



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCEM**

# MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

**MASTER EN Physique**

Spécialité : physique médicale

Par :

**Melle BENMARA Sabrina**

Sur le thème

---

## **Planification et études dosimétrique de la Radiothérapie par technique Lattice pour les tumeurs de grande taille (volumineuses)**

---

Soutenu publiquement le 03 Juillet 2025 à Tlemcen devant le jury composé de :

Dr MEDJAHDI Abdelkader	Médecin au C.A.C	Université de Tlemcen	Président
Dr MOUS Asma	Médecin au C.A.C	Université de Tlemcen	Examinatrice
Dr MENOVAR Benamar	Médecin au C.A.C	Université de Tlemcen	Examineur
Dr KADDAR Abderrazak	Médecin au C.A.C	Université de Tlemcen	Encadrant
Dr DAHI Elhadj	Physicien médical au C.A.C	Université de Tlemcen	Co-encadrant

## *Remerciements*

Je tiens tout d'abord à remercier vivement le bon dieu, de m'avoir donné la force poursuivre ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés, grâce à son aide j'ai pu réaliser ce modeste travail.

Je présente mes premiers remerciements à mon encadreur Dr KADDAR Abderrazak, un médecin spécialiste principal en radiothérapie-oncologie au centre de lutte contre le cancer AHMED BENBELLA à Tlemcen.

Et à Dr DAHI Elhadj mon Co-encadreur, un Physicien médical au même centre, pour leur précieux encadrement et leur soutien lors de la réalisation de ce travail.

Je remercie sincèrement Dr MEDJAHDI Abdelkader, maître assistant en médecine nucléaire et chef de service, pour avoir accepté de présider ce jury.

Je remercie également Dr MOUS Asma, maître assistante en radiothérapie-oncologie au centre anticancer de Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.

Je n'oublie pas Dr MENOUAR Benamar, un Maître assistant en radiothérapie oncologie au centre anti cancer-Tlemcen, pour l'homme aimable et bienveillant qu'il est, et je le remercie pour toutes les informations qu'il m'a fournies.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Mme Sammoud Fatiha, physicienne médicale au Centre Anti-Cancer de Tlemcen, qui m'a aidé à réaliser le travail pratique de mon mémoire.

Mes remerciements les plus sincères vont adresser à Bouchaour Mama, pour son soutien moral inconditionnel durant ces deux ans, ses conseils précieux et ses encouragements.

• Je remercie également très charlement nos enseignant de master de la faculté de médecine et la faculté des sciences.

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements à tous les membres de l'équipe de physique, et manipulateurs pour leur aide et leur gentillesse. Enfin, j'adresse ma profonde gratitude à toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire et à l'accomplissement de ce projet.

A tous, merci infiniment.

## *Dédicace*

• **Je dédie ce travail :**

À mes parents qui m'ont toujours encouragée et soutenue durant toutes ces années et qui m'ont permis d'aller au bout de mes projets. Merci d'avoir cru à mon choix d'étude et de m'avoir donné les moyens d'accomplir ce travail dans les meilleures conditions.

A mes amis pour leur présence et leur encouragement qui occupent une grande place dans l'accomplissement de ce travail.

**Je rends hommage à mon cher grand-père, qui a toujours été un pilier dans ma vie.**

À mes parents :

**Benamara Mohammed**

**Slimene Fathia**

Mon frère :

**Yassine**

Ma sœur :

**Amina**

À toute ma famille

# Table des matières

Remerciements	
Dédicace	
Table des matières	
Liste des Figures	
Liste des Tableaux	
Liste des Abréviations	

## **Chapitre I : Introduction Générale et État de l'Art**

### **Sous chapitre I.1 : Le Défi des Tumeurs Volumineuses et Radiothérapie à Fractionnement Spatial (SFRT) ..... 1**

Introduction.....	1
I.1.1. Limites de la radiothérapie conventionnelle pour les tumeurs de grande taille :.....	1
I.1.2. La SFRT :.....	3
I.1.3. Spectre des techniques de SFRT : du GRID à la LRT .....	5
I.1.4. Aperçu des fondements biologiques de la SFRT .....	6

### **Sous chapitre I.2: La Radiothérapie Lattice (LRT) -Principes, Expérience Clinique et Aspects Techniques.....9**

Introduction.....	10
I.2.1. Développement Technique : De la 2D à la 3D .....	10
I.2.2. Synthèse de l'Expérience Clinique de la LRT pour les Tumeurs Volumineuses :.....	11
I.2.3. Principes de Planification et de Mise en Œuvre Technique de la LRT :.....	13
I.2.3.1.Définition des Volumes : .....	13
I.2.3.2.Création des Vertices : .....	14
I.2.3.3.Optimisation Inverse : En utilisant une technique VMAT, le plan est optimisé avec les objectifs suivants :.....	14
I.2.4. Mise en Service et Assurance Qualité (AQ) : .....	17
I.2.5. Problématique et Justification de la Recherche : .....	18
I.2.6. Objectifs de ce mémoire : .....	19

### **Chapitre II: Matériel et Méthodologie pour l'Étude Dosimétrique Comparative ..... 21**

II.1. Description du cas clinique étudié.....	22
II.2. Plateforme de planification et de calcul de dose.....	22
II.3. Conception des quatre stratégies de planification Lattice.....	23
II.4. Méthodologie d'analyse et de comparaison dosimétrique .....	24

### **Chapitre III : Résultats de l'Étude Dosimétrique Comparative des Quatre Plans Lattice ..... 30**

III.1.Introduction : .....	31
III.2. Présentation Visuelle des Quatre Plans de Traitement.....	31
III.3. Analyse Comparative de la Dosimétrie de la Cible (GTV).....	38
III.4. Corrélation entre les Paramètres de Planification et les Résultats Dosimétriques : .....	39

### **Chapitre IV: Discussion, Interprétation et Recommandations .....41**

IV.1. Introduction :.....	42
IV.2. Synthèse et Interprétation des Résultats Dosimétriques : .....	42
IV.3. Discussion sur le Compromis entre les Différents Paramètres : .....	43
IV.4. Implications Pratiques pour la Planification Clinique de la LRT pour les Tumeurs Pulmonaires	44
IV.5. Limites de l'Étude : .....	45
IV.6. Perspectives et Propositions pour des Travaux Futurs :.....	45
<b>Chapitre V : Conclusion Générale et Perspectives</b> .....	<b>47</b>
V.1. Contexte et Objectifs de l'Étude:.....	48
V.2. Principales Conclusions de l'Étude Comparative.....	48
V.3. Contribution de ce Mémoire à l'Avancement de la Radiothérapie Lattice .....	49
Résumé.....	50
Abstract.....	50
الملخص.....	51
Bibliographie.....	52

## Liste des Figures

<b>Figure I.1.1:</b> Représentation schématique des différentes méthodes d'administration de la SFRT. ....	4
<b>Figure I.1.2:</b> Comparaison des distributions de dose normalisée pour les techniques d'irradiation IMRT ; GRID et Lattice. ....	6
<b>Figure I.1.3:</b> Activation de la voie immunitaire innée par l'ADN cytosolique d'une cellule tumorale irradiée. ....	7
<b>Figure I.2.1:</b> Configuration des vertices LRT et paramètres de planification. ....	14
<b>Figure I.2.2:</b> Plan LRT avec quatre arcs VMAT. (A) Configuration de l'arc et nuage de dose 3D LRT ; (B) Distribution axiale de la dose ; (C) Profils de dose pic-vallée : arcs individuels et dose composite. ....	15
<b>Figure I.2.3:</b> Exemple de DVH cumulée (à gauche) et de DVH différentielle (d-DVH) (à droite) pour la thérapie GRID. Comparée à la DVH, la courbe d-DVH offre une représentation plus intuitive du fractionnement spatial du rayonnement de la dosimétrie GRID. Les deux pics de la d-DVH représentent la vallée et le pic de dose, avec un VPDR d'environ six. Figure : de Dr Hualin Zhang, Université de Californie du Sud, États-Unis. ....	16
<b>Figure III 1 :</b> Plan LRT 1 avec trois arcs VMAT. (A) Configuration de l'arc et nuage de dose 3D LRT ; (B) Distribution axiale de la dose ; (C) Profils de dose pic-vallée : arcs individuels et dose composite. ....	32
<b>Figure III 2:</b> Plan LRT 2 avec trois arcs VMAT. (A) Configuration de l'arc et nuage de dose 3D LRT ; (B) Distribution axiale de la dose ; (C) Profils de dose pic-vallée : arcs individuels et dose composite. ....	33
<b>Figure III 3:</b> Plan LRT 3 avec trois arcs VMAT. (A) Configuration de l'arc et nuage de dose 3D LRT ; (B) Distribution axiale de la dose ; (C) Profils de dose pic-vallée : arcs individuels et dose composite. ....	34
<b>Figure III 4:</b> Plan LRT 4 avec trois arcs VMAT. (A) Configuration de l'arc et nuage de dose 3D LRT ; (B) Distribution axiale de la dose ; (C) Profils de dose pic-vallée : arcs individuels et dose composite. ....	35
<b>Figure III 5:</b> Courbes DVH (GTV ET VOLUME LATTICE (VL) du Plan LRT 1).....	36
<b>Figure III 6:</b> Courbes DVH (GTV ET VOLUME LATTICE (VL) du Plan LRT 2).....	36

**Figure III 7:** Courbes DVH (GTV ET VOLUME LATTICE (VL) du Plan LRT 3).....37

**Figure III 8:** Courbes DVH (GTV ET VOLUME LATTICE (VL) du Plan LRT 4)..... 37

### **Liste des Tableaux**

**Tableau I.2.1:** LRT prescription table..... 16

**Tableau I.2.2:** Récapitulatif des Résultats Dosimétriques de Référence.....17

**Tableau II.1:** TABLE DE PTRSCRIPTION DU PLAN LRT 1 .....26

**Tableau II.2:** Paramètres et résultats dosimétrique pour le Plan LRT 1 (d=1cm, s=2cm).....26

**Tableau II.3:** TABLE DE PTRSCRIPTION DU PLAN LRT 2 .....27

**Tableau II.4:** Paramètres et résultats dosimétrique pour le Plan LRT 2 (d=1cm, s=3cm) .....27

**Tableau II.5:** TABLE DE PTRSCRIPTION DU PLAN LRT 3 ..... 28

**Tableau II.6:** Paramètres et résultats dosimétrique pour le Plan LRT 3 (d=1cm, s=5cm)..... 28

**Tableau II.7:** TABLE DE PTRSCRIPTION DU PLAN LRT 4..... 29

**Tableau II.8:** Paramètres et résultats dosimétrique pour le Plan LRT 4 (d=1.5cm, s=5cm)..... 29

## Liste des Abréviations

<b>AQ</b>	Assurance Qualité
<b>C.A.C</b>	Centre Anti-Cancer
<b>cERT</b>	Conventional External Radiation Therapy (Radiothérapie Externe Conventionnelle)
<b>CR</b>	Complete Response (Réponse Complète)
<b>CT</b>	Computed Tomography (Tomodensitométrie / Scanner)
<b>CTV</b>	Clinical Target Volume (Volume Cible Clinique)
<b>Dp</b>	Dose de Prescription (Prescription Dose)
<b>DSS</b>	Disease-Specific Survival (Survie Spécifique à la Maladie)
<b>DVH</b>	Dose-Volume Histogram (Histogramme Dose-Volume)
<b>EUD</b>	Equivalent Uniform Dose (Dose Uniforme Équivalente)
<b>FFF</b>	Flattening Filter-Free (Sans Filtre Aplatisseur)
<b>GTV</b>	Gross Tumor Volume (Volume Tumoral Macroscopique)
<b>HDV</b>	Histogramme Dose-Volume (équivalent français de DVH)
<b>ICI</b>	Innovative Cancer Institute
<b>IGRT</b>	Image-Guided Radiation Therapy (Radiothérapie Guidée par l'Image)
<b>IMRT</b>	Intensity-Modulated Radiation Therapy (Radiothérapie avec Modulation d'Intensité)
<b>ITV</b>	Internal Target Volume (Volume Cible Interne)
<b>LPT</b>	Laboratoire de Physique Théorique
<b>LRT</b>	Lattice Radiotherapy (Radiothérapie Lattice)
<b>LTV</b>	Lattice Tumor Volume (équivalent de $V_{L}$ )
<b>MC</b>	Monte Carlo
<b>MLC</b>	Multileaf Collimator (Collimateur Multi-Lames)
<b>MRT</b>	Microbeam Radiation Therapy (Radiothérapie par Microfaisceaux)
<b>MBRT</b>	Minibeam Radiation Therapy (Radiothérapie par Minifaisceaux)
<b>MV</b>	Mégavoltage
<b>NSCLC</b>	Non-Small Cell Lung Cancer (Cancer du Poumon Non à Petites Cellules)
<b>OAR</b>	Organ at Risk (Organe à Risque)
<b>PET</b>	Positron Emission Tomography (Tomographie par Émission de Positons)
<b>PTV</b>	Planning Target Volume (Volume Cible Prévisionnel)
<b>RBE</b>	Relative Biological Effectiveness (Efficacité Biologique Relative)
<b>RTEc</b>	Radiothérapie Externe Conventionnelle (équivalent français de cERT)
<b>SBRT</b>	Stereotactic Body Radiation Therapy (Radiothérapie Stéréotaxique Corporelle)
<b>SFRT</b>	Spatially Fractionated Radiation Therapy (Radiothérapie à Fractionnement Spatial)
<b>SRS</b>	Stereotactic Radiosurgery (Radiochirurgie Stéréotaxique)
<b>TPS</b>	Treatment Planning System (Système de Planification de Traitement)
<b>VMAT</b>	Volumetric Modulated Arc Therapy (Arcthérapie Volumétrique Modulée)
<b>VL</b>	Volume Lattice (Volume de Planification Lattice)
<b>VPDR</b>	Valley-to-Peak Dose Ratio (Rapport Dose Vallée/Pic)
<b>VTV</b>	Vertex Tumor Volume (Volume des Vertices)
<b>VV</b>	Valley Volume (Volume des Vallées)

# ***CHAPITRE I :***

## ***Introduction Générale et État de l'Art***

- Sous chapitre I.1 : Le Défi des Tumeurs Volumineuses et Radiothérapie à Fractionnement Spatial (SFRT).
- Sous chapitre I.2: La Radiothérapie Lattice (LRT) - Principes, Expérience Clinique et Aspects Techniques.

***Sous chapitre I.1 : Le Défi des Tumeurs  
Volumineuses et Radiothérapie à  
Fractionnement Spatial (SFRT).***

## **Introduction**

La radiothérapie occupe une place centrale et indispensable dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer. Utilisée dans plus de la moitié des prises en charge oncologiques, elle contribue de manière significative à la guérison et à la palliation des symptômes, avec un impact sur environ 40% des guérisons totales [1]. Son principe d'action, basé sur l'induction de dommages létaux à l'ADN des cellules cancéreuses par les rayonnements ionisants, a été affiné au fil des décennies. L'évolution technologique, de l'orthovoltage aux accélérateurs linéaires modernes, a permis d'améliorer de manière spectaculaire la précision balistique, offrant la possibilité de sculpter la dose de radiation pour la conformer au plus près du volume tumoral tout en épargnant les tissus sains environnants. **Le paradigme qui a guidé ce progrès est celui de la dose uniforme** : délivrer une dose homogène et suffisante à l'ensemble de la tumeur pour en assurer le contrôle, tout en respectant les seuils de tolérance des organes à risque (OAR).

**Cependant, ce modèle classique atteint ses limites face à l'un des défis les plus persistants de la radio-oncologie** : le traitement des tumeurs volumineuses. Ces lésions, de par leur taille et leur biologie complexe, remettent en question l'efficacité et la sécurité de l'approche conventionnelle. Face à cette impasse, une stratégie radicalement différente, fondée non pas sur l'uniformité mais sur une hétérogénéité de dose intentionnelle, a regagné un intérêt considérable : **la Radiothérapie à Fractionnement Spatial (SFRT).**

Ce chapitre d'introduction a pour but d'établir le contexte et la justification de l'étude de la SFRT, et plus particulièrement de sa forme tridimensionnelle, la radiothérapie Lattice (LRT). Nous commencerons par détailler les raisons pour lesquelles les tumeurs volumineuses constituent un défi majeur pour la radiothérapie conventionnelle. Nous présenterons ensuite la SFRT comme un changement de paradigme, en décrivant le spectre des techniques existantes, du GRID 2D historique à la LRT 3D moderne. Enfin, nous donnerons un aperçu des fondements biologiques qui sous-tendent l'efficacité observée de cette approche, posant ainsi les bases pour l'étude technique et dosimétrique qui constitue le cœur de ce mémoire.

### **I.1.1. Limites de la radiothérapie conventionnelle pour les tumeurs de grande taille :**

Le traitement des tumeurs de grande taille, qu'elles soient primaires, récurrentes ou métastatiques, représente un défi clinique et physique majeur en radio-oncologie. Les tumeurs sont généralement considérées comme "**volumineuses**" ou "**bulky**" lorsque leur plus grand diamètre dépasse 5 à 8 cm [2 ;3]. Pour ces lésions, l'application du paradigme de la dose uniforme se heurte à une triple problématique : une biologie tumorale défavorable, une charge clonogénique élevée et une toxicité dose-limitante.

Les tumeurs volumineuses ne sont pas simplement des versions agrandies de petites tumeurs ; elles possèdent un microenvironnement biologique distinct qui favorise la radiorésistance.

- **L'Hypoxie** : La prolifération rapide et désorganisée des cellules cancéreuses dépasse souvent la capacité de l'organisme à créer un réseau vasculaire suffisant. Il en résulte des régions de la tumeur mal oxygénée, un état connu sous le nom d'hypoxie. L'oxygène est un puissant radiosensibilisant : en sa présence, les radicaux libres créés par la radiation sont "**fixés**", conduisant à des dommages à l'ADN permanents et létaux. En l'absence d'oxygène, ces dommages sont plus facilement réparables. Les cellules hypoxiques peuvent ainsi être jusqu'à trois fois plus résistantes à la radiothérapie que les cellules bien oxygénées. Le traitement d'une tumeur volumineuse est donc souvent le traitement d'une tumeur hypoxique, et donc radiorésistante [4; 5 ; 6].
- **Microenvironnement Tumoral Hostile** : Outre l'hypoxie, les tumeurs volumineuses développent souvent de larges zones de nécrose, un pH extracellulaire acide et une pression interstitielle élevée. Ces conditions non seulement inhibent l'efficacité de la radiothérapie, mais entravent également la pénétration des agents de chimiothérapie, rendant ces tumeurs multi-résistantes.

Le contrôle d'une tumeur par radiothérapie est un processus stochastique. Pour obtenir une guérison, il faut inactiver la totalité des cellules clonogéniques, c'est-à-dire les cellules capables de se diviser indéfiniment et de reconstituer la tumeur. La probabilité de contrôle tumoral (**TCP**) est inversement proportionnelle au nombre de ces cellules.

Une tumeur volumineuse contient, par définition, un nombre de cellules clonogéniques de plusieurs ordres de grandeur supérieur à celui d'une petite tumeur. Par conséquent, une dose de radiation totale beaucoup plus élevée est mathématiquement requise pour atteindre le même niveau de TCP [7 ; 8]. Cette nécessité d'escalade de dose se heurte directement au problème de la tolérance des tissus sains.

C'est le facteur le plus limitant en pratique clinique. Pour traiter une tumeur volumineuse avec une dose uniforme, un volume très important de tissus sains est inévitablement inclus dans le champ d'irradiation. Les systèmes de planification modernes permettent de sculpter la dose, mais ne peuvent éliminer la dose de passage ou la dose de pénombre dans les tissus adjacents.

L'irradiation de grands volumes d'organes critiques (poumon, foie, rein, intestin, etc.) atteint rapidement les seuils de tolérance définis par des décennies d'expérience clinique (par exemple, les contraintes QUANTEC).

- **Le médecin est alors confronté à un dilemme insoluble** : soit délivrer la dose requise pour contrôler la tumeur au risque de provoquer une toxicité sévère, voire mortelle ; soit réduire la dose pour protéger les OAR, au risque de laisser un résidu tumoral viable. Dans la plupart des cas, c'est la tolérance des tissus sains qui dicte la dose maximale, conduisant à des traitements sous-optimaux et à des taux de contrôle local médiocres pour les tumeurs volumineuses.

Généralement, **la radiothérapie conventionnelle est prise dans un étau lorsqu'elle fait face à une tumeur de grande taille** : la biologie de la tumeur exige une dose plus élevée, tandis que la physique de l'interaction rayonnement-matière et la tolérance des tissus l'interdisent. C'est pour briser cet étau que le concept de fractionnement spatial a été développé.

### I.1.2. La SFRT :

Un changement de paradigme basé sur l'hétérogénéité de la dose Face à l'impasse de la dose uniforme, la Radiothérapie à Fractionnement Spatial (**SFRT**) propose une approche diamétralement opposée. Plutôt que de viser une dose homogène, elle crée intentionnellement et de manière contrôlée une distribution de dose extrêmement hétérogène au sein du volume tumoral [9;10].

**Le principe fondamental de la SFRT est de découpler la dose nécessaire au contrôle tumoral de la dose tolérée par les tissus normaux en exploitant leur réponse différentielle à une irradiation non uniforme. La distribution de dose typique de la SFRT est caractérisée par une alternance de :**

- **Pics de dose** : Des sous-volumes très localisés (de quelques millimètres à un centimètre) reçoivent des doses très élevées, souvent ablatives (typiquement 15 à 20 Gy en une ou quelques fractions).
- **Vallées de dose** : Les volumes de tissu intercalés entre ces pics reçoivent une dose intentionnellement basse, significativement inférieure à la dose de prescription conventionnelle.

**Ce concept repose sur une observation radiobiologique clé** : les tissus sains possèdent une grande capacité de réparation et de régénération, à condition que des cellules souches viables soient préservées. En confinant la dose ablatrice à de petits volumes, la SFRT crée des

"sanctuaires" de tissus sains dans les régions de vallée, à partir desquels la réparation peut s'opérer. La tumeur, en revanche, est moins apte à gérer cette agression spatialement modulée, en partie à cause des effets biologiques non conventionnels que cette hétérogénéité de dose déclenche.

Le passage d'une vision de "dose moyenne" à un paysage de "pics et de vallées" constitue un véritable changement de paradigme. La question n'est plus seulement de savoir quelle dose délivrer, mais aussi comment la distribuer dans l'espace. La dose de pic, la dose de vallée, leur ratio (VPDR), la taille des pics et leur espacement deviennent des paramètres de planification aussi importants que la dose totale [11].

Cette approche a été redécouverte et adaptée à l'ère moderne précisément parce qu'elle offre une solution potentielle au défi des tumeurs volumineuses. Elle permet, en théorie, de délivrer des doses de pic tumoricides sans dépasser la tolérance globale du tissu sain environnant, ouvrant ainsi une nouvelle fenêtre thérapeutique là où le traitement conventionnel échoue.

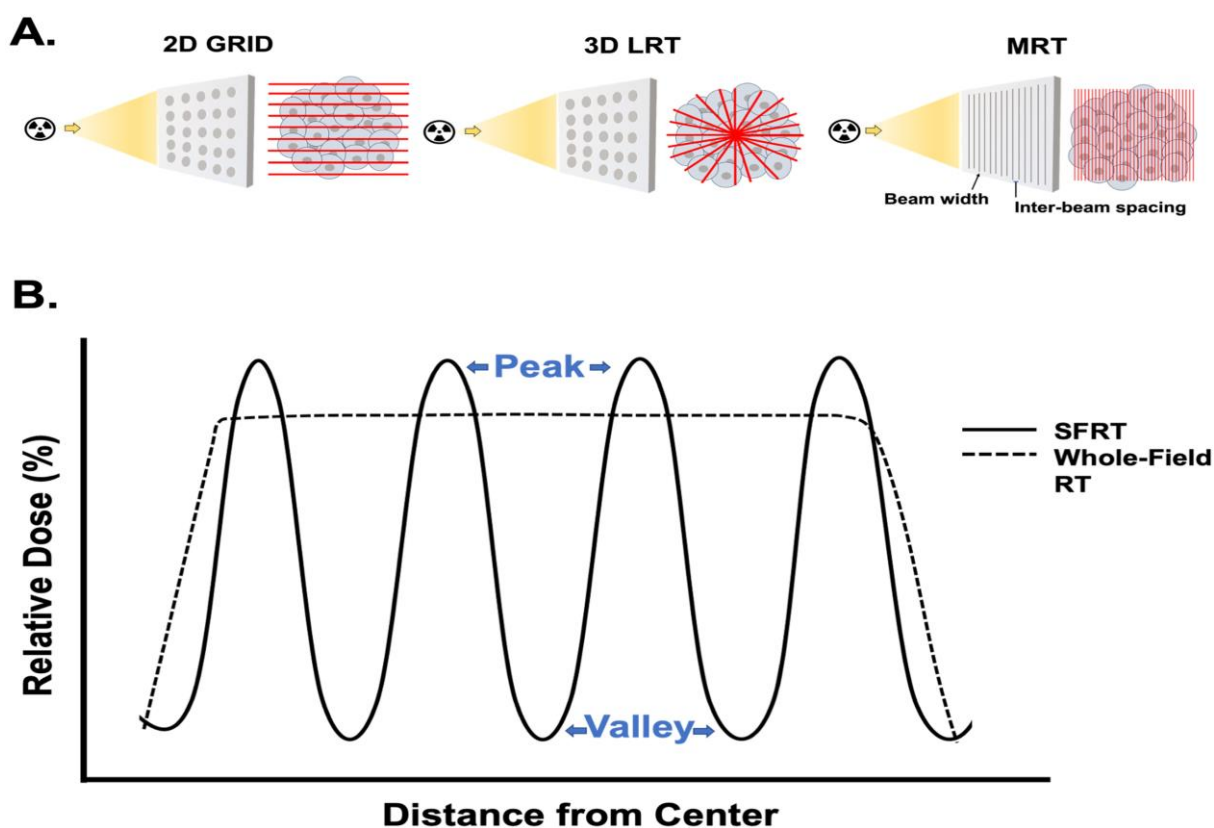


Figure I.1.1: Représentation schématique des différentes méthodes d'administration de la SFRT.

### I.1.3. Spectre des techniques de SFRT : du GRID à la LRT

Le concept général de SFRT s'est matérialisé à travers un éventail de techniques qui ont évolué avec la technologie. On peut les classer en fonction de l'échelle de la modulation spatiale, du macroscopique au microscopique.

Ces techniques utilisent une modulation de dose à l'échelle du centimètre. Elles sont directement pertinentes pour la pratique clinique car elles peuvent être mises en œuvre avec des accélérateurs linéaires standards.

- **La Thérapie GRID (2D) :** Le Fondement Historique La thérapie GRID est la forme la plus ancienne et la plus étudiée de SFRT. Historiquement, elle était réalisée en interposant un bloc de plomb ou de Cerrobend perforé d'un motif régulier de trous ou de fentes dans le faisceau de radiation. Cela crée un motif 2D de "**rayures**" ou de "**points**" de haute dose sur la tumeur [2,3]. L'expérience clinique avec le GRID, principalement dans un contexte palliatif, a constamment démontré des taux de réponse symptomatique élevés (**souvent > 80-90%**) pour des tumeurs volumineuses et réfractaires, avec une toxicité remarquablement faible [2 ;5]. Cependant, le GRID 2D a des limitations dosimétriques : la distribution de dose est rigide, non personnalisable, et surtout, les bandes de haute dose s'étendent au-delà de la tumeur, irradiant inutilement les tissus sains en amont et en aval [10].
- **La Radiothérapie Lattice (LRT) :** L'Évolution 3D Proposée en **2010**, la LRT est la conceptualisation 3D du principe GRID [12]. En utilisant des techniques de délivrance modernes comme l'IMRT ou la VMAT, la LRT permet de s'affranchir des blocs physiques. Plusieurs faisceaux d'intensité modulée convergent pour créer un réseau tridimensionnel (**lattice**) de points de haute dose (**vertices**) à l'intérieur du volume tumoral.

La LRT représente une avancée majeure par rapport au GRID 2D pour plusieurs raisons :

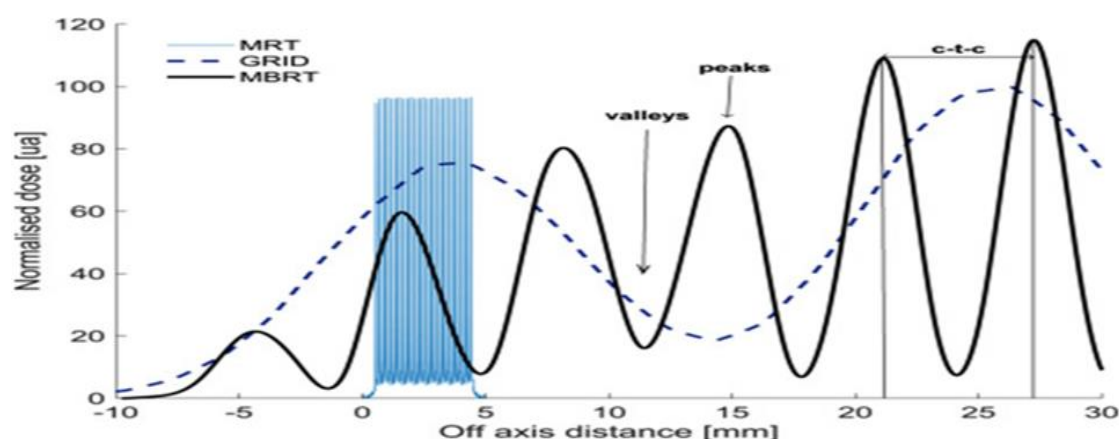
- a. **Confinement 3D :** Les pics de dose sont confinés à l'intérieur du GTV, éliminant la dose de sortie inutile dans les tissus sains.
- b. **Personnalisation :** Le nombre, la taille, la forme et la position des vertices peuvent être entièrement personnalisés pour s'adapter à la géométrie de la tumeur et éviter les OAR.
- c. **Applicabilité :** Elle peut être mise en œuvre sur la plupart des accélérateurs linéaires modernes équipés pour l'IMRT/VMAT.

C'est cette technique, la LRT, qui offre la plus grande flexibilité et le plus grand potentiel pour le traitement curatif des tumeurs volumineuses. Elle a déjà été utilisée pour traiter avec succès plus d'un millier de patients dans le monde [10].

À l'autre extrémité du spectre, on trouve des techniques expérimentales utilisant une modulation de dose à l'échelle sub-millimétrique.

- **Microbeam Radiation Therapy (MRT)** : Utilise des faisceaux plans de l'ordre de 25 à 75 micromètres, générés par des synchrotrons.
- **Minibeam Radiation Therapy (MBRT)** : Utilise des faisceaux légèrement plus larges, de 500 à 700 micromètres.

Ces techniques ont démontré une tolérance tissulaire normale extraordinaire dans les études précliniques, même avec des doses de pic de plusieurs centaines de Grays. Cet effet est attribué à la capacité des microvaisseaux et des cellules saines à migrer et à réparer les dommages à partir des régions de vallée ultra-fines. Cependant, leur application clinique est actuellement limitée par leur dépendance à des installations de recherche à grande échelle [13;14 ;15].



**Figure I.1.2:** Comparaison des distributions de dose normalisée pour les techniques d'irradiation MRT ; GRID et MBRT.

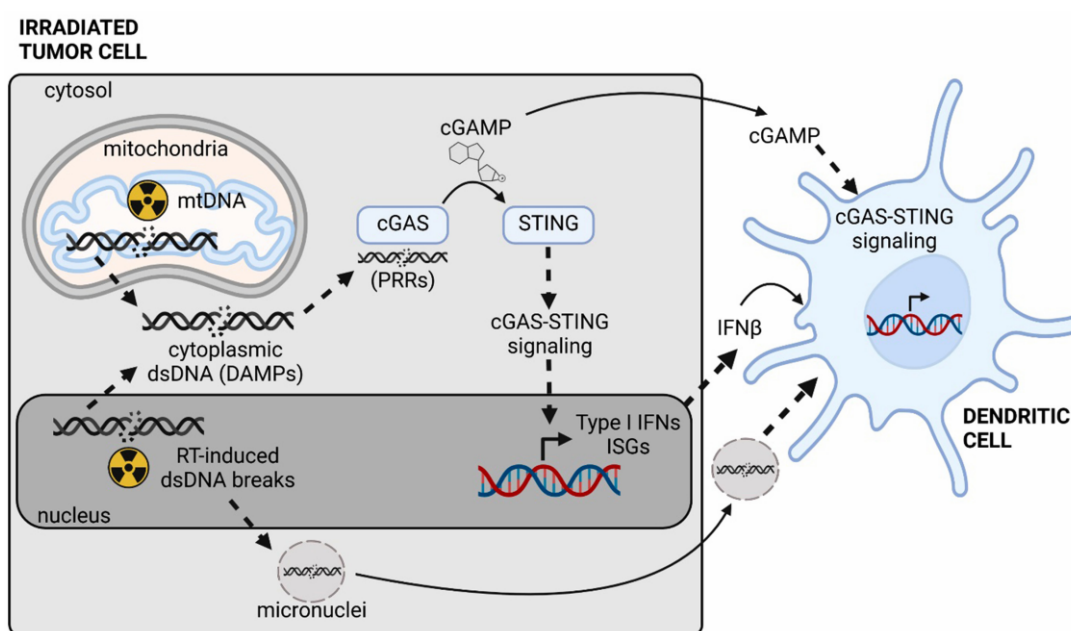
Bien que non directement applicables en routine, les études sur la MRT/MBRT fournissent des informations précieuses sur les mécanismes fondamentaux de la tolérance tissulaire à l'hétérogénéité de dose, qui peuvent éclairer la compréhension des techniques macroscopiques.

#### I.1.4. Aperçu des fondements biologiques de la SFRT

L'efficacité clinique observée de la SFRT, en particulier pour les tumeurs volumineuses et radiorésistantes ne peut être expliquée par la seule dosimétrie. Les réponses souvent rapides, profondes et parfois systémiques suggèrent que la distribution de dose hautement hétérogène

déclenche une cascade d'effets biologiques non conventionnels qui amplifient l'effet thérapeutique. Ces mécanismes sont un domaine de recherche intense et sont brièvement décrits ici pour contextualiser l'importance de la distribution physique de la dose, qui est le sujet de ce mémoire.

- **L'Effet Bystander et les Dommages Indirects** : Au-delà de la destruction des cellules directement touchées par les pics de dose, des signaux de mort sont propagés aux cellules voisines dans les vallées. Cet "effet bystander" augmente la létalité globale du traitement ([16] ;[17] ;[18]).
- **Les Dommages Vasculaires Ciblés** : Les doses ablatives dans les pics provoquent une destruction ciblée et rapide de la néo-vascularisation tumorale, entraînant une nécrose secondaire, tandis que la vascularisation dans les vallées est préservée, ce qui est crucial pour la réponse immunitaire [19].
- **L'Immunomodulation et l'Effet Abscopal** : C'est le mécanisme le plus prometteur. La combinaison de la libération massive d'antigènes tumoraux dans les pics et de la préservation d'un microenvironnement immunitaire viable dans les vallées transforme la tumeur en un "**vaccin in situ**" ([20] ;[21]). Ce processus peut non seulement améliorer le contrôle local, mais aussi induire une réponse immunitaire systémique capable d'attaquer les métastases à distance (**effet abscopal**) [22]. Les données cliniques, bien que préliminaires, rapportent des réponses abscopales après des traitements GRID, un phénomène extrêmement rare en radiothérapie conventionnelle [23].



**Figure I.1.3:** Activation de la voie immunitaire innée par l'ADN cytosolique d'une cellule tumorale irradiée.

En conclusion, la SFRT n'est pas simplement une astuce dosimétrique pour épargner les tissus. C'est une méthode de modulation biologique qui utilise une distribution de dose physique extrême comme un outil pour déclencher une réponse antitumorale complexe et multifactorielle. Comprendre comment la géométrie de la planification (**le nombre, la taille et l'espacement des vertices**) influence cette distribution de dose est donc la première étape, fondamentale et indispensable, pour apprendre à maîtriser et à optimiser ces effets biologiques. C'est précisément l'objectif de ce mémoire.

*Sous chapitre I.2: La Radiothérapie Lattice  
(LRT) -Principes, Expérience Clinique et  
Aspects Techniques.*

## Introduction

Le chapitre précédent a établi le cadre conceptuel de la radiothérapie à fractionnement spatial (SFRT) comme une réponse innovante au défi posé par les tumeurs volumineuses. Nous avons vu que la SFRT, en s'écartant du paradigme de la dose uniforme, ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques grâce à ses effets biologiques uniques. Ce chapitre se concentre désormais sur la forme la plus évoluée et la plus pertinente pour la pratique clinique de la SFRT macroscopique : **la Radiothérapie Lattice (LRT)**.

La LRT représente l'aboutissement de décennies d'évolution, transformant une technique historiquement bidimensionnelle en une approche tridimensionnelle, personnalisée et hautement technologique. L'objectif de ce chapitre est de fournir une analyse approfondie de la LRT. Nous tracerons son développement technique depuis la **GRID 2D** jusqu'au **Lattice 3D**. Nous présenterons ensuite une synthèse de l'expérience clinique accumulée, qui a démontré de manière convaincante sa faisabilité et son efficacité pour des tumeurs primaires volumineuses. Enfin, nous aborderons les principes de planification et les aspects de sa mise en œuvre technique, qui posent les bases de la problématique et des objectifs de ce mémoire.

### I.2.1. Développement Technique : De la 2D à la 3D

L'évolution de la thérapie GRID vers la LRT est une histoire d'innovation technologique visant à surmonter les limitations intrinsèques de l'approche initiale.

**La thérapie GRID traditionnelle, bien qu'efficace, souffrait de plusieurs limitations techniques et dosimétriques majeures :**

- **Les Blocs Physiques** : L'utilisation de blocs physiques en alliage lourd (Cerrobend) était contraignante. Ces blocs devaient être fabriqués sur mesure et manipulés manuellement, ce qui limitait la flexibilité et l'accessibilité de la technique [24].
- **La Géométrie Rigide** : Le motif de la grille était fixe, généralement une matrice de trous ou de fentes de taille et d'espacement constants. Il était impossible de l'adapter à la forme irrégulière d'une tumeur ou d'éviter sélectivement un organe à risque (OAR) situé à l'intérieur du champ.
- **La Dosimétrie 2D** : Le principal inconvénient était la nature bidimensionnelle de la distribution de dose. Un faisceau unique traversant une grille crée des "**rayures**" ou des "**colonnes**" de haute dose qui s'étendent de la surface d'entrée à la sortie du patient. Cela signifie que les tissus sains situés en amont et en aval de la tumeur, le long du trajet du faisceau, reçoivent une dose hétérogène similaire à celle de la tumeur, ce qui peut être problématique pour les tumeurs profondes entourées d'organes sensibles ([25] ; [26]). La

dose maximale est souvent délivrée à faible profondeur, ce qui n'est pas idéal pour les lésions profondes.

Les avancées technologiques des années 2000 ont fourni les outils nécessaires pour surmonter ces limitations et faire évoluer le concept en 3D.

- **Le Rôle des Collimateurs Multi-Lames (MLC) :** La première étape a été de remplacer les blocs physiques par les collimateurs multi-lames (MLC). En utilisant des techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) en "**step-and-shoot**" ou en "**sliding window**", il est devenu possible de recréer informatiquement le motif d'une grille, offrant une plus grande flexibilité et une meilleure accessibilité. Des études ont rapidement démontré la faisabilité de cette approche et son efficacité clinique comparable à celle des blocs physiques ([27] ;[28] ;[29]).
- **L'Arrivée des Techniques Rotationnelles (VMAT, Tomothérapie) :** La véritable révolution a été l'application de techniques d'irradiation rotationnelle. L'arthérapie volumétrique modulée (VMAT) et la tomothérapie hélicoïdale (HT) permettent de faire converger de multiples faisceaux sous une multitude d'angles vers la tumeur. Cette capacité a permis la création de la Radiothérapie Lattice (LRT), proposée par Wu et ses collaborateurs en 2010 [30].

En LRT, au lieu de créer des colonnes de haute dose, l'optimisation inverse du TPS est utilisée pour générer des îlots de haute dose discrets et confinés (vertices), uniquement à l'intérieur du volume tumoral. En utilisant des arcs multiples, la dose de chaque faisceau individuel est faible, mais elles convergent pour créer des pics de dose très élevés aux emplacements des vertices. Simultanément, les régions entre les vertices et, surtout, les tissus en dehors de la tumeur reçoivent une dose très faible. La LRT est donc une véritable technique de SFRT 3D qui permet un confinement précis des pics de dose, une personnalisation complète du motif du Lattice et une épargne optimale des OAR ([10] ;[26]).

### **I.2.2. Synthèse de l'Expérience Clinique de la LRT pour les Tumeurs Volumineuses :**

Bien que la LRT soit une technique relativement récente, l'expérience clinique accumulée, principalement à l'Innovative Cancer Institute (ICI) qui a traité plus de 1000 patients, a fourni des preuves solides de sa faisabilité, de sa sécurité et de son efficacité dans le traitement à visée curative de tumeurs primaires volumineuses ([10] ;[3]).

L'expérience clinique la plus robuste et la mieux documentée concerne le traitement des cancers du col de l'utérus localement très avancés, souvent considérés comme incurables car inéligibles à la curiethérapie, une composante essentielle du traitement standard.

Une étude de cohorte pivot a rapporté les résultats de dix patientes atteintes de tumeurs de stade **IIIB-IVA (>7 cm)** [32]. Ces patientes ont été traitées avec une dose de LRT de 24 Gy délivrée en 3 fractions, suivie immédiatement par une radiothérapie externe conventionnelle (RTEc) et une chimiothérapie. **Les résultats ont été spectaculaires :**

- **Contrôle local et réponse tumorale :** Un contrôle local a été obtenu chez **100%** des patientes. Les réponses ont été à la fois rapides et profondes, avec une régression tumorale moyenne de 54% à la fin du traitement. Plus important encore, un taux de réponse métabolique complète de 89% a été observé au dernier suivi, et un taux de réponse pathologique complète de 60% (**3 patientes sur 5 opérées**) a été atteint, des chiffres bien supérieurs à ceux attendus avec une radiothérapie externe seule [33].
- **Toxicité :** Le traitement a été remarquablement bien toléré. Aucune toxicité de grade 3 ou plus n'a été rapportée, malgré la localisation pelvienne et la taille des tumeurs. Ce résultat confirme la capacité de la LRT à délivrer des doses ablatives tout en épargnant les OAR adjacents comme la vessie et le rectum [33].

Cette expérience a non seulement validé l'efficacité de la LRT mais a aussi mis en évidence l'importance cruciale de la radiothérapie adaptative. La régression tumorale étant souvent très rapide, une replanification en cours de traitement est fréquemment nécessaire pour s'adapter à la nouvelle anatomie et éviter de mal cibler la tumeur ou d'irradier inutilement les OAR [33].

Le cancer du poumon est une autre localisation où la LRT a montré un grand potentiel, en particulier pour les tumeurs volumineuses et inopérables où la dose est limitée par la tolérance du poumon sain, du cœur et de l'œsophage.

Une série de dix patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (**NSCLC**) volumineux (**taille moyenne 8 cm**) a été traitée avec une dose de LRT de 18 Gy en une seule fraction, suivie d'une RTEc [34].

- **Réponse et survie :** Neuf des dix patients ont présenté une réponse objective, avec une réduction tumorale moyenne de 52%. La survie globale médiane était de 16 mois, avec plusieurs patients survivant à long terme avec une réponse métabolique complète durable.

Ces résultats sont très encourageants pour une population de patients au pronostic très sombre [35].

- **Toxicité** : Encore une fois, la toxicité était minimale, sans aucun cas de pneumopathie radique de **grade >1** rapporté, malgré les volumes tumoraux importants traités dans le thorax. Ce résultat a été confirmé par une autre série européenne [36].

**L'expérience clinique acquise à ce jour avec la LRT, bien que principalement mono centrique, est remarquablement cohérente et positive. Elle démontre que la LRT peut :**

- Être délivrée en toute sécurité à des doses ablatives pour des tumeurs volumineuses dans diverses localisations.
- Induire des taux de réponse élevés, rapides et durables.
- Permettre d'obtenir un contrôle local là où les approches conventionnelles échouent.
- Potentiellement convertir des patientes d'un statut palliatif à un statut opérable avec une forte probabilité de réponse pathologique complète.

Ces résultats solides justifient pleinement la poursuite des recherches pour optimiser et standardiser cette technique prometteuse.

### **I.2.3. Principes de Planification et de Mise en Œuvre Technique de la LRT :**

La mise en œuvre réussie de la LRT repose sur un processus de planification rigoureux et une assurance qualité méticuleuse.

La planification en LRT est un processus en plusieurs étapes visant à créer une distribution de dose hétérogène optimale et personnalisée [25].

#### **I.2.3.1. Définition des Volumes :**

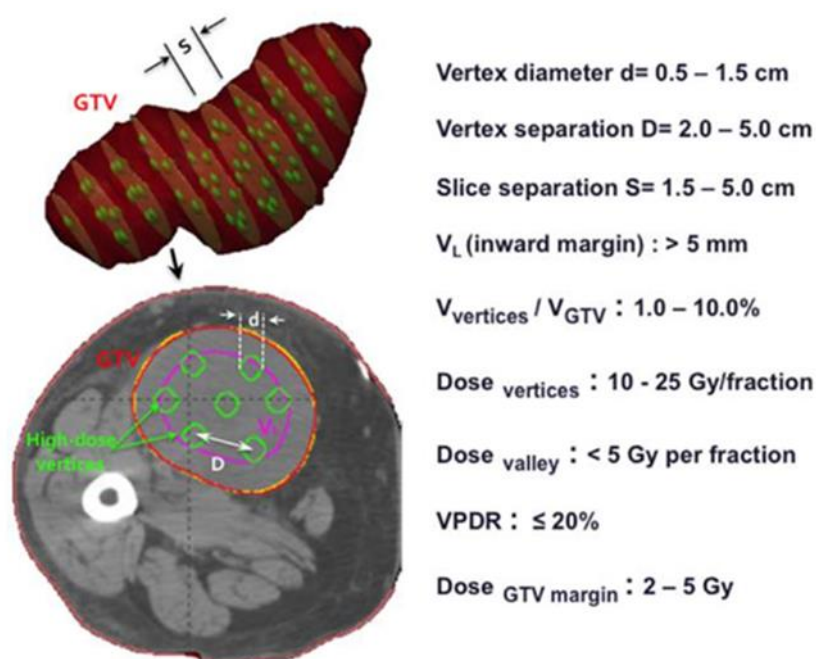
- **GTV (Gross Tumor Volume)** : Le volume tumoral macroscopique, sans marge de CTV ou PTV.
- **LTV (Lattice Tumor Volume) ou VL** : Un volume de planification créé en contractant le GTV vers l'intérieur (typiquement de 5 mm). L'objectif est d'éviter de placer les pics de dose trop près des OAR adjacents.
- **VTV (Vertice Tumor Volume) ou V** : Un ensemble de petites sphères (les "vertices") créées à l'intérieur du VL. Ce sont les cibles des pics de dose.
- **VV (Valley Volume)** : Le volume à l'intérieur du VL qui ne fait pas partie du VTV ( $VV = VL - VTV$ ).

**I.2.3.2. Création des Vertices :**

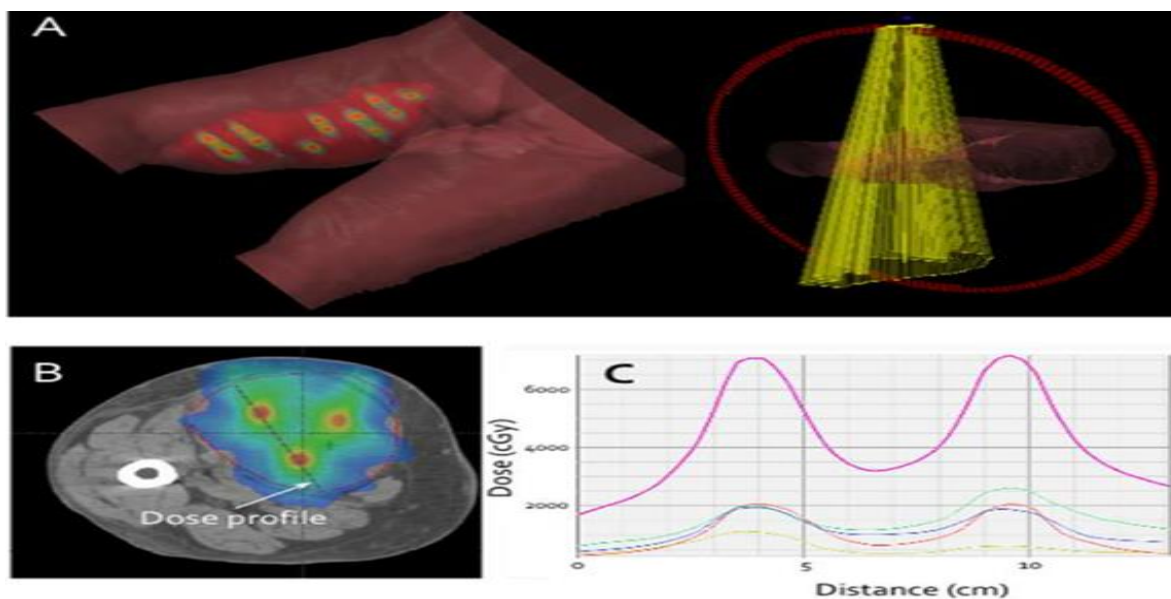
- **VTV (Vertice Tumor Volume) :** Un ensemble de petites sphères (verices) de petit diamètre (typiquement **1 à 1.5 cm**) sont placées au sein du VL. Leur nombre et leur espacement (généralement **2 à 5 cm** centre-à-centre) sont ajustés en fonction de la taille et de la forme de la tumeur.
- **Rapport VTV/VL = 1 à 10%.**

**I.II.3.3. Optimisation Inverse : En utilisant une technique VMAT, le plan est optimisé avec les objectifs suivants :**

- Délivrer la dose prescrite aux vertices (ex : 10-25 Gy).
- Maintenir la dose de vallée aussi basse que possible (< 5 Gy).
- Rapport Vallée/Pic (VPDR) : Le VPDR, défini comme  $D_{\text{vallées}}/D_p$ , doit être inférieur ou égal à 20%.
- Marge du GTV : La dose à la périphérie du GTV doit être faible, de l'ordre de 2 à 5 Gy.
- Assurer une chute de dose très rapide à la périphérie du GTV pour protéger les OAR.
- Confiner la dose maximale à l'intérieur des vertices.

**Figure I.2.1:** Configuration des vertices LRT et paramètres de planification.

Le résultat est une distribution de dose complexe, comme illustré dans **la Figure I.2.1.** [37], qui montre la configuration des arcs VMAT, la distribution de dose 3D et les profils de dose pic-vallée résultants.



**Figure I.2.2:** Plan LRT avec quatre arcs VMAT. (A) Configuration de l'arc et nuage de dose 3D LRT ; (B) Distribution axiale de la dose ; (C) Profils de dose pic-vallée : arcs individuels et dose composite.

La caractérisation dosimétrique d'un plan LRT est essentielle. Les paramètres comme :

- **Dose de Pic :** Dose maximale dans les régions de haute dose (vertices).
- **Dose de Vallée :** Dose minimale (ou moyenne) dans les régions de basse dose.
- **VPDR :** Ratio Pic/Vallée, mesure de l'hétérogénéité.
- **Largeur de Pic :** Largeur des régions de haute dose.
- **Largeur de Vallée :** Largeur des régions de basse dose.
- **Distance Pic-à-Pic :** Distance centre-à-centre entre les pics.
- **% Volume Irradié :** Pourcentage du volume cible recevant la dose de pic.

Sont fondamentaux.

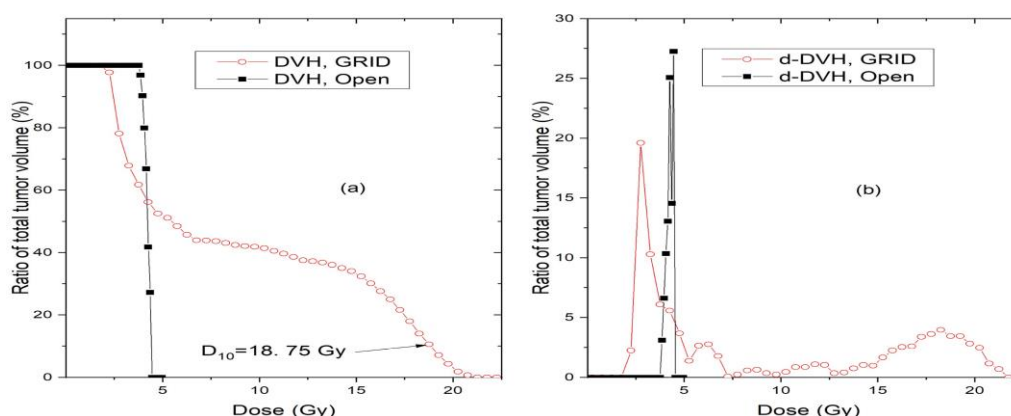
Un rapportage complet et standardisé, utilisant une table de prescription détaillée (voir le **Tableau I.2.1**) est nécessaire pour chaque plan afin de permettre la corrélation avec les résultats cliniques et la comparaison entre les études.

**Tableau I.2.1:** table de prescription LRT.

LRT Prescription: Dp(total Gy): 48.0			Fractions: 4	Photon Energy: 10 MV	Technique: VMAT	
Vertices						
Number of vertices used	Equiv. dia(cm) per vertex	Effective cc per vertec	Average Distance between vertices center-center(cm)	Dmax(Gy)	Total V(Dp) cc	V(Dp)/GTV
15	1.9	3.7	4.75	73.1	55.7	0.019
Lattice Volume						
V <sub>i</sub> (cc)	D <sub>minimum</sub> (Gy)	D <sub>mean</sub> (100%-95%) Gy	V(≤5 Gy/fx)%	VPDR D <sub>mean</sub> (100-95)/Dp		
1370	7.1	9.5	70.1	0.198		
GTV						
GTV(cc)	D <sub>minimum</sub> (Gy)	D <sub>mean</sub> (100%-95%) Gy	V(≤5 Gy/fx)%	VPDR D <sub>mean</sub> (100-95)/Dp		
2933	5.8	8.0	80.4	0.167		

Les paramètres conventionnels comme la dose moyenne sont inadapés. Une étude a montré qu'à dose moyenne constante, la réponse variait énormément en fonction de la géométrie de la fractionation spatiale [38].

L'histogramme dose-volume (**DVH**) cumulatif, standard en radiothérapie, masque l'hétérogénéité de la LRT. Le DVH différentiel (**d-DVH**) est une représentation bien plus intuitive : il montre directement la distribution des doses, avec des pics clairs correspondant aux doses de vallée et de pic (**Figure I.2.3**). L'utilisation du d-DVH devrait être encouragée pour l'évaluation des plans Lattice.



**Figure I.2.3:** Exemple de DVH cumulée (à gauche) et de DVH différentielle (d-DVH) (à droite) pour la thérapie GRID. Comparée à la DVH, la courbe d-DVH offre une représentation plus intuitive du fractionnement spatial du rayonnement de la dosimétrie GRID. Les deux pics de la d-DVH représentent la vallée et le pic de dose, avec un VPDR d'environ six. Figure : de Dr Hualin Zhang, Université de Californie du Sud, États-Unis.

Établir une corrélation solide entre ces paramètres dosimétriques et la réponse clinique est un objectif majeur de la recherche actuelle. Les données précliniques suggèrent que **la dose de vallée est un prédicteur clé**, mais cela doit être validé en clinique [39]. La complexité réside dans le fait que les plans cliniques ont souvent des paramètres géométriques non standardisés, ce qui crée une forte auto-corrélation entre les variables, rendant difficile l'identification du véritable moteur de la réponse. De plus, la réponse clinique observée résulte de la combinaison de la LRT et de la RTEc, ce qui complique l'analyse. Des études prospectives avec un rapport dosimétrique rigoureux et standardisé sont nécessaires pour élucider ces relations.

**Tableau I.2.2:** Récapitulatif des Résultats Dosimétriques de Référence

Paramètre Dosimétrique	Valeur de Référence
<b>PICS (VERTICES)</b>	
• Dose de Prescription (Dp)	<b>10 - 25 Gy / fraction</b>
• Volume des Vertices / GTV	<b>1% - 10%</b>
<b>VALLÉES</b>	
• Dose de Vallée (Dvalley)	<b>&lt; 5 Gy / fraction</b>
• Dose Périphérie GTV	<b>2 - 5 Gy / fraction</b>
<b>HÉTÉROGÉNÉITÉ</b>	
• VPDR (Dvallée / Dp)	<b>≤ 20%</b>
<b>OARs</b>	
• Contraintes de Dose	<b>Basées sur les standards SBRT</b>

#### I.2.4. Mise en Service et Assurance Qualité (AQ) :

La complexité des plans Lattice et les doses ablatives par fraction exigent un programme d'AQ sans faille, similaire à celui de la SBRT mais avec des spécificités propres.

Le commissioning d'un programme Lattice est une étape indispensable. Il s'agit de s'assurer que le système de planification et la machine de traitement sont capables de calculer et de délivrer avec précision ces plans complexes.

- **Vérification de la Capacité du TPS :** Il faut s'assurer que l'algorithme de calcul de dose du TPS est adéquat. Comme mentionné précédemment, les algorithmes basés sur des approximations peuvent échouer. La validation par rapport à des calculs Monte Carlo ou à des mesures dans un fantôme d'eau est une étape cruciale.
- **Détecteurs à Haute Résolution :** La mesure des profils de dose avec des gradients très abrupts nécessite des détecteurs avec une excellente résolution spatiale. Les films

radiochromiques, les détecteurs à diamant, les petites chambres d'ionisation ou les matrices de diodes sont des outils appropriés [40].

Pour chaque patient, une vérification pré-traitement est obligatoire.

- **Mesure de la Distribution de Dose 2D/3D** : La méthode la plus courante consiste à irradier un fantôme contenant un dosimètre planaire (film radiochromique, matrice de détecteurs) et à comparer la dose mesurée à celle calculée par le TPS. Un accord étroit entre les deux est requis.
- **Défis de l'AQ en LRT** :
  - **Grande taille du champ** : Les tumeurs traitées sont souvent grandes, dépassant la taille d'un film ou d'une matrice de détecteurs standard.
  - **Mesure de points multiples** : Un plan Lattice peut contenir des dizaines de vertices. Mesurer chaque vertice est fastidieux. Des stratégies efficaces, comme l'utilisation de fantômes cylindriques rotatifs, ont été développées pour échantillonner plusieurs vertices avec une seule mesure.
  - **Haute dose** : Les films doivent être adaptés à la gamme de dose ablative (ex: Gafchromic EBT-XD) [41 ;42].
- **Calculs Secondaires** : Des calculs secondaires indépendants des unités moniteur (MU) sont une étape de sécurité supplémentaire.

Un protocole de traitement strict doit être suivi pour chaque séance.

1. **Immobilisation** : Utilisation de systèmes d'immobilisation stéréotaxiques robustes.
2. **Imagerie Guidée (IGRT)** : Un CBCT 3D doit être réalisé avant chaque fraction pour visualiser les changements dans l'anatomie interne (régression tumorale, mouvement des OAR).
3. **Vérification de la Sécurité** : Le médecin, le physicien et le manipulateur doivent vérifier sur le CBCT que tous les vertices sont bien positionnés à l'intérieur de la tumeur et à une distance de sécurité des OAR critiques avant de délivrer le traitement. Cette étape est absolument cruciale [43].

### **I.2.5. Problématique et Justification de la Recherche :**

La LRT est à un carrefour passionnant. L'expérience clinique a prouvé son potentiel, et les outils techniques pour la délivrer sont largement disponibles. Cependant, pour que la LRT passe

du statut de technique prometteuse utilisée dans quelques centres experts à celui de modalité de traitement standardisée et largement adoptée, une compréhension quantitative plus profonde de sa dosimétrie est nécessaire.

La principale lacune, identifiée à plusieurs reprises dans la littérature, est le manque de données systématiques sur la relation entre les paramètres de planification et la distribution de dose résultante. Les cliniciens et les physiciens choisissent le nombre, la taille et l'espacement des vertices sur la base de principes heuristiques, mais l'impact quantitatif de ces choix sur des paramètres aussi critiques que la dose de vallée ou le VPDR n'est pas bien établi.

Ce mémoire se propose à participer pour combler cette lacune. En se concentrant sur le cas difficile d'une tumeur pulmonaire volumineuse, où le contrôle des gradients de dose et l'épargne des OAR sont primordiaux, nous chercherons à répondre à la question fondamentale : **Comment les choix de planification géométrique influencent-ils la dosimétrie du traitement Lattice.**

#### **I.2.6. Objectifs de ce mémoire :**

L'objectif principal de ce travail est de réaliser une étude dosimétrique comparative détaillée de quatre stratégies de planification Lattice appliquées à une tumeur pulmonaire volumineuse, en faisant varier les paramètres géométriques (nombre, taille et espacement des vertices).

**L'objectif de cette étude est de répondre de manière quantitative à la question de recherche centrale : comment la variation du nombre, de la taille et de l'espacement des vertices influence-t-elle les paramètres dosimétriques critiques tels que la dose de vallée, le rapport pic-vallée (VPDR) et l'hétérogénéité globale de la dose ?**

Pour atteindre cet objectif principal, les objectifs spécifiques suivants ont été définis :

- 1.** Développer quatre plans de traitement Lattice cliniquement réalistes pour un cas de tumeur pulmonaire volumineuse, chacun représentant une stratégie de planification distincte en termes de nombre, de taille et d'espacement des vertices.
- 2.** Calculer la distribution de dose pour chaque plan en utilisant à la fois l'algorithme de calcul du système de planification de traitement (TPS) et une simulation Monte Carlo indépendante pour garantir la précision des résultats (cette dernière n'a pas été faite).
- 3.** Analyser et comparer quantitativement les quatre plans sur la base d'un ensemble de métriques dosimétriques physiques pertinentes, incluant les doses de pic, les doses de vallée, le VPDR, et les histogrammes dose-volume.

4. Établir des relations quantitatives entre les paramètres géométriques de planification et les résultats dosimétriques, afin de fournir des données concrètes pour guider les choix de planification en pratique clinique.

***Chapitre II : Matériel et Méthodologie***  
***pour l'Étude Dosimétrique Comparative***

---

## II.1. Description du cas clinique étudié

Pour mener cette étude comparative *in silico* (simulation virtuelle), nous avons sélectionné le cas clinique d'un patient atteint d'un carcinome épidermoïde du lobe supérieur droit, représentatif d'une tumeur pulmonaire volumineuse pour laquelle un traitement par radiothérapie Lattice (LRT) pourrait être envisagé. L'ensemble des données, y compris les images scanner et la délimitation des volumes, a été fourni par le service de radio-oncologie (CAC de Tlemcen). Le volume tumoral important et sa proximité avec plusieurs organes critiques en font un cas d'étude pertinent pour évaluer les compromis dosimétriques inhérents aux différentes stratégies de planification Lattice.

Les volumes d'intérêt ont été délimités sur les images d'un scanner de planification réalisé en inspiration bloquée, conformément aux standards internationaux.

- **Volume Tumoral Macroscopique (GTV - Gross Tumeur Volume) :** Le GTV a été défini comme le volume tumoral visible sur les images scanner. Son volume total est de **318.2 cm<sup>3</sup>**.
- **Volume Lattice (VL) :** Pour les besoins de la planification, un volume de travail interne, le Volume Lattice (VL), a été créé en appliquant une marge de contraction de 5 mm à l'intérieur du GTV. Ce volume a pour but d'assurer que les pics de dose (vertices) soient placés à une distance de sécurité de la périphérie de la tumeur, où se trouvent les organes à risque. Le volume du VL pour ce cas est de **175.6 cm<sup>3</sup>**.
- **Volume GTV Périphérique (GTV-VL) :** Ce volume représente la coque externe du GTV, non incluse dans le VL. Son volume est de **134.1 cm<sup>3</sup>**.
- **Volume des Vallées (VV) :** Ce volume est défini comme la partie du VL ne contenant pas les vertices ( $VV = VL - V$ ). Il représente les régions de basse dose au sein du cœur du "Lattice".

## II. 2. Plateforme de planification et de calcul de dose

Tous les plans de traitement ont été créés, optimisés et calculés à l'aide du système de planification de traitement (TPS) **Varian Eclipse™ (version 13.6)**.

- **Technique de Délivrance :** La technique de l'Arcthérapie Volumétrique Modulée (VMAT) a été utilisée pour tous les plans. Chaque plan est constitué de **trois arcs VMAT coplanaires**.

- **Énergie du Faisceau** : Une énergie de photons de **6 MV sans filtre aplatisseur (6FFF)** a été choisie. Cette énergie est couramment utilisée en clinique et l'absence de filtre aplatisseur permet de réduire le temps de traitement grâce à des débits de dose plus élevés.
- **Algorithme de Calcul** : Les distributions de dose ont été calculées avec l'algorithme **AAA (version 13.5)**.

Bien que cette étude se base principalement sur les calculs du TPS, il est important de noter que la validation finale de ces stratégies complexes en clinique nécessiterait une vérification par une méthode de calcul indépendante et plus précise. **La simulation Monte Carlo (MC)** est considérée comme le gold-standard pour la dosimétrie en SFRT en raison de sa capacité à modéliser précisément les gradients de dose élevés. Pour les besoins de ce mémoire, nous nous appuyerons sur les données du TPS, en gardant à l'esprit que les valeurs absolues, en particulier pour les doses de vallée, pourraient nécessiter une vérification MC dans un contexte de recherche future.

### II .3. Conception des quatre stratégies de planification Lattice

Pour répondre à l'objectif de ce mémoire, quatre plans LRT ont été conçus. Ils partagent tous la même prescription de dose mais se distinguent par la géométrie du Lattice (nombre, diamètre et espacement des vertices).

La prescription de dose commune à tous les plans est la suivante :

- **Dose de Prescription aux Vertices (Dp) : 18 Gy en une seule fraction.**

**Le plan LRT 1** a été conçu comme le point de départ de notre étude comparative. Il représente une stratégie visant à distribuer un grand nombre de petits pics de dose de manière resserrée.

- **Nombre de vertices** : 11
- **Diamètre des vertices (d)** : 1 cm
- **Espacement centre-à-centre (s)** : 2 cm

**Le plan LRT 2** évalue l'impact d'une réduction du nombre de vertices et d'un espacement plus important, tout en conservant leur taille.

- **Nombre de vertices** : 6
- **Diamètre des vertices (d)** : 1 cm

- 
- **Espacement centre-à-centre (s) : 3 cm**

Le plan LRT 3 pousse plus loin le concept de "clairsemé" en utilisant un nombre minimal de vertices avec un espacement maximal.

- **Nombre de vertices : 3**
- **Diamètre des vertices (d) : 1 cm**
- **Espacement centre-à-centre (s) : 5 cm**

Le plan LRT 4 vise à évaluer l'impact de l'augmentation de la taille des vertices, tout en gardant le même nombre et le même espacement que le plan 3.

- **Nombre de vertices : 3**
- **Diamètre des vertices (d) : 1.5 cm**
- **Espacement centre-à-centre (s) : 5 cm**

#### II.4. Méthodologie d'analyse et de comparaison dosimétrique

Chacun des quatre plans optimisés a fait l'objet d'une analyse dosimétrique complète et standardisée pour permettre une comparaison rigoureuse.

Pour chaque plan, les données dosimétriques suivantes ont été extraites du TPS Eclipse :

- **Distributions de dose 3D** en isodoses couleur pour une évaluation visuelle.
- **Profils de dose 1D** passant par le centre des vertices pour analyser la forme et l'amplitude des pics et des vallées.
- **Histogrammes Dose-Volume (HDV) cumulatifs** pour les volumes cibles : GTV, VL.

Les plans ont été évalués quantitativement à l'aide d'une série de métriques clés, basées sur les recommandations de la littérature [Tableau I.2.3] et les valeurs de référence établies.

Les principales métriques calculées sont :

- **Dose Maximale (Dmax) :** La valeur du point de dose le plus élevé dans un volume.
- **Dose Minimale (Dmin) :** La valeur du point de dose le plus faible dans un volume.
- **Dose Moyenne dans les Vallées (Dmoy) :** Définie comme la dose moyenne. C'est notre principal indicateur de la dose de vallée.
- **Volume des pics ou des vertices (Vp) :** Volume recevant au moins la dose de prescription de 18 Gy.

- 
- **Rapport : Volume des pics / GTV (Vp/GTV) :** Pourcentage du GTV traité à haute dose.
  - **Rapport : Pic-Vallée (VPDR) :** Calculé comme  $VPDR = D_{moy} / D_p$ . C'est l'indicateur principal de l'hétérogénéité de la dose.

Ces métriques ont été compilées dans une table de prescription standardisée pour chaque plan, comme illustré par les **Tableaux II.1, II.3, II.5, et II.7**. Des tableaux récapitulatifs (**Tableaux II.2, II.4, II.6, et II.8**) ont ensuite été créés pour faciliter la comparaison.

**Plan LRT 1 :** (Dp=18Gy×1, d=1cm, s=2cm)

**Tableau II. 1 : TABLE DE PTRSCRIPTION DU PLAN LRT 1**

➤ **V (Vertice Tumeur Volume) :**

Nombre des vertices	Diamètre équivalent (cm) par vertices	Volume effectif par vertice (cc)	Distances moyenne entre les vertices centre-centre (cm)	Dmax (Gy)	Vp total (cc)	Vp /GTV
11	1	0.690	2	20..959	7.6	0.023

➤ **VL (volume Lattice = GTV-0.5cm) :**

VL (cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	V ( $\leq 5$ Gy /fx) %	VPDR Dmoy /Dp
175.6	0.479	4.889	59.426	0.271

➤ **GTV :**

GTV (cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	V ( $\leq 5$ Gy /fx) %	VPDR Dmoy /Dp
318.2	0.165	4.026	22.609	0.223

➤ **GTV Périphérique (GTV-VL) :**

V(cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	Dmax (Gy)	VPDR Dmoy /Dp
134.1	0.165	2.975	17.857	0.165

➤ **VV (vallée volume= VL-Vertices) :**

V(cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	Dmax (Gy)	VPDR Dmoy /Dp
167.0	0.479	4.489	17.106	0.249

**Tableau II.2. Paramètres et résultats dosimétrique pour le Plan LRT 1 (d=1cm, s=2cm).**

Paramètres	Prescription LRT
• Dose/Fraction aux vertices	18 Gy
• Volume des Vertices / GTV	2.3 %
• Nombre de fractions	1
• Nombre de vertices	11
• Diamètre des vertices (d)	1 cm
• Séparation des vertices (s)	2 cm
<b>Résultats (par fraction)</b>	
• Dose vallée (VV)	4.489 Gy
• VPDR (VV)	24.9%
• Dose vallée (GTV périphérique)	2.975 Gy
• VPDR (GTV périphérique)	0.165%

**Plan LRT 2 :** ( $D_p=18\text{Gy}\times 1$ ,  $d=1\text{cm}$ ,  $s=3\text{cm}$ )

**Tableau II. 3. TABLE DE PTRSCRIPTION DU PLAN LRT 2**

➤ **V (Vertice Tumeur Volume) :**

Nombre des vertices	Diamètre équivalent (cm) par vertices	Volume effectif par vertice (cc)	Distances moyenne entre les vertices centre-centre (cm)	Dmax (Gy)	Vp total (cc)	Vp /GTV
6	1	0.866	3	20.902	5.2	0.016

➤ **VL (volume Lattice = GTV-0.5cm) :**

VL (cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	V ( $\leq 5\text{Gy}$ /fx) %	VPDR Dmoy /Dp
175.6	0.422	4.734	63.450	0.263

➤ **GTV :**

GTV (cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	V ( $\leq 5\text{Gy}$ /fx) %	VPDR Dmoy /Dp
318.2	0.155	3.957	63.5198	0.219

➤ **GTV Périphérique (GTV-VL) :**

V(cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	Dmax (Gy)	VPDR Dmoy /Dp
134.1	0.155	3.014	18.912	0.167

➤ **VV (vallée volume= VL-Vertices) :**

V(cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	Dmax (Gy)	VPDR Dmoy /Dp
168.9	0.422	4.411	18.396	0.245

**Tableau II.4. Paramètres et résultats dosimétrique pour le Plan LRT 2 (d=1cm, s=3cm).**

Paramètres	Prescription LRT
• Dose/Fraction aux vertices	18 Gy
• Volume des Vertices / GTV	1.6 %
• Nombre de fractions	1
• Nombre de vertices	6
• Diamètre des vertices (d)	1 cm
• Séparation des vertices (s)	3 cm
<b>Résultats (par fraction)</b>	
• Dose vallée (VV)	4.411 Gy
• VPDR (VV)	24.5%
• Dose vallée (GTV périphérique)	3.014 Gy
• VPDR (GTV périphérique)	16.7 %

**Plan LRT 3 :** (Dp=18Gy×1, d=1cm, s=5cm)

**Tableau II. 5. TABLE DE PTRSCRIPTION DU PLAN LRT 3**

➤ **V (Vertice Tumeur Volume) :**

Nombre des vertices	Diamètre équivalent (cm) par vertices	Volume effectif par vertice (cc)	Distances moyenne entre les vertices centre-centre (cm)	Dmax (Gy)	Vp total (cc)	Vp/GTV
3	1	0.833	5	23.279	2.5	0.008

➤ **VL (volume Lattice = GTV-05cm) :**

VL (cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	V ( $\leq 5$ Gy /fx) %	VPDR Dmoy /Dp
175.6	0.423	3.812	30.773	0.211

➤ **GTV :**

GTV (cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	V ( $\leq 5$ Gy /fx) %	VPDR Dmoy /Dp
318.2	0.140	3.218	38.599	0.178

➤ **GTV Périphérique (GTV-VL) :**

V (cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	Dmax (Gy)	VPDR Dmoy /Dp
134.1	0.140	2.496	19.864	0.137

➤ **VV (vallée volume= VL-Vertices) :**

V(cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	Dmax (Gy)	VPDR Dmoy /Dp
17207	0.423	3.643	19.211	0.202

**Tableau II.6. Paramètres et résultats dosimétrique pour le Plan LRT 3 (d=1cm, s=5cm).**

Paramètres	Prescription LRT
• Dose/Fraction aux vertices	18 Gy
• Volume des Vertices / GTV	0.8 %
• Nombre de fractions	1
• Nombre de vertices	3
• Diamètre des vertices (d)	1 cm
• Séparation des vertices (s)	5 cm
<b>Résultats (par fraction)</b>	
• Dose vallée (VV)	3.643 Gy
• VPDR (VV)	20.2%
• Dose vallée (GTV périphérique)	2.496 Gy
• VPDR (GTV périphérique)	13.7%

**Plan LRT 4 :** (Dp=18Gy×1, d=1.5cm, s=5cm)

**Tableau II. 7. TABLE DE PTRSCRIPTION DU PLAN LRT 4**

➤ **V (Vertice Tumeur Volume) :**

Nombre des vertices	Diamètre équivalent (cm)par vertices	Volume effectif par vertice (cc)	Distances moyenne entre les vertices centre-centre (cm)	Dmax (Gy)	Vp total (cc)	Vp /GTV
3	1.5	3.033	14.515	24.542	9.1	0.028

➤ **VL (volume Lattice = GTV-0.5cm) :**

VL (cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	V (<5Gy /fx) %	VPDR Dmoy /Dp
175.6	0.430	4.685	57.9814	0.260

➤ **GTV :**

GTV (cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	V (<5Gy /fx) %	VPDR Dmoy /Dp
318.2	0.156	3.875	80.792	0.215

➤ **GTV Périphérique (GTV-VL) :**

V (cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	Dmax (Gy)	VPDR Dmoy /Dp
134.1	0.156	2.889	18.540	0.180

➤ **VV (vallée volume= VL-Vertices)**

V(cc)	Dmin (Gy)	Dmoy (Gy)	Dmax (Gy)	VPDR Dmoy /Dp
166.2	0.430	4.150	16.254	0.230

**Tableau II.8. Paramètres et résultats dosimétrique pour le Plan LRT 4 (d=1.5cm, s=5cm).**

Paramètres	Prescription LRT
• Dose/Fraction aux vertices	18 Gy
• Volume des Vertices / GTV	2.8 %
• Nombre de fractions	1
• Nombre de vertices	3
• Diamètre des vertices (d)	1.5 cm
• Séparation des vertices (s)	5 cm
<b>Résultats (par fraction)</b>	
• Dose vallée (VV)	4.150 Gy
• VPDR (VV)	23.0%
• Dose vallée (GTV périphérique)	2.889 Gy
• VPDR (GTV périphérique)	18.0%

*Chapitre III : Résultats de l'Étude*

*Dosimétrie Comparative des Quatre*

*Plans Lattice*

### III .1. Introduction :

Ce chapitre présente les résultats de l'étude dosimétrique comparative menée conformément à la méthodologie décrite au chapitre précédent. L'objectif est d'analyser et de quantifier l'impact de quatre stratégies de planification Lattice distinctes sur la distribution de dose au sein d'une tumeur pulmonaire volumineuse. En faisant varier systématiquement le nombre, la taille et l'espacement des vertices, nous cherchons à répondre à la question centrale de ce mémoire : comment les choix de planification géométrique influencent-ils les paramètres dosimétriques critiques qui définissent l'hétérogénéité d'un traitement Lattice ?

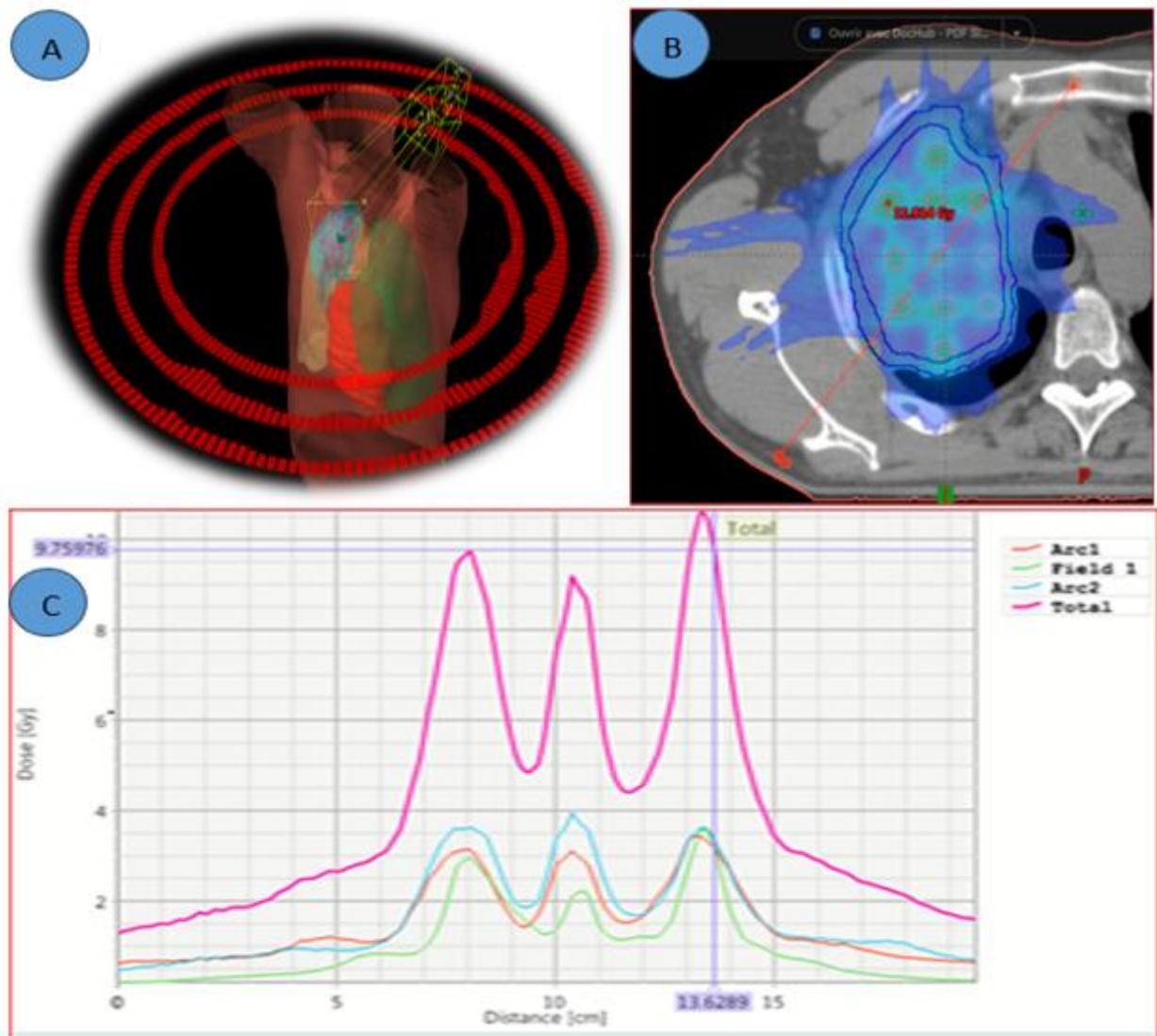
L'analyse se concentrera exclusivement sur la **dosimétrie de la cible**, en examinant les caractéristiques des pics de dose, des vallées de dose, et l'hétérogénéité globale de la distribution. Les résultats seront présentés de manière visuelle et quantitative, à travers des profils de dose, des histogrammes dose-volume (HDV) et des tables de métriques dosimétriques, afin de fournir une comparaison claire et rigoureuse des quatre stratégies étudiées.

### III.2. Présentation Visuelle des Quatre Plans de Traitement

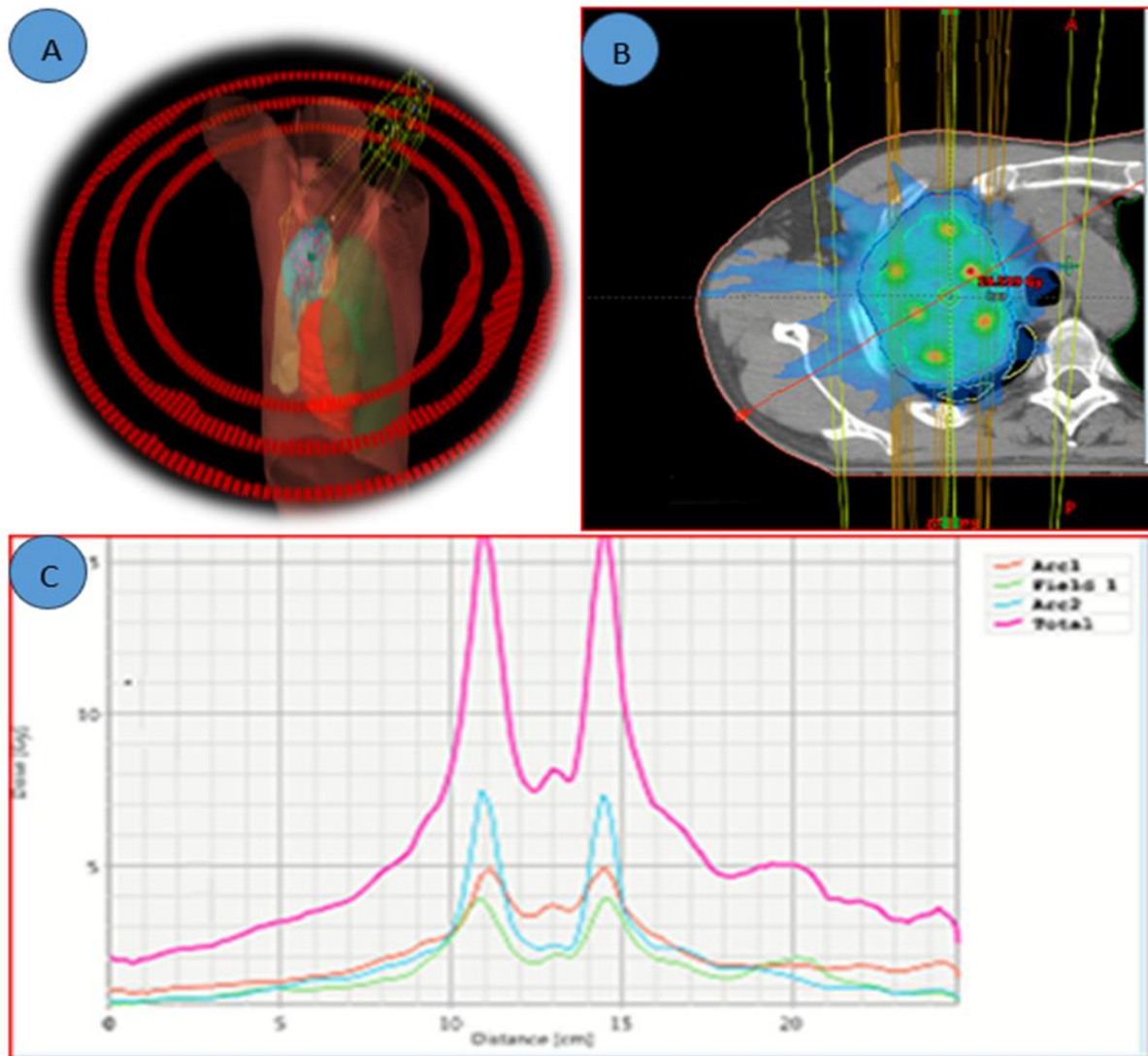
Une première analyse visuelle des quatre plans de traitement permet d'apprécier qualitativement les différences dosimétriques induites par chaque stratégie de planification.

Les **Figures III.1, III.2, III 3, et III.4** présentent, pour chaque plan (LRT 1 à 4), une vue d'ensemble de la planification. La **partie A** de chaque figure montre la configuration tridimensionnelle des trois arcs VMAT et le nuage de dose 3D résultant, illustrant la convergence des faisceaux pour former les vertices au sein de la cage thoracique. La **partie B** offre une vue axiale de la distribution de dose en isodoses couleur, où l'on distingue clairement les zones de haute dose (pics) au sein du GTV (contour bleu) et les zones de plus faible dose (vallées) entre elles.

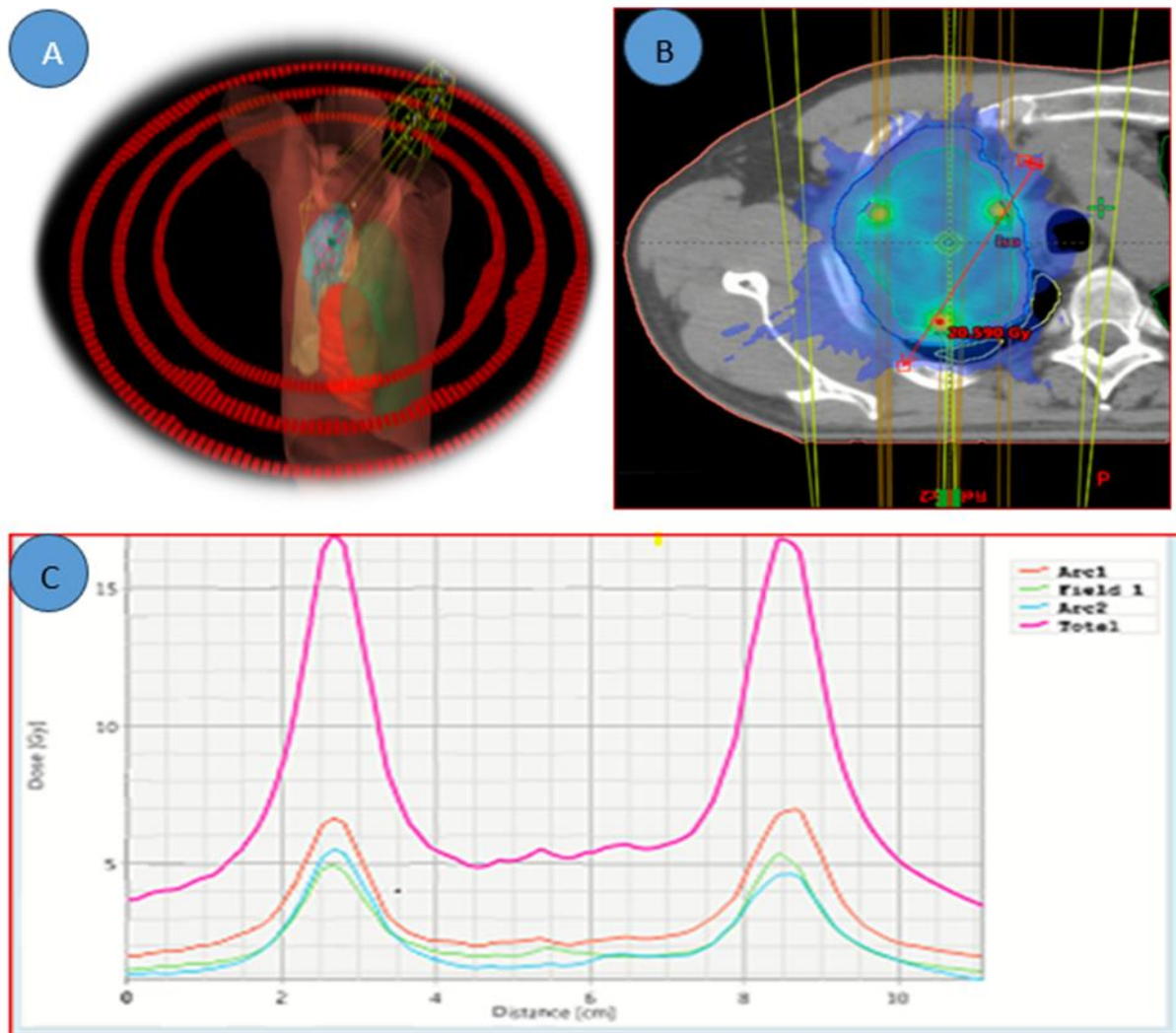
La **partie C** de chaque figure est particulièrement illustrative : elle montre les profils de dose 1D à travers le centre des vertices. Ces profils confirment la création d'une distribution de dose fortement hétérogène pour chaque plan, caractérisée par l'alternance de pics de dose intenses et de vallées de dose significativement plus basses. On observe d'emblée des différences notables dans l'amplitude et la largeur de ces pics et vallées entre les quatre plans.



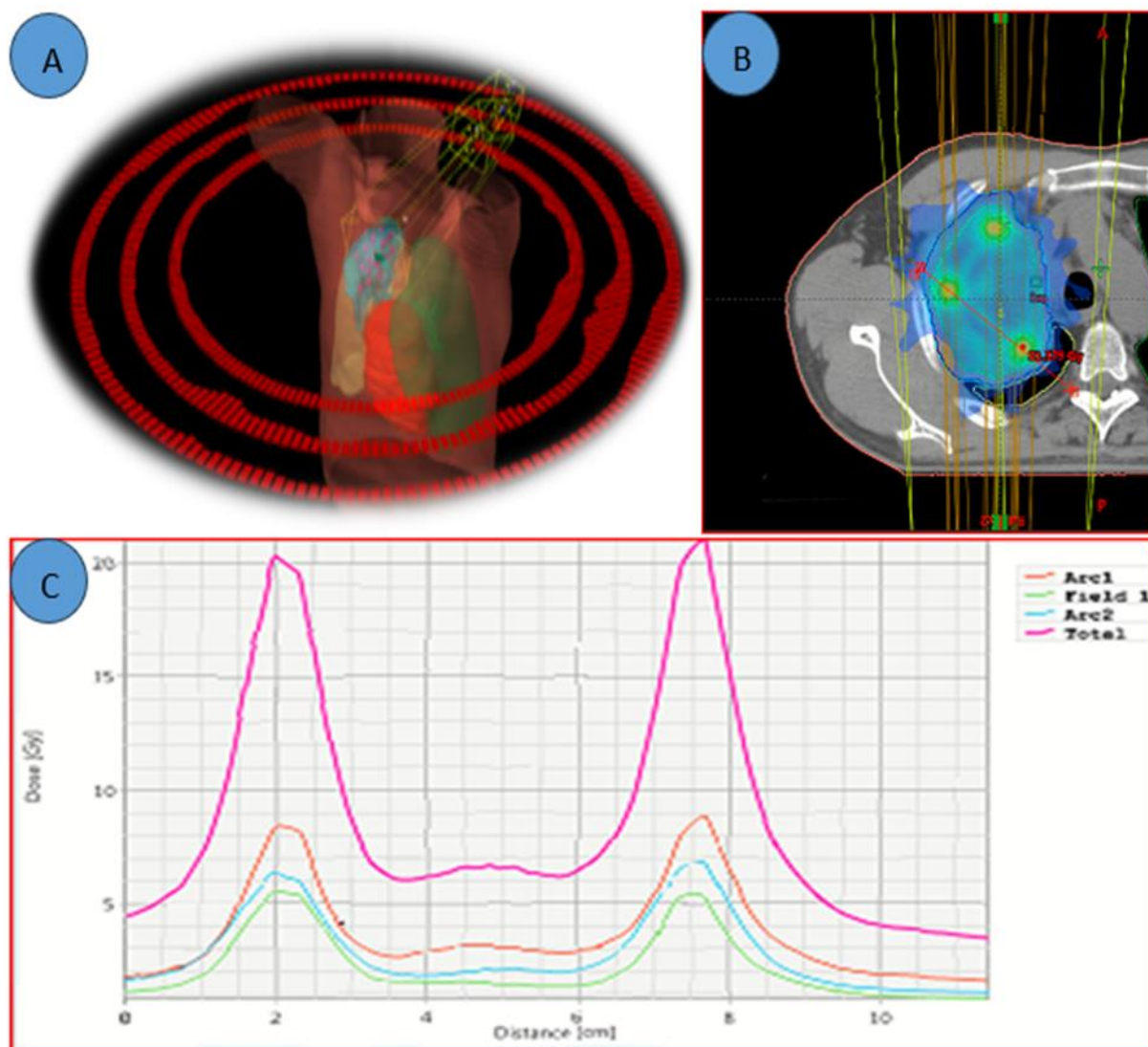
**Figure III.1:** Plan LRT 1 avec trois arcs VMAT. (A) Configuration de l'arc et nuage de dose 3D LRT ; (B) Distribution axiale de la dose ; (C) Profils de dose pic-vallée : arcs individuels et dose composite.



**Figure III.2:** Plan LRT 2 avec trois arcs VMAT. (A) Configuration de l'arc et nuage de dose 3D LRT ; (B) Distribution axiale de la dose ; (C) Profils de dose pic-vallée : arcs individuels et dose composite.



**Figure III.3:** Plan LRT 3 avec trois arcs VMAT. (A) Configuration de l'arc et nuage de dose 3D LRT ; (B) Distribution axiale de la dose ; (C) Profils de dose pic-vallée : arcs individuels et dose composite.



**Figure III.4:** Plan LRT 4 avec trois arcs VMAT. (A) Configuration de l'arc et nuage de dose 3D LRT ; (B) Distribution axiale de la dose ; (C) Profils de dose pic-vallée : arcs individuels et dose composite.

Enfin, les **Figures III 5, III 6, III 7, et III 8** présentent les Histogrammes Dose-Volume (DVH) cumulatifs pour le GTV (courbe magenta) et le Volume Lattice (**VL, courbe cyan**) de chaque plan. Ces graphiques confirment que le VL reçoit systématiquement une dose globale plus élevée que le GTV, comme attendu par sa définition (contraction du GTV). La forme très abrupte des courbes DVH est caractéristique des traitements de **type stéréotaxique/SBRT**, mais la présence d'une "queue" de basse dose importante reflète la nature hétérogène de la LRT. La comparaison visuelle de ces quatre DVH suggère déjà des différences significatives dans la distribution de dose globale entre les stratégies.

➤ **DVH : PLAN LRT 1 (Dp=18Gy×1, d=1cm, s=2cm)**

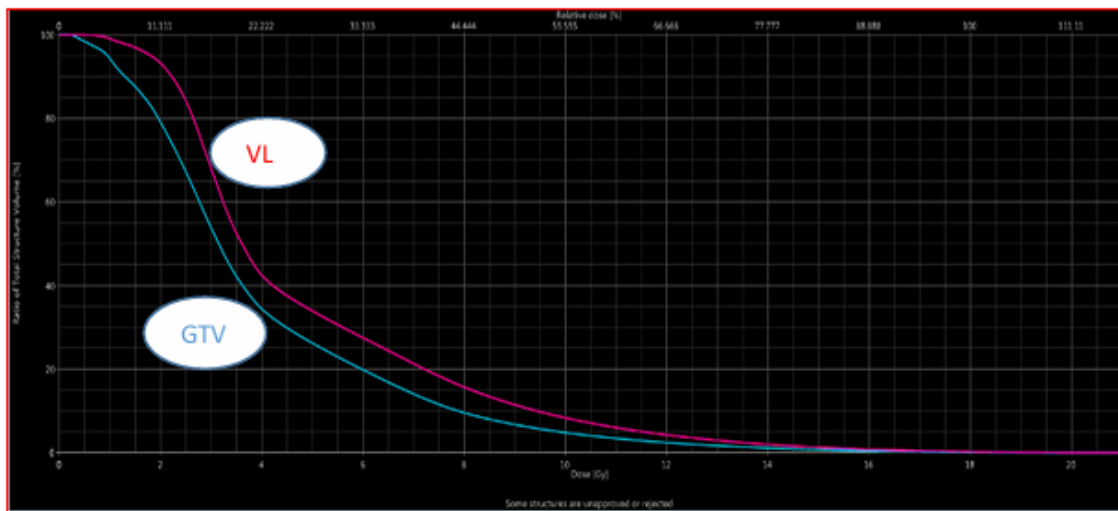


Figure III 5 : Courbes DVH (GTV ET VOLUME LATTICE (VL) du Plan LRT 1)

➤ **DVH : PLAN LRT 2 (Dp=18Gy×1, d=1cm, s=3cm)**

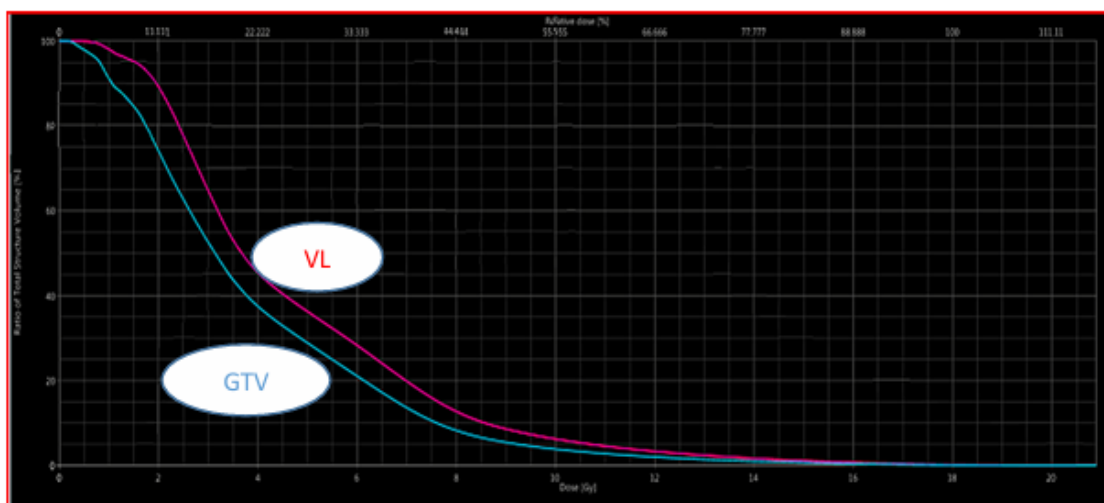


Figure III 6 : Courbes DVH (GTV ET VOLUME LATTICE (VL) du Plan LRT 2)

➤ DVH : PLAN LRT 3 (Dp=18Gy×1, d=1cm, s=5cm)

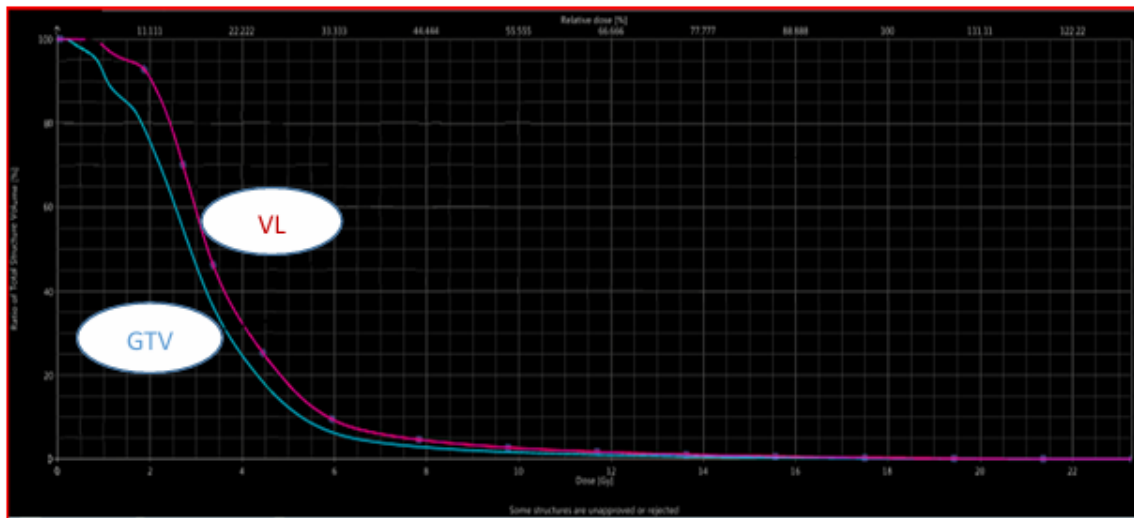


Figure III 7 : Courbes DVH (GTV ET VOLUME LATTICE (VL) du Plan LRT 3)

➤ DVH : PLAN LRT 4 (Dp=18Gy×1, d=1.5cm, s=5cm)

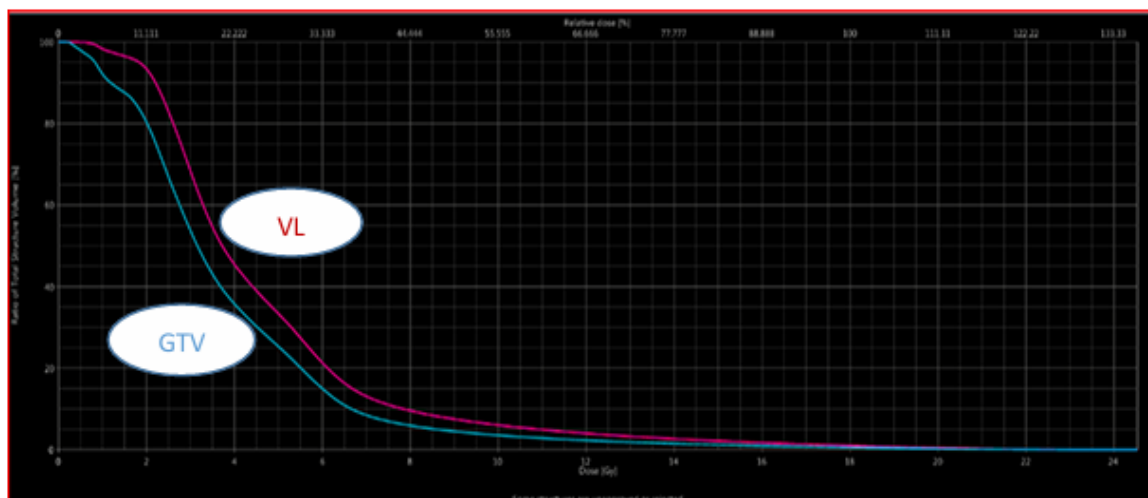


Figure III 8 : Courbes DVH (GTV ET VOLUME LATTICE (VL) du Plan LRT 4)

### III.3. Analyse Comparative de la Dosimétrie de la Cible (GTV)

L'analyse quantitative des paramètres dosimétriques extraits des quatre plans permet de quantifier précisément les observations visuelles. Les résultats détaillés pour chaque plan sont présentés dans les **Tableaux II.1 à II.8**. Cette section se concentre sur la comparaison des métriques clés pour la cible.

- **Dose de Pic (Dmax) :**

Bien que la dose de prescription aux vertices ait été fixée à 18 Gy, la dose maximale (Dmax) atteinte au sein du GTV varie considérablement entre les plans.

- Le **Plan 1** ("Lattice Dense") et le **Plan 2** ("Clairsemé") présentent des Dmax similaires et proches de la prescription, avec **20.96 Gy** et **20.90 Gy** respectivement.
- Le **Plan 3** ("Très Espacé") montre une augmentation significative de la Dmax à **23.28 Gy**.
- Le **Plan 4** ("Grands Vertices") atteint la Dmax la plus élevée avec **24.54 Gy**. Cette observation suggère que la réduction du nombre de vertices et l'augmentation de leur espacement ou de leur taille tendent à créer des pics de dose plus intenses et plus focalisés.

- **Dose de Vallée (Dose moyenne dans le Volume des Vallées, VV) :**

La dose de vallée est un paramètre critique. L'analyse porte sur la dose moyenne dans le volume explicite des vallées ( $VV = VL - Vp$ ).

- Le **Plan 3** ("Très Espacé") et le **Plan 4** ("Grands Vertices") produisent les doses de vallée les plus basses, avec **3.64 Gy** et **4.15 Gy**, respectivement. Cela s'explique par le fait que le grand espacement entre les vertices permet une chute de dose plus complète.
- Le **Plan 1** ("Lattice Dense") et le **Plan 2** ("Clairsemé") présentent des doses de vallée légèrement plus élevées, avec **4.49 Gy** et **4.41 Gy**. La plus grande proximité des vertices dans ces configurations conduit à une superposition accrue de la dose diffusée, augmentant ainsi la dose dans les vallées.

Ces résultats indiquent que **l'espacement des vertices est le paramètre géométrique dominant pour contrôler la dose de vallée**. Un espacement plus grand est plus efficace pour minimiser la dose dans ces régions critiques.

Le rapport pic-vallée (**VPDR**), calculé ici comme  $\text{Dmoy(Vallée)}/\text{Dp}$ , est un indicateur direct de l'hétérogénéité de la dose. Un VPDR plus faible signifie une plus grande différence relative entre pics et vallées, et donc une plus grande hétérogénéité.

- Le **Plan 3** ("**Très Espacé**") présente le VPDR le plus faible avec **20.2%**, indiquant la **plus grande hétérogénéité** parmi les quatre stratégies. Ce résultat optimal est la conséquence directe d'une dose de vallée très basse (3.64 Gy) combinée à un pic de dose très élevé (23.28 Gy).
- Le **Plan 4** ("**Grands Vertices**") et le **Plan 2** ("**Clairsemé**") montrent des VPDR intermédiaires et très proches, avec respectivement **23.0%** et **24.5%**.
- Le **Plan 1** ("**Lattice Dense**") présente le VPDR le plus élevé avec **24.9%**, indiquant l'hétérogénéité la moins marquée du groupe. Bien que ce plan ait une dose de pic faible, sa dose de vallée relativement élevée (4.49 Gy) par rapport à son pic dégrade le ratio.

Une autre mesure de l'hétérogénéité est le volume de la tumeur traité à haute dose. Le ratio  $\text{V(Dp)}/\text{GTV}$  (volume recevant 18 Gy / volume total du GTV) varie également :

- Le **Plan 3** concentre la dose sur la plus petite fraction du GTV (**0.8%**).
- Les **Plans 1 et 2** traitent une fraction légèrement plus grande (**2.3%** et **1.6%**).
- Le **Plan 4**, avec ses grands vertices, traite la plus grande fraction du GTV à haute dose (**2.8%**).

#### III.4. Corrélation entre les Paramètres de Planification et les Résultats Dosimétriques :

En synthétisant ces résultats, nous pouvons établir des corrélations claires entre les choix de planification et les résultats dosimétriques.

- **Impact de l'Espacement et du Nombre de Vertices (Comparaison Plans 1, 2 et 3) :**
  - L'augmentation de l'espacement entre les vertices (de 2 cm à 5 cm) est le facteur le plus efficace pour **réduire la dose de vallée** (de 4.49 Gy à 3.64 Gy).
  - Simultanément, un plus grand espacement (et donc moins de vertices) conduit à une **augmentation de l'intensité des pics de dose** (de 21.0 Gy à 23.3 Gy).
  - La combinaison de ces deux effets (baisse de la vallée, hausse du pic) fait que **l'hétérogénéité (VPDR) s'améliore de manière significative** (le VPDR diminue de 24.9% à 20.2%) avec un plus grand espacement.

- **Conclusion intermédiaire** : Pour maximiser l'hétérogénéité et minimiser la dose de vallée, une stratégie utilisant des vertices très espacés est la plus efficace.
- **Impact de la Taille des Vertices (Comparaison Plans 3 et 4) :**
  - À nombre et espacement constants, l'augmentation du diamètre des vertices de 1.0 cm à 1.5 cm a un impact dosimétrique négatif sur les principaux indicateurs de la LRT.
  - Elle provoque une **augmentation significative de la dose de vallée** (de 3.64 Gy à 4.15 Gy).
  - L'hétérogénéité globale est également dégradée, comme en témoigne l'augmentation du VPDR (de 20.2% à 23.0%).
  - **Conclusion intermédiaire** : La taille des vertices est un paramètre sensible. Pour une hétérogénéité maximale et une dose de vallée minimale, il est préférable d'utiliser des vertices de plus petite taille.

Ces résultats quantitatifs fournissent une base de données précieuse pour guider les décisions de planification en radiothérapie Lattice, comme cela sera discuté plus en détail dans le chapitre suivant.

***Chapitre IV : Discussion, Interprétation et  
Recommandations***

#### IV.1. Introduction :

Le chapitre précédent a présenté les résultats dosimétriques quantitatifs de quatre stratégies de planification distinctes en radiothérapie Lattice (LRT) pour une tumeur pulmonaire volumineuse. Nous avons observé que la variation des paramètres géométriques — à savoir le nombre, la taille et l'espacement des vertices — a un impact significatif et prévisible sur la distribution de dose résultante, en particulier sur les doses de pic, les doses de vallée et l'hétérogénéité globale.

Ce chapitre a pour objectif de discuter et d'interpréter ces résultats dans un contexte plus large. Nous commencerons par synthétiser les principales observations et analyserons les compromis inhérents à chaque stratégie de planification. Ensuite, nous traduirons ces observations en implications pratiques pour la planification clinique de la LRT dans le contexte des tumeurs pulmonaires. Enfin, nous reconnaitrons les limites de notre étude et proposerons des perspectives pour les travaux de recherche futurs, afin de continuer à affiner et à optimiser cette technique thérapeutique prometteuse

#### IV.2. Synthèse et Interprétation des Résultats Dosimétriques :

Notre étude comparative a permis de quantifier la relation entre la géométrie du lattice et la dosimétrie. Les principales conclusions tirées de l'analyse des quatre plans sont les suivantes :

##### 1. L'Espacement des Vertices est le Levier Principal pour Contrôler la Dose de Vallée et l'Hétérogénéité :

Notre analyse a clairement démontré que l'augmentation de l'espacement entre les vertices est la stratégie la plus efficace pour atteindre deux objectifs dosimétriques clés de la LRT. Le **Plan 3**, avec l'espacement le plus large (5 cm), a produit à la fois la **dose de vallée la plus basse (3.64 Gy)** et l'**hétérogénéité la plus marquée (VPDR le plus faible de 20.2%)**. Un plus grand espacement permet à la dose de chaque pic de "tomber" plus complètement avant d'atteindre le voisinage d'un autre pic, minimisant ainsi la superposition de dose dans les régions de vallée.

##### 2. La Densité du Lattice a un Effet Inverse sur la Dose de Vallée :

À l'inverse, les plans les plus "denses", avec un espacement plus serré (Plan 1 et Plan 2), ont résulté en des doses de vallée plus élevées (**4.49 Gy** et **4.41 Gy** respectivement). Cette

augmentation est directement attribuable à une plus grande contribution de la dose diffusée entre des vertices plus proches les uns des autres.

### 3. La Taille des Vertices Dégrade l'Hétérogénéité :

La comparaison des Plans 3 et 4, qui partagent le même nombre et le même espacement de vertices, a montré que l'augmentation du diamètre des vertices de 1.0 cm à 1.5 cm est dosimétriquement défavorable. Elle conduit à une augmentation notable de la dose de vallée (de 3.64 Gy à 4.15 Gy) et à une réduction de l'hétérogénéité (le VPDR augmente de 20.2% à 23.0%). L'utilisation de vertices plus grands semble donc contre-productive si l'objectif est de maximiser le gradient pic-vallée.

### 4. L'Intensité des Pics est Inversement Corrélée à la Densité du Lattice :

Nous avons observé que les plans avec moins de vertices et un plus grand espacement (Plan 3) généraient les pics de dose ( $D_{max}$ ) les plus intenses. Cela s'explique par une focalisation plus prononcée de l'énergie des arcs sur un nombre réduit de cibles.

En résumé, cette étude confirme que les paramètres de planification de la LRT ne sont pas interchangeables. Chaque choix géométrique entraîne une cascade de conséquences dosimétriques prévisibles sur l'ensemble de la distribution de dose.

## IV.3. Discussion sur le Compromis entre les Différents Paramètres :

L'optimisation d'un plan Lattice n'est pas la recherche d'une solution unique, mais la gestion d'une série de compromis. Nos résultats mettent en lumière plusieurs de ces arbitrages fondamentaux.

- **Compromis Espacement vs. Couverture par les Pics :**

Une stratégie avec un grand espacement (comme le Plan 3) est dosimétriquement supérieure en termes de dose de vallée et d'hétérogénéité. Cependant, elle ne traite à haute dose qu'une très faible fraction du volume tumoral ( $V(D_p)/GTV$  de 0.8%). À l'inverse, une stratégie plus dense (Plan 1) traite une plus grande fraction du volume (2.3%) mais au prix d'une dose de vallée plus élevée et d'une moindre hétérogénéité. Le choix dépend donc de l'hypothèse biologique sous-jacente : est-il plus important de créer les gradients les plus extrêmes possibles, ou d'irradier un plus grand nombre de sous-volumes pour "amorcer" la réponse tumorale ?

- **Compromis Taille des Vertices vs. Dose de Vallée :**

L'utilisation de vertices plus grands (Plan 4) permet de traiter un volume tumoral plus important à haute dose, ce qui pourrait sembler bénéfique. Cependant, nos résultats montrent que ce gain apparent se paie par une augmentation de la dose de vallée. Ce compromis est particulièrement important : si la dose de vallée est le principal déterminant de la tolérance et de la réponse immunitaire, alors l'augmentation de la taille des vertices est une stratégie potentiellement délétère. Il semble plus avantageux d'augmenter le nombre de petits vertices plutôt que la taille d'un petit nombre de vertices.

- **Le Mythe du "Meilleur Plan" :**

Cette analyse des compromis démontre qu'il n'existe pas de "meilleur plan" dans l'absolu. Le plan optimal est celui qui répond le mieux aux objectifs cliniques et biologiques spécifiques. Par exemple, pour une tumeur très proche d'un organe critique, une stratégie maximisant l'espacement pour minimiser la dose de vallée (comme le Plan 3) pourrait être privilégiée. Pour une tumeur très volumineuse loin de tout OAR, une stratégie plus dense (comme le Plan 2) pourrait être choisie pour couvrir un plus large territoire tumoral.

#### **IV.4. Implications Pratiques pour la Planification Clinique de la LRT pour les Tumeurs Pulmonaires**

Sur la base de cette étude, nous pouvons formuler des recommandations pratiques pour la planification de la LRT dans un contexte de tumeur pulmonaire volumineuse.

En se basant sur les références dosimétriques de la littérature (dose de vallée  $< 5$  Gy, VPDR  $\leq 20\%$ ), la stratégie représentée par le **Plan 3 ("Peu de Vertices et Espacement Large")** semble offrir le **meilleur profil dosimétrique**.

- **Le Plan 3** est le seul qui respecte simultanément tous les objectifs de référence : il produit la **dose de vallée la plus basse (3.64 Gy)** et le **VPDR le plus faible (20.2%)**, indiquant la plus grande hétérogénéité. C'est donc la stratégie qui incarne le mieux le principe fondamental de la LRT.

#### **Les autres plans présentent des limitations :**

- Les **Plans 1 et 2** ont des doses de vallée plus élevées et des VPDR moins favorables.
- Le **Plan 4** a également une dose de vallée et un VPDR plus élevés que le plan 3.

**Recommandation Pratique :** Pour le traitement d'une tumeur pulmonaire volumineuse où l'on cherche à maximiser l'hétérogénéité et à minimiser la dose de vallée, il semble préférable d'utiliser une stratégie de **vertices de petite taille (1 cm) avec l'espacement le plus large possible ( $\geq 5$  cm)**, tout en s'assurant que l'ensemble du volume tumoral est bien couvert par le "lattice".

#### IV.5. Limites de l'Étude :

Il est important de reconnaître les limites de ce travail pour interpréter correctement ses conclusions.

- **Étude *in silico* sur un Cas Unique :** Nos résultats sont basés sur les calculs d'un TPS pour un seul cas clinique. Bien que représentatif, la géométrie d'autres tumeurs (plus ou moins sphériques, plus ou moins proches des OARs) pourrait influencer les résultats. La confirmation sur une cohorte de patients plus large est nécessaire.
- **Absence de Vérification Expérimentale :** Les distributions de dose n'ont pas été vérifiées par des mesures physiques. Les algorithmes de TPS, même avancés comme AAA, peuvent avoir des incertitudes dans les régions de forts gradients de dose et de faible densité (poumon). Une validation par simulation Monte Carlo ou par mesure sur fantôme renforcerait nos conclusions.
- **Analyse Purement Dosimétrique :** Notre étude est volontairement limitée à la dosimétrie physique. Nous n'avons pas modélisé l'impact radiobiologique (EUD) ou l'incertitude liée au mouvement respiratoire, qui sont des facteurs importants en pratique clinique.

#### IV.6. Perspectives et Propositions pour des Travaux Futurs :

Cette étude ouvre la voie à de nombreuses perspectives de recherche pour affiner la pratique de la LRT.

- **Études sur d'Autres Localisations :** La même méthodologie comparative pourrait être appliquée à d'autres localisations anatomiques, comme le rétropéritoine ou le foie, où la tolérance des OAR est différente et pourrait conduire à des conclusions différentes sur la stratégie optimale.
- **Intégration de la Modélisation Radiobiologique :** Une prochaine étape logique serait de calculer la Dose Uniforme Équivalente (EUD) pour la tumeur et les OARs pour

chaque plan. Cela permettrait de traduire nos observations dosimétriques en un impact biologique prédit et de mieux quantifier le gain thérapeutique de chaque stratégie.

- **Étude de l'Impact du Mouvement** : Pour les tumeurs pulmonaires, l'impact du mouvement respiratoire sur la distribution de dose Lattice est une question cruciale. Des études utilisant la 4D-CT et la modélisation de la déformation pourraient évaluer dans quelle mesure le mouvement "floute" les gradients pic-vallée et comment les stratégies de gestion du mouvement (gating, tracking) peuvent préserver l'hétérogénéité.
- **Vers des Essais Cliniques Prospectifs** : En fin de compte, ces études de planification doivent servir de base à la conception d'essais cliniques prospectifs. Nos résultats pourraient aider à définir des bras de traitement pertinents pour comparer, par exemple, une stratégie de "lattice dense" à une stratégie de "lattice clairsemé" afin de déterminer laquelle offre le meilleur résultat clinique.

En conclusion, ce travail de mémoire fournit une analyse quantitative et détaillée qui contribue à une meilleure compréhension des aspects techniques de la radiothérapie Lattice. En élucidant les relations entre la géométrie de la planification et la dosimétrie, il offre des pistes concrètes pour l'optimisation de cette technique innovante et prometteuse.

*Chapitre V : Conclusion Générale et  
Perspectives*

### V.1. Contexte et Objectifs de l'Étude

Le traitement des tumeurs volumineuses représente un défi majeur en radio-oncologie, où les approches conventionnelles à dose uniforme se heurtent aux limites de la tolérance des tissus sains. La Radiothérapie Lattice (LRT), forme tridimensionnelle de la Radiothérapie à Fractionnement Spatial (SFRT), a émergé comme une alternative prometteuse. En exploitant une distribution de dose intentionnellement hétérogène, elle vise à délivrer des doses ablatives à des sous-volumes tumoraux tout en épargnant la majorité du tissu, ouvrant ainsi une nouvelle fenêtre thérapeutique.

Cependant, la mise en œuvre de la LRT est limitée par un manque de standardisation. Les choix de planification, notamment la géométrie du "Lattice" (nombre, taille, espacement des vertices), restent largement empiriques. La problématique centrale de ce mémoire était de combler cette lacune par une étude dosimétrique comparative. L'objectif était de quantifier comment la variation de la géométrie du Lattice influence les paramètres dosimétriques critiques que sont la dose de vallée et l'hétérogénéité globale de la dose. Pour ce faire, quatre stratégies de planification VMAT ont été conçues et analysées sur un cas représentatif de tumeur pulmonaire volumineuse.

### V.2. Principales Conclusions de l'Étude Comparative

L'analyse quantitative des quatre stratégies de planification a permis de tirer plusieurs conclusions claires et cliniquement pertinentes :

1. **La géométrie du Lattice a un impact dosimétrique direct et quantifiable.** Les choix de planification ne sont pas neutres ; chaque paramètre (nombre, taille, espacement) module de manière significative les caractéristiques du traitement.
2. **L'espacement des vertices est le paramètre dominant** pour optimiser simultanément l'hétérogénéité et la dose de vallée. Notre étude a démontré de manière concluante qu'une stratégie utilisant des vertices plus espacés (Plan 3, espacement de 5 cm) permettait d'atteindre la dose de vallée la plus basse et l'hétérogénéité la plus marquée (VPDR le plus faible).
3. **La taille des vertices est un paramètre critique à limiter.** L'augmentation du diamètre des vertices (Plan 4) a montré un effet dosimétrique défavorable, en augmentant la dose de vallée et en réduisant l'hétérogénéité globale.
4. **La planification en LRT est un exercice de compromis.** Aucune stratégie n'est parfaite. Une configuration maximisant l'hétérogénéité (Plan 3) le fait en traitant la plus petite

fraction du volume tumoral à haute dose. Le choix optimal dépendra donc d'un arbitrage entre la maximisation des gradients de dose et la volonté de couvrir un plus large territoire tumoral.

Notre étude suggère qu'une stratégie de planification utilisant des **vertices de petite taille (environ 1 cm) avec l'espacement le plus large possible** cliniquement pertinent constitue l'approche la plus favorable d'un point de vue purement dosimétrique.

### V.3. Contribution de ce Mémoire à l'Avancement de la Radiothérapie Lattice

Ce travail de mémoire cherche à apporter une contribution à la compréhension technique de la radiothérapie Lattice sur plusieurs aspects :

1. **Apport de Données Quantitatives** : En premier lieu, ce mémoire a pour ambition de fournir des données dosimétriques systématiques, complétant ainsi une littérature souvent qualitative et basée sur des rapports de cas. En cherchant à quantifier l'influence de chaque paramètre géométrique, ce travail espère offrir aux médecins médicaux et aux radio-oncologues des éléments concrets pour éclairer leurs décisions de planification.
2. **Identification des Compromis de Planification** : Ce travail a permis d'identifier et de quantifier certains des compromis inhérents à la planification Lattice, tels que l'arbitrage entre l'espacement des vertices et l'intensité des pics, ou entre la taille des vertices et la dose de vallée. La mise en lumière de ces relations pourrait contribuer à une optimisation plus rationnelle des plans de traitement, en adaptant la stratégie à l'objectif clinique visé.
3. **Suggestion de Pistes pour la Pratique** : Sur la base des résultats observés, nous suggérons qu'une approche de planification utilisant de petits vertices avec un espacement large pourrait être une piste intéressante à explorer en clinique. Cette observation, bien que purement dosimétrique, pourrait servir de base à la formulation d'hypothèses pour des études futures.
4. **Identification de Perspectives de Recherche** : En reconnaissant clairement ses propres limites (notamment le caractère *in silico* de l'étude et l'utilisation d'un cas unique), ce travail met en évidence des axes de recherche futurs. Il souligne que la modélisation radiobiologique (EUD), l'analyse de l'impact du mouvement et la validation expérimentale sont des étapes nécessaires pour affiner davantage la technique et valider les conclusions de cette étude préliminaire.

# Résumé

Le traitement des tumeurs volumineuses par radiothérapie est limité par la tolérance des tissus sains. La Radiothérapie Lattice (LRT), une forme de radiothérapie à fractionnement spatial, offre une alternative en délivrant une dose hétérogène. Cependant, sa planification reste empirique. Ce mémoire présente une étude dosimétrique comparative *in silico* de quatre stratégies de planification LRT pour une tumeur pulmonaire volumineuse, en faisant varier la géométrie du "lattice" (nombre, taille et espacement des vertices).

L'analyse quantitative des plans a démontré que la géométrie du lattice a un impact direct sur la distribution de dose. Il a été conclu que l'utilisation de vertices de petite taille (1 cm) avec un espacement large (5 cm) constitue la stratégie la plus favorable d'un point de vue dosimétrique. Cette configuration permet d'atteindre simultanément la dose de vallée la plus basse et l'hétérogénéité la plus marquée. Ce travail fournit des données quantitatives et des lignes directrices pour aider à optimiser et standardiser la planification de cette technique innovante.

**Mots-clés :** Radiothérapie Lattice (LRT), Radiothérapie spatialement fractionnée (SFRT), Tumeurs de grande taille (volumineuses), Tumeur pulmonaire volumineuse, effet bystander, effet abscopal, Vertices, Vallées.

## Abstract

The treatment of voluminous tumors by radiotherapy is limited by normal tissue tolerance. Lattice Radiotherapy (LRT), a form of Spatially Fractionated Radiation Therapy (SFRT), offers an alternative by delivering an intentionally heterogeneous dose, characterized by ablative dose peaks within low-dose valleys. However, LRT planning remains largely empirical, lacking quantitative data to guide choices regarding the "lattice" geometry. This thesis presents an *in silico* comparative dosimetric study of four LRT planning strategies for a voluminous lung tumor, by varying the geometry of the lattice (number, size, and spacing of vertices).

The quantitative analysis of the plans demonstrated that the lattice geometry has a direct impact on the dose distribution. It was concluded that a strategy using small-sized vertices (1 cm) with a wide spacing (5 cm) is the most favorable approach from a purely dosimetric standpoint. This configuration achieves both the lowest valley dose and the highest dose heterogeneity. This work provides quantitative data and practical guidelines to help optimize and standardize the planning of this innovative technique.

**Keywords:** Lattice Radiotherapy (LRT), Spatially Fractionated Radiotherapy (SFRT), Bulky tumors (or Voluminous tumors), Bulky lung tumor, Bystander effect, Abscopal effect, Vertices (dose peaks), Valleys (dose valleys).

## المخلص

يواجه علاج الأورام كبيرة الحجم بواسطة العلاج الإشعاعي تحديات كبيرة بسبب حدود تحمل الأنسجة السليمة. يقدم العلاج الإشعاعي الشبكي، وهو شكل من أشكال العلاج الإشعاعي بالتجزئة المكانية، بديلاً واعداً من خلال تطبيق جرعة غير متجانسة بشكل مقصود، تتميز بوجود قمم جرعات استئصالية ضمن وديان من الجرعات المنخفضة. ومع ذلك، لا يزال تخطيط هذا النوع من العلاج يعتمد بشكل كبير على الخبرة العملية، مع نقص في البيانات الكمية التي توجه الخيارات المتعلقة بالهندسة الشبكية.

تقدم هذه الأطروحة دراسة مقارنة للتخطيط الإشعاعي لأربع استراتيجيات مختلفة للعلاج الشبكي على ورم رئوي كبير الحجم، من خلال تغيير الهندسة الشبكية (عدد، وحجم، وتباعد رؤوس الجرعات العالية).

أظهر التحليل الكمي للخطط العلاجية أن للهندسة الشبكية تأثيراً مباشراً على توزيع الجرعة. وقد خلصت الدراسة إلى أن الاستراتيجية التي تستخدم رؤوس جرعات صغيرة الحجم (1 سم) مع تباعد واسع (5 سم) تمثل النهج الأكثر تفضيلاً من الناحية الإشعاعية البحتة. يسمح هذا التكوين بتحقيق أدنى جرعة في مناطق الوديان وأعلى درجة من عدم التجانس في الجرعة. يوفر هذا العمل بيانات كمية ومبادئ توجيهية عملية للمساعدة في تحسين وتوحيد تخطيط هذه التقنية العلاجية المبتكرة.

### الكلمات المفتاحية

العلاج الإشعاعي الشبكي، العلاج الإشعاعي بالتجزئة المكانية، الأورام كبيرة الحجم (الضخمة)، ورم رئوي كبير الحجم، تأثير المتفرج (التأثير المجاور)، التأثير البعيد عن مجال الإشعاع (التأثير الأيسكوبالي)، رؤوس الجرعة (قمم الجرعة)، وديان الجرعة

# Bibliographie

- [1]: « Ringborg U, Bergqvist D, Brorsson B, Cavallin-Ståhl E, Ceberg J and Einhorn N et al 2003 The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001—summary and conclusions *Acta Oncol.* 42 357–65 »
- [2]: « Mohiuddin M, Curtis DL, Grizos WT and Komarnicky L 1990 Palliative treatment of advanced cancer using multiple nonconfluent pencil beam radiation. A pilot study *Cancer* 66 114–8 »
- [3]: « Mohiuddin M, Stevens J H, Reiff J E, Huq M S and Suntharalingam N 1996 Spatially fractionated (GRID) radiation for palliative treatment of advanced cancer *Radiat. Oncol. Invest.* 4 41–7 »
- [4]: « Laissue J A, Bultmann H and Slatkin D N 2012 [Alban Köhler (1874–1947): inventor of grid therapy] *Z. Med. Phys.* 22 90–9 »
- [5]: « Shirato H, Gupta N K, Jordan T J and Hendry J H 1990 Lack of late skin necrosis in man after high-dose irradiation using small field sizes: experiences of grid therapy *Br. J. Radiol.* 63 871–4 »
- [6]: « Jiang L, Li X, Zhang J, Li W, Dong F and Chen C et al 2021 Combined high-dose LATTICE radiation therapy and immune checkpoint blockade for advanced bulky tumors: the concept and a case report *Front. Oncol* 10 548132 »
- [7]: « Johnson C R, Thames H D, Huang D T and Schmidt-Ullrich R K 1995 The tumor volume and clonogen number relationship: tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33 281–7 »
- [8]: « Dubben H H, Thames H D and Beck-Bornholdt H P 1998 Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy *Radiother. Oncol.* 47 167–74 »
- [9]: « Neuner G, Mohiuddin M M and Vander Walde N et al 2012 High-dose spatially fractionated GRID radiation therapy (SFGRT): a comparison of treatment outcomes with Cerrobend vs. MLC SFGRT *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82 1642–9 »
- [10]: « Wu X, Ahmed M M, Wright J, Gupta S and Pollack A 2010 On modern technical approaches of three-dimensional high-dose lattice radiotherapy (LRT) *Cureus.* 2 e9 »

- [11]: « Wu X, Perez N C, Zheng Y, Li X, Jiang L and Amendola B E et al 2020 The technical and clinical implementation of LATTICE Radiation Therapy (LRT) *Radiat. Res.* 194 737–46 »
- [12]: « Wu X, Ahmed M M, Wright J, Gupta S and Pollack A 2010 On modern technical approaches of three-dimensional high-dose lattice radiotherapy (LRT) *Cureus.* 2 e9 »
- [13]: « Deman P, Vautrin M, Edouard M, Stupar V, Bobyk L and Farion R et al 2012 Monochromatic minibeam radiotherapy: from healthy tissue-sparing effect studies toward first experimental glioma bearing rats therapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82 E693–E700 »
- [14]: « Prezado Y, Sarun S, Gil S, Deman P, Bouchet A and Le Duc G 2012 Increase of lifespan for glioma-bearing rats by using minibeam radiation therapy *J. Synchrotron Radiat.* 19 60–5 »
- [15]: « [12] Slatkin D N, Spanne P, Dilmanian F A and Sandboram 1992 Microbeam radiation therapy *Med. Phys.* 19 1395–400 »
- [16]: « Nagasawa H and Little J B 1992 Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles *Cancer Res.* 52 6394–6  
<https://aacrjournals.org/cancerres/article/52/22/6394/498591/Induction-of-Sister-Chromatid-Exchanges-by> »
- [17]: « Sathishkumar S, Dey S, Meigooni A S, Regine W F, Kudrimoti M S and Ahmed M M et al 2002 The impact of TNF-alpha induction on therapeutic efficacy following high dose spatially fractionated (GRID) radiation *Technol. Cancer Res. Treat.* 1 141–7 »
- [18]: Asur R, Butterworth K T, Penagaricano J A, Prise K M and Griffin R J 2015 High dose bystander effects in spatially fractionated radiation therapy *Cancer Lett.* 356 52–7 »
- [20]: « McGee H M et al 2021 Parallels between the antiviral state and the irradiated state *J. Natl. Cancer Inst.* 113 969–79 »
- [21]: « Golden E B et al 2014 Radiation fosters dose-dependent and chemotherapy-induced immunogenic cell death *Oncoimmunology* 3 e28518 »
- [22]: « Park S S et al 2015 PD-1 restrains radiotherapy-induced abscopal effect. *Cancer Immunol. Res.* 3 610–9 »
- [23]: « Kudrimoti M, Regine W F, Huhn J L, Meigooni A S, Ahmed M and Mohiuddin M 2002 Spatially fractionated radiation therapy (SFR) in the palliation of large bulky (>8 cm) melanomas *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 54 342–3 »

- [24]: «Mohiuddin M, Fujita M, Regine W F, Megooni A S, Ibbott G S and Ahmed M M 1999 High-dose spatially-fractionated radiation (GRID): a new paradigm in the management of advanced cancers *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45 721–7 »
- [25]: « Wu X, Ahmed M M, Wright J, Gupta S and Pollack A 2010 On modern technical approaches of three-dimensional high-dose lattice radiotherapy (LRT) *Cureus.* 2 e9 »
- [26]: « Martinez-Rovira I, Fois G and Prezado Y 2015 Dosimetric evaluation of new approaches in GRID therapy using nonconventional radiation sources *Med. Phys.* 42 685–93 »
- [27]: « Neuner G, Mohiuddin M M, Walde N V, Goloubeva O, Ha J and Yu C X et al 2012 High-dose spatially fractionated GRID radiation therapy (SFGRT): a comparison of treatment outcomes with cerrobend vs. MLC SFGRT *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82 1642–9 »
- [28]: « Ha J K, Zhang G and Naqvi S A et al 2006 Feasibility of delivering grid therapy using a multileaf collimator *Med. Phys.* 33 76–82 »
- [29]: « Neuner G, Mohiuddin M M and Vander Walde N et al 2012 High-dose spatially fractionated GRID radiation therapy (SFGRT): a comparison of treatment outcomes with Cerrobend vs. MLC SFGRT *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 82 1642–9 »
- [30]: « Wu X, Ahmed M M, Wright J, Gupta S and Pollack A 2010 On modern technical approaches of three-dimensional high-dose lattice radiotherapy (LRT) *Cureus.* 2 e9 »
- [31]: « Laissie J A, Blattmann H and Slatkin D N 2012 Alban Köhler (1874–1947): inventor of grid therapy *Z. Med. Phys.* 22 90–9 (in German) »
- [32]: « [Amendola B E, Perez N C and Mayr N A et al 2020 Spatially fractionated radiation therapy using lattice radiation in far-advanced bulky cervical cancer: a clinical and molecular imaging and outcome study *Radiat. Res.* 194 724–36 »
- [33]: « Amendola B E, Perez N C and Mayr N A et al 2020 Spatially fractionated radiation therapy using lattice radiation in far-advanced bulky cervical cancer: a clinical and molecular imaging and outcome study *Radiat. Res.* 194 724–36 »
- [34]: « Amendola B E, Perez N C and Wu X et al 2019 Safety and efficacy of lattice radiotherapy in voluminous non-small cell lung cancer *Cureus* 11 e4263 »
- [35]: « Amendola B E, Perez N C and Wu X et al 2018 Improved outcome of treating locally advanced lung cancer with the use of Lattice Radiotherapy (LRT): a case report *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 9 68–71 »

- [36]: « Larrea L, Gonzalez V and Antonini P et al 2021 Lattice radiotherapy (LRT)-spatiallyfractionated radiotherapy (SFRT): advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): earlyexperience (abst.) *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 111 e443 »
- [37]: « Duriseti S, Kavanaugh J, Goddu S, Price A, Knutson N, Reynoso F, Michalski J, Mutic S, Robinson C and Spraker M B 2021 Spatially fractionated stereotactic body radiationtherapy (Lattice) for large tumors *Adv. Radiat. Oncol.* 6 100639 »
- [38]: « Gonzalez S J and Carando D G 2008 A general tumour control probability model for nonuniform dose distributions *Math. Med. Biol.* 25 171–84 »
- [39]: « Rivera J N, Kierski T M, Kasoji S K, Abrantes A S, Dayton P A and Chang S X 2020Conventional dose rate spatially-fractionated radiation therapy (SFRT) treatment responseand its association with dosimetric parameters—a preclinical study in a Fischer 344 ratmodel *PLoS One* 15 e0229053 »
- [40]: «Duriseti S, Kavanaugh J, Goddu S, Price A, Knutson N and Reynoso F et al 2021 Spatiallyfractionated stereotactic body radiation therapy (Lattice) for large tumors *Adv. Radiat.Oncol.* 6 100639 »
- [41]: « Grams M P, Gustafson J M, Long K M and de los Santos L E F 2015 Technical note: initialcharacterization of the new EBT-XD gafchromic film *Med. Phys.* 425782–6 »
- [42]: «Palmer A L, Dimitriadis A, Nisbet A and Clark C H 2015 Evaluation of gafchromic EBTXD film, with comparison to EBT3 film, and application in high dose radiotherapy verification *Phys. Med. Biol.* 60 8741–52 »
- [43]: «Benedict S H, Yenice K M, Followill D, Galvin J M, Hinson W and Kavanagh B et al 2010Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101 *Med. Phys.* 374078–101 »