

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

Etat de l'art de la dosimétrie dite « de transit » pour un contrôle de la dose *in vivo* en radiothérapie en France

Rapport n° PSE-SANTE/SER/2018-00003

Pôle Santé et Environnement

Service d'études et d'expertise en radioprotection

PREAMBULE

L'analyse des liens d'intérêts déclarés par les experts de l'IRSN impliqués dans la réalisation de cette expertise n'a pas conduit l'IRSN à identifier de conflits d'intérêts potentiels.

Table des Matières

TABLE DES ILLUSTRATIONS	2
RESUME	3
ABSTRACT	4
1 INTRODUCTION.....	5
2 CONTEXTE	5
2.1 Rappels historiques sur la dosimétrie <i>in vivo</i> en radiothérapie externe	5
2.2 Mutation de la radiothérapie et de la fonction de l'EPID	6
2.3 Contrôles participant à la vérification de la dose délivrée au patient dans les techniques avancées de RTE.....	10
3 METHODOLOGIE DE L'ETUDE	11
3.1 Recensement des solutions de DIV de transit et de contrôles annexes	11
3.2 Point de vue et expérience des physiciens médicaux	11
3.3 Autres échanges	11
4 RESULTATS.....	12
4.1 Etat des lieux des solutions de DIV de transit disponibles	12
4.2 Autres types de dispositifs.....	12
4.3 Mise en œuvre de la dosimétrie <i>in vivo</i> de transit en France	15
5 DISCUSSION	20
5.1 DIV de transit et techniques complexes : du techniquement mesurable au cliniquement applicable.....	20
5.2 Place et apport de la DIV dans le processus de contrôle des traitements de radiothérapie	20
5.3 Cadre réglementaire de la dosimétrie <i>in vivo</i>	22
6 CONCLUSIONS	23
7 LISTE DES REFERENCES.....	25
ANNEXE 1 RENCONTRES ET VISITES SUR SITE	27
REMERCIEMENTS	28

Table des illustrations

Figure 1 : Exemple d'accélérateur linéaire polyvalent équipé de systèmes d'imagerie embarqués : EPID (a) et « kV » (b).....	7
Figure 2 : Principales machines « particulières » (hors protonthérapie) commercialisées en France en 2018. a) Cyberknife®, b) Gamma Knife®, c) Tomotherapy®, d) Halcyon®	9
Figure 3 : Diagramme présentant les fonctionnalités du logiciel Mobius 3D® pour assurer la protection contre les erreurs en radiothérapie (http://mobiusmed.com/mobius3d/).	13
Figure 4 : Représentation schématique de la contribution de chaque dispositif (analyse des fichiers log et mesure de transit au moyen de l'EPID) au contrôle de la dose délivrée au patient au cours du traitement (https://www.standardimaging.com/qa-software/linacview/).	14
Figure 5 : Dispositifs de contrôle de la dose patient par transmission (de gauche à droite : SCANDIDOS Delta4 Discover®, i-RT IQM®, IBA Dolphin®, PTW Octavius® III-DAVID).	15
Figure 6 : Représentation simplifiée du processus de mise en œuvre du traitement de radiothérapie pour un patient et de la problématique d'interprétabilité du résultat de mesure de la dose en « bout de chaîne ».	21
Figure 7 : Contrôles intervenant dans la vérification des traitements de radiothérapie externe avec modulation d'intensité. (*) : Contrôles rendus obligatoires par les décisions ANSM de 2007 et les critères d'agrément INCa de 2008.	22

Résumé

La dosimétrie in vivo (DIV) est une obligation réglementaire en France depuis 2008 (critère d'agrément n°15 de l'INCa pour la pratique de la radiothérapie externe). Elle concerne tout faisceau « techniquement mesurable ». Reposant historiquement sur des techniques de mesure ponctuelle adaptées à la radiothérapie conventionnelle, l'applicabilité de cette méthode de DIV a fortement diminué avec la dissémination des techniques de radiothérapie modulée (RCMI, VMAT). La majorité des centres de radiothérapie français pratiquent ces techniques avancées (près de 70 % en 2013, INCa), qui représentent dans certains centres près de 100 % des traitements. La part des faisceaux « non techniquement mesurables » croît alors très rapidement et d'autres solutions que celles reposant sur des mesures de dose ponctuelles doivent être envisagées pour garantir un niveau de contrôle des traitements satisfaisant. Devant ce constat, issu des pratiques observées lors des inspections, l'ASN a souhaité connaître les solutions de DIV - en particulier celles dites de « transit » reposant sur l'usage de l'imageur portal (EPID) - disponibles ou en développement, les contraintes techniques et organisationnelles de la DIV de « transit » et son articulation avec les autres types de contrôles.

L'IRSN a rencontré les principaux fournisseurs de solutions de DIV ou de contrôles comparables, et s'est rendu dans des services de radiothérapie ayant une expérience dans le domaine. La position de la SFPM a été recueillie, dans la continuité de l'avis SFPM de 2014.

L'étude a permis d'identifier les principales solutions de DIV de « transit » actuellement proposées et à venir, ainsi que des solutions alternatives ou complémentaires telles que l'analyse et le suivi des paramètres « machine ». Des entretiens avec les médecins, il est ressorti que la DIV s'inscrit dans un processus global de vérification de la dose délivrée au patient et peut difficilement se substituer aux contrôles réalisés en l'absence du patient. La définition des critères d'intervention ou de validation des résultats de la DIV, l'identification de l'origine des écarts et l'interprétation des résultats constituent les principales difficultés rapportées, ainsi que la nécessité de moyens humains conséquents. Le manque de données scientifiques sur les performances et les limites des systèmes proposés est également souligné, tout comme les difficultés liées à la compatibilité des différents dispositifs. Enfin, les attentes des équipes en matière de DIV, et donc les exigences et moyens alloués, sont variables, d'une seule recherche de conformité réglementaire jusqu'à la mise à profit de la DIV comme outil de radiothérapie adaptative.

L'offre de solutions de DIV dans les techniques de radiothérapie les plus avancées est en progression et semble être en phase de maturation. La DIV reposant sur l'EPID est la plus utilisée mais, en routine, reste souvent circonscrite aux techniques conventionnelles. L'exploitation et l'interprétabilité des résultats constituent la principale difficulté rencontrée par les équipes, les incitant à l'élaboration d'une stratégie de vérification des traitements dont la DIV est un maillon et non la solution ultime et globale.

Abstract

In Vivo Dosimetry (IVD) has been a regulatory requirement in France since 2008 (INCa approval criterion No. 15 for the practice of external radiotherapy). It concerns any "technically measurable" beam. Historically based on point measurement techniques adapted to conventional radiotherapy, the applicability of this method of IVD has greatly decreased with the dissemination of modulated intensity radiotherapy techniques (IMRT, VMAT). Most of the French radiotherapy centers practice these advanced techniques (nearly 70% of them in 2013, INCa), which in some centers represent almost 100% of treatments. The proportion of "non-technically measurable" beams is increasing significantly, and alternative methods to those based on point measurements should be considered to ensure a satisfactory level of treatment control. From the observation of practices during inspections, Nuclear Safety Authority (ASN) wanted to know about available or in development solutions of DIV - in particular "transit" ones based on the use of the portal imager (EPID) -, the technical and organizational constraints of "transit" IVD and its interaction with other types of controls.

IRSN met with leading providers of IVD solutions or comparable control devices, and visited radiotherapy departments with experience in the field. The point of view of the French Society of Medical Physicists (SFPM) position has been gathered.

The study identified the main "transit" IVD solutions currently proposed and to come, as well as alternative or complementary solutions such as software for analysis and monitoring of LINAC parameters. Interviews with medical physicists revealed that IVD is part of an overall process of patient dose verification and can hardly replace the controls performed in the absence of the patient. The definition of the criteria for intervention or validation of "transit" IVD measurements, the identification of the origin of the deviations and the interpretation of the results constitute the main difficulties reported, as well as the need for consistent human resources. The lack of scientific data on the performance and the limits of the proposed systems is also underlined, as well as the difficulties related to the compatibility of the different devices. Finally, the teams' expectations with regard to IVD, and therefore the requirements and means allocated, vary from a single search for regulatory compliance to the use of the IVD as an adaptive radiotherapy tool.

The offer of IVD solutions in the most advanced radiotherapy techniques is progressing and seems to be maturing. The EPID-based IVD is the most widely used but, routinely, is often confined to conventional techniques. The exploitation and interpretability of the results is the main difficulty encountered by the teams, leading them to develop a treatment verification strategy in which the IVD is a one possibility of verification but not the ultimate and global solution.

1 INTRODUCTION

La vérification de la dose de rayonnements délivrée au patient a été rendue obligatoire en France en 2008 par l'introduction de la dosimétrie *in vivo* (DIV) dans les critères d'agrément de l'Institut national du Cancer (INCa) pour la pratique de la radiothérapie externe (RTE) [1]. L'application de ce critère est toutefois limitée aux techniques de RTE permettant la mise en œuvre de la DIV. Ainsi, les professionnels ne sont pas dans l'obligation de réaliser une DIV pour les patients bénéficiant de traitements rendant la dose *in vivo* « non techniquement mesurable » [1]. Lorsque les critères de l'INCa ont été publiés en 2008, les traitements de radiothérapie étaient essentiellement réalisés en radiothérapie classique 2D (RC2D) ou conformationnelle 3D (RC3D). La notion de « techniquement mesurable » – qui signifie essentiellement « par mesure ponctuelle au moyen d'un détecteur indépendant » – couvrait donc la quasi-totalité des traitements délivrés (en 2012, environ 85 % des patients bénéficiaient d'un traitement en RC2D ou RC3D [2]). Depuis 2008, les dispositifs et les techniques de traitement en RTE ont évolué, se sont complexifiés, rendant fréquemment inapplicable la DIV telle qu'elle existait en 2008, sous la forme d'une mesure ponctuelle.

De nouvelles techniques de DIV se sont alors développées parallèlement, en particulier la DIV dite de « transit », reposant sur l'usage de l'imageur portal (EPID¹) des accélérateurs linéaires de particules pour reconstruire la dose délivrée au patient au cours de ses séances de traitement. Devant l'augmentation continue du nombre de patients bénéficiant des techniques de traitement les plus récentes, à laquelle s'ajoute une certaine latitude d'interprétation de la notion de « techniquement mesurable », et une visibilité limitée sur l'applicabilité en routine de la DIV de transit, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) a souhaité que l'IRSN dresse un état des lieux des solutions de DIV de « transit » actuellement proposées et leurs éventuelles évolutions attendues. Les limites technologiques et organisationnelles, ainsi que les éventuels points de vigilance, liés à la mise en œuvre de ces solutions font également partie du champ de la demande. L'évaluation technique et des performances des dispositifs recensés n'entre pas dans le champ de cette étude. Au cours de l'instruction, des solutions dites de dosimétrie *in vivo* ne reposant pas sur l'usage de l'imageur portal ont été identifiées. Présentées comme alternatives possibles à la DIV de « transit », elles ont été incluses dans l'étude.

Après quelques rappels généraux sur la DIV, les techniques de radiothérapie et leurs contrôles associés, ainsi que sur la place occupée par l'EPID, un état des lieux des principaux dispositifs disponibles et de l'usage de la DIV de transit est dressé. Ce dernier s'appuie sur des entretiens avec les fournisseurs de dispositifs, des visites dans des établissements utilisateurs et des échanges avec des physiciens médicaux expérimentés et représentants de la profession. De cet état des lieux ont émergé des éléments de discussion concernant le statut de la DIV au regard des techniques de radiothérapie les plus récentes, de sa place dans le processus de vérification des traitements en général et des besoins d'évolution du cadre réglementaire.

2 CONTEXTE

2.1 Rappels historiques sur la dosimétrie *in vivo* en radiothérapie externe

La DIV consiste à effectuer une vérification de la dose délivrée au cours du traitement de RTE, en présence du patient. Ultime étape du contrôle de la dose délivrée au patient, la DIV présente l'avantage de détecter des écarts survenus tout au long de la chaîne de traitement. Développée dès les années 1970, sa mise en œuvre jusqu'aux années 2000 s'est limitée à quelques centres pionniers ou techniques particulières telle que l'irradiation corporelle totale (ICT). Pour cette

¹ Electronic Portal Imaging Device : détecteur embarqué, utilisant le faisceau de traitement pour réaliser des images du patient

dernière, la dosimétrie *in vivo* est mise en œuvre à des fins de pilotage de l'irradiation plus qu'à des fins de vérification de la dose délivrée. L'usage de la DIV a été recommandé par les organismes internationaux dès les années 1980, ainsi que par la société française de physique médicale (SFPM) en 2000 [3-6]. Dans un contexte de succession d'accidents majeurs, dont certains auraient pu être évités si une DIV avait été pratiquée, la mise en œuvre de la DIV en France a été rendue obligatoire en 2008 [1,7]. Sa mise en œuvre a été progressive et presque exclusivement restreinte aux mesures par détecteurs ponctuels placés en « entrée » ou en « sortie » du patient, sur l'axe du faisceau. D'après les dernières données disponibles de l'observatoire de la radiothérapie publié par l'INCa, en 2013, l'ensemble des centres est équipé d'au moins un dispositif de DIV, essentiellement des diodes. La DIV est mise en œuvre en routine par environ les deux tiers des centres de radiothérapie français, un peu plus de 20 % des faisceaux n'étant pas considérés comme techniquement mesurables [8]. Cinq ans plus tard, il est vraisemblable que le taux d'équipement n'ait pas beaucoup changé. Par contre, l'évolution des techniques de traitement au cours des dernières années, et les informations collectées au cours des inspections menées par l'ASN, mettent en exergue une augmentation régulière et continue du nombre de patients pris en charge avec des techniques complexes avec, en corollaire, une diminution du nombre de faisceaux considérés comme « techniquement mesurables ».

2.2 Mutation de la radiothérapie et de la fonction de l'EPID

Depuis le début des années 2000, l'avancée technologique des accélérateurs linéaires de radiothérapie a été spectaculaire, conduisant à des modifications fondamentales des techniques de traitement et de délivrance de la dose. Ces évolutions ont porté à la fois sur :

- la production des faisceaux (augmentation des débits de dose disponibles, FFF²) et leur mise en forme (résolution et performances mécaniques et dynamiques des collimateurs multilames),
- les caractéristiques géométriques (robots et configurations de type « anneau ») et les performances mécaniques des accélérateurs linéaires (mouvements du bras et du collimateur en cours d'irradiation) et tables de traitement (précision de positionnement et degrés de liberté),
- les systèmes d'imagerie associés : EPID, dispositifs d'imagerie « kV »³ embarqués ou additionnels, IRM,
- les systèmes de planification du traitement (TPS⁴) pour le calcul des distributions de dose et les systèmes d'information de radiothérapie (ROIS⁵) pour la prescription, le transfert et l'enregistrement des paramètres de traitement.

Les principales évolutions ayant un impact sur la mise en œuvre de l'imagerie par EPID et sur la faisabilité de la dosimétrie *in vivo* de transit sont détaillées ci-dessous.

2.2.1 Imagerie de contrôle en radiothérapie

L'évolution des moyens de vérification du positionnement du patient sur les appareils de traitement, notamment l'EPID et les dispositifs d'imagerie « kV », ont conduit à modifier les pratiques de radiothérapie externe, donnant naissance à la radiothérapie guidée par l'image (IGRT). Les dispositifs « kV » rendent ainsi possible la réalisation d'images planaires (2D)

² Flattening filter free: faisceaux produits sans cône égalisateur

³ « kV » par référence au domaine d'énergie des rayons X utilisé par ces dispositifs, comparables aux installations de radiologie conventionnelle, et par distinction vis-à-vis des dispositifs tels que l'EPID qui utilisent le faisceau de traitement (« MV »)

⁴ Treatment Planning System

⁵ ROIS : Radiation Oncology Information System

ou en coupe (3D, CBCT⁶) dont la qualité est comparable à celle de l'imagerie diagnostique. L'IGRT est fréquemment considérée comme un prérequis indispensable à la mise en œuvre des techniques avec modulation d'intensité. Des études récentes dressent un panorama des systèmes d'imagerie disponibles et de leurs avantages et inconvénients respectifs [9].

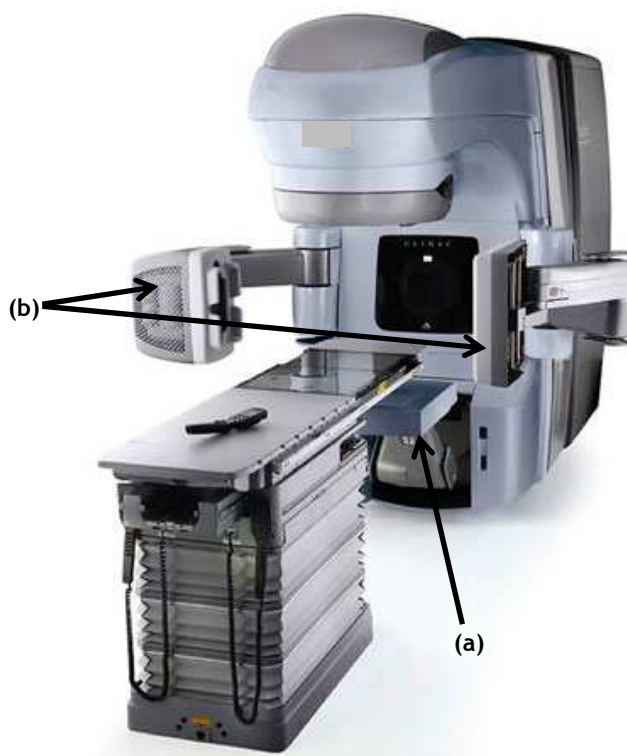


Figure 1 : Exemple d'accélérateur linéaire polyvalent équipé de systèmes d'imagerie embarqués : EPID (a) et « kV » (b)

2.2.2 Evolution du rôle de l'EPID

L'EPID est un dispositif présent sur la quasi-totalité des accélérateurs du parc français ; 91 % en étaient équipés en 2013 [8]. Destiné initialement à des fonctions d'imagerie et de contrôle de positionnement du patient, son usage à des fins de mesure de dose – dont la DIV – représente donc un intérêt majeur et a donné lieu à de nombreux travaux scientifiques depuis une vingtaine d'années. Ceux-ci ont notamment conduit à une mise en œuvre en routine des contrôles de qualité des accélérateurs et des plans de traitements au moyen de l'EPID, dans de nombreux centres.

En termes d'imagerie, l'EPID souffre de performances médiocres – en comparaison de l'imagerie « kV » – tant du point de vue de la qualité d'image que de la dose supplémentaire délivrée au patient. En effet, l'utilisation de rayonnement de haute énergie (MV) dégrade le contraste de l'image et la dose délivrée à des fins d'imagerie est plus pénalisante d'environ un facteur 10 par rapport à un faisceau d'énergie « kV ».

En matière de DIV, les méthodologies de reconstitution de la dose délivrée au patient à partir de mesures au niveau de l'EPID durant les séances de traitement – prédictive ou par rétroprojection – ont été décrites dans le travail de la SFPM en 2014 [10], et son intérêt a été démontré pour la détection d'erreurs [11]. Le présent rapport n'a pas pour objet de

⁶ Cone Beam Computed Tomography

faire une revue actualisée de la littérature, ni une évaluation scientifique de la DIV de transit. De nombreuses équipes continuent de mener des travaux de recherche, par exemple sur l'amélioration de la précision de la mesure et sur l'évaluation des performances des EPID [12, 13]. Des résultats d'études exploratoires et d'expériences cliniques sur la mise en œuvre de la DIV au moyen de l'EPID sont également disponibles [14, 15]. Enfin, le Royaume-Uni a publié récemment un état de l'art et des lignes directrices en matière de DIV [16].

L'évolution de l'usage de l'EPID vers des fonctions dosimétriques contribue en partie à en justifier le maintien sur les installations de radiothérapie, malgré les limitations décrites ci-dessus.

Enfin, il convient de noter que certaines configurations de traitement excluent la possibilité d'utiliser l'EPID à des fins de DIV :

- Les faisceaux d'électrons pour lesquels le rayonnement ne traverse pas le patient,
- Les faisceaux non-coplanaires pour lesquels l'EPID ne peut être déployé (collision avec la table de traitement).

2.2.3 Radiothérapie avec modulation d'intensité

Dans les années 1990, l'apparition des collimateurs multi-lames (MLC), couplée à la meilleure disponibilité de l'imagerie scanographique, avait permis la mise en œuvre de la radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D). L'amélioration des MLC, notamment en termes de largeur de lame et de latitude/précision de déplacement, a conduit à introduire la modulation de l'intensité du faisceau (RCMI). En RCMI, le MLC est utilisé pour adapter la fluence du faisceau au volume à traiter, pendant l'irradiation. Par conséquent, les faisceaux de traitement présentent une distribution de dose hétérogène comportant potentiellement de forts gradients de dose. Une mesure en un point n'est ainsi pas garante de l'exactitude de la dose délivrée dans l'ensemble du faisceau. La DIV par mesure ponctuelle dans le faisceau est alors complexe et ne répond que très partiellement à la question de la vérification de la dose délivrée au patient.

A l'aube des années 2010, l'arthérapie volumique (VMAT) est apparue, remplaçant progressivement la RCMI par faisceaux statiques. Au mouvement des lames du MLC pendant l'irradiation caractérisant la RCMI, la VMAT ajoute une rotation du bras de l'accélérateur et une variation du débit de dose. La mesure de DIV ponctuelle sur l'axe du faisceau à la surface du patient ou en sortie du patient n'a alors plus de sens.

L'utilisation de l'EPID à des fins de DIV, pour ces techniques, serait particulièrement adaptée mais souffre de fortes contraintes techniques (voir §4.3.3).

2.2.4 Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (radiochirurgie, radiothérapie intra ou extra-crânienne) se caractérise par l'utilisation de faisceaux de petites dimensions (< 3 cm de côté) et de doses par fraction élevées, pour traiter des volumes de petite taille. L'évolution des accélérateurs linéaires polyvalents permet actuellement de réaliser ce type de traitements sur une installation de radiothérapie conventionnelle. Certaines machines telles que le BRAINLAB Novalis® ou le VARIAN Edge® sont dédiées à la radiochirurgie ou à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques mais ont été développées sur la base d'accélérateurs linéaires conventionnels. Par conséquent, l'imageur portal est disponible et peut être théoriquement utilisé pour réaliser une DIV en radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

Compte-tenu de la taille des faisceaux, des gradients de dose observés et de la perturbation induite par le détecteur, une DIV par mesure ponctuelle n'est pas adaptée à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Ici encore, la DIV de transit apparaît comme une solution de choix mais est limitée par des contraintes techniques fortes (voir §4.3.3).

2.2.5 Cas des machines « particulières »

Au-delà de l'évolution des techniques de traitement, celle du parc des machines de radiothérapie est également à considérer.

Certains appareils de radiothérapie s'appuient sur des technologies et configurations éloignées de la conception habituelle des accélérateurs linéaires (figure 1). C'est notamment le cas des machines dédiées à la RCMI ou VMAT (ACCURAY Tomotherapy®, VARIAN Halcyon®) ou à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (ACCURAY Cyberknife®, ELEKTA Gamma Knife®), présentés sur la figure 2. Les types de traitements proposés par ces dispositifs rendent impossible la DIV par mesure ponctuelle. Par ailleurs, certains ne disposent pas d'imageur portal (Cyberknife®, Gamma Knife®), la DIV de transit est donc sans objet. D'autres ont un imageur portal non prévu initialement pour des mesures en présence du patient (Tomotherapy®, VARIAN Halcyon®). Dans ces cas, des solutions sont à l'étude et des évaluations ont été menées [17, 18]. Des développements apparaissent encore toutefois nécessaires pour disposer d'une solution stabilisée applicable en clinique.

Enfin, des machines de type IRM-Linac sont attendues en France dans les prochains mois. Ces machines disposent d'imageurs portails non destinés, pour le moment, à réaliser de la DIV.

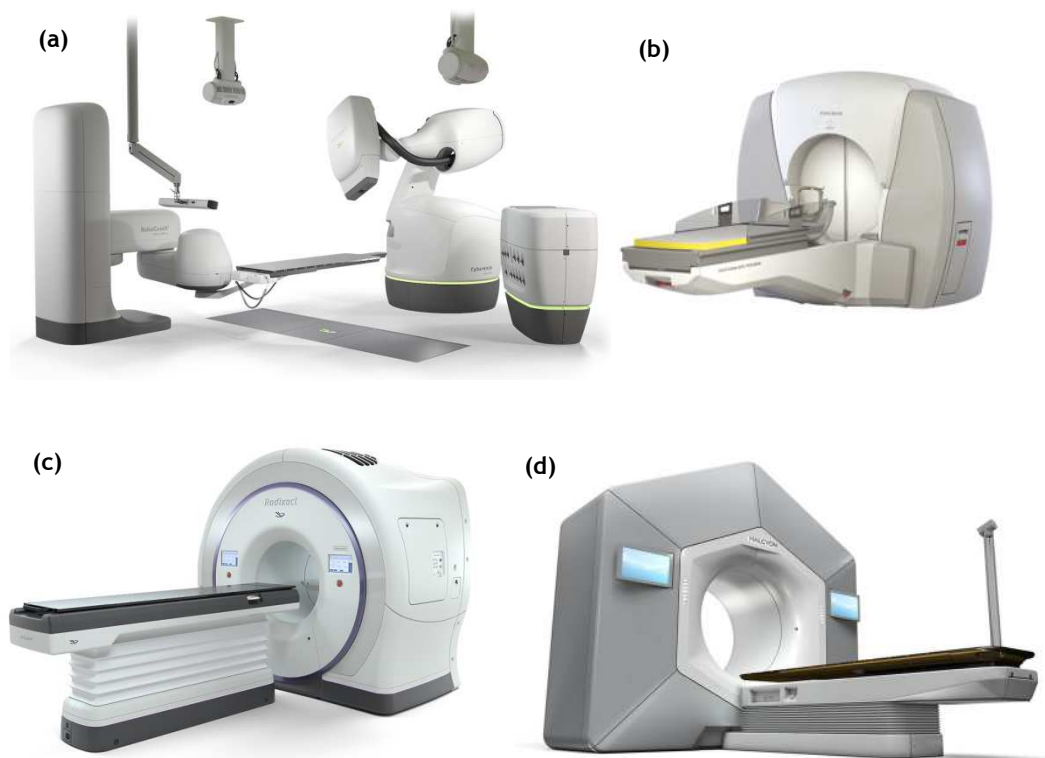


Figure 2 : Principales machines « particulières » (hors protonthérapie) commercialisées en France en 2018.
a) Cyberknife®, b) Gamma Knife®, c) Tomotherapy®, d) Halcyon®

2.3 Contrôles participant à la vérification de la dose délivrée au patient dans les techniques avancées de RTE

En préambule, il convient de préciser que l'offre commerciale en matière de contrôle en radiothérapie est riche et variée (fantômes, détecteurs, solutions logicielles). Les contrôles cités ci-dessous n'étant pas l'objet de cette étude, et afin d'éviter tout oubli ou ambiguïté pouvant compromettre l'impartialité de ce travail, les différents produits commerciaux proposés pour le contrôle pré-traitement et le double calcul d'unités moniteur ne sont pas nommés.

2.3.1 Contrôles pré-traitement

La mise en œuvre de techniques de radiothérapie avec modulation de l'intensité des faisceaux a rendu nécessaires des contrôles spécifiques. Ces contrôles de qualité pré-traitement (ou « patient ») n'ont, à l'heure actuelle, aucun caractère réglementaire mais relèvent des bonnes pratiques [19]. La majorité des centres de radiothérapie français les pratiquent mais, compte-tenu du « temps machine » et des effectifs mobilisés pour cette tâche, certains ont choisi de ne plus les systématiser voire de les supprimer, sur la base de leur retour d'expérience qui ne montre qu'exceptionnellement des écarts. Ces contrôles pré-traitement sont complémentaires du contrôle de qualité standard des appareils de traitement (contrôle de qualité « machine »), défini réglementairement par l'ANSM [20]. Il faut noter que les décisions de l'ANSM, publiées en 2007, ne couvrent pas l'ensemble des fonctionnalités des accélérateurs de radiothérapie liées à la RCMI, la VMAT et la stéréotaxie.

Visant à s'assurer que le plan de traitement prévisionnel est effectivement délivré au patient sous l'appareil, les contrôles « patient » ont la particularité d'être individualisés. Ainsi, pour chaque plan de traitement IMRT, VMAT ou de stéréotaxie, une phase de vérification pré-traitement est réalisée. Cette étape consiste à transposer le plan de traitement de chaque patient dans un fantôme, afin d'obtenir une distribution de dose prévisionnelle « hybride » dans cet objet-test (faisceaux du patient dans la géométrie du fantôme). Le traitement est ensuite délivré au fantôme à l'intérieur duquel figurent des détecteurs (chambres d'ionisation, diodes, films...). La comparaison de la dose mesurée dans le fantôme et de celle calculée permet de valider le plan de traitement en amont du traitement du patient. Ces contrôles peuvent également être réalisés au moyen de l'EPID, associé à une solution logicielle d'analyse des mesures indépendante ou intégrée. Ce type de contrôle permet de s'assurer que l'appareil de traitement est capable de délivrer le plan prévu. Des dysfonctionnements mécaniques et dosimétriques de l'accélérateur peuvent être détectés lors de ces contrôles sans toutefois les quantifier ni se substituer aux contrôles de qualité périodiques de l'appareil de traitement.

Les contrôles pré-traitement sont également réalisés en radiothérapie en conditions stéréotaxiques, le plus souvent sous forme de vérifications « end-to-end⁷ » au moyen de fantômes dédiés et adaptés à l'anatomie (tête-cou et corps) et aux particularités des régions traitées (prise en compte des mouvements respiratoires, des hétérogénéités de tissus).

2.3.2 Calcul indépendant des Unités Moniteur

Au même titre que la dosimétrie *in vivo*, le double calcul des Unités Moniteur (UM) par un système indépendant figure dans les critères d'agrément de l'INCa pour la pratique de la radiothérapie externe (critère n°12) [1]. Ces dispositifs

⁷ Test de « bout en bout » intégrant l'ensemble des étapes réalisées pour atteindre l'objectif final du processus de radiothérapie. Ce contrôle est réalisé dans un fantôme auquel un plan de traitement réaliste est délivré.

peuvent être indépendants ou intégrés dans une suite logicielle comprenant des modules de contrôle pré-traitement et d'analyse de fichiers log⁸ par exemple.

3 METHODOLOGIE DE L'ETUDE

3.1 Recensement des solutions de DIV de transit et de contrôles annexes

L'état des lieux des solutions de DIV de transit s'est appuyé sur l'avis de la SFPM de 2014 [10] complété par une revue bibliographique et une recherche des produits proposés par les principaux fournisseurs et distributeurs d'accélérateurs linéaires et de solutions et matériels de dosimétrie et de contrôle de qualité en radiothérapie (consultation des sites internet et catalogues). Des échanges informels avec des physiciens médicaux de terrain ont également conduit à identifier certains dispositifs.

Les principaux fournisseurs et distributeurs ont effectué des présentations de leurs produits, dans leurs locaux ou ceux de l'IRSN. Ces rencontres ont été concentrées sur les fournisseurs et distributeurs de produits ouverts à la commercialisation en France (acquis ou en phase de tests dans des établissements de radiothérapie français). Sept sociétés ont été rencontrées, représentant 8 produits. D'autres produits ont fait l'objet d'échanges téléphoniques ou par courriel avec leurs fournisseurs. La liste des sociétés rencontrées ou consultées dans le cadre de cette étude figure en annexe 1.

3.2 Point de vue et expérience des physiciens médicaux

Dans un premier temps, des visites de services de radiothérapie utilisateurs des systèmes disponibles, ou ayant une expérience significative en matière de dosimétrie de transit, ont été réalisées. Au cours de ces visites, le degré de mise en œuvre et l'applicabilité en conditions cliniques de la DIV de transit ont été discutées avec les équipes de physique médicale. La place de la DIV et son évolution dans la stratégie de contrôle des traitements complexes, les difficultés rencontrées sur les plans technique et organisationnel et les bénéfices apportés ou attendus ont notamment été abordés.

Ces visites ont été complétées par des entretiens téléphoniques avec d'autres utilisateurs ayant une expérience avec certains produits ou menant des travaux en lien avec le thème des contrôles « patient ».

Au total, des visites ont eu lieu au sein de 8 services de radiothérapie et 4 centres ont été interrogés par téléphone (annexe 1).

Enfin, des échanges ont été menés avec la SFPM sous forme de réunions téléphoniques avec son Président à l'initiation de l'étude, en cours d'étude et enfin lors d'une réunion téléphonique réunissant 5 physiciens médicaux experts, dont les rédacteurs de l'avis de 2014.

3.3 Autres échanges

Une réunion téléphonique a eu lieu avec la responsable de la plateforme DOSEO⁹ du Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) afin de prendre connaissance des éventuels projets en cours ou à venir dans le domaine de la dosimétrie *in vivo* de transit.

⁸ Fichier « journal » contenant les enregistrements chronologiques des opérations effectuées par l'accélérateur linéaire au cours des séances de traitement de radiothérapie

⁹ Plateforme technologique de radiothérapie et d'imagerie dédiée à l'enseignement, à la recherche et au développement <http://www.platformedoseo.com/> .

4 RESULTATS

4.1 Etat des lieux des solutions de DIV de transit disponibles

Cinq solutions reposant sur l'utilisation de mesures de transmission dans le patient au moyen de l'EPID ont été identifiées comme disponibles commercialement en 2018 et déployées dans les centres de radiothérapie français. Trois sont distribuées par des fournisseurs de matériel et logiciels de contrôle de qualité, STANDARD IMAGING Adaptivo®¹⁰, LIFELINE SOFTWARE/MATH RESOLUTION Dosimetry Check®³, SUN NUCLEAR PerFraction®¹¹, une par un éditeur de logiciels de planification, d'imagerie et dosimétrie, DOSISOFT Epigray®. Ces dernières sont supposées être compatibles avec tous les types d'EPID sans être totalement équivalentes en termes de méthodologie de reconstruction de la dose, ni en termes de compatibilité avec les appareils de traitement et les types d'imageurs portals (notamment pour les machines particulières). La dernière solution, proposée par ELEKTA (iViewDose®), est à ce jour uniquement compatible avec les équipements de la marque.

L'autre principal fournisseur de machines de radiothérapie (VARIAN Medical systems) ne propose pas de solution de DIV de transit à l'heure actuelle. Mais, ce fournisseur commercialise un produit de contrôle pré-traitement au moyen de l'EPID (PDIP®), et son rapprochement récent avec une société éditrice de logiciels de contrôle de qualité (MOBIUS MEDICAL SYSTEMS) pourrait faire évoluer leur offre dans le domaine de la DIV.

Il est à noter que certaines solutions de DIV de transit proposent des fonctionnalités de suivi et d'analyse statistique des résultats qui offrent la possibilité de détecter des écarts sur une machine ou à l'échelle d'un service, et non plus uniquement au niveau du traitement de chaque patient.

4.2 Autres types de dispositifs

Les dispositifs décrits ci-dessous sont des solutions qui ne reposent pas sur l'utilisation de l'EPID, donc ne constituent pas des moyens de DIV de transit. Participant au contrôle de la dose délivrée au patient et parfois cités comme dispositifs offrant des fonctionnalités de DIV, ils ont été inclus, en accord avec l'ASN, dans cette étude. Des exemples de produits commerciaux sont mentionnés ici pour illustrer ce qui est proposé par les fournisseurs.

4.2.1 Analyse des fichiers log

Lors de chaque séance de traitement par radiothérapie, un enregistrement des paramètres réels d'irradiation (positions des collimateur/lames/table, rotations de bras/collimateur, unités moniteur délivrées...) a lieu automatiquement à intervalles de temps réguliers (quelques dizaines de ms). Ces informations sont contenues dans un fichier log accessible plus ou moins facilement selon le constructeur de l'accélérateur.

Des solutions logicielles (VARIAN Mobius®, QUALIFORMED LINACwatch®, STANDARD IMAGING LinacView®) ont été développées pour exploiter ces données et assurer un contrôle de la validité des plans de traitements transmis à l'accélérateur, ainsi que des performances de l'appareil – notamment du collimateur multi-lames – au cours du traitement. Ces solutions logicielles permettent également de recalculer les distributions de dose dans le patient (sur le scanner dosimétrique initial voire l'imagerie CBCT du jour) et les histogrammes dose-volume (HDV) en intégrant les données réelles de traitement et non plus la modélisation de l'accélérateur dans le TPS. Ces dispositifs, qui reposent sur

¹⁰ Distribué en France par la société Qualimedix.

¹¹ Distribué en France par la société SeeMed en France.

une collection de paramètres en amont du patient, sont parfois présentés comme des solutions de DIV ou des solutions concurrentes à la DIV de transit, comme l'illustrent la figure 3 et certains descriptifs commerciaux présentés ci-après :

FAQ Mobius® [21] :

« Les EPID n'ont pas été conçus pour recevoir les doses de chaque séance de traitement. Recevoir 25 à 100 fois plus de dose réduit leur durée de vie. Un contrôle qualité « patient » au moyen de l'EPID est également impossible dans de nombreuses circonstances en raison de la taille du champ, de la rotation du collimateur ou des problèmes de débit de dose. L'analyse des fichiers log élimine tous ces problèmes et a démontré une supériorité pour le contrôle qualité spécifique au patient. »

Descriptif LINACwatch® [22] :

« Pourquoi utiliser l'EPID pendant le traitement ?

- Coût caché très élevé (dégradation de l'EPID 20 à 50 fois plus rapide),
- Pas d'analyse en temps réel,
- Dilution des défauts de l'accélérateur LINAC dans le patient et par l'algorithme de calcul de dose : par conséquent, pas vraiment sensible aux changements du patient,
- Certaines solutions de contrôle de qualité basées sur l'EPID considèrent les résultats de la première fraction comme la référence pour les suivantes. Mais environ 70% des erreurs sont détectées lors de la 1ère fraction. »



Figure 3 : Diagramme présentant les fonctionnalités du logiciel Mobius 3D® pour assurer la protection contre les erreurs en radiothérapie (<http://mobiusmed.com/mobius3d/>).

Le troisième fournisseur cité propose une solution couplant deux dispositifs, l'un analysant les fichiers log, l'autre la mesure de la dose à l'EPID.

Descriptif LinacView® [23] (figure 4) :

« Combiner LinacView® avec Adaptivo® pour une vue complète de la dose livrée :

LinacView® analyse les fichiers log des données réelles de traitement et des performances de la machine, par patient. Adaptivo® mesure la dose de sortie reçue par le patient. Les informations sur la dose réelle, les erreurs de positionnement du patient, et les organes à risque apportent de nouvelles informations fiables sur la sécurité des patients. Ensemble, ils apportent une vision complète de la dose délivrée. »



Figure 4 : Représentation schématique de la contribution de chaque dispositif (analyse des fichiers log et mesure de transit au moyen de l'EPID) au contrôle de la dose délivrée au patient au cours du traitement

(<https://www.standardimaging.com/qa-software/linacview/>).

4.2.2 Mesure par transmission en sortie de collimateur

Les accélérateurs linéaires présentent la particularité de réunir en une même machine la technologie qui produit le faisceau de rayonnement et un dispositif (chambre moniteur) qui, à la fois, pilote et contrôle la dose délivrée. Pour pallier cette faiblesse, qui a parfois conduit à des incidents suite à une défaillance ayant altéré le fonctionnement de la chambre moniteur [24, 25], des systèmes totalement indépendants de l'accélérateur ont été développés. Il s'agit de détecteurs à transmission – de type matrice de diodes ou de chambres d'ionisation – qui se fixent au niveau de la tête de l'accélérateur et mesurent la fluence du faisceau de rayonnement en sortie du collimateur. A partir de cette mesure, certains de ces systèmes offrent la possibilité de recalculer, sur le scanner initial, les distributions de dose et HDV issus des données réelles de traitement. La totale indépendance de la mesure vis-à-vis de l'accélérateur, l'utilisation possible dans toutes les configurations de traitement et le suivi de la dose délivrée en temps réel font partie des arguments annoncés en faveur de ce type de système. Egalement présentés quelquefois comme des solutions de DIV, ces dispositifs reposent toutefois sur une mesure de dose en amont du patient.

Quatre de ces systèmes ont été identifiés : SCANDIDOS Delta4 Discover®, i-RT IQM®¹², IBA Dolphin®, PTW Octavius® III-DAVID (figure 5).

Les deux premiers ont commencé à être testés dans certains centres français, les deux autres sont implantés dans plusieurs centres européens et devraient être disponibles prochainement en France.

¹² Distribué en France par la société BEBIG.

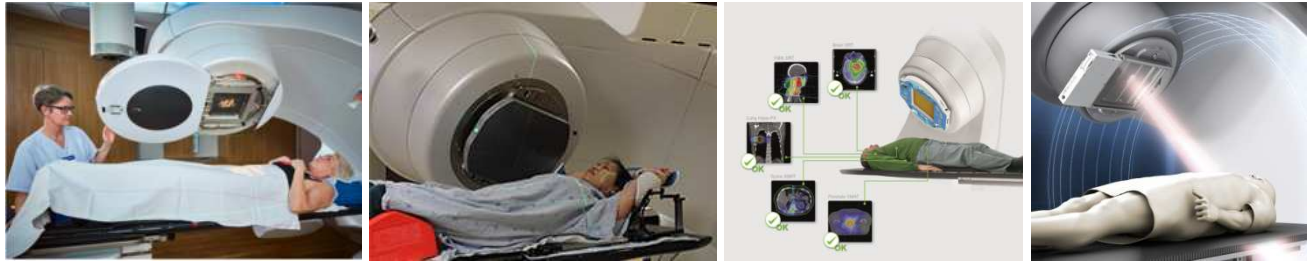


Figure 5 : Dispositifs de contrôle de la dose patient par transmission (de gauche à droite : SCANDIDOS Delta4 Discover®, i-RT IQM®, IBA Dolphin®, PTW Octavius® III-DAVID).

4.3 Mise en œuvre de la dosimétrie *in vivo* de transit en France

Ce chapitre présente l'état des lieux du déploiement de la DIV de transit en France, les difficultés rencontrées, les évolutions attendues et son intégration dans le processus plus global du contrôle de qualité « patient » dans les techniques de radiothérapie avancées, en s'appuyant sur des échanges avec des physiciens médicaux de terrain et des représentants de la SFPM.

4.3.1 Etat des lieux du déploiement de la DIV de transit

A partir des informations données par les fournisseurs, le nombre de services de radiothérapie disposant d'un équipement de DIV de transit est estimé à environ 70 début 2018, soit près de 40 % de l'effectif national, à comparer au chiffre de 13 % pour l'année 2013 publié par l'INCa.

Néanmoins, les informations collectées sur le terrain montrent que la progression de la mise en œuvre de la DIV de transit n'est pas liée à l'augmentation du nombre de centres équipés. En effet, certains centres disposent d'un système de DIV de transit, l'ont testé mais ne l'utilisent pas. D'autres l'utilisent mais seulement pour la RC3D, ou seulement sur certaines machines.

Quand elle est utilisée pour la RC3D en routine, le plus souvent, la DIV de transit remplace les diodes. Elle apporte alors un bénéfice en termes d'ergonomie au poste de traitement par la suppression de la manipulation des diodes et des inconvénients y afférant (câbles, fixation à la peau du patient, asepsie...). En termes de performance, la DIV de transit n'est généralement pas considérée comme supérieure aux diodes, les fonctionnalités 3D étant peu exploitées.

Même s'il est difficile d'extrapoler au niveau national les observations faites dans l'échantillon de centres visités au cours de cette étude, il s'avère que les services qui mettent en œuvre la DIV de transit pour l'ensemble des patients traités¹³ sont rares (1 seul sur les 12 visités ou interrogés). Ce constat contraste significativement avec l'usage répandu de l'EPID pour la réalisation des contrôles pré-traitement, rapporté par les physiciens médicaux rencontrés et la SFPM. Le passage des mesures sans patient à la mesure avec patient apparaît donc être une étape complexe à franchir.

4.3.2 Attentes des professionnels vis-à-vis de la DIV de transit

Si l'intérêt de la DIV n'est globalement pas remis en question, les attentes des professionnels en matière de DIV de transit sont hétérogènes.

¹³ Exception faite des situations de traitement pour lesquels l'EPID n'est pas techniquement utilisable : faisceaux d'électrons ou non coplanaires sur des accélérateurs classiques, machines particulières (Cf. 2.2.3).

D'une part, le souci de se conformer aux exigences réglementaires fixées par les critères de l'INCa peut être un élément moteur du déploiement de la DIV de transit pour l'ensemble des patients d'un service. Dans ce cas, sa mise en œuvre aurait plutôt tendance à être restreinte techniquement en se calquant sur les conditions d'utilisation des diodes (mesure ponctuelle en début de traitement et à chaque modification, tolérances permettant de limiter le taux de faux-positifs). Cette approche présente l'avantage de respecter scrupuleusement la réglementation et de bénéficier du gain ergonomique apportée par la DIV de transit en salle de traitement.

D'autre part, la DIV de transit peut être appréhendée par les médecins médicaux comme une opportunité pour aller vers une amélioration de la précision des traitements (radiothérapie adaptative). Dans ce cas, la précision attendue sur la mesure est supérieure aux diodes, les outils à mettre en œuvre (3D) sont plus complexes et les protocoles d'analyse doivent être élaborés en tenant compte des spécificités liées à chaque type de traitement, localisation traitée, voire à chaque patient.

Enfin, les contrôles de qualité pré-traitement sont lourdement consommateurs de temps machine et d'effectifs de physique médicale dans les services pratiquant en routine la RCMI ou la VMAT. Ces contrôles révèlent rarement des erreurs spécifiques non détectables par un autre moyen de vérification (contrôles de qualité « machine » par exemple). Les services visent donc à alléger ces contrôles et à les rationaliser. La DIV de transit pourrait permettre cette optimisation si les résultats qu'elle fournit assurent le même niveau de sécurisation des traitements, voire le dépassent.

Globalement, les professionnels expriment une attente forte en matière de DIV de transit mais se trouvent à la fois contraints fortement par un critère INCa à la fois très prescriptif mais aisément contournable, et dans un flou technique vis-à-vis des solutions disponibles et de leur applicabilité.

4.3.3 Freins à la mise en œuvre de la DIV de transit

Les freins à la mise en œuvre de la DIV de transit sont multiples, à la fois techniques et organisationnels, avec en filigrane une perception initiale de la DIV sujette à interprétation.

4.3.3.1 *Instabilité et applicabilité des solutions de DIV disponibles*

En premier lieu, la DIV de transit pâtit d'un manque de stabilité des solutions disponibles, à la fois du fait de l'attente de nouvelles versions logicielles ou de l'arrivée très récente des dispositifs sur le marché. Cela met en évidence un certain dynamisme dans ce domaine qui ne peut être interprété que positivement. Néanmoins, les centres de radiothérapie sont mis en difficulté par des solutions dont ils savent qu'elles vont évoluer, ce qui ne les incite pas à consacrer du temps à tester et déployer un produit non stabilisé ou voué assez rapidement à l'obsolescence.

Les principales évolutions attendues concernent, selon le produit considéré, de nouvelles fonctionnalités (3D, transfert des données...), des champs d'utilisation plus étendus (énergies de faisceaux par exemple), une évolution de l'ergonomie, etc.

Des éléments techniques liés à l'accélérateur et à l'EPID limitent également la mise en œuvre de la DIV de transit. A titre d'exemple, les limitations suivantes peuvent être citées :

- Taille du détecteur de l'EPID limitée pour les grands champs (VMAT),
- Réponse de l'EPID inadaptée aux faisceaux de petite taille (stéréotaxie),
- Acquisition des données inadaptée aux interruptions d'irradiation, variations de débit, de vitesse de bras...

Les machines particulières posent des difficultés spécifiques liées à l'absence d'EPID (Gamma Knife®, Cyberknife®). Dans le cas des machines Tomotherapy® et Halcyon® la possibilité d'utiliser l'EPID à des fins de mesure *in vivo* n'a pas été prévue initialement. Des solutions sont néanmoins proposées pour les machines Tomotherapy®, fournies soit par ACCURAY (Delivery Analysis®), soit par des fournisseurs externes (Dosimetry Check®) appuyées par des études menées à l'étranger [17, 18]. En France, ces deux solutions ont été testées par plusieurs centres de radiothérapie sans donner suffisamment satisfaction pour conduire à une utilisation en conditions cliniques.

4.3.3.2 *Compatibilité entre dispositifs et intégration de la DIV de transit dans le workflow de la radiothérapie*

La compatibilité des solutions avec les plateaux techniques de radiothérapie pose également problème. Outre les dispositifs liés à un fournisseur de machine, certaines solutions se heurtent à des problèmes d'accessibilité aux données de l'EPID selon la marque de l'accélérateur, mais parfois aussi selon le modèle au sein d'une même marque. Ainsi, le choix d'une solution de DIV de transit est extrêmement restreint lorsqu'un service dispose d'un plateau technique multimarques et/ou de machines de générations différentes.

Par ailleurs, la DIV de transit nécessite la manipulation et le transfert de données (images) qui ne sont pas nécessairement automatisées ou automatisables selon les fournisseurs et la composition des plateaux techniques. La compatibilité entre les solutions de DIV de transit et les accélérateurs ou ROIS dépend des marques mais aussi des versions logicielles. Certains fournisseurs ont passé des accords de compatibilité pour résoudre ce type de difficulté [26].

Le temps consacré à l'acquisition, la récupération et le transfert des données peut être extrêmement pénalisant pour les équipes, les poussant parfois à abandonner la DIV de transit quand un accélérateur ne permet pas d'accéder aisément aux données de l'EPID.

Les avis des médecins sont partagés entre la nécessité de disposer d'un système de DIV indépendant du fournisseur de l'accélérateur et l'efficacité apportée par un système intégré au ROIS par exemple, en termes de temps et d'ergonomie. Néanmoins, au cours des échanges avec la SFPM, disposer d'un système intégré validé préalablement par un dispositif indépendant a semblé faire consensus et il a été mentionné qu'une solution de DIV de transit intégrée dans un workflow simplifié est un élément favorable pour son déploiement dans les services de radiothérapie.

4.3.3.3 *Disponibilité d'évaluations scientifiques et techniques des solutions proposées*

Les médecins médicaux disposent d'un temps contraint pour tester et évaluer les dispositifs commercialisés qui, comme tout système de mesure de dose, nécessitent une appropriation et une évaluation de leurs limites et performances. Le nombre de solutions disponibles et leurs différences technologiques ne sont pas compatibles avec la réalisation de tests comparatifs exhaustifs dans un contexte d'activité clinique forte à laquelle sont soumis les services de radiothérapie français. En l'absence de résultats d'études disponibles et partagés, les services sont contraints de choisir des solutions et des stratégies de mise en œuvre de la DIV de transit, ou assimilée, sur la base d'informations scientifiques et techniques incomplètes voire inexistantes. Au regard du coût financier et humain, et de l'engagement de responsabilité, que représente la DIV dans la vérification de la dose délivrée au patient, de nombreux services sont peu enclins à s'engager dans le choix et la mise en œuvre d'une solution dont ils ne connaissent pas suffisamment les performances et les limites. La plateforme DOSEO a indiqué avoir proposé en 2015 et 2017 un projet de recherche et développement portant sur une évaluation des logiciels de DIV de transit pour sécuriser les nouveaux traitements en radiothérapie externe, mais n'a pas

obtenu les financements nécessaires à sa conduite. Si un financement était trouvé, ce projet pourrait être relancé, en actualisant les solutions de DIV de transit évaluées, pour tenir compte de l'évolution récente de l'offre dans ce domaine.

4.3.3.4 Définition des critères de tolérance et interprétation des résultats

La DIV, en général, a été conçue comme une vérification ultime de la chaîne de radiothérapie garantissant que la prise en charge du patient n'a souffert d'aucun écart depuis la prescription du traitement jusqu'à sa réalisation. Elle intègre ainsi toutes les incertitudes inhérentes à chaque étape de la radiothérapie, y compris les incertitudes liées à la DIV elle-même :

- Imagerie de planification (scanner, IRM, TEP),
- Accélérateur (étalonnage, limites mécaniques),
- Positionnement du patient (contention, mouvements chez un enfant ou un patient algique...),
- Morphologie/physiologie du patient le jour du traitement (perte/prise de poids, remplissage vessie/rectum),
- Détecteur (EPID, diode...),
- ...

Par conséquent, les critères d'acceptabilité des résultats de DIV de transit et les seuils d'intervention doivent être définis selon l'appareil et le type de traitement, la localisation de la pathologie, voire le patient. Il est difficilement envisageable d'appliquer un critère d'acceptabilité unique (par exemple un écart [dose mesurée/dose attendue] de $\pm 5\%$, $\pm 7\%$, $\pm 10\%$) pour l'ensemble des traitements sans risquer de cumuler les faux positifs ou au contraire de ne détecter aucun écart.

L'élaboration des protocoles est rendue complexe et nécessite un investissement important des équipes de physique médicale. Il n'en demeure pas moins que, même avec des protocoles solidement définis, la variabilité des résultats de DIV est inhérente à cette technique et conduit à mobiliser un important temps d'analyse des résultats par les médecins médicaux. Les résultats hors tolérance sont fréquents et exceptionnellement attribuables à une erreur avérée, d'après les professionnels rencontrés au cours de ce travail. Le cumul des incertitudes et des conditions physiologiques du patient le jour de la DIV de transit (interposition d'un gaz intestinal dans un faisceau par exemple) peut conduire à des résultats hors tolérance.

Finalement, le traitement répété des faux-positifs peut mener à élargir les tolérances au détriment de la détection de potentielles erreurs, à ne plus investiguer les écarts voire à abandonner la DIV de transit en considérant la plupart des faisceaux comme non « techniquement mesurables ».

Par ailleurs, l'inscription de la DIV dans un cadre réglementaire fort lui confère une valeur de preuve sur la qualité du traitement délivré. Ceci fait peser une lourde responsabilité sur les personnels qui la mettent en œuvre et valident le résultat.

4.3.3.5 Coût humain et financier de la DIV de transit

La DIV de transit apporte un confort d'utilisation en salle de traitement nettement supérieur aux diodes (voir §4.3.1). L'impact sur le travail des manipulateurs est donc favorable.

La contrainte engendrée par la DIV de transit est forte, le plus souvent pour les médecins médicaux. Une charge de 0,5 à 1 équivalent temps plein dédié à la DIV de transit pour un service disposant d'au moins 3 accélérateurs a été mentionnée

au cours des visites. Si les étapes d'étalonnage et de contrôle de qualité n'apparaissent pas comme pénalisantes et s'intègrent assez bien dans les programmes de contrôle qualité des services, l'analyse et la validation des résultats de DIV réalisées pour les patients sont, par contre, très consommatrices de temps et souvent soumises à des délais stricts (24 à 48h après le début du traitement de chaque patient). Dans certaines configurations, le workflow de la DIV a pu être optimisé et même simplifié par rapport aux diodes mais cela dépend considérablement de la marque et des versions des différents dispositifs (voir §4.3.3.2).

Pour l'ensemble des personnels participant à la DIV, y compris les personnels de maintenance et de contrôle de qualité, une formation spécifique est nécessaire afin d'appréhender les contraintes liées à l'usage de l'EPID non plus seulement comme imageur mais aussi comme détecteur dosimétrique.

Financièrement, la DIV de transit représente un investissement significatif allant de quelques dizaines de k€ à plus de 100 k€ selon le fournisseur et la composition du service de radiothérapie (nombre de licences). Les logiciels d'analyse de fichiers log se situent en fourchette basse (à partir de 10 k€ pour cette seule fonctionnalité) tandis que les logiciels intégrant plusieurs modalités (contrôle pré-traitement/analyse de fichiers log/DIV de transit...) et les dispositifs de mesure par transmission peuvent se situer entre 100 et 150 k€. Le poids financier constitue parfois un frein au déploiement de la DIV dans les services, quand l'achat ne peut être couplé à un investissement plus important tel qu'un accélérateur. Il est à noter que la DIV ne fait pas l'objet d'une cotation spécifique dans les établissements publics et est très peu indemnisée dans les établissements privés (33,40 € par patient), ce qui peut constituer un frein à l'investissement.

4.3.3.6 Interrogations sur le vieillissement des EPID

L'utilisation de l'EPID à des fins dosimétriques induit potentiellement une augmentation de son irradiation. En effet, pour produire une image, l'EPID ne nécessite généralement que quelques UM (soit quelques cGy par exposition), tandis que pour la réalisation de la DIV, le détecteur doit mesurer la totalité de la dose délivrée par chaque faisceau (soit des doses de plusieurs grays par séance). Si, comme le permettent certaines solutions de DIV de transit, une mesure est réalisée pour chaque séance de chaque patient afin d'assurer un suivi des écarts tout au long du traitement, la sollicitation des EPID sera très nettement accrue.

Une accélération de la dégradation des EPID d'un facteur 20 à 100 a été rapportée [21, 22]. A la lumière des entretiens menés au cours de ce travail, la question du vieillissement prématuré des EPID n'apparaît être un problème ni pour la majorité des utilisateurs rencontrés, ni pour les fournisseurs d'accélérateurs. Les utilisateurs sollicitant le plus leurs EPID n'ont, à une exception près qui a mentionné devoir changer ses panneaux EPID tous les 2 ans, pas constaté de dégradation accrue des performances de leurs dispositifs. Les fournisseurs d'accélérateurs ont pu être amenés à faire évoluer leurs EPID pour corriger des défauts préjudiciables à la DIV de transit (protection des composants électroniques soumis à l'irradiation par exemple) mais ils n'ont pas émis de réserve quant à cette utilisation, ni modifié leurs contrats de maintenance pour tenir compte de l'augmentation de l'irradiation des EPID.

5 DISCUSSION

5.1 Difficultés de mise en œuvre de la DIV de transit

La DIV de transit appliquée aux contrôles en RC3D ne présente aucune réserve majeure. Le gain apporté par cette méthode, en termes d'ergonomie, apparaît indiscutable.

Par ailleurs, l'offre commerciale de solutions de DIV de transit montre que le champ des faisceaux « techniquement mesurables » s'est étendu aux techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité. L'utilisation de l'EPID à des fins dosimétriques présente de nombreux avantages, comme le montre la place qu'il occupe dans les contrôles de qualité « machine » et pré-traitement. Néanmoins, si les fournisseurs ont développé des solutions qui, sur le plan technique et scientifique, répondent à la question de la DIV de transit en modulation d'intensité, les échanges avec les professionnels de terrain et la SFPM montrent que le passage entre l'évaluation des systèmes et la mise en œuvre systématique en routine clinique est difficile. Le manque d'aboutissement de la plupart des solutions proposées, les problèmes de compatibilité entre les systèmes, les limitations techniques des EPID et la difficulté d'interprétation des résultats obtenus rendent la DIV de transit cliniquement difficile à appliquer pour des faisceaux qui sont pourtant techniquement mesurables. **L'amélioration de l'ergonomie, de l'inter-compatibilité et de l'intégration des systèmes apparaît comme nécessaire pour permettre aux équipes de radiothérapie de profiter de cet outil de vérification au mieux de ses possibilités. Actuellement, les difficultés rencontrées par les professionnels sont trop nombreuses et diffuses pour leur permettre de s'engager dans la DIV de transit en considérant que le gain sur la qualité des traitements dépassera les contraintes techniques et organisationnelles.**

5.2 Place et apport de la DIV dans le processus de contrôle des traitements de radiothérapie

Comme cela a déjà été mentionné, la DIV dans sa conception réglementaire actuelle, repose sur des technologies et des techniques de traitement datant de plus de 20 ans. La personnalisation et la complexification des traitements ainsi que l'informatisation des systèmes ont engendré de nouveaux besoins de vérification pour lesquels des outils et méthodes ont été développés. Le contrôle de qualité des traitements ne repose donc plus uniquement sur la mesure physique et sur la vérification des performances des appareils de traitements (contrôle de qualité des appareils et mesure de la dose *in vivo*).

La place et l'intérêt de la DIV sont discutés du fait de la non spécificité de ce contrôle et parce que les erreurs qu'elle permet de détecter (positionnement, présence d'accessoires dans le faisceau, nombre d'UM...) peuvent souvent l'être par d'autres moyens (imagerie, R&V...). De plus, la problématique de l'interprétabilité des résultats de la DIV – de transit ou non – tient à la nature même de la mesure qui est réalisée en bout de chaîne de traitement. L'identification de la source d'un écart, après la réalisation d'un nombre important d'étapes et l'implication de nombreux matériels, est difficile (figure 6). Cette difficulté est accrue par l'augmentation de la complexité des traitements actuels.

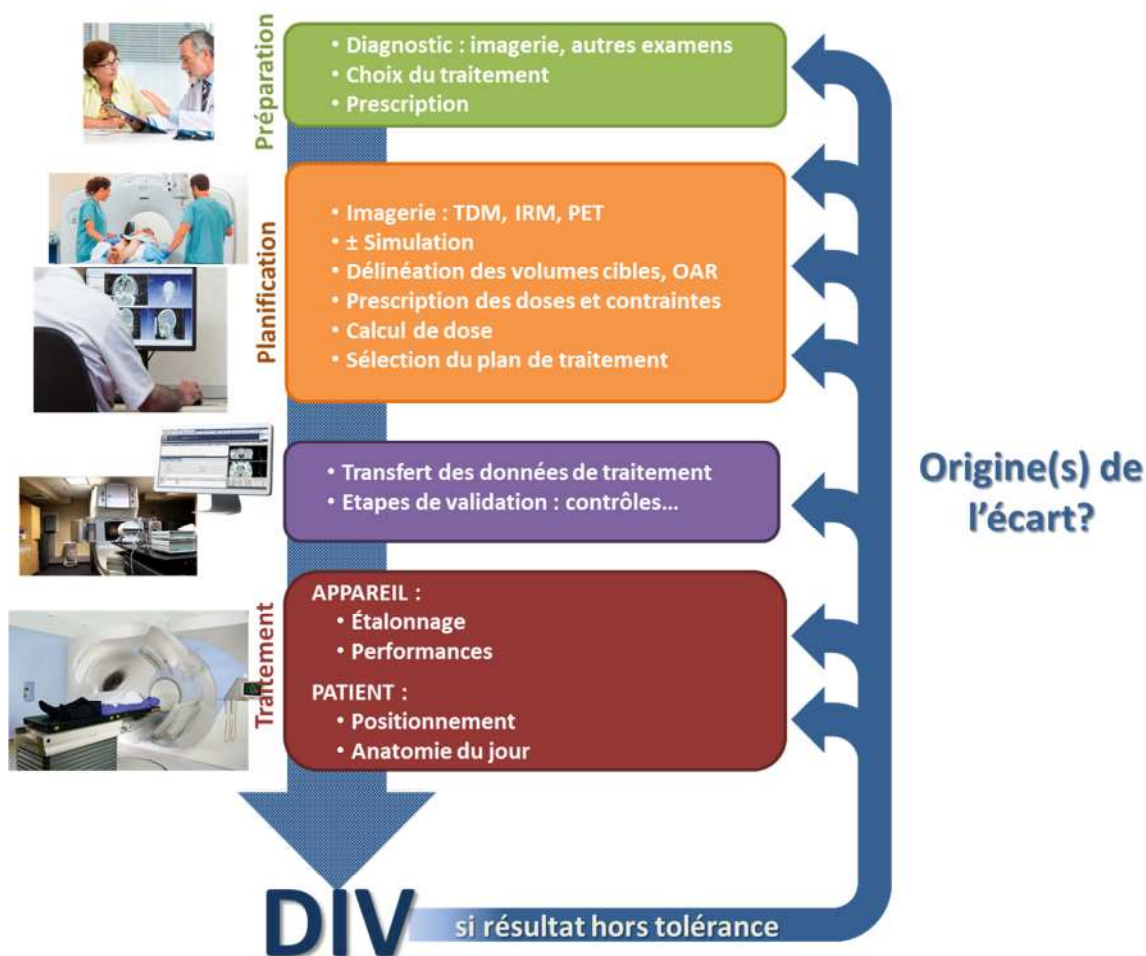


Figure 6 : Représentation simplifiée du processus de mise en œuvre du traitement de radiothérapie pour un patient et de la problématique d'interprétabilité du résultat de mesure de la dose en « bout de chaîne ».

Dans le cas des techniques de traitement complexes, de nombreux services mettent en œuvre des stratégies globales de contrôle, instaurant des vérifications lors des étapes-clé du processus d'élaboration du traitement, en s'appuyant sur des recommandations internationales [27]. Aux contrôles physiques sont venus s'ajouter, par exemple, l'évaluation de la complexité des plans de traitements (indice de modulation), le contrôle « pré-traitement », l'analyse des fichiers « log » et la maîtrise statistique des procédés (MSP) [28]. La stratégie de vérification de la dose délivrée au patient en radiothérapie externe mise en place par les services de radiothérapie s'appuie donc sur tout ou partie de ces moyens de contrôle, selon les types de traitement mis en œuvre, les appareils utilisés et les localisations tumorales traitées. Dans cette évolution, liée aux nouvelles modalités de radiothérapie, la DIV devient un élément de contrôle du traitement et perd son statut de contrôle « ultime ». Il est à noter que les fonctionnalités de suivi et d'analyse statistique des résultats, proposées par certaines solutions de DIV de transit, permettent d'accéder à des informations telles que les écarts mesurés par DIV de transit en fonction d'une machine, d'un type de traitement, voire à l'échelle de l'ensemble du service. Ceci rend potentiellement possible la détection d'une dérive globale attribuable à un accélérateur, au TPS ou à un détecteur par exemple, reposant sur l'exploitation statistique d'un grand nombre de données et non sur des mesures isolées pour chaque patient.

La figure 7 présente une vue globale des contrôles réglementaires et les principaux contrôles pouvant être mis en œuvre lors du processus de traitement en radiothérapie, notamment avec modulation d'intensité.

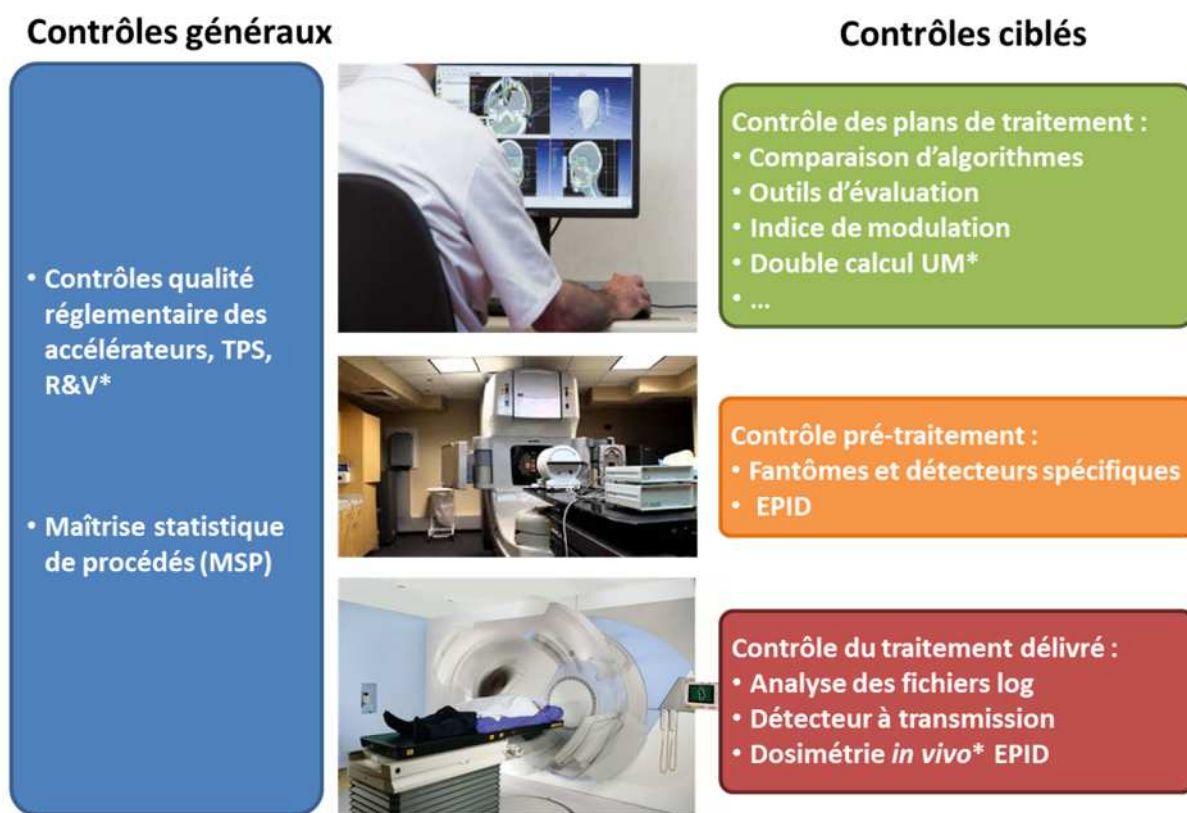


Figure 7 : Contrôles intervenant dans la vérification des traitements de radiothérapie externe avec modulation d'intensité. (*) : Contrôles rendus obligatoires par les décisions ANSM de 2007 et les critères d'agrément INCa de 2008.

5.3 Cadre réglementaire de la dosimétrie *in vivo*

L'obligation réglementaire de mettre en œuvre la DIV dans les services de radiothérapie, telle qu'elle existe actuellement, apparaît comme partiellement adaptée aux pratiques. L'évolution attendue des modalités de traitement des patients va inéluctablement accroître cette inadéquation. Des travaux de révision des critères d'agrément de l'INCa sont en cours. Il serait souhaitable que cette mise à jour prenne en compte les évolutions des techniques de traitement afin de rendre obligatoire non plus un type de contrôle particulier (DIV, mais également double calcul des unités moniteur) mais une organisation et une stratégie globale de vérification des traitements de radiothérapie. La réglementation, en devenant moins prescriptive techniquement, pourrait définir des axes de contrôle minimaux (contrôle « machine », « patient », *in vivo*...) en laissant aux professionnels la possibilité de choisir et de définir de façon argumentée les modalités de vérification les plus adaptées aux machines dont ils disposent, aux techniques qu'ils mettent en œuvre et aux patients qu'ils traitent. Idéalement, les professionnels pourraient s'appuyer sur les guides et recommandations mis à disposition par leurs sociétés savantes.

6 CONCLUSIONS

Etat des lieux des solutions proposées et mise en œuvre de la DIV de transit

La dosimétrie *in vivo* de transit repose sur l'utilisation de l'EPID comme détecteur. Cette méthode de vérification de la dose délivrée au patient, qui est en développement depuis près de 20 ans, présente de nombreux avantages dont celui de s'appuyer sur un dispositif – l'EPID – présent sur plus de 90 % des accélérateurs linéaires français.

Si la DIV de transit constitue une solution reconnue pour la vérification de la dose délivrée au patient en radiothérapie externe, sa mise en œuvre dans le cas de configurations d'irradiation complexes (modulation d'intensité, arcthérapie, stéréotaxie) reste limitée. Aucun des centres visités n'a pu déployer en routine la DIV de transit et les possibilités d'analyse affichées par les fournisseurs pour l'ensemble de ses machines et de ses patients. Son applicabilité pour les techniques de traitement conventionnelles est cependant constatée et présente des avantages notables en matière d'ergonomie et d'outils d'analyse des mesures.

A l'heure actuelle, cinq solutions de DIV de transit sont commercialisées et leurs fonctionnalités sont toujours en cours d'évolution, notamment du point de vue de l'applicabilité à certaines techniques de traitement, de l'analyse des données mesurées et de la compatibilité avec les autres systèmes de la chaîne de traitement de radiothérapie.

Des solutions de contrôle intéressantes, sans usage de l'EPID, mais aux performances présentées comme complémentaires voire alternatives à la DIV de transit, sont apparues récemment sur le marché. Il s'agit de détecteurs additionnels permettant des mesures par transmission et de logiciels d'analyse des fichiers de journalisation (fichiers « log »).

Limites techniques et organisationnelles de la DIV de transit

Pour les configurations d'irradiation complexes, la DIV de transit apparaît être difficile à mettre en œuvre en routine pour de multiples raisons. Les principaux écueils rapportés par les services de radiothérapie au cours de cette étude sont à la fois d'ordre technique et organisationnel :

- instabilité des solutions techniques proposées,
- manque de données scientifiques sur les performances des systèmes de DIV de transit,
- manque de compatibilité entre les machines de radiothérapie et les systèmes de DIV de transit,
- complexité de définition des critères d'acceptabilité des résultats et difficultés d'interprétation des résultats de mesure,
- existence d'autres contrôles plus appropriés que la DIV de transit et réalisés au cours de l'élaboration et de la délivrance du traitement,
- poids des ressources humaines et financières à engager au regard de la plus-value apportée par la DIV de transit.

Il est à noter que certains appareils de radiothérapie de conception particulière ne disposent pas d'EPID ou comportent un EPID non destiné à des mesures sur patient, ce qui exclut *de facto* la possibilité de réaliser de la DIV de transit sur ces machines.

Points de vigilance concernant la DIV de transit

Si la DIV de transit répond à une attente claire de la part des équipes de radiothérapie, son rôle dans le contrôle de la dose délivrée au patient reste néanmoins à définir. Elle ne peut pas être considérée comme un contrôle ultime du bon déroulement de la préparation et de la délivrance du traitement, contrairement à ce qu'a été la DIV par mesure ponctuelle dans les techniques conventionnelles. **La DIV de transit doit s'intégrer dans un processus global de vérification du traitement de radiothérapie et doit jouer un rôle plus ou moins important en fonction du type d'appareil, de la technique de traitement, voire du patient. Elle constitue l'étape ultime de contrôle dans certains cas, alors qu'elle n'est pas utilisée dans d'autres situations pour des raisons techniques ou de non-pertinence du résultat rendu.** Ainsi, les contrôles réalisés en amont du traitement (évaluation des plans de traitement, contrôles « pré-traitement ») et les nouveaux dispositifs de contrôle (fichiers log, détecteurs à transmission...) doivent être inclus dans ce processus global de vérification, et formalisés.

Il apparaît donc indispensable de prendre en compte l'ensemble de ces éléments dans la future révision des critères d'agrément de l'INCa pour la pratique de la radiothérapie externe. **Il s'agirait alors d'engager les équipes à mettre en œuvre les contrôles appropriés à chaque situation technique et clinique et non à appliquer des contrôles systématiques qui ne sont pas pertinents dans de nombreux cas.**

Points complémentaires

Les échanges avec les professionnels de radiothérapie et de physique médicale, ainsi que les fournisseurs de solutions de DIV de transit, ont montré que la perception de l'intérêt de l'EPID a significativement évolué au cours des dernières années. Si ses fonctionnalités d'imagerie sont supplantées par des systèmes plus performants présents sur un nombre croissant d'appareils de radiothérapie, l'EPID reste un dispositif primordial de la chaîne de radiothérapie pour les possibilités qu'il offre en matière de mesure de dose, en particulier en présence du patient.

Enfin, pour favoriser le déploiement de la DIV dans les techniques complexes au niveau national, la conduite d'études scientifiques évaluant les performances des systèmes disponibles en DIV de transit et contrôles connexes devrait être encouragée et bénéficierait à l'ensemble de la communauté de radiothérapie et de physique médicale française.

7 LISTE DES REFERENCES

- [1] Critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe. INCa, 2008.
- [2] Observatoire national de la radiothérapie - Rapport d'enquête : situation fin 2012 et évolution depuis 2007. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, mai 2014.
- [3] ESTRO Booklet 1: Methods for in vivo Dosimetry in external Radiotherapy. J. Van Dam and G. Marinello. First edition: 1994, Second edition: 2006.
- [4] ESTRO Booklet 5: Practical Guidelines for the Implementation of in vivo dosimetry with diodes in external radiotherapy with photon beams (entrance dose). Dominique P. HUYSKENS , Ria BOGAERTS , Jan VERSTRAETE , Marika LÖÖF , Hakan NYSTRÖM , Nuria JORNET , Montserrat RIBAS , David I. TWAITES , Claudio FIORINO , Sara BROGGI. 2001.
- [5] Guide pour la mise en œuvre en radiothérapie externe de l'assurance de qualité par mesures in vivo par dosimètres thermo-luminescents et semi-conducteurs. Rapport SFPM n° 18-2000.
- [6] Guide pour la pratique quotidienne de la Dosimétrie in Vivo en radiothérapie externe. INCa, SFPM, ASN. Octobre 2008.
- [7] Lessons from recent accidents in radiation therapy in France. S. Derreumaux*, C. Etard, C. Huet, F. Trompier, I. Clairand, J.-F. Bottollier-Depois, B. Aubert and P. Gourmelon. Radiation Protection Dosimetry (2008), Vol. 131, No. 1, pp. 130-135.
- [8] Observatoire national de la radiothérapie - Situation fin 2013 et évolution depuis 2009, état des lieux et des connaissances, INCa, mai 2015.
- [9] État des lieux des dispositifs et des pratiques de radiothérapie guidée par l'image en France en 2015. G. Delpon, S. Chiavassa, S. Supiot, C. Boutry, J. Darréon, J. Desrousseaux, F. Lafay, A. Leysalle, R. de Crevoisier. Cancer/Radiothérapie 19(2015)501-507.
- [10] Avis de la SFPM portant sur la dosimétrie in vivo dite « de transit » en radiothérapie externe. 23 décembre 2014.
- [11] A quantification of the effectiveness of EPID dosimetry and software-based plan verification systems in detecting incidents in radiotherapy. Bojchko C, Phillips M, Kalet A, Ford E.C., Department of Radiation Oncology, University of Washington, Med Phys 42(9), Sept 2015.
- [12] A simple model for transit dosimetry based on a water equivalent EPID. S. Deshpande et al. Med. Phys. 45 (3), March 2018.
- [13] Quantifying the performance of in vivo portal dosimetry in detecting four types of treatment parameter variations. C. Bojchko and E. C. Ford. Med. Phys. 42 (12), December 2015.
- [14] EPID based in vivo dosimetry system: clinical experience and results. Celi S, Costa E, Wessels C, Mazal A, Fourquet A, Francois P. J Appl Clin Med Phys. 2016 May 8;17(3):262-276. doi: 10.1120/jacmp.v17i3.6070.
- [15] Overview of 3-year experience with large-scale electronic portal imaging device-based 3-dimensional transit dosimetry. Ben J. Mijneer, Patrick González, Igor Olaciregui-Ruiz, Roel A. Rozendaal, Marcel van Herk, Anton Mans. Practical Radiation Oncology (2015) 5, e679-e687.

- [16] In vivo dosimetry in UK external beam radiotherapy: current and future usage. MacDougall ND, Graveling M, Hansen VN, Brownsword K, Morgan A. Br J Radiol 2017; 90: 20160915.
- [17] Transit QA: A new method for transit dosimetry of Tomotherapy patients. Olivier Pisaturo, Frederic Mieville, Pierre-Alain Tercier, and Abdelkarim Said Allal. Med. Phys. 45 (1), January 2018.
- [18] Pre-treatment and in-vivo dosimetry of Helical Tomotherapy treatment plans using the Dosimetry Check system. E. Mezzenga, E. Cagni, A. Botti, M. Orlandi and M. Iori. Journal of Instrumentation, Volume 9, April 2014. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/9/04/C04039>
- [19] ESTRO Booklet 9: Guidelines for the verification of IMRT. Markus Alber *et al.* 2008.
- [20] Décision du 27 juillet 2007 fixant les modalités du contrôle de qualité interne des installations de radiothérapie externe NOR : SJS0721862S, Décision du 27 juillet 2007 modifiant la décision du 2 mars 2004 fixant les modalités du contrôle de qualité externe des installations de radiothérapie externe NOR: SJS0721861S, Décision du 27 juillet 2007 fixant les modalités du contrôle de qualité externe des installations de radiothérapie externe NOR: SJS0721863S. Journal officiel de la république française.
- [21] <http://mobiusmed.com/mobius3d/> (accès le 19/04/2018).
- [22] <https://www.qualiformed.com/linacwatch> (accès le 19/04/2018).
- [23] <https://www.standardimaging.com/qa-software/linacview/> (accès le 19/04/2018).
- [24] Lettre circulaire ASN CODEP-DIS-2015-n°09552. Recommandations afin de prévenir la survenue d'événements de radioprotection liés à des asymétries de faisceaux en radiothérapie externe et d'améliorer leur détection. 7 mai 2015.
- [25] Fiche « retour d'expérience » ASN n°4, Asymétrie de faisceaux liée à une dégradation prématurée de la cible. Décembre 2017.
- [26] DOSIsoft is now member of Elekta's Third Party Vendor Interoperability Program (VIP) <https://www.dosisoft.com/2018/04/19/dosisoft-now-member-elektas-third-party-vendor-interoperability-program-vip/> April 19, 2018.
- [27] Dosimetry tools and techniques for IMRT. Low, D. A., Moran, J. M., Dempsey, J. F., Dong, L. and Oldham, M. (2011), Med. Phys., 38: 1313-1338. doi:10.1118/1.3514120.
- [28] Setting up statistical process control for VMAT portal dosimetry pre-treatment measurements. Christophe Legrand, Stéphane Dufreneix, Ilyas Bertul, William Girod, Damien Autret, Jérôme Mesgouez, and Teodor Tîpica. Physica Medica 44:20 · December 2017. DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.10.066.

ANNEXE 1 ENTRETIENS ET VISITES SUR SITE

1.1 Solutions de DIV de transit (et assimilées) recensées et sociétés rencontrées ou consultées

- EpiGray (Dosisoft)
- Dosimetry check (Lifeline Software/Math Resolutions/Qualimedis)
- Adaptivo (Standard Imaging)
- Dosecheck (Sun Nuclear/SeeMed)
- PerFraction (Sun Nuclear/SeeMed)
- IViewDose (Elekta)
- Delta4 Discover (Scandidos)
- Linac Watch (Qualiformed)
- IQM (i-RT)
- Dolphin (IBA)
- Mobius (Varian)

1.2 Centres de radiothérapie visités :

- Centre de radiothérapie (Thiais)
- Clinique Pasteur (Toulouse)
- Institut Universitaire de cancérologie de Toulouse
- Institut Sainte-Catherine (Avignon)
- Centre Eugène Marquis (Rennes)
- Centre Georges-François Leclerc (Dijon)
- Institut Curie (Paris)
- Clinique Tivoli (Bordeaux)

1.3 Contacts téléphoniques :

- Institut Bergonié (Bordeaux)
- Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin (Angers)
- Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand)
- Institut de Cancérologie de Lorraine (Nancy)

REMERCIEMENTS

L'IRSN tient à remercier l'ensemble des personnes, physiciens médicaux et personnels des services de radiothérapie, distributeurs et fournisseurs de dispositifs, ayant accepté de partager leurs savoirs et expériences au cours d'échanges et de rencontres particulièrement enrichissants :

Ivaldo FERREIRA, Anne-Sophie SALGADO, Centre de radiothérapie de Thiais

Jocelyne MAZURIER, Jeremy CAMILLERI, Fouad YOUNAN, Clinique Pasteur de Toulouse

Laure PARENT, Grégory HANGARD, Institut Universitaire de cancérologie de Toulouse

Robin GARCIA, Maria-Elena ALAYRACH, Institut Sainte-Catherine d'Avignon

Caroline LAFOND, Jeanne BOUVIER, Centre Eugène Marquis de Rennes

Mathieu GONOD, Centre Georges-François Leclerc de Dijon

Jean-Luc DUMAS, Emilie COSTA, Sandra LOSA, Institut Curie Paris

Romain CASTANET, Jean-Pierre TAUPIAC, Caroline MESSINA, Clinique Tivoli Bordeaux

Audrey CUGNY, Antoine MIKAEL, Institut Bergonié Bordeaux

Christophe LEGRAND, Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin Angers

Lucie BERGER, Centre Jean Perrin Clermont-Ferrand

Vincent MARCHESI, Institut de Cancérologie de Lorraine Nancy

Thomas LACORNERIE, Centre Oscar Lambret Lille

Albert LISBONA, Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau Nantes

Pauline DUPUIS, Centre Léon Bérard de Lyon

Bénédicte POUMAREDE, CEA/DOSEO

Jerome LAFON, François HUSSON, Dosisoft

Joshua ANAH, Samar HODEIB, Qualimedis

Eric GUILLET, Florent WARIN, Jeff KAPATOES, SeeMed/Sun Nuclear

Jeanne MARET, Nazli DEMIRAG, Elekta

Anne-Laurence MEYER, Denis BREUGNOT, Scandidos

Stéphane BEAUMONT, Qualiformed

Jürgen OELLIG, i-RT

Sybelle DELOULE, IBA

Philippe BEDU, Varian