La respiration et son impact sur les organes .....	9
1.1. Physiologie de la respiration .....	9
1.1.1. Respiration et volumes.....	9
1.1.2. Pathologies perturbant la respiration.....	10
1.2. Mouvement des tumeurs pulmonaires.....	11
1.3. Mouvement des ganglions médiastinaux.....	12
1.4. Notion de “Baseline shift” .....	12
1.5. Autres organes soumis à la respiration .....	14
2. Les techniques de gestion des mouvements respiratoires.....	15
2.1. Limitation du mouvement .....	15
2.1.1. Le blocage respiratoire (BR).....	16
2.1.1.1. Principe .....	16
2.1.2. Bénéfices cliniques.....	16
2.1.2.1. Les systèmes de blocage basés sur la spirométrie .....	19
2.1.2.2. Les systèmes de blocage basés sur la surveillance surfacique .....	23
2.1.3. Compression diaphragmatique, respiration superficielle forcée .....	26
2.1.3.1. Principe .....	26
2.1.3.2. Bénéfices cliniques.....	26
2.1.3.3. Matériels .....	14
2.1.3.4. Limites .....	14
2.1.4. Ventilations haute fréquence et mécaniquement assistée.....	15
2.1.4.1. La ventilation à haute fréquence (HFV).....	15
2.1.4.2. La ventilation mécaniquement assistée.....	16
2.2.1. Le Gating .....	18

2.2.1.1. Principe .....	18
2.2.1.2. Bénéfices cliniques.....	19
2.2.1.3. Matériels .....	19
2.2.1.4. Méthodologie .....	20
2.2.1.5. Limites .....	21
2.2.2. Tracking .....	22
2.2.2.1. Principe .....	22
2.2.2.2. Bénéfice clinique.....	23
2.2.2.3. Matériels .....	24
2.2.2.4. Limites .....	26
3. Tomodensitométrie en présence de mouvements respiratoires.....	29
3.1. TDM 3D.....	30
2.2.3. Multiples acquisitions TDM .....	31
2.2.4. Acquisitions dites « Slow CTs » ou TDM lentes.....	32
2.2.5. Acquisitions 3D avec reconstructions MIP et moyennée .....	33
3.1.1.1. Reconstruction spatiale en moyennée.....	34
3.1.1.2. Reconstruction spatiale en MIP.....	34
3.2. Tomodensitométrie 4D ou TDM corrélée à la respiration .....	37
3.2.1. Principe .....	37
3.2.2. Utilisation des données de sortie.....	39
3.2.3. Artefacts de mouvement .....	42
4. Plan de traitement .....	44
4.1. Diagramme inspiré de Wolthaus et al. ....	44
4.2. Généralités sur les marges .....	45
4.3. Caractéristiques des planimétries par stratégie .....	49
4.3.1. Stratégie ITV .....	49

4.3.2. Stratégies Mid-P et Mid-V .....	56
4.3.3. Stratégie Gating .....	58
4.3.4. Stratégie BRIP.....	59
4.3.5. Stratégie Tracking (Cyberknife) .....	61
4.4. Problématiques dosimétriques liées à l'organe cible.....	66
4.4.1. Densité et mode de prescription.....	67
4.4.2. Caractéristiques de la délivrance du faisceau versus cible mobile.....	72
4.4.3. Planimétrie 4D .....	80
4.5. Problématiques liées à la nature du faisceau : cas de la protonthérapie/hadronthérapie .....	84
5. Imagerie au poste de traitement .....	88
5.1. Imagerie pré traitement .....	88
5.1.1. Imagerie pré traitement 2D .....	90
5.1.1.1. Imagerie 2DkV.....	90
5.1.1.2. Imagerie 2DMV .....	95
5.1.2. Imagerie pré traitement 3D .....	96
5.1.2.1. Scanner en salle de traitement .....	96
5.1.2.2. Le Cone Beam Computed Tomography : CBCT .....	97
5.1.2.3. Le MV-CBCT .....	111
5.1.3. Imagerie pré traitement 4D .....	112
5.1.3.1. Principe .....	112
5.1.3.2. Intérêts.....	113
5.1.3.3. Qualité image .....	115
5.1.3.4. Autres applications du CBCT 4D.....	116
5.2. Imagerie intra-fraction .....	116
5.2.1. Imagerie intra fraction irradiante .....	117

5.2.1.1. Imagerie MV (EPID).....	117
5.2.1.2. Imagerie kV sans marqueur interne.....	117
5.2.1.3. Imagerie kV avec marqueurs internes.....	118
5.2.2. Autres systèmes de suivi non irradiants.....	119
5.2.2.1. Transpondeurs électromagnétiques .....	119
5.2.2.2. Ultrasons .....	121
5.2.2.3. Surveillance surfacique .....	121
5.3. Technologie émergente : IRM linac.....	122
6. Recommandations sur la mise en œuvre d'une stratégie de gestion de la respiration en RT et CQ du matériel.....	129
6.1. Recommandations générales lors la mise en œuvre d'une stratégie de gestion de la respiration en RT .....	129
6.1.1. Généralités .....	129
6.1.2. Entraînement du patient.....	130
6.1.2.1. Entraînement du patient au BRIP .....	131
6.1.2.2. Système d'entraînement du patient pour une respiration libre contrôlée.....	132
6.1.3. Séance blanche .....	133
6.2. Contrôles de qualité et bonnes pratiques spécifiques au matériel de gestion respiratoire .....	133
6.2.1. Spiromètres .....	133
6.2.1.1. Système Dyn'R.....	133
6.2.1.2. Système ABC.....	134
6.2.2. Plaque de compression, système pneumatique .....	134
6.2.3. Repérage surfacique .....	135
6.2.4. TDM 4D .....	136
6.2.5. Tracking .....	137

6.2.5.1. Bonnes pratiques relatives au Tracking à partir de marqueurs implantés dans la lésion ou en périphérie .....	137
6.2.5.2. Bonnes pratiques relatives au Tracking à partir des tissus mous (Tracking LOT).....	138
6.2.5.3. End-to-End Synchrony.....	138
6.3. End-to-End .....	139
6.3.1. Fantômes dynamiques .....	139
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>141</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>144</b>

# INTRODUCTION

La problématique du mouvement respiratoire en radiothérapie est un sujet ancien, vaste et en évolution constante.

Ce sujet est critique car il met en exergue les incertitudes liées à la respiration du patient pouvant compromettre le succès du traitement. Il a aussi permis de révéler, à partir de concepts considérés initialement comme inaccessibles (« voire futuristes»), diverses technologies très avancées que nous utilisons désormais en routine clinique. Nous avons les exemples du Tracking obtenu à l'aide du Cyberknife et du Vero. A ce jour, de nombreux systèmes de gestion du mouvement respiratoire sont commercialisés. Ils se distinguent entre autre par leurs performances, leur coût, et l'apprentissage nécessaire au personnel et au patient pour réaliser un traitement de qualité. Pour les utilisateurs tels que les manipulateurs, les physiciens et les médecins, il est parfois délicat d'appréhender ces systèmes et donc d'orienter un choix judicieux et en adéquation avec les pratiques du service de radiothérapie. Cet mémoire, réalisé pour la problématique des incertitudes liées à la respiration en radiothérapie a pour vocation d'être un guide proposant quelques recommandations de bonnes pratiques.

Il s'est donc nourri, en partie, de l'expérience clinique obtenue avec le matériel de gestion respiratoire :

- ▲ À identifier les points critiques des traitements des lésions mobiles en radiothérapie, les difficultés principales lors de la mise en œuvre
- ▲ À choisir la technique de traitement la plus adaptée à son centre, et à mettre en place, de « bout en bout » (ou de l'acquisition des images de référence à la surveillance par imagerie lors du traitement du patient), une stratégie de traitement des lésions mobiles en radiothérapie avec ou sans systèmes de gestion du mouvement respiratoire.

## **1. La respiration et son impact sur les organes**

### **1.1. Physiologie de la respiration**

La respiration repose sur une contraction cyclique du diaphragme et des muscles intercostaux externes. En se contractant, le diaphragme tire sur les poumons vers le bas et augmente le volume de la cage thoracique ; les poumons se remplissent d'air. La plèvre permet ce changement de volume grâce à ses deux membranes qui glissent l'une par rapport à l'autre. C'est l'inspiration. L'expiration naturelle (non forcée) se fait de façon passive en relâchant les muscles mis en jeu. L'air ressort après avoir rempli son rôle d'oxygénation du sang par échange gazeux.

Il faut également noter qu'il y a une hystérésis dans la relation entre la pression et le volume pulmonaire : pour une même pression le volume n'est pas le même en inspiration et en expiration. Ceci est lié à la différence de nature du gaz mais également à sa température différente en inspiration et en expiration. L'hystérésis a pour conséquence un trajet différent entre l'aller et le retour des structures thoraciques comme par exemple les tumeurs

#### **1.1.1. Respiration et volumes**

Un cycle respiratoire varie entre 3 et 5 secondes chez l'adulte sain au repos [Chourpiliadis2019]. La fréquence respiratoire, ou nombre de cycles par minute, est donc de 12 à 20 cycles par minute et la durée de l'inspiration représente généralement un tiers de la durée totale du cycle respiratoire chez l'adulte éveillé au repos. L'exploration fonctionnelle respiratoire permet de mesurer les différents volumes respiratoires à l'aide de la spirométrie.

La capacité vitale (CV) d'un sujet sain représentant la somme du Volume de Réserve (VRI), du volume courant (VC ou VT) et du volume résiduel expiratoire (VRE)

est de l'ordre 4 à 4,8 litres. Les volumes et capacités pulmonaires varient en fonction de l'âge, du sexe, de la taille, et de l'origine ethnique. Lors de l'EFR, les débits ventilatoires sont également évalués, en particulier le volume expiratoire maximal en une seconde, qui est le volume mobilisé lors d'une expiration forcée après une inspiration maximale (VEMS).

### **1.1.2. Pathologies perturbant la respiration**

Les volumes et débits respiratoires sont généralement exprimés en pourcentage des valeurs absolues établies sur des cohortes de sujet sains, caucasiens ayant les mêmes caractéristiques anthropométriques (âges, sexe et taille). La respiration peut être perturbée par des pathologies respiratoires et cardiaques. Elle est dite anormale si les volumes et débits sont inférieurs à 80% ou supérieur à 120 % des valeurs théoriques établies. Les patients traités pour des cancers pulmonaires sont généralement des fumeurs. Ils présentent fréquemment une BPCO (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive) post-tabagique avec un trouble ventilatoire obstructif, c'est à dire une diminution du VEMS et surtout du rapport VEMS / CV (coefficient de Tiffeneau) inférieur à 70%, avec une capacité pulmonaire totale (CPT) normale ou augmentée (à cause de la distension). D'autres pathologies plus rares sont responsables d'un trouble ventilatoire restrictif (fibrose) avec une diminution proportionnelle du VEMS et de la CV (donc coefficient de Tiffeneau normal) et une diminution de la CPT. Les patients ayant été opérés ont aussi un syndrome restrictif (puisqu'ils ont une partie de poumon en moins).

Enfin, il peut y avoir l'association des deux types de trouble respiratoire (trouble ventilatoire mixte), par exemple chez un patient ayant une BPCO et ayant été opéré (cas des patients porteurs de cancer pulmonaire). Le coefficient de Tiffeneau et la CPT sont alors abaissés [Cotes 1993].

## **1.2. Mouvement des tumeurs pulmonaires**

Le mouvement d'une tumeur pulmonaire est complexe et difficilement prévisible car il dépend de la position de la tumeur au sein du poumon mais également d'autres paramètres comme la façon dont elle y est "fixée". L'amplitude et la période du mouvement sont donc assez variables mais des publications proposent des revues de différentes études pour chaque organe. Nous pouvons citer l'article de Langen ou le rapport AAPM s'y rapportant. Au total un ordre de grandeur grossier peut être établi à 10–15 mm pour l'ensemble des structures suivantes : foie, structures pulmonaires (ou tumeur). Ce mouvement peut bien entendu être plus important et des amplitudes de 30–40 mm ont été observées en respiration libre. Il est en général admis que les tumeurs pulmonaires du lobe inférieur sont les plus mobiles et également que les mouvements sont prépondérants dans la direction supéro–inférieure.

Les petites lésions périphériques, situées dans le lobe inférieur du poumon, étaient les plus mobiles. Cette étude a aussi souligné l'impact négatif des artéfacts de l'imagerie 4D sur le déplacement et le volume restitué du GTV. Cependant pour certains patients, les tumeurs du lobe supérieur sont très mobiles et parfois la composante antéro–postérieure est la plus importante. Le mouvement est tridimensionnel avec une composante gauche–droite généralement faible. La trajectoire de la tumeur est différente entre l'inspiration et l'expiration en raison du phénomène d'hystérésis, décrit plus haut

Les tumeurs pulmonaires sont également soumises aux battements cardiaques. Une équipe américaine a étudié les mouvements cardiaques et leur impact sur le mouvement de la tumeur. Elle a conclu que l'impact de ces mouvements était d'autant plus important pour les patients ayant une tumeur pulmonaire de faible amplitude de mouvement.

### **1.3. Mouvement des ganglions médiastinaux**

Le traitement de certains stades de cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés nécessite l'irradiation des ganglions médiastinaux envahis (hilaires, para aortiques, sous-carénares...). Ces ganglions ont aussi un déplacement lié à la respiration. Ce mouvement est majoritaire dans le sens supéro-inférieur, généralement de plus faible amplitude que la tumeur et sans corrélation avec le mouvement de celle-ci Schaake et al. Ont décrit une grande variabilité inter-patient du mouvement des ganglions médiastinaux avec une moyenne de 0,56cm dans le sens supéro-inférieur [Schaake 2014].

Nous aborderons dans le chapitre 3, les méthodes de quantification des déplacements tumoraux et ganglionnaires, et dans le chapitre 5, les méthodes de vérification d'amplitude de déplacement au cours du traitement.

### **1.4. Notion de "Baseline shift"**

Le Baseline shift est décrit comme étant une déviation dans la phase ou l'amplitude du cycle respiratoire impliquant des déplacements significatifs, temporaires ou permanents, de la position moyenne de la lésion relativement aux structures fixes osseuses (Figure 1.5).

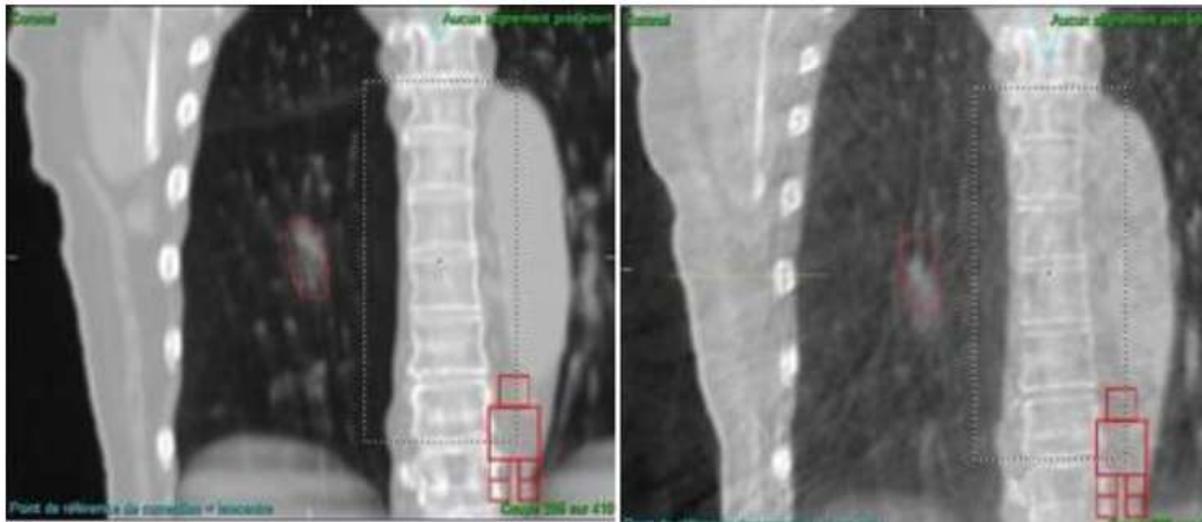


Figure 1.5 : Illustration du baseline shift. A gauche, coupe coronale du scanner de référence passant par la tumeur (rouge). A droite, coupe coronale du CBCT acquis à la première séance de traitement. Le recalage a été fait sur les vertèbres dorsales. La position de la lésion relativement aux vertèbres est décalée par rapport à celle du scanner de référence (images Centre Léon Bérard).

Typiquement, des perturbations inattendues et brusques de la respiration, la toux, le bâillement, mais aussi le remplissage gastrique (Figure 1.6), la progression de la maladie ou la présence de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire) sont à l'origine de ce phénomène.

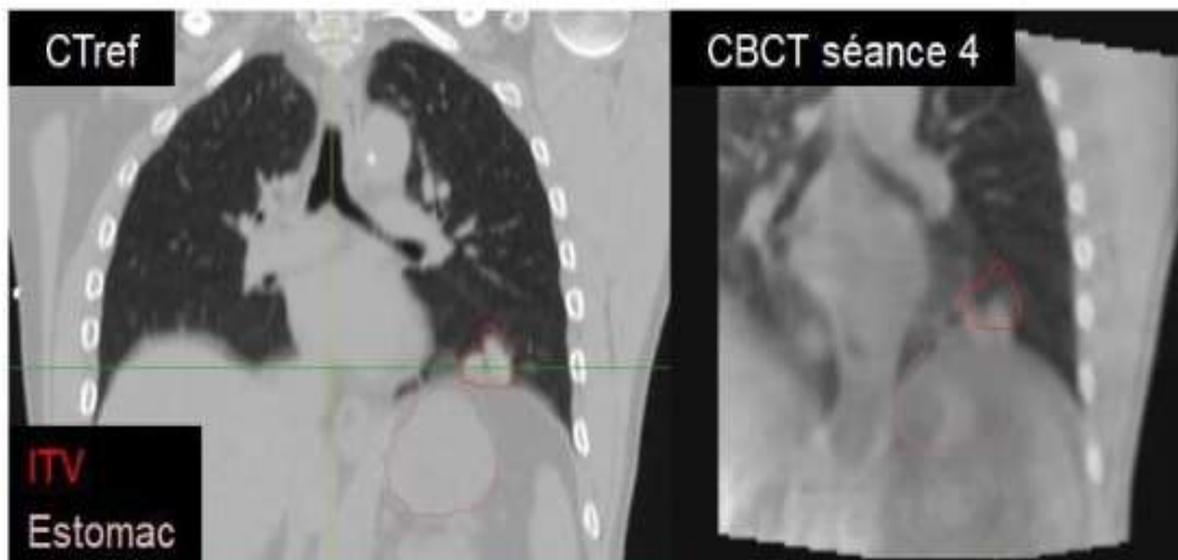


Figure 1.6 : Baseline shift ayant pour origine la variation du remplissage de l'estomac entre le scanner de référence et le CBCT du jour [Oger 2019].

Ce phénomène se produit plus fréquemment chez les patients ayant une lésion très mobile du lobe inférieur du poumon. Il peut survenir pendant une séance (on parle de baseline shift intra fraction) ou entre les séances (on parle de baseline shift inter fraction).

Il a été notamment décrit et quantifié par Sonke dans le poumon pour les traitements stéréotaxiques [Sonke 2008]. Les conséquences dosimétriques ainsi que les méthodes de compensation de ces baseline shifts seront abordés dans le chapitre 4 et le chapitre 5 respectivement

### **1.5. Autres organes soumis à la respiration**

L'œsophage, le foie, le pancréas, les reins et les glandes surrénales présentent également un mouvement induit par la respiration. Le foie est un organe particulièrement mobile car situé en dessous de la coupole diaphragmatique droite. Les amplitudes de déplacement du foie varient entre 5 et 35 mm et surtout dans la composante supéro inférieure [Langen 2001, Shimizu 1999, Suramo 1984]. Cet organe est également sujet aux baseline shifts intra et inter fraction [Guckenberger 2008].

#### **En pratique**

1. La respiration implique le déplacement des structures thoraciques et abdominales.
2. Certaines lésions n'empruntent pas la même trajectoire à l'inspiration et à l'expiration : c'est le phénomène d'hystérésis.
3. Des perturbations liées à la physiologie du patient ou à sa maladie peuvent engendrer un baseline shift de la lésion.
4. Un modèle mathématique du mouvement adapté est nécessaire pour réaliser des validations dosimétriques ou autre sur fantômes mobiles.

## **2. Les techniques de gestion des mouvements respiratoires**

Les techniques de gestion des mouvements respiratoires, actuellement commercialisées pour la radiothérapie, sont nombreuses et varient en complexité. En effet, elles peuvent être de simples accessoires de contention ou un ensemble d'options matérielles et logicielles entièrement intégré à l'unité d'irradiation considérée. Le choix d'une telle technique doit être guidé par le matériel existant (type de scanner de simulation, Linac, contention...) et les indications médicales du centre (localisations les plus fréquemment traitées, en mode normo ou hypo fractionné, ...).

Il est conseillé d'utiliser le même dispositif de surveillance respiratoire (monitoring en anglais) depuis l'étape de simulation au scanner jusqu'à la délivrance du traitement afin d'éviter tout problème de référentiel (mesure relative versus mesure absolue ; par exemple : volume pulmonaire versus déplacement de la cage thoracique).

Nous avons fait le choix de présenter les systèmes les plus couramment utilisés par technique de gestion respiratoire. Les techniques de gestion des mouvements respiratoires faisant appel à des marges spécifiques seront traitées dans le Chapitre 4.

### **2.1. Limitation du mouvement**

Une manière de limiter les effets de la respiration consiste à réduire l'amplitude des mouvements, soit par blocage respiratoire, soit par l'application d'une compression abdominale.

### **2.1.1. Le blocage respiratoire (BR)**

#### **2.1.1.1. Principe**

Il s'agit ici de limiter au maximum les mouvements anatomiques du thorax et de l'abdomen, et donc de la cible et des OARs, en immobilisant le diaphragme par blocage de la respiration, généralement en phase d'inspiration, sur un temps donné. Le mode de blocage doit être accessible à la majorité des patients envisagés, il doit donc répondre à des critères de sélection. Le temps de blocage doit permettre de réaliser les différentes étapes qui sont la préparation, le traitement et les imageries de contrôle. Ce blocage est essentiellement utilisé pour les traitements pulmonaires mais également hépatiques et les traitements du sein.

#### **2.1.2. Bénéfices cliniques**

Réduction de la marge interne Le BR réduit potentiellement l'amplitude de mouvement du GTV (ou CTV) en raison de l'immobilisation respiratoire, comparativement à un traitement en respiration libre. Les champs de traitement sont ainsi plus petits que les champs en technique conventionnelle.

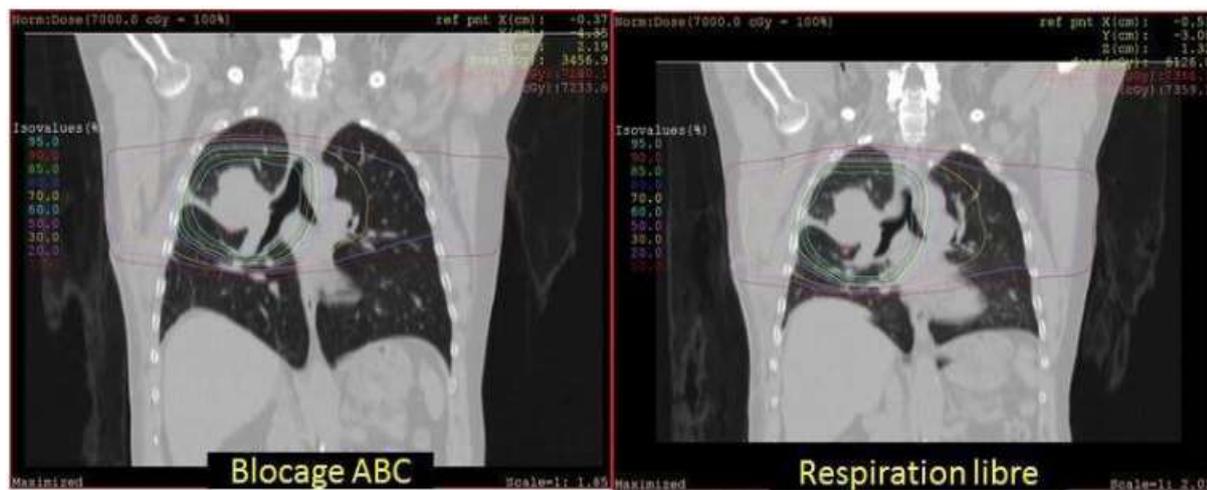
Cependant des incertitudes sont à considérer et à intégrer dans une marge spécifique au BR :

- ▲ Les mouvements résiduels intra-blocages et la reproductibilité interblocage et inter-fraction

Nous reviendrons sur la quantification de ces incertitudes dans le Chapitre 4.

**Diminution de la toxicité sur les organes à risque** Concernant les traitements du poumon, l'inspiration profonde permet d'amener le volume pulmonaire à sa valeur quasi maximum. Pour un même volume pulmonaire absolu irradié, le volume relatif de poumon sera plus faible. Par exemple, dans une étude américaine, pour une prescription de 81 Gy à la tumeur, la probabilité de complication

pulmonaire (NTCP) passait de 27% à 2% lors de l'utilisation du blocage [Rosenzweig 2000]. De même dans une autre étude sur 10 patients, le volume pulmonaire global recevant 20Gy (V20) passait en moyenne de 27,1% à 20,7% [Wilson 2003]. Une étude plus récente de Brock, sur une population de 18 patients, a montré que le BR, comparativement à la respiration libre, permettait une réduction moyenne de la V20 et de la dose moyenne pulmonaire de 13 % [Brock 2011]. Par ailleurs, le Programme de Soutien aux Innovations Diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses (STIC RAR) incluant les données dosimétriques et cliniques de 218 patients traités en BR et 183 patients traités en respiration libre, a constaté des toxicités pulmonaires aiguës et tardives plus élevées pour les patients traités en technique conventionnelle (48% versus 36% et 9% versus 6% respectivement) [Giraud 2011]. Ce gain sur les paramètres dosimétriques prédictifs de toxicité (dose moyenne du taux de complications pulmonaires [Marks 2010], V30, V20 et V5) a un impact clinique important : il est corrélé à une diminution du taux de complications pulmonaires



Dose prescrite : 70 Gy ; 12 faisceaux ; Niveau de blocage : 1.2L ; Durée du blocage : 17s

- marges utilisées : GTV => CTV : 5mm ; CTV => ITV : 5mm (AP,RL) and 10 (Si) ; ITV => PTV : 5mm
- marges utilisées : GTV => CTV : 5mm ; CTV => ITV : 3mm (mouvement résiduel) ; ITV => PTV : 5mm

Modalité	Volume GTV (cc)	Volume PTV (cc)	Densité pulmonaire moyenne (HU)	Hauteur poumon droit (cm)	Hauteur poumon gauche (cm)	Volume poumon droit (cc)	Volume poumon gauche (cc)	Poumon-PTV		
								V20 (%)	V30 (%)	Dose moyenne (Gy)
Respiration libre	121	598 (1)	-778	15.2	15.9	1853	1729	43,7	25,2	18,2
Blocage à l'aide de l'ABC	110	427 (2)	-823	18.4	17.5	2503	2403	28,9	18,5	15,9

**Figure 2.1 : Étude dosimétrique comparative de deux plans de traitement d'un patient (Dose totale prescrite 70Gy en 35 séances) : à gauche plan de traitement effectué sur le scanner acquis l'autre en inspiration bloquée modérée à l'aide de l'Active Breathing Control (ABC, Elekta) ; à droite plan effectué sur le scanner acquis en respiration libre. Données extraites du Case Study Elekta**

#### ❖ Blocage respiratoire dans le sein

La technique de blocage respiratoire a également trouvé, dès le début des années 2000, un grand intérêt dans les irradiations mammaires gauches avec ou sans irradiation de la chaîne mammaire interne [Sixel 2001]. En effet, la dilatation des poumons, obtenue par le blocage en inspiration profonde, permet de dégager le cœur de la paroi thoracique, et donc, de diminuer potentiellement la mortalité et morbidité cardiaques. Dans l'étude Remouchamps et al., pour 9 patientes le volume de cœur recevant 30Gy (V30) était réduit de 81% [Remouchamps 2003]. D'autres études ont rapporté une réduction de la dose moyenne au cœur variant entre 26 et 75% comparativement à l'irradiation en respiration libre [Latty 2015, Lu 2000]. Les critères de sélection des patients n'est actuellement pas très claire mais certaines équipes ont retenu 2 critères d'indication de blocage respiratoire dans le sein : la distance entre le cœur et la paroi thoracique ainsi que le volume de cœur recevant 50% de la dose prescrite supérieur à 10cc [Wang 2012]. Les principales méthodes utilisées dans le cadre de l'irradiation mammaire gauche sont le blocage forcé à l'aide de l'Active Breathing Control et le blocage volontaire à l'aide du RPM. Les vérifications de blocage

respiratoire lors de la mise en place du patient peuvent être réalisées par fluoroscopie ou imagerie surfacique. Une attention particulière doit être apportée quant à la reproductibilité du positionnement du patient et à la position du cœur.

Plusieurs études ont montré la faisabilité des traitements BRIP de seins gauche avec le système de C-RAD [Kügele 2018] donnant une reproductibilité de la position inférieure à 5mm et ayant pour effet la réduction des doses moyennes et maximales au cœur, respectivement de 52% et 59% par rapport à un plan de traitement réalisé sur un scanner en respiration libre [Schönecker 2016].

Des études similaires avec le système VisionRT ont été menées et ont conduits à des réductions de doses moyennes au cœur et de la V20 dans le poumon gauche [Tanguturi 2015, Wiant 2015, Zagar 2017]. Rong et al. a montré la supériorité d'un système surfacique par rapport au RPM pour la détermination d'un niveau de blocage respiratoire.

### **2.1.2.1. Les systèmes de blocage basés sur la spirométrie**

#### **❖ Le blocage actif**

Le système aide physiquement le patient à bloquer sa respiration à un niveau pulmonaire reproductible. Il a été développé par le William Beaumont Hospital [Wong 1999] dans les années 1990 puis commercialisé par Elekta au début des années 2000. Le système ABC consiste en un spiromètre connecté à une valve ballon, qui mesure le flux respiratoire. Un embout buccal fixé à un flexible relie le patient au spiromètre. Un pince-nez bloque la respiration nasale. Le patient doit actionner un interrupteur de commande pendant qu'un opérateur active le système. Par sécurité, ces 2 actions combinées sont nécessaires pour rendre le système opérationnel. Si le patient relâche l'interrupteur, le processus est interrompu. De même si l'opérateur juge le blocage non conforme, il peut désactiver le système (Figure 2.2).

L'opérateur informe le patient sur la manière dont il doit retenir sa respiration à un volume prédéfini (seuil) clairement indiqué sur un moniteur visible par le patient et par l'opérateur.

Le patient inspire jusqu'à atteindre le seuil fixé. Le ballon se gonfle alors grâce à un compresseur d'air et bloque le flux d'air. Un décompte apparaît sur le moniteur indiquant la durée prévue de l'apnée, généralement entre 15 et 30 secondes. En fin de décompte, le ballon se dégonfle. Le patient peut expirer. L'acquisition d'images et l'irradiation du patient sont effectuées uniquement lorsque ce dernier retient sa respiration à un volume pulmonaire Identique. Si le temps de blocage possible ne couvre pas la totalité du temps de Rayonnement d'un faisceau, l'opération est alors fractionnée en plusieurs apnées. Le patient reprend son souffle entre chaque fraction. Puis le processus reprend à l'identique.



Figure 2.2 : Le patient regarde l'interface placée en bout de table via le jeu de 2 miroirs à 45°. Le niveau de blocage à atteindre est défini dans la zone verte. Un décompte du temps restant s'affiche à l'écran (Images CH Orléans).

Une séance d'apprentissage pour le patient est nécessaire. En effet, ce dernier étant "actif", il doit comprendre et respecter précisément les instructions de l'opérateur. Il doit respirer de façon régulière et posée avant et entre chaque blocage.

Il doit être capable d'inspirer jusqu'à 70-75% de sa capacité vitale (moins le volume de réserve expiratoire) et ce pendant une apnée de durée variable. L'état de sa dentition doit permettre la mise en bouche de l'embout buccal sans fuite d'air. Selon l'expérience du CH d'Orléans environ 90% des patients sont éligibles. Le temps de blocage nécessaire est fonction du protocole de traitement envisagé : conventionnel normo fractionné, IMRT, stéréotaxique hypofractionné, igSBRT... [Boda- Heggemann 2014]. La majorité des patients est capable de réaliser une apnée supérieure à 15 secondes. Les patients présentant des problèmes respiratoires peuvent, avec entraînement, être éligibles à cette méthode. Des équipes réalisant les traitements en mode igSBRT annoncent même des temps d'apnée entre 40 et 70 secondes [Zhong 2014]. Afin de réduire le temps de blocage par faisceau, il convient d'utiliser le débit maximal de l'accélérateur; le mode Flattening Filtre Free (FFF) est notamment préconisé dans les traitements hypofractionné.

Le système étant assez encombrant, des essais préalables doivent être effectués au scanner de simulation et au Linac avec les divers systèmes de contention utilisés par le centre avant la mise en œuvre lors des différentes étapes de préparation. Actuellement, seuls les accélérateurs Elekta peuvent être asservis par l'ABC : le faisceau est automatiquement déclenché lorsque le patient a atteint la zone de blocage respiratoire définie. Cela permet d'éviter la synchronisation manuelle, source d'erreur.

### ❖ Le blocage volontaire

Le seul système de blocage volontaire commercialisé à ce jour est le SDX. Il a été conçu dans les années 2000 par la société française Dyn'R, spécialisée dans la spirométrie

Le blocage volontaire est assez voisin du blocage actif (spiromètre, embout buccal, moniteur affichant la courbe respiratoire, seuil à atteindre, instructions). Il diffère dans le fait qu'il requiert du patient de bloquer sa respiration volontairement.

Aucun système physique ne vient obturer le flexible afin de bloquer le flux d'air mais seules des instructions orales et visuelles permettent de guider le patient. Là encore, une séance d'apprentissage est nécessaire. Le patient est actif, il doit donc comprendre et respecter précisément les instructions de l'opérateur. Il doit respirer de façon régulière et posée avant et entre chaque blocage. Après trois cycles de respiration libre le patient est invité à bloquer sa respiration à un niveau représenté graphiquement par une bande de couleur sur le moniteur (Figure 2.3).

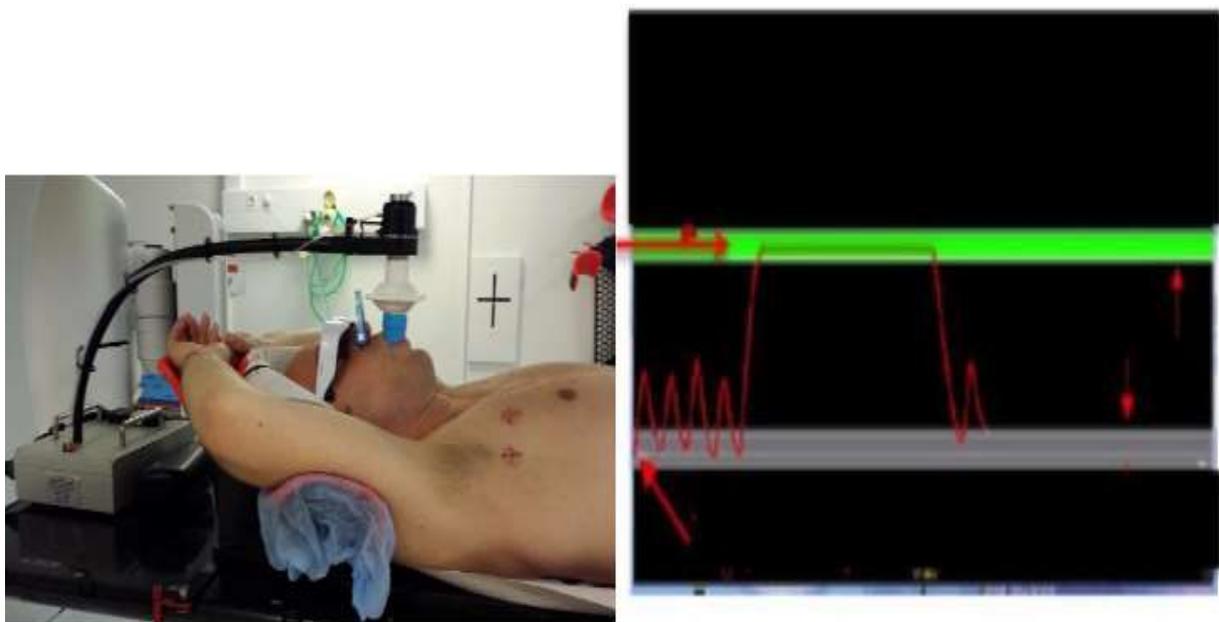


Figure 2.3 : Système Dyn'R SDX. Le patient équipé du pince-nez, du spiromètre et des lunettes vidéo (gauche) voit l'interface (droite).

La zone verte représente la zone de blocage à atteindre. Sa hauteur est choisie au cours de la séance de préparation (image Institut Curie–Saint–Cloud).

Le patient doit atteindre un niveau d'inspiration proche du maximum car c'est le niveau permettant la meilleure reproductibilité de blocage. A la différence du système ABC, des lunettes vidéo permettent au patient de visualiser sa courbe de respiration. Ce système peut être connecté aux accélérateurs Varian grâce à un module de synchronisation automatique (AGM). Le faisceau est synchronisé au blocage respiratoire, il se coupe lorsque la courbe sort de la zone de blocage [Garcia 2002].

### **2.1.2.2. Les systèmes de blocage basés sur la surveillance surfacique**

Certains systèmes sont basés sur la surveillance des mouvements surfaciques du patient par caméra CCD sans marqueurs physiques externes. Ces systèmes ont d'abord été développés pour faciliter le repositionnement du patient à partir de son image surfacique SIGRT (Surface Image Guided RadioTherapy) ou SGRT (Surface Guided RadioTherapy), offrant un plus grand champ de vue à positionner et une information en temps réel sur les décalages à réaliser. Les mouvements du patient peuvent également être détectés au cours de la délivrance du traitement. Actuellement deux systèmes existent sur le marché : Sentinel (réservé au scanner) et Catalyst (réservé au Linac) commercialisé par C–RAD AB (Upssala, Suède) et AlignRT commercialisé par VisionRT (London, Royaume–Uni). Les systèmes sont assez similaires, avec pour différences chez Sentinel la projection d'un "trait laser" balayé dans le sens tête pied du patient (direction y) alors que chez AlignRT c'est un motif lumineux qui est projeté (motif tacheté, non uniforme, afin d'améliorer la détection de mouvement). Ils utilisent la même technologie de triangulation entre la lumière projetée et la lumière captée par les caméras, afin de reconstruire une image

surfaccique 3D à partir d'images en 2D. Cette image 3D reconstruite est ensuite comparée à l'image surfaccique 3D de référence (contour externe du patient issu du scanner de simulation) pour obtenir les transformations affines à appliquer [West]. Concernant les traitements en inspiration profonde bloquée (BRIP), il est nécessaire d'acquérir un scanner en inspiration profonde bloquée avec le système Sentinel afin d'établir la surface de référence en BRIP. Quant au système AlignRT, il propose l'installation d'une caméra supplémentaire en salle de simulation pour accéder au module GateCT/RT et ainsi améliorer la reproductibilité de l'inspiration profonde.

AlignRT permet également l'enregistrement de plusieurs surfaces de référence, issues de différentes images scanner ou de différentes phases sélectionnées sur un scanner 4D. Par exemple une surface en respiration libre pour le positionnement du patient et une surface en inspiration profonde forcée réalisée par coaching audio.

Au scanner et en salle de traitement, les systèmes de repositionnement surfaccique proposent un coaching audio et vidéo .

La simulation d'un patient en BRIP se déroule de la manière suivante pour les deux systèmes :

1. Établissement d'une surface de référence du patient en position de traitement et en respiration libre à l'aide des systèmes en salle de simulation Sentinel / GateCT.
2. Phase de coaching audio et vidéo avec les outils de Sentinel / GateCT en vue d'établir le niveau de référence du blocage (seuil de blocage de l'inspiration, limites vertes sur les figures). Le suivi de l'amplitude thoracique est réalisé en déterminant une surface ou un point peu mobile comme par exemple dans la région sterno-xyphoïde.

3. Définition de la fenêtre de BRIP, autorisant des mouvements entre 3 à 5 mm dans la direction verticale ou sur la somme quadratique des directions
4. Évaluation de la reproductibilité de la “baseline” avant la réalisation d’une acquisition CT en BRIP.

La réalisation du traitement en BRIP se déroule alors comme suit :

1. Positionnement du patient à l’aide de la surface référence réalisée en respiration libre
2. Installation des appareillages de coaching audio et vidéo
3. Lancement de l’irradiation par le manipulateur lorsque le patient entre dans la zone de BRIP et est stoppée automatiquement lorsque le patient en sort.

Il est possible de s’affranchir des systèmes Sentinel et GateCT au scanner en réalisant un scanner en BRIP et en extrayant le contour externe du patient qui devient une surface de référence. Cependant cette méthode ne nous paraît pas garantir une connaissance du niveau de blocage du patient, la reproductibilité n’est pas assurée (pas de repère).

Le RGSC/RPM peut également être utilisé dans le cadre des traitements en blocage volontaire avec un guidage visuel (lunette Wrap 920, Vuzix Corporation) [Damkjær 2013]. En effet, une équipe danoise a mis en application cette technique pour le traitement du sein gauche et des tumeurs pulmonaires non à petites cellules localement avancées. Lors d’une session d’information et d’entraînement de 15 minutes, les patients sont sélectionnés en fonction de leur aptitude à tenir 3 apnées consécutives de 20s (durée nécessaire à l’imagerie scanner et CBCT, et à la délivrance du traitement VMAT). Josipovic et al. ont ainsi constaté un taux de compliance des

patients de 72% [Josipovic 2019] en tenant compte des échecs survenus en cours de traitement.

### **2.1.3. Compression diaphragmatique, respiration superficielle forcée**

#### **2.1.3.1. Principe**

Il s'agit ici de limiter au maximum les mouvements physiologiques du thorax, et donc de la cible et des OARs, en réduisant le mouvement du diaphragme par compression mécanique ou pneumatique appliquée sur l'abdomen [Blomgren 1995, Lax 1994]. Le patient est passif et il continue de respirer. Il doit être capable de supporter la pression abdominale jusqu'à une réduction significative de l'amplitude de la respiration. L'amplitude résiduelle du mouvement diaphragmatique et/ou tumoral est évaluée par imagerie fluoroscopique ou tomodensitométrie.

#### **2.1.3.2. Bénéfices cliniques**

La réduction de l'amplitude de la respiration par compression induit une réduction de l'amplitude de mouvement de la lésion entraînant un volume d'ITV plus faible (comparativement à l'ITV en respiration libre). Cette technique a donc la capacité de diminuer les toxicités pulmonaires ou hépatiques (par réduction du volume irradié). Bouilhol et al. ont montré son intérêt essentiellement pour les lésions des lobes inférieurs, voire du lobe moyen pour certains patients (Figure 2.8) [Bouilhol 2013].

Cette méthode est une alternative au blocage respiratoire pour les patients non éligibles.

Elle résout tous les problèmes liés au temps de blocage.

### **2.1.3.3. Matériels**

#### **❖ Plaque de compression**

Le système de compression est généralement associé à un système de contention de type corps entier tel que le SBF (Elekta ; il n'est plus commercialisé depuis 2016), le BodyFix (Elekta), le Body Pro Loc (CIVCO), l'OMNI V SBRT, SBRT solution (ORFIT) . Il consiste en un arceau sur lequel vient se visser une plaque en appui sous la xiphoïde sternale. L'arceau se fixe au système de contention ou directement au plateau de table s'il présente les trous d'insertion adéquats (indexation de table présente notamment avec le BodyFix). La plaque est triangulaire afin de s'insérer au mieux sous le rebord costal. Un jeu de plaques et de vis graduées permet de s'adapter aux différentes morphologies de patient et d'exercer une pression reproductible.

#### **❖ Les systèmes pneumatiques**

Ils se fixent directement autour de la taille et se gonflent avec un manomètre. Une graduée permet d'appliquer une pression reproductible. Le groupe de travail n'a pas d'expérience sur ce type de dispositifs. Cependant, une étude australienne rapporte une réduction de plus de 5 mm (pour certains patients seulement) du mouvement des reins dans un contexte de SBRT.

### **2.1.3.4. Limites**

Les patients peuvent éprouver une gêne vis à vis de la compression, compromettant donc son utilisation. L'efficacité de la compression diaphragmatique dépend fortement de l'anatomie du patient. En effet, des difficultés sont rencontrées avec le traitement des patients obèses, telles que l'impossibilité d'utiliser l'arceau (diamètre insuffisant) et la plaque de compression (pression insuffisante pour être efficace).

En outre, le mauvais repositionnement de la plaque, notamment pour les localisations abdominales (foie et surrénale) peut induire des problèmes de reproductibilité de positionnement des organes abdominaux. Il est important de s'assurer que la plaque ne soit pas présente dans la zone à irradier (dans le cas échéant il faudra en tenir compte dans la planimétrie). Nous aborderons ce sujet dans le chapitre 4. Parmi les retours d'expérience des centres utilisateurs, il est parfois évoqué l'oubli de la compression lors de la délivrance des faisceaux. Cet accessoire n'étant pas identifié comme "bloquant" au niveau du Record and Verify, il peut être oublié lors du traitement. L'ITV en respiration libre étant par définition plus grand que l'ITV en compression diaphragmatique, le risque est donc un sous dosage de la lésion.

#### **2.1.4. Ventilations haute fréquence et mécaniquement assistée**

Depuis un peu plus d'une dizaine d'années, certaines équipes internationales ont détourné les respirateurs artificiels des anesthésistes au profit des traitements des tumeurs mobiles en radiothérapie. Deux techniques de gestion ou de support des mouvements respiratoires ont ainsi été développées :

- la ventilation à haute fréquence (HFV) qui consiste à ventiler le patient à de très hautes fréquences variant entre 100 et 600 cycles par minute ; ceci a pour conséquence une quasi-immobilisation des voies aériennes et donc une apnée prolongée tout en conservant des échanges gazeux optimaux, et la ventilation mécaniquement assistée qui consiste à contrôler, voire moduler, la ventilation "normale" du patient.

##### **2.1.4.1. La ventilation à haute fréquence (HFV)**

Fritz et al. ont été parmi les premiers à mettre en oeuvre la HFV Jet ventilation dans les traitements stéréotaxiques pulmonaires [Fritz 2010]. Ils ont mis en évidence une nette réduction du volume du PTV liée à l'immobilisation respiratoire

(comparativement au volume du PTV en respiration libre). En revanche, une anesthésie générale et un temps additionnel important étaient nécessaires pour la réalisation de la procédure lors du traitement.

La ventilation haute fréquence percussive (HFPV) a, quant à elle, été évaluée et appliquée, sans sédation, au CHUV de Lausanne, chez des volontaires et des patients atteints de cancer du sein ou du poumon, afin de supprimer le mouvement respiratoire tout en maintenant une oxygénation suffisante [Péguret 2016]. Sur 3 des 5 patients inclus dans l'étude sur la faisabilité de la Percussion Assisted Radiotherapy (PART), une apnée moyenne de 7,6 min était nécessaire lors de la délivrance du traitement.

Outre la bonne tolérance et la faisabilité de la technique, Péguret et al. ont montré un gain dosimétrique (V20, V5 pulmonaires) de la PART comparativement à l'irradiation conventionnelle en respiration libre. Plus récemment, Audag et al. ont montré la faisabilité des apnées prolongées (>10min) sur des sujets sains à l'aide de la ventilation percussive intrapulmonaire et sans anesthésie générale [Audag 2019].

#### **2.1.4.2. La ventilation mécaniquement assistée**

Une équipe belge a récemment publié sur la MANIV ou ventilation mécaniquement assistée non-invasive appliquée à des sujets sains et malades, également sans sédation [Van Ooteghem 2019]. Ils ont proposé différents modes d'utilisation de la MANIV :

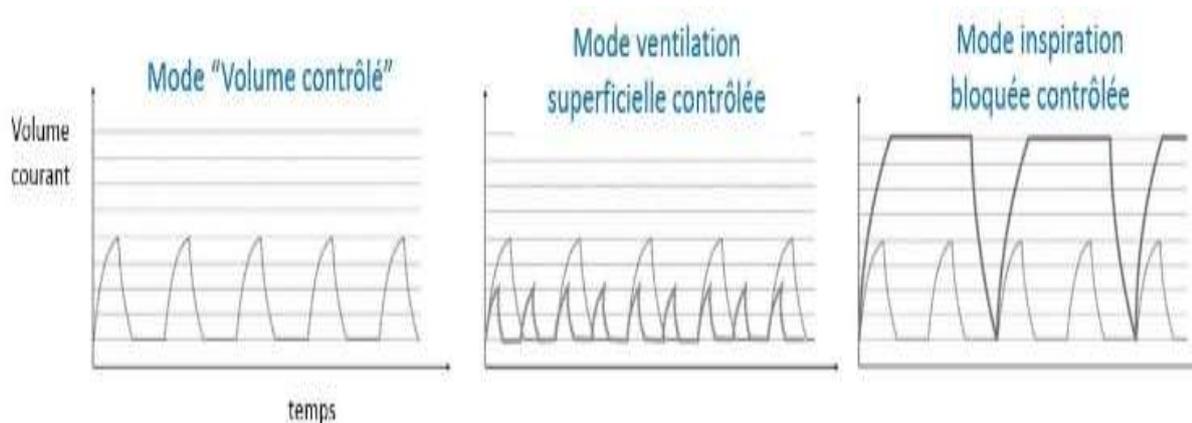
- le mode "volume contrôlé", qui reproduit la respiration normale du patient (la fréquence et le volume courant sont ajustés selon les caractéristiques respiratoires du patient)

- le mode "ventilation superficielle contrôlée" qui augmente la fréquence ventilatoire (jusqu'à 30 cycles par minute) et a donc pour conséquence une réduction proportionnelle du volume courant, et ainsi de l'amplitude de mouvement de la lésion

– et le mode “inspiration bloquée contrôlée” qui consiste à effectuer des inspirations bloquées, perpétuelles d’environ 15s soulagées par un support en pression.

Ces modes ont un intérêt majeur : l’obtention d’une régularité et d’une reproductibilité optimales de la ventilation du patient. Ils permettent également de personnaliser au mieux la MANIV au patient, au type de lésion à traiter (sein, poumon, foie) et à la modalité de traitement (normo/hypofractionné).

Les ventilations mécaniquement assistées sont prometteuses car non-invasives, bien tolérées, peu coûteuses (un simple respirateur suffit), et comparables aux autres techniques de gestion du mouvement respiratoire en terme d’apprentissage du personnel et du patient.



**Figure 2.11 : Trois modes d'utilisation de la MANIV proposés par Van Ooteghem et al. [Van Ooteghem 2019]**

Elles peuvent être mises à profit depuis l'acquisition des données de référence du patient (suppression des artéfacts de mouvement du TDM 4D) jusqu'à la réalisation du traitement (suppression des irrégularités respiratoires du patient et donc des variations d'amplitude de mouvement de la lésion intra et inter fraction) et ceci quelle que soit la stratégie ou modalité de traitement adoptée par le centre (traitement en respiration libre – Gating, Tracking – photon ou protonthérapie).

## **1.1 Compensation des mouvements respiratoires**

### **2.2.1. Le Gating**

#### **2.2.1.1. Principe**

Il s'agit ici de traiter le patient avec un faisceau interrompu pour n'irradier que durant une partie choisie du cycle respiratoire (fenêtre ou gate) et souvent la fin de l'expiration.

L'accélérateur est donc relié à un indicateur de la respiration qui peut être un marqueur externe ou interne. Nous verrons ci-après en détail la description de l'un d'entre eux : le système RGSC (Respiratory Gating for Scanner) qui remplace le RPM (Real-Time Position Management) (figure 2.12).

Bien évidemment, il faut au préalable planifier le traitement sur une série d'images correspondant à la phase de traitement et donc généralement utiliser un TDM 4D (Figure 2.12). La synchronisation à l'accélérateur (permettant d'interrompre le faisceau) peut se faire en phase ou en amplitude.

La phase est définie ici comme une valeur en pourcentage, égale à 0% à chaque fin d'inspiration et qui augmente jusqu'à atteindre 100% à la fin d'inspiration suivante.

Elle repasse alors à 0% (Figure 2.12). L'amplitude est, quant à elle, simplement la position du marqueur le long de l'axe vertical par rapport à une origine arbitraire.

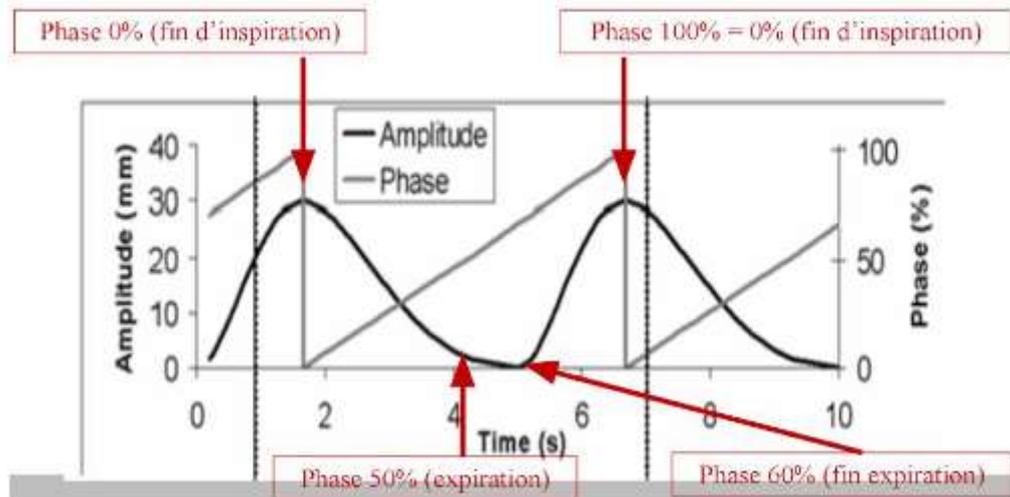


Figure 2.12 : Définition de la phase pour le système RPM.

#### 2.2.1.2. Bénéfices cliniques

Contrairement aux techniques de blocage en inspiration profonde, le gating repose sur une respiration libre (non forcée). Il permet une pseudo-immobilisation des structures thoraciques ou abdominales réduisant ainsi le volume de la cible à traiter.

Par exemple [Wagman 2003], ont utilisé ce système en traitant en expiration pour des traitements hépatiques. Cela leur a permis d'utiliser des marges GTV-PTV de 10 mm (au lieu des 20 mm qu'ils utilisaient habituellement). Son avantage par rapport aux techniques de blocage est que la durée de faisceau n'est pas limitée mais elle sera en revanche augmentée (environ d'un facteur 3).

#### 2.2.1.3. Matériels

Le système RPM est composé d'une caméra infrarouge permettant de visualiser et de suivre en temps réel un petit marqueur fixé sur l'abdomen du patient entre la xiphoïde et l'ombilic, c'est à dire dans la zone où les mouvements sont les plus amples (Figure 2.13)

Le système peut être utilisé pour réaliser des acquisitions synchronisées à la respiration mais également pour délivrer le faisceau de traitement uniquement pendant une phase particulière du cycle de respiration libre du patient. Le système peut également être utilisé en respiration bloquée (DIBH) mais cette méthode est peu utilisée [Boda–Heggemann 2016]. Il fonctionne pour les accélérateurs de modèle Clinac et TrueBeam de Varian.

#### 2.2.1.4. Méthodologie

Trois paramètres caractérisant la fenêtre de traitement sont à choisir :

- ▲ Fenêtre de phase ou d'amplitude
- ▲ Fenêtre centrée en inspiration ou en expiration
- ▲ Largeur de la fenêtre.

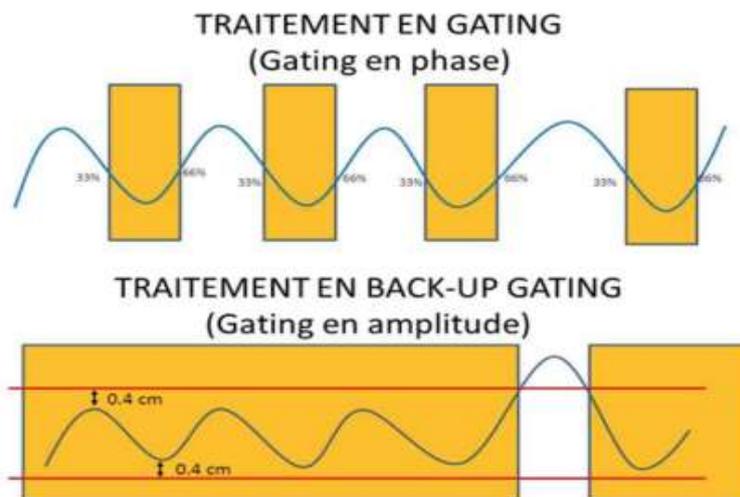
La pratique idéale décrite dans la littérature [Vedam 2001] consiste à personnaliser la fenêtre pour chaque patient à partir du TDM 4D ou de l'imagerie fluoroscopique. En pratique il est parfois difficile de mettre en œuvre des protocoles trop complexes.

En se basant sur la littérature utilisant ce marqueur [Mageras 2001, Ford 2002, Berson 2004, Vedam 2001] ou d'autres [Worm 2018], et sur notre expérience, les auteurs recommandent les choix suivants :

- ▲ Fenêtre de phase (car le TDM 4D est généralement trié en fonction de la phase)
- ▲ Fenêtre centrée sur l'expiration, plus reproductible que l'inspiration [Mageras 1996, Vedam 2001]
- ▲ Largeur environ un tiers du cycle.

Par exemple, une fenêtre typique peut être une fenêtre de phase entre 33% et 66%.

Dans le chapitre 4, nous aborderons l'existence d'une marge interne spécifique au Gating ("IGTVgating") en raison de la présence d'un mouvement résiduel de la lésion. En effet, la fenêtre de gating correspond à plusieurs positions de la tumeur en fin d'expiration.



Les zones orangées correspondent aux instants où le faisceau est activé. En haut, le mode phase est choisi pour ne traiter le patient qu'entre les phases 33% et 66%. En bas un exemple de fenêtre en amplitude utilisée dans cet exemple, pour prendre tout le cycle respiratoire excepté des respirations atypiques.

### 2.2.1.5. Limites

Le système n'est pas forcément bénéfique pour tous les patients. En effet, Vedam et al. ont évalué sous fluoroscopie la marge CTV-PTV nécessaire en fonction de la largeur de fenêtre utilisée [Vedam 2001]. Pour le patient B, le système n'a aucun intérêt puisqu'elle reste constante qu'elle que soit la phase du cycle. Pour le patient A, une fenêtre de largeur égale à 40% du cycle respiratoire peut s'avérer en revanche très bénéfique en termes de protection des tissus sains .

Certains auteurs de ce rapport procèdent à une sélection "GO - NO GO" des patients traités en stéréotaxie extra-crânienne de la façon suivante :

- ▲ un PTV (PTV1) est dessiné correspondant à un traitement sans gating (par exemple en utilisant l'union des GTV vus sur toutes les phases du TDM4D pour faire un ITV puis en ajoutant une marge de 5mm pour le PTV).
- ▲ un second PTV (PTV2) est dessiné, correspondant à un traitement en gating (en utilisant uniquement les phases TDM 4D correspondant à la fenêtre choisie).

Si  $PTV1 > 1,5 \times PTV2$  le patient est traité en gating en expiration. Sinon il est traité de façon conventionnelle. Cette méthode est bien évidemment empirique et n'est proposée qu'à titre d'exemple. D'autres critères de sélection sont également possibles.

Il faut noter également, les réserves émises par Korreman et al. Dans une étude de 2008 ils recommandent de ne pas réduire les marges si le marqueur externe est utilisé seul (sans ajout d'imagerie de fiduciaires) [Korreman 2008]. Une autre étude américaine observe également une perte de corrélation entre "interne et externe" et propose d'utiliser une marge de 2,5 mm au minimum pour tenir compte de ce phénomène.

### **2.2.2. Tracking**

#### **2.2.2.1. Principe**

La tracking permet de réaliser un traitement dynamique en adaptant éventuellement la forme et la position du faisceau en temps réel afin de suivre la lésion en mouvement à l'aide d'une imagerie RX [Murphy 2004]. La difficulté d'une méthode de tracking est qu'elle doit être capable d'anticiper les mouvements de la tumeur afin de compenser le temps de latence de la chaîne d'asservissement à l'aide d'un algorithme de prédiction [Sharp 2004, Krauss 2011].

### 2.2.2.2. Bénéfice clinique

Cette technique offre les possibilités de réduction de marges les plus importantes tout en exploitant l'intégralité du cycle respiratoire du patient qui respire librement [Ehrbar 2016].

La protection des tissus sains apparaît notamment majeure et optimale pour les lésions compatibles avec le Tracking, volumineuses (plus de 3cm de diamètre) et très mobiles. En effet, comparativement à une stratégie ITV, le volume traité est significativement plus faible (Figure 2.16).

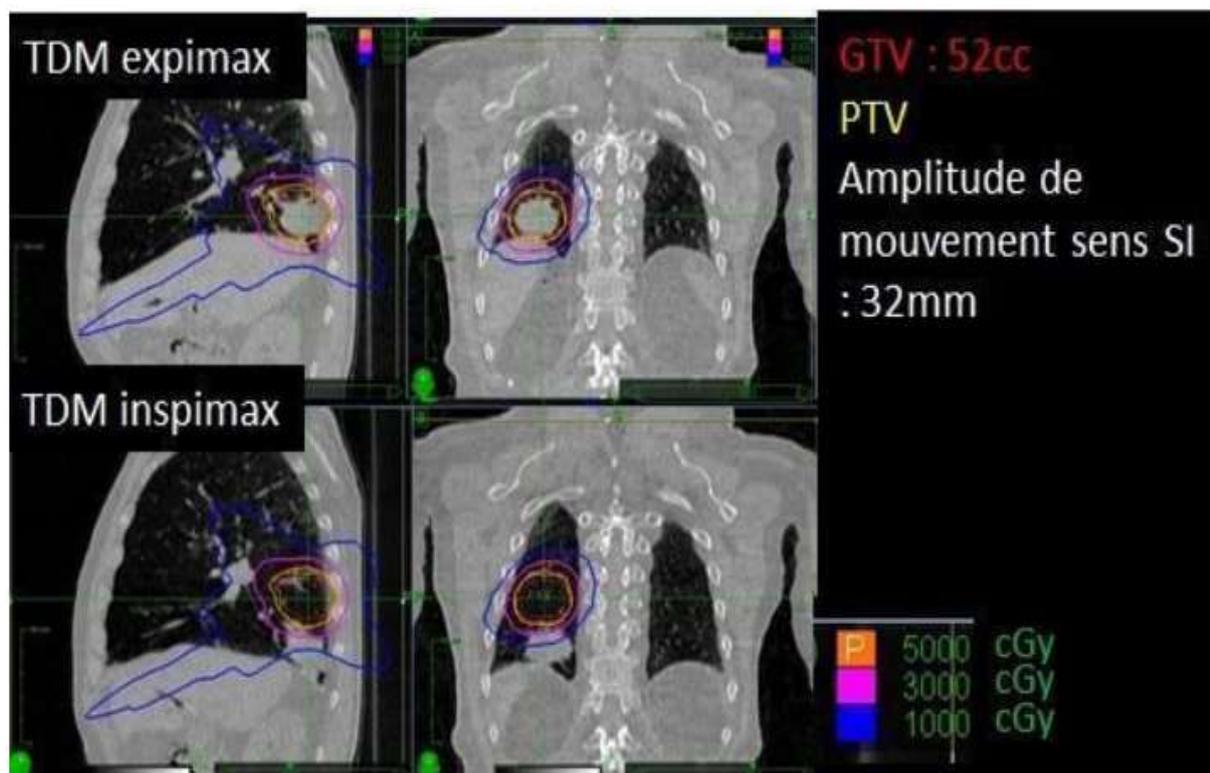


Figure 2.16 : Intérêt du Tracking pour les lésions volumineuses et mobiles (taille du GTV : 34mm en SI, 50mm en DG, 48mm en AP) (images Centre Léon Bérard)

### 2.2.2.3. Matériels

Le suivi de la lésion peut être réalisé de différentes manières :

- ✦ À l'aide d'un MLC dynamique
- ✦ À l'aide d'un accélérateur fixé à un bras robotisé commercialisé sous le nom Cyberknife
- ✦ À l'aide d'un accélérateur à tête pivotante, commercialisé sous le nom Vero, ou avec une table de traitement mobile .

A l'heure actuelle, le tracking avec un MLC dynamique et avec la table mobile représentent des utilisations marginales et le système Vero n'est plus commercialisé depuis avril 2016, c'est pourquoi nous nous focaliserons dans ce rapport sur le système Cyberknife, dédié uniquement aux traitements hypofractionné.

Le Cyberknife est un accélérateur linéaire miniature monté sur un bras robotisé couplé à un système d'imagerie kV et un système de suivi surfacique de la respiration.

Le bras robotisé comporte 6 degrés de liberté. Le système d'imagerie kV est composé de deux couples tube/détecteur-plan orthogonaux avec une géométrie de haute précision. Le suivi surfacique de la respiration est réalisé grâce au système Synchrony constitué d'une caméra CCD repérant des marqueurs optiques disposés sur le thorax du patient.

La précision du Tracking dépend essentiellement de deux facteurs :

- ✦ le temps de latence du système égal à 115 ms
- ✦ La précision du modèle de prédiction.

Le tracking des cibles mobiles (tumeurs pulmonaires, hépatiques, pancréatiques et surrénales) est rendu possible par le repérage de fiduciaires, tels que visi-coils (IBA) et Qfix, implantés dans ou à proximité de la lésion, ou le repérage des contours de la lésion elle-même (Tableau 2.1). Le repérage des fiduciaires ou de la

cible est réalisé à l'aide des images kV et la variation de leur position spatiale dans le temps est corrélée au signal des marqueurs externes. Le modèle de corrélation ainsi construit permet d'adapter en continu l'irradiation à la position de la lésion. En 2010, une nouvelle option a été implémentée sur le Cyberknife : le Lung Optimized Treatment ou LOT. Cette option autorise en effet de suivre les lésions pulmonaires, lorsqu'elles sont visibles sur les 2 imageurs, ou l'un des 2 imageurs, sans implantation de marqueurs (Tableau 2.1). Les lésions compatibles avec le tracking doivent être relativement denses et de diamètre supérieur à 15mm [Li 2020].

La visibilité de la cible dans les deux projections permet un suivi en trois dimensions.

Lorsqu'elle n'est visible que dans l'une des deux projections, le suivi n'est possible qu'en 2 dimensions mais cela reste une approche intéressante pour la réduction des marges de sécurité car le suivi dans la direction tête-pieds, généralement la direction principale du mouvement, reste possible. Un ITV partiel est alors utilisé dans la 3ème direction

**Tableau 2.1 : Modes de Tracking disponibles sur le Cyberknife en fonction de la lésion à traiter.**

	Synchrony ou XSL	Lung Optimized Treatment (LOT)		
		Tracking 2-Vues	Tracking 1-Vue	Tracking 0-Vue Ou spine tracking
<b>Poumon avec fiduciaires</b>	X			
<b>Poumon <u>sans</u> fiduciaires</b>		X	X	X
<b>Foie avec fiduciaires</b>	X			

Nous discuterons des marges et du suivi intrafraction dans les chapitres 4 et 5 respectivement.

#### 2.2.2.4. Limites

La principale limite du Tracking avec le Cyberknife est la longueur du temps de traitement. En effet, il faut compter en moyenne 20 minutes de repositionnement et de modélisation de la respiration et 35 minutes de délivrance de traitement (avec une dose variante entre 10 à 18Gy par séance). Or plus la séance devient longue, plus les risques de s'écarter des conditions de simulation sont importants. Une nouvelle modélisation de la respiration du patient peut être nécessaire en cours de séance en raison d'une détérioration du modèle initial (détente...).

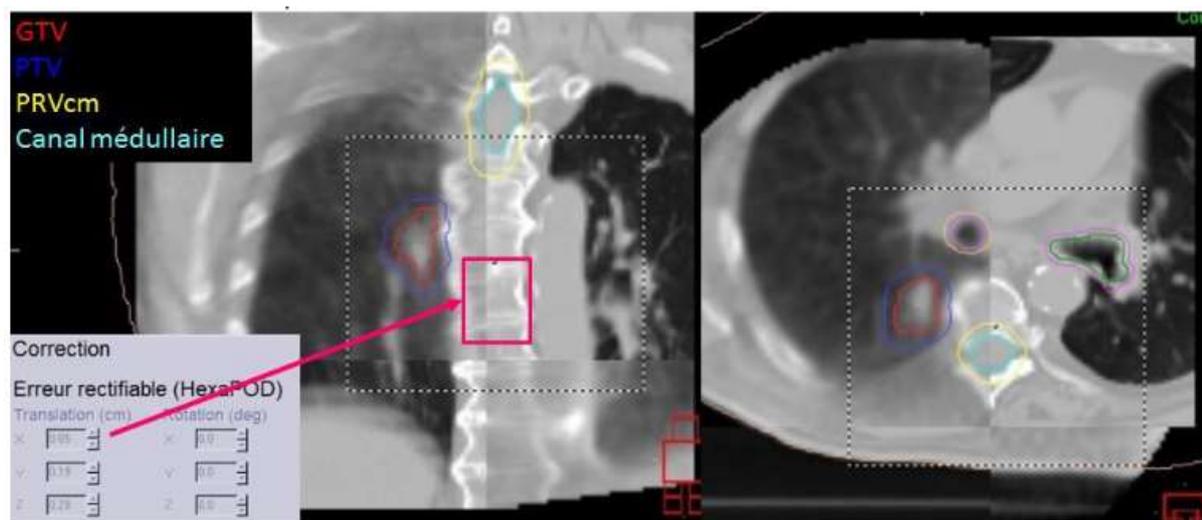
L'implantation de fiduciaires dans les localisations pulmonaires représente un geste invasif. Il est associé à un risque de pneumothorax (taux variant de 5,8% à 47% en fonction de la technique d'implantation) [Pennathur 2009, Schroeder 2010]. De même, les comorbidités du patient peuvent être une contre-indication à l'implantation de fiduciaires.

Toutes les tumeurs pulmonaires ne sont malheureusement pas éligibles au Tracking en raison :

- ▲ de contre-indications (comorbidités) à l'implantation de marqueurs
- ▲ de leur trop petite taille (diamètre <15mm) – avec l'option LOT du fait qu'elles ne soient pas visibles sur une ou deux caméras – avec l'option LOT.

Aussi, il n'est pas conseillé de traiter les lésions non visibles avec le mode utilisant le repositionnement à l'aide des vertèbres, appelé "Spine Tracking" (Tableau 2.1), même pour les lésions collées au rachis, ou très proches. En effet, la proximité de la lésion par rapport au rachis ne garantit pas une absence de mobilité (bien au

contraire pour les lésions postérieures du lobe inférieure qui sont parfois très mobiles en raison du glissement des feuillets de la plèvre), ni une absence de baseline shift. La figure 2.18 illustre le cas d'une lésion, à proximité d'une vertèbre, dont l'amplitude de mouvement était de 12 mm dans le sens supéro- inférieure. Lors de la première séance un baseline-shift de 3 mm a été mis en évidence.



**Figure 2.18 : Illustration d'un baseline shift observé au CBCT 3D pour une lésion pulmonaire très proche des vertèbres; le baseline shift quantifié ici est de 2 mm dans le sens SI et 3 mm dans le sens AP (écarts calculés entre le recalage sur la colonne et ceux sur la lésion) (images Centre Léon Bérard).**

James et al. ont déterminé, à partir des recalages CBCT quotidiens, qu'une marge supplémentaire de 5 mm était nécessaire pour compenser ce baseline shift [James 2015].

Dans le cadre du tracking, augmenter les marges revient à perdre le bénéfice sur la protection des tissus sains.

Une étude récente a également montré que le taux de réponse des tumeurs primitives pulmonaires traitées en spine tracking était significativement plus faible que celui en Tracking 2-Vues (Overall Response Rate de 84.6% versus 92.8% respectivement) [Guo 2015]. Par ailleurs, le ciblage de la lésion reposant uniquement

sur deux images obliques 2D kV, il est très difficile voire impossible de vérifier le positionnement de structures à risque adjacentes à la tumeur (cœur, vaisseau, bronches ...), de détecter une modification anatomique (levée d'atélectasie par exemple).

Le suivi de marqueurs externes pendant le traitement nécessite d'avoir préalablement établi un modèle de corrélation entre le mouvement observé et le mouvement tumoral. Cependant, l'instabilité de cette corrélation au cours du traitement [Liang et al. 1995, Bruce 1996], introduit des incertitudes supplémentaires.

Celles-ci peuvent être réduites par un ajustement régulier du modèle mais cela allonge le temps de traitement [Schweikard 2000, Ozhasoglu 2002, Hoisak 2004, Hoisak 2006, Wu 2008, Cho 2010, Cho 2012, Ren 2012]

### En pratique

1. Il existe trois grandes familles de systèmes commerciaux permettant de gérer la respiration. Les systèmes de limitation de la respiration, les systèmes de gating et le tracking.
2. Le choix d'un système dépend avant tout des localisations traitées et de l'équipement du centre.
3. Le blocage est adapté pour la Radiothérapie normo fractionné (sein, poumon, Hodgkin....). Le gating et le tracking sont plus adaptés à la SBRT.
4. Le bénéfice de chacune de ces techniques varie d'un patient à l'autre. Si elles peuvent, dans certains cas, apporter une diminution importante des doses prévues aux OARs, elles peuvent également être totalement inutiles, voire délétères pour certains patients.

5. Leur apport est indiscutable pour certains traitements du sein gauche, pour certaines cibles pulmonaires et toutes les cibles hépatiques en particulier traités en SBRT.

### **3. Tomodensitométrie en présence de mouvements respiratoires**

La tomodensitométrie (TDM) est l'imagerie de référence pour la planification des traitements de radiothérapie. Cette acquisition d'image peut être couplée à une acquisition avec injection intraveineuse de produit de contraste afin d'améliorer la délimitation du volume cible. En effet le rehaussement du contraste permet de mieux différencier les vaisseaux sanguins adjacents ou l'atélectasie de la lésion que l'on souhaite traiter.

En TDM 3D standard, comme illustré dans la Figure 3.1, les structures en mouvement ne sont pas correctement restituées et l'image finale peut présenter un flou cinétique et/ou des discontinuités [Chen et al. 2004]. Ce flou, dépendant de la vitesse d'échantillonnage, de l'épaisseur de coupe et de la phase de début d'acquisition du mouvement, peut représenter le trajet de la cible au cours du mouvement et donc tout ou partie de l'ensemble des positions du GTV au cours de la respiration.

Il convient alors d'ajuster les paramètres d'acquisition afin de garantir un échantillonnage correct du mouvement des structures, pour une représentation la plus juste possible de celui-ci. Des acquisitions TDM 3D lentes (Figure 3.2), TDM 3D rapides (Figure 3.3), ou TDM 4D (corrélées à la respiration) (TDM 4D) peuvent être réalisées. Associées à des reconstructions d'images spécifiques : MIP, AVE, midP ou midV.

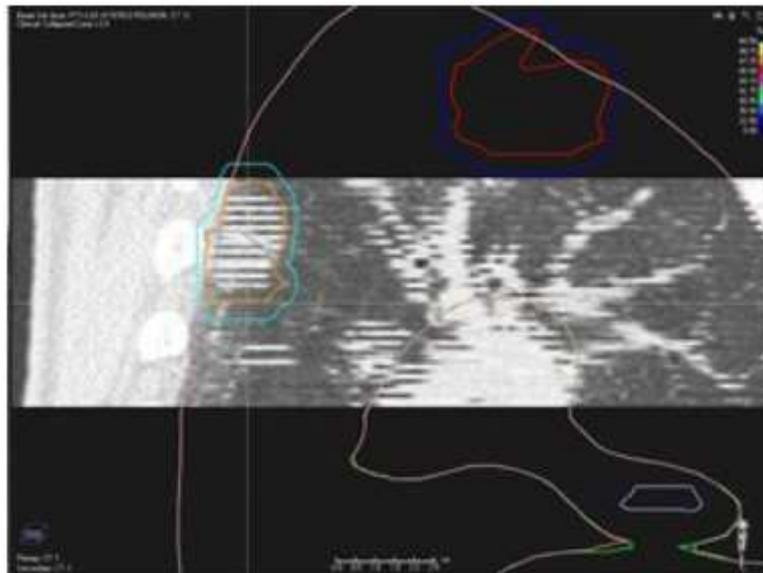


Illustration de l'échantillonnage du mouvement et des structures lors d'une acquisition TDM 3D rapide.

Les recommandations et guides internationaux, tels que RTOG, EORTC, ESTRO-ACROP plébiscitent l'utilisation d'un TDM 4D pour les traitements de lésions mobiles, ou a minima l'utilisation de stratégie de compensation/limitation du mouvement via des TDM 3D, tendant vers une approche 4D de l'imagerie de référence [De Ruyscher 2017]. Elles sont décrites dans la suite de ce document. Ces recommandations préconisent également d'utiliser une épaisseur de coupe reconstruite inférieure ou égale à 2 mm voir moins pour les petites lésions (de l'ordre du cm).

### **3.1. TDM 3D**

La délimitation de tumeurs mobiles sur un TDM 3D peut souvent être sujette à des erreurs, de par leurs définitions et les artéfacts de mouvement qui sont créés sur l'image, mais également à cause de possibles respirations irrégulières liées à l'encombrement de la maladie. Les différents groupes d'étude ayant travaillé sur le sujet s'accorde pour préconiser une acquisition TDM 4D avec une reconstruction entre 6 et 10 phases [Aznar 2018].

Les différentes approches pour la définition d'un mouvement par TDM 3D ont été décrites dans de nombreux articles, comme la réalisation d'acquisitions lentes [Wurstbauer 2005, Seki 2007, Senthil 2012], d'acquisitions répétées [Lagerwaard 2001, van Sörnsen de Koste 2003], en inspiration forcée (MaxIn) ou expiration forcée (MaxEx), ainsi que l'utilisation de plusieurs reconstructions comme l'AVE [Bradley 2006] ou le MIP [Underberg 2005].

La plupart des études préconise un coaching du patient préalablement à/aux acquisition(s), afin que la respiration libre, avec ou sans compression diaphragmatique, soit dite "calme" et régulière.

### **2.2.3. Multiples acquisitions TDM**

Cette technique de détermination de l'amplitude et de la forme du mouvement d'une lésion n'est pas recommandée par le groupe de travail.

Elle consiste à réaliser plusieurs acquisitions de la région d'intérêt où se trouve la lésion, à différentes phases aléatoires du cycle respiratoire. Par exemple, une acquisition en respiration libre, puis en inspiration forcée puis en expiration forcée (Figures 3.4 et 3.5) afin d'obtenir plusieurs représentations du GTV. L'interpolation des contours issus de différentes acquisitions peut conduire à une représentation erronée du mouvement de la lésion et se traduisant par une mauvaise estimation de la dose reçue par la lésion.

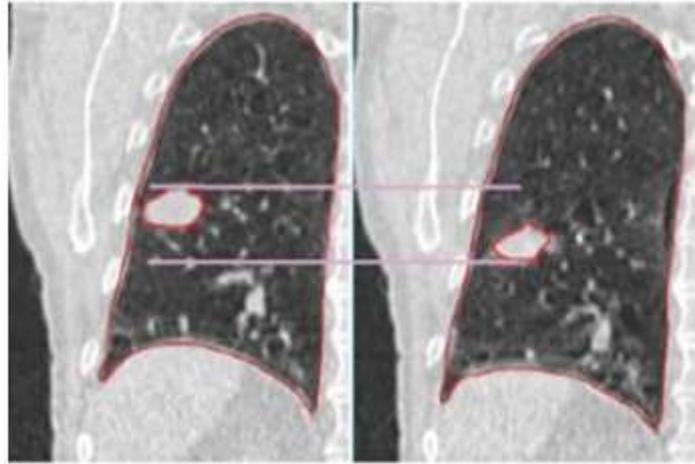


Figure 3.4 : Position de la lésion en inspiration forcée et en expiration forcée

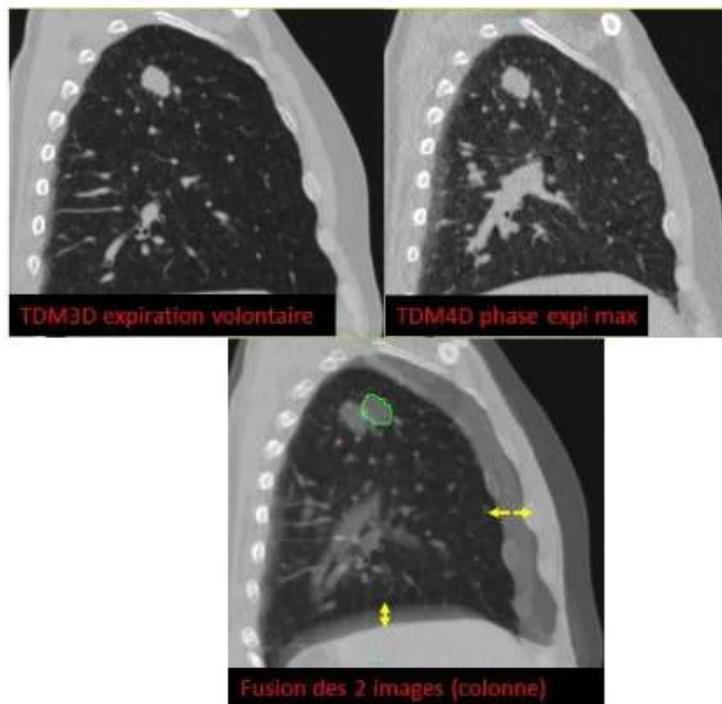


Figure 3.5 : Comparaison d'un TDM3D en apnée expiratoire volontaire (en haut à gauche) avec un TDM3D de phase de fin d'expiration issu du TDM4D (images Centre Léon Bérard).

#### 2.2.4. Acquisitions dites « Slow CTs » ou TDM lentes

L'acquisition TDM d'une région anatomique en mode hélicoïdal ou axial [Seki 2007], avec la rotation du tube RX la plus lente possible (typiquement 4s/coupe), permet d'acquérir, le flou cinétique d'une lésion mobile (Figure 3.2).

Le principe est d'avoir une rotation du tube Rx suffisamment lente afin que la lésion soit « vue » à différente position au cours d'une rotation.

La gerwaard et al., ont montré que la réalisation de plusieurs acquisitions TDM lentes permettait d'améliorer l'estimation du mouvement [Lagerwaard 2001]. Les études présentées dans ce paragraphe ont montré que les ITV déterminés avec un TDM lent sont plus grands (18%) que ceux déterminés à partir de plusieurs acquisitions (inspiration forcée et expiration forcée) qui présentent une mauvaise reproductibilité.

Il apparaît également qu'un GTV établi sur une acquisition TDM lente offre une assez bonne représentation de l'ITV à condition d'y ajouter une marge supplémentaire de 3 à 5 mm.

Si la collimation du scanner pouvait être de l'ordre de l'amplitude du mouvement que l'on souhaite observer et si le temps de rotation du tube Rx pouvait être très lent, les conditions d'acquisition CT se rapprocheraient des conditions d'acquisition d'un CBCT offrant un effet moyen du mouvement. Les acquisitions TDM lentes sont décrites comme étant réalisées en plus d'un TDM hélicoïdal de planimétrie, comme simple aide à la délinéation du mouvement de la lésion. Des surchauffes de tube ont été observées lorsque la vitesse rotation est ralentie fortement. Il est recommandé de vérifier auprès du constructeur la possibilité d'une telle acquisition.

#### **2.2.5. Acquisitions 3D avec reconstructions MIP et moyennée**

Lorsqu'une reconstruction d'image est réalisée en maximum intensity projection (MIP) ou en average intensity projection (AVE) à partir d'une ou plusieurs acquisitions TDM 3D, il est important de déterminer correctement l'épaisseur de coupe reconstruite et l'espacement entre les coupes, qui peuvent conduire à d'importantes sur ou sous-estimation du volume ITV. Différemment d'une

reconstruction issue d'un TDM 4D, où l'on dispose de plusieurs séries d'images représentant la lésion à différentes phases (notion de temporalité), dans le cas d'un TDM 3D on dispose d'une série d'image représentant la lésion à différentes positions (notion de spatialité).

L'idée d'une acquisition TDM 3D rapide associée à une vitesse de rotation du tube Rx très rapide par rapport à la fréquence de déplacement de la lésion ou la période du cycle respiratoire (théorème de l'échantillonnage), est d'échantillonner le mouvement de la lésion sur l'ensemble de son mouvement. L'utilisation d'une collimation fine (2 x 0,625 mm), permet de construire un MIP spatial afin d'extrapoler l'ensemble du mouvement (Figure 3.3).

Les Figures 3.6 à 3.9 montrent les différents types d'imagerie 3D pour un même patient, respectivement : TDM de planimétrie, reconstruction AVE, reconstruction MIP et acquisition CBCT avec le report des structures de traitement.

#### **3.1.1.1. Reconstruction spatiale en moyennée**

La reconstruction d'intensité moyenne ou AVE, représente ainsi la probabilité spatiale de présence de la cible. Les pixels avec les nombres HU les plus élevés sont ceux où la cible est la plus présente spatialement. C'est ainsi que l'on peut voir sur la Figure 3.7 la position spatiale où la cible est la plus présente se rapproche du volume GTV alors que les limites de l'ITV sont-elles plus floues. La reconstruction AVE semble proche de celle du CBCT.

#### **3.1.1.2. Reconstruction spatiale en MIP**

La reconstruction d'intensité maximale ou MIP, représente ainsi toutes les positions où la lésion a été présente lors de l'acquisition. Les nombres HU de la cible étant beaucoup plus importants que ceux du poumon, il apparaît que les pixels avec les nombres HU les plus élevés sont ceux où la lésion a été vue. La Figure 3.8 montre

une très bonne concordance entre le MIP d'une acquisition TDM 3D rapide et le volume ITV de cette lésion.

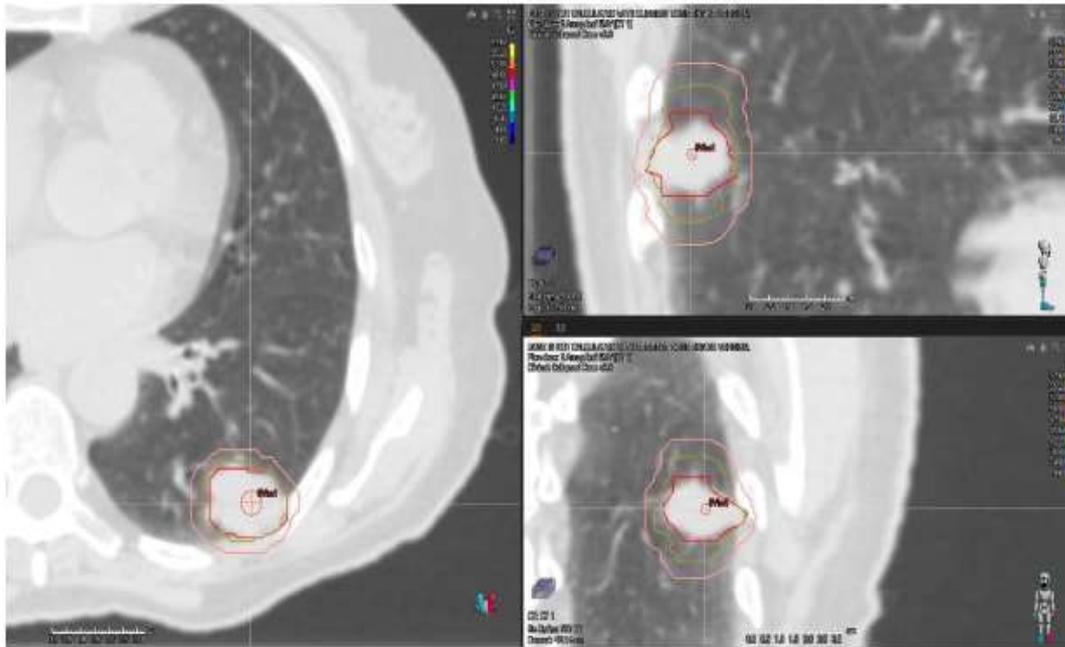


Figure 3.6 : TDM3D de planimétrie avec les structures GTV, ITV, PTV

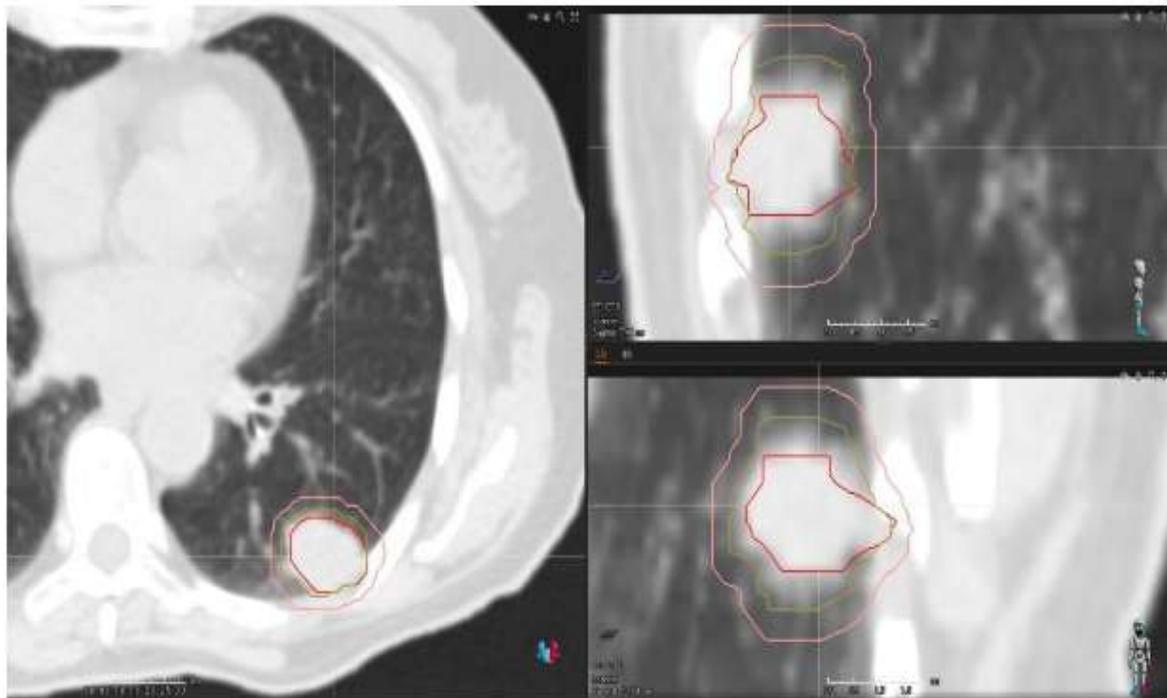


Figure 3.7 : Reconstruction AVE spatiale avec les structures GTV, ITV, PTV

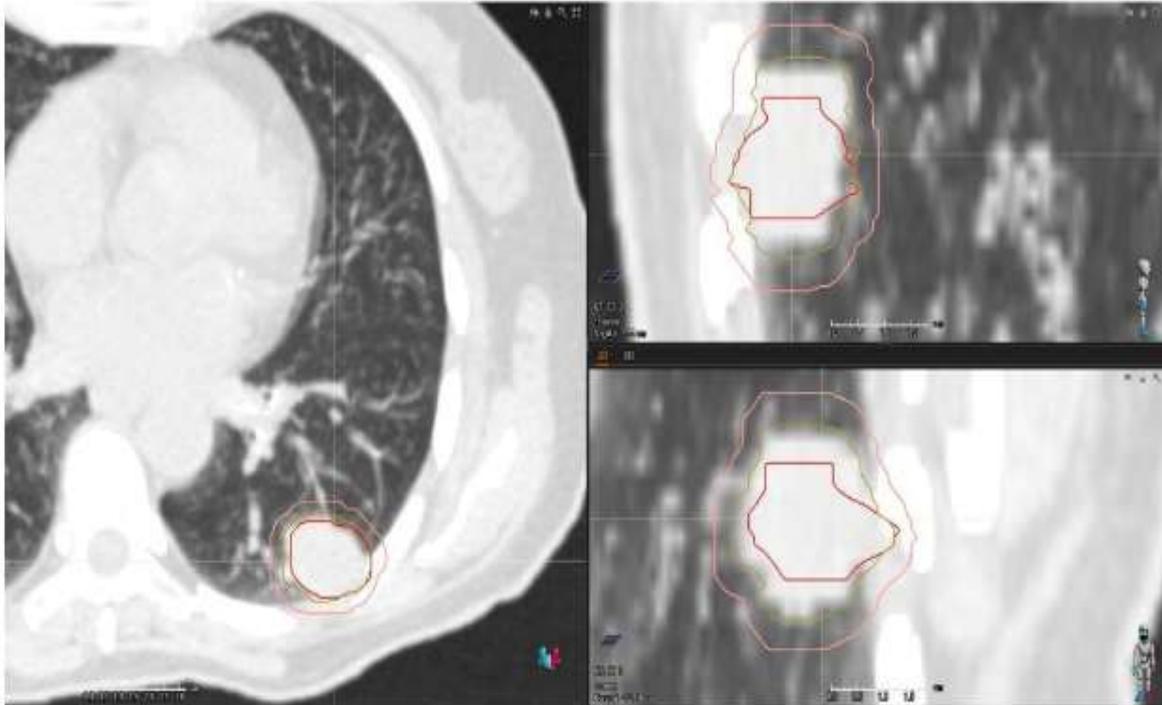


Figure 3.8 : Reconstruction MIP spatiale avec les structures GTV, ITV, PTV

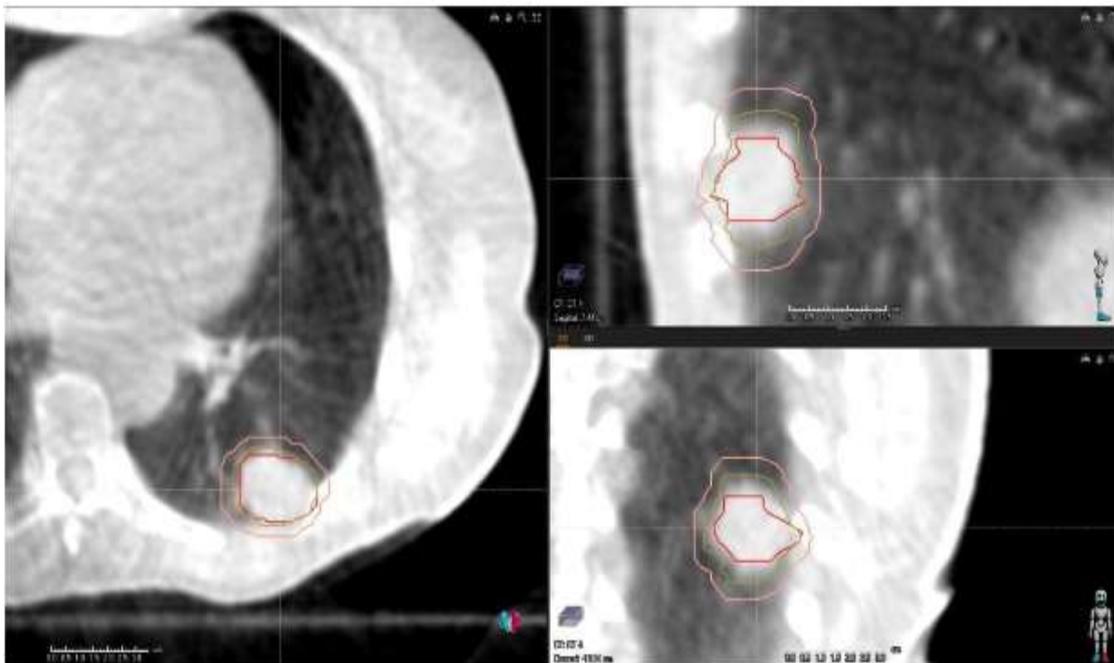
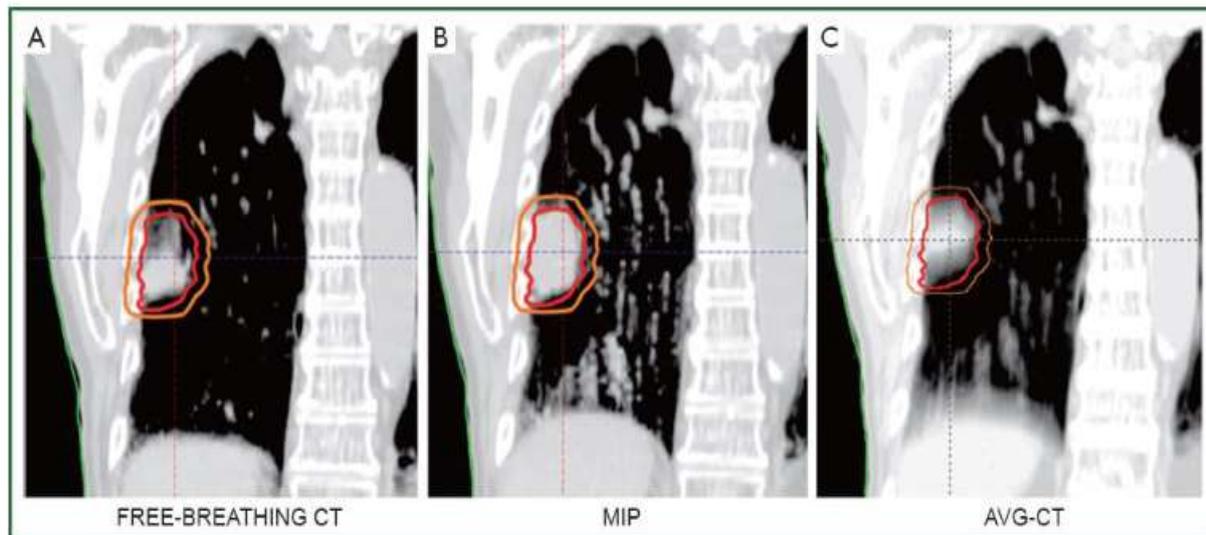


Figure 3.9 : Acquisition CBCT avec les structures GTV, ITV, PTV

Ces images, obtenues par les équipes de l'Institut Paoli Calmette ont été décrites dans la littérature notamment par Glide-Hurst et al.



**Figure 3.10 : Différentes imageries TDM (coupes coronales passant par une tumeur pulmonaire)**

Dans le but d'estimer le mouvement d'une lésion avec des TDM 3D, il est recommandé d'utiliser une reconstruction MIP (typiquement 3 mm tous les 3 mm) par rapport à une reconstruction AVE afin de maximiser l'estimation de l'ITV et ainsi d'assurer l'irradiation du volume lésionnel, au détriment d'une part plus importante du parenchyme sain.

### **3.2. Tomodensitométrie 4D ou TDM corrélée à la respiration**

#### **3.2.1. Principe**

Essentiellement utilisée pour les explorations cardiaques, thoraciques ou abdominales, la TDM 4D consiste à synchroniser l'acquisition des données avec l'acquisition d'un signal représentant le mouvement physiologique de la zone explorée. Dans le cas d'une exploration cardiaque, le signal de synchronisation sera l'électrocardiogramme du patient, donné par un électrocardiographe [Grass 2003]. Pour une exploration thoracique ou abdominale supérieure, le signal utilisé sera le signal respiratoire [Ford 2003, Low 2003, Vedam 2003, Pan 2004, Keall 2004]. Ce dernier peut être acquis à l'aide de différents moyens (Figure 3.11) :

- La hauteur de l'abdomen : La technique consiste à suivre le mouvement d'un objet posé sur l'abdomen du patient, soit mécaniquement, soit par une méthode optique. L'inconvénient de cette technique est que la reproductibilité du signal obtenu est affectée par le positionnement de l'objet et du patient.

- La surface de l'abdomen : Le mouvement de l'abdomen peut aussi être suivi sans objet, par imagerie surfacique.

- Le volume d'air courant : L'utilisation d'un spiromètre permet de suivre l'évolution du volume d'air inspiré et expiré au cours de la respiration [Low 2003]. Le signal obtenu présente une meilleure reproductibilité que celui obtenu par suivi de la hauteur de l'abdomen mais il peut être sujet à une dérive [Lu 2005]. Le couplage de l'information du spiromètre avec celle obtenue par suivi de la hauteur de l'abdomen peut permettre de corriger cet inconvénient.

- Le diamètre de l'abdomen : La variation du diamètre de l'abdomen est obtenue en mesurant à l'aide d'une ceinture abdominale la variation de pression engendrée par la respiration. L'amplitude et la reproductibilité du signal obtenu dépendent fortement du positionnement de la ceinture.

- La température du flux d'air : La variation de température induite par le flux d'air expiré et inspiré est mesurée à l'aide d'un thermocouple placé à l'entrée d'un masque dans lequel le patient respire (non commercialisé). L'utilisation d'un tel système doit cependant tenir compte d'un délai entre le signal mesuré et le mouvement des structures internes.

- L'information dans les données acquises : Le signal peut aussi être extrait en mesurant la variation de l'information au sein des données acquises, représentant directement la variation de position des structures internes [Pan 2004]. C'est par exemple le cas du Deviceless 4D (D4D) de General Electrics. Dans cette approche, un

fil radio opaque est positionné sur l'abdomen du patient et une acquisition, nommée Smart breath, constituée de 2 scouts view orthogonaux d'une quarantaine de secondes détermine la durée moyenne du cycle respiratoire du patient en suivant le mouvement de ce marqueur. Cette étape permet d'ajuster les paramètres d'acquisition (voir paragraphe suivant). L'acquisition 4D est ensuite réalisée et le signal respiratoire du patient est généré pour chaque position de table. Différentes informations dans les images acquises (surface corporelle, surface pulmonaire, densité pulmonaire...) sont utilisées pour générer plusieurs signaux respiratoires correspondants à cette position. Le signal considéré comme le plus pertinent par le logiciel de reconstruction sera utilisé.

L'information utilisée peut être différente pour différentes positions de table.

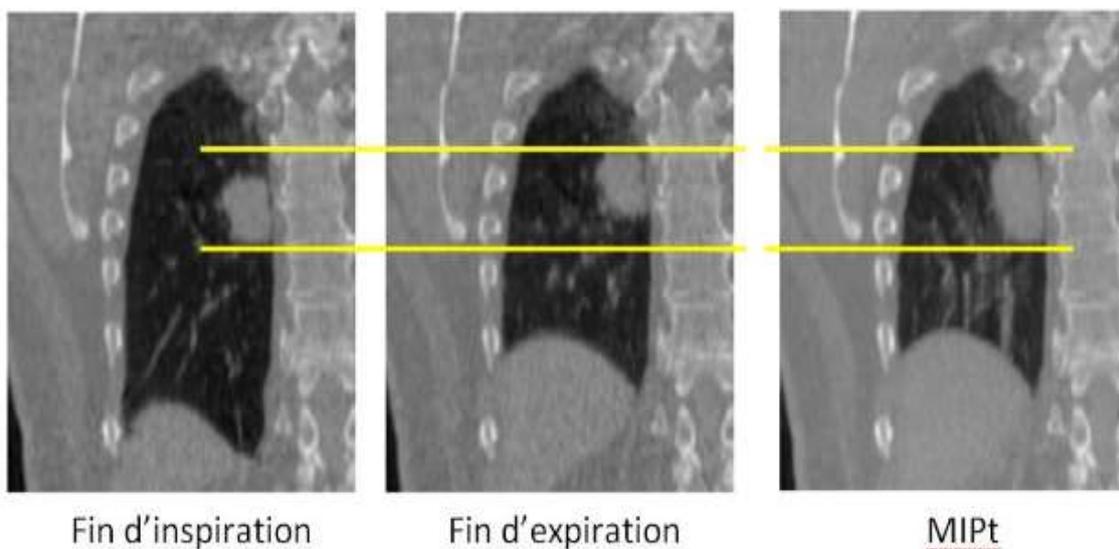
### **3.2.2. Utilisation des données de sortie**

Les TDM 4D génèrent donc généralement une dizaine (typiquement entre 6 et 10) de séries d'images (TDM 3D) réparties sur le cycle respiratoire. Nous prendrons l'exemple d'un tri en phase à 10 séries. Nous obtenons alors les TDM suivants :

- 10 séries d'images allant de la phase 0% (fin d'inspiration par convention) à la phase 90% (90% du cycle respiratoire) (Figure 3.14). La fin d'expiration étant généralement situé autour des phases 50% ou 60%, ces séries seront de meilleure qualité que la série 80% car le mouvement des structures est moins rapide. Cette dernière série (tout comme la phase 20% par exemple) peut être considérée comme une photo où le "bougé" est le plus important.
- Fusion Average (AVet) : Il s'agit de moyennner les images pixel par pixel. La valeur d'un pixel de la série AVE est la simple moyenne (des HU) du même pixel sur les séries sélectionnées. Cette fusion est généralement utilisée

pour le calcul de la distribution de dose (voir chapitre 4). Elle est considérée comme la moins mauvaise représentation statique du thorax en mouvement.

- Fusion Maximum Intensity Projection (MIPT) : Cette fusion consiste à ne conserver pour chaque pixel que la valeur UH maximum observé pour ce pixel sur les séries sélectionnées

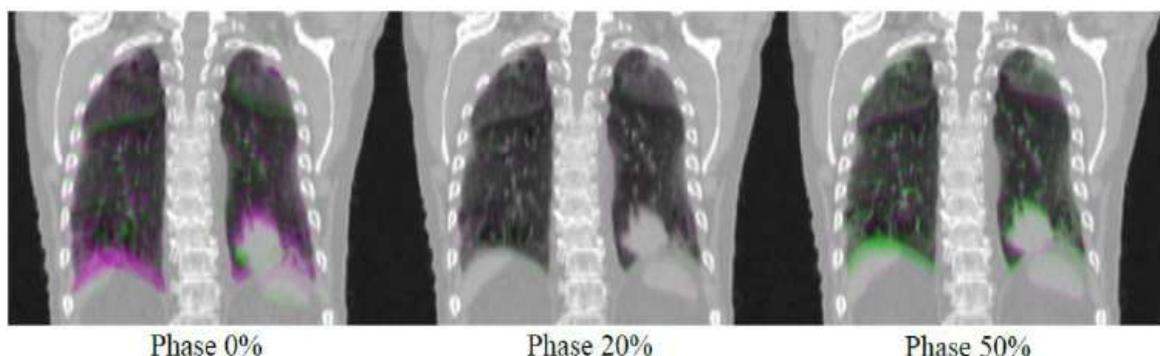


**Figure 3.14 : Illustration des séries de fin d'inspiration, fin d'expiration et MIPT obtenues à partir d'une acquisition TDM4D**

- Fusion MIN : Elle ne conserve que la valeur minimum (peu utilisée) [Liu 2012].
- L'image de mid-ventilation (Mid-V) : Elle correspond à la position moyenne de la tumeur pondérée dans le temps sur le cycle respiratoire. Cette position se situe sur la trajectoire de la tumeur et est généralement plus proche de la fin d'expiration que de la fin d'inspiration étant donné que la respiration passe plus de temps en fin d'expiration qu'en fin d'inspiration. Cette image peut être déterminée à partir de la moyenne des positions de la tumeur (ou d'une structure représentative comme le diaphragme) mesurées dans les

différentes séries de l'acquisition TDM 4D. Les séries doivent être reconstruites selon un tri en phases afin de conserver l'information temporelle. Les positions peuvent être mesurées manuellement ou automatiquement. Il suffit ensuite de déterminer la phase la plus proche de cette position et de paramétrer le logiciel du scanner pour reconstruire la série correspondante. En raison de l'hystérésis du mouvement de la tumeur, l'image Mid-V donne une approximation de la position moyenne réelle avec une précision de l'ordre de 1 mm (1 écart-type) [Wolthaus2006].

- L'image de mid-position (Mid-P) : Elle correspond à la position moyenne temporelle de l'ensemble des structures et permet de lever l'approximation introduite par l'image Mid-V en raison de l'hystérésis du mouvement. Elle ne se situe donc pas forcément sur la trajectoire du mouvement . L'image de mid-position est obtenue en plusieurs étapes à partir de recalages déformables entre les différentes phases de l'acquisition TDM 4D (voir détail en Annexe 1). La Figure 3.15 donne un exemple d'image de mid-position. Le calcul de l'image de mid-position est peu répandu dans les solutions commerciales et nécessite d'avoir recours à des outils développés en recherche



**Figure 3.15 : Exemple d'image de mid-position représentée en superposition de trois phases respiratoires.**

L'image de mid-position apparaît en violet et les différentes phases en vert. Lorsque l'intensité des voxels est la même dans les deux images (mid-position et phase), la couleur est grise. Remarque : dans cet exemple, la position moyenne temporelle est proche de la phase 20%

### **3.2.3. Artefacts de mouvement**

Le non-respect des conditions énoncées au paragraphe précédent engendre la formation d'artéfacts de mouvement dans les images reconstruites. Ils se manifestent par des discontinuités et des déformations [Ayadi 2011] au sein des structures mobiles en raison d'un manque d'information à diverses positions. En TDM 4D, le flou cinétique est un artéfact. Il est dû au fait que, malgré des vitesses de rotation de plus en plus élevées, les structures ont un mouvement résiduel pendant la durée.

D'acquisition des données nécessaires à la reconstruction d'une coupe. Des irrégularités du signal respiratoire conduisent aussi à la formation d'artéfacts de mouvement dans les images 4D. Pour une coupe donnée, un manque d'information peut apparaître pour certaines phases ou amplitudes. Un flou de reconstruction apparaît dès lors, résultant de l'interpolation des données manquantes. De plus, le tri en phases suppose une périodicité régulière du signal respiratoire. Ainsi, les irrégularités de la respiration ont pour conséquence l'attribution d'une même phase respiratoire à des données représentant les structures dans des états anatomiques différents. La Figure 3.16 illustre la formation des artéfacts de mouvement en TDM 4D hélicoïdale associée à un tri en phase. Notons que dans le cas (a), le manque de données dû à une faible fréquence respiratoire peut être en partie compensé par le choix de paramètres d'acquisition respectant largement la condition énoncée au paragraphe 3.2.2, c'est à dire en prenant une "marge" sur le choix de ces paramètres afin d'être plus robuste à l'apparition de périodes respiratoires plus longues. Les

phases respiratoires de fin d'expiration sont généralement moins sujettes aux artéfacts de mouvement car elles correspondent à des positions stables des structures, où la vitesse de déplacement est quasi-nulle.

Différentes méthodes ont été imaginées afin d'améliorer la reconstruction 4D et de limiter l'apparition d'artéfacts de mouvements [Olsen 2008, mais le meilleur moyen reste encore de limiter les irrégularités de la respiration grâce au coaching audio-visuel [Pollock 2015]. Cette méthode consiste à fournir au patient une représentation de son signal respiratoire et à le guider afin qu'il suive un signal stable. Comme illustré sur la Figure 3.19, il a été observé une réduction des irrégularités en amplitude de plus de 50% et une réduction des variations de période respiratoire de plus de 70%

Enfin, L'utilisation d'un scanner avec une importante largeur de collimation peut aussi permettre de réduire le nombre d'artéfacts de mouvement dans les images TDM 4D

### **En pratique :**

1. En présence de mouvements respiratoires, le TDM 4D est recommandé.
2. Les paramètres d'acquisitions doivent être adaptés à la respiration du patient.
3. Une attention particulière doit être apportée à la régularité de la respiration afin de limiter l'apparition d'artefacts de mouvement

## 4. Plan de traitement

### 4.1. Diagramme inspiré de Wolthaus et al.

En 2008, Wolthaus et al. [Wolthaus 2008b] ont proposé, pour chacune des stratégies de gestion du mouvement respiratoire existantes à l'époque, un diagramme comparant les tailles de PTV et la position de leur barycentre relativement au cycle respiratoire. La Figure 4.1 est une mise à jour de ce diagramme.

Elle représente :

- Les techniques de gestion respiratoire commercialisées à ce jour, décrites dans le chapitre 2 (BRIP, gating et Tracking)
- Les méthodes basées sur une imagerie spécifique et un calcul de marge, décrites dans le chapitre 3 (ITV, Mid-P et Mid-V)
- Les 10 positions de la lésion (sphère bleue) obtenues à l'aide d'un TDM 4D (rétrospectivement reconstruit en 10 phases à partir d'un signal régulier de respiration),
- La position de la moyenne géométrique correspondant à la moitié de l'amplitude de la lésion (ligne pointillée rouge)
- La position de la moyenne temporelle correspondant à la moyenne des positions de la lésion pondérée par le temps passé à chaque position (ligne violette).

Pour chaque stratégie, le GTV est donc représenté par une sphère ou une ellipse bleue.

La marge rouge GTV-PTV autour de la lésion bleue est purement illustrative ; sa taille sera discutée dans les parties suivantes. Voir si on cite également techniques actives (gating tracking blocage) versus passive (ITV, midP et midV).

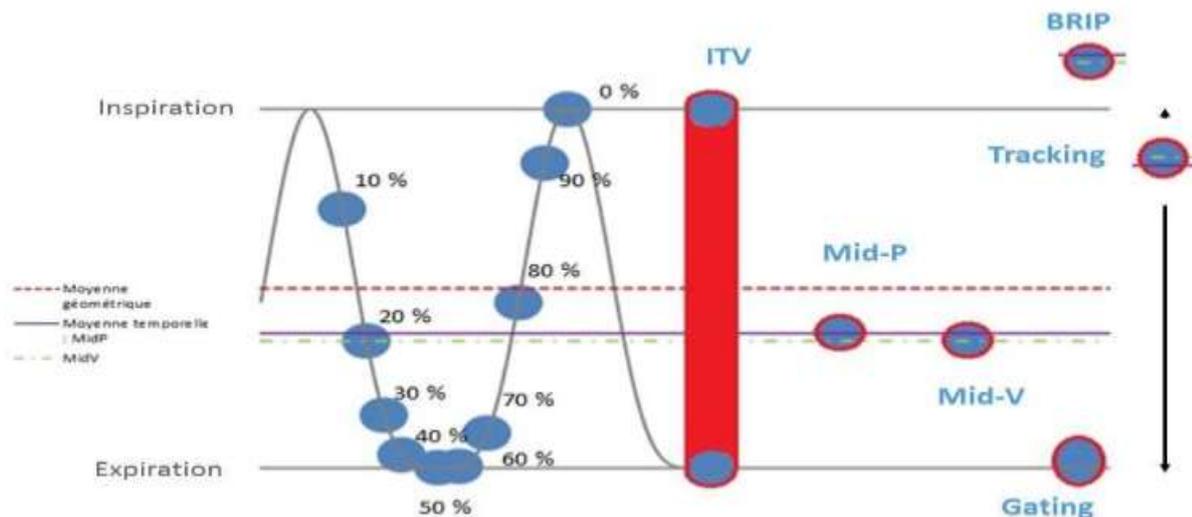


Figure 4.1 : Diagramme représentant les stratégies de gestion respiratoire actuelles

## 4.2. Généralités sur les marges

### ❖ Erreurs et marges de sécurité

La définition de marges de sécurité est la technique la plus couramment utilisée en radiothérapie externe pour garantir la couverture du volume cible en présence des incertitudes qui interviennent au cours du traitement. Ce concept de marges a été défini dans les rapports de l'ICRU 50 puis 62 [ICRU 1993, ICRU 1999].

Nous ne traiterons pas des marges d'envahissement microscopique (GTV-CTV) puisqu'elles ne sont pas liées à la modalité de traitement mais à l'histologie de la maladie [Giraud 2000]. A noter, qu'en stéréotaxie extra-crânienne, il est assez commun de s'affranchir de la marge GTV-CTV en raison de la forte dose à la périphérie de la lésion suffisante pour stériliser la maladie microscopique [Benedict 2010, Jin 2007, Mao 2017]. Ceci semble discutable dans le foie [Uemoto 2018].

Ensuite, d'autres marges sont définies pour passer du CTV au PTV afin de prendre en compte les erreurs géométriques qui peuvent survenir au cours du traitement. Dans le cas de tumeurs thoraciques ou abdominales, le mouvement

tumoral induit par la respiration représente une importante source d'erreur puisqu'il peut dépasser 2 cm d'amplitude [Bissonnette 2009, Guckenberger 2007b, Mageras 2004, Pepin 2010, Seppenwoolde 2002, Sonke 2008]. De ce fait, cette source d'erreur fait souvent l'objet d'une prise en charge particulière.

De manière générale, deux types d'erreurs peuvent être distingués :

- Les erreurs aléatoires qui se manifestent de manière différente à chaque séance. Elles participent au flou de la dose cumulée sur la totalité du traitement (Figure 4.2).
- Les erreurs systématiques introduites lors de la préparation du traitement et qui se manifestent de manière identique à chaque séance. Elles conduisent à un déplacement de la distribution de dose cumulée par rapport à la position du volume cible (Figure 4.2).
- En radiothérapie externe, les différentes sources d'erreurs géométriques peuvent être classées en trois catégories:

Les erreurs sur la définition des volumes cibles : elles correspondent aux variations inter- observateur et intra-observateur de délinéation des volumes cibles.

Ce sont des erreurs purement systématiques, sans composante aléatoire.

Les erreurs de position inter-séances : elles regroupent les variations de la position du volume cible d'une séance à l'autre par rapport à ce qui avait été prévu lors de la planification du traitement (erreurs de repositionnement et mouvement des organes, modification de la respiration). Elles peuvent comporter à la fois une composante systématique et une composante aléatoire.

Les erreurs de position intra-séances : ce sont les variations de la position du volume cible au cours d'une même séance par rapport à la configuration prévue lors

de la planification du traitement. Elles peuvent comporter à la fois une composante systématique et une composante aléatoire.

Le calcul des marges CTV-PTV Van Herk et al. [van Herk 2000] ont formalisé de manière analytique le calcul de marges. À toute marge est associée une probabilité de couverture dosimétrique correcte du volume cible. Autrement dit, pour une marge donnée, on peut prétendre couvrir correctement le volume cible avec une certaine isodose, et ceci avec un niveau de confiance définissable pour une population traitée. Le modèle est présenté sous la forme d'une recette combinant les erreurs systématiques et aléatoires de la façon suivante :

$$M = \alpha\Sigma + \beta\sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2} - \beta\sigma_p$$

Avec :

$\Sigma$  et  $\sigma$  les écart-types des erreurs systématiques et aléatoires. Ils sont obtenus en additionnant quadratiquement les écart-types des différentes erreurs.

$\sigma_p$  : Ce terme correspond à l'écart-type décrivant la largeur de la pénombre, cette dernière étant modélisée par une gaussienne cumulative. Étant donné que la pénombre contribue au flou de la distribution de dose, elle doit être intégrée aux erreurs aléatoires. Sonke et al. ont proposé des valeurs de  $\sigma_p$  pour un faisceau de photons dans l'eau (tissus mous) et le poumon.

$\beta$  : le facteur multiplicatif des erreurs aléatoires. Il détermine le niveau de dose considéré par le mode de prescription, c'est-à-dire l'isodose couvrant correctement le volume cible. Des valeurs de  $\beta$  sont données par van Herk et al. et McKenzie et al

$\alpha$  : Le facteur multiplicatif des erreurs systématiques détermine le niveau de confiance ou la part de la population correctement traitée au niveau de dose de

prescription. Un niveau de confiance de 90% est souvent considéré comme acceptable. Quelques valeurs de  $\alpha$  sont données par [van Herk 2000] et [Yoda 2011].

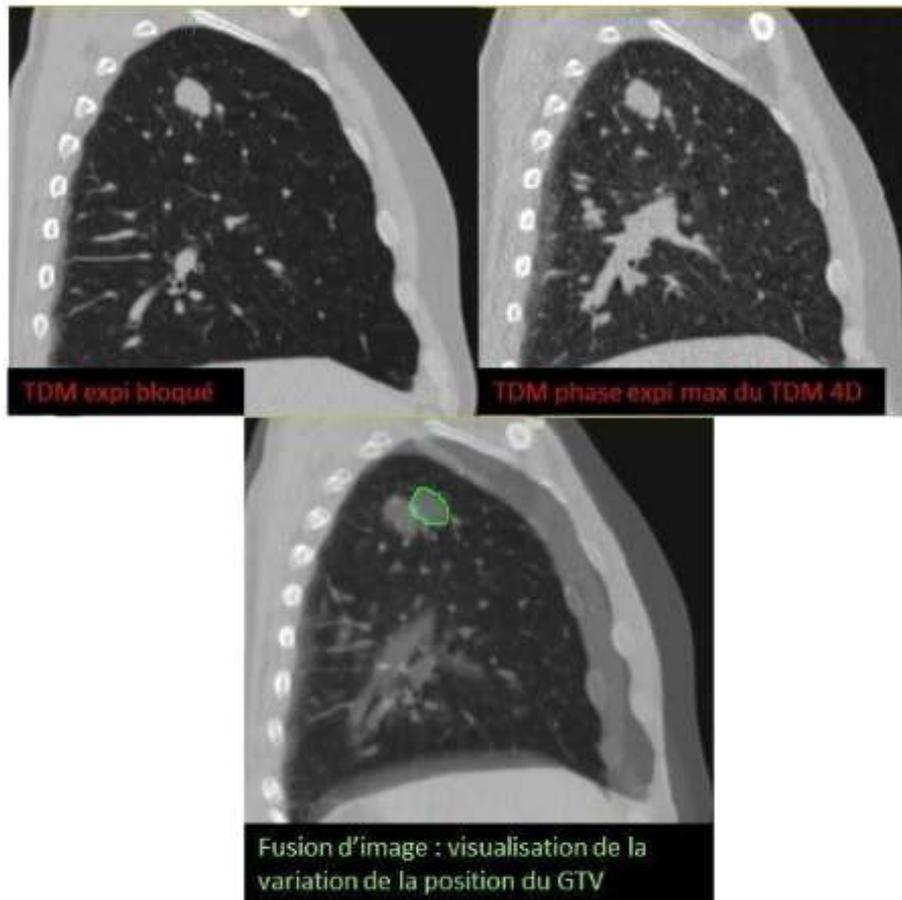
Des hypothèses simplificatrices ont été adoptées par [van Herk 2000] afin d'aboutir à une recette de calcul à la fois simple et valide dans la majorité des cas [van Herk 2003, Witte 2004]. En particulier, la combinaison des différentes erreurs est supposée suivre une distribution de probabilité gaussienne. De plus, le nombre de séances est supposé suffisamment grand, tel que la moyenne des erreurs aléatoires soit nulle, c'est-à-dire que la dose cumulée, floutée par les erreurs aléatoires, soit centrée sur la position moyenne du volume cible. Dans le cas de traitements hypofractionnés, cette hypothèse n'est pas respectée. La méthode consiste alors à introduire une erreur systématique supplémentaire, égale à la somme quadratique des erreurs aléatoires, divisée par la racine carrée du nombre de séances. Cependant, comme relevé par, si les erreurs sont quantifiées à partir de données issues d'un nombre limité de séances, cet effet sera implicitement pris en compte lors du calcul de marges. La recette  $M[mm] = 2.5\Sigma + 0.7\sigma$  est souvent utilisée dans la littérature et correspond à une approximation linéaire de la recette initiale, valide pour  $\sigma < 5$  mm, une pénombre  $\sigma_p$  de 3.2 mm (eau/tissus mous), pour une isodose de prescription de 95% et un niveau de confiance de 90%. Par ailleurs, dans le cas du traitement d'une lésion pulmonaire en conditions stéréotaxiques (isodose de prescription  $< 95\%$ , niveau de confiance de 90%), la recette  $M = 2.5\Sigma + \beta\sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2} - \beta\sigma_p$  est à considérer [Sonke 2009]. D'autres modèles de calcul des marges ont par ailleurs été développés [van Herk 2004] mais de nombreuses équipes utilisent des marges issues de la littérature, sans procéder à un calcul détaillé des marges car cela implique de quantifier les différentes erreurs à prendre en compte.

### **4.3. Caractéristiques des planimétries par stratégie**

#### **4.3.1. Stratégie ITV**

Cette stratégie est dite “maximaliste” car elle considère l’intégralité de la trajectoire de la lésion au cours du cycle respiratoire. Ces détracteurs la critique donc pour la part de tissu pulmonaire sain irradié. Cependant, le gain supposé de l’abandon de l’ITV au profit d’autres méthodes doit être mis en perspectives avec les volumes traités, qui sont importants dans le cas de traitements normo-fractionnés, mais avec généralement de faibles amplitudes de mouvement (faibles différences de volumes entre GTV et ITV) et les traitements hypo fractionnés de faible volume où le volume irradié est très petit comparé au volume sain de l’organe. Cette stratégie de compensation de la respiration est a minima requise dans les traitements stéréotaxiques pulmonaires, en privilégiant des techniques plus complexes telles que la midP ou midV Imagerie pour la délinéation

Nous avons fait le choix de ne pas recommander l'utilisation des TDM 3D en inspiration bloquée et en expiration bloquée comme imagerie pour la délinéation. En effet, il est difficile de demander au patient, sans outils de surveillance respiratoire, de bloquer sa respiration précisément au maximum de l’expiration et de l’inspiration d’une respiration normale. Par retour d’expérience, le patient a tendance à inspirer à un niveau plus élevé que la normale, induisant donc un remplissage pulmonaire plus important et une position de tumeur n’existait pas en respiration libre. De même, l’expiration bloquée n’est pas un état naturel et confortable pour le patient. Il arrive donc que le patient réalise un blocage plutôt en inspiration qu’en expiration (Figure 4.3).



**Figure 4.3 : Incertitude de positionnement de la cible lors d'un TDM3D en expiration bloquée**

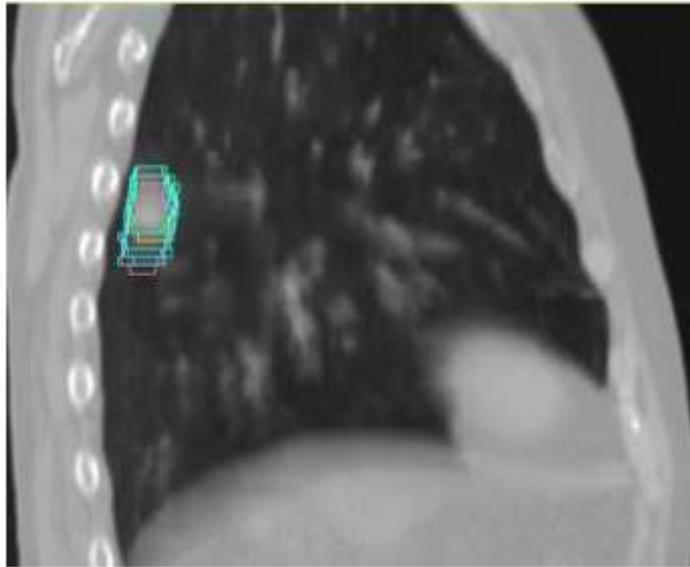
Le choix de l'imagerie nécessaire à la délimitation de la lésion doit tenir compte de différents paramètres tels que :

L'organisation médicale :

Le radiothérapeute réalise ses contours sur les 6 à 10 sets d'images du TDM 4D afin d'avoir l'information la plus précise sur le mouvement de la lésion. C'est la méthode optimale.

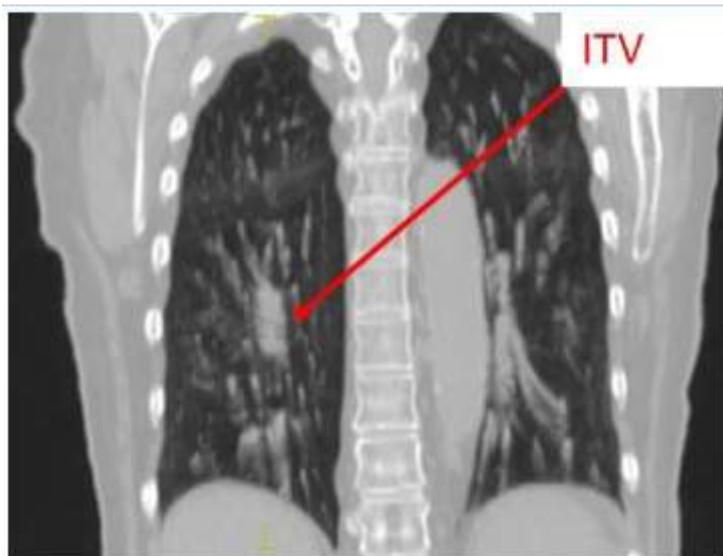
L'ITV est alors défini comme l'union des GTV , et peut être obtenu par plusieurs séries d'images d'une même modalité (par exemple acquisitions TDM lentes et/ou multiples) ou par une acquisition TDM 4D, en considérant les GTV de 6 à 10 phases

du cycle respiratoire (figure 4.4),mais également à partir de plusieurs modalités d'imagerie (par exemple TEP-TDM 4D ou IRM 4D



**Figure 4.4 : Dix GTV tracés par le radiothérapeute sur les 10 phases du TDM4D, reportés sur le TDM moyenné de planification**

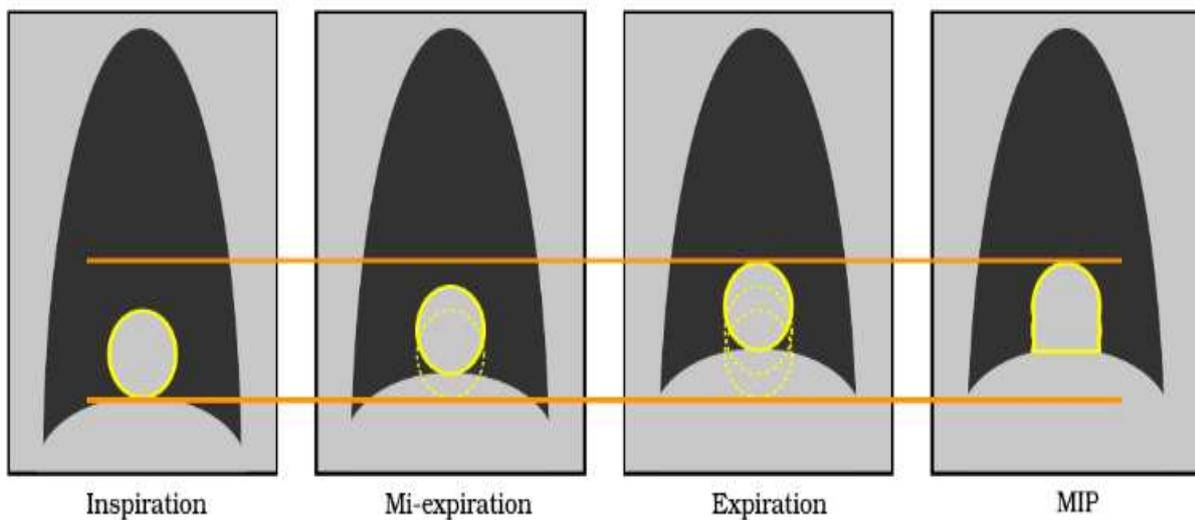
Une approche similaire (et plus rapide) consiste à délinéer la cible sur la fusion MIPT pour ensuite corriger le contour en utilisant la visualisation dynamique des différentes phases (Figures 4.5).



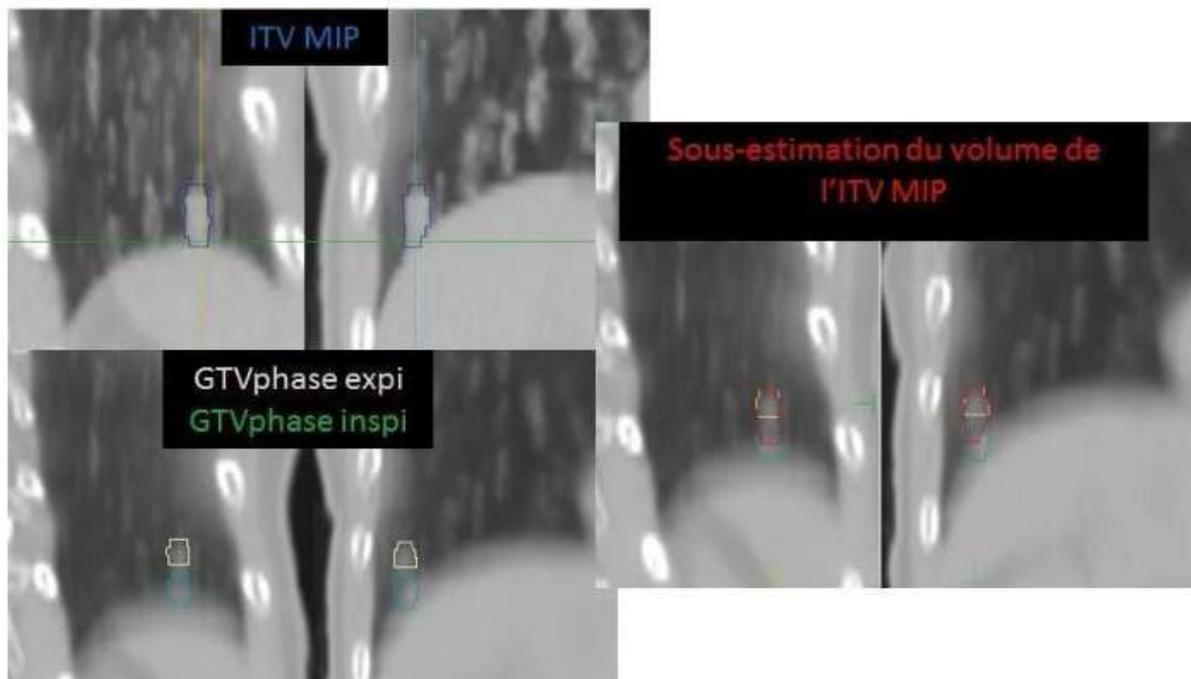
**Figure 4.5 : Image MIPT (Maximum Intensity Projection) avec son ITV**

La localisation de la tumeur dans le poumon : est-elle à proximité du diaphragme?

Si oui, il convient de tracer le GTV préférentiellement sur toutes les phases ou les phases extrêmes du TDM4D afin de s'affranchir du phénomène de sous-estimation volumique de la MIPt Si ces structures sont situées à une distance inférieure à l'amplitude du mouvement de l'objet, ce n'est pas l'excursion de cet objet qui va ressortir mais celle des structures voisines (Figures 4.6 et 4.7).



**Figure 4.6 : Problème de l'utilisation de l'image MIPt en présence d'un objet mobile à proximité de densités similaires. La tumeur est contourée sur différentes phases et son excursion mise en évidence par l'image MIPt est sous-estimée**



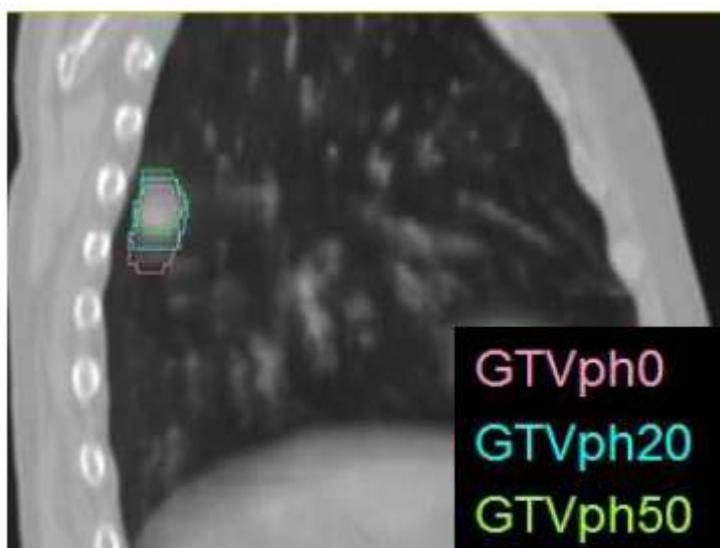
**µFigure 4.7 : Limites de l'utilisation de la MIPt dans les lésions des lobes inférieurs : le volume de la lésion contourée sur la MIPt (volume rouge à gauche) est sous-estimé par rapport à l'union des volumes de la lésion contourée sur les phases extrêmes**

la trajectoire de la cible : la cible a-t-elle une trajectoire rectiligne dans le sens supéro inférieure ? Si oui, il est alors possible de ne réaliser les contours que sur les phases extrêmes du TDM4D. Dans le cas où la lésion est petite et a une grande amplitude de mouvement, les volumes GTVinspi max et GTVexpimax peuvent ne pas se recouper ; il est donc préférable d'ajouter une phase intermédiaire du TDM4D afin de générer l'ITV (figure4.8).

la disponibilité d'un logiciel de propagation de contours Certains scanners disposent d'un logiciel de propagation automatique de contours à partir d'examen TDM 4D. Un seul contour du GTV réalisé sur un TDM 3D d'une phase respiratoire (de préférence la phase d'expiration maximale – généralement moins artéfactée) suffit à définir l'ITV.

De nombreux logiciels commerciaux (tels que Mirada, MIM, Raysearch...) utilisant des outils de recalage déformable proposent également cette option de propagation du GTV à partir d'un TDM 4D.

Bien entendu, il revient au radiothérapeute de vérifier et corriger si besoin l'ITV avant la réalisation de la planimétrie. Cette méthode induit un gain de temps significatif comparativement à un contournage manuel sur les 10 TDM 3D (2,4 fois moins de temps selon



**Figure 4.8 : 3 GTV tracés par le radiothérapeute sur les phases extrêmes (0% – inspiration maximale et 50%– expiration maximale) et intermédiaire (20%) du TDM4D, reportés sur le TDM moyenné de planification**

### ❖ Imagerie pour la planification

Les dernières recommandations internationales ne mentionnent pas la nature de l'image de planification en stratégie ITV.

Le TDM moyenné, issu du TDM 4D, est classiquement utilisé comme image de référence pour la planification car, d'une part, le "flou cinétique" sera reproduit de la même façon lors du traitement, et d'autre part, cette image sera fusionnée avec une image de repositionnement également "floue", le Cone Beam CT 3D . Par ailleurs, d'un

point de vue dosimétrique, il est préférable de calculer une distribution de dose sur l'image moyennée car elle se rapproche le plus d'un calcul de distribution de dose pondéré par le temps Marges.

### ❖ **Poumon normo fractionné :**

Les marges doivent être calculées, comme explicité dans la partie « généralités sur les marges », en combinant les différentes incertitudes systématiques et aléatoires évaluées spécifiquement avec le matériel et les pratiques (par exemple l'utilisation d'une imagerie PET pour la délinéation des volumes ganglionnaires ou la réalisation d'une imagerie de repositionnement CBCT quotidienne, etc...) du centre. Le mouvement respiratoire en tant que tel peut être exclu du calcul de marge, étant donné qu'il est déjà explicitement contenu dans l'ITV.

### ❖ **Poumon SBRT :**

Le RTOG 1021 datant de 2013 proposaient des marges GTV-PTV de 10 mm dans le sens supéro inférieur et de 5 mm dans les autres directions [Timmerman 013]. Récemment, Guckenberger et al ont reporté les marges utilisées pour ce type de traitement dans 8 centres européens. Elles étaient de 0 mm du GTV (ou ITV) au CTV et entre 3 à 7 mm (avec une médiane de 5mm) du GTV au PTV

### ❖ **Foie SBRT :**

Riou et al. 2017 ont rapporté les marges les plus communément utilisées dans les traitements des métastases hépatiques (toute stratégie de gestion respiratoire confondue) : elles étaient de 10mm dans le sens supéro inférieur et de 5mm dans les autres directions

En SBRT, l'imagerie vérifiant le repositionnement du patient est bien entendu indispensable : les erreurs systématiques inter-fraction sont donc minimales (voir Chapitre 6).

### **4.3.2. Stratégies Mid-P et Mid-V**

Il a été montré que l'ITV tel que décrit précédemment surestime l'influence du mouvement respiratoire sur la dose délivrée au volume cible. Comme le mouvement respiratoire a pour effet de flouter la dose reçue par le volume cible, une méthode consiste à le considérer comme une erreur aléatoire et à l'intégrer de manière quadratique parmi les autres erreurs dans le calcul des marges [van Herk 2003].

#### **❖ Imagerie pour la délinéation**

L'image Mid-P ou Mid-V telle que décrite au paragraphe 3.2.4 est utilisée pour la délinéation du volume cible. C'est autour de cette position que les marges de sécurité autour du CTV sont définies.

#### **❖ Images pour la planification**

Les images mid-position ou mid-ventilation peuvent être directement utilisées pour la planification. Cela suppose cependant l'utilisation d'un CBCT 4D pour le repositionnement (voir Chapitre 5) en vue de recalibrer les positions moyennes du volume cible.

L'utilisation du TDM moyenné est également envisageable en combinaison du CBCT 3D afin de recalibrer les « flous » présents sur les deux images (cf paragraphe précédent).

#### **❖ Marges**

L'intégration du mouvement respiratoire dans le calcul de marges peut être réalisée de la façon suivante :

$$M = \alpha \Sigma + \beta \sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2 + \sigma_m^2} - \beta \sigma_p$$

avec  $\sigma_m$  l'écart-type des positions du volume cible au cours de la respiration ( $\sigma_m \approx A/3$  avec  $A$  l'amplitude pic-à-pic du mouvement respiratoire de la cible [van Herk 2003]).  $\sigma_m$  (ou  $A$ ) est habituellement déterminé à partir d'un TDM 4D. Il convient donc de prendre en compte la variabilité de l'amplitude du mouvement dans le calcul. De plus, l'asymétrie du mouvement (temps plus long passé en fin d'expiration qu'en fin d'inspiration) peut nécessiter un calcul différent du côté de l'inspiration et du côté de l'expiration. Dans le cas de l'utilisation de l'image Mid-P, les incertitudes associées aux recalages déformables doivent être prises en compte dans le calcul, et dans le cas de l'utilisation de l'image Mid-V, l'erreur liée à l'hystérésis du mouvement de la tumeur doit être prise en compte. En combinant ainsi les différentes erreurs aléatoires, les marges de sécurité peuvent être réduites par rapport à une stratégie ITV et le sont d'autant plus que la pénombre de la dose est large (comme dans les poumons) et que l'amplitude du mouvement est grande.

Par exemple, pour un mouvement tumoral de 15 mm dans la direction tête-pieds, une marge de 14,9 mm permet de prendre en compte le mouvement respiratoire ainsi que différentes erreurs (à adapter en fonction des pratiques du centre) alors que cette marge est de 20,2 mm pour une stratégie ITV Cette approche a d'ailleurs été validée cliniquement pour le traitement IMRT/VMAT de tumeurs pulmonaires en conditions stéréotaxiques extra-crâniennes . Elle a également été adaptée à la tomothérapie et appliquée au traitement normo-fractionné de cancers bronchiques localement avancés.

Néanmoins, la recette de calcul de marges étant basée sur différentes hypothèses simplificatrices, les stratégies Mid-P/Mid-V doivent être appliquées de manière rationnelle. En effet, Wanet et al. ont observé des sous-dosages avec la

stratégie Mid-P pour de petites tumeurs associées à un mouvement de grande amplitude et recommandaient, dans ces cas là, de conserver la stratégie ITV

#### **4.3.3. Stratégie Gating**

##### **❖ Images pour la délinéation**

Les traitements en Gating utilisent une méthodologie très proche des méthodologies ITV (à partir du TDM4D) à la différence près que seules sont utilisées les phases du TDM4D correspondant à la partie du cycle respiratoire durant lesquelles le patient sera traité.

Un des auteurs de ce rapport propose la méthode suivante. Pour des SBRT pulmonaires et hépatiques pour lesquelles la cible bouge beaucoup les patients sont traités en gating en utilisant une fenêtre en mode « phase » permettant de ne traiter le patient qu'entre les phases 33% et 66% (fin d'expiration).

Le TDM4D est configuré pour générer des examens à 6 phases (par défaut c'est 10) : 0%, 16%, 33%, 50%, 66% et 83%.

Seules les séries 33%, 50% et 66% sont utilisées. Une fusion de type AVE (image moyenne) est réalisée pour ces 3 séries (notée AVE3). Il faudrait propager les OARs sur les 3 séries de phases soit manuellement soit à l'aide d'une déformation élastique. En pratique seul le GTV est délinéé sur ces 3 séries et l'union de ces 3 GTV est réalisé pour créer un ITV.

Une marge de 5 mm est ajoutée pour créer le PTV. Ce PTV est copié sur l'image AVE3 pour le calcul. Les OARs sont quant à eux délinéés soit sur l'image AVE3 directement, soit (si ce n'est pas possible) sur la série en phase 50% (qui est souvent la moins artéfactée) et copiés ensuite sur l'AVE3. Le lecteur attentif aura remarqué que la fenêtre de tir (33–66%) est plus petite que ce que la fusion des 3 séries d'images représente. En effet la série 33% par exemple correspond en théorie à l'état du patient

entre 25% et 41%. Ainsi la fusion 33%+50%+66% correspond à une fenêtre de 25% à 74%.

Traiter le patient avec la fenêtre 33%-66% ajoute une sécurité puisque la planification est alors réalisée sur un ITV plus grand que l'ITV théorique.

#### ❖ Images pour la planification

Comme pour la stratégie ITV l'image fusion AVE3 (voir section précédente) des phases de la fenêtre de tir est utilisée.

#### ❖ Marges

Comme dit précédemment l'ITV est la somme des GTV délinés sur les séries correspondant à la fenêtre de tir choisie. Le PTV est égal à  $ITV + 5 \text{ mm}$ . Nous recommandons cette marge basée sur notre expérience et la littérature et évitons de descendre en dessous de cette valeur compte tenu des incertitudes géométriques importantes dans cette région. Cependant dans la littérature une marge de 3 mm est parfois utilisée [Hof 2009]. En particulier il faut noter que toute cette méthodologie suppose que la respiration du patient est constante et reproductible, ce qui est une hypothèse assez fausse

#### 4.3.4. Stratégie BRIP

#### ❖ Images pour la délinéation et pour la planification

Plusieurs TDM 3D hélicoïdaux rapides et consécutifs sont recommandés car cela permet d'évaluer les incertitudes intra fraction. Le temps d'acquisition d'un TDM doit être inférieure ou égal à la durée d'apnée fixée et adaptée au patient lors de l'entraînement (en général <ou égal à 20s). Un seul TDM 3D est utilisé pour la planification.

## ❖ Marges

Malgré l'immobilisation respiratoire passive ou active du patient, une marge interne ajoutée au GTV est nécessaire afin de prendre en compte le mouvement résiduel de la lésion pendant un BR et surtout la reproductibilité intra et inter fraction du BR. En effet, les variations de respiration et de volume pulmonaire au cours du traitement ont un impact sur la position de la lésion [Brock 2011]. La marge GTV-PTV doit être calculée selon la méthode VH (cf. partie 5.2). L'évaluation des écarts en position sur la tumeur (+/- ganglion) est obtenue grâce au recalage rigide entre les TDM 3D consécutifs.

Il est à noter qu'il peut exister une différence notable selon que le recalage soit fait plutôt sur la tumeur ou sur la zone médiastinale (ganglions et/ou carène).

Les tableaux 4.1 et 4.2 ci-dessous résumant toutes les marges quantifiées dans la littérature.

Poumon				
Auteurs	Maladie/Technique de blocage/modalité de traitement	Incertitude Intra fraction	Incertitude Inter fraction	Marge GTV (ou CTV) - PTV
[Sarrut 2005]	BRIP-ABC, RTE normo fractionnée, CBNPC	NA car 3 TDM en BRIP acquis à différentes sessions	mouvement 3D résiduel du GTV varie entre 0.9mm et 5.9mm (estimation par recalage déformable)	Non renseignée
[Wong 2010]	BRIP-ABC, RTE normo fractionnée, CBNPC	< ou égale à 3mm		Marges calculées pour le groupe de patients : 3,8 mm en droite-gauche; 4,6 mm en antero-postérieur et 4.8 mm en supéro-inférieur
[Brock 2011]	BRIP-ABC, RTE normo fractionnée, CBNPC	moy<2mm (SD <2mm) dans toutes les directions	Moy: 4,5mm en SI, 3,5mm en DG, 3,4 mm en AP Max observé sur 18 patients: 25 mm en SI, 9,7 en DG et 11,7 en AP	17,5mm en SI 11,5 en AP et DG (en utilisant la formule de Van Herk)
[Josipovic 2016, Josipovic 2019b]	CBNPC, BRIP volontaire (RPM), RTE normo fractionnée	Incertitude intra fraction moyenne de la position de la tumeur en 3D: 1,7mm (1,4mm)	NA car CBCT quotidien	Incertitude Inter fraction moyenne de la position de la tumeur en 3D: 4,8mm (2,8mm)

[Josipovic 2019]	CBNPC, BRIP volontaire (RPM), RTE normo fractionnée	Importante reproductibilité entre les TDM3D consécutifs écart maximal médian pour la lésion et les ganglions 1.3mm	NA car CBCT quotidien	4.1-5.6mm pour la tumeur ou les ganglions seuls 8.0-11.5mm pour la tumeur et ganglions avec un recalage CBCT sur la tumeur 7.4-10.8mm pour la tumeur et ganglions avec un recalage CBCT sur les ganglions
[Jaccard 2019]	CBNPC, BRIP volontaire suivi en temps réel avec Calypso Stéréotaxie extra crânienne		NA car CBCT quotidien et vérification avec Calypso	5mm

Tableau 4.1 : Récapitulatif des différentes incertitudes et marges quantifiées dans la littérature.

Foie				
Auteurs	Maladie/Technique de blocage/ modalité de traitement	Incertitude Intra fraction	Incertitude Inter fraction	Marge GTV (ou CTV) - PTV
[Lu 2018]	Tumeur hépatique, BRIP -ABC Stéréotaxie extra crânienne	Erreurs systematiques/aleatoires 0.75/0.39 mm en DG, 1.36/0.97 mm en AP, 1.55/1.41 mm en SI. Substantial intra-fraction motions (>3 mm) were observed in 26.3% of liver	NA car CBCT quotidien	

Tableau 4.2 : Récapitulatif des différentes incertitudes et marges quantifiées dans la littérature.

#### 4.3.5. Stratégie Tracking (Cyberknife)

##### ❖ Images pour la délinéation

Afin d'obtenir des DRR de qualité, Accuray recommandait initialement de réaliser :

- un TDM en apnée expiratoire pour les traitements en mode Synchrony (ou tracking 2-Vues)

- un TDM en apnée inspiratoire et un TDM en apnée expiratoire pour tout traitement en tracking 1–Vue et en 0–Vue ou spine tracking.

Or les apnées volontaires de patient sont généralement non satisfaisantes car il est difficile de réaliser des apnées avec des volumes pulmonaires proches du volume courant (c'est-à-dire mobilisés en respiration libre). Il est donc désormais recommandé de réaliser un TDM4D avec une reconstruction a posteriori des TDM de fin d'expiration et de fin d'inspiration.

En cas de tracking 2–Vues, le radiothérapeute contour uniquement sur le TDM de fin d'expiration (figure 4.9) ; en cas de tracking 1–Vue et 0–Vue, le radiothérapeute contoure sur les 2 TDM car ces modes nécessitent la génération d'un ITV (figure 4.10).

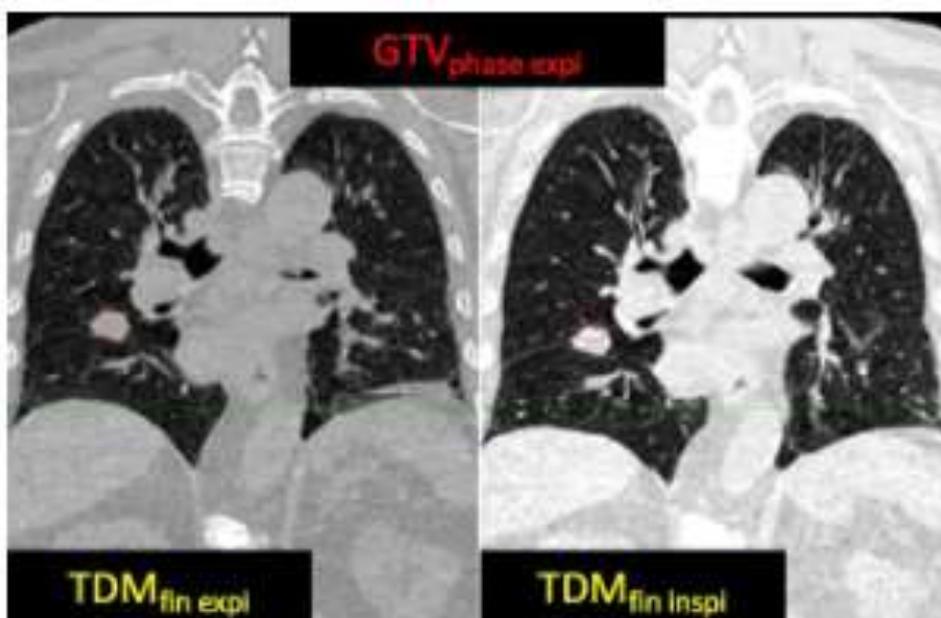
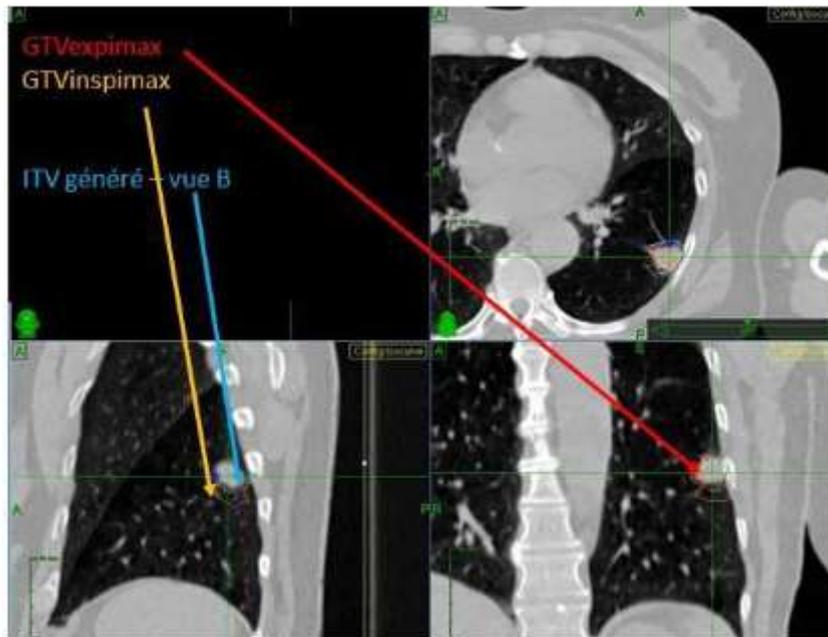


Figure 4.9 : Tracking 2–Vue, à gauche GTV délinéé sur le TDM de fin d'expiration ; à droite, à titre indicatif, position de la cible sur le TDM de fin d'inspiration



**Figure 4.10 : Tracking 1–Vue B : ITV représenté sur le TDM de planification en expiration maximale du TDM4D**

L'ITV est partiel pour le mode 1–Vue : l'expansion de la cible est générée dans la direction non visible par l'imageur 2DkV. En revanche, l'ITV est total pour le mode 0–Vue : le recalage des images reposant sur les structures osseuses fixes (vertèbres), l'union des GTV en expiration et inspiration est indispensable (figure 4.11). Nous rappelons que ce mode est à proscrire pour les lésions hépatiques, pulmonaires mobiles et proches de la plèvre (effet de glissement) en raison des risques élevés de sous dosages de la cible liés au baseline shift.

Bien entendu, lorsque des fiduciaires sont implantés dans la tumeur (foie et poumon), seul le mode Synchrony est valable et donc l'image de délinéation est le TDM de fin d'expiration.

Pour les localisations hépatiques, un PET–TDM de fin d'expiration (issu du PET–TDM4D) est même l'idéal pour bénéficier de l'information fonctionnelle de la tumeur.

❖ Images pour la planification

La planification sur Multiplan/Précision n'est malheureusement pas réaliste car elle repose sur une image de fin d'expiration. Comme nous l'avons souligné précédemment, ce choix repose sur le fait que la phase de fin d'expiration est la plus reproductible et la plus fréquemment réalisée dans le cycle respiratoire. Mais cela implique qu'aucun artefact de mouvement ne soit présent dans l'image de référence (donc une bonne qualité de DRR), une sur-estimation de la densité pulmonaire et un calcul erroné de la dose moyenne pulmonaire (plus défavorable). Les déformations de la tumeur et des autres structures mobiles ne sont donc pas prises en compte dans la planimétrie dite « statique ». Si nous considérons par exemple une lésion pulmonaire très mobile dans l'axe supéro-inférieur du patient, traitée en 2-Vue, la dose prévisionnelle moyenne et maximale aux OARs fixes (moelle, gros vaisseaux) est erronée. En effet, le robot suit le déplacement de la lésion sur sa trajectoire, et délivre une dose sur la portion des OARs fixes en regard de sa trajectoire (figure 4.12).

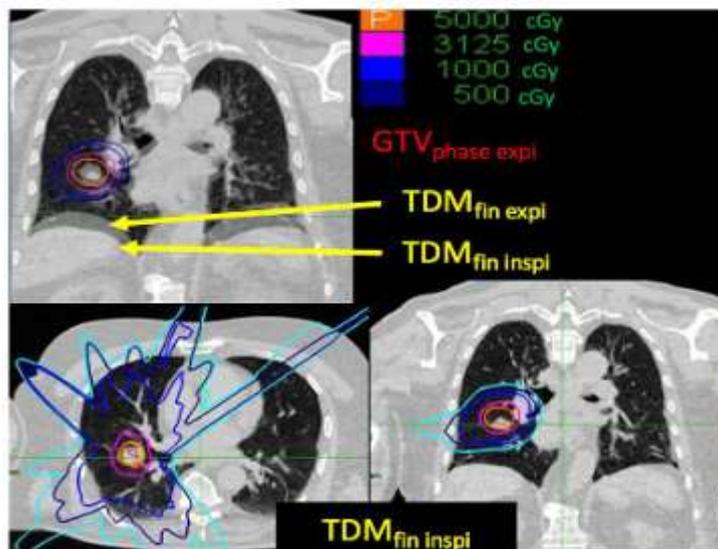


Figure 4.12 : Distribution de dose d'une planimétrie en mode Tracking 2-Vue. En haut, distribution de dose avec les deux TDM de fin d'inspiration et de fin d'expiration en superposition). En bas, distribution de dose (non ajustée au mouvement de la cible) reportée sur le TDM de fin d'inspiration

❖ Marges

Elles doivent compenser :

- l'erreur de ciblage du Cyberknife (estimée à partir des CQ quotidiens et mensuels voir Chapitre 6),
- l'erreur de corrélation (la non corrélation entre les marqueurs externes et le déplacement de la lésion en interne)
- l'erreur de prédiction (liée à la latence du système)
- l'erreur de segmentation de la lésion (différente selon le mode avec fiduciaire ou sans –LOT)
- et l'erreur de déformation de la lésion (pour le mode LOT, sans fiduciaires) [Yang 2017].

Une grande variabilité de marges est constatée parmi les utilisateurs de Cyberknife (entre 2 et 8mm). A partir l'analyse des logfiles, plusieurs études ont essayé de rationaliser ces marges GTV/ITV-PTV selon le mode de tracking utilisé. Elles sont rapportées dans les tableaux 4.3, 4.4 et 4.5 (lésions pulmonaires uniquement).

Auteurs	Tracking 2-Vue	Marge GTV-PTV
[Yang 2017]	Pas de fiduciaires	Marge de 4mm assure 95% de couverture au PTV dans la direction SI et 100% dans les autres directions
[Floriano 2014]	Fiduciaires, analyse « patient specific », « Global uncertainty approach »	5mm de marge
[Pepin 2011]	Fiduciaires	Marge totale estimée pour 95% des positions trackées de la lésion : 6,4mm en S, 6,9mm en I, 3,5mm en D, 3,4mm en G, 3,9mm en A, 4,6mm en P

Tableau 4.3 : Marges quantifiées dans la littérature pour le Tracking 2-Vues.

Auteurs	Marge ITV-PTV en Tracking ou 1-Vue
[Bresolin 2019]	« population based margin » : 5mm pour les lésions du lobe supérieur et 6mm pour les lésions du lobe inférieur (assurant une couverture du PTV d'au moins 97%)
[Descovich 2015]	Marge uniforme de 4,5mm nécessaire afin de garantir 95% de couverture de la cible pour 95% des séances.

Tableau 4.4 : Marges quantifiées dans la littérature pour le Tracking 1-Vue.

#### 4.4. Problématiques dosimétriques liées à l'organe cible

Quelle que soit la stratégie de gestion de la respiration adoptée, il n'existe pas de consensus international préconisant un mode de délivrance particulier pour les traitements des tumeurs mobiles. Connaissant les performances de l'algorithme de calcul de dose du TPS et celles du Linac (CQ mécaniques, MLC, VMAT, etc) du service de radiothérapie, le choix du mode de délivrance doit avant tout prendre en considération :

- la complexité de forme de la lésion,
- sa situation « géographique » (proche ou non d'OARs)
- l'amplitude de son déplacement
- les caractéristiques tissulaires environnant celle-ci (densité pulmonaire, fiduciaires métalliques...)
- et les images utilisées pour la planification et le repositionnement du patient.

Les paramètres de planification doivent donc être ajustés en fonction des critères cités ci-dessus. Nous aborderons les principales difficultés et solutions mises en œuvre pour une planimétrie de lésions mobiles de qualité.

#### **4.4.1. Densité et mode de prescription**

##### **❖ Gestion des densités**

La planification sur localisation pulmonaire pose de réels problèmes pour les algorithmes de calculs de dose des TPS. En effet, les faibles densités qui composent et/ou entourent la cible seront gérés différemment selon les algorithmes. Selon les dernières recommandations [De Ruyscher 2017, ICRU 2017, Dedieu 2019], les algorithmes de type A sont à proscrire et les algorithmes de type B voire C qui modélisent correctement le transport latéral des électrons dans les zones de faible densité, doivent être utilisés. Les différences entre calculs et mesures au centre et à la marge d'un volume de faible densité peuvent être élevées d'autant plus que la cible est mobile mais reste très variables en fonction de la localisation, de la taille de la cible, de l'énergie et du mode de délivrance utilisés.

Dans le cas des traitements en respiration libre et en stratégie ITV, le calcul de dose est généralement effectué sur un TDM moyenné. Ce dernier donne une information spatiale et temporelle sur le déplacement de la cible : il représente un flou respiratoire sur la trajectoire de la lésion se traduisant par des nombres HU moyennés (figures 4.13 et 4.14). Certaines zones dans l'ITV sont donc moins denses car la présence de la lésion y est temporellement faible (typiquement les phases d'inspiration)

La distribution de densité présentée par le TDM ne peut refléter précisément la variation de densité telle qu'elle se présente en mouvement lors du traitement. Malgré les divers systèmes d'immobilisation de la cible utilisables (contrôle ou blocage), un mouvement peut subsister. Une marge doit donc être ajoutée à l'ITV dans tous les cas et former le PTV. Dans le cas du poumon cette marge est composée de tissus pulmonaires de faible voire très faible densité. Due au mouvement résiduel de la cible

et du patient, le GTV peut se retrouver temporairement dans cette marge qui prend alors une densité plus élevée.

#### ❖ Planimétrie 3DCRT

Dans le cas d'une lésion mobile, il convient de positionner l'isocentre (point ICRU ou point de prescription) dans la région de l'ITV ayant la plus forte probabilité de présence de la lésion, c'est-à-dire la région comportant la densité HU la plus importante). En effet, dans cette situation précise, prescrire au barycentre de l'ITV pourrait correspondre à un voxel de densité plus faible ; cela aurait donc pour conséquence un calcul du nombre d'UMs plus important.

La prescription de dose est généralement faite sur le volume PTV bien que Lacornerie et al. ont montré qu'une prescription sur GTV offrait une meilleure reproductibilité et permettait de comparer différents schémas de dose et traitement de manière plus juste.

En calcul direct (3D conformationnel) avec une prescription à l'isocentre, supposé situé dans une zone dense, le logiciel de calcul n'arrivera pas à couvrir de façon satisfaisante la marge entre ITV et PTV. Le sous dosage autour de l'ITV sera fonction de l'algorithme utilisé. Afin de respecter la dose de couverture du volume PTV, le traitement sera prescrit au point ICRU sur un pourcentage inférieur à 100% (une isodose plus basse) ce qui aura pour effet d'augmenter l'hétérogénéité de dose dans l'ITV ainsi qu'aux OAR environnants.

Du fait de l'utilisation d'algorithme de type B ou C et en raison du manque d'équilibre électronique latéral, il est souvent difficile de couvrir le PTV à 95%. Il est possible d'augmenter la fluence (les UM) afin d'obtenir une isodose de couverture satisfaisante (ce qui revient à prescrire sur une isodose de plus faible valeur) ou d'ouvrir le champ de traitement (ajouter une marge de conformation autour du PTV).

Certaines équipes préconisent de prescrire sur une dose médiane au GTV. D'autres équipes ont fait le choix de modifier artificiellement la densité électronique dans la marge autour du PTV (au risque de délivrer moins d'UM). Planimétrie avec modulation d'intensité En planification inverse, l'algorithme d'optimisation augmente la fluence dans les zones de faibles densités, correspondant à la marge ITV-PTV de façon à assurer la couverture du PTV. Mais lorsque le GTV de densité électronique supérieure se déplace dans cette zone, il recevra une fluence plus élevée que nécessaire et sera alors sur dosé.

La planification d'une lésion pulmonaire mobile pose donc un problème de qualité du plan en termes de couverture et de conformité ainsi que de précision (adéquation calcul/mesure) du traitement délivré sur le patient. Plusieurs équipes ont tenté de minimiser ces écarts en modifiant les densités de la cible.

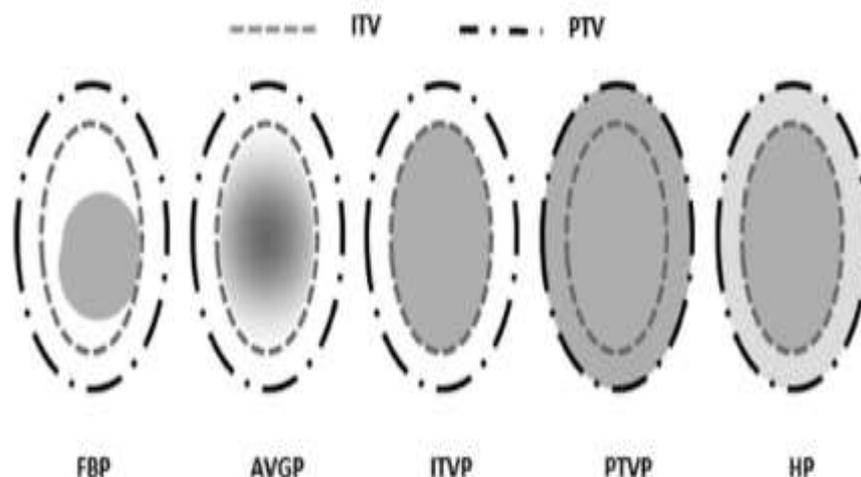
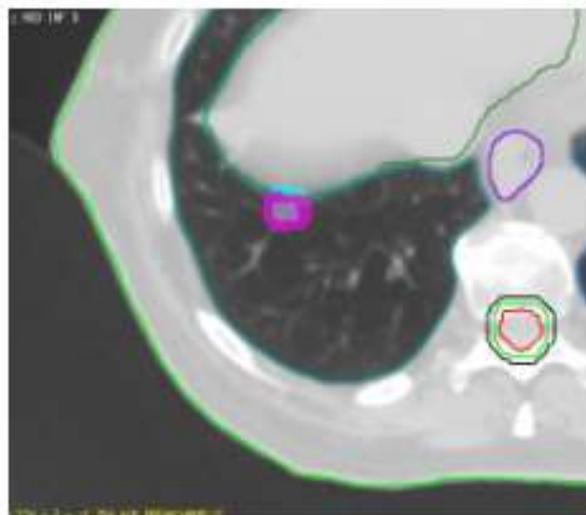


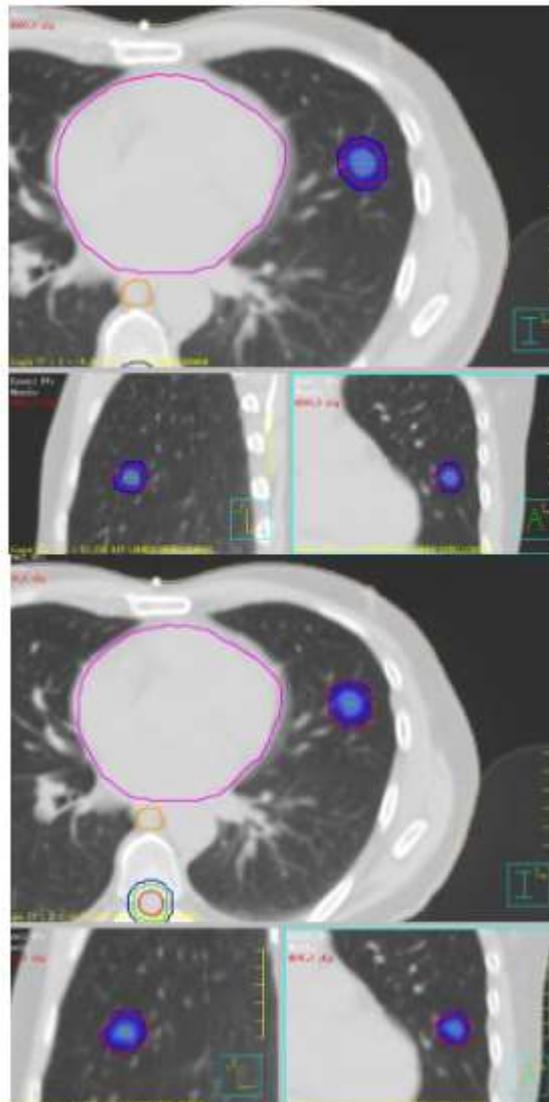
Figure 4.15 : représentation des différentes stratégies de corrections de densité :

FBP = densités obtenues avec un TDM 3D standard en respiration libre, AVGP = densités moyennées, ITVP = densité moyenne du GTV attribuée à l'ITV, PTVP = densité moyenne du GTV attribuée au PTV, HP = densité moyenne du GTV attribuée à l'ITV et densité intermédiaire attribuée dans la marge ITV-PTV

Des plans ont été calculés sur fantômes et sur patients dans des conditions diverses : série scanner, algorithme, énergie de traitement, densités attribuées... et des mesures réalisées sur fantômes mobiles. La valeur de modulation est également étudiée. Si les auteurs insistent sur le fait que les résultats dépendent de l'équipement du site, modifier la densité de la cible pour des petits volumes améliore la couverture géométrique et dosimétrique ainsi que la conformité. La précision des plans dépend également de la méthode de modification des densités utilisée. La méthode dite "hybride" semble intéressante. Sur TDM en respiration libre, elle consiste à attribuer la valeur moyenne de densité du GTV à l'ITV (cette densité peut par exemple être obtenue sur le TDM de fin d'expiration ou le TDM de la Mid-V/Mid-P du TDM 4D) et une valeur intermédiaire entre la valeur moyenne du poumon et de l'ITV attribuée à la "marge" PTV. Cette méthode peut s'appliquer quelle que soit la technique de traitement (faisceaux fixes, DCA, IMRT statique, VMAT...). Les cibles PTV proches de structures denses (paroi, diaphragme...) doivent être traitées en deux parties. La marge qui s'étend vers la structure dense ne doit pas être incluse dans la correction.



**Figure 4.16 : Décomposition de la correction de densité en 2 parties distinctes pour une cible proche d'une structure dense**



**Figure 4.16 : Couverture du PTV (structure bleue) par l'isodose 48Gy en rouge. A gauche calcul sans correction**

❖ **Importance du Reporting**

L'application d'une méthode de correction ne fait que minimiser les écarts dans certaines configurations et ne doit pas s'utiliser systématiquement. L'attribution d'une densité moyenne à une lésion volumineuse et peu mobile risque de diminuer la précision du plan. Les équipes doivent identifier une stratégie d'application claire à appliquer par tous. La planification peut par exemple être calculée sans correction

puis au vu du résultat une correction selon une méthode choisie peut être appliquée dans des limites prédéfinies.

Dans tous les cas un reporting doit indiquer les valeurs obtenues selon les recommandations de l'ICRU91 (reporting des traitements SRT) et notamment la D50% GTV/CTV pour les lésions pulmonaires. Il doit faire apparaître clairement les valeurs de correction utilisée le cas échéant.

#### **4.4.2. Caractéristiques de la délivrance du faisceau versus cible mobile**

Dans ce rapport ont été décrits les mouvements des organes et lésions en fonction de leur localisation. Les mouvements des lésions thoraciques ont été décrits comme indépendants de leurs tailles et de la fonction respiratoire [Stevens 2001], avec des mouvements de plus forte amplitude pour le lobe pulmonaire inférieur et dans la direction supéro-inférieure. Enfin les mouvements des lésions ont généralement une forme en hystérésis (trajectoire différente entre l'inspiration et l'expiration, ce qui souligne une grande variabilité interindividuelle.

En s'appuyant sur les recommandations internationales (ESTRO-ACROP 2017 et l'ICRU 91 pour les traitements stéréotaxiques et l'ICRU 83 pour les traitements classiques), il apparaît qu'afin de prendre correctement en charge les lésions mobiles, l'évaluation de l'amplitude du mouvement au cours de plusieurs cycles respiratoires, est indispensable (à l'aide d'un scanner 4D ou de plusieurs scanners 3D). Une stratégie de prise en compte des mouvements est indispensable à tout traitement, à minima la stratégie dite ITV, en recommandant l'utilisation de la MID ventilation (cependant cette stratégie est difficile à mettre en œuvre). L'arthérapie modulée est recommandée par le comité de l'ESTRO- ACORP, avec un calcul de dose par un algorithme de type B ou C. Le comité souligne que la majorité des institutions consultées pour la rédaction de son guide n'utilisent pas de reconstruction AVE ou

MIP pour le calcul de dose. Le volume PTV doit être couvert par l'isodose 95 à 99% de la dose prescrite et dans le cas de traitement SBRT, peut présenter un surdosage compris entre 125 et 150% de la dose prescrite. Effet « interplay » et effet de «gradient»

L'utilisation de techniques de traitement dynamique, par modulation d'intensité IMRT ou arcthérapie volumique (variations du MLC, débit de dose et angulation du faisceau) dans le cas de lésion mobiles doivent, à notre sens, être utilisée de manière très raisonnée, car elles peuvent introduire des incertitudes sur la dose délivrée au volume cible par rapport au plan de traitement prévu sur le TPS à partir d'un scanner statique. Ces incertitudes sont communément appelées « interplay effect » et «gradient effect ». L'effet « interplay » est directement lié à l'utilisation d'une technique de traitement dynamique et au mouvement de la lésion (amplitude, phase, période du mouvement et position de la cible au départ de l'irradiation), quand l'effet de « gradient » est plutôt lié à la zone de pénombre et l'utilisation de petits segments.

Il convient de faire la distinction entre les traitements avec un fractionnement normal et les hypo- fractionnés.

De nombreuses études ont été menées afin de quantifier l'impact de ses effets sur un fractionnement normal (autour de 30 séances) et ont conclues à une compensation, un lissage, des erreurs induites par les mouvements (lésion et MLC) sur la totalité du traitement alors que sur une fraction les écarts de dose peuvent atteindre 20%.

Dans le cas de la SBRT, si l'on augmente la dose par fraction ou si l'on diminue le nombre de fraction, il est intéressant de se poser la question de la reproductibilité de l'irradiation d'une séance à l'autre en fonction de différents paramètres du cycle respiratoire (amplitude, période, phase et régularité du cycle respiratoire).

La quantification de l'effet « interplay » est très difficile à réaliser car elle nécessite des outils capables de reproduire un mouvement respiratoire en 3D et de mesurer la dose reçue par une lésion. La plupart des études [Ehrbar 2016, Li 2013, Rao 2012, Stambaugh 2013] présentent des approximations dans leurs évaluations de l'effet « interplay » (cycle respiratoire unique ou mouvement réduit à une direction unique).

Une étude exhaustive récapitule les résultats trouvés sur le sujet [Edvardsson 2018] et a quantifié les écarts de dose liés à l'effet « interplay » par un outil de simulation en faisant varier les paramètres d'un mouvement sinusoïdal dans le sens supéro-inférieur uniquement : amplitude, période et phase du cycle respiratoire, type de faisceau FF ou FFF, taille du CTV, dose par fraction et complexité du plan (indice de modulation).

Cette étude montre que les écarts maximum de doses liés à l'effet interplay sur les doses D98% et D2% du CTV peuvent atteindre respectivement -16,7% et 16,2%, et une variation moyenne sur les D98% et D2% de 10 à 15% quasi systématique. Les auteurs précisent que les conséquences dosimétriques varient considérablement pour différents patients en fonction des paramètres machine investigués, avec les tendances ci-après observées :

- Les doses D98% et D2% du CTV, diminuent et augmentent respectivement avec une période du cycle respiratoire plus longue et une amplitude qui augmente (jusqu'à 20mm).

- Les doses  $\Delta$ D98% et  $\Delta$ D2% du CTV, diminuent et augmentent respectivement avec l'augmentation de la complexité du plan (i.e. MU/Gy dans l'article), la diminution de la dose par fraction, l'utilisation de FFF plutôt que FF et l'hypo fractionnement.

- L'allongement de la durée de la séance contribue à la diminution et l'augmentation

respective des doses D98% et D2% du CTV.

- La taille du CTV n'a que peu d'impact, sauf pour les très petites taille (<3cm de diamètre).

- Des variations considérables ont été observées sur les doses  $\Delta$ D98% et  $\Delta$ D2% du CTV en fonction de la phase initiale du début du traitement.

Cette étude, a montré que l'utilisation du VMAT dans le cas de lésions mobiles pouvait engendrer d'importantes hétérogénéités de dose au sein du CTV liées à « l'effet interplay » d'autant plus que les cycles respiratoires étudiés étaient parfaitement reproductibles et réguliers. En effet en 2014 Weichel et al., ont étudié les cycles respiratoires de patients traités par stéréotaxie (poumon et foie) tout au long de leur traitement, et ont montré d'importante irrégularités [Weichel 2014]. Partant de cette constatation, Gauer et al. [Gauer 2018] ont récupéré des cycles respiratoires de patients ayant été traités sur Cyberknife (cycle normaux et irréguliers) et ont comparé dosimétriquement les couvertures des CTV en réalisant des cycles répétés (100 à 200 sec) à l'aide d'un fantôme 4D. L'isodose de couverture du CTV (95% de la dose prescrite) chute de 98% à 78%.

A partir de cette revue de la bibliographie, nous observons que la modulation d'intensité permet certes de mieux épargner les OAR lorsque ceux-ci sont à proximité (Figure 4.18), mais peut engendrer une inadéquation dosimétrique entre le plan de traitement validé sur une image fixe (TDM statique) et la réalité du dépôt de dose à la lésion mobile lors du traitement réel.



- amélioration de couverture du PTV, notamment lors de la présence d'OAR à proximité.
- amélioration de l'indice de conformité (Conformal number).
- légère augmentation de l'isodose 5Gy et la diminution des autres isodoses (10 Gy, D50% presc, Dpresc
- diminution du temps de traitement.

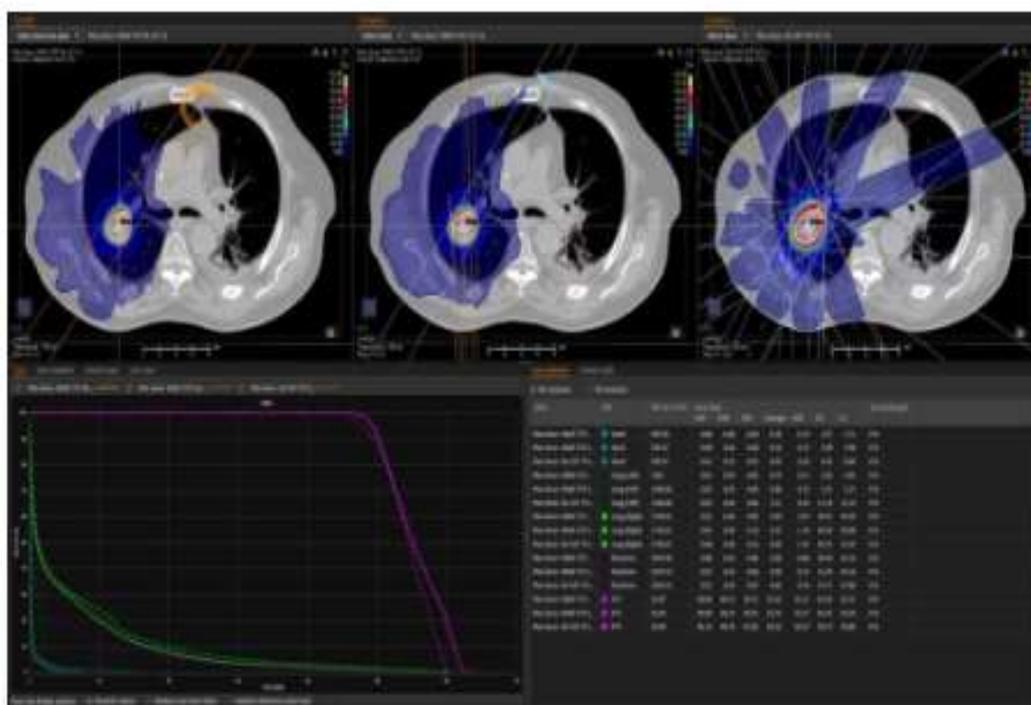
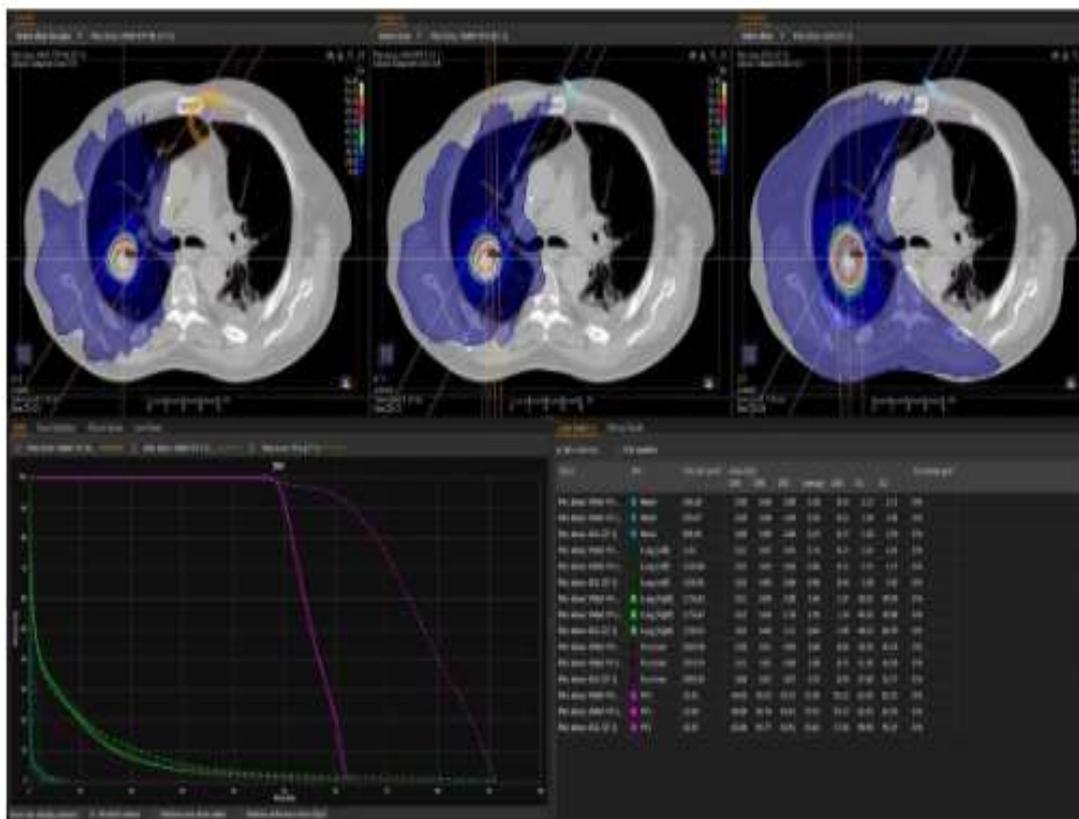


Figure 4.19 : Cas d'une lésion pulmonaire périphérique traitée en SBRT. De gauche à droite, VMAT, VMAT avec limitation du mouvement des lames à 0,01 cm/°, 3D-CRT

En comparant VMAT et DCA, on s'aperçoit d'une augmentation de la dose max au PTV ainsi que le temps de traitement avec la technique DCA et du volume des isodoses 5Gy, 10Gy D50% presc et Dpresc. Les indices de conformation chutent de manière très importante en DCA en grande partie dû au fait d'avoir un débit de dose constant le long de la course de l'arc. En effet en regardant la Figure 4.20, on remarque que le VMAT avec la contrainte du déplacement des lames à 0,01cm/° donne un histogramme dose/volume très proche voir superposable au VMAT (en l'absence

de contrainte sur les OAR) simplement en réalisant une modulation en débit de dose. L'utilisation d'une modulation totale, pose également la problématique de la dosimétrie des petits faisceaux, accentuée par l'hétérogénéité du milieu pulmonaire et la taille des lésions qui peuvent être traitée en SBRT.



**Figure 4.20: Cas d'une lésion pulmonaire périphérique traitée en SBRT. De gauche à droite, VMAT, VMAT avec limitation du mouvement des lames à 0,01 cm/°, DCA**

Il est important de souligner que les modalités de délivrance de dose (VMAT, DCA à débit variable, DCA à débit non variable...) et les leviers agissant sur la modulation du faisceau sont très dépendants du TPS utilisé. Par exemple, le TPS Monaco (Elekta) dispose du mode DCAT à débit variable : il correspond à une délivrance en arcthérapie dynamique avec des variations de débit au cours de l'arc (non contrôlables mais fonction des contraintes données dans la planification inverse).

Ce mode de délivrance s'applique tout à fait aux lésions périphériques pulmonaires, mobiles ou non, car les segments sont conformes au PTV (la conformité des lames varie tout de même autour du PTV mais les lames et les mâchoires primaires ne rentrent pas dans le PTV). La majorité du groupe de travail de la SFPM s'accorde pour ne pas préconiser le traitement de lésions mobiles par modulation d'intensité donnant des déplacements de lames à l'intérieur du volume (c'est-à-dire avec une modulation élevée), dans le cas d'une lésion très mobile (lobe inférieur) en stratégie ITV. Le VMAT est cependant préconisé pour les traitements des lésions peu mobiles, centrales [Ishii 2016], et lors de traitement en stratégie BRIP, Mid-V et gating. Effet interplay au Cyberknife

Dans le cas du Cyberknife, lorsqu'aucun suivi de la lésion ne peut être réalisé (pas de marqueur implantable, tumeur non visible dans les images 2D kV), le recours à une stratégie ITV (suivi du rachis en regard de la tumeur) doit se faire en tenant compte de l'effet interplay. L'utilisation de champs circulaires (collimateurs fixes ou iris) conduit à l'irradiation partielle du volume cible à chaque faisceau.

L'effet interplay est d'autant plus important que l'amplitude de la lésion est grande et que la taille des champs est petite [Chan 2015, Chang 2019]. Il est donc recommandé d'utiliser les tailles de champs les plus grandes possibles, compte tenu des contraintes de conformité de la dose prescrite au volume cible et des contraintes de dose aux organes à risque. Lorsque l'utilisation du MLC est possible, il convient de limiter le mouvement des lames en utilisant le mode « conformationnel ». Impact du FFF

L'intérêt majeur des faisceaux FFF dans les traitements stéréotaxiques pulmonaires est de réduire le temps de délivrance du faisceau au profit du confort du patient et donc de réduire l'incertitude sur le mouvement intra fraction du patient. En

effet, pour les stratégies, classiquement chronophages, telles que le Gating, le FFF permet une réduction du temps de séance important. Dans les traitements en BRIP, l'utilisation du FFF permet de réduire le nombre total de blocages du patient. Pokhrel et al. ont également démontré une supériorité dosimétrique des planimétries VMAT-FFF comparativement à celles en VMAT-FF. En effet, ils ont constaté, notamment dans le cas des petites lésions pulmonaires isolées et périphériques, un gradient de dose plus étroit et une meilleure protection des OARs.

Cependant, il faut rester vigilant quant à l'effet interplay. Les traitements VMAT en fraction unique délivrés en un seul arc potentialisent l'effet interplay car le nombre de cycles respiratoires est plus faible.

#### **4.4.3. Planimétrie 4D**

A ce jour, les TPS fournissent uniquement des calculs de distribution de dose sur des images statiques. Or cette distribution de dose prévisionnelle n'est pas réaliste pour les cibles mobiles puisque les variations temporelles anatomiques ne sont pas intégrées dans le calcul.

La planimétrie 4D repose sur la simulation d'une dose cumulée. Celle-ci consiste, pour un élément de volume, à discrétiser le mouvement en fonction du temps décrit par un modèle. Pour chaque intervalle élémentaire, une distribution de dose calculée « statiquement » est attribuée pour un élément de volume à cet instant. La simulation dynamique revient donc à cumuler la dose reçue par ce même élément au cours du temps. Cette sommation est justifiée car le dépôt d'énergie dans un élément de volume, ne changeant pas de masse, accroît linéairement avec le temps.

#### **❖ Méthode arithmétique**

Dans la littérature, il existe quelques travaux faisant référence à la modélisation mathématique du mouvement d'un organe. Dans l'étude de Lujan et al. [Lujan 1999],

consistant à incorporer les mouvements respiratoires dans la distribution de dose statique par convolution, le mouvement de l'organe d'intérêt (foie) a été modélisé à partir des mesures de déplacement du diaphragme par fluoroscopie.

Le modèle est le suivant

$$z(t) = z_0 - b \cos^n\left(\frac{\pi}{\tau}t - \varphi\right)$$

où  $z_0$  : position à l'expiration

$b$  : amplitude

$\tau$  : période du cycle respiratoire

$n$  : paramètre décrivant la pente et le plateau de la courbe

$\varphi$  : phase de début du cycle.

La fonction de distribution de probabilité, ou PDF, est la probabilité affectée à un intervalle entre  $z$  et  $z+dz$ . Elle est égale au temps passé entre  $t$  et  $t+dt$ .

Cette méthode a été mise en application dans de nombreuses validations métrologiques sur fantômes anthropomorphiques dynamiques.

#### ❖ Méthode à partir de TDM 4D de patient

La distribution de dose 4D, aussi appelée dose accumulée intrafraction résulte du cumul des distributions de dose à travers le cycle respiratoire du patient. Deux éléments sont alors indispensables :

- le TDM 4D fournissant l'information spatio-temporelle des structures anatomiques d'intérêt

- et les outils de recalage déformable permettant de mettre en correspondance les voxels des structures anatomiques dans les différents TDM issus du TDM4D

En pratique, le modèle de mouvement est obtenu grâce au TDM 4D. Les champs de déformation sont calculés par rapport à un TDM de référence correspondant à une phase respiratoire intermédiaire, par exemple la phase 40% (Figure 4.23). Puis la dose

cumulée est déterminée en sommant les doses statiques de chaque TDM correspondant à un instant respiratoire selon le modèle de mouvement [Ayadi 2007]

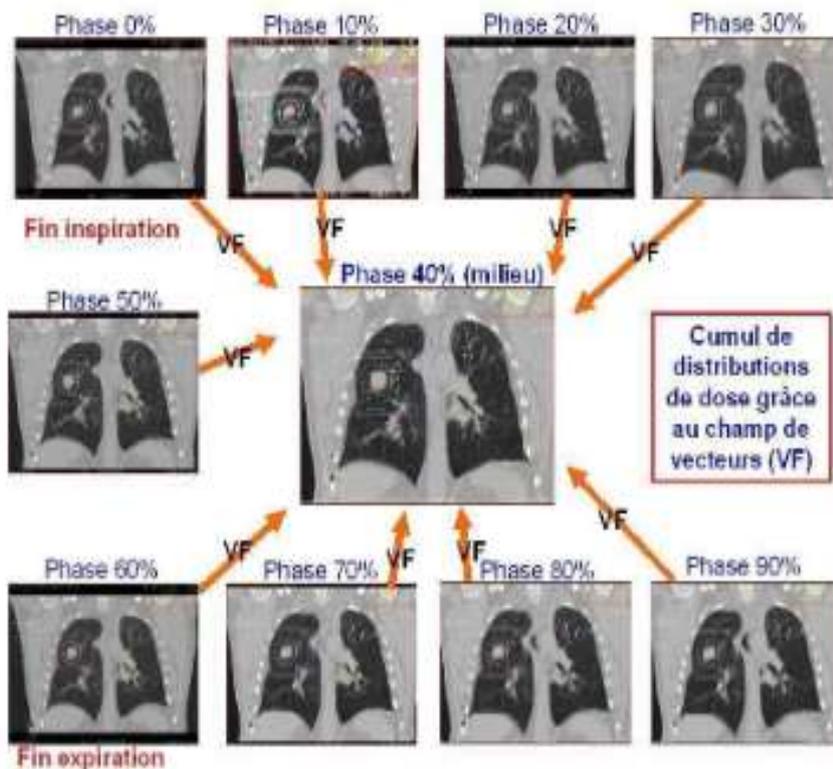


Figure 4.23 : représentation schématique du Cumul des différentes distributions de dose (issues des TDM 3D correspondant à chaque phase du cycle respiratoire) sur la phase de référence (40%). VF = vector field.

Les distributions de dose aux différentes phases respiratoires sont sommées à « poids égal » car le tri en phase des images du TDM4D est uniformément distribué à travers le cycle respiratoire.

Différentes études ont comparé la distribution de dose 4D avec la distribution de dose "statique" obtenue sur un TDM 3D ou une AIP, cette dernière étant la pratique la plus courante en routine clinique. Ohira et al. ont montré une différence, entre les 2 méthodologies, inférieure à 3% en termes de couverture de dose à la lésion et un écart de 1Gy pour les OARs. De plus grandes différences ont été observées (jusqu'à

10%) pour des lésions ayant de grande amplitude de mouvement [Ohira 2016]. Valdes et al. ont même suggéré que la distribution de dose 4D n'était pas nécessaire dans la plupart des cas de SBRT car les écarts entre la distribution de dose 3D et la 4D étaient inférieurs à l'incertitude du recalage déformable [Valdes 2015]. Plus récemment, une équipe allemande a mené cette étude comparative dans le cadre des traitements SBRT pulmonaires effectués en VMAT. Ils ont mis en place un workflow original exploitant les courbes respiratoires individuelles des patients, l'analyse des logfiles du Linac et l'utilisation d'un algorithme de calcul de type C. Ils ont également trouvé que la planification « statique » sur le TDM moyenné (issu du TDM4D) offrait la différence de dose la moins importante comparativement à la distribution de dose 4D.

### ❖ Cas du tracking avec Cyberknife

Le TPS Multiplan/Precision utilisé pour le Cyberknife dispose d'un module de planimétrie/optimisation 4D. La méthode utilisée pour calculer la distribution de dose 4D est basée sur les images TDM 4D comme décrit ci-dessus : les distributions de dose 3D calculées sur chaque phase respiratoire sont déformées sur une phase de référence puis sommées pour obtenir la distribution de dose cumulée. Les champs de déformation sont obtenus par recalages déformables entre les différentes phases et la phase de référence [West 2005]. Afin de prendre en compte les mouvements du robot avec la respiration, chaque distribution de dose 3D est calculée en appliquant un décalage sur la position des faisceaux correspondant à la trajectoire de la cible [West 2007]. La distribution de dose 4D ainsi calculée permet d'améliorer la prédiction de la dose par rapport à une distribution de dose 3D pour les OARs à distance du volume cible mais pas pour le volume cible [Chan 2013]. Enfin, lorsqu'une planimétrie 4D est envisagée, il est important de s'assurer que les erreurs introduites lors du

calcul (artéfacts dans les images TDM 4D, incertitudes du recalage déformable, variabilité du mouvement) sont plus faibles que celles engendrées par une planimétrie 3D.

#### 4.5. Problématiques liées à la nature du faisceau : cas de la protonthérapie/hadronthérapie

La prise en compte du mouvement respiratoire en protonthérapie/hadronthérapie doit faire l'objet de considérations spécifiques. En effet, la sensibilité de ce type de faisceau aux variations de densités induites par la respiration implique d'importantes fluctuations du parcours radiologique. La plupart des stratégies développées en radiothérapie par rayons X sont transposables à la protonthérapie/hadronthérapie mais doivent être adaptées en fonction des contraintes techniques et physiques. Par exemple, le mode de délivrance par faisceaux scannés permet d'envisager la stratégie de tracking mais la direction du faisceau doit être ajustée à la position de la cible en même temps que son énergie afin de compenser les variations de densité rencontrées.

##### ❖ En pratique

1. Les imageries de délinéation et de planification ainsi que les marges sont spécifiques à chaque stratégie de traitement.
2. Le 0-vue du Cyberknife est non adapté au traitement des tumeurs pulmonaires mobiles (baseline-shift).
3. Il n'y a pas de mode de délivrance dédié au traitement des tumeurs mobiles mais une adaptation des paramètres de planification est nécessaire (effet de densité et effet interplay).
4. La planification 4D est peu répandue en routine clinique ; il faut rester critique par rapport à l'utilisation des outils de recalage déformable.

5. Il n'existe pas de planification prévisionnelle totalement « réaliste » pour le traitement des lésions mobiles (irrégularité de respiration du patient...).

Le tableau suivant présente les différents TDM nécessaires à la délinéation et à la planimétrie des lésions pulmonaires pour chaque stratégie de gestion respiratoire.

Méthodes de gestion respiratoire		Image(s) de référence pour la délinéation	Image de référence pour la planimétrie
Limitation de la respiration	Blocage respiratoire	TDM 3D rapide en inspiration bloquée	
	Compression diaphragmatique	10 TDM3D issu du TDM4D ou 2 TDM3D des phases extrêmes issu du TDM4D ou TDM MIP issu du TDM4D ou TDM 3D lent	TDM moyenné issu du TDM4D ou TDM 3D lent

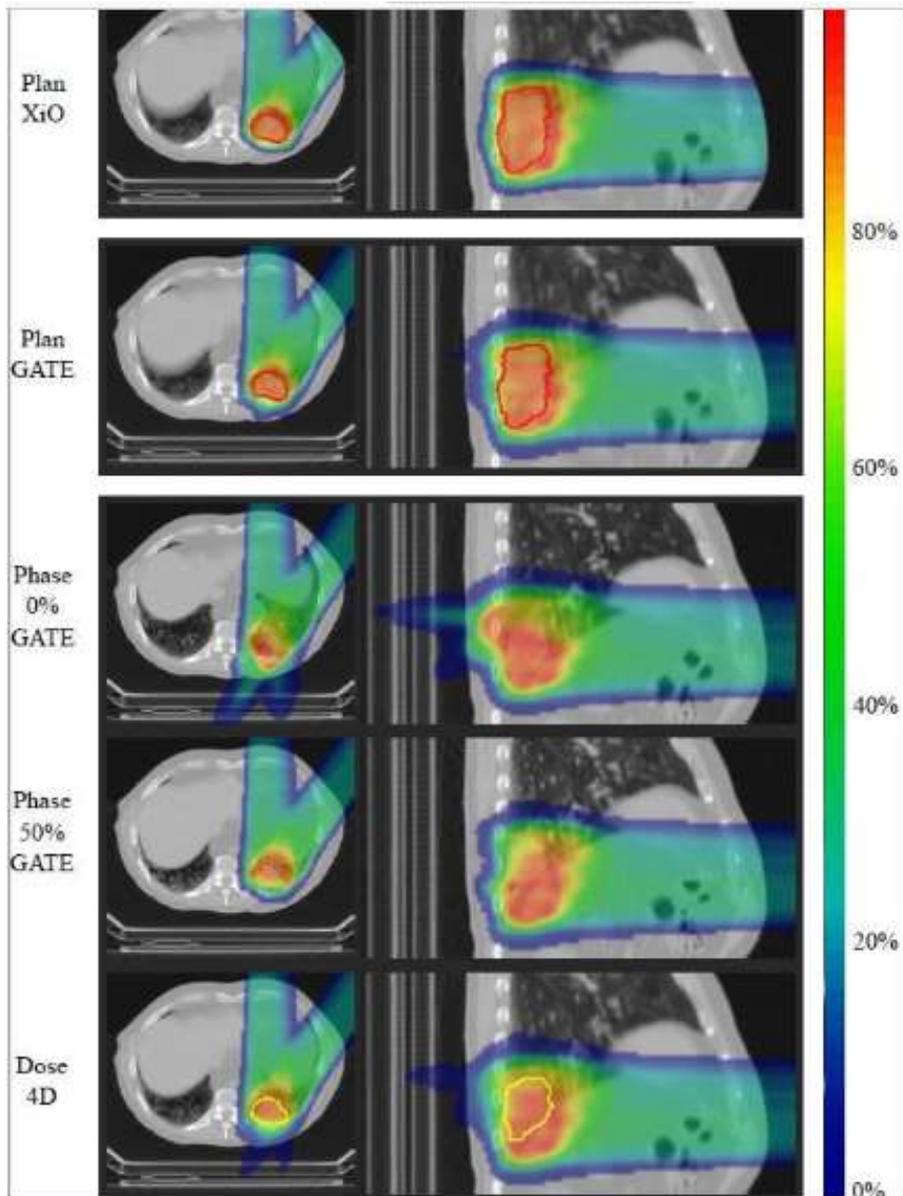
Respiration libre	ITV Respiration libre	10 TDM3D issu du TDM4D ou 2 TDM3D des phases extrêmes issu du TDM ou MIP issu du TDM4D ou TDM 3D lent	TDM moyenné issu du TDM4D ou TDM 3D lent
	MidP	TDM MidP reconstruit à l'aide du TDM4D et d'outils spécifiques de recalage déformable	TDM moyenné issu du TDM4D
	MidV	TDM dont la phase est la plus proche du TDM midP issu du TDM4D (nécessite un programme pour sa détermination)	
	Gating	TDM3D de fin d'expiration issu du TDM4D ou TDM MIP des phases de fin d'expiration sélectionnées à partir du TDM4D ou TDM correspondant à la phase de fin d'expiration maximale du TDM4D ou TDM 3D en apnée expiratoire	TDM Moyenné des phases de fin d'expiration sélectionnées à partir du TDM4D ou TDM 3D en apnée expiratoire
	Tracking 2 vues (cas Cyberknife)	TDM correspondant à la phase de fin d'expiration maximale du TDM4D ou TDM3D en apnée expiratoire	TDM correspondant à la phase de fin d'expiration maximale du TDM4D ou TDM3D en apnée expiratoire
	Tracking 1 vue A ou 1 vue B (cas du LOT Cyberknife) ou Tracking 0 vue ou spine tracking (cas Cyberknife)	1 TDM correspondant à la phase de fin d'expiration maximale du TDM4D et 1 TDM correspondant à la phase de fin d'inspiration maximale du TDM4D ou 2 TDM 3D en apnée expiratoire et inspiratoire	TDM correspondant à la phase de fin d'expiration maximale du TDM4D ou TDM 3D en apnée expiratoire

Tableau Annexe: Synthèse des images de référence à utiliser par stratégie de traitement.

Comme nous l'avons signalé précédemment, il est fortement recommandé de disposer d'un

TDM4D de simulation afin d'obtenir les informations spatio-temporelles précises des structures mobiles (comprenant la lésion) [De Ruyscher 2017]. Nous avons tout de même donné les alternatives aux TDM 4D, c'est à dire les TDM3D de choix, pour toutes les stratégies sauf la midP et la midV qui nécessitent intrinsèquement dans leur mise en place un TDM4D.

Annexe 2 Illustration de l'influence de la respiration sur la dose délivrée en protonthérapie. De haut en bas : dose planifiée et calculée sur l'image 3D floue avec XiO, dose recalculée sur l'image 3D floue avec GATE, dose recalculée sur la phase 0% avec GATE, dose recalculée sur la phase 50% avec GATE, dose cumulée sur l'image de position moyenne à partir des 10 phases respiratoires. L'ITV est représenté en rouge et le GTV sur l'image de position moyenne est représenté en jaune



## 5. Imagerie au poste de traitement

### 5.1. Imagerie pré traitement

L'imagerie pré traitement consiste à vérifier la conformité du centrage de la cible avec l'isocentre des faisceaux à délivrer. Elle nécessite une image de référence, réalisée préalablement, dans les mêmes conditions que le traitement (orientation du patient, avec ou sans contention, avec ou sans marqueur interne) à laquelle seront comparées les images acquises en salle de traitement. Dans le cas de tumeurs

mobiles, cette imagerie doit être adaptée à la stratégie de traitement utilisée, afin de s'assurer que la position de la cible mobile reste dans les positions prévues lors de sa planification.

Les systèmes d'imagerie de contrôle actuellement commercialisés sont :

- embarqués à l'accélérateur ou non,
- irradiants ou non,
- 2D ou 3D,
- dépendants de l'implantation de marqueurs internes ou non (Tableau 5.1).

Systèmes	Avantages	Inconvénients	Type de traitement
<b>Détecteurs de surface</b>	Non ionisant Acquisition rapide temps réel Grand FOV	Pas de visualisation des organes internes	3D-CRT IMRT/VMAT (Sein, ORL, Encéphale, Membres, Gating respi.)
<b>Echographie</b>	Non ionisant Peu coûteux Simple et rapide	Opérateur dépendant Modification anatomique liées à la sonde	3D-CRT IMRT/VMAT (Prostate, Sein, Abdomen)
<b>Radio-fréquence (RFID)</b>	Non ionisant Acquisition rapide temps réel Prise en compte des mouv. Intra-fraction Opérateur indépendant	Implantation des marqueurs Pas d'info volumétrique	3D-CRT IMRT/VMAT (Prostate)
<b>2D kV</b>	Peu irradiant Acquisition rapide et simple	Pas d'info volumétrique Pas de visualisation des tissus mous	3D-CRT, IMRT/VMAT, SBRT si marqueurs implantés ou tracking externe
<b>3D kV / CBCT</b>	Acquisition lente temps réel Visualisation anatomique et volumétrique Pas de marqueurs implantés	Acquisition un peu longue Visualisation tissus mous pas toujours évidente	3D-CRT, IMRT/VMAT, SRT, SBRT Toutes localisations mais pas tous patients (Obèses, présence de matériels)
<b>MVCT</b>	Visualisation anatomique et externe Pas de marqueurs implantés	Acquisition un peu longue Visualisation tissus mous pas toujours évidente	Tomothérapie Toutes les localisations sauf celles qui bougent trop
<b>IRM</b>	Non ionisant Acquisition temps réel Visualisation anatomique et volumétrique	Différentes visualisations qu'un CT Artéfacts de distorsion	IMRT/VMAT, SRT, SBRT (ORL, Abdomen, Thorax, Pelvis)

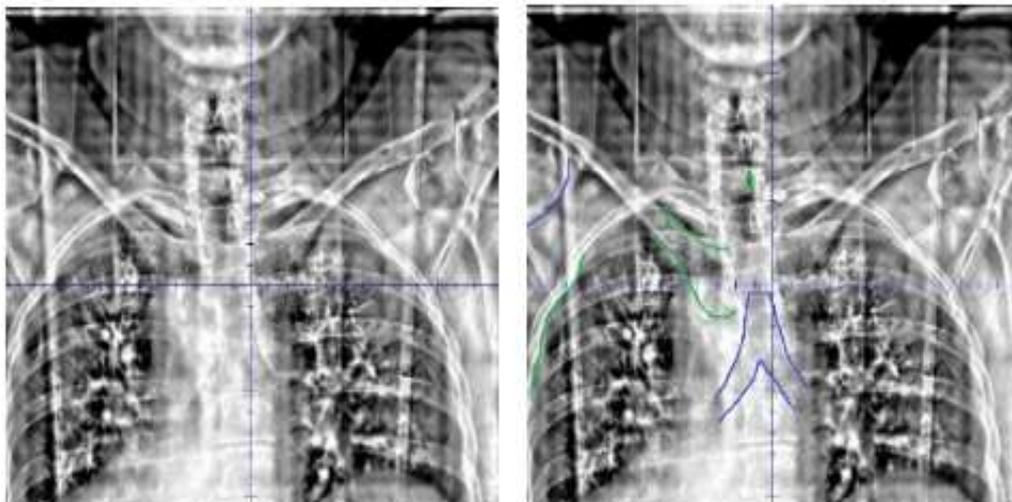
L'ensemble des dispositifs de contrôle de repositionnement basés sur l'utilisation de rayons X et le contrôle de qualité associé sont détaillés dans le Rapport SFPM n° 29 [Delpon 2014].

### **5.1.1. Imagerie pré traitement 2D**

L'imagerie 2D pré traitement est généralement utilisée pour le positionnement du patient au moyen de deux faisceaux orthogonaux. Nous noterons 2D kV (ou images fluoroscopiques) l'image acquise à des énergies radiologiques (typiquement de 70 à 140 kV), et 2D MV, l'image obtenue à l'aide du faisceau de traitement et de l'imageur portal.

#### **5.1.1.1. Imagerie 2DkV**

Les images sont acquises par une source et un détecteur implantés dans la salle de traitement (système ExacTrac de Brainlab et Cyberknife d'Accuray) ou directement embarqués sur le bras de l'accélérateur (OBI de Varian ou XVI d'Elekta).  
Repositionnement sur les structures osseuses Pour les systèmes d'imagerie embarqués sur l'accélérateur, le positionnement du patient est réalisé à l'aide de repères osseux fixes tels que les épineuses, les côtes, l'articulation sterno-claviculaire, la tête humérale, mais aussi la carène (voir figure 5.1). Ils permettent de repositionner l'isocentre du traitement et d'évaluer les décalages à réaliser. Cette méthode de vérification s'adresse à des traitements normofractionnés avec des marges de positionnement adaptées en raison de son degré de précision médiocre sur les tissus mous. Il est toutefois préconisé, dans le cadre de traitements se déroulant sur plusieurs semaines, d'effectuer a minima une imagerie CBCT hebdomadaire afin de vérifier l'évolution anatomique du patient.



**Figure 5.1 : Exemple de structures à repositionner sur des images 2DkV ; en vert : les structures osseuses fixes, une épineuse, la partie interne du grill costal, l'articulation sterno-claviculaire servant au positionnement de l'isocentre de traitement ; en bleu : la tête humérale et la carène, permettent d'évaluer la position globale du patient.**

❖ **Repositionnement sur la lésion**

La vérification de la position de la cible elle-même est possible dans deux situations:

Le cas de la lésion pulmonaire dense, clairement identifiable et isolée dans le parenchyme pulmonaire et le cas de la lésion dans laquelle ont été implantés des marqueurs radio-opaques (lésions hépatique et pulmonaire).

❖ **Poumon : Repositionnement sur la lésion à l'aide de l'imagerie 2DkV du Cyberknife**

Comme explicité dans le Chapitre 2, la fonctionnalité Lung Optimized Treatment (LOT), via l'imagerie 2DkV, autorise, lorsque la lésion pulmonaire est visible, un repositionnement et un suivi du mouvement directement sur celle-ci (figure 5.2). Après l'installation du patient, deux à trois paires d'images sont réalisées afin d'aligner le patient (recalage des images sur le rachis et correction avec la table

robotisée – écarts tolérés  $<1\text{ mm}$  et  $1^\circ$ ). Puis le modèle Synchrony, corrélant un instant du cycle respiratoire obtenu avec les diodes infrarouges avec une position spatiale de la lésion dans la paire d'images, est établi lorsque différentes positions du cycle sont couvertes. Il faut environ 15 paires d'images pour obtenir un modèle. Seuls les écarts en translation sont considérés.



Figure 5.2 : Imagerie 2DkV du Cyberknife. Cas d'une lésion traitée en mode Tracking car visible sur les 2 images A et B. La structure de Tracking (contour bleu clair) correspondant à la partie la plus dense de la lésion permet à chaque acquisition d'image le repositionnement sur la lésion

❖ Repositionnement sur des fiduciales à l'aide de l'imagerie 2DkV du Cyberknife

Lorsque la cible n'est pas visible directement dans les projections 2DkV, le repositionnement et le suivi peut être réalisé au moyen de fiduciales radio-opaques implantés dans la lésion ou à proximité. Cette méthode est utilisée notamment pour les lésions pulmonaires de faible densité ou proches de structures denses, et pour les lésions hépatiques et abdominales.

L'implantation d'au moins 3 marqueurs fiduciaires est nécessaire pour permettre une correction des rotations de la cible avant le suivi. Sinon, seules les rotations globales du patient (rachis en regard de la lésion) peuvent être corrigées. Tout comme décrit plus haut, des paires d'images sont effectuées avant de traiter le patient afin de l'aligner correctement (sur le rachis) et d'établir le modèle synchrony à partir des fiduciaires. Seuls les fiduciaires les plus visibles et situés à la proche périphérie de la lésion sont conservés pour le suivi, ce qui désactive l'estimation des écarts en rotation.

### ❖ Foie : Repositionnement sur des fiduciaires en stratégie ITV

Les systèmes d'imagerie embarqués sur les accélérateurs linéaires peuvent disposer d'un algorithme de détection automatique des fiduciaires pour le recalage des images (cas du Truebeam ; figure 5.4).

La réalisation d'images 2D kV à différentes phases du cycle respiratoire du patient permet de vérifier l'amplitude du mouvement des marqueurs et ainsi de s'assurer qu'ils soient contenus dans une "enveloppe" de mouvement correspondant aux positions attendues déterminées lors de la simulation. L'acquisition d'images 2D kV est alors généralement synchronisée à la respiration au moyen d'un dispositif supplémentaire (le RPM par exemple).

### ❖ Foie : Repositionnement sur des fiduciaires en stratégie Gating – traitements hypofractionné

Certains équipements d'imagerie embarquée kV disposent de l'option fluoroscopique, c'est à dire de l'acquisition d'une image radiologique dynamique permettant de suivre les fiduciaires pendant quelques cycles respiratoires (cf figure 5.5). La présence de fiduciaires peut permettre de se passer de CBCT pour la SBRT

hépatique et pulmonaire. Par ailleurs cette vérification, peut être associée à l'acquisition de kV durant le traitement (cf partie 5.2).

Le scanner utilisé pour le calcul et la délinéation est le CT en phase 50% obtenu par 4DCT. Trois fiduciaires sont délinés et une enveloppe est créée en ajoutant une marge 5 mm à ces contours. Au poste de traitement, des clichés kV antérieurs et latéraux sont d'abord effectués pour le recalage osseux. Puis, en association avec le système d'enregistrement externe RGSC, deux fluoroscopies (antérieure et latérale) sont effectuées pour vérifier la position des fiduciaires et donc de la cible. Le faisceau d'irradiation est déclenché dans une fenêtre de gating 33%–66% par exemple (avec cliché kV à chaque départ de faisceau) en utilisant un seul arc complet d'arc dynamique sans modulation (DCA).

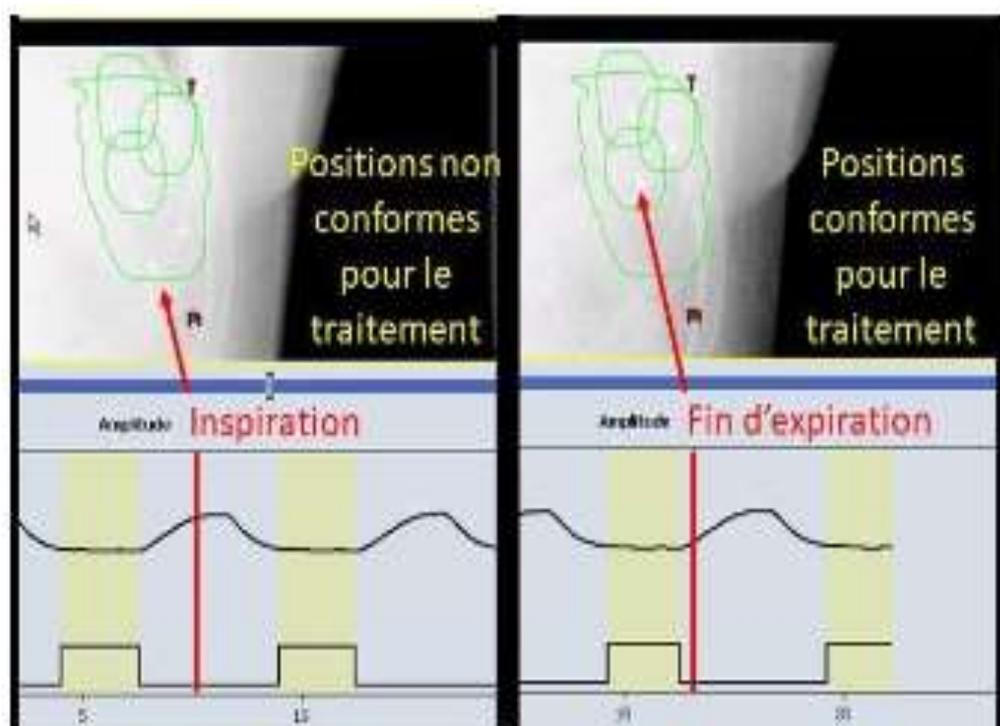


Figure 5.5 : Images 2DkV en fluoroscopie avec fiduciaires. A gauche les fiduciaires (en inspiration) ne sont pas dans leurs positions prévues (enveloppe verte). A droite, en expiration, les fiduciaires sont en bonne position.

Ce traitement sera réalisé en gating expiratoire

### 5.1.1.2. Imagerie 2DMV

L'image 2D MV peut également permettre un recalage osseux mais très rarement un repositionnement sur la cible en raison du faible contraste tissus mous/tissus osseux à haute énergie (Figure 5.6).

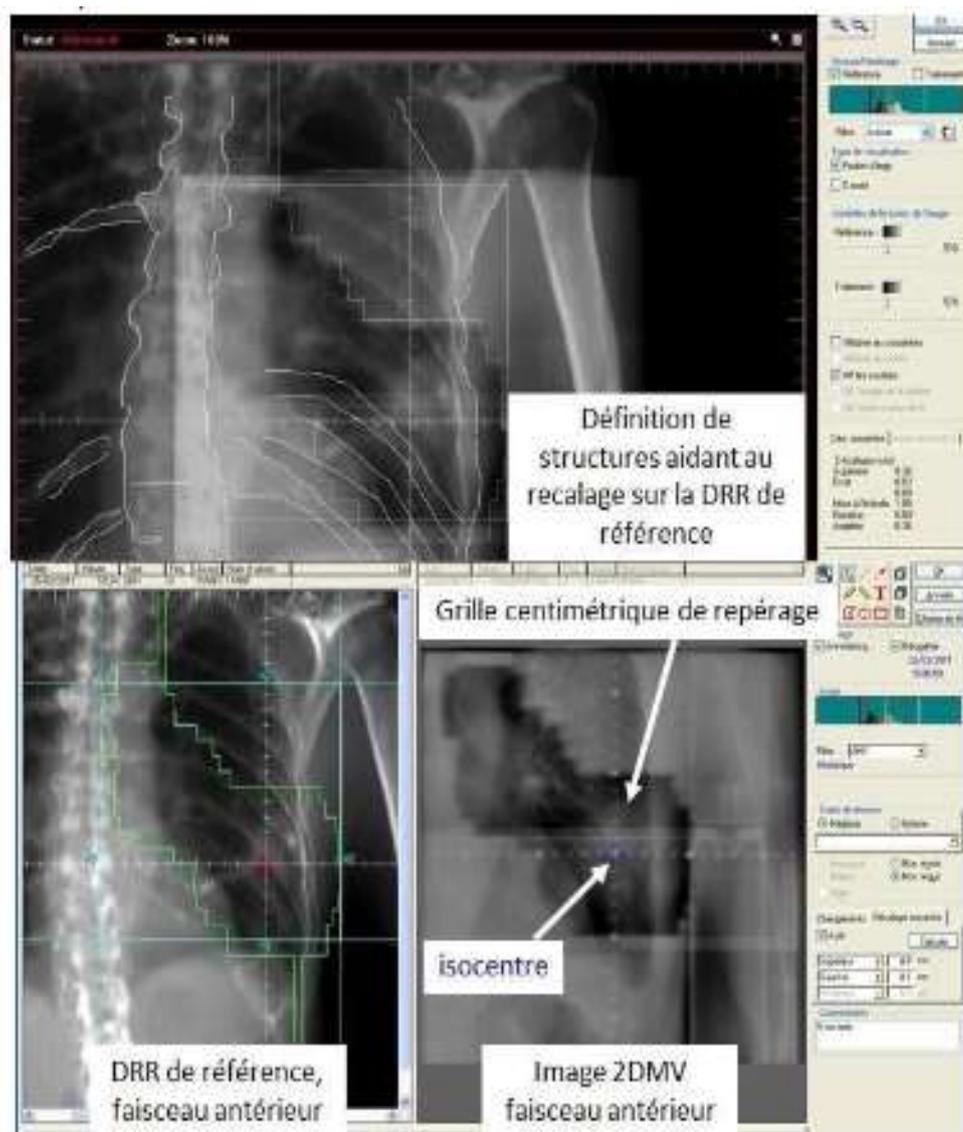


Figure 5.6 : Exemple d'outil de recalage rigide automatique DRR/2DMV (Mosaik, Elekta) utilisé dans le repositionnement d'une lésion pulmonaire avec envahissement bronchique traitée en radiothérapie conformationnelle.

De façon générale, l'utilisation de l'imagerie 2D MV n'est pas recommandée pour la prise en charge des tumeurs mobiles dans un contexte de stéréotaxie. Dans le cadre des traitements conventionnels, ces images peuvent être utilisées mais il convient d'adapter les marges de repositionnement lors de la planification, c'est-à-dire de considérer une incertitude systématique de repositionnement plus importante

### **5.1.2. Imagerie pré traitement 3D**

#### **5.1.2.1. Scanner en salle de traitement**

Afin de réaliser un repositionnement du patient le plus rigoureusement possible, particulièrement pour les tissus mous, une première approche a consisté à recréer les mêmes conditions que lors de la simulation et donc à intégrer un scanner de diagnostic dans la salle de traitement (figure 5.7). Le plateau de la table de traitement ou le scanner entier étaient montés sur des rails et pouvaient se déplacer afin que le patient garde la même position dans l'anneau du scanner et sous l'appareil de traitement [Uematsu 2000]. Dans le cas de cibles soumises aux mouvements respiratoires, un ajustement des paramètres d'acquisition était nécessaire afin permettre la comparaison avec le scanner de planification.

Cette technique, peu répandue et aujourd'hui désuète, avait l'avantage d'offrir un meilleur recalage avec le scanner de planification et une meilleure fiabilité de reproductibilité des unités Hounsfield, ce qui pouvait être un avantage lors de la réalisation de traitements adaptatifs. Ces installations ont permis l'évaluation thérapeutique de traitements par chimio- radiothérapie dans le poumon [Lee 2015] en observant le volume du GTV à chaque séance.

Des études similaires ont été réalisées sur des localisations prostatiques [Kumabe 2015].

### **5.1.2.2. Le Cone Beam Computed Tomography : CBCT**

#### **❖ Acquisition d'images**

L'addition d'une source de rayons X de basse énergie (70 – 140 kV) et d'un détecteur plan (au silicium amorphe) suivant l'axe perpendiculaire du faisceau de traitement est apparue au cours des années 2000. Les projections acquises tous les 2 à 3° au cours de la rotation du bras de l'accélérateur sont reconstruites par rétroprojection filtrée pour former une image volumique du patient en position de traitement [Jaffray 2000].

Les paramètres d'acquisition (tensions, mAs, nombre d'images, collimation et type de reconstruction) peuvent être adaptés à la morphologie du patient afin d'offrir un meilleur contraste pour la visualisation des tissus mous.

Le temps d'acquisition de l'image, variant entre 15 s (Halcyon, Varian) à deux minutes (65 s pour Varian et 120 s pour Elekta en mode lent et 60 s en un mode rapide), est supérieur à plusieurs cycles respiratoires du patient. Ainsi, les limites géométriques de la cible et des structures en mouvement présentent un flou cinétique (figure 5.8a et b)

La forme du flou cinétique dépend de la localisation de la cible et il peut être apparenté à l'IGTV de cette dernière, qui dans le cas de localisations parenchymateuses peut être considéré comme l'ITV [Li 2016, Brandner 2017].

De par la taille du champ de vue acquis (ajustable sur OBI de 3,5cm à 25cm et sur XVI de 10 à 27cm), et la qualité des images qu'elle offre, cette technique d'imagerie est l'approche la plus répandue. Elle permet d'effectuer un recalage tridimensionnel de la cible avec un fenêtrage tissu mou ainsi que de vérifier la position des organes à risque avoisinants. La possibilité d'afficher sur la fusion d'image des structures issues de la simulation (ITV en fonction de phases respiratoires) ou de la

planification (isodose de prescription ou de couverture) peut être un guide dans le positionnement du patient. Des modifications anatomiques, de la cible ou du patient, peuvent être observées lors d'acquisitions CBCT réalisées en cours des différentes séances et conduire à une adaptation du plan de traitement.

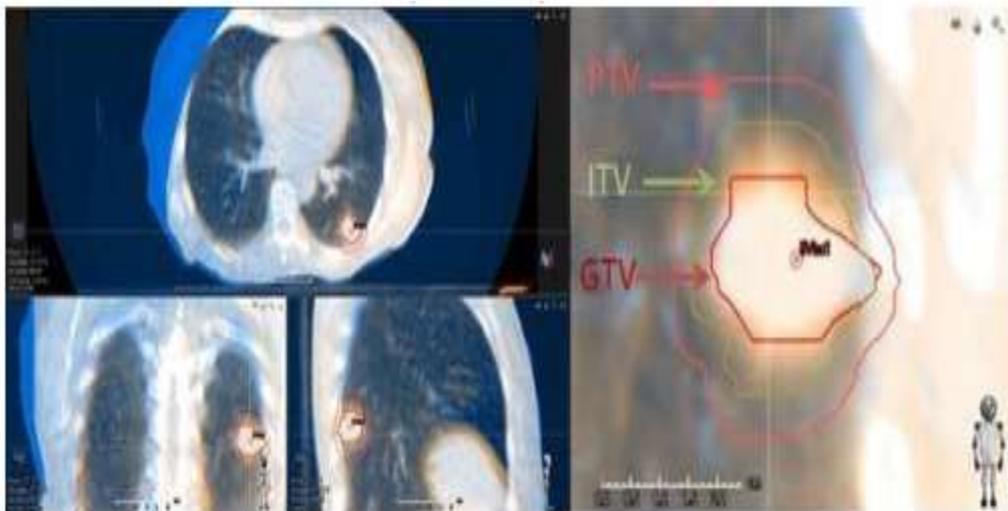


Figure 5.8a : A gauche, recalage d'image entre un CT hélicoïdal et un CBCT faisant apparaître le flou cinétique issu de l'acquisition CBCT (en orange); A droite, coupe coronale zoomée sur la lésion avec ses composantes GTV, ITV et PTV

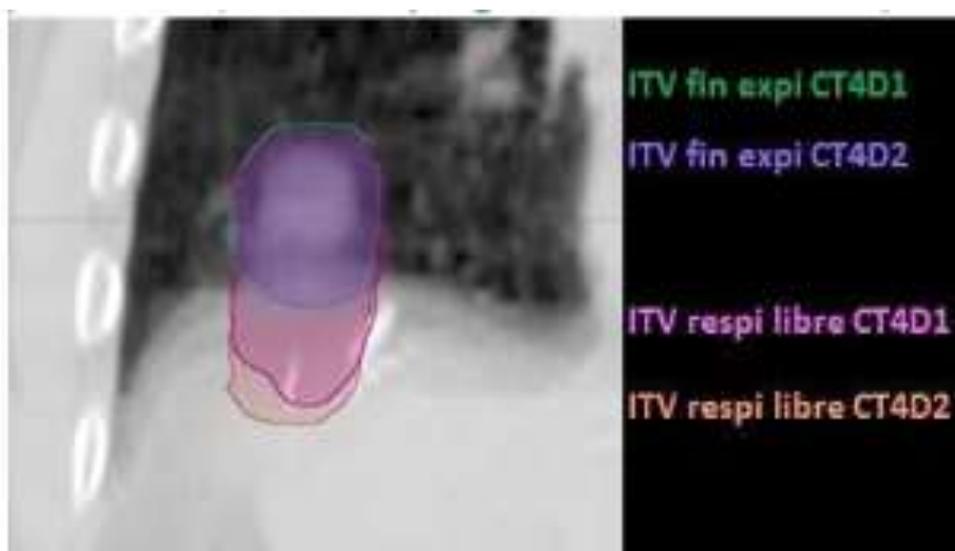


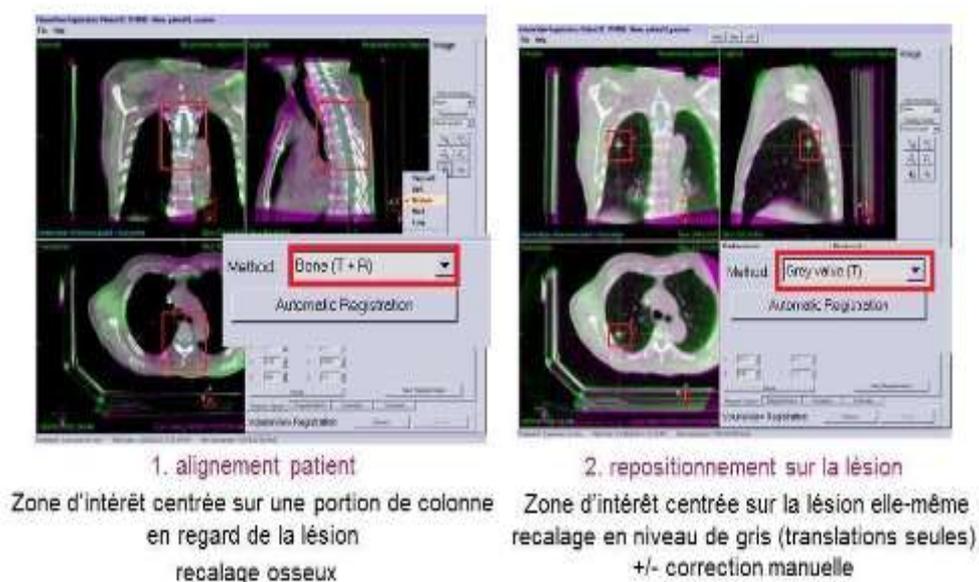
Figure 5.8b : Lésion recalée en se basant sur ses limites supérieures par rapport à l'ITV respiration libre "(créé à partir du GTV de l'ensemble du cycle respiratoire) et de l'ITV fin expiration (fusion des CT 33+50+66%).

Dans ce cas de lésion très inférieure, le recalage sur l'ITV fin expiration est plus fiable car cette position dans le cycle respiratoire n'est pas masquée par le flou du diaphragme.

Deux 4DCT successifs ont été réalisés pour ce traitement pour tenir compte de la variabilité interfraction

### ❖ Recalage de l'image de planification avec l'image CBCT

Le recalage d'images s'effectue généralement en deux temps. Un premier recalage est effectué en prenant en compte l'ensemble des données anatomiques du patient concerné par l'irradiation (en particulier les structures osseuses et le contour externe). Cette étape d'alignement permet avant tout de corriger les rotations du patient. Un recalage plus fin est ensuite réalisé en tissu mou directement sur la cible (figure 5.9).



**Figure 5.9 : Recalage d'image CT3D de planification et CBCT3D pré traitement en mode double comparaison, osseux puis tissu mou, à l'aide de l'XVI (Elekta). Cas d'une stéréotaxie pulmonaire**

Les corrections de positionnement issues du recalage sont de type 3D (trois translations), 4D (trois translations, une rotation) ou 6D (trois translations, trois rotations). Si l'utilisateur dispose d'une table 6D, autorisant la correction des translations et des rotations, alors les corrections 6D peuvent être compensées jusqu'à 3 degrés dans la mesure où elles sont définies à partir de l'axe vertébral (témoin de l'alignement du patient). Sinon (table 3D) le calcul des décalages 6D ne doit être fait qu'à titre indicatif (pour voir si une rotation du patient pourrait améliorer le positionnement) mais seul le recalage 3D doit être utilisé.

#### Fréquence/Protocoles existants

Le tableau 5.2 propose des fréquences de CBCT en fonction du type de traitement mais évidemment ces valeurs peuvent varier en fonction des particularités du centre ou du patient.

Traitement	Fréquence
SBRT	Obligatoire avant séance [Benedict 2010]
RTC/VMAT	3 premières séances puis hebdomadaire Ou quotidien
Palliatif	1ere séance puis hebdomadaire
Adaptatif	protocoles variables selon les centres

**Tableau 5.2 : Fréquence de l'imagerie CBCT en fonction de la technique de traitement et de la prescription médicale**

Les marges de positionnement dépendent entre autres de la fréquence de l'imagerie et de la modalité utilisée (2D ou 3D). Il a par exemple, été démontré que l'utilisation quotidienne d'un CBCT permettait de réduire les erreurs de

repositionnement dans les traitements de tumeurs pulmonaires, pouvant conduire à des réductions de marges PTV [Bissonnette 2009b].

Dans le cas de patient inclus dans des protocoles de traitement adaptatifs, l'imagerie 3D est indispensable et est réalisée avant chaque séance de traitement.

#### ❖ Intérêts du CBCT 3D pour les lésions pulmonaires

Le principal avantage du CBCT3D est l'excellente visualisation tridimensionnelle des structures anatomiques du patient offrant un centrage précis sur la lésion. Une lésion située dans le parenchyme pulmonaire est aisément repérable en raison du fort contraste tissu mou (pixels gris)/tissu pulmonaire (pixels noirs).

Le suivi des évolutions anatomiques du patient telles que la modification spatiale de la tumeur et les déformations tissulaires au cours du traitement est également un point fort de cette imagerie de contrôle.

#### ❖ Baseline shift

Cette technique de repositionnement peut mettre en évidence un baseline shift, c'est-à-dire un déplacement de la cible au cours du traitement par rapport aux repères anatomiques fixes (les vertèbres) et par rapport aux organes à risque avoisinants (Chapitre 1). Cette modification anatomique peut conduire à une sur-irradiation des OARs non prévue dans la planimétrie. Dans certains cas la dérive de la ligne de base de référence peut conduire à devoir faire un compromis entre l'irradiation du PTV et des OARs. Si ce compromis persiste, il est préférable de réaliser à nouveau un scanner de planification et refaire une planimétrie. Le "baseline shift" peut également apparaître entre l'irradiation de ganglions médiastinaux et la lésion parenchymateuse. Dans ce cas, une nouvelle simulation et planimétrie doivent être envisagées si le baseline shift est supérieur à la set-up margin définie lors du test end-to-end ou s'il est supérieur à la moitié des marges entre CTV/ITV et PTV.

Le recalage sur la cible ne peut, bien évidemment, être effectué que si le contraste entre la cible et les tissus environnant est suffisant. C'est généralement le cas pour les tumeurs pulmonaires mais pas pour les tumeurs hépatiques ou digestives qui nécessitent l'utilisation de marqueurs radio-opaques implantés.

❖ **Modification de taille de la lésion**

Au cours des traitements comportant un nombre de séances élevé (> ou = à 30 séances pour les cancers bronchiques localement avancés), il n'est pas rare d'observer une régression tumorale (figures 5.10 à 5.12). Ce phénomène est d'autant plus important si le patient a une chimiothérapie concomitante.

Une étude de Knap et al. [Knap 2010] a montré, sur une série de 20 patients atteints de cancer bronchique, 40% de régression tumorale et ganglionnaire significative entre le scanner de planification et le dernier CBCT.

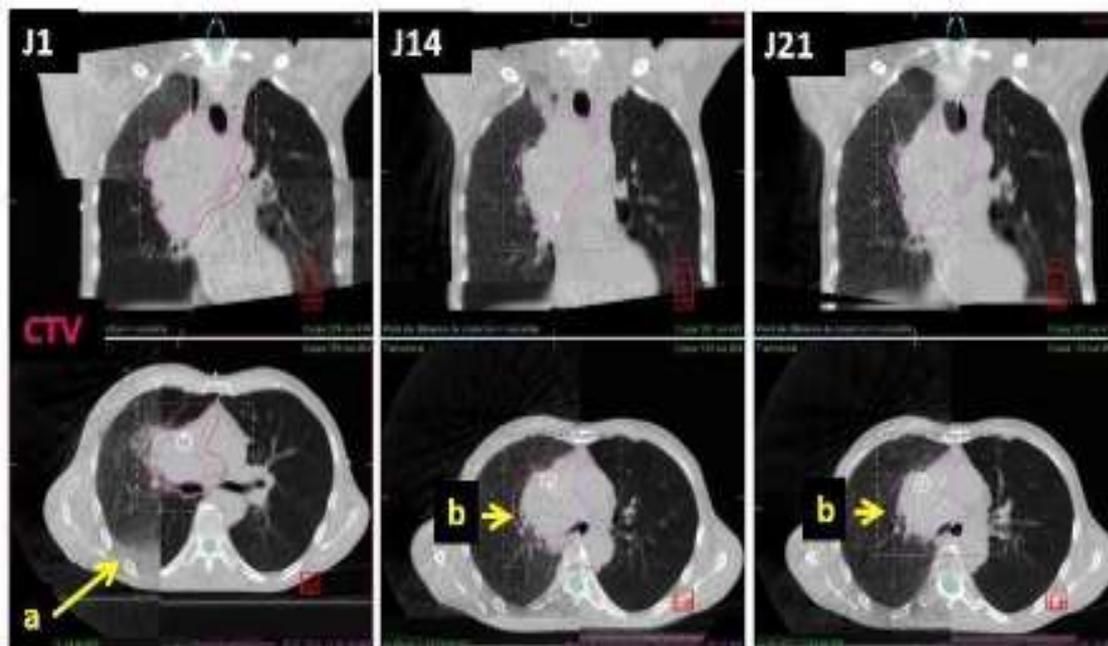


Figure 5.10 : Illustration de modifications anatomiques observées en cours de traitement. a: apparition à la première séance d'un épanchement liquidien dans le bas des poumons; b: réduction du CTV à la séance 14 et 21 (images CBCT3D Centre Léon Bérard)

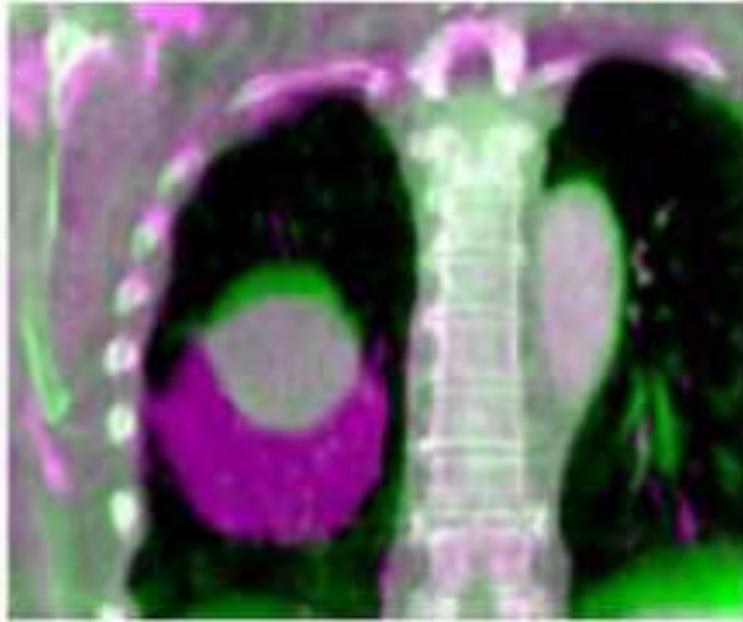


Figure 5.11 : Recalage CT (vert) /CBCT (violet) laissant apparaître une diminution de la lésion pulmonaire

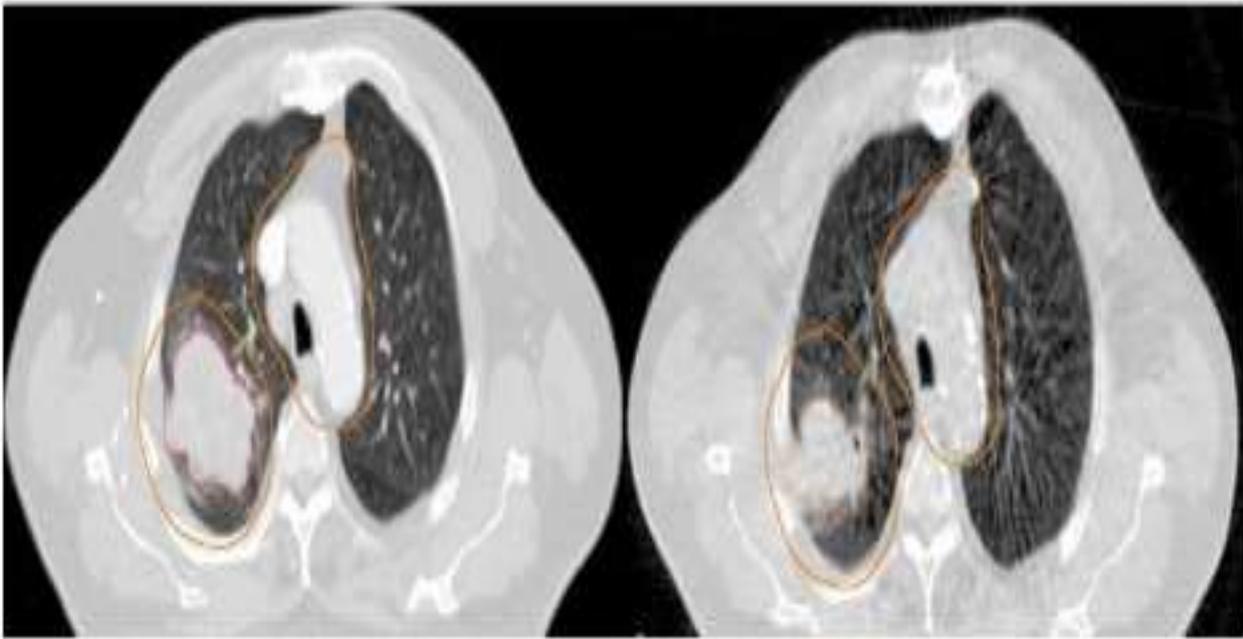


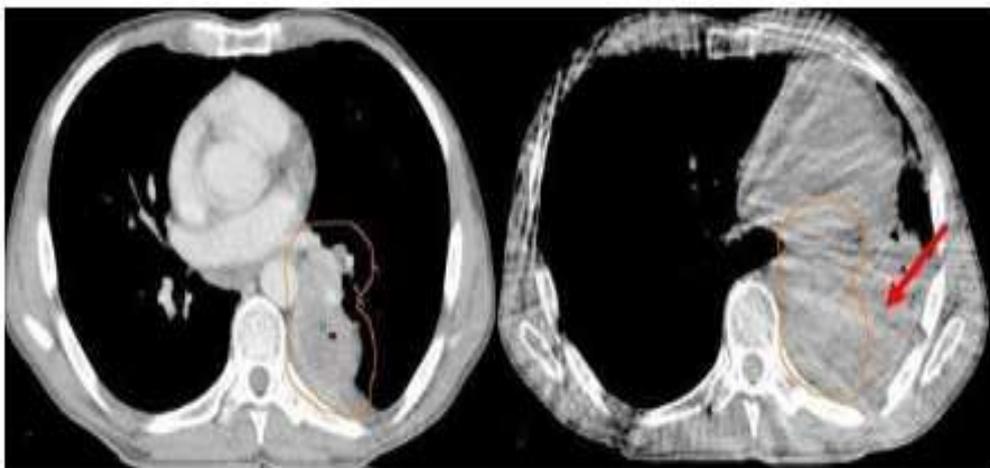
Figure 5.12 : Radio chimiothérapie concomitante d'un CBNPC localement avancé : régression tumorale observée 3 semaines après le début de la radiothérapie  
Epanchement, levée d'atélectasie, apparition de fibrose

La progression de la maladie ou les effets de l'irradiation sur le tissu pulmonaire peuvent conduire à l'apparition :

- d'un épanchement liquidien (à la base des poumons)
- d'une levée d'atélectasie en bordure de tumeur
- ou d'une fibrose radique.

Une étude récente de Elsayad et al. [Elsayad 2016] a observé tout au long du traitement des modifications intra thoraciques chez 83% des patients (71 patients inclus) : 58% des patients ont eu une régression tumorale, 17% une progression tumorale, 14% de l'atélectasie (figure 5.13), 25% une effusion pleurale, 13% des changements infiltration, 10% des modifications spatiales des volumes cible. Ces observations ont conduit à une re planification dans 60% des cas.

Toute modification tissulaire doit être bien entendu considérée car elle engendre des différences de profondeurs traversées par les photons et donc un dépôt d'énergie différent du prévisionnel. Selon leur importance, et avec l'accord du médecin, une nouvelle planification sera décidée ou non (Figure 5.14).



**Figure 5.13 : Radiochimiothérapie concomitante d'un CBNPC localement avancé. A gauche : scanner de planification, à droite : CBCT de la mise en traitement. Une atélectasie (flèche rouge) est apparue entre le scanner de planification et la mise en traitement nécessitant une re planification**

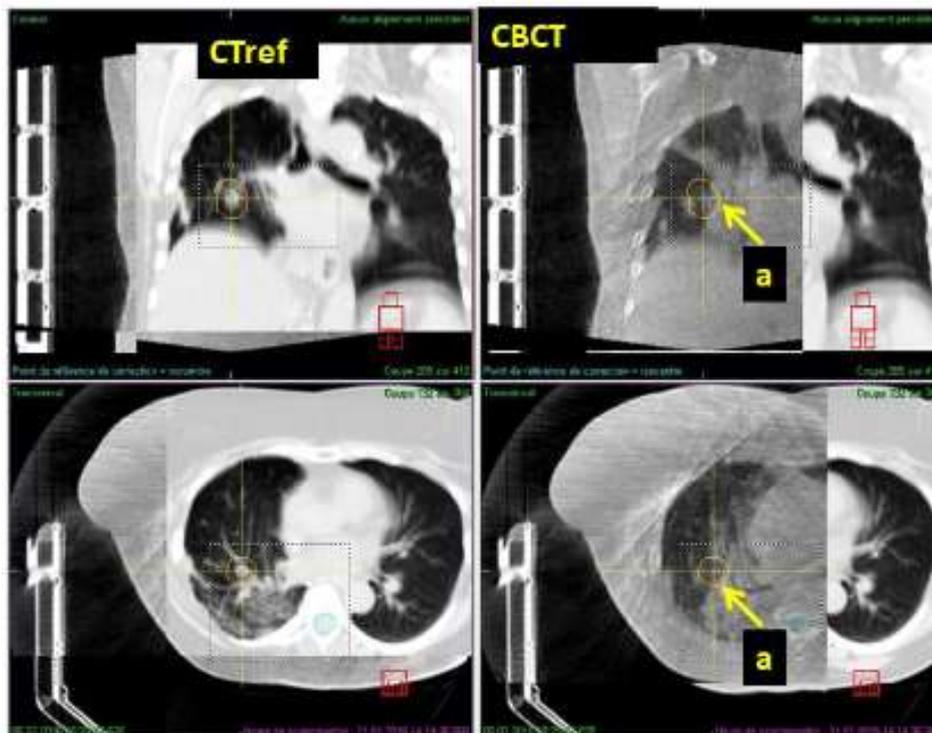


Figure 5.14 : Illustration de modifications anatomiques observées à la première séance d'une stéréotaxie extra crânienne. a : apparition d'une fibrose radique due au traitement médiastinal précédent (images CBCT3D Centre Léon Bérard)

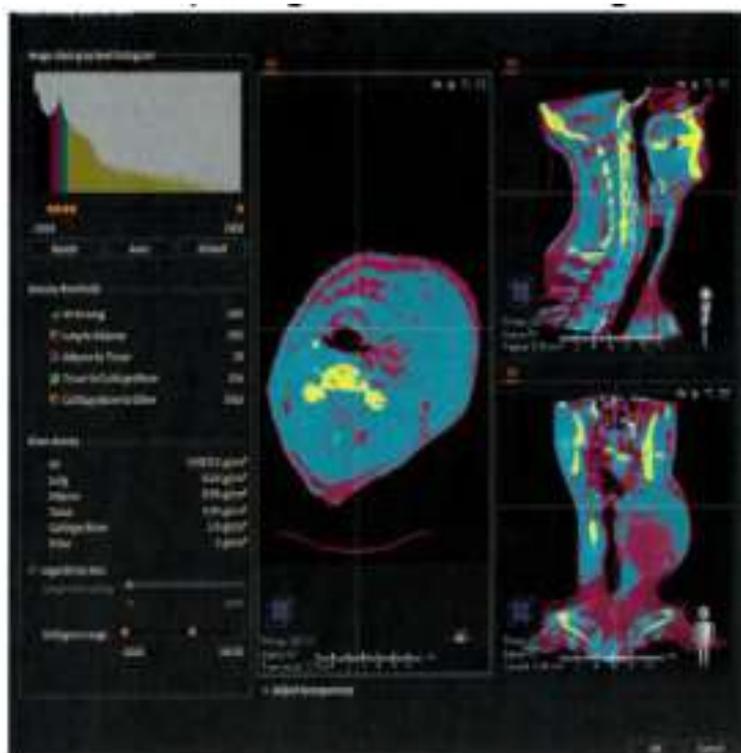
#### ❖ Vers l'adaptatif

Dans le cas de traitements normo fractionnés en radiothérapie conformationnelle 3D ou par modulation d'intensité (IMRT, VMAT), l'utilisation quotidienne d'une imagerie tridimensionnelle pré-traitement peut permettre la réduction des marges du PTV [Bradley 2016]. Les modifications anatomiques du patient, consécutives à un amaigrissement ou grossissement, un lymphocèle, de l'atélectasie, ou une modification de la taille de la lésion en cours de traitement, peuvent avoir pour conséquences néfastes la sur-irradiation des tissus sains avoisinants, limitant ainsi la possibilité d'escalade de la dose à des fins de stérilisation. C'est dans de telles situations que l'utilisation d'un protocole adaptatif peut prendre sens

Différentes stratégies ont été investiguées :

- La re-simulation CT : elle conduit à la création d'un nouveau plan de traitement pouvant donner lieu à des modifications de balistique et/ou de dose par faisceaux. Ce processus est coûteux en ressources humaines et peut conduire à une interruption temporaire du traitement.

- La dosimétrie sur CBCT : si ce dernier est de qualité suffisante, il peut être utilisé pour le calcul de la dose à partir d'une courbe de correspondance densité/nombre UH spécifique à la machine et au protocole CBCT utilisé ou d'une courbe créée par segmentation de l'image CBCT (voir figure 5.15).



**Figure 5.15 : Segmentation de l'image CBCT en fonction des unités Hounsfield (Air to lung ; Lung to Adipose ; Adipose to Tissue ; Tissue to Cartilage Bone ; Cartilage Bone to Other) et mise en correspondance d'une densité (Air= 0,00123 g.cm<sup>-3</sup> ; Lung = 0,25 g.cm<sup>-3</sup> ; Adipose = 0,95 g.cm<sup>-3</sup> ; Tissue = 1,05 g.cm<sup>-3</sup> ; Cartilage Bone = 16 g.cm<sup>-3</sup> ; Other = 1,3 g.cm<sup>-3</sup>)**

la déformation du CT initial à partir d'un CBCT ou d'un IRM : ne sont pas encore utilisés en routine clinique, mais les premières études semblent satisfaisantes. Cette technique présente un avantage en termes de gain de temps et de simplification du workflow patient [Cole 2018] ou de l'image IRM [Largent2017].

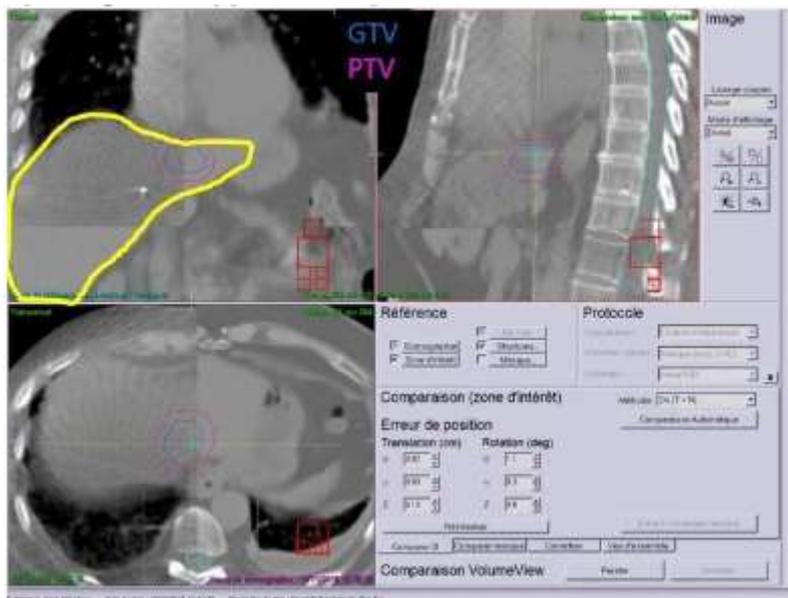
La création d'un CT de synthèse à partir d'une image IRM ou l'utilisation de bibliothèque de plans : peut être réalisée de trois manières différentes citées en Annexe 1.

Enfin, l'adaptation d'un plan de traitement peut être effectuée :

- soit hors ligne entre deux fractions : le plan de traitement est re-optimisé lorsque des variations cliniquement significatives de l'anatomie du patient se produisent ou après quelques fractions pour affiner la dose administrée [Qin 2015].

- soit en ligne avant l'administration de la séance : le plan de traitement est re-optimisé juste avant l'irradiation à l'aide de l'imagerie dans la salle de traitement [Wu 2004, Court 2005, Ahunbay 2008]. C'est d'ailleurs le principe des IRM linac. Une autre approche consiste à choisir le plan de traitement le plus approprié parmi ceux pré-optimisés correspondant à des scénarii de différentes géométries [Qi 2014].

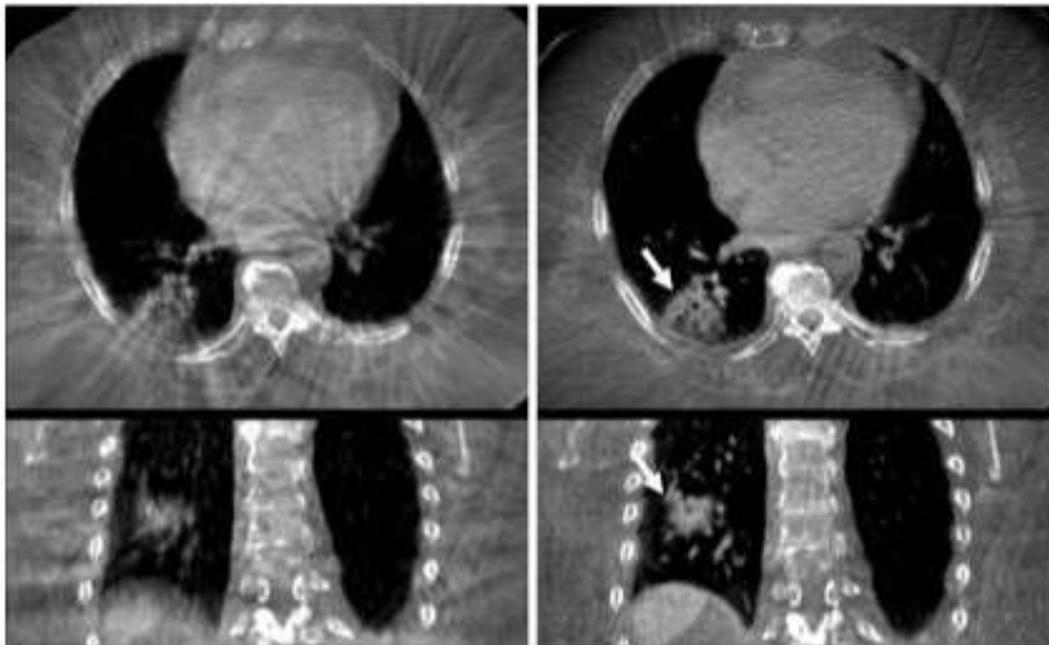
Préconisations d'utilisation du CBCT 3D pour les lésions hépatiques Dans les cas de traitements hépatiques, l'utilisation de marqueurs radio opaques est fortement recommandée car le contraste tissu-mou est extrêmement pauvre dans les CBCT, même si un recalage sur le dôme hépatique et/ou le foie lui-même (appelé "surrogate") est parfois utilisé (voir Figure 5.16)



**Figure 5.16 : Lésion hépatique sans fiduciales traitée en stéréotaxie : recalage osseux puis recalage à l'aide du foie et du dôme hépatique–appelés surrogates (images CBCT3D Centre Léon Bérard).**

Une des limitations de cette imagerie sont les possibles artéfacts métalliques dus à la présence de matériau à Z élevé (en particulier lors de l'utilisation de marqueurs radio opaques) dans le volume à explorer ou dû aux cavités aériques de l'estomac.

Utilisations particulières du CBCT 3D Gated–CBCT En respiration libre, cette méthode, disponible sur les accélérateurs Truebeam (Varian), permet de réduire le flou dans l'image CBCT (Figure 5.17). En effet, l'accélérateur est programmé de façon à ce que la rotation du bras et l'acquisition des images kV interviennent dans la fenêtre de fin d'expiration (intervalle de gating exprimé en phase) ; le signal respiratoire est extrait de l'enregistrement issu du RGSC



**Figure 5.17 : Colonne de gauche: coupes axiale et coronale d'un CBCT acquis en respiration libre. Colonne de droite: coupes axiale et coronale d'un Gated-CBCT. La flèche blanche indique la lésion**

❖ **Utilisation du CBCT dans les traitements en blocage respiratoire**

Au premier abord, l'imagerie de repositionnement CBCT peut sembler délicate pour les traitements effectués en BRIP car le temps d'apnée du patient est inférieur (15–20s) au temps d'acquisition du CBCT. Il est tout de même possible de réaliser pendant une acquisition CBCT continue, des blocages respiratoires répétés : c'est l'approche appelée "stop-and-go" [Boda- Heggemann 2014]. En effet, l'acquisition CBCT est automatiquement interrompue lors des phases de respiration libre. Ceci a bien entendu pour conséquence le doublement du temps d'acquisition CBCT (3–4 min).

Une autre version logicielle a été proposée autorisant l'acquisition ultra rapide ("ultrafast") et combinée kV–MV CBCT. Les acquisitions MV et kV sont effectuées

simultanément, chacune sur 90°, réduisant ainsi à 15 s seulement le temps d'acquisition d'images [Arns 2016, Boda- Heggemann 2011].

❖ **Centrage des lésions pulmonaires traitées en BRIP – traitements hypofractionnés– Expérience d'Avignon – Robin Garcia–**

Notre première approche de centrage pour ce type de traitement a tout d'abord été l'exploitation d'une acquisition CBCT partiellement réalisée en apnée. Les mouvements respiratoires apparaissant en cours de rotation généraient une reconstruction floutée mais la partie inférieure de la tumeur constituait un repère fiable. Cette méthode ne pouvait être appliquée qu'avec un volume cible visible telles que certaines tumeurs isolées dans le poumon.

Les appareils de dernière génération, TrueBeam (Varian), intègrent désormais des fonctionnalités permettant d'interrompre et de reprendre une irradiation dynamique ou une acquisition d'images CBCT. Ainsi, la reconstruction complète des images en coupes CBCT réalisées durant plusieurs apnées consécutives est devenu possible. Le système fonctionne avec l'option RPM qui est totalement intégré à l'environnement informatique de l'accélérateur. Les traitements en apnée sont réalisés en combinant les utilisations du spiromètre et du système RPM (Figure 5.18). Le contrôle de la respiration est assuré par le spiromètre qui garantit la reproductibilité du volume des poumons et les interruptions sont gérées par la fonction "Gating" de l'accélérateur. La méthode consiste à débiter chaque séance en ajustant la bande de synchronisation du RPM pendant une apnée pilotée par le système SDX. Dès lors, chaque acquisition d'image ou chaque faisceau ou arc suit le même principe d'un contrôle spirométrique et d'une synchronisation électronique. Les acquisitions CB-CT obtenues en apnée produisent des images d'une qualité optimales puisqu'aucun mouvement interne ne vient perturber les reconstructions. La

superposition avec l'image scanner de référence, elle-même réalisée en apnée, est grandement facilitée par la clarté des structures anatomiques.

Cette méthode est exploitée pour plusieurs objectifs cliniques :

- la visualisation de petites lésions,
- les traitements hypofractionnés nécessitant précision et réduction de marges,
- les irradiations modulées (VMAT) sans risque d'effet interplay,
- et la visualisation contrastée de localisations abdominales.

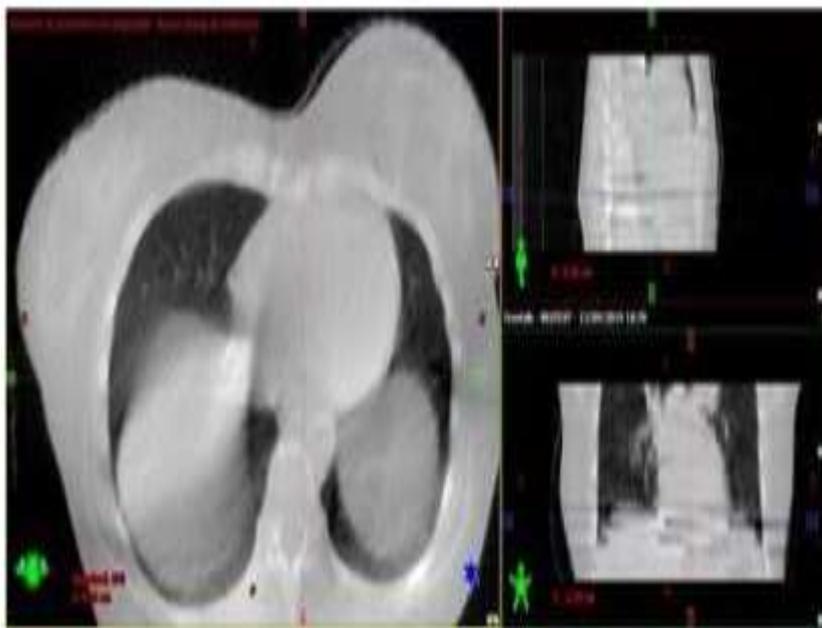
La pratique du contrôle de la respiration en apnée avec combinaison des deux systèmes a fait l'objet d'une formation spécifique des manipulateurs et manipulatrices.

#### **5.1.2.3. Le MV-CBCT**

La source de haute énergie des faisceaux de traitement peut également être utilisée (MV- CBCT), avec l'avantage d'utiliser la même géométrie que le faisceau de traitement, ce qui assure un alignement dans le même plan entre la géométrie du faisceau et le volume traité.

L'utilisation du faisceau de traitement permet également la prise en compte des doses utilisées pour l'imagerie via la modélisation dans le logiciel de planification des traitements.

Cette technique présente toutefois les inconvénients liés au faible contraste de l'image par rapport au kV CBCT (voir Figure 5.19). À l'inverse de cette dernière, les artéfacts métalliques liés aux matériaux à Z élevé apparaissent moins marqués. L'utilisation d'un faisceau de 2.5 MV actuellement proposé sur certains accélérateurs semble être un compromis intéressant pour réduire les artéfacts dus aux matériaux de forte densité tout en conservant un contraste acceptable.



**Figure 5.19 : exemple de MVCT pour un traitement du sein à la Tomotherapy. La vitesse d'acquisition est relativement faible et des artéfacts sont visibles au niveau du diaphragme.**

A noter le cas particulier de la Tomotherapy, dont la table est 3D mais pour laquelle un décalage angulaire du gantry au démarrage de faisceau permet de gérer la rotation selon l'axe tête pied. Pour celle-ci l'utilisateur pourra demander à l'algorithme de recalage des valeurs 3D + « roll » (rotation autour de l'axe SI).

### **5.1.3. Imagerie pré traitement 4D**

#### **5.1.3.1. Principe**

La tomographie volumique en faisceau conique permet également à l'heure actuelle, avec une approche identique à la scanographie dynamique, la reconstruction de plusieurs séries d'images à différentes phases du cycle respiratoire du patient (4D-CBCT ou respiratory correlated CBCT) [Bissonnette 2009a, Sonke 2005]. Le mode le plus fréquemment utilisé est le mode rétrospectif ou plusieurs CBCT sont reconstruits à plusieurs phases du cycle respiratoire du patient.

La reconstruction temporelle peut se faire :

- Soit à l'aide d'un enregistrement externe du signal respiratoire (par exemple: RPM chez Varian)

- Soit directement à partir des projections 2D, à l'aide de la variation de la position du diaphragme ou des côtes (pour les lésions supérieures) [Sonke 2005].

Le tableau 5.3 est un comparatif des CBCT4D commercialisés par Varian et Elekta.

**Tableau 5.3 : Comparatif technique des 2 CBCT4D commercialisés.**

	<b>CBCT4D Varian</b>	<b>CBCT4D Elekta</b>
<b>Acquisition</b>	3°/s, 360°, 11 frames/s, 656 projections en mode Thorax, Durée 2 min	1000 projections sur 200 degrés en 3 à 4 minutes
<b>Reconstruction</b>	Reconstruction automatique 4D directement à partir du signal enregistré avec le bloc-marqueur  Reconstructions possibles MIP et moyennée sur des phases sélectionnées	Reconstruction automatique 4D directement à partir des projections (à l'aide des structures anatomiques)  Échantillonnage en 10 phases par le logiciel Symmetry (à intervalle de temps constant), procurent dix CBCT3D dont le résultat est une image dynamique
<b>Modes de comparaison</b>	Comparaison en MIP, average des phases sélectionnées et mode ciné (sur toutes les phases si pas de Gated-CBCT)	Comparaison masque-tumeur en niveau de gris adaptée à la stratégie ITV  Comparaison en niveau de gris 4D adaptée aux stratégies midP, midV et Gating (appelé « Expiration » sur le logiciel).

### 5.1.3.2. Intérêts

Le Cone beam CT 4D (CBCT4D) présente un intérêt dans le repositionnement des lésions mobiles telles que les lésions pulmonaires des lobes moyen et inférieurs, hépatiques et 114 Rapport SFPM n°38 Gestion des mouvements internes en radiothérapie externe surrénales car il permet d'améliorer la visualisation de la cible et de son mouvement (voir Figure 5.20)

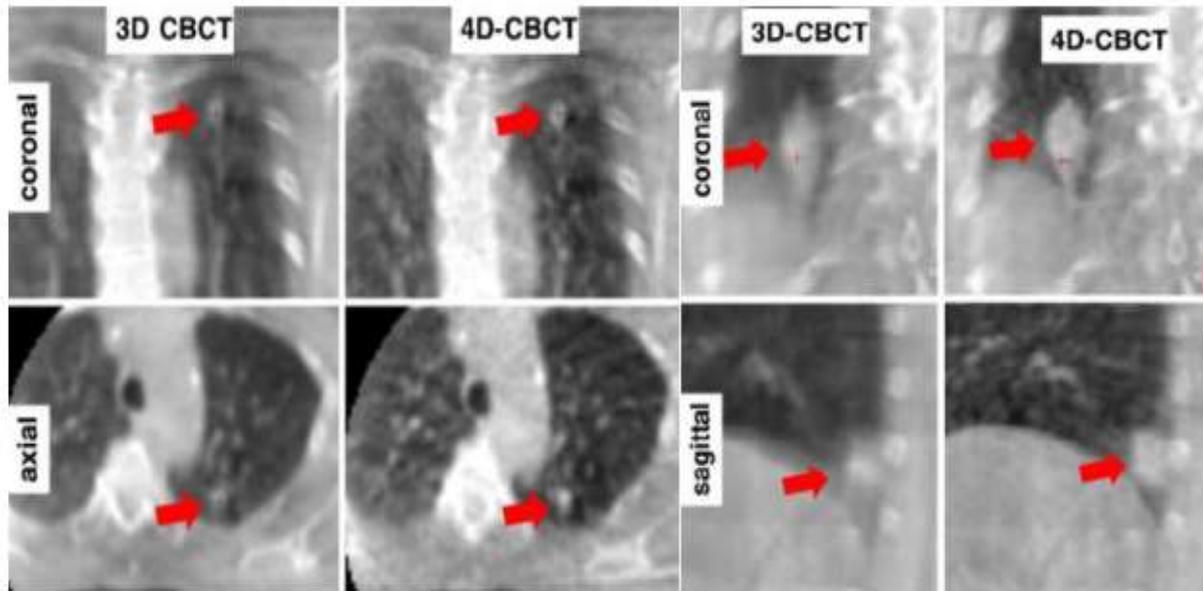


Figure 5.20 : Images comparatives CBCT3D versus CBCT4D issues de Reinhart

Le CBCT4D peut apporter un intérêt dans :

- la vérification de l'amplitude de la lésion en stratégie ITV [Bissonnette 2009a, Oger 2019],
- la vérification de la position moyenne temporelle en stratégie mid-ventilation ou mid-Position [Sonke 2009, Oger 2019]
- et le repositionnement des lésions pulmonaires inférieures, proche du diaphragme ; en effet, contrairement au CBCT3D, les positions de la tumeur en inspiration ne sont pas masquées par le flou dynamique du diaphragme (figure 5.21) lorsqu'une comparaison online est possible



**Figure 5.21 : Illustration de l'intérêt du CBCT 4D pour les lésions pulmonaires très inférieures**

En haut : coupes coronale et sagittale du CBCT 3D. Le carré rouge représente la zone de flou dans laquelle se confondent la limite inférieure de la lésion et la partie supérieure du diaphragme, rendant difficile l'interprétation médicale.

En bas : coupes coronale et sagittale des CBCT 4D en phase inspiratoire et expiratoire. Les flèches jaunes indiquent la limite inférieure de la tumeur, plus facilement repérable

### **5.1.3.3. Qualité image**

Concernant les artefacts de mouvements, une étude récente a montré la supériorité théorique des images CBCT 4D par rapport aux images CT 4D [Lee 2017].

En effet, pour différents signaux respiratoires simulés à l'aide du fantôme anthropomorphe Quasar, le volume de la sphère (objet test mobile) était mieux restitué sur les images CBCT4D par rapport aux images CT4D, et ceci quelle que soit l'amplitude et la fréquence de mouvement, et la phase respiratoire. Cette différence s'explique en partie par la technologie même d'acquisition de ces 2 types d'images (Tableau 5.4). En revanche les autres paramètres de qualité d'image sont

généralement très détériorés pour le CBCT 4D par rapport au CT 4D. Comme nous l'avons signalé dans le Chapitre 3, le CT4D est particulièrement sensible aux irrégularités respiratoires du patient engendrant des artefacts d'image. Il est nécessaire d'optimiser au mieux les paramètres d'acquisition du CT4D pour minimiser ces artefacts et donc réduire les incertitudes spatiale et volumique tumorales.

**Tableau 5.4 : Comparatif technique du CT4D et du CBCT4D.**

	CT4D	CBCT4D
Mode de détection	Rangée de détecteurs Taille max tout constructeur confondu : 2,4 cm dans le sens SI	Panel de détection Taille max tout constructeur confondu : 26 cm dans le sens SI
Temps de rotation du tube	0,5 s	2 à 4 min
Tumeur vue du faisceau par rotation du tube	Une partie de son volume	La totalité de son volume

#### 5.1.3.4. Autres applications du CBCT 4D

##### ❖ CBCT compensé en mouvement – “motion-compensated CBCT”

Plusieurs équipes ont montré que la reconstruction compensée par le mouvement respiratoire d'une acquisition CBCT 4D réduisait le flou respiratoire dans l'image (effet “blurring”, “flou”) et facilitait ainsi la validation du repositionnement de la cible [Rit 2009]. Respiratory triggered 4D CBCT

Cette méthode sélectionne à priori les phases d'intérêt et seules les projections correspondant à ces phases sont acquises. Cela permet de réduire de plus de 50% la dose délivrée au patient en détériorant peu la qualité de l'image [Cooper 2013].

#### 5.2. Imagerie intra-fraction

Le but recherché par un suivi intra fraction est de vérifier que la respiration, phénomène pouvant présenter de fortes irrégularités, reste conforme pendant l'irradiation à celle attendue. Plusieurs technologies ont été développées pour le suivi

du mouvement pendant l'irradiation. Nous les avons classées dans le tableau 5.5 en fonction de la nature de l'émission utilisée.

**Tableau 5.5 : Tableau des différentes techniques de suivi intra fraction**

Produit commercial	Technique	Invasif	Ionisant	Suivi continu	Asservissement arrêt faisceau
RPM (Varian)	Marqueur externe	non	non	oui	oui
Vision RT, Catalyst, Humediq	Surfacique	non	non	oui	Oui
Varian, Elekta, Cyberknife	kV sans marqueur interne	non	oui	non	non
Varian	kV avec marqueur interne	oui	oui	non	oui
Clarity (Elekta)	Ultrasons	non	non	oui	non
Calypso Varian	Transpondeur électromagnétique	oui	non	oui	oui

### **5.2.1. Imagerie intra fraction irradiante**

#### **5.2.1.1. Imagerie MV (EPID)**

Sur certains accélérateurs il est possible d'utiliser l'EPID en mode "ciné" (une image/s environ). Ce principe peut être intéressant pour la RTC pour surveiller certains patients. Pour la Stéréotaxie en revanche ou le faisceau et le FOV de l'image sont petits l'information obtenue est souvent difficile à interpréter. En pratique nous recommandons plutôt l'utilisation de clichés kV lorsque cela est possible.

#### **5.2.1.2. Imagerie kV sans marqueur interne**

Certaines équipes utilisent, pendant un arc, l'imagerie kV pour surveiller la position des tumeurs pulmonaires sans marqueur, en particulier dans un contexte de SBRT. Une image est acquise en fonction de la phase respiratoire ou des UM/angle de

bras. La tumeur est alors visible sur 40 à 60% des images (selon l'angle d'incidence du bras et l'anatomie du patient).

En l'absence de marqueurs il est également possible de contrôler la position d'une structure anatomique préalablement délinéée, par exemple le dôme hépatique (figure 5.22).

### **5.2.1.3. Imagerie kV avec marqueurs internes**

#### **❖ Cas des Linac**

Au poste de traitement, suivant le type d'accélérateur utilisé, plusieurs options sont possibles. Généralement des clichés kV sont réalisés à intervalles réguliers (en nombre d'UM, angulation de bras ou nombre de secondes). Si le dispositif kV est embarqué sur le bras, le système devra être capable de générer des projections de structures instantanément (c'est le cas des TrueBeam de Varian). L'option Auto Beam Hold (Varian), permet en principe de repérer le(s) marqueur(s) sur chacune des images réalisées et de stopper automatiquement le faisceau si le marqueur sort de sa position de référence (avec une marge ajustable). L'efficacité dépend du type de marqueur implanté.

En revanche il est toujours possible de délinéer les marqueurs sur le TDM de référence (avec une marge) et de stopper manuellement le faisceau

Nous recommandons de réaliser un cliché toutes les trois secondes au moins. Une autre possibilité, lorsque le traitement est réalisé avec interruption synchronisée du faisceau (avec le bloc-marqueur) consiste à programmer un cliché à chaque début (ou fin) d'irradiation (c'est à dire à chaque fois que le cycle respiratoire du patient rentre dans la "zone de tir" en gating).

Bien entendu, l'opérateur peut effectuer volontairement une pause afin de vérifier ponctuellement une image (car les images qui défilent toutes les 3s sont parfois difficile à analyser).

Avec ou sans fiduciaires, un CBCT 3D intra fraction peut être effectué soit entre des arcs de traitement soit à la fin de la délivrance du traitement pour un contrôle du positionnement du patient a posteriori [Li 2013].

### ❖ Cas du Cyberknife

Durant les traitements des lésions pulmonaires ou hépatiques, le modèle de corrélation est vérifié à l'aide des paires d'images intrafractions :

- soit toutes les minutes
- soit en rafale toutes les 90 secondes (cette solution permet d'avoir notamment différents instants respiratoires).

Lorsqu'une déviation est rencontrée entre une position prédite et une position observée, alors le modèle est reconstruit.

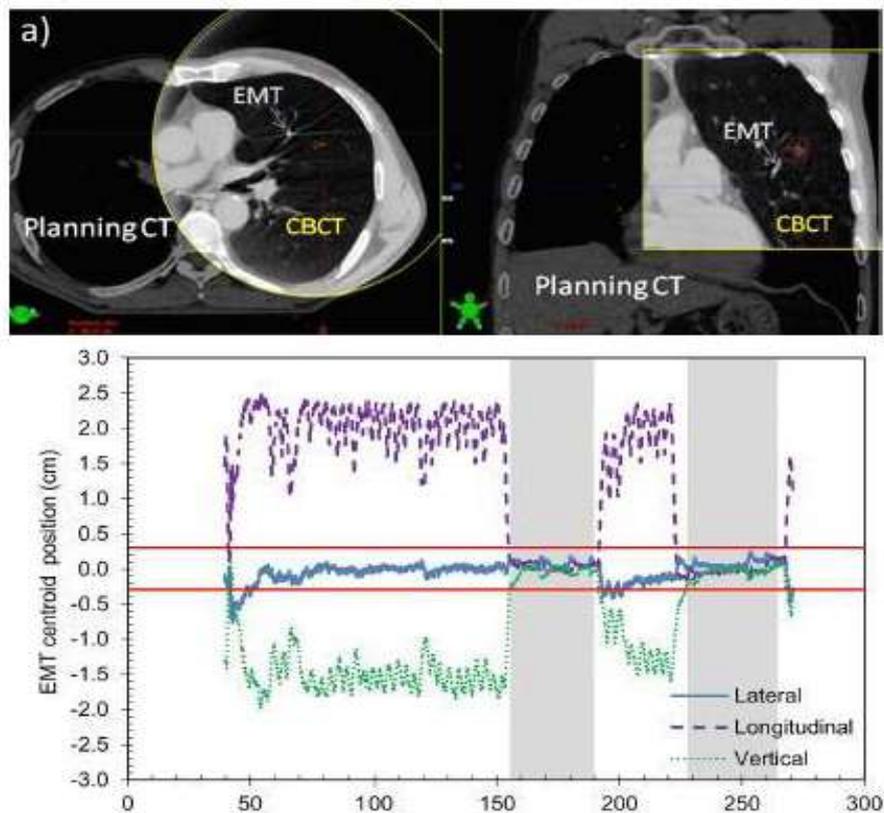
### **5.2.2. Autres systèmes de suivi non irradiants**

#### **5.2.2.1. Transpondeurs électromagnétiques**

Le système Calypso (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) a été initialement développé pour le suivi prostatique. Il a été adapté pour les tumeurs hépatiques [Habermehl 2015] et pulmonaires [Shah 2013]. Ce système repose sur la détection en temps réel de transpondeurs électromagnétiques (2 à 3), implantés dans ou à proximité de la lésion, par une antenne positionnée devant le patient. Différentes études ont montré la précision sub-millimétrique du système.

Nos collègues genevois du HUG ont été les premiers européens à mettre en place le suivi en temps réel de transpondeurs dans le cadre de traitements stéréotaxiques pulmonaires [Jaccard 2019]. En effet, Jaccard et al. ont montré la

faisabilité de la technique sur une série de 7 patients : 3 patients traités en respiration libre et 4 en BRIP volontaire. Les positions du barycentre des transpondeurs ont été enregistrés en continu par l'antenne ; toute déviation par rapport au seuil fixé engendrait une coupure de faisceau (seuil de 3 mm pour le BRIP volontaire et seuil personnalisé selon le déplacement de la tumeur en respiration libre). Pour les 4 patients traités en BRIP et sur l'intégralité des séances (figure 5.23), Jaccard et al. ont noté un déplacement intra fraction médian du barycentre des transpondeurs inférieur ou égal à 2.7mm dans le sens droite-gauche, 4.5mm dans le sens supéro-inférieur et 4.6mm dans le sens antéro-postérieur. Ils ont conclu que le suivi à l'aide de Calypso était rapide, précis et reproductible pour ces traitements pulmonaires.



**Figure 5.23 : En haut, coupes TDM et CBCT montrant la position du transpondeur (EMT) relativement à la lésion (en rouge). En bas, variation de la position du barycentre des transpondeurs sur une séance entière, les zones verticales grises représentant les périodes de BRIP**

### 5.2.2.2. Ultrasons

Il est également possible de suivre les mouvements du foie par échographie avec par exemple le système Clarity (Resonant Medical, Montreal, QC, Elekta). Il a été démontré que ce système pouvait être performant pour la stéréotaxie [O'Shea 2016].

### 5.2.2.3. Surveillance surfacique

#### ❖ **Système Bloc-marqueur**

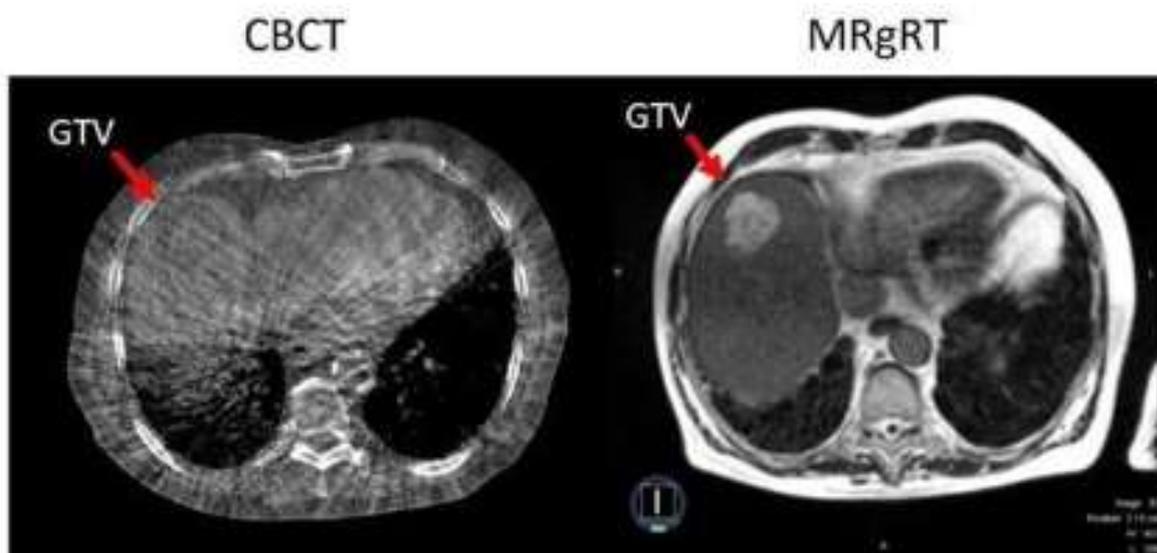
Nous avons vu précédemment que le marqueur RPM pouvait être utilisé couplé à des marqueurs internes. Il peut également être utilisé seul pour surveiller la respiration et éventuellement synchroniser l'irradiation. Dans ce cas il est possible de ne pas réaliser une imagerie per fraction particulière. Le suivi se fait sur la base de la seule position du marqueur.

Le système détecte les respirations qui ne sont pas conformes au modèle établi soit durant le CBCT soit au début de la séance (première séance = session de référence) et stoppe alors automatiquement le faisceau pour le reprendre dès que la respiration régulière reprend.

Systèmes Humediq, Vision RT et Catalyst Ces systèmes prévoient également une surveillance per fraction en affichant de façon continue les décalages en translations (3 directions), en rotation (3 directions) ainsi que la magnitude (somme quadratique des décalages) entre la surface du patient "actuelle" et celle de référence. Un boîtier d'interfaçage entre l'accélérateur et le système de surveillance est disponible et permet d'asservir le faisceau aux tolérances fixées par l'utilisateur (sur l'une des directions : verticale, longitudinale, latérale ou sur la magnitude). Le faisceau se coupe automatiquement dès le dépassement d'une tolérance et reprend par l'intermédiaire du manipulateur qui relance le faisceau si les décalages sont revenus dans les tolérances.

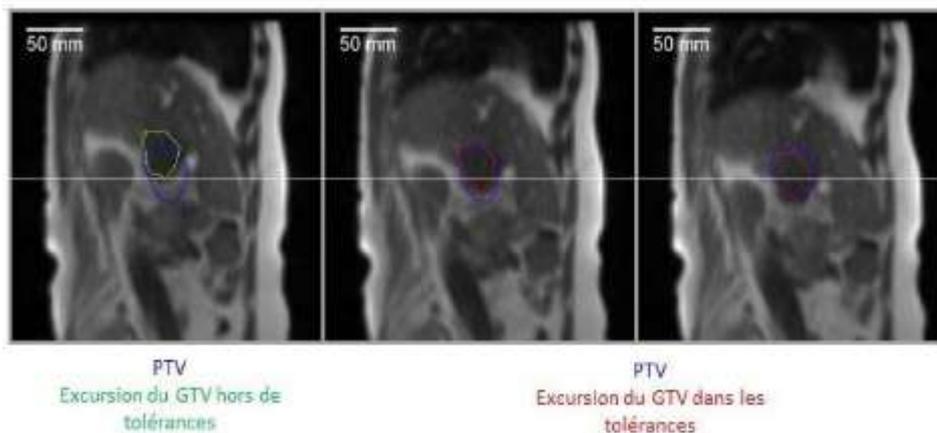
### 5.3. Technologie émergente : IRM linac

Avec l'apparition récente des accélérateurs de particules hybrides, combinés avec une IRM, le contrôle du positionnement de la cible peut être amélioré par la haute qualité d'image fournie (spécifiquement dans le cas des lésions abdominales), par le suivi en continu de la tumeur sans irradiation additionnelle et par les fonctionnalités intégrées de radiothérapie adaptative (voir figure 5.24). On parle d'ailleurs de MRgRT ou radiothérapie guidée par l'image par résonance magnétique.



**Figure 5.24 : GTV sur l'imagerie CBCT à gauche et GTV sur l'imagerie IRM (avec injection de produit de contraste) délivrée par le système MRIdian**

L'équipe du VUmc (Amsterdam) a notamment décrit son protocole de traitement en blocage respiratoire modéré guidé par l'IRM (système MRIdian), appliqué à des patients ayant des lésions pulmonaires, surrénales et pancréatiques [van Sörnsen de Koste 2018]. Outre la mise en oeuvre quotidienne d'un plan de traitement adapté à l'imagerie du jour, le traitement est délivré uniquement lors des phases de blocage inspiratoire modéré et volontaire du patient au moyen d'un retour visuel des images de la lésion en dynamique. Le faisceau est automatiquement arrêté lorsque la cible sort du seuil de tolérance pré-défini (Figure 5.25).



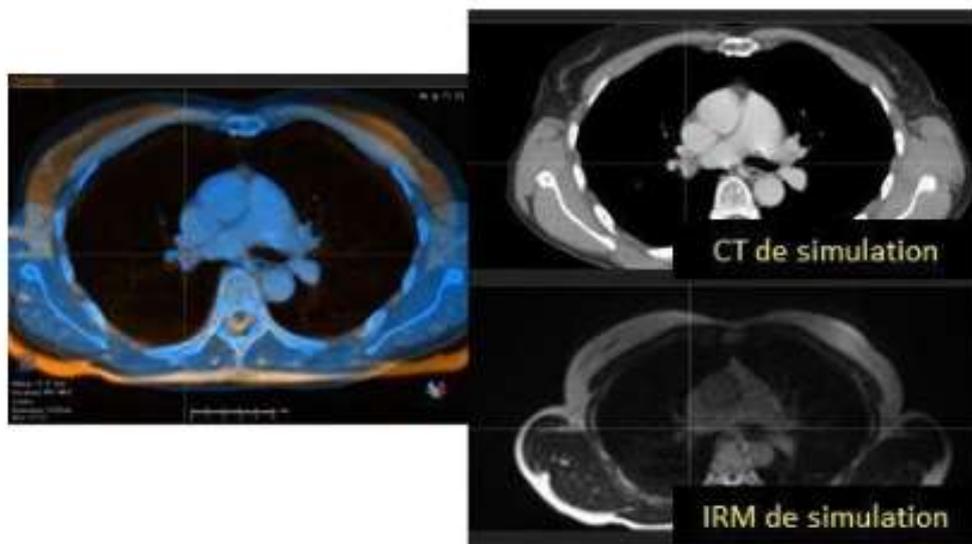
**Figure 5.25 : Visualisation en temps réel d'une tumeur surrénalienne et zone de blocage matérialisée par le PTV en bleu (PTV=GTV+3mm)**

Centrage des lésions pulmonaires traitées avec le MRIdian (ViewRay) – traitements hypofractionnés– Expérience de l'Institut Paoli Calmette L'institut Paoli-Calmettes (IPC) a été le premier établissement de santé français à s'équiper d'un accélérateur de particules couplé à une IRM (LINAC MRIdian ViewRay) et a traité le premier patient en Novembre 2018. L'expérience acquise depuis a permis de mieux définir les indications adaptées à cette machine et de mieux définir le workflow de prise en charge des patients. Pour le moment, une seule séquence d'imagerie est disponible (TrueFisp, séquence du constructeur de l'IRM (Siemens) pondérée T2/T1). Du fait de son temps d'acquisition court, cette séquence est utilisée aussi bien pour les acquisitions en mode ciné (dynamique) avec 4 images par seconde que pour l'IRM de simulation/positionnement.

La résolution de la matrice image varie en fonction du FOV et du temps d'acquisition de l'image. Pour une acquisition statique, avec un grand FOV (45 cm), 3 temps sont utilisés à l'IPC, 17, 25 et 128 secondes, respectivement pour une matrice de 45x45x24 mm<sup>3</sup> à 5x4,5x4,3 mm<sup>3</sup>. En mode dynamique, les FOV disponibles sont

27cm, 35cm et 45 cm, une seule coupe est imagée et la matrice utilisée est de 3,5x5 mm<sup>2</sup>. Il apparaît que le champ magnétique de 0,35 Tesla et l'unique séquence IRM disponible (pour le moment), offrent une imagerie tout à fait adaptée aux lésions abdomino-pelviennes et hépatique, mais semble être limitants pour les lésions de petits volumes dans le poumon et le médiastin.

Les images suivantes illustrent le manque de visibilité des lésions dans un hile médiastinal droit et dans le parenchyme supérieur droit (Figures 5.26 et 27). La prise en charge des patients sur cette machine diffère en fonction du type de traitement dispensé (normo-fractionné ou hypo-fractionné) et de la possibilité de réaliser un tracking ou non de la lésion. Tous les patients ont un TDM et une IRM de simulation ainsi qu'une IRM dynamique afin de voir s'ils peuvent être traités en gating ou DIBH. Plusieurs fusions d'images peuvent être réalisées afin d'aider le radiothérapeute à la délimitation des volumes cibles et organes à risque (Figure 5.28). Le CT de simulation est uniquement utilisé pour le calcul de la dose, par recalage élastique sur l'IRM de simulation



**Figure 5.26 : Différence de visibilité de la lésion dans le hile droit entre le CT de simulation et l'IRM de simulation**

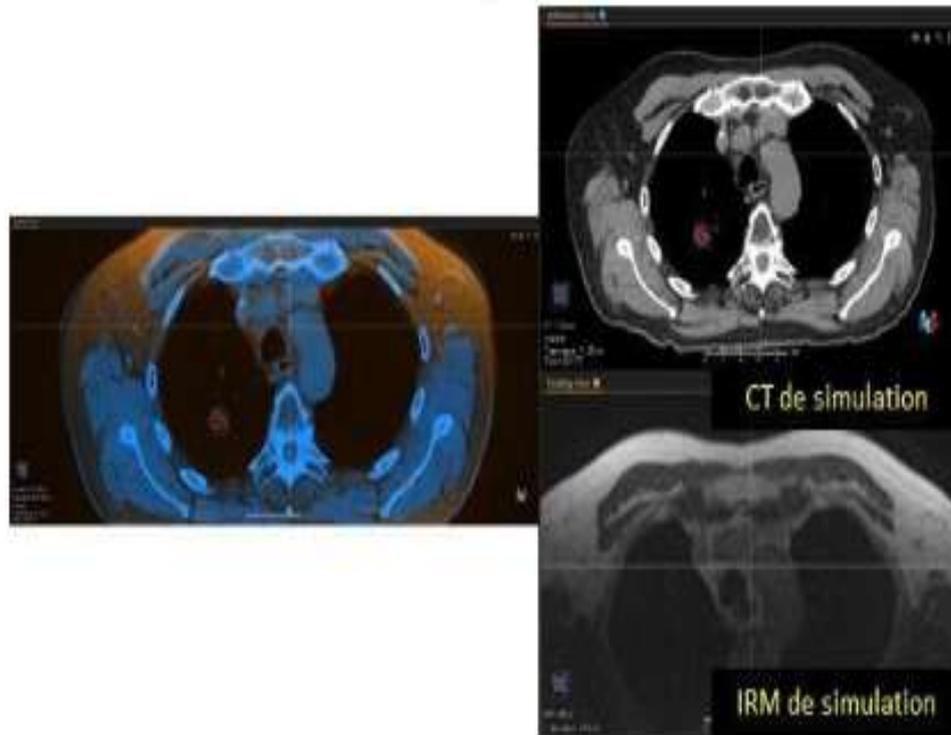


Figure 5.27 : Différence de visibilité de la lésion dans le parenchyme droit entre le CT de simulation et l'IRM de simulation

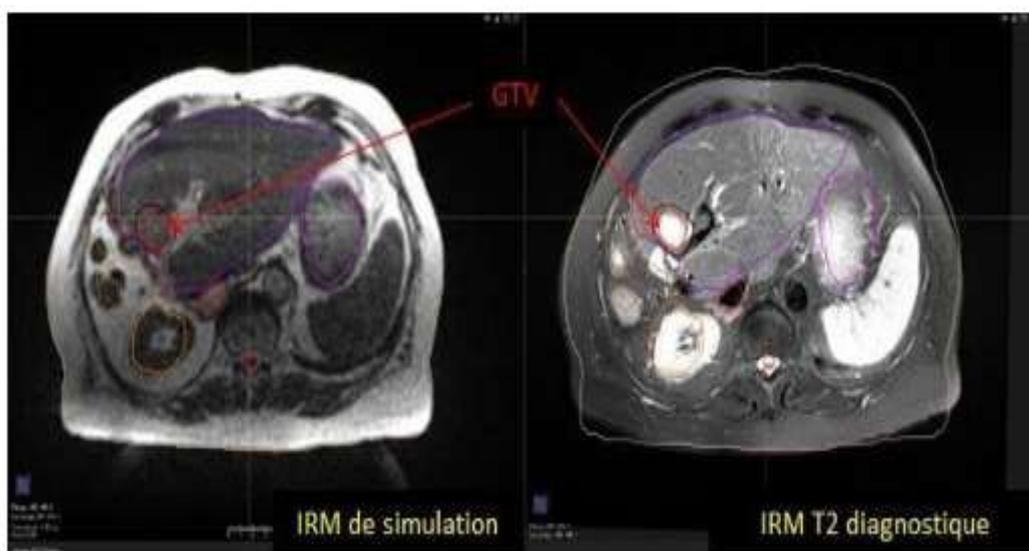


Figure 5.28 : Recalage des différentes modalités d'IRM pour l'aide à la délimitation.

La stratégie de traitement gating, DIBH ou classique est déterminée par le radiothérapeute à partir de l'IRM en mode ciné du patient. En effet, afin d'observer le mouvement de la lésion, le radiothérapeute délimite le GTV sur une coupe (au centre de préférence) ou une structure avoisinante particulièrement contrastée (donc visible par l'algorithme de tracking), une marge de 3 mm est ajoutée pour former l'indicateur ou surrogate (cible du tracking, contour en rouge sur les figures).

Lors de l'acquisition de l'IRM ciné, l'algorithme « track » la cible en déformant/adaptant son contour sur l'intégralité de l'acquisition et donne un taux de présence correspondant au temps de présence de la cible dans les limites déterminées (lésion + 3mm) sur toute la durée de l'acquisition et avec les paramètres de gating utilisés (en général 90% de recouvrement entre la lésion et le surrogate). Plusieurs cas de figure peuvent alors se produire :

- Le taux de présence de la lésion dans le volume traité est très faible (<20%, exemple Figure 5.29). Le problème peut donc venir d'un mauvais positionnement, le patient est alors sorti du tunnel de la machine pour être repositionné ou d'un choix de la structure à suivre inadapté (structure peu contrastée par exemple) qui peut mettre en difficulté l'algorithme et conduire à un mauvais taux de correspondance. Il faut donc définir une autre structure mieux appropriée. Enfin, le problème peut provenir de la phase respiratoire de l'image de référence, par exemple un blocage respiratoire lors d'une inspiration trop profonde qui ne peut pas être reproduite, dans ce cas il faut refaire le processus de simulation.

- Le taux de présence de la lésion dans le volume traité est très faible mais avec un coaching audio adapté, le patient arrive à reproduire la position de simulation. Dans ce cas le patient sera traité en gating avec un coaching à chaque séance.

- Le radiothérapeute se rend compte que le patient respire calmement, ou les mouvements respiratoires n'ont pas d'influence sur la position de la cible, dans ce cas il n'y a pas de nécessité de traitement en gating, le logiciel gèrera automatiquement l'irradiation (, 5.30, 5.31).



Figure 5.29: Exemple de tumeur hépatique non trackable avec le linac IRM (2% de taux de présence) lié à un mauvais choix de structure à tracker (vue sagittale).



Figure 5.30 : Exemple de tracking de tumeur hépatique avec 83% de taux de correspondance (vue sagittale).



**Figure 5.31 : Exemple de cible pancréatique avec un taux de tracking de 99% (vue sagittale)**

❖ **En pratique**

1/ L'imagerie au poste de traitement utilisée doit être adaptée à la stratégie de traitement mise en œuvre et aux marges d'incertitude utilisées.

2/ Hormis les modalités de traitement spécifique au Linac (Cyberknife), il est important d'utiliser une imagerie pré-traitement permettant une représentation correcte du mouvement de la lésion traitée, dans les 3 dimensions, et de positionner le patient en s'appuyant sur des structures d'intérêt issues de la planification.

3/ La fréquence de l'imagerie de contrôle doit être adaptée aux objectifs de traitement.

4/ L'imagerie intrafraction est éventuellement indiquée dans les traitements hypofractionnés stéréotaxiques.

5/ Les modes 2D cine, 3D ou 4D sont très informatifs quant à la mobilité de la lésion.

## Annexe 1

Méthodes de création d'un scanner de synthèse à partir d'une imagerie 3D IRM  
Méthode Bulk-density (BDM) : segmentation de l'image IRM et assignation de densité à chacune des zones ainsi délinée (Tissu/Os/Air) [Lee 2003]. Cette méthode est la plus simpliste et la moins précise qu'il existe [Largent 2018].

Méthode Atlas-based (ABM) : à partir de set d'images IRM et CT de plusieurs patients, calculs des champs de déformation à partir des IRM, application des déformations aux CT, fusion des CT afin de créer un atlas [Dowling 2015]. L'image IRM du jour est alors déformée par rapport à l'atlas et le CT de l'atlas adapté au patient.  
Méthode Patch-based (PBM) : à partir d'une cohorte de patients ayant un CT et un IRM, extraction de correctif d'image IRM-CT après recalage rigide, puis création d'un modèle par méthode de plus proche voisins [Han 2017]

## **6. Recommandations sur la mise en œuvre d'une stratégie de gestion de la respiration en RT et CQ du matériel**

### **6.1. Recommandations générales lors la mise en œuvre d'une stratégie de gestion de la respiration en RT**

#### **6.1.1. Généralités**

Lors de la mise en place d'une stratégie de gestion respiratoire, différents aspects doivent être réfléchis, organisés et contrôlés en amont du premier patient à traiter.

1 / La stratégie doit répondre à une indication médicale précise pour un nombre de patients relativement important. Il ne s'agit pas de mettre en place une technique qui servira à traiter une dizaine de patients dans l'année.

2/ Le matériel de gestion respiratoire doit être utilisable et compatible avec les éléments existants du service.

3/ La formation à la nouvelle stratégie doit être reçue par les médecins, physiciens, et manipulateurs.

4/ Des procédures doivent être rédigées pour chacune des étapes d'utilisation du matériel de gestion respiratoire et des analyses de risque associées à ces procédures.

5/ Des tests End-to-End doivent être effectués à l'aide d'un fantôme anthropomorphique dynamique afin de quantifier l'incertitude globale de la stratégie de traitement choisie (cumul des incertitudes individuelles des systèmes impliqués dans la stratégie de traitement) : du scanner en passant par la gestion des hétérogénéités tissulaires par l'algorithme de calcul de dose jusqu'à la délivrance de traitement comprenant l'imagerie pré et intrafraction. Ces tests sont indispensables lors du commissioning d'une technique de stéréotaxie extra-crânienne

6/ Un retour d'expérience réunissant tous les acteurs intervenant dans le traitement des patients doit être réalisé de manière périodique afin de mettre à jour les procédures si nécessaire.

Une attention particulière est à porter à l'information donnée au patient. En effet, la bonne compréhension de la technique utilisée et des enjeux inhérents va aider le patient à garder une respiration aussi reproductible que possible.

### **6.1.2. Entraînement du patient**

Il est absolument fondamental pour la mise en œuvre de la plupart des techniques abordées car il garantit une certaine reproductibilité ventilatoire du patient et donc par conséquent l'efficacité de la technique. La compréhension et la

coopération du patient sont également très importantes ; des équipes informent les patients à l'aide de brochures explicatives ou de vidéos.

#### **6.1.2.1. Entraînement du patient au BRIP**

L'utilisation du spiromètre (en blocage inspiratoire) nécessite de l'avis de tous les utilisateurs une séance d'apprentissage à l'attention du patient à faire de préférence dans une salle calme (consultation) et idéalement un jour différent de l'acquisition du TDM de référence. Si cette séance n'est malheureusement pas "facturable", son absence compromet les chances de réussite d'un tel traitement. Cette séance qui peut durer une vingtaine de minutes présente plusieurs objectifs :

- décrire le système au patient (les différents éléments, les accessoires tels que les lunettes, le pince nez...)
- expliquer au patient les enjeux et les méthodes pour appréhender au mieux la technique répondre aux questions du patient qui peut parfois être anxieux face à l'équipement
- tester les apnées du patient afin de déterminer son niveau d'apnée le plus adapté (en général, le patient doit être capable de maintenir une apnée de 20 secondes minimum).

Dans le cas du BRIP volontaire, il est demandé au patient de s'entraîner chez lui, allongé sur son lit en décubitus dorsal, en se chronométrant. Il est souvent très utile (au scanner et pour les premières séances de traitement) de guider et d'encourager le patient à l'aide de l'interphone (en plus du retour visuel) pour réaliser ses apnées. Après quelques séances, la plupart des patients réalisent leurs apnées seuls. Ceci est aussi valable pour les utilisateurs de systèmes d'acquisition surfaciques qui l'utilisent en BRIP même si ces systèmes sont moins invasifs que les spiromètres.

### **6.1.2.2. Système d'entraînement du patient pour une respiration libre contrôlée**

Les systèmes en respiration libre (gating, tracking) fonctionnent mieux si la respiration libre est la plus régulière possible (et le plus ressemblante possible à celle que le patient avait au moment du TDM 4D). Lorsque cela est possible (tous les patients ne le peuvent pas) certaines équipes utilisent un guidage audio et/ou visuel.

Le guidage audio consiste à diffuser une voix préenregistrée permettant de rythmer la respiration 'Inspirez...Expirez...Inspirez...'. La durée de ces instructions est personnalisable. Ce coaching améliore la régularité [Nakamura 2009] mais augmente généralement l'amplitude respiratoire [Haasbeek 2008]. Il peut donc être judicieux d'utiliser alors un traitement en gating sur une partie seulement du cycle respiratoire.

Le guidage visuel (Varian, VisionRT) se fait à l'aide d'un petit écran suspendu devant les yeux du patient (Figure 6.1). Il peut être ajouté à l'audio coaching ou utilisé seul.

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 2, la ventilation mécaniquement assistée peut être utilisée comme un support à une technique de gestion de la respiration du patient. En effet, son utilisation engendre une reproductibilité ventilatoire optimale du patient par le contrôle même de sa ventilation.

La pratique de l'hypnose peut également être envisagée au scanner et pendant le traitement. En effet, elle favoriserait la régularité de ventilation du patient tout en réduisant son anxiété. La principale qualité de cette pratique est qu'elle ne nécessite aucun appareillage particulier (à l'exception d'un microphone). Le seul prérequis est la formation d'une équipe de MER à l'hypnose.

### **6.1.3. Séance blanche**

Certains centres font le choix de pratiquer une séance blanche notamment dans un contexte de SBRT. Cette dernière peut être utile en particulier au début de la mise en œuvre d'une technique de gestion de la respiration en radiothérapie. Elle est classiquement abandonnée quand les équipes ont terminé leur apprentissage.

### **6.2. Contrôles de qualité et bonnes pratiques spécifiques au matériel de gestion respiratoire**

Les contrôles de qualité liés aux techniques de gestion des mouvements respiratoires ont été abordés dans le rapport AAPM TG76 en fonction des stratégies adoptées mais de façon assez généraliste [Keall 2006]. Nous rappelons ici les contrôles de qualité du matériel de gestion respiratoire existants, généralement recommandés et ou fournis par le constructeur.

Il est cependant à noter qu'il n'y a pas à ce jour de recommandations générales de "bonnes pratiques" publiées. Les contrôles cités ont été mis en œuvre par les équipes de recherche avec bien souvent des solutions mises au point localement dont on peut s'inspirer.

#### **6.2.1. Spiromètres**

##### **6.2.1.1. Système Dyn'R**

Une seringue de 3 litres permet de calibrer le système et de vérifier la linéarité en fonction du volume d'air entrant ou sortant qui doit rester dans les 2%. Une vérification de la calibration est quotidiennement réalisée pour activer le logiciel. Une calibration complète est indispensable si la vérification présente des écarts supérieurs aux tolérances. Cependant, la calibration peut être programmée régulièrement (mensuellement par exemple). Une dérive de l'appareil peut être observée suite à la stérilisation. Un réassemblage permet de résoudre le problème.

### **6.2.1.2. Système ABC**

Une calibration n'est pas requise mais l'utilisation d'une seringue de 3 litres permet de valider l'enregistrement correct du volume d'air déplacé notamment en fonction du débit utilisé. Un faible débit impliquera une mesure imprécise du volume et de la difficulté à atteindre le seuil. Un débit trop fort ne permettra pas au système de bloquer le flux d'air au moment où le seuil sera atteint mais à une valeur supérieure. Dans les deux cas le traitement serait réalisé pour un volume pulmonaire incorrect.

Le débit adéquat correspond à un débit "normal" propre au patient et reproductible. Si ce débit "moyen" ne peut être atteint alors le patient n'est pas éligible.

Des tests de bon fonctionnement doivent être effectués à chaque séance. Une check-list permettra de valider :

- ✓ le positionnement correct de chacune des parties,
- ✓ le sens de déplacement de la courbe (ex: positif en inspiration),
- ✓ le fonctionnement des systèmes d'activation (poignée et logiciel) et de désactivation d'urgence (le ballonnet se dégonfle),
- ✓ le fonctionnement normal sur un temps complet de blocage incluant le strict suivi des instructions par le patient.

### **6.2.2. Plaque de compression, système pneumatique**

Il n'y a pas de contrôle spécifique recommandé si ce n'est un contrôle de l'état du matériel. Certains systèmes permettent une combinaison de plaque, de vis et d'arceau afin de s'adapter au mieux à la morphologie du patient. Une fiche d'enregistrement renseignée dès la préparation au scanner doit lister précisément les

éléments utilisés et leurs positions. Ces informations seront respectées et vérifiées lors de chaque séance.

Concernant les systèmes pneumatiques (ceintures Anzai, Macromedics...), la pression doit rester constante toute la durée de l'acquisition de référence ou du traitement. Des tests sans patient sur des durées supérieures à une séance de traitement doivent être régulièrement réalisés

### **6.2.3. Repérage surfacique**

Le système RGSC (Respiratory gating for SScanner) doit être préalablement calibré selon le protocole fourni par le constructeur. Le principe consiste en une détection optique de la position dans l'espace du bloc via ses billes réfléchissantes (Figure 6.2). Le bloc est positionné au centre du scanner sur une plaque de calibration posée sur le plateau de table et bien en vue de la caméra. L'opérateur ne suit pas à pas les instructions de la section vérification/calibration du logiciel et déplace successivement le bloc selon les positions attendues

Si le système a déjà été étalonné, les coordonnées relatives à l'isocentre apparaissent. Au le logiciel indique la réussite ou l'échec du processus.

La vérification de la calibration est recommandée chaque jour d'utilisation du système. Elle consiste à repérer le bloc positionné au centre du scanner. Pour éviter que la caméra ne détecte le reflet des 4 billes sur le plateau de table, un papier peut être placé devant le bloc. Le processus est très rapide et présente les coordonnées moyennées du point central. Si les coordonnées pour chaque axe présentent un écart  $<0.5\text{cm}$  aux coordonnées attendues alors la vérification est réussie, sinon il faut recalibrer le système.

Lors de l'utilisation du bloc au poste de traitement (mode gating 3D) après une calibration initiale en mode service, aucune vérification/calibration n'est

spécifiquement requise. Cependant une vérification de la calibration peut être programmée à fréquence choisie (mensuel par exemple) et si la détection de la position moyennée échoue (écart  $> 1\text{mm}$ ) alors une nouvelle calibration est nécessaire.

Le VCR (Visual Coaching Device) est un système de guidage de la respiration installé sur une tablette et fonctionne sur batterie. L'état de charge doit être contrôlé avant toute utilisation clinique afin d'éviter un arrêt soudain du fonctionnement. Un indicateur visuel renseigne sur la charge. Le mode maintenance du système affiche une valeur plus précise. Le mode démo permet de simuler un déplacement du bloc et donc de contrôler que le système est fonctionnel indépendamment du logiciel principal (au pupitre), de la caméra et du bloc. Un petit fantôme mobile est fourni, il accueille le bloc sur un support qui effectue un déplacement régulier. Ce montage simule une respiration de patient et permet de tester le bon fonctionnement global du système.

### **6.2.4. TDM 4D**

A la réception d'un nouveau scanner, il est important de vérifier les performances de l'imagerie corrélée à la respiration avec le ou les systèmes d'enregistrement de la respiration disponibles. Les différentes acquisitions TDM 4D utilisées en cliniques doivent être testées avec un fantôme simulant le mouvement d'une cible (signaux réguliers et irréguliers, fréquence variable, amplitude variable). La restitution du volume de la cible sera alors vérifiée sur chaque des phases des différents TDM 4D : les artefacts ainsi que les incertitudes sur le volume absolu de la cible seront quantifiés.

Hurkmans et al. ont évalué la précision des acquisitions TDM4D de plusieurs centres.

Ils ont constaté des différences importantes dans les protocoles d'acquisition et notamment une sous-estimation systématique de l'amplitude de mouvement de la cible (moy : -1.5mm ; min -5.5mm ; max 1 mm). Dans le cadre du Protocole clinique LungTech, Lambrecht et al. ont réalisé les mêmes évaluations en tenant compte des avancées technologiques des nouveaux scanners [Lambrecht 2019]. La plus grande précision sur le volume de la cible a été retrouvée en phase de fin d'expiration des différents TDM 4D.

### **6.2.5. Tracking**

Le TG 135 de l'AAPM [Dieterich 2011] fournit les recommandations en termes d'assurance de qualité du Cyberknife. Nous ne traiterons pas ici les contrôles de qualité de l'accélérateur (détaillés également dans le GT stéréo SFPM [Dedieu 2019]) mais nous nous focaliserons sur les contrôles spécifiques aux lésions mobiles. Deux types de tracking sont à considérer : le tracking à partir de marqueurs implantés dans la lésion ou en périphérie ("Fiducial Tracking") et le tracking à partir des tissus mous ("XSight lung Tracking" et "Lung Optimized tracking").

#### **6.2.5.1. Bonnes pratiques relatives au Tracking à partir de marqueurs implantés dans la lésion ou en périphérie**

1 / La méthodologie d'implantation des fiduciaires et la qualité des fiduciaires doit suivre un schéma précis car c'est un gage de bon repérage des fiduciaires sur les images.

2 / La qualité des images 2DkV ne doit pas être dégradée. A notre connaissance, il n'y a malheureusement pas de matériel adapté à la configuration des imageurs.

3 / Si un marqueur ne semble pas être corrélé aux autres en terme de mouvement, il convient de ne pas le suivre.

### **6.2.5.2. Bonnes pratiques relatives au Tracking à partir des tissus mous (Tracking LOT)**

1/ Une sélection préalable des lésions à traiter en terme de taille (>1.5cm de diamètre) et de position dans le poumon permet d'éviter les échecs de tracking lors de l'évaluation (c'est à dire obtenir un "0 vue" ou Spine Tracking – voir Chapitre 2 et 3).

2/ Une formation interne des MER et l'établissement de procédures concernant la validation du recalage de la lésion sur les images 2DkV permet de s'assurer que le mode de Tracking sélectionné sera le même tout au long du traitement. En effet, les MER n'ont pas toujours la même expérience face à la validation des images et il se peut qu'entre l'évaluation et le traitement le mode de tracking change du fait des difficultés de recalage de la lésion.

### **6.2.5.3. End-to-End Synchrony**

Au Cyberknife, seul le mode Synchrony possède un End-to-End recommandé par le constructeur. Celui-ci est réalisé mensuellement à l'aide du "Synchrony QA tool for Tracking" (Figure 6.3) fourni par Accuray. Ce système est constitué d'une plateforme mobile simulant un mouvement sinusoïdal et d'un dôme de densité équivalent-eau. Le dôme contient un Ballcube dans lequel sont insérés des films gafchromiques. Une fois les films irradiés et scannés, le logiciel d'analyse fourni par Accuray effectue une analyse gamma des images.

La tolérance de ce contrôle doit être inférieure à 0.95mm.

Ce dispositif possède deux inconvénients majeurs :

- De simples élastiques entraînent le mouvement du plateau. La variation de tension des élastiques n'est donc pas reproductible.

- Le Ballcube n'est pas constitué d'un matériau équivalent poumon. Il ne permet donc pas lors du commissioning du tracking d'évaluer les performances de l'algorithme de calcul de dose du TPS.

Il existe désormais une alternative au Synchrony QA tool for Tracking commercialisée par CIRS : le fantôme Dynamic Thorax Phantom CIRS 08 (figure 6.4) avec l'insert équivalent poumon.

### **6.3. End-to-End**

Comme nous l'avons souligné dans la première partie du chapitre, les contrôles End-to-End sont indispensables en traitement stéréotaxique extra-crânien car ils apparaissent comme une solution pratique globale pour valider la mise en œuvre d'une stratégie. Ils peuvent être ensuite reproduits annuellement si possible et à chaque changement de version. Le choix du fantôme de contrôle est alors important, il doit être scanné, et présenter des hétérogénéités et un mouvement dynamique représentatif des mouvements respiratoires cliniques. L'objectif final est de comparer la dose (ou distribution de dose) prédite avec la dose (ou distribution de dose) mesurée.

#### **6.3.1. Fantômes dynamiques**

Les fantômes dynamiques commercialisés comportent classiquement une partie anthropomorphe de type thorax avec un insert mobilisable par un moteur et un plateau simulant les mouvements respiratoires superficiels. L'insert est composé de matériaux peu denses (pour le poumon) contenant une sphère équivalent-eau de taille variable (pour la tumeur) (figure 6.5). Un signal respiratoire programmé dans le logiciel du fantôme envoie les données au contrôleur qui pilote le déplacement du plateau et de l'insert, dans une, deux ou trois directions, avec une fréquence et une amplitude données.

L'insert se présente essentiellement de deux façons en fonction de son utilisation :

- Pour l'optimisation et la validation des paramètres d'acquisition du scanner dosimétrique des lésions mobiles, l'insert de type poumon contient une sphère de type « tumeur ».
- Pour la validation dosimétrique de la délivrance d'un traitement (end-to-end) : l'insert supporte soit des films gafchromiques soit une chambre d'ionisation soit d'autres détecteurs (TLD, OSL, MOSFETS).

Selon la technique de gestion respiratoire mise en œuvre par le centre, il est important de sélectionner l'insert approprié (ex : une validation de stratégie ITV nécessite un insert contenant un film gafchromique dépassant de quelques centimètres des bords de la sphère « tumeur »).

## CONCLUSION

Traiter une lésion mobile avec précision est désormais un défi surmontable de par la diversité des outils de gestion respiratoire en radiothérapie et les différentes stratégies de traitement associées.

Néanmoins, le choix d'une stratégie de gestion de la respiration dans un service doit se déterminer en fonction des ressources humaines, des pratiques, et du matériel afin de répondre à un besoin clinique clairement défini. Ce guide propose des conseils méthodologiques de prise en charge des lésions mobiles afin de garantir la qualité et la reproductibilité du traitement. Il s'agit ensuite d'intégrer la stratégie de gestion respiratoire dans toutes les étapes du traitement, de l'adapter si besoin, d'évaluer ses performances avant le premier traitement du patient et de former le personnel utilisateur.

Il est important qu'un groupe pluridisciplinaire référent, de manipulateur, physicien et médecin, soit particulièrement impliqué dans la mise en place, l'évaluation et le suivi de n'importe quelle stratégie de gestion du mouvement respiratoire afin de maintenir une certaine expertise ainsi que la sécurité et la qualité des traitements. Etant donnée la constante évolution de l'état de l'art de la gestion du mouvement respiratoire en radiothérapie, une veille scientifique régulière est également fortement recommandée.

Même dans les centres les plus modestes (taille et budget), un effort doit être réalisé pour prendre en compte ces mouvements. Bien entendu la qualité a toujours un coût et il faut regretter que malgré les conclusions du projet STIC RAR dans les années 2000, aucune de ces technologies n'est réellement reconnue par nos institutions en termes de remboursement d'activité. Un autre frein pour les "petits centres", réside dans le fait qu'il n'est pas toujours souhaitable de mettre en œuvre une technique pour laquelle les ressources humaines ou matérielles sont trop faibles.

en blocage par spirométrie nécessitent très peu d'investissement, mais du temps, et augurent peu de modification des dispositifs existants.

Enfin, l'implication de l'acteur principal, le patient, est primordial. Comme nous l'avons souligné dans le Chapitre 6, l'information et l'apprentissage du patient sont à prévoir lors de la mise en service de la technique. C'est en effet une des limites à l'évolution de toutes ces technologies (mise à part peut être le tracking), qui sont fortement dépendantes du comportement respiratoire du patient.

Par ailleurs, aucun constructeur ne propose de TPS permettant un calcul réaliste "4D" permettant d'évaluer la dose reçue par la lésion et les OARs durant la respiration du patient et encore moins si celle ci est irrégulière.

Les traitements à ultra-haut débit pourraient aussi modifier l'approche de la problématique des mouvements respiratoires.

Ce sont probablement des axes de développement pour les prochaines années

## RÉFÉRENCES

1. [Boldea 2008] Vlad Boldea, Gregory C. Sharp, Steve B. Jiang et David Sarrut. 4D-CT lung motion estimation with deformable registration: quantification of motion nonlinearity and hysteresis. *Med. Phys.*, vol. 35, no. 3, pages 1008–1018, 2008.
2. [Chen 2014] Ting Chen, Songbing Qin, Xiaoting Xu, Salma K. Jabbour, Bruce G. Haffty et Ning J. Yue. Frequency filtering based analysis on the cardiac induced lung tumor motion and its impact on the radiotherapy management. *Radiother. Oncol.*, vol. 112, pages 365–370, 2014.
3. [Chourpiliadis 2019] Charilaos Chourpiliadis et Abhishek Bhardwaj. *Physiology, Respiratory Rate*. StatPearls Publishing, 2019.
4. [Cotes 1993] J. E. Cotes. *Lung Function: Assessment and Application in Medicine*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, United Kingdom, 1993.
5. [Delliaux 2013] Stéphane Delliaux. *APPAREIL RESPIRATOIRE - Notion de compliance et de résistance*. 2013.
6. [Dhont 2018] Jennifer Dhont, Jef Vandemeulebroucke, Manuela Burghelea, Kenneth Poels, Tom Depuydt, Robbe Van Den Begin, Cyril Jaudet, Christine Collen, Benedikt Engels, Truus Reynders, Marlies Boussaer, Thierry Gevaert, Mark De Ridder et Dirk Verellen. The long- and short-term variability of breathing induced tumor motion in lung and liver over the course of a radiotherapy treatment. *Radiother. Oncol.*, vol. 126, pages 339–346, 2018.
7. [Donnelly 2007] Eric D. Donnelly, Parag J. Parikh, Wei Lu, Tianyu Zhao, Kristen Lechleiter, Michelle Nystrom,
8. James P. Hubenschmidt, Daniel A. Low et Jeffrey D. Bradley. Assessment of intrafraction mediastinal and hilar lymph node movement and comparison to lung tumor motion using four-dimensional CT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 69, pages 580–588, 2007.

9. [Giraud 2001] P. Giraud, Y. De Rycke, B. Dubray, S. Helfre, D. Voican, L. Guo, J. C. Rosenwald, K. Keraudy, M. Housset, E. Touboul et J. M. Cosset. Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer: analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 51, pages 1081–1092, 2001.
10. [Guckenberger 2008] Matthias Guckenberger, Reinhart A. Sweeney, Juergen Wilbert, Thomas Krieger, Anne Richter, Kurt Baier, Gerd Mueller, Otto Sauer et Michael Flentje. Image-guided radiotherapy for liver cancer using respiratory-correlated computed tomography and cone-beam computed tomography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 71, pages 297–304, 2008.
11. [Keall 2006] Paul J. Keall, Gig S. Mageras, James M. Balter, Richard S. Emery, Kenneth M. Forster, Steve B. Jiang, Jeffrey M. Kapatoes, Daniel A. Low, Martin J. Murphy, Brad R. Murray, Chester R. Ramsey, Marcel B. Van Herk, S. Sastry Vedam, John W. Wong et Ellen Yorke. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med. Phys.*, vol. 33, no. 10, pages 3874–3900, 2006.
12. [Langen 2001] K. M. Langen et D. T. Jones. Organ motion and its management. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 50, no. 1, pages 265–278, 2001.  
[Low 2005] Daniel A. Low, Parag J. Parikh, Wei Lu, James F. Dempsey, Sasha H. Wahab, James P. Hubenschmidt, Michelle M. Nystrom, Maureen Handoko et Jeffrey D. Bradley. Novel breathing motion model for radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 63, no. 3, pages 921–929, 2005.
13. [Lujan 1999] A. E. Lujan, E. W. Larsen, J. M. Balter et R. K. Ten Haken. A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations. *Med. Phys.*, vol. 26, no. 5, pages 715–720, 1999.

14. [Lujan 2003] Anthony E. Lujan, James M. Balter et Randall K. Ten Haken. A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations in the liver: sensitivity to variations in motion. *Med. Phys.*, vol. 30, pages 2643–2649, 2003.
15. [Oger 2019] Fanny Oger, Pauline Dupuis, Emmanuel Mesny, Thomas Baudier, Simon Rit, Ronan Tanguy et Myriam Ayadi. Lung tumor motion based on 4D-CBCT: baseline shift, interfraction amplitude and volume variation. In *Radiotherapy et Oncology*, editeurs, ESTRO 38 Conference, volume 133, pages S1103–S1103, 2019.
16. [Préfaut 1986] Christian Préfaut. *L'essentiel en physiologie respiratoire*. 1986.
17. [Rietzel 2005] Eike Rietzel, Tinsu Pan et George T. Y. Chen. Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med. Phys.*, vol. 32, no. 4, pages 874–889, 2005.
18. [Schaake 2014] Eva E. Schaake, Maddalena M. G. Rossi, Wieneke A. Buikhuisen, Jacobus A. Burgers, Adrianus A. J. Smit, José S. A. Belderbos et Jan-Jakob Sonke. Differential motion between mediastinal lymph nodes and primary tumor in radically irradiated lung cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 90, pages 959–966, 2014.
19. [Seppenwoolde 2002] Yvette Seppenwoolde, Hiroki Shirato, Kei Kitamura, Shinichi Shimizu, Marcel van Herk, Joos V. Lebesque et Kazuo Miyasaka. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 53, no. 4, pages 822–834, 2002.

20. [Shimizu 1999] S. Shimizu, H. Shirato, B. Xo, K. Kagei, T. Nishioka, S. Hashimoto, K. Tsuchiya, H. Aoyama et K. Miyasaka. Three-dimensional movement of a liver tumor detected by high-speed magnetic resonance imaging. *Radiother. Oncol.*, vol. 50, pages 367-370, 1999.
21. [Simon 2006] L. Simon. Etude comparative et mise en oeuvre clinique de deux systèmes de radiothérapie asservie à la respiration. PhD thesis, Université Paris 11, 2006.
22. [Sonke 2008] Jan-Jakob Sonke, Joos Lebesque et Marcel van Herk. Variability of four-dimensional computed tomography patient models. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 70, no. 2, pages 590-598, 2008.
23. [Suramo 1984] I. Suramo, M. Päivänsalo et V. Myllylä. Cranio-caudal movements of the liver, pancreas and kidneys in respiration. *Acta Radiol. Diagn. (Stockh.)*, vol. 25, pages 129-131, 1984.
24. [Tiddens 1999] H. A. Tiddens, W. Hofhuis, J. M. Bogaard, W. C. Hop, H. de Bruin, L. N. Willems et J. C. de Jongste. Compliance, hysteresis, and collapsibility of human small airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 160, pages 1110-1118, 1999.
25. [Trifiletti 2019] Daniel M. Trifiletti, Samuel T. Chao, Arjun Sahgal et Jason P. Sheehan. *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy*. Springer, 2019.
26. [van Sörnsen de Koste 2003] John R. van Sörnsen de Koste, Frank J. Lagerwaard, Margriet R. J. Nijssen-Visser, Wilfried J. Graveland et Suresh Senan. Tumor location cannot predict the mobility of lung tumors: a 3D analysis of data generated from multiple CT scans. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 56, pages 348- 354, 2003.

27. [Weiss 2007] Elisabeth Weiss, Krishni Wijesooriya, S. Vaughn Dill et Paul J. Keall. Tumor and normal tissue motion in the thorax during respiration: Analysis of volumetric and positional variations using 4D CT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 67, pages 296–307, 2007.
28. [Wolthaus 2008] Jochem W. H. Wolthaus, Jan–Jakob Sonke, Marcel van Herk, José S. A. Belderbos, Maddalena M. G. Rossi, Joos V. Lebesque et Eugène M. F. Damen. Comparison of different strategies to use four– imensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 70, no. 4, pages 1229–1238, 200
29. [Adler 1997] J. R. Adler, S. D. Chang, M. J. Murphy, J. Doty, P. Geis et S. L. Hancock. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 69, pages 124–128, 1997.
30. [Audag 2019] Nicolas Audag, Geneviève Van Ooteghem, Giuseppe Liistro, Armand Salini, Xavier Geets et Gregory Reychler. Intrapulmonary percussive ventilation leading to 20–minutes breath–hold potentially useful for radiation treatments. *Radiother. Oncol.*, vol. 141, pages 292–295, 2019.
31. [Berson 2004] Anthony M. Berson, Richard Emery, Lara Rodriguez, Gregory M. Richards, Tracy Ng, Seema Sanghavi et Jean Barsa. Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: comparison of free– breathing and breath–hold techniques. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 60, no. 2, pages 419–426, 2004.
32. [Blomgren 1995] H. Blomgren, I. Lax, I. Näslund et R. Svanström. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty–one patients. *Acta Oncol.*, vol. 34, no. 6, pages 861–870, 1995.

33. [Boda–Heggemann 2013] Judit Boda–Heggemann, Sabine Mai, Jens Fleckenstein, Kerstin Siebenlist, Anna Simeonova, Michael Ehmman, Volker Steil, Frederik Wenz, Frank Lohr et Florian Stieler. Flattening–filter– free intensity modulated breath–hold image–guided SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy) can be applied in a 15–min treatment slot. *Radiother. Oncol.*, vol. 109, pages 505–509, 2013.
34. [Boda–Heggemann 2014] Judit Boda–Heggemann, Anian Frauenfeld, Christel Weiss, Anna Simeonova, Christian Neumaier, Kerstin Siebenlist, Ulrike Attenberger, Claus Peter Heußel, Frank Schneider, Frederik Wenz et Frank Lohr. Clinical outcome of hypofractionated breath–hold image–guided SABR of primary lung tumors and lung metastases. *Radiat. Oncol.*, vol. 9, page 10, 2014.
35. [Boda–Heggemann 2016] Judit Boda–Heggemann, Antje–Christin Knopf, Anna Simeonova–Chergou, Hansjörg Wertz, Florian Stieler, Anika Jahnke, Lennart Jahnke, Jens Fleckenstein, Lena Vogel, Anna Arns, Manuel Blessing, Frederik Wenz et Frank Lohr. Deep Inspiration Breath Hold–Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 94, pages 478–492, 2016.
36. [Bouilhol 2013] Gauthier Bouilhol, Myriam Ayadi, Simon Rit, Sheeba Thengumpallil, Joël Schaerer, Jef Vandemeulebroucke, Line Claude et David Sarrut. Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe–dependent study. *Physica Med.*, vol. 29, no. 4, pages 333–340, 2013.
37. [Brock 2011] Juliet Brock, Helen A. McNair, Niki Panakis, Richard Symonds–Tayler, Phil M. Evans et Michael Brada. The use of the Active Breathing Coordinator throughout radical non–small–cell lung cancer (NSCLC) radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 81, no. 2, pages 369–375, 2011.

38. [Bruce 1996] E. N. Bruce. Temporal variations in the pattern of breathing. *J. Appl. Physiol.*, vol. 80, no. 4, pages 1079–1087, 1996.
39. [Cho 2010] Byungchul Cho, Per Rugaard Poulsen et Paul J. Keall. Real-time tumor tracking using sequential kV imaging combined with respiratory monitoring: a general framework applicable to commonly used IGRT systems. *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 12, pages 3299–3316, 2010.
40. [Cho 2012] Byungchul Cho, Per Poulsen, Dan Ruan, Amit Sawant et Paul J. Keall. Experimental investigation of a general real-time 3D target localization method using sequential kV imaging combined with respiratory monitoring. *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 22, pages 7395–7407, 2012.
41. [Damkjær 2013] Sidsel M. S. Damkjær, Marianne C. Aznar, Anders N. Pedersen, Ivan R. Vogelius, Jens Peter Bangsgaard et Mirjana Josipovic. Reduced lung dose and improved inspiration level reproducibility in visually guided DIBH compared to audio coached EIG radiotherapy for breast cancer patients. *Acta Oncol.*, vol. 52, pages 1458–1463, 2013.
42. [Depuydt 2013] Tom Depuydt, Kenneth Poels, Dirk Verellen, Benedikt Engels, Christine Collen, Chloe Haverbeke, Thierry Gevaert, Nico Bols, Gert Van Gompel, Truus Reynders, Michael Duchateau, Koen Tournel, Marlies Boussaer, Femke Steenbeke, Frederik Vandebroucke et Mark De Ridder. Initial assessment of tumor tracking with a gimbaled linac system in clinical circumstances: a patient simulation study. *Radiother. Oncol.*, vol. 106, no. 2, pages 236–240, 2013.
43. [D’Souza 2005] Warren D. D’Souza, Shahid A. Naqvi et Cedric X. Yu. Real-time intra-fraction-motion tracking using the treatment couch: a feasibility study. *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 17, pages 4021–4033, 2005.

44. [Ehrbar 2016] Stefanie Ehrbar, Rosalind Perrin, Marta Peroni, Kinga Bernatowicz, Thomas Parkel, Izabela Pytko, Stephan Klöck, Matthias Guckenberger, Stephanie Tanadini-Lang, Damien Charles Weber et Antony Lomax. Respiratory motion-management in stereotactic body radiation therapy for lung cancer - A dosimetric comparison in an anthropomorphic lung phantom (LuCa). *Radiother. Oncol.*, vol. 121, pages 328-334, 2016.
45. [Ford 2002] E. C. Ford, G. S. Mageras, E. Yorke, K. E. Rosenzweig, R. Wagman et C. C. Ling. Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 52, pages 522-531, 2002.
46. [Fritz 2010] Peter Fritz, Hans-Jörg Kraus, Werner Mühlnickel, Volker Sassmann, Werner Hering et Konstantin Strauch. High-Frequency Jet Ventilation for Complete Target Immobilization and Reduction of Planning Target Volume in Stereotactic High Single-Dose Irradiation of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer and Lung Metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 78, no. 1, pages 136-142, 2010.
47. [Garcia 2002] R. Garcia, R. Oozeer, H. Le Thanh, D. Chastel, J. C. Doyen, B. Chauvet et F. Reboul. [Radiotherapy of lung cancer: the inspiration breath hold with spirometric monitoring]. *Cancer Radiother.*, vol. 6, pages 30- 38, 2002.
48. [Ge 2013] Jiajia Ge, Lakshmi Santanam, Deshan Yang et Parag J. Parikh. Accuracy and consistency of respiratory gating in abdominal cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 85, pages 854-861, 2013.
49. [Giraud 2011] Philippe Giraud, Esra Morvan, Line Claude, Françoise Mornex, Cécile Le Pechoux, Jean-Marc Bachaud, Pierre Boisselier, Véronique Beckendorf, Magali Morelle, Marie-Odile Carrère et S. T. I. C. Study Centers. Respiratory gating

- techniques for optimization of lung cancer radiotherapy. *J. Thorac. Oncol.*, vol. 6, pages 2058–2068, 2011.
50. [Guo 2015] Yihang Guo, Hongqing Zhuang, Lujun Zhao, Zhiyong Yuan et Ping Wang. Influence of different image– guided tracking methods upon the local efficacy of CyberKnife treatment in lung tumors. *Thorac. Cancer*, vol. 6, no. 3, pages 255–259, 2015.
51. [Haas 2012] Olivier C. L. Haas, Piotr Skworcow, Daniel Paluszczyszyn, Abdelhamid Sahih, Mariusz Ruta et John A. Mills. Couch–based motion compensation: modelling, simulation and real–time experiments. *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 18, pages 5787–5807, 2012.
52. [Hoisak 2004] Jeremy D. P. Hoisak, Katharina E. Sixel, Romeo Tirona, Patrick C. F. Cheung et Jean–Philippe Pignol. Correlation of lung tumor motion with external surrogate indicators of respiration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 60, no. 4, pages 1298–1306, 2004.
53. [Hoisak 2006] Jeremy D. P. Hoisak, Katharina E. Sixel, Romeo Tirona, Patrick C. F. Cheung et Jean–Philippe Pignol. Prediction of lung tumour position based on spirometry and on abdominal displacement: accuracy and reproducibility. *Radiother. Oncol.*, vol. 78, no. 3, pages 339–346, 2006.
54. [James 2015] Joshua James, Christine Swanson, Bart Lynch, Brian Wang et Neal E. Dunlap. Quantification of planning target volume margin when using a robotic radiosurgery system to treat lung tumors with spine tracking. *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 5, pages e337–e343, 2015.
55. [Josipovic 2019] Mirjana Josipovic, Marianne C. Aznar, Jakob B. Thomsen, Jonas Scherman, Sidsel Ms Damkjaer, Lotte Nygård, Lena Specht, Mette Pøhl et Gitte F. Persson. Deep inspiration breath hold in locally advanced lung cancer

- radiotherapy: validation of intrafractional geometric uncertainties in the INHALE trial. *Br. J. Radiol.*, vol. 92, page 20190569, 2019.
56. [Kamino 2006] Yuichiro Kamino, Kenji Takayama, Masaki Kokubo, Yuichiro Narita, Etsuro Hirai, Noriyuki Kawawda, Takashi Mizowaki, Yasushi Nagata, Takehiro Nishidai et Masahiro Hiraoka. Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 66, no. 1, pages 271–278, 2006.
57. [Keall 2001] P. J. Keall, V. R. Kini, S. S. Vedam et R. Mohan. Motion adaptive x-ray therapy: a feasibility study. *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, no. 1, pages 1–10, 2001.
58. [Korreman 2008] Stine S. Korreman, Trine Juhler-Nøttrup et Arthur L. Boyer. Respiratory gated beam delivery cannot facilitate margin reduction, unless combined with respiratory correlated image guidance. *Radiother. Oncol.*, vol. 86, no. 1, pages 61–68, 2008.
59. [Krauss 2011] A. Krauss, S. Nill et U. Oelfke. The comparative performance of four respiratory motion predictors for real-time tumour tracking. *Phys. Med. Biol.*, vol. 56, no. 16, pages 5303–5317, 2011.
60. [Kügele 2018] Malin Kügele, Anneli Edvardsson, Lovisa Berg, Sara Alkner, Carina Andersson Ljus et Sofie Ceberg. Dosimetric effects of intrafractional isocenter variation during deep inspiration breath-hold for breast cancer patients using surface-guided radiotherapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 19, pages 25–38, 2018.
61. [Latty 2015] Drew Latty, Kirsty E. Stuart, Wei Wang et Verity Ahern. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J. Med. Radiat. Sci.*, vol. 62, pages 74–81, 2015.

62. [Lax 1994] I. Lax, H. Blomgren, I. Näslund et R. Svanström. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.*, vol. 33, no. 6, pages 677–683, 1994.
63. [Li 2020] Guo–Quan Li, Ye Wang, Meng–Jun Qiu, Jing Yang, Zhen–Jun Peng, Sheng Zhang, Xiefan Fang et Sheng–Li Yang. Optimized CyberKnife Lung Treatment: Effect of Fractionated Tracking Volume Change on Tracking Results. *Dis. Markers*, vol. 2020, page 9298263, 2020.
64. [Liang 1995] Pei–Ji Liang, Jaideep J. Pandit et Peter A. Robbins. Non–Stationarity of Breath–by–Breath Ventilation and Approaches to Modelling the Phenomenon. In Stephen J. G. Semple, Lewis Adams et Brian J. Whipp, editeurs, *Modeling and Control of Ventilation*, volume 393 of *Advances in Experimental Medicine and Biology*, pages 117–121. Springer US, 1995.
65. [Lu 2000] H. M. Lu, E. Cash, M. H. Chen, L. Chin, W. J. Manning, J. Harris et B. Bornstein. Reduction of cardiac volume in left–breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 47, pages 895–904, 2000.
66. [Mageras 1996] G. S. Mageras, G. J. Kutcher, S. A. Leibel, M. J. Zelefsky, E. Melian, R. Mohan et Z. Fuks. A method of incorporating organ motion uncertainties into three–dimensional conformal treatment plans. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 35, pages 333–342, 1996.
67. [Mageras 2001] G. S. Mageras, E. Yorke, K. Rosenzweig, L. Braban, E. Keatley, E. Ford, S. A. Leibel et C. C. Ling. Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 2, no. 4, pages 191–200, 2001.

68. [Marks 2010] Lawrence B. Marks, Soren M. Bentzen, Joseph O. Deasy, Feng–Ming Spring Kong, Jeffrey D. Bradley, Ivan S. Vogelius, Issam El Naqa, Jessica L. Hubbs, Joos V. Lebesque, Robert D. Timmerman, Mary K. Martel et Andrew Jackson. Radiation dose–volume effects in the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 76, no. 3 Suppl, pages S70–S76, 2010.
69. [Minohara 2000] S. Minohara, T. Kanai, M. Endo, K. Noda et M. Kanazawa. Respiratory gated irradiation system for heavy–ion radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 47, no. 4, pages 1097–1103, 2000.
70. [Murphy 2004] Martin J. Murphy. Tracking moving organs in real time. *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 14, no. 1, pages 91–100, 2004.
71. [Ozhasoglu 2002] Cihat Ozhasoglu et Martin J. Murphy. Issues in respiratory motion compensation during external–beam radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 52, no. 5, pages 1389–1399, 2002.
72. [Ozhasoglu 2008] Cihat Ozhasoglu, Cheng B. Saw, Hungcheng Chen, Steven Burton, Krishna Komanduri, Ning J. Yue, Saiful M. Huq et Dwight E. Heron. Synchrony–cyberknife respiratory compensation technology. *Med. Dosim.*, vol. 33, no. 2, pages 117–123, 2008.
73. [Péguret 2016] Nicolas Péguret, Mahmut Ozsahin, Michele Zeverino, Bastien Belmondo, André–Dante Durham, Alban Lovis, Julien Simons, Olivier Long, Frédéric Duclos, John Prior, Alban Denys, Catherine Beigelman, Wendy Jeanneret Sozzi, Kathleen Grant, Véronique Gautier–Dechaud, Solange Peters, Monique Vienne, Raphael Moeckli et Jean Bourhis. Apnea–like suppression of respiratory motion: First evaluation in radiotherapy. *Radiother. Oncol.*, vol. 118, pages 220–226, 2016.

74. [Pennathur 2009] Arjun Pennathur, James D. Luketich, Dwight E. Heron, Ghulam Abbas, Steven Burton, Mang Chen, William E. Gooding, Cihat Ozhasoglu, Rodney J. Landreneau et Neil A. Christie. Stereotactic radiosurgery for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 137, no. 3, pages 597-604, 2009.
75. [Poulsen 2010] Per Rugaard Poulsen, Byungchul Cho, Dan Ruan, Amit Sawant et Paul J. Keall. Dynamic multileaf collimator tracking of respiratory target motion based on a single kilovoltage imager during arc radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 77, no. 2, pages 600-607, 2010.
76. [Remouchamps 2003] Vincent M. Remouchamps, Frank A. Vicini, Michael B. Sharpe, Larry L. Kestin, Alvaro A. Martinez et John W. Wong. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 55, pages 392-406, 2003.
77. [Ren 2012] Qing Ren, Seiko Nishioka, Hiroki Shirato et Ross Berbeco. Adaptive external gating based on the updating method of internal/external correlation and gating window before each beam delivery. *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 9, pages N145-N157, 2012.
78. [Rong 2014] Yi Rong, Steve Walston, Meng Xu Welliver, Arnab Chakravarti et Allison M. Quick. Improving intra-fractional target position accuracy using a 3D surface surrogate for left breast irradiation using the respiratory-gated deep-inspiration breath-hold technique. *PLoS One*, vol. 9, page e97933, 2014.
79. [Rosenzweig 2000] K. E. Rosenzweig, J. Hanley, D. Mah, G. Mageras, M. Hunt, S. Toner, C. Burman, C. C. Ling, B. Mychalczak, Z. Fuks et S. A. Leibel. The deep

- inspiration breath–hold technique in the treatment of inoperable non–small–cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 48, no. 1, pages 81–87, 2000.
80. [Schönecker 2016] S. Schönecker, F. Walter, P. Freisleder, C. Marisch, H. Scheithauer, N. Harbeck, S. Corradini et C. Belka. Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left–sided breast cancer patients using the Catalyst™/Sentinel™ system for deep inspiration breath–hold (DIBH). *Radiat. Oncol.*, vol. 11, page 143, 2016.
81. [Schroeder 2010] Carsten Schroeder, Rana Hejal et Philip A. Linden. Coil spring fiducial markers placed safely using navigation bronchoscopy in inoperable patients allows accurate delivery of CyberKnife stereotactic radiosurgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 140, no. 5, pages 1137–1142, 2010.
82. [Schweikard 2000] A. Schweikard, G. Glosser, M. Bodduluri, M. J. Murphy et J. R. Adler. Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. *Comput. Aided Surg.*, vol. 5, no. 4, pages 263–277, 2000.
83. [Sharp 2004] Gregory C. Sharp, Steve B. Jiang, Shinichi Shimizu et Hiroki Shirato. Prediction of respiratory tumour motion for real–time image–guided radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, no. 3, pages 425–440, 2004.
84. [Sixel 2001] K. E. Sixel, M. C. Aznar et Y. C. Ung. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 49, pages 199–204, 2001.
85. [Tanguturi 2015] Shyam K. Tanguturi, Yulia Lyatskaya, Yuhui Chen, Paul J. Catalano, Ming Hui Chen, Wee–Pin Yeo, Alex Marques, Linh Truong, Mary Yeh, Lawrence Orlina, Julia S. Wong, Rinaa S. Punghia et Jennifer R. Bellon. Prospective assessment of deep inspiration breath–hold using 3–dimensional surface

- tracking for irradiation of left-sided breast cancer. *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 5, pages 358–365, 2015.
86. [Van Ooteghem 2019] Geneviève Van Ooteghem, Damien Dasnoy-Sumell, Maarten Lambrecht, Grégory Reychler, Giuseppe Liistro, Edmond Sterpin et Xavier Geets. Mechanically-assisted non-invasive ventilation: A step forward to modulate and to improve the reproducibility of breathing-related motion in radiation therapy. *Radiother. Oncol.*, vol. 133, pages 132–139, 2019.
87. [Vedam 2001] S. S. Vedam, P. J. Keall, V. R. Kini et R. Mohan. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med. Phys.*, vol. 28, no. 10, pages 2139–2146, 2001.
88. [Wagman 2003] Raquel Wagman, Ellen Yorke, Eric Ford, Philippe Giraud, Gikas Mageras, Bruce Minsky et Kenneth Rosenzweig. Respiratory gating for liver tumors: use in dose escalation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 55, pages 659–668, 2003.
89. [Wang 2012] Wei Wang, Thomas G. Purdie, Mohammad Rahman, Andrea Marshall, Fei-Fei Liu et Anthony Fyles. Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for active breathing control to achieve cardiac dose reduction. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 82, pages 386–393, 2012.
90. [West] Perry West. *Nineteen Ways to do 3-Dimensional Imaging. 3D Techniques.* [West 2018] Kimberley West, Majella Russo, Elizabeth Brown, Tamara Barry, Cathy Hargrave et David Pryor. Evaluation of kidney motion with and without a pneumatic abdominal compression belt: Considerations for stereotactic radiotherapy. *J. Med. Imag. Radiat. Oncol.*, vol. 62, pages 128–132, 2018.
91. [Wiant 2015] David Wiant, Stacy Wentworth, Han Liu et Benjamin Sintay. How Important Is a Reproducible Breath Hold for Deep Inspiration Breath Hold Breast

- Radiation Therapy? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 93, pages 901–907, 2015.
92. [Wilson 2003] Elena M. Wilson, F. Joy Williams, B. Ethan Lyn, John W. Wong et Edwin G. A. Aird. Validation of active breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 57, pages 864–874, 2003.
93. [Wong 1999] J. W. Wong, M. B. Sharpe, D. A. Jaffray, V. R. Kini, J. M. Robertson, J. S. Stromberg et A. A. Martinez. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 44, no. 4, pages 911–919, 1999.
94. [Wong 2010] Vicky Y. W. Wong, Stewart Y. Tung, Alice W. Y. Ng, Francis A. S. Li et Joyce O. Y. Leung. Real-time monitoring and control on deep inspiration breath-hold for lung cancer radiotherapy-combination of ABC and external marker tracking. *Med. Phys.*, vol. 37, pages 4673–4683, 2010.
95. [Worm 2018] Esben S. Worm, Morten Høyer, Rune Hansen, Lars P. Larsen, Britta Weber, Cai Grau et Per R. Poulsen. A Prospective Cohort Study of Gated Stereotactic Liver Radiation Therapy Using Continuous Internal Electromagnetic Motion Monitoring. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 101, pages 366–375, 2018.
96. [Wu 2008] Huanmei Wu, Qingya Zhao, Ross I. Berbeco, Seiko Nishioka, Hiroki Shirato et Steve B. Jiang. Gating based on internal/external signals with dynamic correlation updates. *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 24, pages 7137–7150, 2008.
97. [Zagar 2017] Timothy M. Zagar, Orit Kaidar–Person, Xiaoli Tang, Ellen E. Jones, Jason Matney, Shiva K. Das, Rebecca L. Green, Arif Sheikh, Amir H. Khandani, William H. McCartney, Jorge Daniel Oldan, Terence Z. Wong et Lawrence B. Marks.

- Utility of Deep Inspiration Breath Hold for Left-Sided Breast Radiation Therapy in Preventing Early Cardiac Perfusion Defects: A Prospective Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 97, pages 903–909, 2017.
98. [Zhong 2014] Renming Zhong, Jin Wang, Lin Zhou, Feng Xu, Li Liu, Jidan Zhou, Xiaoqin Jiang, Nianyong Chen, Sen Bai et You Lu. Implementation of single-breath-hold cone beam CT guided hypofraction radiotherapy for lung cancer. *Radiat. Oncol.*, vol. 9, page 77,
99. [Abdelnour 2007] A. F. Abdelnour, S. A. Nehmeh, T. Pan, J. L. Humm, P. Vernon, H. Schöder, K. E. Rosenzweig, G. S. Mageras, E. Yorke, S. M. Larson et Y. E. Erdi. Phase and amplitude binning for 4D-CT imaging. *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 12, pages 3515–3529, 2007.
100. [Ayadi 2011] M. Ayadi, G. Bouilhol, L. Imbert, C. Ginestet et D. Sarrut. [Scan acquisition parameter optimization for the treatment of moving tumors in radiotherapy]. *Cancer Radiother.*, vol. 15, no. 2, pages 115–122, 2011.
101. [Aznar 2018] Marianne Camille Aznar, Samantha Warren, Mischa Hoogeman et Mirjana Josipovic. The impact of technology on the changing practice of lung SBRT. *Physica Med.*, vol. 47, pages 129–138, 2018.
102. [Benchalal 2012] M. Benchalal, G. Cazoulat, J. Bellec, J. Leseur, E. Chajon, P. Haigrón, H. Léna, R. de Crevoisier et A. Simon. [Mid-ventilation position planning: Optimal model for dose distribution in lung tumour]. *Cancer Radiother.*, vol. 16, no. 2, pages 91–99, 2012.
103. [Bouilhol 2013] G. Bouilhol. Uncertainties and motion management in lung radiotherapy: from photons to ions. PhD thesis, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2013.

104. [Bracken 2010] John Bracken, Brandon Driscoll et Catherine Coolens. Volumetric 4D computed tomography with a 320 multi-slice scanner. In International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy – ICCR, 2010.
105. [Bradley 2006] Jeffrey D. Bradley, Ahmed N. Nofal, Issam M. El Naqa, Wei Lu, Jubei Liu, James Hubenschmidt, Daniel A. Low, Robert E. Drzymala et Divya Khullar. Comparison of helical, maximum intensity projection (MIP), and averaged intensity (AI) 4D CT imaging for stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning in lung cancer. *Radiother. Oncol.*, vol. 81, no. 3, pages 264–268, 2006.
106. [Chen 2004] George T. Y. Chen, Jong H. Kung et Kevin P. Beaudette. Artifacts in computed tomography scanning of moving objects. *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 14, no. 1, pages 19–26, 2004.
107. [De Ruyscher 2017] Dirk De Ruyscher, Corinne Faivre-Finn, Ditte Moeller, Ursula Nestle, Coen W. Hurkmans, Cécile Le Péchoux, José Belderbos, Matthias Guckenberger et Suresh Senan. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning/delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother. Oncol.*, vol. 124, pages 1–10, 2017.
108. [Delmon 2013] V. Delmon, S. Rit, R. Pinho et D. Sarrut. Registration of sliding objects using direction dependent B-splines decomposition. *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 5, pages 1303–1314, 2013.
109. [Ford 2003] E. C. Ford, G. S. Mageras, E. Yorke et C. C. Ling. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med. Phys.*, vol. 30, no. 1, pages 88–97, 2003.

110. [Glide–Hurst 2014] Carri K. Glide–Hurst et Indrin J. Chetty. Improving radiotherapy planning, delivery accuracy, and normal tissue sparing using cutting edge technologies. *J. Thorac. Dis.*, vol. 6, pages 303–318, 2014.
111. [Grass 2003] M. Grass, R. Manzke, T. Nielsen, P. Koken, R. Proksa, M. Natanzon et G. Shechter. Helical cardiac cone beam reconstruction using retrospective ECG gating. *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, no. 18, pages 3069– 3084, 2003.
112. [Han 2011] Dongfeng Han, John Bayouth, Sudershan Bhatia, Milan Sonka et Xiaodong Wu. Characterization and identification of spatial artifacts during 4D–CT imaging. *Med. Phys.*, vol. 38, no. 4, pages 2074–2087, 2011.
113. [Hoisak 2018] Jeremy D. P. Hoisak et Todd Pawlicki. The Role of Optical Surface Imaging Systems in Radiation Therapy. *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 28, pages 185–193, 2018.
114. [Hughes 2009] Simon Hughes, James McClelland, Segolene Tarte, David Lawrence, Shahreen Ahmad, David Hawkes et David Landau. Assessment of two novel ventilatory surrogates for use in the delivery of gated/tracked radiotherapy for non–small cell lung cancer. *Radiother. Oncol.*, vol. 91, pages 336–341, 2009.
- [Johnston 2011] Eric Johnston, Maximilian Diehn, James D. Murphy, Billy W. Loo Jr et Peter G. Maxim. Reducing 4D CT artifacts using optimized sorting based on anatomic similarity. *Med. Phys.*, vol. 38, no. 5, pages 2424–2429, 2011.
115. [Jönsson 2015] Mattias Jönsson, Sofie Ceberg, Fredrik Nordström, Charlotte Thornberg et Sven Å. J. Bäck. Technical evaluation of a laser–based optical surface scanning system for prospective and retrospective breathing adapted computed tomography. *Acta Oncol.*, vol. 54, pages 261–265, 2015.
116. [Kauwelo 2012] Kevin I. Kauwelo, Dan Ruan, Justin C. Park, Ajay Sandhu, Gwe Ya Kim, Todd Pawlicki, W. Tyler Watkins, Bongyong Song et William Y. Song.

- GateCT surface tracking system for respiratory signal reconstruction in 4DCT imaging. *Med. Phys.*, vol. 39, pages 492–502, 2012. [Keall 2004] P. J. Keall, G. Starkschall, H. Shukla, K. M. Forster, V. Ortiz, C. W. Stevens, S. S. Vedam, R. George, T. Guerrero et R. Mohan. Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, no. 10, pages 2053–2067, 2004.
117. [Kriminski 2005] Sergey Kriminski, Matthias Mitschke, Stephen Sorensen, Nicole M. Wink, Phillip E. Chow, Steven Tenn et Timothy D. Solberg. Respiratory correlated cone-beam computed tomography on an isocentric C- arm. *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 22, pages 5263–5280, 2005.
118. [Kruis 2010] Matthijs Ferdinand Kruis et Marcel van Herk. Reconstruction of a mid-position PET scan for treatment planning in radiotherapy. In *International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy – ICCR, 2010*.
119. [Kubo 1996] H. D. Kubo et B. C. Hill. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, no. 1, pages 83–91, 1996.
120. [Lagerwaard 2001] F. J. Lagerwaard, J. R. Van Sornsens de Koste, M. R. Nijssen-Visser, R. H. Schuchhard-Schipper, S. S. Oei, A. Munne et S. Senan. Multiple "slow" CT scans for incorporating lung tumor mobility in radiotherapy planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 51, no. 4, pages 932–937, 2001.
121. [Langner 2010] Ulrich W. Langner et Paul J. Keall. Quantification of artifact reduction with real-time cine four-dimensional computed tomography acquisition methods. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 76, no. 4, pages 1242–1250, 2010.
122. [Li 2012] Hua Li, Camille Noel, Jose Garcia-Ramirez, Daniel Low, Jeffrey Bradley, Clifford Robinson, Sasa Mutic et Parag Parikh. Clinical evaluations of an

- amplitude-based binning algorithm for 4DCT reconstruction in radiation therapy. *Med. Phys.*, vol. 39, no. 2, page 922, 2012.
123. [Liu 2012] Jin Liu, Jia-Zhou Wang, Jian-Dong Zhao, Zhi-Yong Xu et Guo-Liang Jiang. Use of combined maximum and minimum intensity projections to determine internal target volume in 4-dimensional CT scans for hepatic malignancies. *Radiat. Oncol.*, vol. 7, page 11, 2012.
124. [Low 2003] Daniel A. Low, Michelle Nystrom, Eugene Kalinin, Parag Parikh, James F. Dempsey, Jeffrey D. Bradley, Sasa Mutic, Sasha H. Wahab, Tareque Islam, Gary Christensen, David G. Politte et Bruce R. Whiting. A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing. *Med. Phys.*, vol. 30, no. 6, pages 1254-1263, 2003.
125. [Lu 2005] Wei Lu, Daniel A. Low, Parag J. Parikh, Michelle M. Nystrom, Issam M. El Naqa, Sasha H. Wahab, Maureen Handoko, David Fooshee et Jeffrey D. Bradley. Comparison of spirometry and abdominal height as four-dimensional computed tomography metrics in lung. *Med. Phys.*, vol. 32, no. 7, pages 2351-2357, 2005.
126. [Lu 2006] Wei Lu, Parag J. Parikh, James P. Hubenschmidt, Jeffrey D. Bradley et Daniel A. Low. A comparison between amplitude sorting and phase-angle sorting using external respiratory measurement for 4D CT. *Med. Phys.*, vol. 33, no. 8, pages 2964-2974, 2006.
127. [Mori 2004] Shinichiro Mori, Masahiro Endo, Takanori Tsunoo, Susumu Kandatsu, Shuji Tanada, Hiroshi Aradate, Yasuo Saito, Hiroaki Miyazaki, Kazumasa Satoh, Satoshi Matsushita et Masahiro Kusakabe. Physical performance evaluation of a 256-slice CT-scanner for four-dimensional imaging. *Med. Phys.*, vol. 31, no. 6, pages 1348-1356, 2004.

128. [Noel 2011] Camille E. Noel et Parag J. Parikh. Effect of mid-scan breathing changes on quality of 4DCT using a commercial phase-based sorting algorithm. *Med. Phys.*, vol. 38, no. 5, pages 2430–2438, 2011.
129. [Olsen 2008] Jeffrey R. Olsen, Wei Lu, James P. Hubenschmidt, Michelle M. Nystrom, Paul Klahr, Jeffrey D. Bradley, Daniel A. Low et Parag J. Parikh. Effect of novel amplitude/phase binning algorithm on commercial four-dimensional computed tomography quality. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 70, no. 1, pages 243–252, 2008.
130. [Pan 2004] Tinsu Pan, Ting-Yim Lee, Eike Rietzel et George T. Y. Chen. 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT. *Med. Phys.*, vol. 31, no. 2, pages 333–340, 2004.
131. [Pan 2005] Tinsu Pan. Comparison of helical and cine acquisitions for 4D-CT imaging with multislice CT. *Med. Phys.*, vol. 32, no. 2, pages 627–634, 2005.
- [Park 2009] Kwangyoul Park, Long Huang, Havaleh Gagne et Lech Papiez. Do maximum intensity projection images truly capture tumor motion? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 73, no. 2, pages 618–625, 2009.
132. [Philips-Healthcare 2013] Philips-Healthcare. Respiratory motion management for CT. White paper, 2013.
133. [Pollock 2015] Sean Pollock, Robyn Keall et Paul Keall. Breathing guidance in radiation oncology and radiology: a systematic review of patient and healthy volunteer studies. *Med. Phys.*, vol. 42, no. 9, pages 5490–5509, 2015.
134. [Rietzel 2005] Eike Rietzel, Tinsu Pan et George T. Y. Chen. Four-dimensional computed tomography: image formation and clinical protocol. *Med. Phys.*, vol. 32, no. 4, pages 874–889, 2005.

135. [Rietzel 2008] Eike Rietzel, Arthur K. Liu, George T. Y. Chen et Noah C. Choi. Maximum-intensity volumes for fast contouring of lung tumors including respiratory motion in 4DCT planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 71, no. 4, pages 1245-1252, 2008.
136. [Schwarz 2017] Marco Schwarz, Giovanni Mauro Cattaneo et Livia Marrazzo. Geometrical and dosimetric uncertainties in hypofractionated radiotherapy of the lung: A review. *Physica Med.*, vol. 36, pages 126- 139, 2017.
137. [Seki 2007] Satoshi Seki, Etsuo Kunieda, Atsuya Takeda, Tomoaki Nagaoka, Hossain M. Deloar, Takatsugu Kawase, Junichi Fukada, Osamu Kawaguchi, Minoru Uematsu et Atsushi Kubo. Differences in the definition of internal target volumes using slow CT alone or in combination with thin-slice CT under breath-holding conditions during the planning of stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Radiother. Oncol.*, vol. 85, no. 3, pages 443-449, 2007.
138. [Senthil 2012] Sashendra Senthil et Suresh Senan. Imaging for high-precision thoracic radiotherapy. *J. Thorac. Dis.*, vol. 4, no. 2, page 106, 2012.
139. [Simon 2006] Luc Simon, Philippe Giraud, Vincent Servois et Jean-Claude Rosenwald. Initial evaluation of a four-dimensional computed tomography system using a programmable motor. *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 7, pages 50-65, 2006
140. [Underberg 2005] René W. M. Underberg, Frank J. Lagerwaard, Ben J. Slotman, Johan P. Cuijpers et Suresh Senan. Use of maximum intensity projections (MIP) for target volume generation in 4DCT scans for lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 63, no. 1, pages 253-260, 2005.
141. [van Sörnsen de Koste 2003] John R. van Sörnsen de Koste, Frank J. Lagerwaard, Margriet R. J. Nijssen-Visser, Wilfried J. Graveland et Suresh Senan. Tumor

- location cannot predict the mobility of lung tumors: a 3D analysis of data generated from multiple CT scans. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 56, pages 348– 354, 2003.
142. [Vandemeulebroucke 2011] Jef Vandemeulebroucke, Simon Rit, Jan Kybic, Patrick Clarysse et David Sarrut. Spatiotemporal motion estimation for respiratory–correlated imaging of the lungs. *Med. Phys.*, vol. 38, no. 1, pages 166–178, 2011.
143. [Vedam 2003] S. S. Vedam, P. J. Keall, V. R. Kini, H. Mostafavi, H. P. Shukla et R. Mohan. Acquiring a four– dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, no. 1, pages 45–62, 2003.
144. [Venkat 2008] Raghu B. Venkat, Amit Sawant, Yelin Suh, Rohini George et Paul J. Keall. Development and preliminary evaluation of a prototype audiovisual biofeedback device incorporating a patient–specific guiding waveform. *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 11, pages N197–N208, 2008.
145. [Watkins 2010] W. Tyler Watkins, Ruijiang Li, John Lewis, Justin C. Park, Ajay Sandhu, Steve B. Jiang et William Y. Song. Patient–specific motion artifacts in 4DCT. *Med. Phys.*, vol. 37, no. 6, pages 2855–2861, 2010.
146. [Wink 2006] Nicole Wink, Christoph Panknin et Timothy D. Solberg. Phase versus