



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Traitement du Signal et Télécommunications

École doctorale Matisse

présentée par

Guillaume CAZOULAT

préparée à l'unité de recherche LTSI – INSERM U1099
Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image
ISTIC UFR Informatique et Électronique

**Radiothérapie
guidée par l'image
du cancer de la
prostate : vers
l'intégration des
déformations
anatomiques**

**Thèse soutenue à Rennes
le 17 décembre 2013**

devant le jury composé de :

David SARRUT

CR1 CNRS, Centre Léon Bérard, Lyon / *Rapporteur*

Laurent SARRY

PU, Université d'Auvergne Clermont 1 / *Rapporteur*

David GIBON

PDG société AQUILAB / *Examineur*

Renaud DE CREVOISIER

PU/PH, Université de Rennes 1 / *Examineur*

Pascal HAIGRON

PU, Université de Rennes 1 / *Directeur de thèse*

Antoine SIMON

MCU, Université de Rennes 1 / *Co-directeur de thèse*

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble du jury de ma thèse. Merci à David Sarrut pour avoir accepté de rapporter sur ma thèse ainsi que de présider le jury. Merci à Laurent Sarry, également rapporteur de ma thèse. Leurs remarques et leurs conseils ont été d'un grand apport à la finalisation de ce manuscrit. Je remercie aussi David Gibon d'avoir accepté d'examiner ma thèse et pour son regard de spécialiste du monde de la radiothérapie.

Un grand merci à Antoine Simon, codirecteur de ma thèse pour son encadrement, sa sympathie, son dynamisme et ses conseils précieux à ma formation.

Merci à Pascal Haigron, directeur de ma thèse, qui grâce à sa grande expérience dans le domaine et à ses analyses pertinentes a su guider mes travaux dans la bonne direction.

Merci à Renaud de Crevoisier, examinateur de ma thèse et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler. Son investissement personnel et sa disponibilité pour nous expliquer les problématiques et les enjeux de la radiothérapie guidée par l'image ont rendu, à mes yeux, ces travaux de thèse passionnants.

Je remercie également Oscar Acosta pour ses conseils et les discussions enrichissantes. Merci aux membres du LTSI pour m'avoir accueilli chaleureusement et, en particulier, merci à Lotfi Senadji, directeur du laboratoire, qui m'a permis de travailler dans les meilleures conditions.

Je souhaite également remercier Marcel van Herk et Marnix Witte qui m'ont accueilli et supervisé pendant sept mois dans leur laboratoire au Netherland Cancer Institute (NKI) à Amsterdam. Cette expérience a pour moi été extrêmement enrichissante sur le plan scientifique. Je remercie également l'ensemble des chercheurs et des personnels que j'ai eu la chance de côtoyer au NKI pour leur sympathie.

Merci aux doctorants et autres qui ont été mes collègues durant ces années de thèse. Je pense en particulier à ceux avec qui j'ai partagé de nombreuses sorties extra-professionnelles : François, Simon, Carole, Marie-Paule, Mathieu, Julie, David, Juan David, Gaël, Richard, Caroline, etc. Je souhaite bonne chance et réussite aux sympathiques doctorants récemment arrivés dans l'équipe radiothérapie du LTSI : Auréline, Mohamed, Frédéric, et Geoffrey.

Enfin, je remercie infiniment mes parents ainsi que Nicolas et Cloé pour m'avoir soutenu durant mon cursus universitaire. Je remercie et je pense à mon grand frère Erwan, parti beaucoup trop tôt, qui a su me transmettre, entre autres choses, son intérêt pour les sciences.

Table des matières

Glossary	3
Acronymes	5
Introduction	7
1 Le cancer de la prostate, du diagnostic à la radiothérapie	13
Introduction	13
1.1 Physiologie	13
1.2 Le cancer de la prostate	14
1.2.1 Incidence	14
1.2.2 Détection et diagnostic	15
1.2.3 Options thérapeutiques	16
1.2.3.1 La surveillance active	17
1.2.3.2 L'hormonothérapie	17
1.2.3.3 La chirurgie	18
1.2.3.4 La radiothérapie	18
1.2.3.5 Les solutions alternatives	18
1.3 La radiothérapie externe	19
1.3.1 Principe	19
1.3.1.1 Techniques d'irradiation	20
1.3.1.2 Le guidage par l'image	21
1.3.2 Traitement de la prostate - Pratiques actuelles	25
1.3.3 Problématiques liées aux variations anatomiques	27
1.3.3.1 Définition du volume cible (marges)	28
1.3.3.2 Monitoring de la dose déposée	29
1.3.3.3 Évaluation des distributions de dose	29
Conclusion - Organisation de la thèse	30
Bibliographie	32
2 Optimisation des marges : une approche basée population	37
Introduction - Problématique des incertitudes géométriques	37
2.1 État de l'art	38
2.1.1 Définition des incertitudes géométriques	38
2.1.1.1 Variabilité de délinéation	38
2.1.1.2 Variations anatomiques	40

2.1.2	Réduction et compensation des incertitudes	42
2.1.2.1	Modèles de marges	42
2.1.2.2	Protocoles de repositionnement	44
2.2	Quantification des incertitudes géométriques	45
2.2.1	Simulation des modes de repositionnement par recalage rigide	46
2.2.1.1	Extraction des structures d'intérêt	46
2.2.1.2	Recalage des structures homologues	48
2.2.2	Quantification des incertitudes par matrices de probabilité de présence	49
2.2.3	Résultats	50
2.2.3.1	Quantification des déplacements	50
2.2.3.2	Matrices de probabilité de présence	51
2.3	Optimisation des marges	54
2.3.1	Méthode proposée	55
2.3.1.1	Constitution des jeux de données	56
2.3.1.2	Génération du PTV	57
2.3.1.3	Critère de couverture du CTV par le PTV	57
2.3.1.4	Algorithme global	58
2.3.1.5	Détermination des marges pour une population	58
2.3.2	Résultats	59
	Conclusion	63
	Bibliographie	64
3	Monitoring de dose : une approche basée individu	71
	Introduction - Problématique des déformations d'organes	71
3.1	État de l'art	72
3.1.1	Monitoring de dose en IGRT de la prostate	72
3.1.2	Évaluation de la précision du monitoring de dose	76
3.1.2.1	Méthodes basées observations (repères anatomiques)	76
3.1.2.2	Fantômes physiques déformables	76
3.1.2.3	Fantômes numériques déformables	77
3.1.3	Recalage déformable	77
3.1.3.1	Les mesures de similarité	77
3.1.3.2	Les modèles de déformation	79
3.1.3.3	L'optimisation	81
3.2	Monitoring de dose en radiothérapie prostatique	83
3.2.1	Approche proposée	83
3.2.2	Recalage déformable	85
3.2.2.1	Recalage déformable non-paramétrique par maximisation de l'information mutuelle (<i>NonRigid Registration</i> (NRR))	85
3.2.2.2	Recalage contraint par points anatomiques (<i>Landmark Constrained NonRigid Registration</i> (LCNRR))	87

3.2.2.3	Recalage basé délimitations (<i>Delineation-Based NonRigid Registration</i> (DBNRR))	89
3.2.3	Construction d'un fantôme numérique pour l'évaluation du cumul	90
3.2.3.1	Modèle biomécanique	90
3.2.3.2	Génération des images synthétiques	92
3.2.3.3	Génération des distributions de dose	94
3.3	Résultats	95
3.3.1	Sélection des paramètres	95
3.3.2	Évaluation géométrique du recalage	100
3.3.3	Évaluation dosimétrique du cumul de dose	101
	Conclusion	108
	Bibliographie	110
4	Etude des relations distribution de dose / récidence	119
	Introduction	119
4.1	Présentation de la base de données du <i>Dutch Trial 68 Gy vs 78 Gy</i>	120
4.2	Présentation des travaux précédents	121
4.3	Mapping des distributions de dose par recalage inter-patients	124
4.3.1	Choix de l'algorithme de recalage	124
4.3.2	Pré-traitement des images	125
4.3.3	Sélection du patient modèle	126
4.3.4	Mapping des distributions de dose	129
4.4	Analyse statistique voxel par voxel des distributions de dose	129
4.4.1	Tests de comparaison	129
4.4.2	Résultats et interprétations	130
	Conclusion	136
	Bibliographie	137
	Conclusion et perspectives	139
	A L'Iterative Closest Point (ICP)	143
	B Instructions de placement des points de contraintes anatomiques	147
B.1	Points de correspondances sur la vessie	147
B.2	Points de correspondances sur le rectum	148
	Liste des publications	151

Acronymes

CBCT *Cone Beam computed tomography* - Tomographie à géométrie conique 23–25, 29, 45, 63, 71, 74, 75, 83–85, 87, 89, 92–95, 100, 108, 109, 140, 147–149

CTV *Clinical Target Volume* - Volume cible clinique 28, 29, 37, 42–44, 55, 57–63

DBNRR *Delineation-Based NonRigid Registration* - Recalage non-rigide basé délinéation 3, 89, 97–100, 102–105, 107, 109

DGRT *Dose Guided Radiotherapy* - Radiothérapie guidée par la dose 71, 74

DRR *Digitally Reconstructed Radiograph* - Radiographie reconstruite numériquement 22, 45

EUD *Equivalent Uniform Dose* - Dose uniforme équivalente 30

FFF *Free-From-Failure* - Absence de récurrence 120, 121

GETUG Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales 25, 27, 28, 42, 51

GTV *Gross Tumor Volume* - Volume tumoral macroscopique 28

HDV Histogramme dose-volume - *DVH (Dose-Volume Histogram)* 10, 29, 30, 94, 102, 104–106, 109

HIFU *High Intensity Focused Ultrasound* - Ultrasons focalisés à haute intensité 16, 18

ICP *Iterative Closest Point* - Point le plus proche itéré 49

ICRU *International Commission on Radiation Units* - Commission internationale des unités et mesures radiologiques 28, 42

IGRT *Image Guided Radiation Therapy* - Radiothérapie guidée par l'image 2, 23, 28–30, 54, 63, 71–73, 83, 85, 105, 106, 141

IRM Imagerie par résonance magnétique 15, 16, 72, 73, 81

LCNRR *Landmark Constrained NonRigid Registration* - Recalage non-rigide contraint par points anatomiques 3, 87, 97, 98, 100, 102, 104, 105, 107–109

NRR *NonRigid Registration* - Recalage non-rigide 2, 85, 95–100, 102, 104, 105, 107, 108

- NTCP** *Normal Tissue Complication Probability* - Probabilité de toxicité 30, 104, 105, 108, 109
- OAR** Organe à risque 20, 23, 27
- PSA** *Prostate-Specific Antigen* - Antigène spécifique à la prostate 13, 15–17, 122, 130, 134
- PTV** *Planning Target Volume* - Volume cible prévisionnel 25, 27, 28, 37, 42, 43, 55, 57–63, 129, 132
- RBF** *Radial Basis Function* - Fonction de base radiale 88, 89
- RCMI** Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité 20, 21, 23, 25, 27, 73, 94
- TCP** *Tumor Control Probability* - Probabilité de contrôle de la tumeur 30
- TDM** Imagerie tomодensitométrique 16, 20, 22, 27–30, 37–39, 44–50, 55, 56, 58, 63, 71–75, 81, 83–89, 92–95, 98, 105, 108, 119, 121, 124, 125, 128, 129, 131, 135, 136, 140, 147
- TPS** *Treatment Planning System* - Station de planification de traitement 20, 58, 72, 93

Introduction

Le cancer, représentant la première cause de mortalité en France, est un problème majeur de santé publique, notamment en raison du vieillissement de la population. En 2006, 149 000 décès par cancer ont été observés dans France, 88 500 dans la population masculine et 60 500 dans la population féminine. En 2005, le nombre de nouveaux diagnostics de cancer est estimé à 319 000, 183 000 chez les hommes et 136 000 chez les femmes. Le taux d'incidence normalisé selon l'âge a augmenté de 38 % entre 1980 et 2005, en considérant les changements démographiques. Cette évolution est la conséquence de l'augmentation de l'incidence des cancers de prostate chez les hommes et de celle des cancers du sein et du poumon, chez les femmes [Guerin *et al.*, 2009].

Parmi les 300 000 patients atteints de cancer en France chaque année, plus de 200 000 reçoivent une radiothérapie, associée ou non à une chirurgie et/ou à une chimiothérapie. La radiothérapie correspond à l'usage médical de rayonnements ionisants pour détruire les cellules malignes. Des faisceaux de photons sont générés par des accélérateurs linéaires et ciblent la tumeur, tout en évitant au maximum les structures saines. L'objectif de la radiothérapie impose donc un compromis entre la délivrance d'une dose maximale dans le cancer (pour augmenter le contrôle local et la curabilité) et d'une dose minimale dans les organes sains (pour limiter la toxicité). La stratégie de traitement dépend du stade du cancer. Pour les tumeurs à un stade précoce, on cherche à diminuer la toxicité en limitant le volume d'irradiation et la dose totale de radiothérapie. Pour les tumeurs à un stade avancé, on cherche à augmenter le contrôle local en augmentant la dose, en réduisant la durée du traitement ou en combinant les rayonnements avec un traitement médicamenteux.

La radiothérapie est une technique de traitement complexe nécessitant une grande précision à la fois dans la définition de la cible tumorale et dans la délivrance de la distribution de la dose. Les récentes améliorations technologiques, avec notamment les progrès informatiques et ceux de l'imagerie, ont permis d'augmenter le rapport thérapeutique (dose dans la cible / dose dans les organes à risque de toxicité). La planification des traitements exploite désormais la capacité à délimiter en trois dimensions les tumeurs et les structures saines grâce aux imageries tomographique et IRM et aux logiciels de planification. La radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (*3DCRT*), suivant laquelle le profil de chaque faisceau de rayonnement est optimisé pour s'adapter au profil de la cible, utilise un collimateur multilames (*MLC*) et un nombre variable de faisceaux. La radiothérapie avec modulation d'intensité (*IMRT*) est aussi une avancée importante pour la délivrance d'un rayonnement de haute précision. Elle améliore la capacité à

conformer le volume de traitement à des formes tumorales concaves. La balistique de traitement est quant à elle déterminée au moyen d'algorithmes permettant de simuler et d'optimiser le traitement dans une approche de planification inverse (*Treatment Inverse Planning*). La balistique d'irradiation est déterminée suivant la forme tridimensionnelle de la tumeur. L'objectif est d'obtenir une dose de rayonnement élevée dans le volume tumoral mais aussi limitée que possible dans les organes sains environnants.

Le cancer de la prostate est le premier cancer chez les hommes (1/8), ce qui représente environ 72 000 nouveaux cas par an en France, notamment de par le dépistage par dosage du PSA sanguin [Plantade *et al.*, 2007]. Tous les cancers localisés de la prostate peuvent être traités par radiothérapie. Les cancers précoces peuvent aussi être traités par prostatectomie radicale, avec la même efficacité, mais avec plus d'effets secondaires sur les fonctions urinaire et sexuelle. En cas de radiothérapie conformationnelle 3D, le volume cible englobe la prostate et les vésicules séminales. Les organes à risque correspondent principalement au rectum et à la vessie. L'IMRT est de plus en plus utilisée pour la radiothérapie du cancer de prostate pour minimiser la dose aux organes à risque grâce à des distributions de doses qui peuvent être concaves (principalement autour du rectum et de la vessie) et pour améliorer le contrôle tumoral grâce à une augmentation de la dose prescrite (jusqu'à 80 Gy dans la prostate) sans augmentation de la toxicité [Zelevsky *et al.*, 1998, Zelevsky *et al.*, 2006]. En effet, plusieurs études randomisées [Lebesque *et al.*, 1995, Pollack *et al.*, 2000, Pollack *et al.*, 2002, Peeters *et al.*, 2005, Peeters *et al.*, 2006, Zietman *et al.*, 2005] ont montré une relation dose-effet dans la radiothérapie du cancer de prostate.

Bien que la radiothérapie conformationnelle et la radiothérapie par modulation d'intensité permettent d'obtenir des distributions de dose très conformationnelles lors de la planification, l'efficacité clinique de ces techniques peut être très limitée par les variations anatomiques en cours de traitement. En effet, lors d'un traitement par radiothérapie classique, la distribution de dose est entièrement déterminée à partir d'une unique tomодensitométrie (TDM) du patient, lors de la phase de planification, tandis que la position de la prostate n'est pas toujours vérifiée durant le traitement qui est fractionné en une quarantaine de séances pendant huit semaines. Plusieurs études ont cependant montré que la prostate peut se déplacer de jusqu'à 2 cm à l'intérieur du pelvis [de Crevoisier *et al.*, 2007, Kuban *et al.*, 2005, Alasti *et al.*, 2001], exposant la prostate à un risque de sous-dosage et donc le patient à un risque accru de récurrence. De la même manière, la vessie et le rectum peuvent présenter des déformations très importantes (en termes de modifications de volume et de forme), exposant ces organes à risque à un sur-dosage et donc à un risque accru de toxicité [Heemsbergen *et al.*, 2007, de Crevoisier *et al.*, 2005].

Le besoin de repositionner la tumeur au début de chaque séance de traitement a abouti dans les dernières années au développement de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT). L'objectif de l'IGRT est d'imager le patient en début ou au cours de la séance d'irradiation, de façon à compenser les variations anatomiques intra- et/ou interfraction(s) pour améliorer la précision du traitement. L'IGRT devrait ainsi permettre de transformer en bénéfice clinique réel les avancées technologiques récentes en matière de ciblage grâce aux imageries 3D morphologiques et fonctionnelles et en matière de dé-

livrance du traitement de dose grâce à l'IMRT. L'IGRT permet une visualisation directe ou indirecte de la tumeur lors du traitement. Dans le cas où la position de la tumeur ne correspond pas à sa position théorique issue de la planification, la table de traitement est déplacée pour compenser le mouvement de la cible. L'IGRT peut être implémentée à travers différents dispositifs, avec l'imagerie conique kV ou MV intégrée à l'accélérateur linéaire [Pouliot *et al.*, 2006, Sorcini et Tilikidis, 2006] (système le plus répandu en France), la tomothérapie hélicoïdale, le Cyberknife [Hannoun-Levi *et al.*, 2007], le scanner sur rail ou les systèmes d'imagerie stéréoscopique.

En l'absence de dispositif d'IGRT, les incertitudes géométriques sont classiquement compensées par l'utilisation de marges appliquées au volume cible anatomo-clinique (CTV) pour générer le volume cible prévisionnel (PTV) qui est considéré lors de l'optimisation de la balistique et dans lequel la dose prescrite est délivrée. Même si un certain nombre de travaux ont porté sur la définition de marges objectives, leur choix est en pratique généralement empirique. Par ailleurs, même si les différentes modalités d'implémentation de l'IGRT permettent de réduire une part des incertitudes géométriques, certaines incertitudes subsistent, comme la variabilité de délimitation des volumes cible lors de la planification. Le développement de méthodes objectives de détermination des valeurs de marges (PTV), permettant de considérer à la fois les différents types d'IGRT et les incertitudes géométriques résiduelles est donc un enjeu important.

Les dispositifs d'IGRT permettent de repositionner la prostate, et donc de compenser ses déplacements, mais en aucun cas les éventuelles déformations, et notamment celles du rectum et de la vessie. Ces variations anatomiques ont cependant aussi un impact sur la dose reçue par les organes. Des modifications de position et de forme d'un organe adjacent à la cible tumorale entraînent des modifications de la distribution de dose dans l'organe et donc des incertitudes sur l'évaluation de la réponse de l'organe à l'irradiation. La distribution de dose dans les organes à risque est un élément décisif dans l'optimisation de la balistique de traitement en radiothérapie conformationnelle et en IMRT. Un suivi en cours de traitement de la dose reçue par les tissus, ou dose cumulée, permettrait alors d'évaluer les risques de dérive par rapport à la dose planifiée, et donc d'adapter si besoin le traitement. L'objectif est alors une personnalisation du traitement à travers la radiothérapie dite adaptative. Cependant, l'évaluation en cours de traitement de la dose cumulée localement reçue par des organes hautement déformables est une question complexe, non actuellement résolue. Différentes difficultés se posent en effet : comment suivre localement les déformations des organes, comment estimer la dose reçue par les tissus à chaque fraction du traitement, comment cumuler les doses, et enfin comment évaluer la précision de la dose cumulée obtenue ?

Par ailleurs, si la combinaison des nouvelles techniques d'imagerie et d'irradiation avec des approches de radiothérapie adaptative permet d'envisager un contrôle strict de la dose reçue localement par la cible et les organes à risque, la connaissance des relations dose-effet locales est un verrou important pour optimiser la matrice de dose en fonction des sensibilités locales des tissus, que ce soit pour éviter les événements de récurrence ou de toxicité. L'analyse de bases de données de populations et de leur suivi post-thérapeutique permettrait d'approfondir cette connaissance. Si ce type d'analyse a été classiquement réalisé par l'identification de modèles unidimensionnels de types

TCP/NTCP basés sur des **Histogramme dose-volumes (HDVs)**, une analyse tridimensionnelle devrait permettre l'identification plus précise des relations dose/effet locales. Des verrous méthodologiques restent cependant à lever, avec notamment le recalage de l'ensemble des données des patients vers un référentiel anatomique commun et l'analyse statistique des données de suivi des patients.

Dans le contexte de la radiothérapie guidée par l'image du cancer de la prostate, ce travail de thèse vise à prendre en considération et à intégrer les déformations anatomiques.

Ce document de thèse commence par une description du contexte clinique au chapitre 1. Suivant une approche basée population, le chapitre 2 présente l'étude de la dispersion géométrique de la cible et une proposition de méthode pour l'optimisation des marges. Dans une optique basée individu, la problématique du suivi de dose en cours de traitement est ensuite considérée au chapitre 3. Les méthodes d'estimation de la dose cumulée en cours de traitement sont proposées et évaluées sur fantôme numérique et sur données réelles. Enfin, une première approche permettant d'identifier les relations dose/effet locales est présentée au chapitre 4, avant de terminer par une conclusion générale et des perspectives.

Références

- [Alasti *et al.*, 2001] ALASTI, H., PETRIC, M. P., CATTON, C. N. et WARDE, P. R. (2001). Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 49(3):869–884.
- [de Crevoisier *et al.*, 2007] de CREVOISIER, R., MELANCON, A. D., KUBAN, D. A., LEE, A. K., CHEUNG, R. M., TUCKER, S. L., KUDCHADKER, R. J., NEWHAUSER, W. D., ZHANG, L., MOHAN, R. *et al.* (2007). Changes in the pelvic anatomy after an IMRT treatment fraction of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 68(5):1529–1536.
- [de Crevoisier *et al.*, 2005] de CREVOISIER, R., TUCKER, S. L., DONG, L., MOHAN, R., CHEUNG, R., COX, J. D. et KUBAN, D. A. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(4):965–973.
- [Guerin *et al.*, 2009] GUERIN, S., DOYON, F. et HILL, C. (2009). The frequency of cancer in france in 2006, mortality trends since 1950, incidence trends since 1980 and analysis of the discrepancies between these trends]. *Bulletin du cancer*, 96(1):51.
- [Hannoun-Levi *et al.*, 2007] HANNOUN-LEVI, J.-M., BENEZERY, K., BONDIAU, P.-Y., CHAMOREY, E., MARCIÉ, S. et GERARD, J.-P. (2007). Radiothérapie robotisée des cancers de prostate par cyberknife. *Cancer/Radiothérapie*, 11(8):476–482.

- [Heemsbergen *et al.*, 2007] HEEMSBERGEN, W. D., HOOGEMAN, M. S., WITTE, M. G., PEETERS, S. T., INCROCCI, L. et LEBESQUE, J. V. (2007). Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning : results from the dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 67(5):1418–1424.
- [Kuban *et al.*, 2005] KUBAN, D. A., DONG, L., CHEUNG, R., STROM, E. et DE CREVOISIER, R. (2005). Ultrasound-based localization. *In Seminars in radiation oncology*, volume 15, pages 180–191. Elsevier.
- [Lebesque *et al.*, 1995] LEBESQUE, J. V., BRUCE, A. M., GUUS KROES, A., TOUW, A., SHOUMAN, T. et van HERK, M. (1995). Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 33(5):1109–1119.
- [Peeters *et al.*, 2006] PEETERS, S. T., HEEMSBERGEN, W. D., KOPER, P. C., van PUTTEN, W. L., SLOT, A., DIELWART, M. F., BONFRER, J. M., INCROCCI, L. et LEBESQUE, J. V. (2006). Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer : results of the Dutch multicenter randomized phase iii trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of Clinical Oncology*, 24(13):1990–1996.
- [Peeters *et al.*, 2005] PEETERS, S. T., HEEMSBERGEN, W. D., van PUTTEN, W. L., SLOT, A., TABAK, H., MENS, J. W., LEBESQUE, J. V. et KOPER, P. (2005). Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer : results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 61(4):1019–1034.
- [Plantade *et al.*, 2007] PLANTADE, A., MASSARD, C., DE CREVOISIER, R. et FIZAZI, K. (2007). Locally advanced prostate cancer : definition, prognosis and treatment]. *Bulletin du cancer*, 94(7 Suppl):F50.
- [Pollack *et al.*, 2000] POLLACK, A., ZAGARS, G. K., SMITH, L. G., LEE, J. J., von ESCHENBACH, A. C., ANTOLAK, J. A., STARKSCHALL, G. et ROSEN, I. (2000). Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 18(23):3904–3911.
- [Pollack *et al.*, 2002] POLLACK, A., ZAGARS, G. K., STARKSCHALL, G., ANTOLAK, J. A., LEE, J. J., HUANG, E., von ESCHENBACH, A. C., KUBAN, D. A. et ROSEN, I. (2002). Prostate cancer radiation dose response : results of the MD anderson phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(5):1097–1105.
- [Pouliot *et al.*, 2006] POULIOT, J., MORIN, O., AUBIN, M., AUBRY, J.-F., CHEN, J., SPEIGHT, J. et ROACH III, M. (2006). Mégavoltage cone-beam CT : récents développements et applications cliniques pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer/Radiothérapie*, 10(5):258–268.
- [Sorcini et Tilikidis, 2006] SORCINI, B. et TILIKIDIS, A. (2006). Clinical application of image-guided radiotherapy, IGRT (on the Varian OBI platform). *Cancer/Radiothérapie*, 10(5):252–257.

- [Zelevsky *et al.*, 1998] ZELEFSKY, M., LEIBEL, S., GAUDIN, P., KUTCHER, G., FLESHNER, N., VENKATRAMEN, E., REUTER, V., FAIR, W., LING, C. C. et FUKS, Z. (1998). Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 41(3):491–500.
- [Zelevsky *et al.*, 2006] ZELEFSKY, M. J., CHAN, H., HUNT, M., YAMADA, Y., SHIPPY, A. M. et AMOLS, H. (2006). Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*, 176(4):1415–1419.
- [Zietman *et al.*, 2005] ZIETMAN, A. L., DESILVIO, M. L., SLATER, J. D., ROSSI JR, C. J., MILLER, D. W., ADAMS, J. A. et SHIPLEY, W. U. (2005). Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 294(10):1233–1239.

Chapitre 1

Le cancer de la prostate, du diagnostic à la radiothérapie

Introduction

Ce premier chapitre a pour objectif de présenter le contexte clinique de cette thèse. Il s'attache tout d'abord à présenter l'anatomie de la prostate et de son environnement.

Dans un second temps, il est consacré au cancer de la prostate, à l'importance de cette maladie en termes de santé publique, et aux différentes options de traitement.

La radiothérapie représentant la technique de traitement de référence et étant au centre de nos travaux de recherche, nous consacrons la dernière partie de ce chapitre à son évolution récente et aux possibilités offertes par les dernières innovations technologiques.

1.1 Physiologie

La prostate est une glande du système reproducteur masculin en forme de châtaigne. Elle est située sous la vessie, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne (figure 1.1). A sa base, dans la partie postérieure, sont reliées deux glandes, les vésicules séminales, de formes allongées et irrégulières mesurant environ de 5 à 7 cm. Entre la prostate et la symphyse pubienne, se trouvent de la graisse, des structures vasculaires veineuses et quelques éléments fibreux. Ces derniers se condensent pour former les ligaments pubo-prostatiques. Enfin, les bandelettes neuro-vasculaires contenant des nerfs impliqués dans le mécanisme de l'érection cheminent de chaque côté de la prostate.

La prostate en elle-même est traversée par l'urètre qui provient de la vessie. Elle est composée de quatre zones glandulaires, d'un stroma fibro-musculaire et est entourée d'une capsule de 3 à 4 mm d'épaisseur. Elle sécrète un liquide entrant dans la composition du sperme à hauteur de 30 % et qui contient de nombreuses enzymes dont l'**Antigène spécifique à la prostate (PSA)**. Les vésicules séminales produisent quant à elles une sécrétion qui rentre à environ 60 % dans la composition du sperme. La prostate possède la faculté de se contracter pour déverser le sperme dans l'urètre provoquant

ainsi l'éjaculation antégrade.

Très petite à la naissance, la prostate se développe à la puberté, après quoi elle pèse en moyenne une vingtaine de grammes. Ses dimensions sont alors d'environ 3 cm de haut, 4 cm de large et 2 à 3 cm de profondeur. Après 40 ans, chez 80 % des hommes la prostate va s'hypertrophier. L'urètre qui la traverse peut alors se trouver comprimée provoquant des troubles de la miction. Cette hypertrophie est bénigne et fait partie de l'évolution naturelle de la prostate. Mais la prostate peut aussi être le siège d'un cancer.

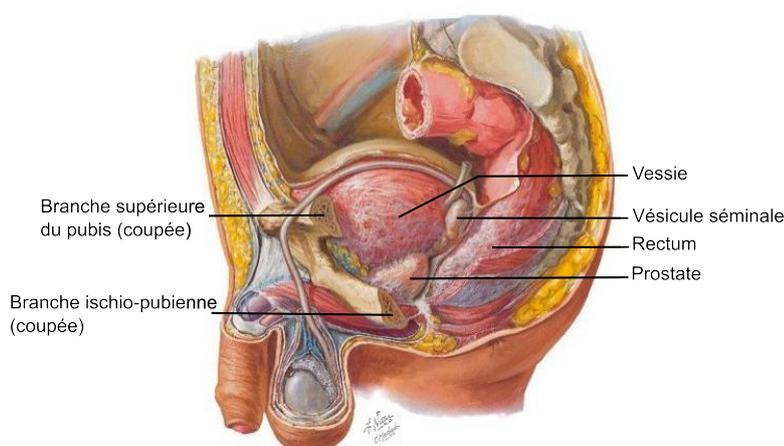


Figure 1.1 – Dissection paramédiane de la région pelvienne chez l'homme. (Illustration de Frank H. Netter)

1.2 Le cancer de la prostate

1.2.1 Incidence

En France, le cancer de la prostate a atteint 71000 hommes en 2011 [INCa, 2012b] et est le cancer le plus fréquent chez l'homme, représentant 25 % des nouveaux cas de cancers masculins. Il concerne l'homme âgé, son incidence augmentant avec l'âge. Le nombre de nouveaux malades ne cesse d'augmenter au fil des années, notamment du fait de l'allongement de l'espérance de vie et de dépistages plus précoces. Il est aussi la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme, après le cancer du poumon, et représente de ce fait une question de santé publique majeure.

L'évolution de ce cancer est en général lente et les premiers symptômes n'apparaissent le plus souvent que 10 à 15 ans après les premières cellules cancéreuses. Il a été estimé que 42 % des hommes de plus de 50 ans ont des cellules cancéreuses dans la prostate, 9,5 % vont développer un cancer agressif et 2,9 % vont en mourir [Scher *et al.*, 2000]. Au départ localisé, c'est à dire contenu à l'intérieur de la capsule prostatique, le cancer peut atteindre les organes et tissus proches mais aussi les organes distants tels que les ganglions puis les os. Le degré d'extension de la tumeur est habituellement classé par le stade T dans le système TNM pour *Tumor*, *Nodes*, *Me-*

tastases [Sobin *et al.*, 2011]. Quatre stades sont définis, avec parfois des déclinaisons secondaires indiquant la proportion et/ou la localisation de la tumeur :

- T1 : tumeur non palpable et non visible à l'imagerie
 - T1a : tumeur représentant moins de 5 % de la prostate excisée (pour une autre raison)
 - T1b : tumeur représentant plus de 5 % de la prostate excisée
 - T1c : découverte par élévation du PSA
- T2 : tumeur limitée à la prostate, apex et capsule compris
 - T2a : atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b : atteinte de plus de la moitié d'un lobe
 - T2c : atteinte des deux lobes
- T3 : atteinte extra-capsulaire ou atteinte d'une ou des vésicules séminales
 - T3a : atteinte extra-capsulaire
 - T3b : atteinte d'une ou des vésicules séminales
- T4 : atteinte des organes adjacents (col vésical, sphincter, rectum, paroi pelvienne)

1.2.2 Détection et diagnostic

L'Association Française d'Urologie recommande un dépistage annuel pour les hommes entre 50 et 75 ans et dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans, ou à partir de 45 ans pour les personnes à risque (afro-antillais, antécédent familial) [Peyromaure *et al.*, 2010]. Ce dépistage consiste en un examen sanguin pour mesurer le PSA et en un toucher rectal. La sensibilité et la spécificité du PSA reste faible avec seulement 75 % des cancers entraînant une valeur de PSA élevée, et uniquement 25 % des valeurs anormales associée à une biopsie positive. Le toucher rectal quant à lui détecte les tumeurs à partir du stade T2.

Si l'un ou l'autre de ces examens présente une anomalie, une biopsie échoguidée est recommandée [Lemaître *et al.*, 2006]. L'image échographique est analysée afin de repérer les zones suspectes. La biopsie d'une douzaine d'échantillons permet ensuite d'évaluer le grade de la tumeur pour prévoir sa vitesse d'évolution. Les structures de cellules cancéreuses de chaque échantillon sont analysées et gradées de 1 à 5 (1 pour un cancer peu agressif, 5 pour un cancer très agressif). Le score de Gleason est ensuite calculé en sommant le grade de la structure la plus fréquente et le grade de la structure la plus agressive. A partir du stade T, du score de Gleason et du PSA, un risque d'extension est évalué grâce aux tables de Partin [Partin *et al.*, 2001]. Ces tables, établies à partir de l'analyse de 5000 pièces de prostatectomie, fournissent une probabilité d'envahissement de la tumeur en dehors de la prostate.

Selon le risque d'extension extra-prostatique, une Imagerie par résonance magnétique (IRM) sera envisagée pour détecter cette éventuelle extension [Cornud *et al.*, 2008]. Pour un risque inférieur à 20 %, compte-tenu d'une sensibilité d'au mieux 70 %, l'examen n'apporte pas d'information concluante quand à l'extension. Dans ce cas, il peut néanmoins être utilisé pour évaluer le volume et la position de la lésion tumorale, des paramètres d'aide au choix de la thérapie. En cas de risque intermédiaire à élevé, l'IRM permet d'évaluer l'étendue de l'éventuel

dépassement capsulaire et de rechercher une extension ganglionnaire. La détection des ganglions atteints par IRM ne présente cependant qu'une sensibilité de 35 % [Wolf Jr *et al.*, 1995] (tout comme la détection par Imagerie tomodensitométrique (TDM) [Katz et Rosen, 2006]). Pour cette raison, un curage ganglionnaire par laparotomie ou par coelioscopie [Merlet *et al.*, 2010] est recommandé pour évaluer l'extension ganglionnaire, lorsque le PSA est supérieur à 10 ng/ml et/ou le score de Gleason est égal ou supérieur à 7 [Salomon *et al.*, 2010]. Enfin, à partir d'un risque intermédiaire, une scintigraphie osseuse est réalisée pour détecter d'éventuelles métastases.

L'ensemble de ces examens permet d'identifier trois groupes pronostiques suivant la classification de d'Amico [D'Amico *et al.*, 1998] :

- bon pronostic : stade T1 à T2a **et** score de Gleason ≤ 6 **et** PSA ≤ 10 ng/ml
- pronostic intermédiaire : ni bon, ni mauvais (stade T2b ou score de Gleason = 7 ou PSA entre 10 et 20 ng/ml)
- mauvais pronostic : T3 à T4 **ou** score de Gleason ≥ 8 **ou** PSA > 20 ng/ml **ou** atteinte ganglionnaire

Les indications thérapeutiques dépendent alors de ce pronostic.

1.2.3 Options thérapeutiques

Différentes options thérapeutiques peuvent être proposées au patient en fonction de son âge, son espérance de vie, l'étendue et de l'agressivité de son cancer [Salomon *et al.*, 2010]. En fonction des avantages et inconvénients, le patient choisira le traitement qui lui convient le mieux parmi ceux adaptés à son profil. Les thérapies envisageables sont : la chirurgie (prostatectomie), la radiothérapie externe, la curiethérapie, l'hormonothérapie, la cryothérapie ou les *High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU). La figure 1.2 représente les interactions possibles entre ces thérapies ainsi que leur indication en fonction du risque. La distribution des traitements délivrés en France en 2001 est quant à elle donnée dans le tableau 1.1, d'après des données issues de [Jegu *et al.*, 2010].

Tableau 1.1 – Distribution des traitements pour cancer de la prostate délivrés en France en 2001 sur 2181 patients (d'après [Jegu *et al.*, 2010])

Traitement	Effectif	Proportion (%)
Prostatectomie	595	27.7
Radiothérapie	513	23.8
Dont externe	429	83.6
Dont curiethérapie	78	15.2
Inconnu	6	1.2
Hormonothérapie	646	30.0
Autre, surveillance	399	18.5
Dont HIFU	14	3.5
Inconnu	28	-

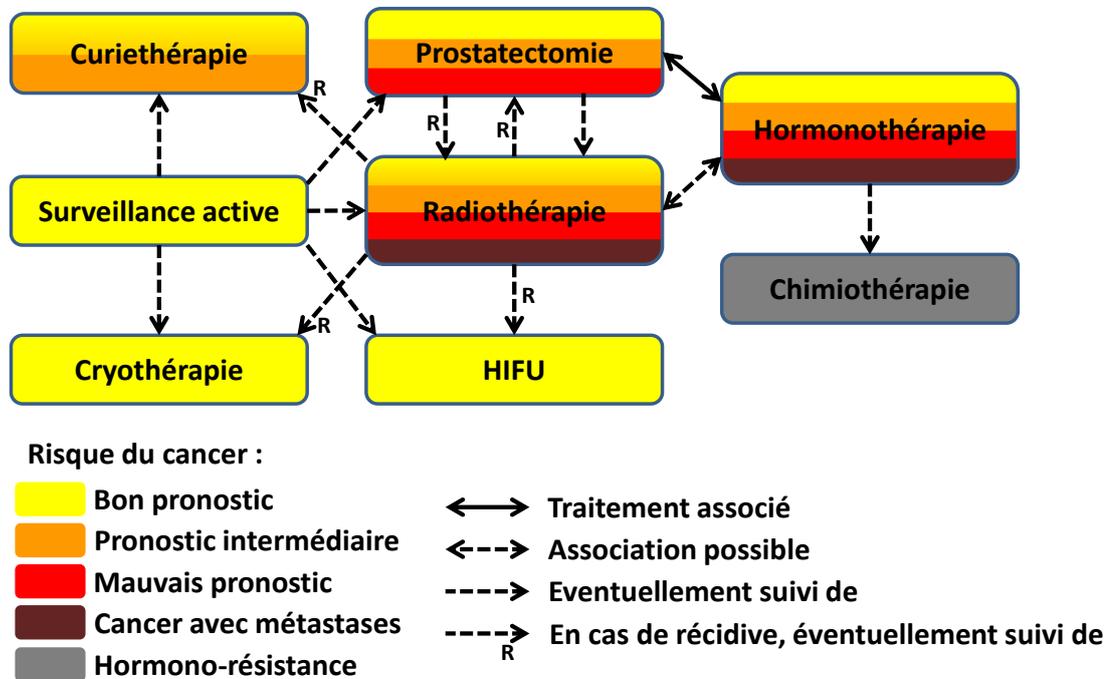


Figure 1.2 – Modalités thérapeutiques actuelles et leurs associations.

1.2.3.1 La surveillance active

Pour tous les patients ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans et un cancer n'évoluant pas ou très lentement (on pronostic avec une ou deux biopsies positives), la surveillance active est une option qui vise à s'abstenir de tout traitement tant que le risque reste suffisamment faible. Des examens de contrôle sont alors obligatoires : le PSA tous les 3 à 6 mois, un touché rectal tous les 6 à 12 mois et de nouvelles biopsies entre 6 et 18 mois. En cas de nette progression de la tumeur ou sur demande du patient, un traitement sera déclenché. Un tiers des patients en surveillance active sera finalement traité.

1.2.3.2 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie consiste à stopper l'action stimulante de la testostérone sur les cellules cancéreuses et est préconisée aux patients à mauvais pronostic. Elle peut se faire soit par ablation des testicules, soit par un traitement médicamenteux. L'effet de l'hormonothérapie peut s'épuiser après un traitement de 2 à 5 ans (hormono-résistance) entraînant le décès de 50 % des patients dans l'année. Une chimiothérapie est alors systématiquement administrée en guise de traitement palliatif.

1.2.3.3 La chirurgie

La prostatectomie radicale correspond à l'ablation totale de la prostate et des vésicules séminales. Elle est généralement proposée aux patients ayant un cancer localisé et une espérance de vie supérieure à 10 ans. Selon l'agressivité de la tumeur et le souhait du patient de préserver l'érection, le chirurgien pourra enlever ou épargner les bandelettes neuro-vasculaires. L'opération peut être réalisée par chirurgie ouverte ou de manière mini-invasive par coelioscopie, la supériorité de l'une ou l'autre méthode n'ayant pas été démontrée. En cas de risque intermédiaire ou élevé, la prostatectomie doit s'accompagner d'un curage ganglionnaire. Les conséquences potentielles d'une chirurgie sont l'incontinence (dans environ 20 % des cas) et l'impuissance (résultats très variables).

1.2.3.4 La radiothérapie

La radiothérapie externe s'adresse aux patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans quel que soit le stade de leur maladie. Elle peut être combinée à une hormonothérapie courte (6 mois) pour les cancers à risque intermédiaire ou longue (3 ans) pour les risques élevés. Elle peut également suivre une prostatectomie, soit en cas de récurrence, soit si l'observation de la pièce chirurgicale par l'anatomo-pathologiste révèle un cancer en périphérie de la prostate (marges positives) ou met en évidence un franchissement de la capsule. Un traitement par radiothérapie ne pourra pas être reproduit en cas de récurrence. La partie 1.3 de ce chapitre est consacrée à cette solution thérapeutique, la plus répandue avec la prostatectomie.

La curiethérapie, est une branche de la radiothérapie qui consiste le plus souvent en l'implantation permanente de grains d'Iode¹²⁵ radioactifs dans la prostate. Elle est possible chez les patients à faible risque selon la classification de d'Amico ou bien dans quelques cas particuliers chez les patients à risque intermédiaire.

1.2.3.5 Les solutions alternatives

La cryothérapie est apparue dans les années 60. Elle consiste à introduire des aiguilles dans la prostate par le périnée puis à injecter du gaz argon ou de l'azote liquide pour congeler les tissus, le tout sous contrôle échographique. Cette congélation brutale et répétée entraîne la mort des cellules cancéreuses. L'intérêt pour la cryothérapie est aujourd'hui ravivé par les progrès technologiques qui permettent de réduire les complications mais le bénéfice à long terme est encore mal évalué. Elle est donc essentiellement indiquée en tant que technique de rattrapage chez les patients présentant une récurrence locale après radiothérapie.

Le traitement du cancer de la prostate par HIFU, consiste à échauffer la prostate avec des ultrasons pour détruire les cellules cancéreuses [Hill et ter Haar, 1995]. L'appareil de traitement principal est l'Ablatherm[®] qui combine un transducteur ultrasonique et une sonde échographique introduits dans le rectum le temps de l'opération. Cette technique non-invasive peut être proposée en première intention aux patients de plus de 70 ans à faible risque, mais est surtout utilisée en cas de récurrence locale après radiothérapie [Poissonnier *et al.*, 2008].

1.3 La radiothérapie externe

1.3.1 Principe

Parmi les 300 000 patients souffrant d'un cancer (toutes localisations confondues) par an en France, plus de 200 000 vont recevoir une radiothérapie, combinée ou non avec une chirurgie et/ou une chimiothérapie. La radiothérapie externe consiste à délivrer des rayonnements ionisants dans les lésions tumorales par des faisceaux de photons de haute énergie ou d'électrons en préservant au maximum les tissus sains avoisinants, par de multiples incidences. Pour cela, le patient est positionné sur une table sous un accélérateur linéaire de particules (figure 1.3). L'irradiation, pour des raisons de tolérance des tissus sains, est réalisée de manière fractionnée. La dose totale sera généralement délivrée à raison d'une séance de radiothérapie quotidienne, 5 jours par semaine, pendant 5 à 6 semaines. La dose totale pour stériliser une maladie en place oscille entre 66 Gy et 80 Gy¹, et est de 50 Gy pour stériliser des résidus microscopiques. La stratégie de traitement dépendra du stade du cancer. Pour des tumeurs de stade précoce, l'objectif de l'irradiation est de diminuer la toxicité en limitant le volume cible et la dose totale. Pour des tumeurs plus avancées, l'objectif est d'augmenter le contrôle local en augmentant la dose, en réduisant si possible le temps de traitement ou en combinant les radiations avec des drogues radiosensibilisantes.

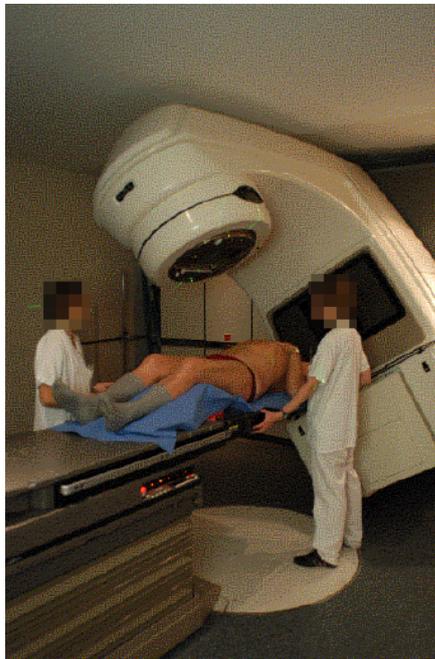


Figure 1.3 – Patient positionné sous l'accélérateur linéaire en salle de traitement.

1. Le Gray (Gy) est l'unité de dose, il correspond à $1 \text{ J} \cdot \text{kg}^{-1}$

1.3.1.1 Techniques d'irradiation

Après avoir examiné le patient et posé l'indication d'une irradiation, la première étape du traitement consiste toujours à déterminer le volume d'irradiation : c'est l'étape de centrage ou de planification. La réalisation de ce repérage était basée historiquement sur des clichés radiologiques standards, c'est la technique de radiothérapie 2D. Elle était responsable de grands volumes d'irradiation du fait de l'incertitude sur la position réelle de la tumeur sur une radiographie. Mais avec le développement de l'imagerie tomographique, le scanner est devenu un outil indispensable à la détermination des champs d'irradiation. Les images TDM permettent de segmenter manuellement la tumeur en 3D, ses extensions (adénopathies tumorales) et les organes à risque (OARs). Ainsi la balistique, définie généralement par cinq à neuf faisceaux convergents, peut se conformer au volume cible grâce à un système de collimateur multi-lames (MLC) placé à la sortie de l'accélérateur (figure 1.4). La radiothérapie est alors dite conformationnelle.

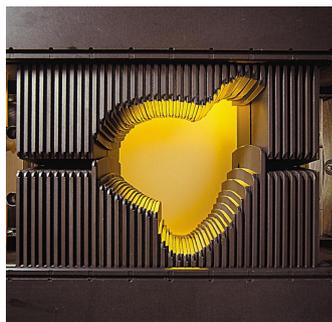


Figure 1.4 – Collimateur multi-lames (MLC) Varian (120 lames).

Dans les années 90, grâce aux logiciels de planification inverse, est apparue la **Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)**. La fluence (quantité de photons par unité de surface) de chacun des faisceaux n'est plus homogène mais modulée grâce à une décomposition en plusieurs segments temporels correspondant à des configurations différentes du MLC. L'avantage de cette technique est qu'elle permet d'obtenir des iso-doses concaves, une propriété intéressante notamment au niveau de la jonction prostate/rectum. La RCMI est aujourd'hui devenue la technique de référence pour les irradiations de la prostate dans 30% des centres français [INCa, 2012a], dont le Centre Eugène Marquis à Rennes depuis 2003. Pour cette raison, la majeure partie des distributions de dose dans cette thèse sont, sauf indication contraire, des distributions très conformationnelles obtenues par modulation d'intensité. Plus précisément, les balistiques de traitement ont été optimisées avec l'algorithme *Direct Machine Parameter Optimization* [Hårdemark et al., 2003] du *Treatment Planning System (TPS) Pinnacle[®]* de la société Philips. Cet algorithme est décrit par la figure 1.5. Brièvement, les préférences du clinicien sont définies par une fonction objectif $f(d)$ et éventuellement un jeu de contraintes. Chacun des cinq à sept faisceaux incidents est décomposé en plusieurs segments définis par les positions x des lames du MLC et par un poids w . Une matrice de fluence $\tau(x, w)$ est calculée pour chaque faisceau, puis utilisée pour calculer

la distribution de dose résultante $d(\tau(x, w))$ sur le TDM de planification. A chaque itération de l'algorithme, un optimiseur utilise le gradient de la fonction objective $f(d)$ pour sélectionner une mise à jour des paramètres x et w .

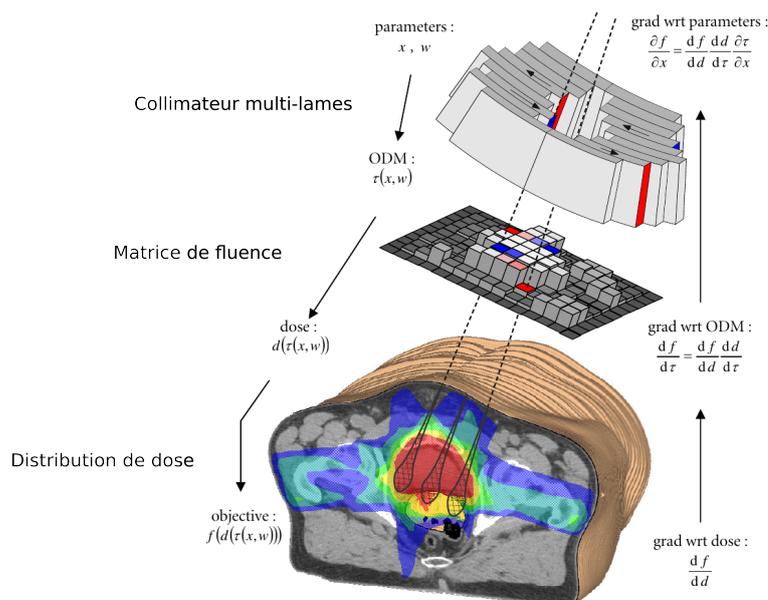


Figure 1.5 – Direct Machine Parameter Optimization avec RayMachine dans Pinnacle (d'après [Hårdemark *et al.*, 2003]).

La figure 1.6 montre une distribution de dose planifiée pour traiter un cancer de la prostate suivant une technique RCMI. On notera la concavité des isodoses au niveau de la jonction prostate/rectum qui ne peut être obtenue qu'avec la modulation d'intensité. Il est important de garder à l'esprit que la qualité du plan de traitement final est étroitement liée à la paramétrisation initiale de la balistique (largeur des faisceaux) ainsi qu'à d'éventuels ajustements de la fonction objectif et donc à l'expérience de l'utilisateur.

L'arthérapie est encore une évolution de la RCMI, basée non plus sur des faisceaux stationnaires, mais sur une rotation continue de l'accélérateur linéaire autour du patient. On se référera à [Lafond *et al.*, 2010] et [Jouyaux *et al.*, 2010] pour plus d'information sur cette technique.

1.3.1.2 Le guidage par l'image

Depuis l'avènement de la radiothérapie externe, un soin particulier est apporté au bon positionnement du patient avant irradiation. En cas de traitement de cancer de la prostate, des repères sont tatoués sur la peau du patient afin de le repositionner au mieux. Ces repères cutanés sont alignés au début de chaque séance de traitement avec des pointeurs lasers fixes dirigés vers le centre du dispositif de traitement (isocentre). Cependant, la peau est mobile et peut évoluer au cours du traitement, par exemple en

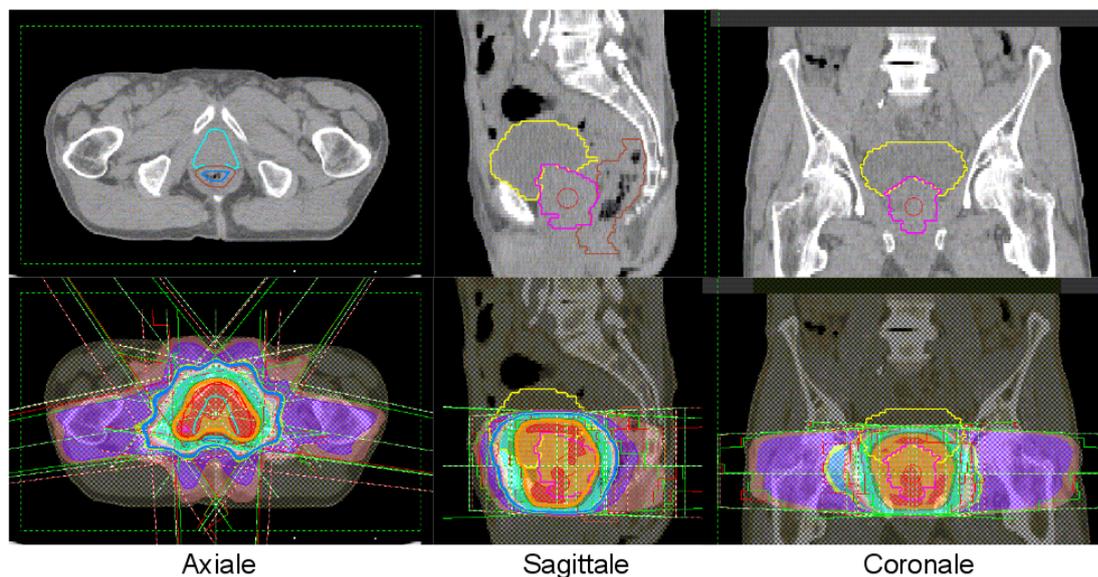


Figure 1.6 – En haut : Illustration des principales structures d’intérêt (prostate, rectum, vessie) sur trois coupes de l’image TDM d’un patient. En bas : Illustration sur les mêmes coupes des faisceaux et de la distribution de dose obtenus après optimisation.

cas d’amincissement, entraînant un décalage entre la position du patient sous l’appareil de traitement et le positionnement réellement souhaité. Ces erreurs de positionnement du patient, appelées “erreurs de setup”, sont plus ou moins tolérables en fonction de la technique d’irradiation considérée. Ainsi, une technique à champs larges sera moins sensible à ces erreurs que des techniques conformationnelles pour lesquelles elles devront être minimisées.

Avec la mise en place des accélérateurs linéaires se sont développés des systèmes dits d’imagerie portale, fournissant des images réalisées à partir des rayonnements X de haute énergie délivrés par l’accélérateur. Ces images radiographiques permettent de visualiser les structures osseuses (figure 1.7). Grâce à la simulation numérique d’une image similaire à partir de la TDM de planification (*Digitally Reconstructed Radiograph (DRR)*), les structures osseuses fixes peuvent être mises en correspondance. Le repositionnement du patient est ainsi plus précis. Les erreurs de setup résiduelles sont alors dues aux limites physiques de précision, et non plus à une erreur d’appréciation de la configuration anatomique interne. Sur cette image, apparaissent également des marqueurs radio-opaques implantés préalablement dans la prostate. Ces marqueurs permettent de localiser la prostate indirectement.

L’inconvient majeur de ce type d’imagerie est la dose d’irradiation induite. Pour cette raison, le contrôle de position par imagerie portale n’est en pratique effectué qu’en début de traitement puis de manière hebdomadaire.

Le repositionnement du patient suivant la structure osseuse ne résout pas entièrement le problème des incertitudes géométriques. Le plan de traitement est classiquement défini à partir d’un seul scanner de planification. D’une séance d’irradiation à l’autre,

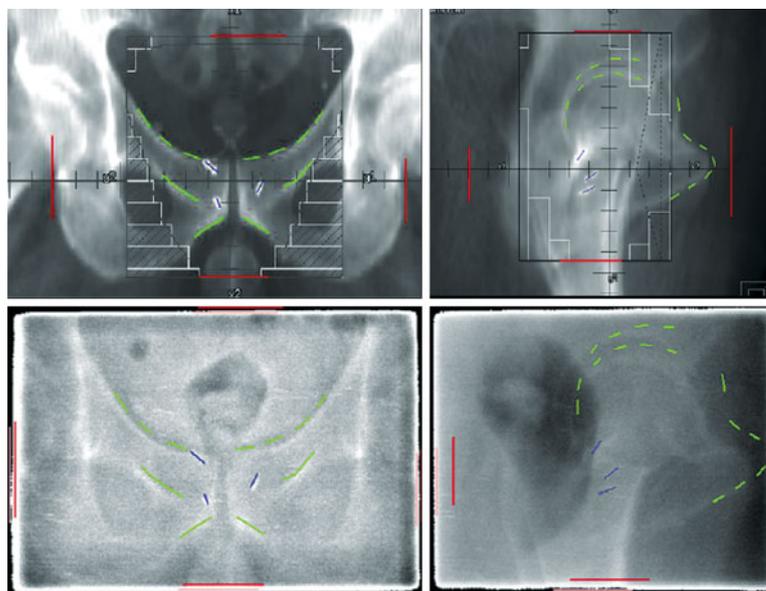


Figure 1.7 – En haut : images DRR de référence suivant deux incidences orthogonales. En bas : images portales acquises avant une séance d’irradiation suivant les mêmes incidences. En rouge : délimitation manuelle des bords du champ d’irradiation. En vert : délimitation manuelle des structures osseuses utilisées pour aligner les deux types d’image. En bleu : délimitation de trois grains d’or radio-opaques implantés dans la prostate (d’après [Wilkins et Parker, 2010]).

ou même au cours d’une séance dans certains cas, des variations anatomiques peuvent cependant survenir dans le référentiel osseux fixe. Ces variations peuvent correspondre à des déplacements de la cible ou à des déplacements/déformations des structures à risque de toxicité. Le risque dans le premier cas est de sous-irradier la tumeur et donc de diminuer le contrôle local. Dans le second cas, les structures à risque pourraient être sur-irradiées entraînant une augmentation du risque de complication. Compte-tenu de ces incertitudes de ciblage en cours de traitement, l’intérêt des nouvelles techniques d’irradiation très conformationnelles comme la *RCMI* peut être remis en question. Le besoin de localiser la tumeur et/ou les *OARs* a entraîné l’apparition de nouveaux appareils d’imagerie intégrés à l’accélérateur basés sur des rayonnements kilovolts (kV), mégavolts (MV), ultrasons ou sur une détection électromagnétique. L’utilisation de nouvelles modalités d’imagerie, ou même de l’imagerie portale, en cours de traitement correspond à une Radiothérapie Guidée par l’Image ou *Image Guided Radiation Therapy (IGRT)*. Les modalités actuelles les plus fréquentes sont :

- la *Tomographie à géométrie conique* ou *Cone Beam computed tomography (CBCT)* : constituée d’une source de rayons X d’énergie kV (plus rarement MV) et d’un détecteur 2D monté sur le bras de l’accélérateur linéaire en regard de cette source. Le système d’acquisition tourne autour du patient. L’acquisition d’un grand nombre de projections 2D permet la reconstruction d’une image 3D qui peut être comparée à l’acquisition TDM initiale. C’est la modalité la plus répandue, présente sur tous les accélérateurs modernes. La figure 1.8 montre un

imageur **CBCT** d'Elekta, identique à celui dont provient la majeure partie des images **CBCT** utilisées dans cette thèse.

- le système robotisé Cyberknife[®] : composé d'un accélérateur linéaire « miniaturisé », monté sur un bras mobile robotisé à six degrés de liberté et d'un système d'imagerie de rayons X (kV), comprend deux détecteurs plats de silicium amorphe orthogonaux entre eux ;
- la tomothérapie hélicoïdale : associe un accélérateur linéaire compact de 6 MV et une série de détecteurs (MV) montés en opposition sur un anneau tournant autour du patient. La capacité du statif à tourner de façon continue, couplée à la translation longitudinale simultanée de la table, permet de réaliser une acquisition des images en hélice de façon comparable à celle d'un scanner hélicoïdal conventionnel ;
- le système échographique : localise la cible tumorale par rapport à l'isocentre de l'appareil de traitement à partir de deux images échographiques, l'une dans un plan sagittal et l'autre dans un plan transverse ;
- les systèmes d'imagerie stéréoscopique de basse énergie (Novalis Body/ExacTrac[®] 5.0) composés de l'imagerie planaire kV stéréoscopique et d'un appareil de tracking infrarouge de marqueurs externes reliés à une table robotisée à six degrés de liberté ;

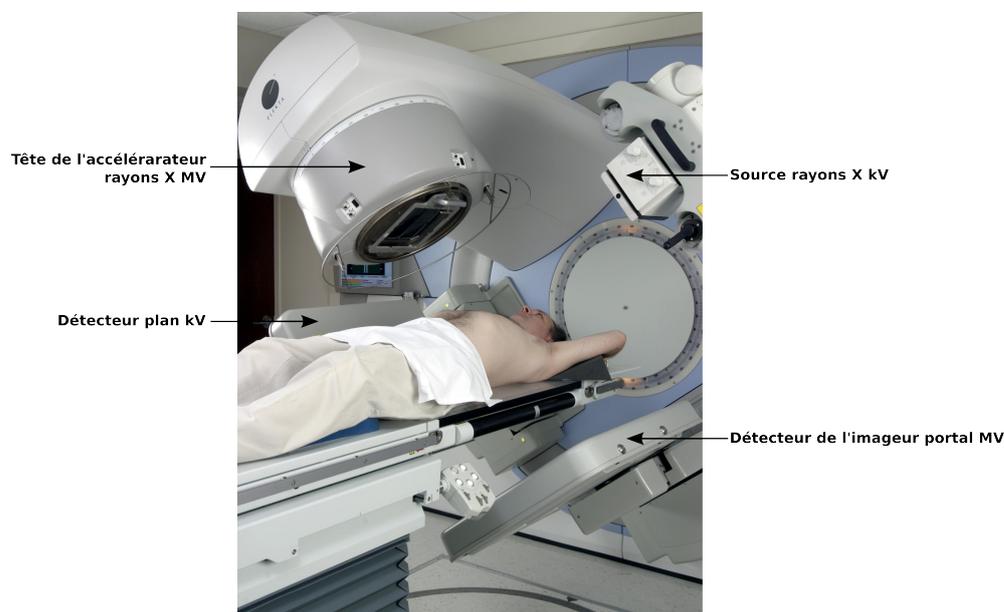


Figure 1.8 – **CBCT** Elekta.

Il existe d'autres techniques plus marginales :

- le scanographe sur rails, combiné à l'accélérateur : associe un accélérateur linéaire et un scanographe mobile sur deux rails. La table sur laquelle est immobilisé le patient est commune au scanner et à l'accélérateur ;
- le système de détection électromagnétique : le système Calypso[®] utilise des mar-

queurs radio émetteurs implantés dans le volume cible, associés à un détecteur plan positionné au-dessus du patient.

Dans le cas de la radiothérapie du cancer de la prostate, le terme IGRT sous-entend généralement l'utilisation d'une imagerie permettant de localiser la tumeur, en opposition à l'utilisation d'une imagerie ne permettant de visualiser que les structures osseuses (comme avec l'imagerie portale sans marqueurs radio-opaques). La localisation de la tumeur peut être soit directe avec une imagerie 3D faisant apparaître les tissus mous, soit indirecte à l'aide de marqueurs radio-opaques implantés dans la prostate.

Tous ces systèmes d'IGRT vont permettre de comparer la position réelle de la cible à celle attendue lors de la planification et d'effectuer des corrections si elles s'avèrent nécessaires. Ces corrections sont le plus souvent réalisées par translations de la table sur laquelle est allongé le patient. Néanmoins en cas de modifications anatomiques complexes en cours de traitement, une translation de table peut être insuffisante. Une seconde planification en cours de traitement peut alors être envisagée.

1.3.2 Traitement de la prostate - Pratiques actuelles

Tous les cancers de la prostate localisés peuvent être traités par radiothérapie. La figure 1.9 représente en 3D les structures anatomiques qui ont été délinéées sur scanner pour la planification d'un traitement en radiothérapie conformationnelle. On cherche à irradier un volume cible, comprenant la prostate et les vésicules séminales (et plus rarement les ganglions). En raison des incertitudes sur la position de ces structures, des marges de sécurité sont ajoutées autour de ces deux organes pour former un nouveau volume à irradier appelé le *Planning Target Volume* (PTV). En revanche on cherche à préserver au maximum le rectum, la vessie, les têtes fémorales et autres tissus sains. Il a été clairement démontré une réelle relation entre dose dans la prostate et efficacité du traitement [Beckendorf *et al.*, 2004, Kuban *et al.*, 2008, Peeters *et al.*, 2006, Pinkawa *et al.*, 2009, Zietman *et al.*, 2005]. Cette relation est mise en évidence par la figure 1.10, d'après [Cheung *et al.*, 2005] (a,b) et [Cheung *et al.*, 2003] (c), qui montre la probabilité de non-récidive après 3 et 5 ans en fonction de la dose prescrite au volume cible. En augmentant la dose dans la prostate, la probabilité de contrôle de la maladie augmente. Cependant, une irradiation trop importante des organes sains peut entraîner des complications telles que : hémorragies, incontinence ou même induire un autre cancer. Le *Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales* (GETUG) est en charge des recommandations de contraintes sur les différents volumes.

Aujourd'hui la technique d'irradiation standard des cancers prostatiques est la RCMI. Sa capacité à faire épouser au volume cible la distribution de dose permet une prescription à 80 Gy au prix d'un risque de toxicité modéré. En cas d'IGRT par acquisition CBCT quotidienne, la dose induite par cette imagerie n'est pas négligeable (>1 Gy). Pour cette raison la prescription à la planification est généralement réduite à 78 Gy pour tenir compte de cette dose additionnelle. L'irradiation sera généralement décomposée en 39 fractions de 2 Gy. Les contraintes recommandées par le GETUG sont scrupuleusement respectées à la planification. Elles sont résumées dans le tableau 2.3.

Tous les patients sur lesquels sont basées les études présentées dans les chapitres 2 et

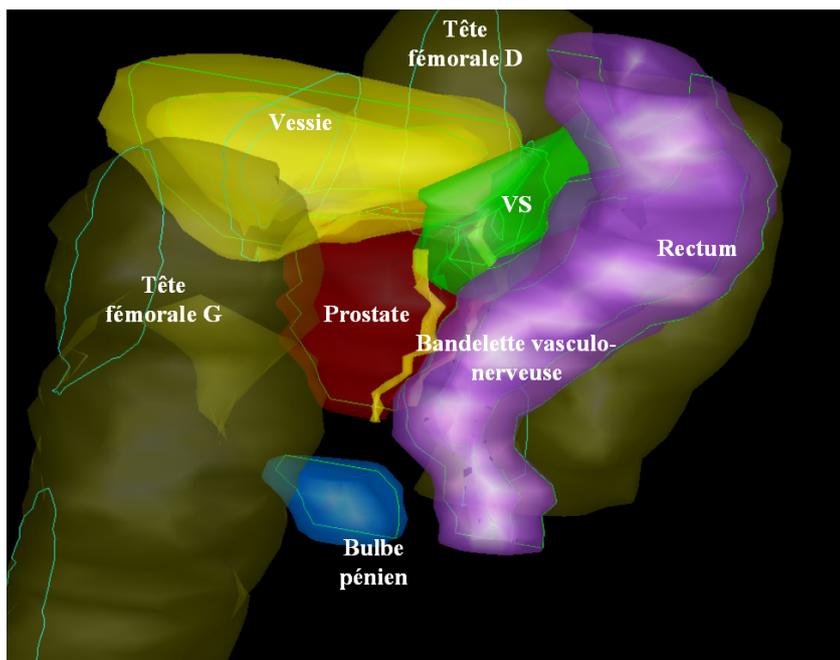


Figure 1.9 – Vue supéro-latérale gauche de la prostate et des organes à risque environnants.

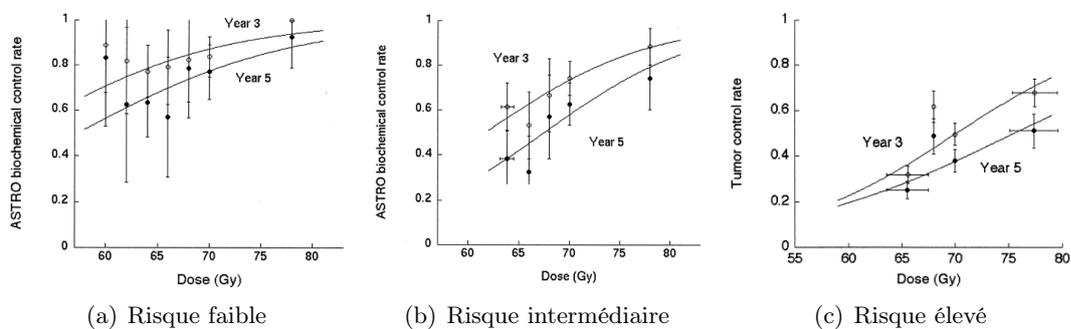


Figure 1.10 – Relation dose-effet dans la radiothérapie des cancers de la prostate (d'après [Cheung *et al.*, 2005] (a,b) et [Cheung *et al.*, 2003] (c)).

Tableau 1.2 – Contraintes de dose recommandées par le GETUG pour le volume cible et les OARs pour un traitement du cancer de la prostate par radiothérapie externe.

Volume	Notation	Définition
Volume cible (PTV)	$D_{min} > 90\%$	La dose minimale dans le PTV doit être supérieure à 90% de la dose prescrite.
	$V_{95} > 95\%$	Le volume recevant au moins 95% de la dose prescrite doit être supérieur à 90% du volume total.
Paroi vésicale (7 mm)	$D_{max} < 80 \text{ Gy}$	La dose moyenne dans 1.8 cm^3 doit toujours être inférieure à 80 Gy.
	$V_{70} < 50\%$	Le volume recevant au moins 70 Gy doit être inférieur à 50%.
Paroi rectale (7 mm)	$D_{max} < 76 \text{ Gy}$	La dose moyenne dans 1.8 cm^3 doit toujours être inférieure à 76 Gy.
	$V_{72} < 25\%$	Le volume recevant au moins 72 Gy doit être inférieur à 25%.
Têtes fémorales	$V_{55} < 5\%$	Pour chaque tête fémorale, le volume recevant au moins 55 Gy doit être inférieur à 5%.

3 ont bénéficié d'une planification avec RCMi comme décrite ici. Les bases de données utilisées dans le chapitre 4 sont plus anciennes et, de ce fait, ne contiennent que des patients ayant bénéficié de techniques d'irradiation conformationnelles simples ou même "en boîte" (trois ou quatre faisceaux homogènes).

1.3.3 Problématiques liées aux variations anatomiques

La RCMi prostatique permet d'obtenir une distribution de dose très conformationnelle à forts gradients de dose. Cependant, cette distribution de dose est basée sur une seule image TDM. Les variations anatomiques qui surviennent en cours de traitement peuvent dramatiquement diminuer l'intérêt clinique d'une telle précision. En effet, d'une séance d'irradiation à l'autre, des déplacements de la prostate ou des variations significatives du volume vésical et rectal peuvent survenir. Trois grandes problématiques résultent de ces variations anatomiques :

- Quelles marges choisir autour de la prostate et des vésicules séminales pour compenser les incertitudes géométriques ?
- Comment monitorer localement la dose cumulée reçue par les tissus (cible et OARs au cours du traitement ?
- Comment interpréter et exploiter les différences entre dose cumulée et dose planifiée ?

1.3.3.1 Définition du volume cible (marges)

Plusieurs études ont montré que la prostate pouvait se déplacer jusqu'à 2 cm par rapport au pelvis [de Crevoisier *et al.*, 2007, de Crevoisier *et al.*, 2004, Kuban *et al.*, 2005, Alasti *et al.*, 2001], entraînant un risque de sous-dosage de la tumeur et donc un risque de récurrence [Heemsbergen *et al.*, 2007, de Crevoisier *et al.*, 2005]. Pour cette raison l'*International Commission on Radiation Units (ICRU)* recommande d'irradier un volume comprenant la prostate, les vésicules séminales et des marges de sécurité autour de ces deux organes. Trois volumes sont définis (figure 1.11) [ICRU, 1993] :

- Le volume tumoral macroscopique ou *Gross Tumor Volume (GTV)* définit la masse tumorale qui est palpable ou visible. Il s'agit de la prostate et des vésicules séminales apparaissant sur la *TDM* de planification.
- Le volume cible anatomo-clinique ou *Clinical Target Volume (CTV)* est un volume qui contient le *GTV* et une étendue microscopique de la maladie (non visible). Dans le cas du cancer de la prostate cette étendue n'est pas considérée et le *CTV* correspond au *GTV*.
- Le volume cible prévisionnel ou *PTV* est un concept géométrique. Il est défini de telle sorte que le *CTV* reçoive la dose prescrite malgré les incertitudes géométriques.

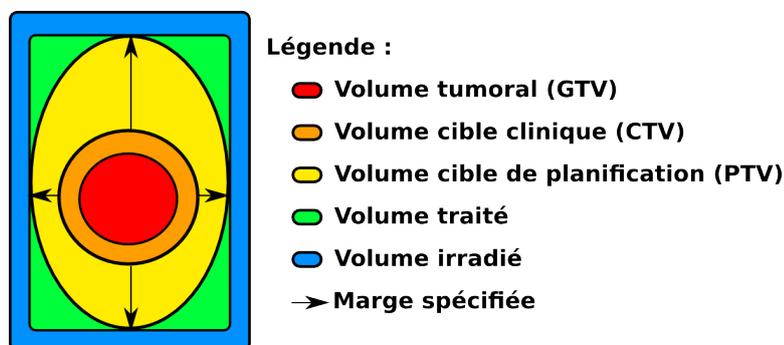


Figure 1.11 – Représentation schématique des différents volumes définis par l'ICRU.

Les marges *CTV-PTV* utilisées en pratique ont très souvent été définies empiriquement. Celles recommandées par le *GETUG* sont égales à 1 cm partout excepté en regard du rectum où elles sont égales à 5 mm pour limiter l'exposition de celui-ci. En cas d'*IGRT*, la prostate est recentrée sur le *PTV* à chaque séance de traitement. Il apparaît donc justifié de considérer des marges plus faibles qui permettront de diminuer l'irradiation des tissus sains. Cependant, des incertitudes géométriques subsistent toujours du fait : (i) de possibles déplacements pendant l'irradiation (intra-fraction) ; (ii) de l'erreur de délimitation de la cible ; (iii) de déformations de la cible, minimales pour la prostate mais majeures pour les vésicules séminales ; (iv) des incertitudes de repositionnement. Des marges sont donc nécessaires quelle que soit la technique d'*IGRT* utilisée. La question est de savoir, pour une modalité de contrôle du positionnement du patient donnée, quelles sont les marges minimales pour que le *CTV* reçoive avec certitude la

dose prescrite.

1.3.3.2 Monitoring de la dose déposée

Le recalage rigide utilisé pour repositionner le patient automatiquement à chaque séance ne permet pas de compenser les déformations de structures. Dans le cas d'une irradiation prostatique, les déformations significatives du rectum et de la vessie exposent le patient à un risque accru de toxicité pour ces deux organes. Par ailleurs, [de Crevoisier *et al.*, 2005, Heemsbergen *et al.*, 2007] ont montré qu'un rectum distendu sur la TDM de planification augmentait le risque de récurrence locale (du moins en l'absence d'IGRT). Ceci suggère qu'une déplétion rectale pendant le traitement entraîne un déplacement en arrière de la prostate qui implique une sous-irradiation de sa partie postérieure (région privilégiée du cancer). Pour compenser ces variations anatomiques et ainsi réduire l'écart entre dose planifiée et dose réellement délivrée, sont apparues des stratégies de radiothérapie guidée par l'image et adaptative. La radiothérapie adaptative vise à personnaliser le traitement de chaque patient en fonction des variations anatomiques observées en cours de traitement. Une première approche de radiothérapie adaptative consiste à localiser le CTV lors des premières fractions puis à replanifier le traitement en fonction de la position moyenne du CTV. [Nijkamp *et al.*, 2008] ont appliqué cette méthode. Le traitement était planifié avec des marges de 10 mm autour du CTV. Une acquisition CBCT était réalisée les six premières séances de traitement et utilisée pour générer un CTV moyen et un volume représentant la forme moyenne du rectum. Le traitement était alors replanifié en remplaçant le CTV et le rectum par leur configuration moyenne et en réduisant les marges à 7 mm. Une autre approche consiste à générer plusieurs plans de traitement à partir d'images TDM acquises à différents moments. Au début de chaque séance, le plan le plus adapté serait choisi en fonction de la configuration actuelle des organes. Cette approche a été proposée pour d'autres localisations de cancer comme pour l'utérus ([Bondar *et al.*, 2012]) car la forme de celui-ci est corrélée au remplissage de la vessie. Elle semble peu intéressante dans un cas de cancer prostatique. Les stratégies de radiothérapie adaptative les plus complexes mais aussi les plus prometteuses reposent sur le monitoring de dose à chaque séance de traitement. Ce monitoring consiste à cumuler la dose reçue par chaque élément de tissu. Il repose sur la capacité à suivre le déplacement des voxels de l'image TDM de planification sur chaque image CBCT grâce au recalage déformable. Les déformations estimées peuvent alors être utilisées pour ramener les distributions de dose journalières sur la TDM de planification et ainsi les rendre cumulables. A chaque séance de traitement, en cas de déviation entre la dose totale cumulée jusqu'à lors et la dose planifiée, une replanification du traitement pourra être envisagée.

1.3.3.3 Évaluation des distributions de dose

Les distributions de dose planifiées sont évaluées par des facteurs prédictifs d'événements de récurrence et de toxicité. Ces facteurs correspondent à :

- Des indices dose-volumes : l'**HDV** d'une structure indique pour chaque dose spé-

cifiée le pourcentage de volume de cette structure qui reçoit au moins cette dose ([Drzymala *et al.*, 1991]). Les points de l'HDV sont très largement utilisés comme facteurs prédictifs.

- La Dose uniforme équivalente ou *Equivalent Uniform Dose* (EUD) permet de ramener une distribution de dose non-uniforme dans une structure à une dose uniforme qui aurait le même effet biologique ou clinique ([Niemierko, 1997]).
- Les modèles *Tumor Control Probability* (TCP) ou *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP) sont des modèles mathématiques qui, à partir de l'ensemble d'un HDV, fournissent respectivement une probabilité de contrôle tumoral ou une probabilité d'événement de toxicité.

L'inconvénient de tous ces facteurs de prédictions est le manque de précision spatiale qui ne permet pas d'identifier les sous-volumes d'organes responsables des effets. Récemment, [Witte *et al.*, 2010] et [Heemsbergen *et al.*, 2010] ont proposé une approche originale consistant à comparer, voxel par voxel, les distributions de dose moyennes entre deux groupes de patients. Ainsi dans le premier cas, il a été démontré que les patients souffrant de rétention urinaire dans les deux années suivant le traitement avaient reçu en moyenne une dose significativement supérieure dans la région trigonale de la vessie (région triangulaire définie par le col de la vessie, le départ de l'urètre et la fin de l'urètre). Dans le second cas, les auteurs ont démontré que pour les patients à haut risque, les risques de récurrence à quatre ans étaient corrélés à la dose au niveau des obturateurs (des deux côtés de la vessie) et que pour les patients à risque intermédiaire, ils étaient corrélés à la dose dans la région présacrée (en arrière du rectum). Afin de pouvoir moyenner les distributions de dose chez un groupe de patients, celles-ci ont dû au préalable être ramenées dans un même espace anatomique. Dans ces deux études, la mise en correspondance de points anatomiques entre deux patients reposait sur des mesures de distance radiale depuis les délimitations d'organes. Une mise en correspondance plus précise peut être réalisée par recalage déformable "inter-patients" des images TDM de planification. Nous proposons dans cette thèse de confirmer (ou d'infirmer) les résultats de l'étude sur la localisation des régions impliquées dans les événements de récurrence au moyen d'une mise en correspondance des régions entre patients basée sur le recalage déformable. Ce type d'analyse repose sur des bases de données constituées pendant plusieurs années de suivi des patients et n'a donc à ce jour jamais concerné des patients ayant bénéficié d'IGRT. A moyen terme grâce à l'IGRT, ce type d'analyse pourra être reproduit en considérant, non plus les distributions de dose planifiées, mais les distributions de dose cumulées. Ainsi, le monitoring de dose permettra également d'améliorer la compréhension des relations dose/effets.

Conclusion - Organisation de la thèse

Le contexte clinique de ces travaux de thèse a été présenté dans ce premier chapitre. Nous avons décrit l'importance du cancer de la prostate en termes de santé publique et son traitement par radiothérapie externe. Trois grandes problématiques relatives aux déformations anatomiques survenant pendant le traitement ont été identifiées : le choix

des marges, l'estimation de la dose cumulée dans les organes durant le traitement et l'évaluation des distributions de dose suivant des facteurs prédictifs d'événements de récurrence et de toxicité. L'organigramme de la figure 1.12 représente chacune de ces problématiques positionnées dans la chaîne de traitement par radiothérapie. Ainsi, dans une approche basée population, le choix des marges repose sur l'analyse des données d'imagerie collectées pendant le traitement sur une population de patients afin de quantifier les incertitudes géométriques de la cible et d'en déduire des modèles de marges appropriés. Dans une approche basée individu, le monitoring de la dose repose sur les images acquises pendant le traitement et représentatives de l'anatomie du patient lors des séances d'irradiation. Ce suivi de la dose cumulée a comme objectif d'aller vers une personnalisation du traitement grâce au déclenchement de re-planifications, en cas de détection d'une dérive entre la dose planifiée et la dose délivrée. Enfin, grâce au suivi post-thérapeutique de populations de patients, les corrélations entre la dose délivrée localement et les événements de récurrence ou de toxicité doivent être étudiées. Les trois chapitres qui suivent traitent chacun d'une de ces problématiques.

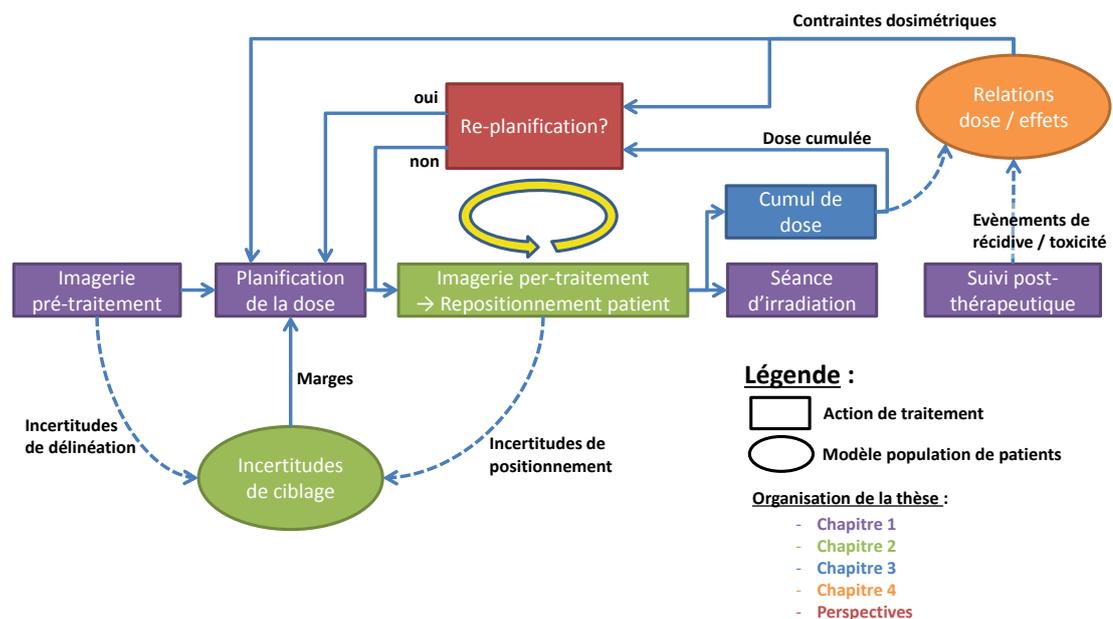


Figure 1.12 – Positionnement des travaux de thèse dans un contexte de radiothérapie guidée par l'image du cancer de la prostate. Pour chaque chapitre de la thèse, les différents niveaux intervenant (action de traitement ou élaboration d'un modèle) sont représentés d'une même couleur.

Bibliographie

- [Alasti *et al.*, 2001] ALASTI, H., PETRIC, M. P., CATTON, C. N. et WARDE, P. R. (2001). Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 49(3):869–884.
- [Beckendorf *et al.*, 2004] BECKENDORF, V., GUÉRIF, S., LE PRISÉ, E., COSSET, J. M., LEFLOCH, O., CHAUVET, B., SALEM, N., CHAPET, O., BOURDIN, S., BACHAUD, J. M. *et al.* (2004). The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer : feasibility and acute toxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 60(4):1056–1065.
- [Bondar *et al.*, 2012] BONDAR, M., HOOGEMAN, M., MENS, J., QUINT, S., AHMAD, R., DHAWTAL, G. et HEIJMEN, B. (2012). Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 83(5):1617–1623.
- [Cheung *et al.*, 2003] CHEUNG, R., TUCKER, S. L., DONG, L. et KUBAN, D. (2003). Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 56(5):1234–1240.
- [Cheung *et al.*, 2005] CHEUNG, R., TUCKER, S. L., LEE, A. K., de CREVOISIER, R., DONG, L., KAMAT, A., PISTERS, L. et KUBAN, D. (2005). Dose-response characteristics of low-and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 61(4):993–1002.
- [Cornud *et al.*, 2008] CORNUD, F., VILLERS, A., MONGIAT-ARTUS, P., REBILLARD, X. et SOULIE, M. (2008). Imagerie par résonance magnétique et cancer de la prostate. *Progrès en urologie*, 18(10):621–633.
- [D’Amico *et al.*, 1998] D’AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., MALKOWICZ, S. B., SCHULTZ, D., BLANK, K., BRODERICK, G. A., TOMASZEWSKI, J. E., RENSHAW, A. A., KAPLAN, I., BEARD, C. J. *et al.* (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 280(11):969–974.
- [de Crevoisier *et al.*, 2004] de CREVOISIER, R., DONG, L., BONNEN, M., OÂDANIEL, J., LEE, A., CHEUNG, R., TUCKER, S., WANG, H., COX, J. et KUBAN, D. (2004). Quantification of volumetric changes and internal organ motion during radiotherapy for prostate carcinoma using an integrated CT/linear accelerator system. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 60(1, Supplement):S227 – S228.
- [de Crevoisier *et al.*, 2007] de CREVOISIER, R., MELANCON, A. D., KUBAN, D. A., LEE, A. K., CHEUNG, R. M., TUCKER, S. L., KUDCHADKER, R. J., NEWHAUSER, W. D.,

- ZHANG, L., MOHAN, R. *et al.* (2007). Changes in the pelvic anatomy after an IMRT treatment fraction of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 68(5):1529–1536.
- [de Crevoisier *et al.*, 2005] de CREVOISIER, R., TUCKER, S. L., DONG, L., MOHAN, R., CHEUNG, R., COX, J. D. et KUBAN, D. A. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning ct for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(4):965–973.
- [Drzymala *et al.*, 1991] DRZYMALA, R., MOHAN, R., BREWSTER, L., CHU, J., GOITEIN, M., HARMS, W. et URIE, M. (1991). Dose-volume histograms. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 21(1):71–78.
- [Hårdemark *et al.*, 2003] HÅRDEMARK, B., LIANDER, A., REHBINDER, H. et LÖF, J. (2003). Direct machine parameter optimization with RayMachine® in Pinnacle3®. *RaySearch White Paper. Stockholm, Sweden : RaySearch Laboratories AB.*
- [Heemsbergen *et al.*, 2010] HEEMSBERGEN, W. D., AL-MAMGANI, A., WITTE, M. G., VAN HERK, M., POS, F. J. et LEBESQUE, J. V. (2010). Urinary obstruction in prostate cancer patients from the dutch trial (68 gy vs. 78 gy) : Relationships with local dose, acute effects, and baseline characteristics. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 78(1):19–25.
- [Heemsbergen *et al.*, 2007] HEEMSBERGEN, W. D., HOOGEMAN, M. S., WITTE, M. G., PEETERS, S. T., INCROCCI, L. et LEBESQUE, J. V. (2007). Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning : results from the dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 67(5):1418–1424.
- [Hill et ter Haar, 1995] HILL, C. et ter HAAR, G. (1995). High intensity focused ultrasound–potential for cancer treatment. *British Journal of Radiology*, 68:1296–1303.
- [ICRU, 1993] ICRU (1993). ICRU report 50. prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. *Bethesda, MD : ICRU.*
- [INCa, 2012a] INCA (2012a). Situation de la radiothérapie en 2011.
- [INCa, 2012b] INCA (2012b). La situation du cancer en france en 2012. *ouvrage collectif édité par l'INCa.*
- [Jegu *et al.*, 2010] JEGU, J., TRETARRE, B., VELTEN, M., GUIZARD, A.-V., DANZON, A., BUEMI, A., COLONNA, M., KADI-HANIFI, A.-M., GANRY, O., MOLINIE, F. *et al.* (2010). Le cancer de la prostate en france en 2001 : état des pratiques et facteurs associés à la réalisation d'une prostatectomie totale. *Progrès en urologie*, 20(1):56–64.
- [Jouyaux *et al.*, 2010] JOUYAUX, F., DE CREVOISIER, R., MANENS, J.-P., BELLEC, J., CAZOULAT, G., HAIGRON, P., CHIRA, C., LE PRISÉ, E., LAFOND, C. *et al.* (2010). [high dose for prostate irradiation with image guided radiotherapy : contribution of intensity modulation arctherapy]. *Cancer/Radiothérapie*, 14(8):679–89.

- [Katz et Rosen, 2006] KATZ, S. et ROSEN, M. (2006). MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. *Radiologic clinics of North America*, 44(5):723–734.
- [Kuban *et al.*, 2005] KUBAN, D. A., DONG, L., CHEUNG, R., STROM, E. et DE CREVOISIER, R. (2005). Ultrasound-based localization. *In Seminars in radiation oncology*, volume 15, pages 180–191. Elsevier.
- [Kuban *et al.*, 2008] KUBAN, D. A., TUCKER, S. L., DONG, L., STARKSCHALL, G., HUANG, E. H., CHEUNG, M. R., LEE, A. K. et POLLACK, A. (2008). Long-term results of the MD anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 70(1):67–74.
- [Lafond *et al.*, 2010] LAFOND, C., JOUYAUX, F., BELLEC, J., HENRY, O., PERDRIEUX, M., CHAJON, E., LE PRISÉ, É., de CREVOISIER, R. et MANENS, J.-P. (2010). Quelle RCMI? Du «step and shoot» au VMAT : point de vue du physicien. *Cancer/Radiothérapie*, 14(6):539–549.
- [Lemaître *et al.*, 2006] LEMAÎTRE, L., VILLERS, A., MOUTON, D. et PUECH, P. (2006). Echographie et biopsies de prostate. *Journal de Radiologie*, 87(2):201–209.
- [Merlet *et al.*, 2010] MERLET, B., OUAKI, F., PIRÈS, C., LECOQ, B., IRANI, J. et DORÉ, B. (2010). Curage ilio-obturbateur pour cancer de prostate : minilaparotomie au spéculum vs coelioscopie. *Progrès en urologie*, 20(4):279–283.
- [Niemierko, 1997] NIEMIERKO, A. (1997). Reporting and analyzing dose distributions : a concept of equivalent uniform dose. *Medical physics*, 24:103.
- [Nijkamp *et al.*, 2008] NIJKAMP, J., POS, F. J., NUVER, T. T., DE JONG, R., REMEIJER, P., SONKE, J.-J. et LEBESQUE, J. V. (2008). Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography : first clinical results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 70(1):75–82.
- [Partin *et al.*, 2001] PARTIN, A. W., MANGOLD, L. A., LAMM, D. M., WALSH, P. C., EPSTEIN, J. I. et PEARSON, J. D. (2001). Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (partin tables) for the new millennium. *Urology*, 58(6):843–848.
- [Peeters *et al.*, 2006] PEETERS, S. T., HEEMSBERGEN, W. D., KOPER, P. C., van PUTTEN, W. L., SLOT, A., DIELWART, M. F., BONFRER, J. M., INCROCCI, L. et LEBESQUE, J. V. (2006). Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer : results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of Clinical Oncology*, 24(13):1990–1996.
- [Peyromaure *et al.*, 2010] PEYROMAURE, M., BEUZÉBOC, P., SALOMON, L., RICHAUD, P., COLOBY, P., MALAUD, B., REBILLARD, X., RISCHMANN, P., VILLERS, A. et SOULIE, M. (2010). Le dépistage du cancer de la prostate en 2009 : mise au point du comité de cancérologie de l’association française d’urologie. *Progrès en urologie*, 20(1):17–23.
- [Pinkawa *et al.*, 2009] PINKAWA, M., ATTIEH, C., PIROTH, M. D., HOLY, R., NUSSEN, S., KLOTZ, J., HAWICKHORST, R., SCHÄFER, W. et EBLE, M. J. (2009). Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer—evaluation of

- the dose distribution with and without 18F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiotherapy and Oncology*, 93(2):213–219.
- [Poissonnier *et al.*, 2008] POISSONNIER, L., MURAT, F., BELOT, A., BOUVIER, R., RABILLOUD, M., ROUVIERE, O., CHAPELON, J. et GELET, A. (2008). Locally recurrent prostatic adenocarcinoma after exclusive radiotherapy : results of high intensity focused ultrasound. *Progrès en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*, 18(4):223.
- [Salomon *et al.*, 2010] SALOMON, L., AZRIA, D., BASTIDE, C., BEUZEBOC, P., CORMIER, L., CORNUD, F., EISS, D., ESCHWÈGE, P., GASCHIGNARD, N., HENNEQUIN, C. *et al.* (2010). Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. *Progrès en urologie*, 20:S217–S251.
- [Scher *et al.*, 2000] SCHER, H., ISAACS, J. et MJ, Z. (2000). Prostate cancer. *Clinical Oncology. 2nd ed. New York, NY : Churchill Livingstone*, pages 1823–1884.
- [Sobin *et al.*, 2011] SOBIN, L. H., GOSPODAROWICZ, M. K. et WITTEKIND, C. (2011). *TNM classification of malignant tumours*. Wiley.com.
- [Wilkins et Parker, 2010] WILKINS, A. et PARKER, C. (2010). Treating prostate cancer with radiotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 7(10):583–589.
- [Witte *et al.*, 2010] WITTE, M. G., HEEMSBERGEN, W. D., BOHOSLAVSKY, R., POS, F. J., AL-MAMGANI, A., LEBESQUE, J. V. et van HERK, M. (2010). Relating dose outside the prostate with freedom from failure in the dutch trial 68 gy vs. 78 gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 77(1):131–138.
- [Wolf Jr *et al.*, 1995] WOLF JR, J., CHER, M., DALL'ERA, M., PRESTI JR, J., HRICAK, H., CARROLL, P. *et al.* (1995). The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 153(3 Pt 2):993.
- [Zietman *et al.*, 2005] ZIETMAN, A. L., DESILVIO, M. L., SLATER, J. D., ROSSI JR, C. J., MILLER, D. W., ADAMS, J. A. et SHIPLEY, W. U. (2005). Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 294(10):1233–1239.

Chapitre 2

Optimisation des marges : une approche basée population

Introduction - Problématique des incertitudes géométriques

La radiothérapie conformationnelle repose sur l'optimisation du plan de traitement à partir d'une délimitation du volume cible et des organes à risque obtenue classiquement à partir d'un unique examen TDM de planification. Cependant, des variations anatomiques surviennent d'une séance de traitement à l'autre, la configuration géométrique des organes à chaque séance d'irradiation pouvant alors différer de celle sur la TDM de planification. Plusieurs études montrent que ces incertitudes portant sur la forme et la position des organes à chaque séance d'irradiation ont un impact clinique significatif, se traduisant par une diminution du taux de contrôle local et une augmentation de toxicité [de Crevoisier *et al.*, 2005, Heemsbergen *et al.*, 2010]. Pour compenser les incertitudes sur la position du volume cible clinique (prostate et vésicules séminales) pendant l'irradiation, des marges sont ajoutées autour de ce volume à la planification (voir 1.3.3.1). Elles permettent de définir le volume cible prévisionnel à partir du volume cible anatomo-clinique (marges CTV-PTV). De par la recherche d'un compromis entre maximisation du contrôle local et minimisation de la toxicité, principalement rectale et urinaire, ces marges doivent être suffisamment élevées pour que le PTV couvre les déplacements de la cible, mais pas trop élevées pour limiter l'irradiation des organes sains.

Le choix de ces marges est historiquement empirique et il n'y a pas de consensus sur leurs valeurs, d'autant plus que celles-ci sont potentiellement très différentes en fonction des modes de repositionnement utilisés. En effet, le guidage par l'image permet de réduire les incertitudes géométriques, ce qui devrait théoriquement entraîner une réduction des marges CTV-PTV. Même si plusieurs travaux ont cherché à établir des modèles de marges objectifs prenant en compte les différentes incertitudes géométriques et les différents modes de repositionnement, et si des essais cliniques sont en cours ou prévus, la question de la réduction des marges et de son amplitude reste aujourd'hui non complètement résolue.

Dans ce chapitre, nous décrivons d’abord les différentes incertitudes géométriques rencontrées en radiothérapie de la prostate, puis les méthodes permettant de les limiter ou de les compenser, avec notamment l’utilisation des marges à la planification et des modalités de repositionnement durant le traitement. Nous présentons ensuite une étude réalisée sur 20 patients qui a pour but de quantifier les incertitudes géométriques associées aux principaux modes de repositionnement. Une méthode d’optimisation des marges est ensuite proposée de façon à objectiver leur choix.

2.1 État de l’art

2.1.1 Définition des incertitudes géométriques

Les incertitudes géométriques sur la cible sont classiquement décomposées en :

- variabilité de délinéation de la cible ;
- déplacements de la cible ;
- modifications de volume de la cible ;
- modifications de forme de la cible ;
- imprécisions de repositionnement du patient.

Ces variations peuvent survenir soit entre les séances de traitement (elles sont alors qualifiées d’“inter-fraction”) soit durant une séance de traitement (intra-fraction). La prostate est considérée, en première approximation, comme se déformant peu. En effet, même si elle est composée de tissus mous, il a été montré que ses déformations sont très faibles par rapport à ses déplacements [Deurloo *et al.*, 2005], tout au moins en l’absence de contraintes fortes, telles que celles résultant de l’insertion d’une antenne IRM ou d’une sonde ultrasonore endorectale. Les incertitudes géométriques liées à la prostate se limitent donc généralement à la variabilité de délinéation et aux déplacements de l’organe.

Par ailleurs, ces incertitudes géométriques sont associées à deux types d’erreur : systématique et aléatoire. Les erreurs systématiques sont propagées tout au long du traitement. C’est le cas des erreurs de délinéation du volume cible à la planification ou de la différence de position entre le volume cible sur la TDM de planification et la position moyenne de ce volume durant le traitement (fig. 2.1). L’impact de cette dernière erreur sur la dose délivrée peut être simulé par déplacement de la distribution de dose. Les erreurs aléatoires sont principalement composées de l’erreur de positionnement (*setup error*) du patient et des variations anatomiques survenant entre deux séances d’irradiation ou durant une séance. L’impact des erreurs aléatoires peut être simulé par floutage de la distribution de dose (par convolution de la distribution de dose avec des lois de distribution de la position de l’organe).

2.1.1.1 Variabilité de délinéation

Le premier risque d’erreur systématique se situe lors de la délinéation des structures sur la TDM de planification. Plusieurs études ont eu ainsi pour but de quantifier ces erreurs en demandant à plusieurs observateurs de délimiter, sur un même

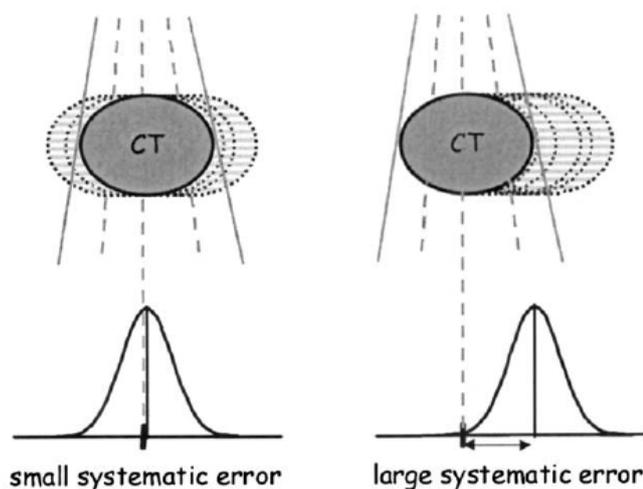


Figure 2.1 – Illustration schématique des erreurs systématiques et aléatoires (d'après [Stroom *et al.*, 1999]).

examen tomodensitométrique, la prostate [Fiorino *et al.*, 1998, Cazzaniga *et al.*, 1998, Oozeer *et al.*, 1999, Beckendorf *et al.*, 2004] ou le rectum [Foppiano *et al.*, 2003, Fiorino *et al.*, 2002]. Ces études montrent un écart-type dans la détermination du volume prostatique de l'ordre de 15 à 20 %, mais avec une variation de volume maximale atteignant 40 % du volume moyen. De façon locale, la plus grande variabilité de délimitation se situe au niveau de la base et de l'apex (figure 2.2), ce qui s'explique par le très faible contraste entre tissus mous.

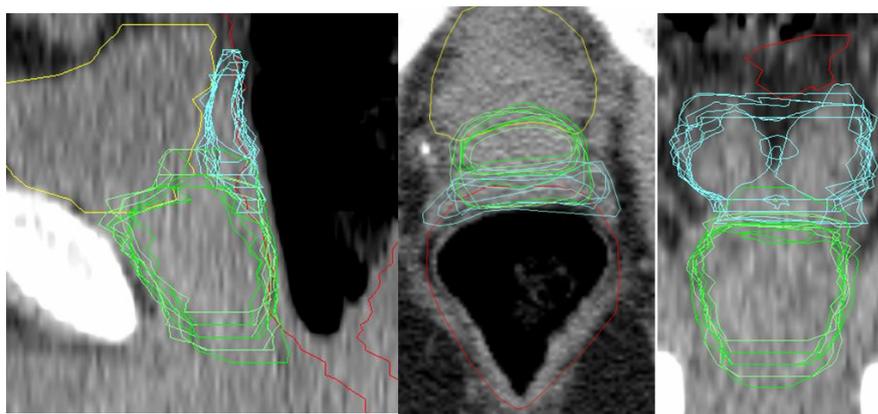


Figure 2.2 – Illustration de la variabilité de délimitation de la prostate et des vésicules séminales : huit médecins ont délimité la même TDM [de Crevoisier, 2007].

On peut noter que, pour améliorer le contraste entre la vessie et la prostate et donc limiter les incertitudes de délimitation, une opacification de la vessie par produit de contraste est souvent utilisée lors de l'acquisition de la TDM de planification.

2.1.1.2 Variations anatomiques

Le déplacement prostatique est lié principalement aux variations de volume rectal et, dans une moindre mesure, vésical. D'autres facteurs peuvent également générer un déplacement de la prostate, tels que les mouvements respiratoires (impliquant des mouvements intra-fraction) ou les mouvements des membres inférieurs.

Déplacements inter-fraction. De nombreuses études ont mesuré les déplacements de la prostate entre différentes fractions de traitement [Ten Haken *et al.*, 1991, Gilhuijs *et al.*, 1993, van Herk *et al.*, 1995, Zelefsky *et al.*, 1999, Nederveen *et al.*, 2000, Wu *et al.*, 2001, Alasti *et al.*, 2001, Litzenberg *et al.*, 2002, Little *et al.*, 2003, Hua *et al.*, 2003, Kuban *et al.*, 2005, Schallenkamp *et al.*, 2005, Naudy *et al.*, 2006, Verellen *et al.*, 2006]. Différents dispositifs de localisation de la prostate peuvent être considérés pour ces études (cf. 2.1.2.2) : marqueurs radio-opaques intra-prostatiques visualisés par imagerie portale, imagerie kV stéréoscopique ou fluoroscopie, TDM, IRM ou marqueurs intra-prostatiques radio-émetteurs détectés par système électromagnétique. Le déplacement prostatique est relativement simple à quantifier à partir du barycentre de la prostate. Les données de la littérature montrent que la prostate se déplace d'abord dans un axe antéro-postérieur avec un déplacement intra-pelvien pouvant atteindre, d'une séance à l'autre, 18 mm et dans un axe cranio-spinal avec un déplacement intra-pelvien allant jusqu'à 15 mm. Le déplacement latéral intra-pelvien est beaucoup plus faible puisqu'il est toujours inférieur à 7 mm.

Ces déplacements doivent être décomposés en erreurs systématiques et aléatoires, à l'échelle du patient (intra-patient) et de la population (inter-patients). L'erreur systématique liée aux variations anatomiques correspond à la différence de position entre le volume cible sur la TDM de planification et la position moyenne de ce volume cible au cours du traitement. Elle est définie pour un patient p par la moyenne des déplacements observés entre la planification et les fractions de traitement :

$$m_p = \frac{1}{z_p} \sum_{i=1}^{z_p} d_{p,i}, \quad (2.1)$$

où z_p est le nombre de déplacements observés pour le patient p et $d_{p,i}$ est le i ème déplacement du patient. L'erreur systématique pour une population de patients, notée Σ , correspond à l'écart-type des moyennes m_p observées sur chacun des patients :

$$\Sigma = \sqrt{\frac{n}{N(n-1)} \sum_{p=1}^n z_p (m_p - M)^2}, \quad (2.2)$$

où n est le nombre de patients, N le nombre total de déplacements observés et M la moyenne des m_p . Cette erreur peut être mesurée avec ou sans l'erreur de positionnement (*setup error*). Ainsi un repositionnement du patient sous l'accélérateur selon les repères cutanés permet de quantifier l'incertitude cumulée du positionnement et des variations anatomiques intra-pelviennes tandis qu'un repositionnement

suivant les structures osseuses limite les incertitudes aux variations intra-pelviennes. Van Herk, à partir de différentes études, a abouti à des valeurs d'erreurs systématiques cumulées de 3.2 mm en latéral, 3.6 à 4.5 mm en cranio-spinal et 4.1 mm en antéro-postérieur [van Herk *et al.*, 2000]. En se limitant aux variations intra-pelviennes, les valeurs suivantes ont été obtenues : 0.9 mm en latéral, 1.7 mm en cranio-spinal et 2.7 mm en antéro-postérieur. En visualisant la position de la prostate lors des premières séances d'irradiation, cette erreur peut être mesurée et corrigée en déplaçant le patient pour que la distribution de dose soit centrée sur la position moyenne de la cible [Bel *et al.*, 1993, Bel *et al.*, 1996, Yan *et al.*, 1997].

Les erreurs aléatoires sont quant à elle définies comme survenant d'une séance d'irradiation à l'autre. L'erreur aléatoire pour un patient p est donc définie comme l'écart-type des déplacements observés entre la planification et les fractions de traitement :

$$DS_p = \frac{1}{z_p - 1} \sum_{i=1}^{z_p} (d_{p,i} - m_p)^2, \quad (2.3)$$

et pour une population de patients par :

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{p=1}^n DS_p^2}. \quad (2.4)$$

Van Herk a abouti à des erreurs aléatoires cumulées de 2.2 mm en latéral, 2.5 mm en cranio-spinal et 3.2 mm en antéro-postérieur. Sans considérer l'erreur de positionnement, ces valeurs deviennent : 0.9 mm en latéral, 1.7 mm en cranio-spinal et 2.7 mm en antéro-postérieur.

La prostate présente aussi des mouvements de rotation, principalement autour de l'axe gauche-droite sous l'effet des variations de la réplétion rectale. Plusieurs études ont estimé ces rotations à partir de l'observation de marqueurs radio-opaques. [Deutschmann *et al.*, 2012] ont reporté une rotation moyenne autour de l'axe gauche droite de $5.3^\circ \pm 4.9^\circ$ à partir de 31 patients. Des erreurs systématiques et aléatoires de rotation ont été mesurées par [Lips *et al.*, 2009], à partir de 19 patients, à des valeurs respectives de 6.3° et 4.9° . Le centre de rotation considéré dans la plupart des études était le barycentre de la prostate. En réalité, il semble plus correct de considérer un centre de rotation autour de l'apex [Owen *et al.*, 2011], celui-ci étant relativement fixe.

Déplacements intra-fraction. Les déplacements intra-fractions interviennent sur des périodes courtes (de l'ordre de 20 minutes). Différents moyens d'imagerie ont été considérés dans la littérature pour les mesurer, avec notamment : TDM (deux acquisitions), CBCT, IRM (permettant d'acquérir une série d'images 3D avec une résolution temporelle élevée), échographie ou encore suivi par localisateur électro-magnétique. Avec des déplacements mesurés inférieurs à 3 mm [Ghilezan *et al.*, 2005], ces déplacements sont nettement inférieurs à ceux observés en inter-fraction. Leur correction et leur compensation par le biais de repositionnement (potentiellement au cours de la séance de traitement) et de marges, tout comme la réduction des durées de traitement, permettent de limiter leur impact dosimétrique [Budiharto *et al.*, 2011].

2.1.2 Réduction et compensation des incertitudes

Pour diminuer les incertitudes géométriques et l'irradiation des organes à risque, des recommandations peuvent être faites aux patients, comme boire avant la séance de traitement de façon à distendre la vessie. Des mesures peuvent aussi être prises pour évacuer les gaz dans le rectum ou encore pour le distendre par l'introduction d'un ballon endorectal [Smeenk *et al.*, 2010]. La voie principale pour réduire les incertitudes géométriques reste cependant l'amélioration des modes de repositionnement notamment au travers du guidage par l'image. Cependant, quels que soient les dispositifs utilisés, des incertitudes sont toujours présentes et sont compensées par l'utilisation des marges. D'autres méthodes plus récentes ont été proposées dans la littérature, avec notamment celles reposant sur une planification incorporant un modèle géométrique probabiliste, ou *probabilistic planning* [Bohoslavsky *et al.*, 2013]. Ces méthodes permettent de se passer de la définition de marges en incluant l'effet des incertitudes géométriques lors de l'évaluation de la fonction objective pendant la planification inverse. Ces approches, nécessitant une forte intégration avec les systèmes de planification de traitement, n'ont pas été considérées dans ce travail.

2.1.2.1 Modèles de marges

Comme évoqué précédemment, l'ICRU recommande d'ajouter une marge au CTV pour prendre en compte les incertitudes géométriques, ce qui conduit à la définition du PTV. Aujourd'hui, la définition des marges reste très largement empirique et n'a que très peu évolué malgré l'utilisation de modes de repositionnement de plus en plus précis. Ainsi le GETUG conseille des valeurs de 10 mm dans toutes les directions sauf en arrière où elles sont de 5 mm pour limiter l'irradiation du rectum. Par ailleurs, plusieurs études proposent les marges suivantes en l'absence de guidage par l'image : 5 mm latéralement, 6 à 10 mm dans l'axe supéro-inférieur et 7.5 à 11 mm dans l'axe antéro-postérieur [Wu *et al.*, 2001, Tinger *et al.*, 1998, Alasti *et al.*, 1998].

De manière à rationaliser le mode d'obtention des marges et surtout à pouvoir les adapter aux différents modes de repositionnement considérés en clinique, différentes méthodes de calcul des marges ont été proposées à partir de différentes combinaisons des erreurs systématiques et aléatoires [Duttenhaver *et al.*, 1983, Antolak et Rosen, 1999, ICRU, 1999, van Herk *et al.*, 2000, Stroom et Heijmen, 2002]. Parmi ces méthodes, celle de van Herk est la plus utilisée.

Cette méthode repose sur la quantification de l'impact des incertitudes géométriques en termes de dose délivrée au CTV. Elle considère que les distributions des erreurs aléatoires sont gaussiennes et connues. L'impact des erreurs aléatoires est donc pris en compte par convolution de la distribution de dose (établie à partir du CTV sur le TDM de planification) avec ces lois gaussiennes. Par ailleurs, la distribution de l'erreur systématique est également considérée gaussienne et connue.

Après avoir calculé la distribution de dose en tenant compte de la pénombre du faisceau (le gradient de dose au voisinage des limites géométriques du faisceau n'est, en pratique, pas abrupt) et des erreurs aléatoires, et connaissant la distribution de la position du volume cible à la planification (erreur systématique), il est possible d'établir

un histogramme "dose-population" (figure 2.3). Pour cela, on détermine l'ensemble C des positions possibles du CTV, $x_{\text{delineated}}$, pour lesquelles le CTV recevra une dose supérieure à un seuil spécifié $D_{\text{threshold}}$:

$$C : \{x_{\text{delineated}} | D_{\text{blurred}}(-x_{\text{delineated}}) > D_{\text{threshold}}\}, \quad (2.5)$$

où D_{blurred} est la distribution de dose floutée par convolution avec l'erreur aléatoire.

La probabilité pour que la dose reçue par le CTV soit supérieure à $D_{\text{threshold}}$ est ensuite calculée par intégration de la distribution de l'erreur systématique Q sur cet ensemble C :

$$P(D_{\text{cum}} > D_{\text{threshold}}) = \int_C Q(z) dz \quad (2.6)$$

Sur l'exemple illustré figure 2.3, le CTV est assimilé à un point et le seuil de dose est fixé à 95% de la dose prescrite. Le calcul mène à $P(D_{\text{cum}} > D_{\text{threshold}}) = 90\%$. Ce qui signifie que le choix de marge pour cette distribution dose a conduit à une dose reçue par le CTV supérieure à 95% de la dose prescrite dans 90% des cas (c'est-à-dire pour 90% des patients). Un histogramme dose-population est établi en répétant le calcul pour plusieurs valeurs de $D_{\text{threshold}}$.

La marge choisie autour du CTV peut donc être évaluée par un histogramme dose-population. Mais il est aussi possible de partir d'un objectif pour dériver une marge. Par exemple, cet objectif peut être : pour 90% des patients, la dose minimale reçue par le CTV doit correspondre à 95% de la dose prescrite. Les distributions des déplacements du CTV suivant les trois directions étant gaussiennes, l'intervalle englobant 90% des positions du CTV les plus probables est égal à 2.5Σ , avec Σ le vecteur contenant les écarts-types des lois gaussiennes. Une marge de 2.5Σ autour du CTV permet donc de prendre en compte l'erreur systématique dans 90% des cas.

En l'absence d'erreurs aléatoires, la planification consisterait à établir une distribution de dose faisant correspondre l'isodose à 95% avec les bords du CTV étendu. Pour prendre en compte les erreurs aléatoires, c'est l'isodose à 95% de la distribution de dose floutée qui doit correspondre aux bords du CTV étendu. Une marge supplémentaire doit donc être ajoutée. Van Herk montre que cette marge supplémentaire est égale à $1.64(\sigma - \sigma_p)$, avec σ le vecteur contenant les écarts types des distributions des erreurs aléatoires et σ_p la largeur de la pénombre dans la distribution de dose.

Le PTV est donc défini en ajoutant une marge égale à $2.5\Sigma + 1.64(\sigma - \sigma_p)$ autour du CTV. Dans le cas où σ_p est de 3.2 mm, la formule devient : $M = 2.5\Sigma + 0.7\sigma$. Cette formule n'est valable que dans le cas d'une irradiation à un seul faisceau. McKenzie [McKenzie *et al.*, 2000] a étendu la méthode aux autres techniques d'irradiation actuelles.

Si la formule de van Herk est la plus utilisée, d'autres formules ont été proposées, toujours suivant une combinaison des erreurs systématiques et aléatoires :

- Recommandations de l'ICRU62 [ICRU, 1999] : $M = 1.96\sqrt{\Sigma^2 + \sigma^2}$;
- Stroom [Stroom et Heijmen, 2002] : $M = 2\Sigma + 0.7\sigma$;

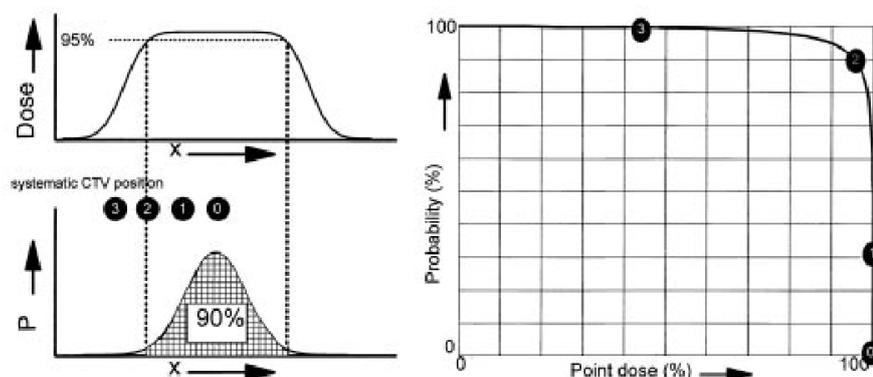


Figure 2.3 – Illustration du calcul de la probabilité que la dose reçue par un CTV soit supérieure à un certain seuil. La courbe en haut à gauche représente la distribution de dose floutée par les variations aléatoires. En dessous apparaît la distribution de probabilité de l'erreur systématique. Les numéros 0,1 et 2 correspondent à des positions du CTV pour lesquelles celui-ci recevra au minimum 95% de la dose (pour simplifier le CTV est ici assimilé à un point). L'histogramme calculé en faisant varier le seuil de dose apparaît à droite. Extrait de [van Herk *et al.*, 2000].

- Antolak [Antolak et Rosen, 1999] : $M = 1.65\sigma$;
- Goiten [Duttenhaver *et al.*, 1983] : $M = 1.5\sigma$;

Puisqu'elles reposent sur la mesure des déplacements du barycentre de la cible, ces méthodes ont pour principal inconvénient de ne pas prendre en compte les déformations et les rotations du CTV, ce qui implique que la formule de marges établie n'indique qu'une valeur minimale. De plus, malgré ces méthodes, le choix des marges reste en routine clinique généralement empirique.

2.1.2.2 Protocoles de repositionnement

De façon à positionner la cible le plus précisément possible, et donc à limiter les erreurs de positionnement, différents modes de repositionnement du patient ont été développés en fonction de l'évolution des dispositifs d'imagerie embarquée. Dans le cas d'un traitement du cancer de la prostate, trois modes de repositionnement du patient sont fréquents :

- Repositionnement grâce à des repères cutanés : le patient est positionné sous l'appareil de traitement en faisant correspondre des points de tatouage sur la peau du patient (effectués lors de l'acquisition de la TDM de planification) avec des pointeurs lasers situés dans la salle de traitement. Il s'agit de la technique de positionnement standard, bien qu'elle soit relativement imprécise compte tenu des glissements potentiels.
- Repositionnement suivant les structures osseuses visualisées par imagerie portale : cette image de qualité inférieure à celle d'un cliché radiographique standard permet de visualiser uniquement les structures osseuses. Le médecin peut alors corriger l'erreur de positionnement du patient par comparaison avec une image de référence. Cette dernière peut être générée numériquement à partir du TDM de

planification (image DRR). Cette modalité, tout comme la précédente, ne visualise pas la bonne position de la cible prostatique tumorale. Ce contrôle est réalisé une fois par semaine dans une pratique de routine.

- Repositionnement suivant la position de la prostate : de nouvelles modalités d'imagerie comme le CBCT peuvent être intégrées aux appareils de traitement. Les images acquises faisant apparaître les tissus mous, il est possible de repositionner le patient de telle sorte que le volume cible prostatique se trouve à la même position que sur le TDM de planification. Certaines équipes implantent des marqueurs radio-opaques dans la prostate. Ces implants, visualisés par imagerie portale ou par tomographie, permettent de contrôler indirectement la bonne position de la prostate.

Pour ces deux dernières modalités, le déplacement (translation et éventuellement rotation) à appliquer à la table de traitement peut être établi par le clinicien avec un recalage manuel ou estimé automatiquement ou semi-automatiquement.

2.2 Quantification des incertitudes géométriques

Dans cette partie, nous proposons une quantification des incertitudes géométriques inter-fractions en fonction du mode de repositionnement considéré (sur tatouages, sur os ou sur prostate). Pour cela, nous disposons d'une base de données de 20 patients irradiés pour un cancer de la prostate à une dose totale de 70 Gy délivrée en sept semaines. Les patients avaient eu, en plus de leur TDM de planification, environ une TDM supplémentaire par semaine dans des conditions identiques ce qui porte le nombre total d'images à 156. Les patients étaient positionnés en décubitus dorsal, bras repliés sur la poitrine, un oreiller sous la tête et une cale sous les genoux. Trois points avaient été tatoués sur la peau des patients pour permettre leur positionnement sous l'appareil de traitement. Avant chaque acquisition TDM, des billes radio-opaques étaient placées sur ces trois points pour les faire apparaître à l'image. Le rectum et la vessie n'étaient pas opacifiés. Les coupes TDM étaient espacées de 3 mm, avec une résolution de 0.97 mm suivant les axes X et Y.

Sur chacune des images, la prostate, les vésicules séminales, le rectum et la vessie avaient été délinéées. Pour un même patient, toutes les délinéations étaient réalisées par le même observateur. Pour 9 patients, huit observateurs avaient délinéé la prostate et les vésicules séminales sur toutes les images pour étudier la variabilité inter-observateurs. La même opération avait été répétée deux mois plus tard par quatre de ces observateurs pour étudier la variabilité de délinéation intra-observateurs.

Notre étude a consisté tout d'abord à simuler les principaux modes de repositionnement du patient par des recalages rigides des TDM de suivi sur le TDM de planification. Les différentes incertitudes géométriques résultantes ont ensuite été quantifiées par l'utilisation de matrices de probabilité de présence. Cette approche est décrite ci-dessous, ainsi que les résultats obtenus.

2.2.1 Simulation des modes de repositionnement par recalage rigide

Afin de reproduire les trois principaux modes de repositionnement d'un patient sous l'accélérateur, toutes les TDM hebdomadaires de ce patient ont été recalées sur celle de planification selon trois méthodes (cf. figure 2.4) :

- un recalage « billes sur billes » simulant le positionnement du patient sous l'accélérateur selon les points de tatouage et permettant de quantifier l'incertitude cumulée du positionnement et des variations anatomiques intrapelviennes ;
- un recalage osseux pelvien correspondant à l'utilisation d'une imagerie portale et permettant de quantifier les variations anatomiques intra-pelviennes ;
- un recalage prostatique simulant l'utilisation d'une tomographie conique.

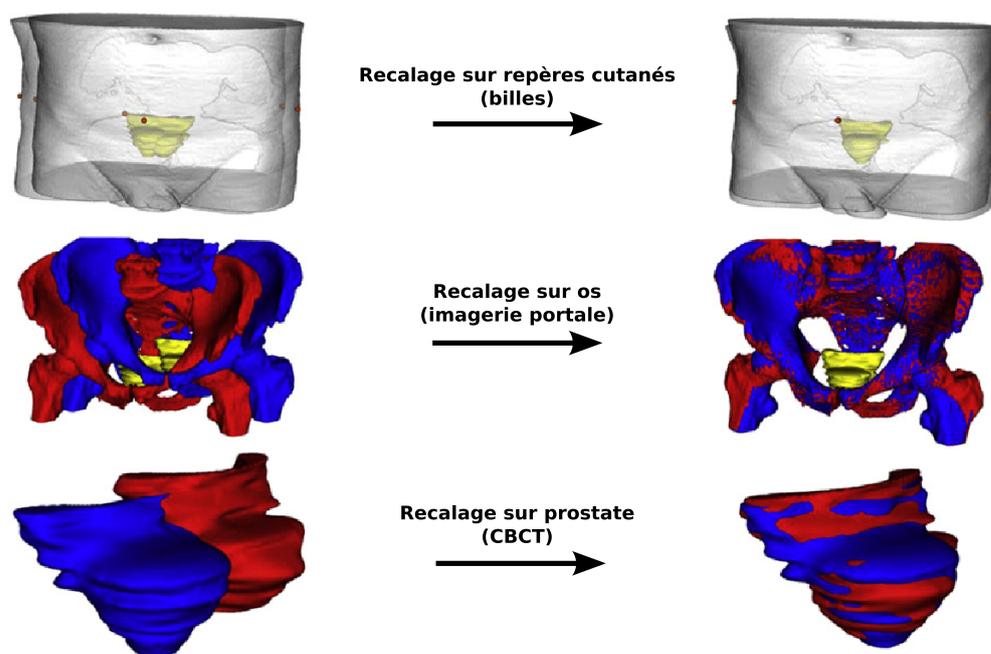


Figure 2.4 – Illustration des trois recalages rigides considérés pour simuler les trois principaux modes de repositionnement.

Chacun de ces recalages est appliqué en deux étapes : (i) extraction des structures d'intérêt homologues (billes, structures osseuses ou prostate) ; (ii) recalage de ces structures homologues.

2.2.1.1 Extraction des structures d'intérêt

Repositionnement sur repères cutanés. Pour simuler un repositionnement à partir des repères cutanés, les coordonnées des trois billes radio-opaques sont relevées manuellement sur chaque scanographie (cf. figure 2.5).



Figure 2.5 – Relevé manuel des coordonnées des billes sur chaque TDM : les billes correspondent aux points brillants entourés en rouge.

Repositionnement sur structures osseuses. Pour simuler un repositionnement à partir des structures osseuses, celles-ci sont extraites automatiquement de l'image sous forme d'un maillage triangulaire grâce à l'algorithme des *Marching Cubes* [Lorensen et Cline, 1987]. Cette méthode permet de générer un maillage correspondant à une isosurface c'est-à-dire une surface pour laquelle une fonction (ici l'intensité des voxels) est constante. Elle repose sur la considération de blocs de huit voxels voisins et sur leur classification suivant 14 configurations géométriques auxquelles sont associées des positions de nœuds et de cellules qui permettent de générer directement les polygones constituant le maillage de surface. Pour l'extraction des structures, la valeur de l'isosurface à générer a été fixée empiriquement à 150 HU. De façon à éliminer les éléments parasites susceptibles d'être aussi extraits par les *Marching Cubes* (éléments de la table, billes radio-opaques...), seule le maillage de plus grande taille est conservé (figure 2.6(a)).

Repositionnement sur la prostate. La surface de la prostate sur chaque TDM est reconstruite sous forme de maillage triangulaire à partir de la segmentation manuelle disponible. Dans le cas de volumes binaires représentant des objets segmentés, la méthode des *Marching Cubes* résulte en des maillages présentant de fortes "marches d'escalier". Une autre approche a donc été considérée ici.

Une image intermédiaire est générée suivant la méthode présentée par [Jones et Chen, 1994] pour reconstruire une surface à partir de contours planaires. Tout d'abord, un champ de distances 2D est calculé à partir de chaque contour :

$$f(x, y) = \begin{cases} -dist(x, y) & \text{si } (x, y) \text{ est à l'intérieur d'un contour} \\ 0 & \text{si } (x, y) \text{ est sur un contour} \\ +dist(x, y) & \text{si } (x, y) \text{ est à l'extérieur d'un contour} \end{cases} \quad (2.7)$$

où $dist(x, y)$ est la distance euclidienne minimale entre le point (x, y) et le contour.

Les cartes de distances sont ensuite empilées. Une interpolation cubique pour chaque colonne du volume ainsi créé permet de combler l'information manquante en générant

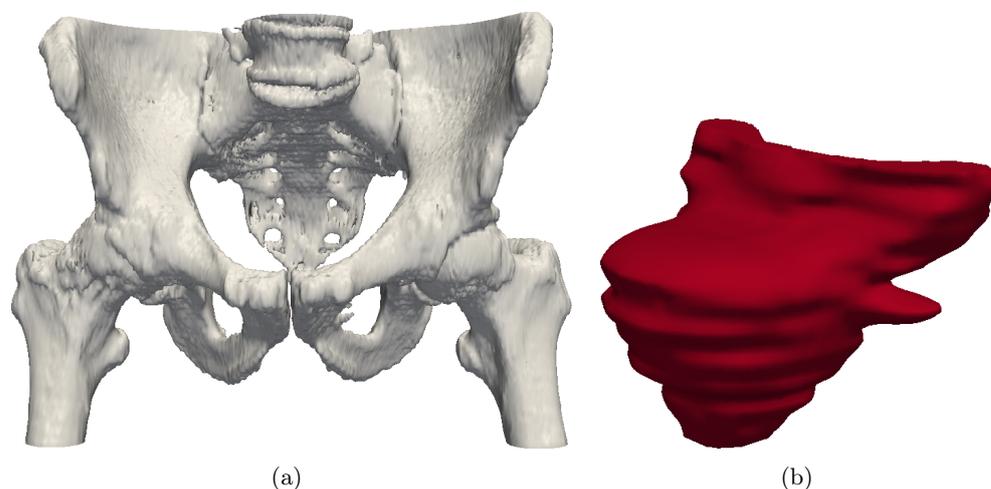


Figure 2.6 – Exemple de résultat d’extraction des surfaces de référence pour le recalage. (a) Structures osseuses ; (b) prostate.

de nouveaux contours entre chaque coupe. De plus, le gradient de ce volume permet aux *Marching Cubes* de générer une approximation satisfaisante de la surface (figure 2.6(b)).

2.2.1.2 Recalage des structures homologues

Une fois que les structures d’intérêt ont été extraites des images à considérer (TDMs de planification et de suivi), le déplacement rigide entre structures est estimé par recalage rigide.

Repositionnement sur repères cutanés. Pour le repositionnement sur billes, une transformation rigide tridimensionnelle (translation et rotation) est calculée pour obtenir une correspondance au sens des moindres carrés entre les billes de chaque tomodensitométrie hebdomadaire et celle de planification. Toutes les TDM hebdomadaires sont ainsi recalées sur la TDM de planification.

Repositionnement sur structures osseuses et sur prostate. Les structures osseuses et la prostate sont représentées par le même type de données : des maillages de surface. De nombreuses méthodes ont été présentées dans la littérature pour effectuer un recalage rigide de surfaces 3D (voir par exemple [Maintz et Viergever, 1998, Audette *et al.*, 2000, Zitova et Flusser, 2003, Wyawahare *et al.*, 2009]). En substance, les méthodes se différencient principalement par le type d’information utilisée pour appairer les surfaces. Certaines méthodes proposent d’extraire des caractéristiques géométriques des surfaces avant de les appairer : un ensemble de points épars, des courbes ou encore des régions. Ces caractéristiques doivent être saillantes (par exemple des points de courbure élevée, des lignes de crête, ou des régions ayant une courbure homogène) et localisées précisément. Leur appariement peut ensuite reposer sur leur information

propre, notamment la courbure. D'autres méthodes reposent sur le recalage direct d'un ensemble dense de points. Les deux ensembles sont alors généralement recalés en minimisant itérativement une fonction globale comme la somme des distances au carré entre couples de points les plus proches. C'est notamment le cas de la méthode *Iterative Closest Point (Iterative Closest Point (ICP))* [Besl et McKay, 1992] qui a connu de nombreuses variantes [Rusinkiewicz et Levoy, 2001]. Cette méthode est décrite dans l'annexe A. D'autres méthodes diffèrent dans la définition de la distance, avec par exemple la méthode *head and hat* pour laquelle la distance est estimée suivant la direction du centroïde de l'un des ensemble de points [Pelizzari *et al.*, 1989], ou des méthodes qui utilisent un vecteur de descripteurs (incorporant non seulement les coordonnées des points, mais aussi leur normale et leurs courbures) [Feldmar et Ayache, 1996]. Enfin, des méthodes exploitent des descriptions non plus locales des surfaces, mais globales. C'est notamment le cas des approches reposant sur les "formes propres", ou *eigenshapes* [Campbell et Flynn, 1999].

La méthode utilisée dans ce travail pour le recalage des surfaces est l'algorithme **ICP**, qui est la méthode la plus classique et dont les tests de convergence ont donné des résultats satisfaisants dans des temps de calcul faibles. Il a permis de recaler la surface de la structure osseuse d'une **TDM** hebdomadaire sur celle de planification. L'algorithme **ICP** a aussi été employé pour effectuer le recalage prostate sur prostate de toutes les **TDM** hebdomadaires sur celle de planification.

2.2.2 Quantification des incertitudes par matrices de probabilité de présence

Comme présenté ci-dessus, la dispersion géométrique de la prostate et des vésicules séminales est classiquement étudiée en considérant les déplacement de son barycentre, ce qui ne permet pas la prise en compte des rotations et des éventuelles déformations. Il est donc souhaitable de disposer de représentations et de valeurs quantitatives permettant de traduire la dispersion géométrique réelle de l'organe lors du traitement. À cette fin, nous proposons d'utiliser des matrices de probabilité de présence et des indices de dispersion extraits de ces matrices.

Après que toutes les **TDMs** d'un même patient aient été recalées sur la **TDM** de planification, l'addition des volumes binarisés représentant la prostate ou les vésicules séminales, puis leur normalisation par le nombre de **TDMs** permet de construire simplement une matrice de probabilité de présence :

$$CPM = \sum \frac{I_B}{N}, \quad (2.8)$$

où I_B correspond aux volumes binarisés et N le nombre de **TDMs** du patient considéré. Cette matrice décrit un volume discret dont la valeur à une position représente la probabilité pour l'organe d'être présent à cette position.

Une région englobante est alors définie par l'ensemble des voxels dont la probabilité de présence P est supérieure à une probabilité minimale de présence P_m . Le calcul des volumes de ces régions englobantes (ou volumes englobants) associées à différentes

probabilités minimales de présence permet de quantifier les incertitudes géométriques. Ces volumes englobants, normalisés par rapport au volume moyen de l'organe lors du traitement, sont notés V_{P_m} . Une diminution des incertitudes géométriques correspond ainsi à : (i) une diminution du volume englobant défini par une probabilité minimale de présence faible (région de dispersion) ; (ii) une augmentation du volume englobant défini par une probabilité minimale de présence élevée (région de certitude de présence).

Dans une situation idéale, où les incertitudes géométriques seraient inexistantes, tous les V_{P_m} devraient être égaux à 100 %. Pour comparer de façon synthétique les différentes modalités de repositionnement, la mesure de l'ensemble des V_{P_m} a été réduite à un unique indice, représentant la distance à un cas idéal :

$$d = \int |V_P(m) - 100| dm. \quad (2.9)$$

Plus cette mesure est faible, plus la dispersion de l'organe lors du traitement est faible et plus le mode de repositionnement du patient est efficace.

2.2.3 Résultats

2.2.3.1 Quantification des déplacements

À partir de la base de données de 20 patients décrite précédemment, les déplacements du barycentre de la prostate ont été calculés, dans chacune des directions de l'espace, en considérant comme référence le barycentre de la prostate sur la TDM de planification. Ils ont été quantifiés, après recalages cutané et osseux (ils sont quasiment nuls dans le cas d'un recalage sur la prostate), par calcul de l'amplitude maximale, de l'erreur systématique (Σ) et de l'erreur aléatoire (σ). Ils sont présentés dans le tableau 2.1, de même que les marges résultantes suivant la formule de van Herk.

Tableau 2.1 – Quantification des déplacements (mm) de la prostate dans chacune des directions de l'espace et proposition d'un choix de marges selon van Herk [van Herk *et al.*, 2000]

	Erreur systématique	Erreur aléatoire	Amplitude max	Marges selon VH
Recalage cutané				
Axe AP	3.8 (0.0-7.1)	3.8 (2.0-6.2)	16.4	11.4
Axe SI	3.9 (0.0-11.2)	3.5 (1.1-7.6)	18.9	12.2
Axe GD	1.0 (0.0-2.1)	1.4 (0.5-2.8)	8.0	3.4
Recalage osseux				
Axe AP	2.5 (0.0-6.1)	2.7 (0.9-6.5)	16.5	8.0
Axe SI	2.7 (0.1-6.1)	2.4 (1.0-4.3)	11.4	8.3
Axe GD	0.5 (0.0-1.0)	0.8 (0.3-1.2)	3.3	1.9

Nous pouvons voir que la prostate se déplace d'abord dans un axe antéropostérieur avec un déplacement intra-pelvien pouvant atteindre, d'une séance à l'autre, 16.5 mm et dans un axe cranio-spinal avec un déplacement allant jusqu'à 11.4 mm. Le déplacement

latéral est beaucoup plus faible puisqu'il est toujours inférieur à 4 mm. Ces amplitudes sont conformes aux données de la littérature présentées précédemment, retrouvant dans les différents axes un déplacement maximal respectif de 18 mm, 15 mm et 7 mm.

Pour prendre en compte les seules variations anatomiques intrapelviennes, les marges calculées selon la formule de van Herk sont dans les axes antéro-postérieur, cranio-spinal et droite-gauche, respectivement de 8 mm, 8.3 mm et 1.9 mm. En comparant ces données aux valeurs de marges utilisées en pratique quotidienne, il apparaît que les marges standard conseillées par le GETUG sont : excessives dans un axe droite-gauche, satisfaisantes dans les axes cranio-spinal et antérieur et insuffisantes dans le sens postérieur. L'insuffisance de marges dans le sens postérieur expose à un risque particulièrement élevé de sous-dosage tumoral et donc de récurrence locale, du fait de la localisation tumorale principalement dans la zone périphérique postérieure de la prostate [Chen *et al.*, 2000].

Les résultats concernant les vésicules séminales sont donnés dans le tableau 2.2. Ces résultats doivent être interprétés beaucoup plus prudemment du fait de variations de volume et de forme beaucoup plus importantes rendant le barycentre de ces volumes peu représentatif. Ce type de déformation justifie l'étude sous forme de cartographies de probabilité de présence présentée dans la deuxième partie de l'étude.

Tableau 2.2 – Quantification des déplacements (mm) des vésicules séminales dans chacune des directions de l'espace et proposition d'un choix de marges selon van Herk [van Herk *et al.*, 2000]

	Erreur systématique	Erreur aléatoire	Amplitude max	Marges selon VH
Recalage cutané				
Axe AP	3.8 (0.6-10.6)	5.1 (2.2-10.5)	27.7	13.1
Axe SI	5.7 (0.3-20)	3.9 (1.5-7.7)	23.9	17.0
Axe GD	1.9 (0.0-7.2)	2.2 (0.6-5.5)	15.4	6.3
Recalage osseux				
Axe AP	3.2 (0.2-7.4)	3.9 (1.5-10.7)	28.2	10.7
Axe SI	4.8 (0.2-16.5)	3.3 (1.0-7.9)	26.6	14.3
Axe GD	1.6 (0.1-6.2)	1.9 (0.5-5.4)	17.9	5.3

2.2.3.2 Matrices de probabilité de présence

L'utilisation de matrices de probabilité de présence est proposée pour quantifier l'ensemble des incertitudes géométriques. Par exemple, la figure 2.7 montre la matrice de probabilité de présence de la prostate d'un patient dans le cas d'un recalage sur billes.

De façon à illustrer la dispersion géométrique de l'organe, le volume englobant normalisé (rapporté au volume moyen de l'organe) est représenté en fonction de la probabilité minimale de présence. Les figures 2.8 et 2.9 montrent cette relation, pour la prostate et pour les vésicules séminales, et suivant les trois modalités de positionnement du patient (cutanée, osseuse et prostatique). Grâce aux délimitations répétées de la prostate et

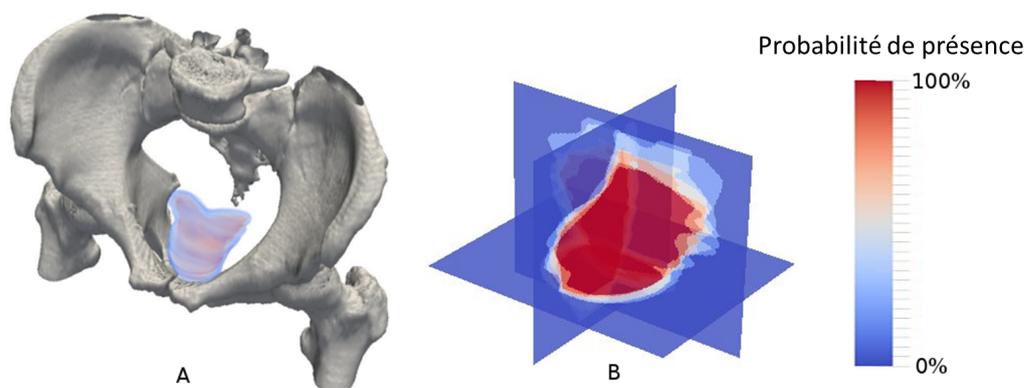


Figure 2.7 – Représentation d’une matrice de probabilité de présence pour la prostate et les vésicules d’un même patient obtenu après un recalage basé os pelvien. A) Représentation 3D (*volume rendering*) à l’intérieur du pelvis. B) Représentation suivant les plans sagittal, coronal et transverse.

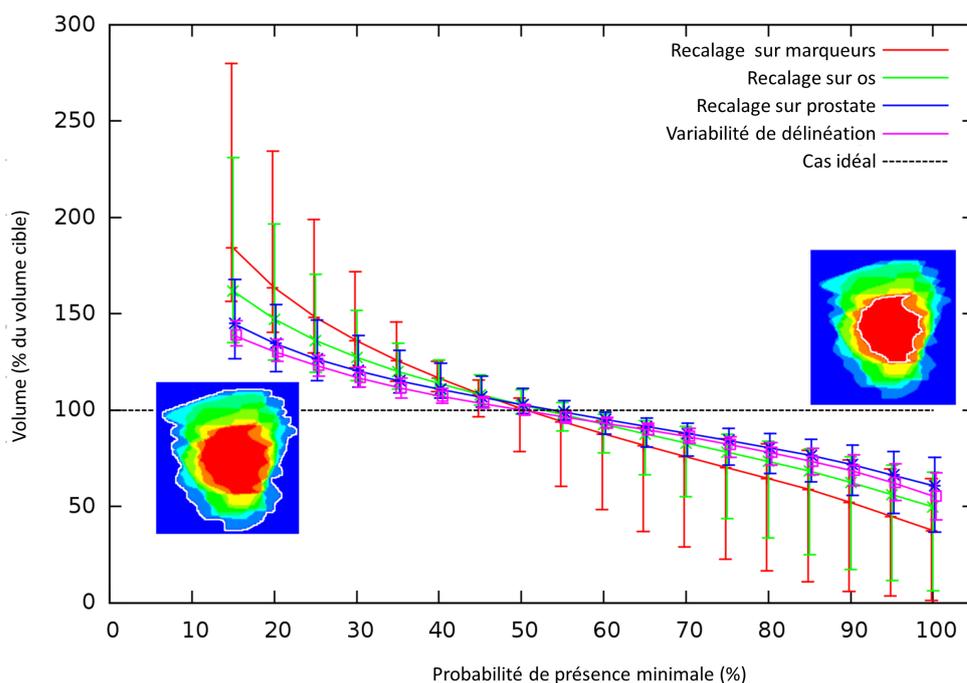


Figure 2.8 – Comparaison des volumes englobant différentes probabilités minimales de présence de la prostate pour les trois modalités de recalage. Le volume de dispersion (probabilité de présence non nulle) et le volume de certitude de présence (100 % de probabilité) sont représentés par un trait blanc sur une coupe sagittale d’une matrice de probabilité de présence. Les barres verticales indiquent les valeurs extrêmes. Par exemple, en cas de recalage sur billes (cutané), le volume qui aurait été nécessaire pour couvrir intégralement la cible prostatique correspond en moyenne à un volume égal à presque deux fois (184 %) le volume prostatique. Pour un des patients, ce volume atteint 280 %.

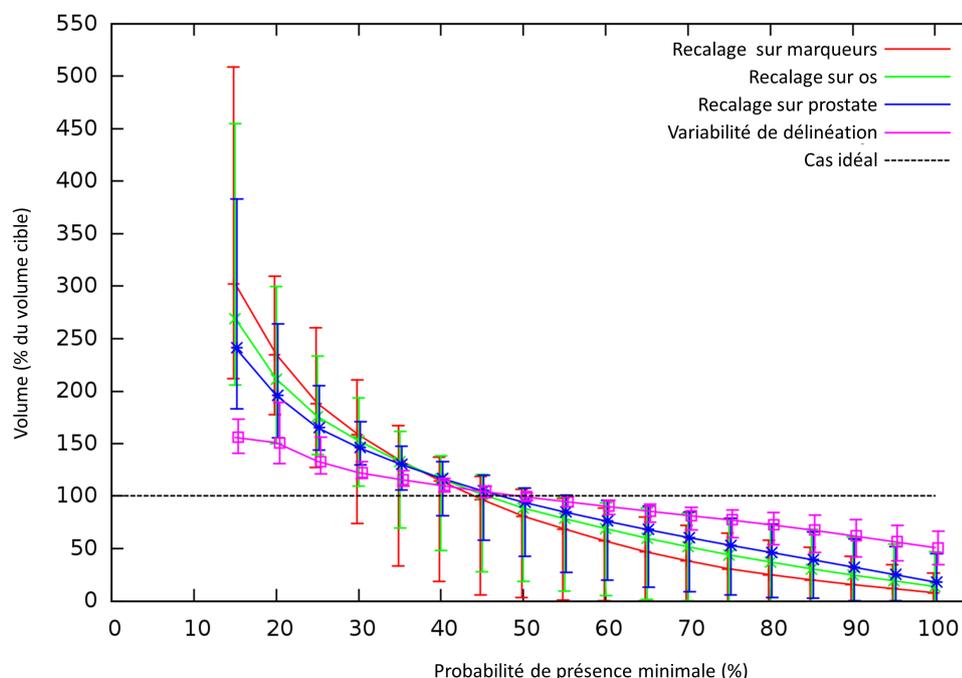


Figure 2.9 – Comparaison des volumes englobant différentes probabilités minimales de présence des vésicules séminales pour les trois modalités de recalage. Les barres verticales correspondent aux valeurs extrêmes. Par exemple, en cas de recalage sur billes, le volume qui aurait été nécessaire pour couvrir intégralement les vésicules séminales correspond en moyenne à un volume égal à trois fois (302 %) le volume des vésicules séminales. Pour un des patients, ce volume est supérieur à 500 %.

des vésicules séminales, les dispersions dues à la variabilité de délimitation intra- et inter-observateur(s) ont été évaluées de la même manière. Ces figures permettent de quantifier et de comparer le bénéfice géométrique des différentes modalités de recalage. Plus elles sont précises, plus le volume correspondant à une certitude de présence augmente et moins le volume de dispersion est important. Le recalage prostatique permet d'augmenter largement le volume prostatique ayant une certitude de présence par rapport à un positionnement cutané (passant de 37 à 61 %) et d'augmenter significativement ce volume par rapport à un contrôle par imagerie portale (passant de 50 à 61 %). Le volume de dispersion est aussi fortement diminué. Le volume de dispersion se rapproche de celui de certitude de présence mais est toujours plus important que ce dernier, traduisant la persistance d'incertitudes géométriques. Ces incertitudes géométriques proviennent des incertitudes de délimitation ou de variations de forme de la prostate, puisque les erreurs systématique et aléatoire de position ont été compensées par le recalage rigide. Le repositionnement du patient sous l'accélérateur ne peut plus rien apporter à la réduction de ces incertitudes résiduelles. Le recalage rigide prostatique conduit pour les vésicules séminales à un volume de certitude de présence en moyenne égal à seulement 18 % de leur volume. Le bénéfice d'un simple recalage prostatique apparaît donc particulièrement limité dans le cas des vésicules séminales.

Pour chaque patient, la figure 2.10 représente l'indice de dispersion spatiale d de la prostate obtenu pour les trois modalités de repositionnement. La diminution de cet indice de dispersion en cas de recalage osseux par rapport à un recalage sur repère cutané est significatif ($p < 10^{-6}$, test de Student). De la même manière, la diminution de d est significative en cas de recalage sur prostate par rapport à un recalage osseux ($p < 10^{-4}$). L'IGRT permet donc de réduire de façon significative les incertitudes de ciblage.

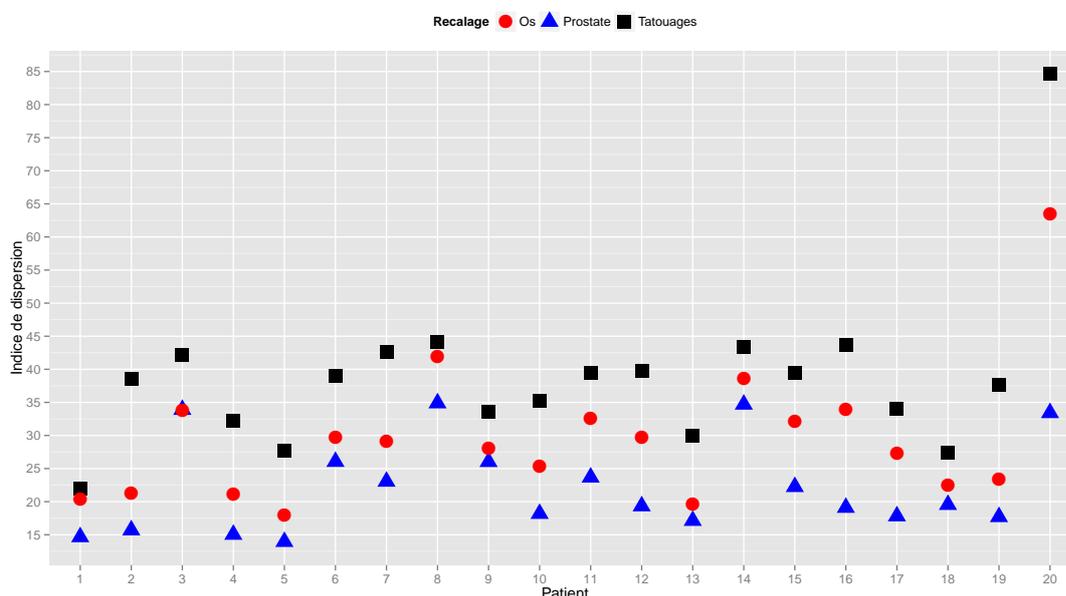


Figure 2.10 – Indices de dispersion spatiale de la prostate pour trois modalités de repositionnement.

La figure 2.11 représente l'indice de dispersion correspondant aux vésicules séminales. Si le recalage osseux apporte un bénéfice significatif par rapport au recalage sur repères cutanés ($p < 10^{-3}$), il est intéressant de noter que le bénéfice apporté par le recalage sur prostate par rapport au recalage osseux est moins évident ($p = 0.12$).

2.3 Optimisation des marges

Les méthodes de détermination des marges présentées en section 2.1.2.1 rencontrent certaines limites : elle ne considèrent pas les rotations de la cible (qui ne sont pas négligeables dans le cas de la prostate), ni ses déformations (qui peuvent être importantes pour les vésicules séminales), ni la variabilité de délimitation. Pour prendre en compte toutes les causes d'incertitudes géométriques sur la cible, nous proposons une méthode générique d'optimisation des marges.

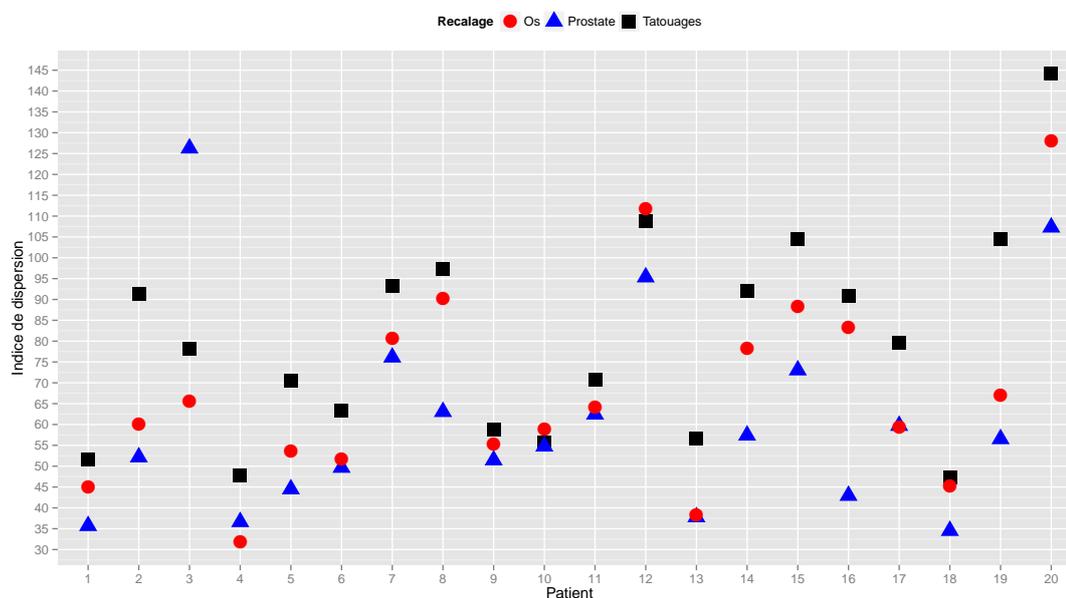


Figure 2.11 – Indices de dispersion spatiale des vésicules séminales pour les trois modalités de repositionnement.

2.3.1 Méthode proposée

De façon à considérer précisément la dispersion géométrique de la cible lors du traitement, nous avons cherché à optimiser les valeurs des marges directement à partir des données de délinéation 3D présentées ci-dessus. La méthode d'optimisation proposée repose ainsi sur une dilatation itérative du PTV combinée à la mesure d'un critère de couverture géométrique du CTV le long du traitement (figure 2.12).

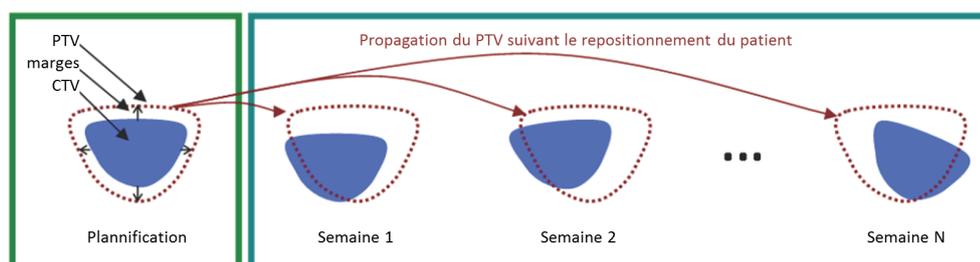


Figure 2.12 – Évaluation de la couverture du CTV par le PTV.

L'objectif est, à partir d'une population de patients, de proposer les marges minimales dans les six directions de l'espace pour qu'un critère du type : "en moyenne X% du CTV doit être inclus dans le PTV pour Y% des patients" soit respecté. Dans notre méthode, chaque patient correspond à un jeu de données qui contient une image TDM de planification et ses images TDM de suivi.

Cette étude est menée indépendamment pour chaque mode de repositionnement simulé selon la méthode décrite ci-dessus : repositionnements sur billes, sur structures osseuses et sur prostate. Par ailleurs, nous utilisons le même algorithme pour déterminer les marges nécessaires à la compensation de la variabilité de délimitation inter- et intra-observateur(s). Dans ce cas, seule change la définition du jeu de données qui ne comporte plus des images de suivi mais des images identiques délimitées plusieurs fois.

2.3.1.1 Constitution des jeux de données

Pour chaque mode de repositionnement et pour les variabilités de délimitation inter- et intra-observateur(s), un ensemble de jeux de données est généré pour simuler un ensemble de traitements. La constitution d'un jeu de données varie suivant que l'on cherche à déterminer les marges pour compenser les incertitudes géométriques dues aux variations en cours de traitement ou les incertitudes de délimitation inter- ou intra-observateur(s).

Incertitudes géométriques en cours de traitement. Les jeux de données générés pour analyser les incertitudes géométriques en cours de traitement sont composés : (i) d'une **TDM** de planification et des délimitations associées, sélectionnée parmi l'ensemble des **TDMs** de la base de données de 20 patients (156 **TDMs** en tout) ; (ii) de l'ensemble des autres **TDMs** du même patient, et des délimitations associées. En considérant de cette façon chaque image de la base de données comme une vraisemblable image de planification, 156 jeux de données sont obtenus permettant de simuler autant de patients avec une grande variété d'erreurs systématiques sur la position et la forme de la cible. Pour chacun de ces jeux de données, les différents modes de repositionnement sont simulés (repositionnements sur billes, sur structures osseuses et sur prostate) suivant la méthode décrite en 2.2.1.

Incertitudes de délimitation inter-experts. Un total de 9 **TDMs** de 9 patients différents ont été délimitées par 8 experts qui, pour certains d'entre eux, ont répété l'opération deux mois plus tard. Nous avons ainsi pu composer 113 jeux de données, chaque jeu contenant : (i) une image **TDM** (parmi les 9 délimitées par plusieurs experts) et les délimitations d'un expert ; (ii) la même image **TDM** avec l'ensemble des délimitations des autres experts.

Incertitudes de délimitation intra-expert. Les 9 **TDMs** considérées précédemment ont été délimitées deux fois en moyenne par 4 experts. Nous avons ainsi pu constituer 80 jeux de données pour la simulation, chacun contenant : (i) une image parmi les 9 **TDM** et les délimitations d'un expert ; (ii) la même image **TDM** et les délimitations du même expert à deux mois d'intervalle.

2.3.1.2 Génération du PTV

Chaque jeu de données comprend notamment un CTV de planification, qui doit être dilaté suivant un jeu de marges arbitraire de façon à obtenir le PTV. Ce PTV est obtenu par une dilatation morphologique du CTV suivant un élément structurant paramétré par les marges dans les six directions. Cet élément structurant est représenté par un maillage et par le volume binaire correspondant. Le maillage est tout d'abord initialisé à une sphère de rayon 1 mm pour correspondre à une initialisation des marges à 1 mm dans chaque direction. Pour chaque jeu de marges, l'élément structurant est ensuite généré en deux étapes :

- déformation du maillage suivant les valeurs des marges à considérer. Six points de contrôle sont utilisés, correspondant aux six directions associées aux différentes marges (antérieure, postérieure, supérieure, inférieure, gauche et droite). Une interpolation du maillage de type spline plaque mince (*thin plate spline*) est utilisée (figure 2.13(a)) ;
- conversion du maillage obtenu en un volume binaire noté B .

Le volume binaire B est finalement utilisé pour dilater, par une dilatation morphologique, le volume binaire représentant le CTV de façon à obtenir un volume binaire représentant le PTV (figure 2.13(b)).

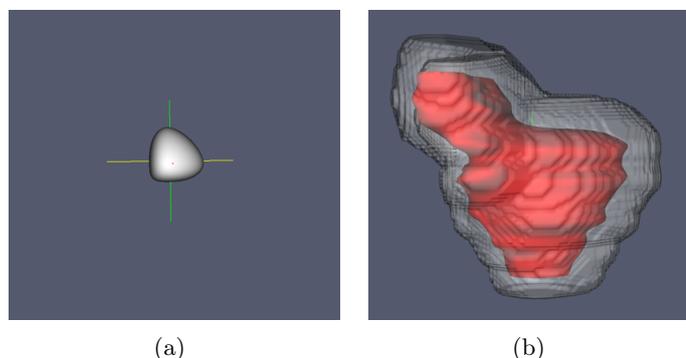


Figure 2.13 – (a) Exemple d'élément structurant ; (b) Exemple de dilatation du CTV (en rouge) avec des marges de 1 cm partout et 5 mm dans les directions inférieure et postérieure. L'élément structurant en (a) correspond à une sphère déformée par six points de contrôle (représentant les six marges) et en utilisant une interpolation de type spline plaque mince.

2.3.1.3 Critère de couverture du CTV par le PTV

Une fois que le PTV est obtenu, il faut quantifier la couverture du CTV qu'il assure durant le traitement. Le critère à optimiser par le choix des marges est un critère géométrique. Il correspond à la moyenne des taux de couverture du CTVs par le PTV sur l'ensemble des jeux de données.

Il pourrait être aussi pertinent d'étudier la couverture des organes à risque (rectum et vessie), de façon à obtenir un critère d'optimisation qui envisage d'emblée le compromis contrôle local / toxicité. Cependant, le contrôle local étant souvent abordé comme

l'objectif principal, nous nous sommes ici limités à ce critère de couverture du CTV. De même, cette couverture du CTV est ici estimée de façon géométrique. L'établissement d'un critère de couverture prenant en compte l'aspect dosimétrique serait aussi pertinent, en prenant en compte la dose reçue par les CTVs de suivi, suivant la matrice de dose planifiée. Cependant, la simulation de cette matrice de dose planifiée est dépendante des marges considérées et nécessite donc, pour chaque jeu de marges, l'établissement d'une balistique optimisée par un TPS. Cette approche nécessiterait donc l'optimisation d'un nombre très élevé de balistiques (plusieurs milliers), ce qui nécessite une intégration complète de l'approche proposée dans le TPS, ou tout au moins une commande automatisée de ce dernier par la méthode proposée. Ces niveaux d'intégration aux TPS n'étant pas l'objet de ce travail, nous nous sommes donc limités à un critère de couverture géométrique. Il est tout de même à noter que, quel que soit le critère de couverture considéré, seul celui-ci est modifié, le reste de la méthode restant valide.

2.3.1.4 Algorithme global

L'algorithme global repose donc sur une dilatation du CTV par un élément structurant mis à jour à chaque itération et sur la mesure du critère de couverture noté \mathcal{C} . Ce critère correspond à la moyenne des taux de couverture du CTVs par le PTV sur l'ensemble des jeux de données. À chaque itération, l'élément structurant est déformé dans la direction qui augmente le plus le critère \mathcal{C} puis utilisé pour dilater le CTV. L'algorithme est stoppé lorsque le PTV de l'itération en cours englobe le CTV sur toutes les images de suivi et ce pour tous les jeux de données. La méthode procède donc itérativement comme suit :

1. Initialisation des marges $[m_1, m_2, \dots, m_6]$ à 1 mm
2. Recherche de la marge m_i qui, augmentée de 1 mm, augmente le plus la couverture \mathcal{C} . Pour cela, six éléments structurants différents sont testés pour la dilatation et chaque fois pour chaque jeu de données p le taux de couverture T_p est mesuré :

$$T_p = \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq n}}^N \frac{|PTV \cap CTV_k|}{|CTV_k|}, \quad (2.10)$$

avec $PTV = CTV_n \oplus B$ (dilatation morphologique) et n identifiant la TDM de planification. Les taux de couverture T_p sont moyennés sur l'ensemble des jeux de données pour obtenir le critère de couverture \mathcal{C} .

3. $m_i = m_i + 1$; le modèle de marges $[m_1, m_2, \dots, m_6]$ et la distribution des T_p associés sont sauvegardés pour une analyse ultérieure.
4. Si $\mathcal{C} < 100\%$ retour à l'étape 2 ;

2.3.1.5 Détermination des marges pour une population

À chaque itération de l'algorithme, le modèle de marges courant et la distribution des taux de couverture T correspondants ont été mesurés. Ces résultats nous permettent

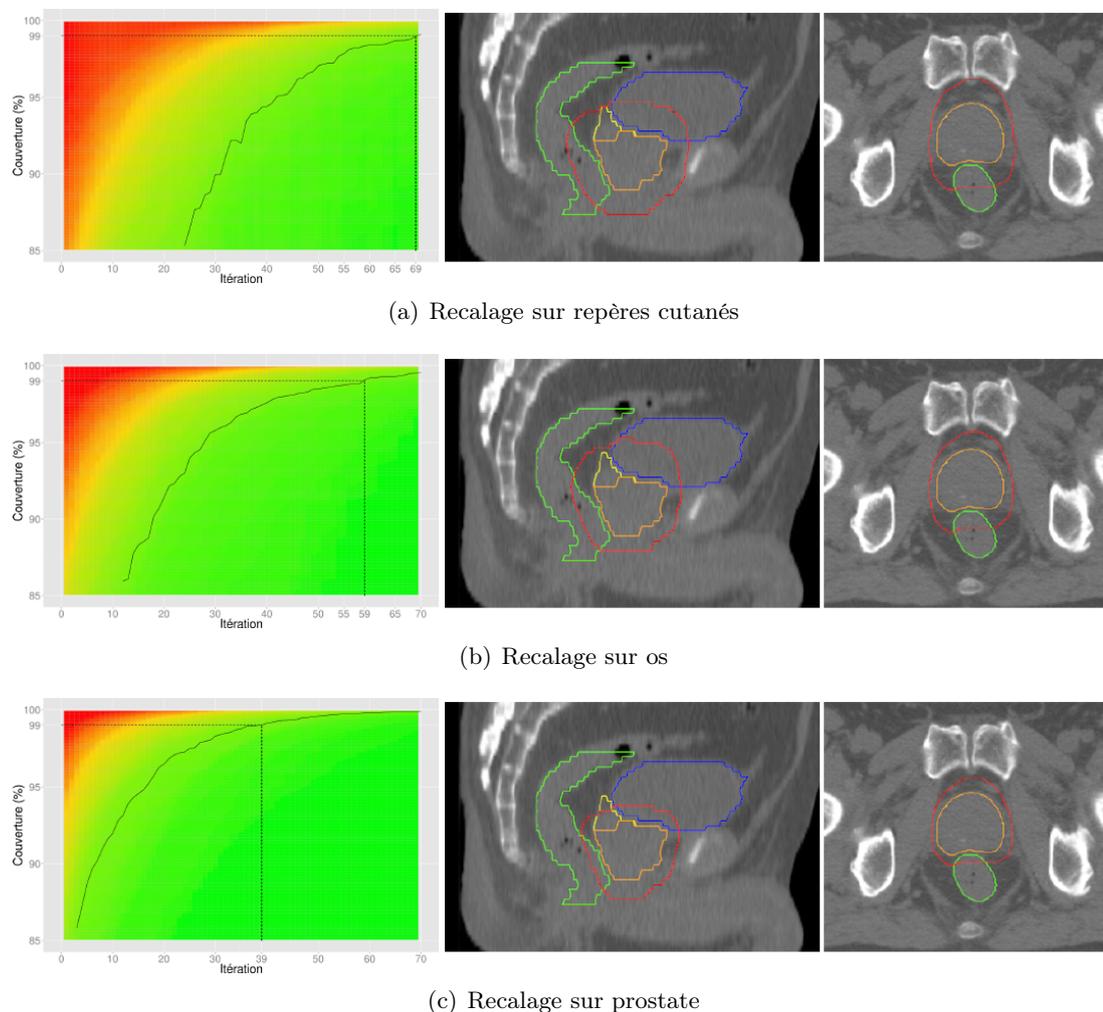
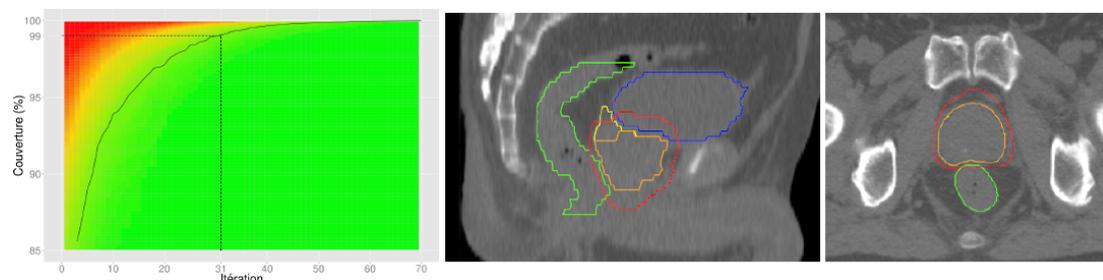


Figure 2.14 – Résultats de l’algorithme d’optimisation des marges pour les trois modalités de repositionnement. À gauche : couples taux inclusions du **CTV** / pourcentage de patients au fil des itérations. À droite : représentation en rouge du **PTV** obtenu pour satisfaire le critère : "90 % des patients doivent avoir 99 % de leur **CTV** inclus dans le **PTV** tout au long du traitement.

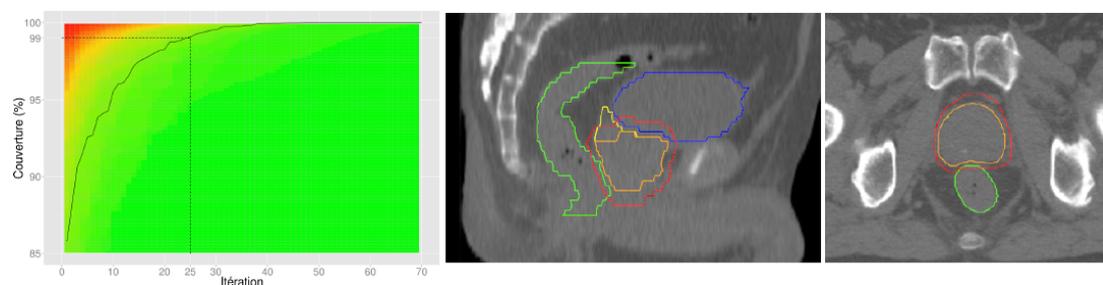
donc de donner, pour chaque combinaison des paramètres du modèle de marges évaluée lors de l’optimisation, le pourcentage de jeux de données qui satisfont un taux de couverture T spécifié. Il est alors possible de fournir les marges associées à l’ensemble des critères du type : "en moyenne X % du **CTV** doit être inclus dans le **PTV** tout au long du traitement pour Y % des patients".

2.3.2 Résultats

À gauche de la figure 2.14 sont représentés, pour chacune des modalités de repositionnement, les couples taux de couverture T / pourcentage de patients, et ce à chacune



(a) Variabilité de délimitation inter-observateurs



(b) Variabilité de délimitation intra-observateur

Figure 2.15 – Résultats de l'algorithme de détermination des marges requises pour compenser la variabilité de délimitation. À gauche : couples taux inclusions du CTV / pourcentage de patients au fil des itérations. À droite : représentation en rouge du PTV obtenu pour satisfaire le critère : "90 % des patients doivent avoir 99 % de leur CTV inclus dans le PTV compte tenu de la variabilité de délimitation.

des itérations de l'algorithme. Nous avons choisi de respecter le critère de couverture suivant : 99 % du CTV inclus dans le PTV pendant le traitement pour 90 % des patients. La courbe noire correspond aux points où 90 % des patients sont concernés. Ainsi nous voyons par exemple que le PTV obtenu à l'itération 69 en cas de recalage sur billes, satisfait le critère de couverture choisi. À droite de la figure sont représentés les PTV correspondant pour un exemple de patient et les marges correspondantes sont données dans le tableau 2.3. Les marges requises pour compenser la variabilité de délimitation inter- ou intra-observateur(s) ont été calculées avec le même algorithme. Les résultats correspondants sont illustrés figure 2.17. Afin d'apprécier et de comparer la taille des différents PTV, ceux-ci sont représentés sur la figure 2.16.

Les marges requises autour de la prostate en cas de recalage sur prostate sont significativement réduites par rapport aux marges requises en cas de recalage sur repères cutanés ou sur os, particulièrement dans les directions antérieure et postérieure. Un autre résultat intéressant concerne les marges requises en cranio-spinal qui restent très importantes quel que soit le recalage considéré. Nous pouvons en effet observer que les marges requises pour compenser la variabilité de délimitation intra-observateur sont déjà égales à 11 mm et 12 mm respectivement en supérieur et inférieur. Ceci s'explique par le fait que la délimitation est réalisée sur des coupes axiales espacées de 3 mm. Il est donc risqué, compte tenu des incertitudes de délimitation de la prostate, de considérer des

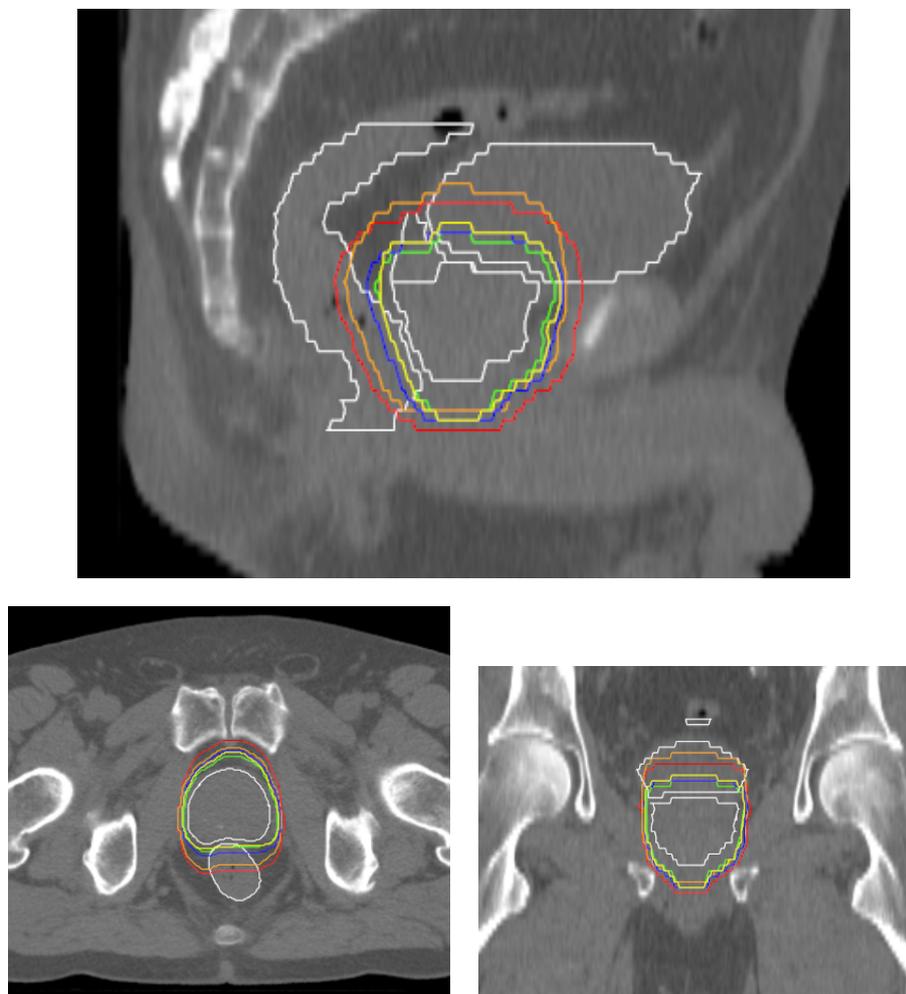


Figure 2.16 – Représentation des différents PTV pour garantir une inclusion de 99 % du CTV pour 90 % des patients. en rouge : en cas de repositionnement sur repères cutané; en orange : en cas de repositionnement sur os, en bleu : en cas de repositionnement sur prostate; en jaune : pour compenser la variabilité de délinéation inter-observateurs; en vert : pour compenser la variabilité de délinéation intra-observateur.

marges inférieures à 12 mm dans ces directions. Il serait donc intéressant de reproduire cette étude avec des images avec une meilleure résolution. Il est également à noter que la marge dans la direction inférieure requise pour compenser la variabilité de délinéation est plus élevée que celle déterminée en cas de recalage sur la prostate. Ceci suggère que si la variabilité de délinéation est légèrement supérieure au niveau de l'apex qu'au niveau de la base de la prostate, le recalage sur prostate permet de répartir les erreurs des deux côtés (dans l'axe supéro-inférieur).

Globalement, les marges requises pour satisfaire notre critère de couverture apparaissent très élevées comparé à la pratique (1 cm partout et 5 mm en postérieur) et à celles que nous avons déterminées suivant le modèle de van Herk (voir tableau 2.1). Le

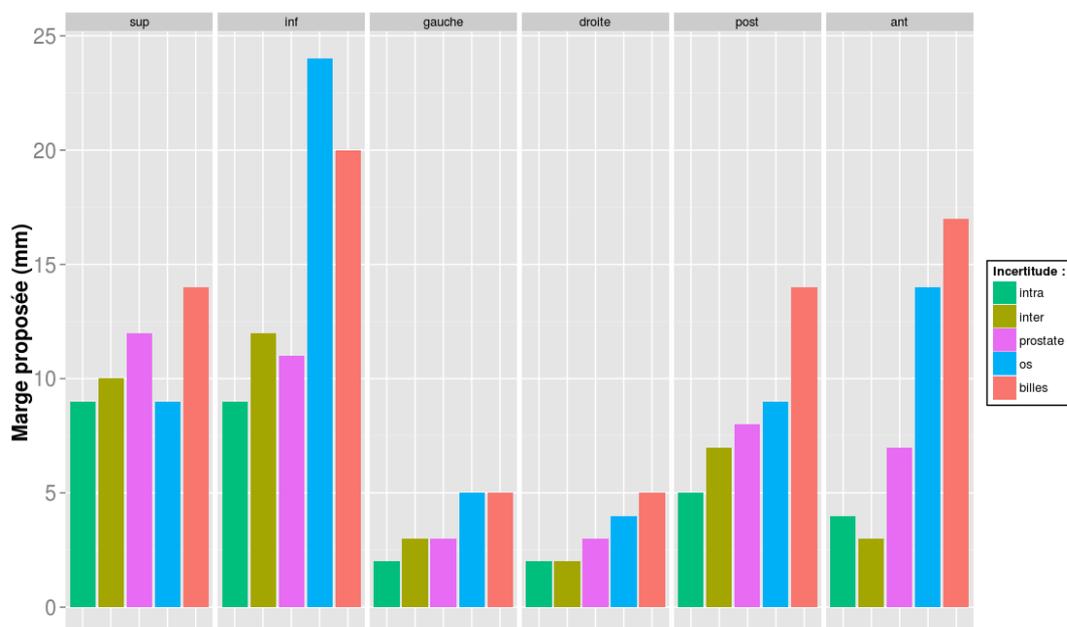


Figure 2.17 – Marges requises dans les six directions pour qu’au moins 99 % du CTV soit inclus dans le PTV à chaque séance de traitement, et ce pour 90 % des patients.

critère considéré semble donc être très exigeant. Nous avons, à titre de comparaison, calculé les couples taux de couverture / pourcentage de patients pour les marges obtenues avec le modèle de van Herk. En cas de recalage sur billes, ce modèle permet un taux de couverture de 99 % pour seulement 74 % des patients. Le taux de couverture minimal qui concerne 90 % des patients avec ce modèle est de 97 %. En cas de recalage sur os, le modèle de van Herk entraîne un taux de couverture de 99 % pour 71 % des patients et le taux de couverture minimal concernant 90 % des patients est de 95.8 %. Il est à noter que cette méthode de van Herk, reposant sur la mesure de la position du barycentre de la prostate, ne permet pas de déterminer de marges en cas de recalage sur prostate, ou pour prendre en compte les variabilités de délimitation.

Tableau 2.3 – Marges requises (mm) dans les six directions pour que au moins 99 % du CTV soit inclus dans le PTV à chaque séance de traitement, et ce pour 90 % des patients.

	Sup.	Inf.	Gauche	Droite	Post.	Ant.
Recalage billes	14	20	5	5	14	17
Recalage os	9	24	5	4	9	14
Recalage prostate	12	11	3	4	8	7
Var. délin. inter-observateurs	10	12	3	2	7	3
Var. délin. intra-observateurs	9	9	2	2	5	4

Conclusion

Nous avons cherché dans ce chapitre à répondre à la question suivante : comment peut-on, en ayant une connaissance des incertitudes géométriques et avec les moyens de l'IGRT, assurer une bonne irradiation de la tumeur ? Pour répondre à cette question, nous avons commencé par quantifier les incertitudes sur la position de la cible à chaque séance d'irradiation, et ce pour chacun des trois principaux modes de repositionnement. Les déplacements de la prostate et des vésicules séminales ont ainsi été quantifiés à partir d'une base de données de 20 patients pour lesquels des TDMs avaient été acquis en cours de traitement. Des cartographies tridimensionnelles de probabilité de présence ont été proposées pour quantifier la dispersion spatiale de ces structures. Nous avons ainsi confirmé que l'IGRT, telle qu'elle est mise en œuvre aujourd'hui grâce au CBCT, permet de diminuer significativement la dispersion spatiale de la tumeur sous l'appareil de traitement. En conséquence, les marges à la planification pourraient être réduites pour diminuer l'exposition des organes à risque et ainsi permettre une éventuelle escalade de dose. Les modèles de marges utilisés en clinique sont généralement empiriques ou basés sur des mesures du déplacement du barycentre de la prostate. En cas d'IGRT, les déplacements de la prostate sont corrigés et donc ces modèles suggèreraient des marges nulles, malgré le fait que certaines incertitudes sont toujours présentes. Nous avons confirmé, au moyen des matrices de probabilité de présence, qu'il existait une importante variabilité de délimitation intra- et inter-observateur(s) de la cible. De plus, la cible, notamment la prostate, est susceptible de subir des déformations. Une nouvelle méthode d'optimisation des marges basée sur une dilatation itérative du PTV a été proposée, permettant de considérer tous les types d'incertitudes géométriques. En fonction d'un critère de couverture spécifié pour une population de patients, la méthode fournit les marges minimales requises dans chacune des six directions.

Une des limites du modèle de marges proposé, qui concerne aussi les autres modèles précédemment proposés, est l'absence de prise en compte des organes à risque. Il serait en effet intéressant de combiner la métrique évaluant la couverture du CTV avec des mesures quantifiant l'inclusion des organes à risque dans le PTV pour considérer d'emblée le compromis contrôle local/toxicité.

Comme nous l'avons vu, l'acquisition d'une image CBCT présente un grand intérêt clinique du fait de la compensation des déplacements de la cible et donc de la possible réduction des marges. Les modèles de marges, établis à partir de comportements anatomiques observés sur une population de patients, conservent cependant un intérêt majeur pour compenser les incertitudes résiduelles. Cependant, une grande variabilité de comportements anatomiques durant le traitement peut être observée chez les patients. La prise en compte des comportements individuels est aussi possible grâce aux images acquises en cours de traitement, pour aller vers un traitement personnalisé. La première étape de cette démarche est l'estimation de la dose cumulée réellement reçue par les tissus, de façon à pouvoir aller vers une adaptation du traitement. C'est l'objet du chapitre suivant.

Bibliographie

- [Alasti *et al.*, 1998] ALASTI, H., CATTON, C., MIDDLEMISS, N., OTTEWELL, G., GREEN, L. et WARDE, P. (1998). Portal imaging for evaluation of daily on-line set up errors and off-line organ motion for radiotherapy of carcinoma of prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 42(1):293.
- [Alasti *et al.*, 2001] ALASTI, H., PETRIC, M. P., CATTON, C. N. et WARDE, P. R. (2001). Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 49(3):869–884.
- [Antolak et Rosen, 1999] ANTOLAK, J. A. et ROSEN, I. I. (1999). Planning target volumes for radiotherapy : How much margin is needed? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 44(5):1165–1170.
- [Audette *et al.*, 2000] AUDETTE, M. A., FERRIE, F. P. et PETERS, T. M. (2000). An algorithmic overview of surface registration techniques for medical imaging. *Medical Image Analysis*, 4(3):201–217.
- [Beckendorf *et al.*, 2004] BECKENDORF, V., GUÉRIF, S., LE PRISÉ, E., COSSET, J. M., LEFLOCH, O., CHAUVET, B., SALEM, N., CHAPET, O., BOURDIN, S., BACHAUD, J. M. *et al.* (2004). The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer : feasibility and acute toxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 60(4):1056–1065.
- [Bel *et al.*, 1993] BEL, A., VAN HERK, M., BARTELINK, H. et LEBESQUE, J. (1993). A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. *Radiotherapy and Oncology*, 29(2):253–260.
- [Bel *et al.*, 1996] BEL, A., VOS, P. H., RODRIGUS, P. T., CREUTZBERG, C. L., VISSER, A. G., STROOM, J. C. et LEBESQUE, J. V. (1996). High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure, using portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 35(2):321–332.
- [Besl et McKay, 1992] BESL, P. J. et MCKAY, N. D. (1992). Method for registration of 3-D shapes. *In Robotics-DL tentative*, pages 586–606. International Society for Optics and Photonics.
- [Bohoslavsky *et al.*, 2013] BOHOSLAVSKY, R., WITTE, M. G., JANSSEN, T. M. et van HERK, M. (2013). Probabilistic objective functions for margin-less IMRT planning. *Physics in medicine and biology*, 58(11):3563.
- [Budiharto *et al.*, 2011] BUDIHARTO, T., SLAGMOLEN, P., HAUSTERMANS, K., MAES, F., JUNIUS, S., VERSTRAETE, J., OYEN, R., HERMANS, J. et van den HEUVEL, F. (2011). Intrafractional prostate motion during online image guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 98(2):181–186.

- [Campbell et Flynn, 1999] CAMPBELL, R. J. et FLYNN, P. J. (1999). Eigenshapes for 3D object recognition in range data. *In Computer Vision and Pattern Recognition, 1999. IEEE Computer Society Conference on.*, volume 2.
- [Cazzaniga *et al.*, 1998] CAZZANIGA, L. F., MARINONI, M. A., BOSSI, A., BIANCHI, E., CAGNA, E., COSENTINO, D., SCANDOLARO, L., VALLI, M. et FRIGERIO, M. (1998). Interphysician variability in defining the planning target volume in the irradiation of prostate and seminal vesicles. *Radiotherapy and oncology*, 47(3):293–296.
- [Chen *et al.*, 2000] CHEN, M. E., JOHNSTON, D. A., TANG, K., BABAIAAN, R. J. et TRONCOSO, P. (2000). Detailed mapping of prostate carcinoma foci. *Cancer*, 89(8):1800–1809.
- [de Crevoisier, 2007] de CREVOISIER, R. (2007). *Variations anatomiques en cours d'irradiation conformationnelle pour cancer de la prostate : quantification, impact dosimétrique et clinique, rationnel pour une radiothérapie guidée par l'image*. Thèse de doctorat.
- [de Crevoisier *et al.*, 2005] de CREVOISIER, R., TUCKER, S. L., DONG, L., MOHAN, R., CHEUNG, R., COX, J. D. et KUBAN, D. A. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(4):965–973.
- [Deurloo *et al.*, 2005] DEURLOO, K. E., STEENBAKKERS, R. J., ZIJP, L. J., de BOIS, J. A., NOWAK, P. J., RASCH, C. et van HERK, M. (2005). Quantification of shape variation of prostate and seminal vesicles during external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 61(1):228–238.
- [Deutschmann *et al.*, 2012] DEUTSCHMANN, H., KAMETRISER, G., STEININGER, P., SCHERER, P., SCHÖLLER, H., GAISBERGER, C., MOOSLECHNER, M., MITTERLECHNER, B., WEICHENBERGER, H., FASTNER, G. *et al.* (2012). First clinical release of an online, adaptive, aperture-based image-guided radiotherapy strategy in intensity-modulated radiotherapy to correct for inter- and intrafractional rotations of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 83(5):1624–1632.
- [Duttenhaver *et al.*, 1983] DUTTENHAVER, J., SHIPLEY, W., PERRONE, T., VERHEY, L., GOITEIN, M., MUNZENRIDER, J., PROUT, G., PARKHURST, E. et SUIT, H. (1983). Protons or megavoltage x-rays as boost therapy for patients irradiated for localized prostatic carcinoma an early phase I/II comparison. *Cancer*, 51(9):1599–1604.
- [Feldmar et Ayache, 1996] FELDMAR, J. et AYACHE, N. (1996). Rigid, affine and locally affine registration of free-form surfaces. *International journal of computer vision*, 18(2):99–119.
- [Fiorino *et al.*, 1998] FIORINO, C., RENI, M., BOLOGNESI, A., CATTANEO, G. M. et CALANDRINO, R. (1998). Intra- and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles : implications for conformal treatment planning. *Radiotherapy and oncology*, 47(3):285–292.

- [Fiorino *et al.*, 2002] FIORINO, C., VAVASSORI, V., SANGUINETI, G., BIANCHI, C., CATTANEO, G. M., PIAZZOLLA, A. et COZZARINI, C. (2002). Rectum contouring variability in patients treated for prostate cancer : impact on rectum dose–volume histograms and normal tissue complication probability. *Radiotherapy and oncology*, 63(3):249–255.
- [Foppiano *et al.*, 2003] FOPPIANO, F., FIORINO, C., FREZZA, G., GRECO, C. et VALDAGNI, R. (2003). The impact of contouring uncertainty on rectal 3D dose–volume data : Results of a dummy run in a multicenter trial (AIROPROS01–02). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 57(2):573–579.
- [Ghilezan *et al.*, 2005] GHILEZAN, M. J., JAFFRAY, D. A., SIEWERDSEN, J. H., VAN HERK, M., SHETTY, A., SHARPE, M. B., ZAFAR JAFRI, S., VICINI, F. A., MATTER, R. C., BRABBINS, D. S. *et al.* (2005). Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(2):406–417.
- [Gilhuijs *et al.*, 1993] GILHUIJS, K., EL-GAYED, A., VAN HERK, M. et VIJLBRIEF, R. (1993). An algorithm for automatic analysis of portal images : clinical evaluation for prostate treatments. *Radiotherapy and Oncology*, 29(2):261–268.
- [Heemsbergen *et al.*, 2010] HEEMSBERGEN, W. D., AL-MAMGANI, A., WITTE, M. G., VAN HERK, M., POS, F. J. et LEBESQUE, J. V. (2010). Urinary obstruction in prostate cancer patients from the dutch trial (68 Gy vs. 78 Gy) : Relationships with local dose, acute effects, and baseline characteristics. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 78(1):19–25.
- [Hua *et al.*, 2003] HUA, C., LOVELOCK, D. M., MAGERAS, G. S., KATZ, M. S., MECHALAKOS, J., LIEF, E. P., HOLLISTER, T., LUTZ, W. R., ZELEFSKY, M. J. et LING, C. C. (2003). Development of a semi-automatic alignment tool for accelerated localization of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 55(3):811–824.
- [ICRU, 1999] ICRU (1999). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Supplement to ICRU Report 50*.
- [Jones et Chen, 1994] JONES, M. W. et CHEN, M. (1994). A new approach to the construction of surfaces from contour data. In *Computer Graphics Forum*, volume 13, pages 75–84. Wiley Online Library.
- [Kuban *et al.*, 2005] KUBAN, D. A., DONG, L., CHEUNG, R., STROM, E. et DE CREVOISIER, R. (2005). Ultrasound-based localization. In *Seminars in radiation oncology*, volume 15, pages 180–191. Elsevier.
- [Lips *et al.*, 2009] LIPS, I. M., van der HEIDE, U. A., KOTTE, A. N., van VULPEN, M. et BEL, A. (2009). Effect of translational and rotational errors on complex dose distributions with off-line and on-line position verification. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 74(5):1600–1608.
- [Little *et al.*, 2003] LITTLE, D. J., DONG, L., LEVY, L. B., CHANDRA, A. et KUBAN, D. A. (2003). Use of portal images and BAT ultrasonography to measure setup

- error and organ motion for prostate IMRT : implications for treatment margins. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 56(5):1218–1224.
- [Litzenberg *et al.*, 2002] LITZENBERG, D., DAWSON, L. A., SANDLER, H., SANDA, M. G., MCSHAN, D. L., TEN HAKEN, R. K., LAM, K. L., BROCK, K. K. et BALTER, J. M. (2002). Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 52(3):699–703.
- [Lorensen et Cline, 1987] LORENSEN, W. E. et CLINE, H. E. (1987). Marching cubes : A high resolution 3D surface construction algorithm. *In ACM Siggraph Computer Graphics*, volume 21, pages 163–169. ACM.
- [Maintz et Viergever, 1998] MAINTZ, J. et VIERGEVER, M. A. (1998). A survey of medical image registration. *Medical image analysis*, 2(1):1–36.
- [McKenzie *et al.*, 2000] MCKENZIE, A. L., van HERK, M. et MIJNHEER, B. (2000). The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Physics in medicine and biology*, 45(11):3331.
- [Naudy *et al.*, 2006] NAUDY, S., PEIGNAUX, K., BRENIER, J.-P., CRÉHANGE, G., ARNAUD, A., TRUC, G., BIDAULT, F. et MAINGON, P. (2006). Mise en œuvre de la radiothérapie conformationnelle par modulation d’intensité guidée par échographie transabdominale. *Cancer/Radiothérapie*, 10(6):388–393.
- [Nederveen *et al.*, 2000] NEDERVEEN, A., LAGENDIJK, J. et HOFMAN, P. (2000). Detection of fiducial gold markers for automatic on-line megavoltage position verification using a marker extraction kernel (MEK). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 47(5):1435–1442.
- [Oozeer *et al.*, 1999] OOZEER, R., CHAUVET, B., TOY, B., BERGER, C., GARCIA, R., FELIX-FAURE, C., LE THANH, H. et REBOUL, F. (1999). Définition des contours prostatiques sur coupes tomodensitométriques : étude des discordances entre radiothérapeutes et entre examens. *Cancer/Radiothérapie*, 3(4):333–340.
- [Owen *et al.*, 2011] OWEN, R., KRON, T., FOROUDI, F., MILNER, A., COX, J. et DUCHESNE, G. (2011). Interfraction prostate rotation determined from in-room computerized tomography images. *Medical Dosimetry*, 36(2):188–194.
- [Pelizzari *et al.*, 1989] PELIZZARI, C., CHEN, G., SPELBRING, D., WEICHSELBAUM, R. et CT, C. (1989). Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J Comput Assist Tomogr.*, 13(1):20–26.
- [Rusinkiewicz et Levoy, 2001] RUSINKIEWICZ, S. et LEVOY, M. (2001). Efficient variants of the icp algorithm. *In 3-D Digital Imaging and Modeling, 2001. Proceedings. Third International Conference on*, pages 145–152. IEEE.
- [Schallenkamp *et al.*, 2005] SCHALLENKAMP, J. M., HERMAN, M. G., KRUSE, J. J. et PISANSKY, T. M. (2005). Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 63(3):800–811.
- [Smeenk *et al.*, 2010] SMEENK, R. J., TEH, B. S., BUTLER, E. B., van LIN, E. N. et KAANDERS, J. H. (2010). Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*, 95(3):277–282.

- [Stroom *et al.*, 1999] STROOM, J. C., de BOER, H. C., HUIZENGA, H. et VISSER, A. G. (1999). Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 43(4):905–919.
- [Stroom et Heijmen, 2002] STROOM, J. C. et HEIJMEN, B. J. (2002). Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiotherapy and oncology*, 64(1):75–83.
- [Ten Haken *et al.*, 1991] TEN HAKEN, R., FORMAN, J., HEIMBURGER, D., GERHARDSSON, A., MCSHAN, D., PEREZ-TAMAYO, C., SCHOEPEL, S. et LICHTER, A. (1991). Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 20(6):1317–1324.
- [Tinger *et al.*, 1998] TINGER, A., MICHALSKI, J. M., CHENG, A., LOW, D. A., ZHU, R., BOSCH, W. R., PURDY, J. A. et PEREZ, C. A. (1998). A critical evaluation of the planning target volume for 3-D conformal radiotherapy of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 42(1):213–221.
- [van Herk *et al.*, 1995] van HERK, M., BRUCE, A., GUUS KROES, A., SHOUMAN, T., TOUW, A. et LEBESQUE, J. V. (1995). Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 33(5):1311–1320.
- [van Herk *et al.*, 2000] van HERK, M., REMEIJER, P., RASCH, C. et LEBESQUE, J. V. (2000). The probability of correct target dosage : dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 47(4):1121–1135.
- [Verellen *et al.*, 2006] VERELLEN, D., SOETE, G., LINTHOUT, N., TOURNEL, K. et STORME, G. (2006). Optimal control of set-up margins and internal margins for intra-and extracranial radiotherapy using stereoscopic kilovoltage imaging. *Cancer/Radiothérapie*, 10(5):235–244.
- [Wu *et al.*, 2001] WU, J., HAYCOCKS, T., ALASTI, H., OTTEWELL, G., MIDDLEMISS, N., ABDOLELL, M., WARDE, P., TOI, A. et CATTON, C. (2001). Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers. *Radiotherapy and Oncology*, 61(2):127–133.
- [Wyawahare *et al.*, 2009] WYAWAHARE, M. V., PATIL, P. M., ABHYANKAR, H. K. *et al.* (2009). Image registration techniques : an overview. *International Journal of Signal Processing, Image Processing and Pattern Recognition*, 2(3):11–28.
- [Yan *et al.*, 1997] YAN, D., WONG, J., VICINI, F., MICHALSKI, J., PAN, C., FRAZIER, A., HORWITZ, E. et MARTINEZ, A. (1997). Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 38(1):197–206.
- [Zelevsky *et al.*, 1999] ZELEVSKY, M. J., CREAM, D., MAGERAS, G. S., LYASS, O., HAPPERSETT, L., CLIFTON LING, C., LEIBEL, S. A., FUKS, Z., BULL, S., KOOY, H. M.

et al. (1999). Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiotherapy and oncology*, 50(2):225–234.

[Zitova et Flusser, 2003] ZITOVA, B. et FLUSSER, J. (2003). Image registration methods : a survey. *Image and vision computing*, 21(11):977–1000.

Chapitre 3

Monitoring de dose : une approche basée individu

Introduction - Problématique des déformations d'organes

L'IGRT prostatique par CBCT permet de compenser le déplacement de la prostate par le repositionnement du patient. Ce repositionnement ne permet cependant pas de compenser l'effet des déformations anatomiques, telles que les variations du volume rectal ou vésical. Dans ce contexte, le concept récent de radiothérapie guidée par la dose ou *Dose Guided Radiotherapy* (DGRT) [Chen *et al.*, 2006, Pouliot, 2007] a pour objectif de réduire les différences entre la dose planifiée et la dose effectivement délivrée en effectuant si besoin des re-planifications en cours de traitement. Pour personnaliser ainsi un traitement, la dose déposée localement dans les tissus doit être estimée au fil des séances d'irradiation, de façon à réaliser un monitoring de la dose cumulée en cours de traitement. Si cette question de l'estimation de la dose cumulée par des organes déformables est un sujet de recherche très actif, elle reste aujourd'hui ouverte. La mesure de la dose à chaque fraction, nécessaire pour établir la dose cumulée par les tissus, n'est en effet pas suffisante. Il est nécessaire d'accumuler localement la dose reçue, et donc d'estimer les déformations des organes. Cette estimation est généralement réalisée grâce à une étape de recalage déformable¹ entre la TDM de planification et les images de suivi. De même, l'évaluation de ces méthodes d'estimation de la dose cumulée est une question cruciale pour laquelle peu de solutions ont été proposées.

Ce chapitre est dédié au monitoring de dose en IGRT de la prostate. Nous décrivons tout d'abord les travaux de la littérature réalisés dans ce domaine, avant de nous concentrer sur les principales approches de recalage déformable. Dans la seconde partie, nous proposons une approche de recalage adaptée au monitoring de dose en cas d'IGRT prostatique par CBCT. La précision du recalage et du cumul résultant est évaluée grâce à un fantôme numérique. Enfin l'approche proposée est aussi appliquée sur des données

1. Dans le monde du traitement d'image, le terme "recalage non-rigide" (*nonrigid registration*) est utilisé, cependant que la terminologie "*deformable image registration (DIR)*" est bien installée dans la littérature dédiée à la radiothérapie.

réelles.

3.1 État de l’art

3.1.1 Monitoring de dose en IGRT de la prostate

Le concept récent de radiothérapie guidée par la dose, terme introduit par [Chen *et al.*, 2006] doit permettre d’améliorer la correspondance entre la dose planifiée et la dose délivrée en considérant d’éventuelles re-planifications en cours de traitement. Pour déterminer si une re-planification est nécessaire, la dose effectivement reçue par les tissus doit être monitorée pendant le traitement. L’imageur intégré à l’appareil de traitement, initialement prévu pour réaliser une IGRT, peut être utilisé à cette fin. Prenant en compte les déformations, il s’agit tout d’abord d’estimer la distribution de dose cumulable du jour, c’est-à-dire la dose reçue lors d’une séance mais ramenée à l’anatomie de la planification. L’ensemble des distributions de dose cumulables, puisque rapportées à un même référentiel anatomique, peuvent alors être sommées pour obtenir la distribution de dose cumulée depuis le début du traitement. Une part de la solution à ce problème repose sur la capacité à suivre le déplacement des éléments de tissus de la TDM de planification sur les images per-traitement. Ce suivi des sous-volumes peut être réalisé par recalage déformable.

Le recalage d’images a pour objectif de déterminer la transformation géométrique qui fait correspondre des points homologues entre deux images \mathcal{A} et \mathcal{B} . Dès lors que les transformations permettant de passer de l’espace anatomique défini par \mathcal{B} à celui représenté par \mathcal{A} ont été estimées, il est possible de les utiliser pour déformer des objets représentés dans l’espace de \mathcal{B} . Ces objets peuvent être des délinéations de structures anatomiques, des distributions de dose ou encore des images d’une modalité différente.

Il est à noter que le recalage déformable a été largement utilisé en radiothérapie pour des applications autres que l’estimation de la dose cumulée. Il a ainsi tout d’abord été utilisé dans un objectif de délinéation automatique des images de planification. Ces approches, particulièrement investiguées pour l’ORL [Ramus *et al.*, 2010], reposent sur la création d’un atlas à partir d’une base de données d’images délinéées, puis sur le recalage de cet atlas sur la nouvelle image à segmenter. Le recours au recalage déformable est également fréquent en cas d’acquisition d’une TDM 4D permettant de prendre en compte les déplacements de la tumeur lors d’un cycle respiratoire, notamment dans le contexte de tumeurs bronchiques. En délinéant la tumeur sur une phase du cycle respiratoire, [Zhang *et al.*, 2005] ont proposé de la propager automatiquement sur les autres phases. Par ailleurs, afin de réduire la dose de radiation induite par une TDM 4D, [Schreibmann *et al.*, 2006, Sarrut *et al.*, 2006] ont proposé d’utiliser le recalage déformable pour générer des phases intermédiaires entre les phases de fin d’inspiration et d’expiration. Enfin, les TPSs proposent tous aujourd’hui de visualiser des images complémentaires en plus de la TDM de planification, notamment des IRMs ou des images de médecine nucléaire. Par exemple, les images IRM présentant plus de contraste que les images TDM, la délinéation peut être réalisée sur ces images puis ramenée sur la TDM pour la planification dosimétrique. Si cette propagation des structures peut, dans cer-

tains cas, être réalisée de manière rigide [Parker *et al.*, 2003], l'utilisation d'une antenne IRM endorectale déforme considérablement les organes et impose un recalage non-rigide [Lian *et al.*, 2004, Alterovitz *et al.*, 2006, Hensel *et al.*, 2007]. Enfin, des méthodes de recalage déformable ont été utilisées pour modéliser les incertitudes géométriques des organes déformables. À partir des champs de déformation obtenus par recalage, une analyse en composante principale (ACP) a été utilisée pour réduire la quantité d'information à un espace vectoriel de dimension réduite. Ainsi, [Söhn *et al.*, 2012] proposent un modèle de déformation à partir de quelques TDMs d'un patient afin de simuler les conséquences dosimétriques des possibles déformations ultérieures des organes. De même, [Budiarto *et al.*, 2011] ont modélisé les déformations de la prostate et des vésicules séminales à partir des données de plusieurs patients. [Price et Moore, 2007] ont appliqué une méthode similaire pour générer des matrices de probabilité de présence du rectum.

L'utilisation du recalage non-rigide pour l'estimation de la dose cumulée a tout d'abord été envisagée par [Yan *et al.*, 1999] qui ont proposé une méthode de cumul de dose dans des sous-volumes d'organes. Le recalage repose sur la modélisation du rectum par un maillage en éléments finis associés à un comportement élastique. Des correspondances point-à-point sont spécifiées interactivement entre les surfaces du rectum à la planification et sur des TDMs acquises pendant le traitement. Ces correspondances sont utilisées pour appliquer des forces au maillage élastique et simuler numériquement le déplacement de chaque sous-volume. Pour chaque sous-volume, les doses reçues aux différents instants, fonctions des déplacements, sont additionnées. Dans [Schaly *et al.*, 2004] et [Foskey *et al.*, 2005] qui considèrent aussi des TDMs per-traitement, le résultat du recalage est un champ de déformation qui est appliqué à la distribution de dose du jour pour la ramener sur la TDM de planification. Les distributions de dose, correspondant alors à un même référentiel anatomique (l'espace anatomique de la planification) sont alors cumulables et peuvent être sommées. Depuis, plusieurs équipes ont appliqué cette approche et publié des résultats de comparaison entre dose planifiée et dose cumulée pour des séries de patients (voir par exemple [Rijkhorst *et al.*, 2007, Godley *et al.*, 2012, Battista *et al.*, 2013] pour la prostate). Ces études préliminaires montrent que d'importantes différences entre la dose planifiée et la dose cumulée peuvent survenir, justifiant le développement de méthodes de monitoring pouvant s'intégrer à la routine clinique. Elles s'appuient cependant sur un petit nombre d'images TDM per-traitement, avec généralement une acquisition hebdomadaire. Ce type de suivi est valide pour certaines localisations ayant des variations anatomiques régulières, comme les cancers ORL du fait de la relative régularité des fontes tumorale ou parotidienne. Ainsi, à partir de 11 patients recevant une RCMI pour cancer ORL et pour lesquels une image TDM était acquise chaque semaine de traitement, [Wu *et al.*, 2009] ont simulé le recours à des re-planifications à différentes fréquences. En l'absence de re-planification les doses dans les glandes parotides étaient augmentées de 10 %, pouvant entraîner une dégradation critique de la qualité de vie du patient. [Castadot *et al.*, 2011] ont mené une étude similaire pour 10 patients et ont mis en évidence une forte corrélation entre régressions tumorales et différences de dose planifiée/cumulée.

Dans le cas d'une IGRT de la prostate, le caractère aléatoire des variations ana-

tomiques oblige cependant à adopter une approche différente si l'on souhaite effectuer un réel monitoring de la dose cumulée. Les images CBCT acquises quotidiennement devraient permettre de surveiller la dose cumulée à chaque séance de traitement et, en cas de dérive, de modifier le traitement. Une des principales difficultés réside alors dans le développement d'une solution de recalage déformable CBCT/TDM fiable ainsi que dans son évaluation effective en termes de cumul de dose.

Peu de solutions ont été proposées pour recaler non-rigidement une image CBCT sur une TDM dans une optique de DGRT du cancer de la prostate. Ce recalage représente un véritable défi du fait de plusieurs difficultés : (i) les déformations importantes de la vessie et du rectum ; (ii) le contraste faible, voire inexistant, entre les différents tissus mous ; (iii) les artefacts spécifiques à l'imagerie par CBCT comme le *scatter effect* et les effets d'ombre ; (iv) la modification du contenu des organes avec par exemple l'apparition et la disparition de gaz intestinaux. La figure 3.1 montre un exemple de coupes de la TDM de planification et les coupes correspondantes observées sur une image CBCT per-traitement. Dans ce contexte, des études précédentes ont suggéré de guider le processus de recalage par des contraintes anatomiques. [Greene *et al.*, 2009] ont proposé une solution de recalage déformable basée sur une transformation B-spline maximisant une mesure de corrélation croisée normalisée. En ajoutant des contraintes sur les points de contrôle de la transformation au niveau des organes et les os, l'alignement de ces structures est amélioré. Cette méthode nécessite une délinéation préalable sur toutes les images à recaler. [Lu *et al.*, 2011] ont amélioré cette approche en intégrant au processus de recalage une segmentation automatique des structures.

Une autre problématique réside dans l'estimation de la distribution de dose journalière sur le CBCT. En effet, si la configuration des faisceaux d'irradiation est toujours la même d'une séance d'irradiation à l'autre, les variations anatomiques et l'éventuel repositionnement du patient sont quant à eux responsables de variations dans la distribution de dose. En toute rigueur, la dose doit donc être recalculée sur l'image quotidienne à partir des paramètres ballistiques et du repositionnement du patient. Ce calcul de la dose délivrée au patient nécessite de connaître les densités électroniques des tissus. Ceci est possible par une conversion des unités Hounsfield des images CT en densités électroniques. La courbe de correspondance entre unités Hounsfield et densité électronique est définie au préalable à l'aide de fantômes spécifiques possédant des inserts de densité connue [Hatton *et al.*, 2009]. Il est donc essentiel pour la précision du calcul de la dose d'avoir une stabilité des UH des images ce qui n'est pas le cas pour les images CBCT. Ainsi l'utilisation d'images CBCT pour le calcul de la dose délivrée en radiothérapie est en pratique encore limitée. Dans le cas d'une irradiation prostatique, la distribution de dose varie peu du fait de l'homogénéité des tissus et de leur faible variation de profondeur par rapport au contour externe du patient. Pour cette raison, une hypothèse "d'invariance de la dose à la translation" a précédemment été posée [Craig *et al.*, 2003, Baum *et al.*, 2004], permettant d'approximer la distribution de dose journalière par la distribution de dose planifiée simplement translatée. Récemment [Sharma *et al.*, 2012] ont démontré que les erreurs sur les indices doses-volumes dues à cette approximation sont en moyenne inférieures à 2 %. Il est important de noter que cette hypothèse ne pourrait être admise pour des images d'autres localisations telles que

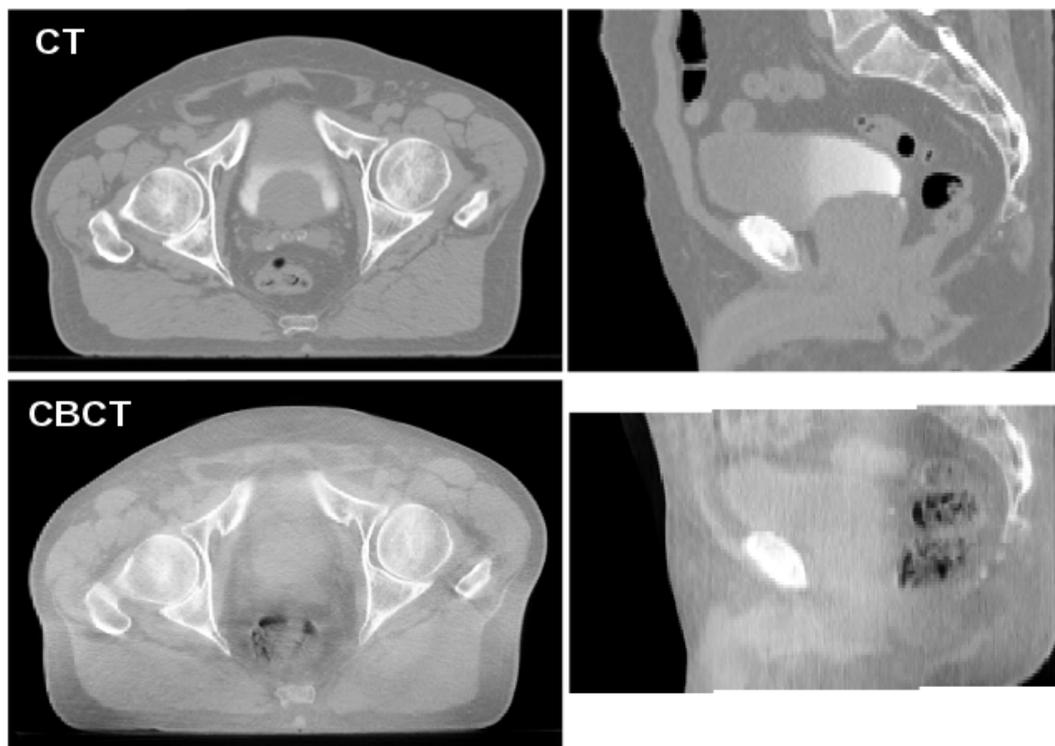


Figure 3.1 – En haut : Coupes axiales et sagittales d'un exemple de TDM de planification. En bas : Les mêmes coupes d'une image per-traitement CBCT recalée rigidement.

le poumon ou l'ORL où sont présentes d'importantes inhomogénéités de densités (tissus / cavités d'air).

Enfin, la déformation d'une distribution de dose peut générer des erreurs car les variations de volume des voxels ne sont pas prises en compte. Dans [Lu *et al.*, 2011], les auteurs ont utilisé le déterminant du jacobien de la transformation pour compenser ces variations de volume dans l'estimation de la dose cumulée mais sans apporter de démonstration à la validité de cette approche. Des méthodes plus précises ont été proposées par [Zhong et Siebers, 2009], suggérant de déformer des cartes de masse ou de dépôts d'énergie à la place de la dose. Ces méthodes nécessitent de simuler les dépôts d'énergie dans chaque voxel avec des algorithmes de Monte Carlo et la faisabilité sur CBCT n'a pas encore été démontrée. Grâce à un fantôme numérique simulant une contraction, un étirement et une simple translation des tissus, et ce pour des régions à fort et faible gradient de densité, [Zhong et Siebers, 2009] ont quantifié l'erreur d'estimation de la dose cumulée. Ils ont montré que les erreurs commises par une simple déformation de la distribution de dose avec une interpolation linéaire pouvaient atteindre 10 % dans les régions à fort gradient de densité mais qu'elles étaient relativement faibles dans les régions à faible gradient de densité. En cas d'irradiation prostatique, compte tenu des

faibles variations de densités des tissus dans la région pelvienne, l'approximation de la dose cumulée par déformation de la dose avec une interpolation linéaire semble raisonnable.

3.1.2 Évaluation de la précision du monitoring de dose

Une des principales critiques adressées aux méthodes d'estimation de la dose cumulée est leur manque d'évaluation [Schultheiss et Tomé, 2012]. Celle-ci se limite en effet généralement à une mesure géométrique globale de la précision du recalage, voire à une mesure locale. Très peu d'études ont tenté de réaliser une évaluation du cumul au regard de l'application finale, c'est-à-dire en termes dosimétriques. Les principales méthodes d'évaluation utilisées dans la littérature sont décrites ci-dessous.

3.1.2.1 Méthodes basées observations (repères anatomiques)

La plupart des méthodes proposées se limitent à des indices globaux de qualité du recalage. Celles-ci reposent sur une délimitation manuelle des organes considérés, qui est comparée à une délimitation réalisée sur l'image de référence propagée suivant la déformation estimée par recalage [Wang *et al.*, 2005, Lawson *et al.*, 2007]. Différents indices de recouvrement peuvent être utilisés, tels que l'indice de Dice, ou la distance de Hausdorff. Cependant, le calcul de la dose cumulée repose sur l'estimation locale des correspondances inter-fractions, c'est-à-dire sur le suivi dans l'espace des voxels décrivant les organes au cours de leur déformation. Des méthodes ayant obtenu une bonne valeur de recouvrement des délimitations peuvent fournir de fausses correspondances [Rohlfing, 2011], et ainsi un cumul de dose erroné. Une autre approche est d'établir manuellement ces correspondances locales, par la sélection par un expert (médecin) de points anatomiques se correspondant dans les images considérées [Brock *et al.*, 2005, Vandemeulebroucke *et al.*, 2011]. Cette approche souffre du manque de précision et de la variabilité liée à l'intervention manuelle. De plus, ces méthodes n'évaluent pas directement la dose cumulée, puisqu'aucune référence dosimétrique n'est utilisée.

3.1.2.2 Fantômes physiques déformables

L'utilisation de fantômes physiques déformables a aussi été proposée, notamment pour la localisation pulmonaire. Ainsi, une éponge [Serban *et al.*, 2008] ou un ballon de latex [Chang *et al.*, 2010] plus ou moins comprimé simule le comportement physique du poumon. Pour le pelvis, différents matériaux élastiques sont utilisés [Wang *et al.*, 2005]. Dans ces fantômes, des points de référence permettent d'évaluer ponctuellement le résultat des méthodes de recalage. Dans [Zhong *et al.*, 2012], le même type de fantôme est utilisé, dans lequel des dosimètres (TLD et films) sont insérés de façon à obtenir une référence dosimétrique. De même, dans [Janssens *et al.*, 2009], un fantôme physique déformable avec des mesures ponctuelles de dose est utilisé. Cependant, la question de la mesure dosimétrique de la dose cumulée par des structures déformables est généralement limitée par la nature rigide des dosimètres. Des travaux ré-

cents proposent l'utilisation de dosimètres tridimensionnels, déformables, composés de gel [Niu *et al.*, 2012, Yeo *et al.*, 2012].

3.1.2.3 Fantômes numériques déformables

La difficulté d'effectuer des mesures précises sur fantômes physiques déformables a conduit à développer des fantômes numériques. Dans [Zhong *et al.*, 2010], une image synthétique simplifiée du pelvis est générée puis déformée suivant une modélisation par éléments finis. Ce modèle est utilisé pour évaluer des méthodes de recalage élastiques. Par la suite, dans [Li *et al.*, 2012], les images déformées par éléments finis sont des images scanners réelles. Dans [Stanley *et al.*, 2012], du bruit est ajouté pour simuler des acquisitions CBCT. Ces fantômes sont aussi utilisés pour évaluer le recalage. Ces fantômes numériques fournissent donc des références quant aux champs de déformations à estimer mais pas quant aux doses cumulées.

3.1.3 Recalage déformable

Le recalage déformable dans le domaine médical est un champ de recherche très actif depuis les années 80. Plusieurs revues de la littérature ont été publiées. On pourra notamment se référer à [Zitova et Flusser, 2003, Klein *et al.*, 2010, Sotiras *et al.*, 2013]. Nous rappelons ici les fondamentaux méthodologiques sur lesquels reposent les méthodes de recalage que nous avons développées.

Considérant une image de référence R (pour "*reference image*") et une image à recaler M (pour "*moving image*"), le recalage est un problème d'optimisation dont le but est de trouver la transformation géométrique T qui permet d'aligner au mieux M sur R . Les images R et M peuvent être d'un même ou de différents individus et issues d'une même ou de différentes modalités d'imagerie. Le recalage est dit "déformable" lorsque la transformation estimée est elle-même non-linéaire, c'est-à-dire qu'elle correspond à une transformation locale. Un algorithme de recalage est composé de trois éléments principaux : une mesure de similarité, un modèle de transformation et une méthode d'optimisation. Ces éléments sont décrits ci-dessous.

3.1.3.1 Les mesures de similarité

Lors de la mise en œuvre d'une solution de recalage d'images, il convient tout d'abord de définir une métrique qui quantifiera la qualité de l'"alignement" entre les deux images. Cette distance est communément appelée mesure de similarité et correspond à la fonction objectif de l'optimisation. Nous décrivons ici brièvement les mesures les plus utilisées. Pour une description plus exhaustive de ces mesures, le lecteur pourra se référer à [Penney *et al.*, 1998, Roche *et al.*, 1999, Sarrut, 2000].

Remarque : Les images avec lesquelles nous travaillons sont discrétisées en un nombre fini de voxels. Souvent cet échantillonnage sous forme de grille est différent entre les deux images à recaler, le champ de vue étant lui-même parfois différent. Afin de pouvoir comparer les deux images voxel par voxel, l'image à recaler M est ré-échantillonnée

suivant la grille de l'image de référence R . Ce ré-échantillonnage est implicite dans la suite de ce document chaque fois qu'une mesure de comparaison est effectuée.

La somme des différences d'intensité au carré. La plus simple des mesures de similarité correspond à la somme des différences d'intensité au carré que nous noterons SSD (*Sum of Squared Differences*).

$$SSD(I_1, I_2) = \sum_{\mathbf{x} \in \Omega} (I_1(\mathbf{x}) - I_2(\mathbf{x}))^2, \quad (3.1)$$

avec Ω l'ensemble des voxels considérés. La SSD repose sur une hypothèse d'identité entre l'intensité d'un objet dans l'image I_1 et son intensité dans l'image I_2 . Son recours n'a donc de sens que lorsque I_1 et I_2 proviennent de la même modalité d'imagerie. Cette mesure de similarité présente l'avantage d'être peu coûteuse en temps de calcul.

La corrélation croisée normalisée. Lorsque la relation d'intensité entre les deux images est linéaire, la corrélation croisée [Svedlow *et al.*, 1976], que nous noterons CC , est également souvent utilisée en tant que mesure de similarité :

$$CC(I_1, I_2) = \frac{\sum_{\mathbf{x} \in \Omega} (I_1(\mathbf{x}) \cdot I_2(\mathbf{x}))}{\sqrt{\sum_{\mathbf{x} \in \Omega} I_1(\mathbf{x})^2 \cdot \sum_{\mathbf{x} \in \Omega} I_2(\mathbf{x})^2}} \quad (3.2)$$

L'information mutuelle. Si les images proviennent de modalité d'imagerie différentes, les relations d'intensité entre les images sont bien plus complexes et difficiles à établir. La mesure de similarité la plus utilisée dans ce cas est l'information mutuelle (MI), comme proposé par [Maes *et al.*, 1997] et [Viola et Wells, 1997] :

$$MI(I_1, I_2) = H(I_1) + H(I_2) - H(I_1, I_2) \quad (3.3)$$

$H(I_1)$, $H(I_2)$ correspondent aux entropies marginales et $H(I_1, I_2)$ à l'entropie jointe :

$$H(I) = - \sum_i p(i) \log p(i), \quad (3.4)$$

où i parcourt l'ensemble des intensités dans I .

$$H(I_1, I_2) = - \sum_{\mathbf{i}} p(\mathbf{i}) \log p(\mathbf{i}), \quad (3.5)$$

où \mathbf{i} parcourt l'ensemble des couples d'intensités possibles entre I_1 et I_2 .

Les densités de probabilités marginales et jointes sont estimées directement depuis les images. L'estimation de la densité jointe passe en général par un fenêtrage de Parzen [Parzen, 1962]. On pourra se référer à [Pluim *et al.*, 2003] pour un état de l'art spécifique à l'utilisation de l'information mutuelle pour le recalage d'images médicales.

3.1.3.2 Les modèles de déformation

Les méthodes de recalage déformable peuvent être divisées en deux familles : celles utilisant des fonctions de transformation paramétrique et celles utilisant des fonctions de transformation non-paramétrique. Dans les deux cas, les méthodes permettent d'établir un champ de déformation dense \mathcal{D} définissant en chaque voxel de l'image de référence R un vecteur de déplacement 3D pointant dans l'image à déformer M . Ainsi, une fois le champ de déformation obtenu, déformer l'image M en M' revient à : (i) définir une grille de voxels pour M' identique à celle de R ; (ii) parcourir cette grille et attribuer à chaque voxel en \mathbf{x} l'intensité pointée dans M : $M'(\mathbf{x}) = M(\mathbf{x} + \mathcal{D}(\mathbf{x}))$. Notons que $\mathbf{x} + \mathcal{D}(\mathbf{x})$ ne correspond pas nécessairement aux coordonnées exactes d'un voxel dans M . Dans ce cas, l'intensité est interpolée en tenant compte des voxels voisins.

Transformations paramétriques. Dans le cas de transformations paramétriques, les champs de déformation sont définis par une combinaison linéaire de fonctions de base. L'objectif du recalage est alors de déterminer les paramètres de ces fonctions qui maximisent la mesure de similarité choisie. Parmi les fonctions de base les plus fréquemment utilisées on trouve les splines plaques minces (*TPS* pour *thin-plate splines*) [Meyer *et al.*, 1997], qui sont des fonctions radiales dérivées de la minimisation d'une mesure de flexion basée sur les dérivées partielles de la transformation [Bookstein, 1989]. Intuitivement, cela correspond à un jeu de vecteurs épars agissant comme des forces sur une fine plaque de métal. L'ensemble de l'image (la plaque de métal) sera alors déformée de manière régulière. D'autres fonctions radiales de base sont parfois utilisées, telles les fonctions de Wendland [Fornefett *et al.*, 2001] ou les *Elastic Body Splines* [Davis *et al.*, 1997]. On pourra se référer à [Sarrut, 2006] pour une liste plus complète. L'autre classe de fonctions de base très populaire est celle des *B-splines* cubiques [Rueckert *et al.*, 1999] contenant quatre fonctions polynomiales B_0 à B_3 . En considérant une grille de $n_x \times n_y \times n_z$ points de contrôle régulièrement espacés $\phi_{i,j,k}$, un champ de déformation $U(x_1, x_2, x_3)$ est contrôlé par le déplacement des points de contrôle :

$$U(x_1, x_2, x_3) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u) B_m(v) B_n(w) \phi_{i+l, j+m, k+n}, \quad (3.6)$$

avec $i = \lfloor x_1/n_x \rfloor - 1$, $j = \lfloor x_2/n_y \rfloor - 1$, $k = \lfloor x_3/n_z \rfloor - 1$, $u = x_1/n_x - \lfloor x_1/n_x \rfloor$, $v = x_2/n_y - \lfloor x_2/n_y \rfloor$ et $w = x_3/n_z - \lfloor x_3/n_z \rfloor$.

Dans un problème de recalage, les paramètres à déterminer correspondent donc aux déplacements des points de contrôle de la grille qui maximisent la mesure de similarité.

Transformations non-paramétriques. Une transformation non-paramétrique est décrite directement par un champ de déformation qui attribue un vecteur de déplacement à chaque voxel de l'image de référence. Les transformations paramétriques que nous avons évoquées ci-dessus entraînent des déformations lisses des images. Les champs de déformation décrivant une transformation non-paramétrique quant à eux doivent généralement être régularisés pour ne pas présenter de discontinuités et ainsi représenter

un possible comportement physique. Les modèles de déformations les plus utilisés sont :

Le modèle linéaire élastique. ce modèle repose sur l'équation aux dérivées partielles de Navier-Stokes qui décrit l'équilibre entre les forces externes appliquées à l'objet et les forces internes résultantes de l'élasticité de l'objet :

$$\mu\Delta u(x) + (\lambda + \mu)\nabla(\nabla \cdot u(x)) - F(x) = 0, \quad (3.7)$$

avec $u(x)$ le vecteur de déplacement en x et $F(x)$ la force externe appliquée. λ et μ sont des constantes propres au matériau considéré (Δ correspond à l'opérateur du laplacien et $(\nabla \cdot u)$ à l'opérateur de divergence).

La résolution de cette équation en chaque voxel permet de calculer le champ de déplacement u .

Le modèle fluide visqueux. En présence de grandes déformations, un modèle élastique ne convient plus. Une solution consiste à considérer des matériaux de type fluides visqueux [Christensen, 1994, Christensen *et al.*, 1996, Bro-Nielsen et Gramkow, 1996]. Cela revient à résoudre l'équation de Navier-Stokes en considérant un fluide caractérisé par les paramètres $\mu = 1$ et $\lambda = 0$:

$$\Delta u(x) + \nabla(\nabla \cdot u(x)) - F(x) = 0. \quad (3.8)$$

Notons que lorsque qu'une déformation élastique est considérée, le déplacement $u(x)$ d'une particule est défini dans un référentiel lagrangien c'est-à-dire défini à partir du point de coordonnées initiales. Pour une déformation fluide, $u(x)$ est défini dans un référentiel d'Euler et représente le déplacement instantané, autrement dit la vitesse d'écoulement. Nous revenons sur ces considérations un peu plus loin dans la description des méthodes d'optimisation de la transformation.

Les modèles basés sur une régularisation par filtrage gaussien. La résolution des équations données ci-dessus dans un processus d'optimisation itératif est extrêmement coûteuse en temps de calcul. Pour cette raison d'autres approches de recalage non-paramétrique ont choisi de régulariser les champ de déplacements par filtrage gaussien. C'est par exemple le cas de l'algorithme des démons [Thirion, 1998].

La méthode d'optimisation des transformations non-paramétriques qui intègrent toutes ces approches de régularisation des déformations est décrite un peu plus loin.

Vérification de la régularité des champs de déformation. Afin d'éviter les déformations physiquement impossibles, il est intéressant de vérifier que le champ de déformation est un homéomorphisme, c'est-à-dire un champ dense continu inversible et dont la réciproque est unique et elle même continue. Une manière de vérifier que le champ est homéomorphe consiste à calculer le déterminant du jacobien (3.9) et à vérifier que celui-ci est positif en tout point. Lorsque ces propriétés ne sont pas satisfaites implicitement par le modèle de transformation, une régularisation du champ est nécessaire.

$$|J(\mathbf{x})| = |\nabla \mathcal{D}(\mathbf{x})| = \begin{vmatrix} \frac{\partial \mathcal{D}_{x_1}(\mathbf{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{D}_{x_1}(\mathbf{x})}{\partial x_2} & \frac{\partial \mathcal{D}_{x_1}(\mathbf{x})}{\partial x_3} \\ \frac{\partial \mathcal{D}_{x_2}(\mathbf{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{D}_{x_2}(\mathbf{x})}{\partial x_2} & \frac{\partial \mathcal{D}_{x_2}(\mathbf{x})}{\partial x_3} \\ \frac{\partial \mathcal{D}_{x_3}(\mathbf{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{D}_{x_3}(\mathbf{x})}{\partial x_2} & \frac{\partial \mathcal{D}_{x_3}(\mathbf{x})}{\partial x_3} \end{vmatrix} \quad (3.9)$$

3.1.3.3 L'optimisation

Transformations paramétriques. Il existe un grand nombre de méthodes numériques pour déterminer les transformations paramétriques maximisant une mesure de similarité. Les méthodes dites d'ordre 0 ne nécessitent pas de calcul de la dérivée de la fonction de similarité. Parmi elles, on trouve la méthode du simplexe de Dantzig [Dantzig *et al.*, 1955] pour l'optimisation linéaire ou la méthode de Powell (utilisée dans [Meyer *et al.*, 1995]) qui consiste à créer un modèle de la fonction de similarité à partir de quelques évaluations et à en sélectionner le maximum. À cause de leur faible vitesse de convergence et du grand nombre d'estimations de la mesure de similarité requis, ces méthodes d'ordre 0 ne sont pas recommandées pour déterminer des transformations possédant un grand nombre de paramètres telles les transformations non-rigides. Parmi les méthodes les plus utilisées d'ordre supérieur, c'est-à-dire pour lesquelles le calcul de la dérivée première (gradient) ou seconde (hessien) de la fonction de similarité est nécessaire, on trouve :

- la descente de gradient
- le gradient conjugué non linéaire [Nocedal et Wright, 1999, Dai, 2003] ;
- l'algorithme de Newton-Raphson ;
- l'algorithme de Levenberg-Marquardt [Levenberg, 1944, Marquardt, 1963] ;
- l'algorithme de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno [Broyden, 1970].

Le lecteur pourra se référer à [Klein *et al.*, 2007] pour une comparaison des performances de huit méthodes différentes de maximisation de l'information mutuelle avec des transformations *B-spline* dans le cadre de recalage d'images TDM du coeur, des poumons et d'images IRM de la prostate.

Transformations non-paramétriques. La résolution du recalage utilisant des transformations non-paramétriques est réalisée en deux étapes indépendantes successives répétées itérativement (figure 3.2). La première étape correspond à l'estimation de forces externes proportionnelles au gradient de la mesure de similarité en chaque voxel entre l'image de référence R et l'image mouvante M dans son état courant. Le champ de forces externes ainsi obtenu peut être régularisé par un premier filtre ($G1$). En sortie, un champ de déplacement u définissant la déformation entre M dans son état courant et R est obtenu. Le champ de déformation global U , qui définit la déformation M dans son état d'origine et R , est alors mis à jour en prenant en compte cette nouvelle estimation. Dans de nombreuses implémentations de recalage non-paramétrique décrites dans la littérature [Cachier *et al.*, 2003, Ibanez *et al.*, 2003, Modersitzki, 2004, Pennec *et al.*, 1999] u est additionné à U . Comme le souligne [Vercauteren *et al.*, 2009], cette addition n'a pas de sens d'un point de vue géométrique, elle n'est que l'approxi-

mation d'une composition. En toute rigueur, le champ U devrait être composé avec u : $U \leftarrow U \circ u$. Une fois le champ de déformation global U mis à jour, celui-ci peut être régularisé par un second filtre $G2$. Ces étapes sont répétées jusqu'à convergence de la mesure de similarité considérée.

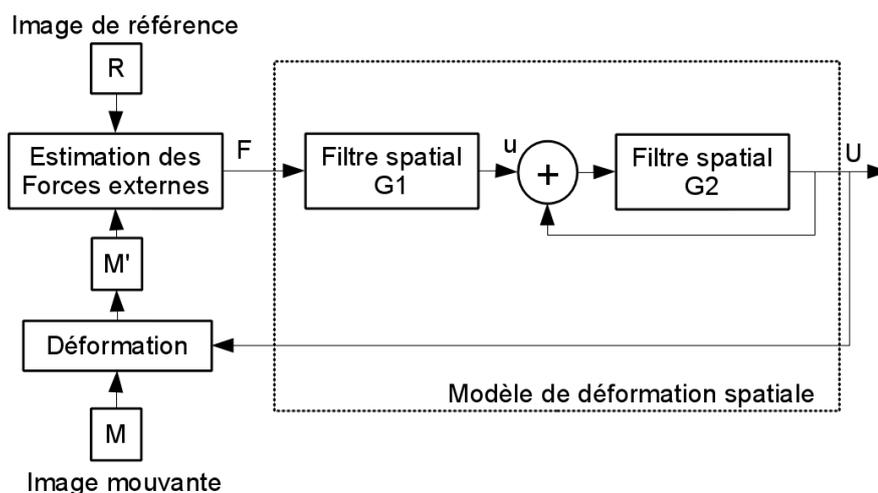


Figure 3.2 – Schéma de principe du recalage non-paramétrique.

Comme nous l'avons dit précédemment, afin d'obtenir un comportement de type linéaire élastique des matériaux, nous devons résoudre l'équation (3.7) en place du filtre $G2$, à partir du champ de déformation global U et des forces externes.

Pour obtenir un comportement de type fluide visqueux, c'est le filtre $G1$ qui doit être sollicité. Il s'agit ici de résoudre l'équation (3.8) à partir du champ des forces externes.

[Bro-Nielsen et Gramkow, 1996] ont montré que considérer un filtre gaussien pour $G2$, comme cela est le cas par exemple de l'algorithme des démons, permet de simuler grossièrement un modèle de déformation élastique. De la même manière, utiliser un filtre gaussien pour $G1$ permet d'approximer un comportement fluide visqueux.

Approches hiérarchiques. Afin d'améliorer la vitesse, la précision et la robustesse du recalage, des approches hiérarchiques grossière-à-fine (*coarse-to-fine*) sont très souvent utilisées. Le lecteur pourra se référer à [Lester et Arridge, 1999] pour un état de l'art des différentes approches hiérarchiques. Les principales méthodes sont résumées ici.

Le premier type d'approches, l'approche multi-résolutions consiste à tout d'abord recalculer les images à une faible résolution puis à utiliser le résultat pour initialiser le recalage sur les images à une résolution plus fine. Le processus est répété jusqu'à ce que les images à la résolution maximale aient été recalées. Cette méthode permet d'accélérer considérablement la vitesse de convergence et d'éviter les minima locaux sur lesquels l'algorithme pourrait s'arrêter en recalant directement des images à haute résolution.

Le deuxième type d'approches hiérarchiques consiste à filtrer les images, par exemple

avec un noyau gaussien, afin d'éliminer les détails des images. Ce lissage est diminué au fur et à mesure de l'algorithme d'optimisation pour qu'au final, tous les détails soient considérés. Cette approche est généralement combinée à une approche multi-résolutions.

Enfin, le dernier type d'approche hiérarchique consiste à augmenter successivement la complexité du modèle de transformation. Par exemple, dans le cas d'une transformation *B-spline*, il peut s'agir d'une augmentation de la résolution de la grille des points de contrôle.

3.2 Monitoring de dose en radiothérapie prostatique

Si la plupart des approches d'estimation de la dose cumulée proposées dans la littérature ont permis de montrer, en considérant des TDMs comme images de suivi, que la dose reçue par le rectum et la vessie était potentiellement très différente de la dose planifiée, ces approches ne sont pas directement applicables aux images CBCT. Par ailleurs, l'évaluation de ces approches en termes dosimétriques reste un problème ouvert. Nous proposons dans cette thèse un processus complet pour le cumul de dose en IGRT de la prostate, ainsi que son évaluation en termes dosimétriques grâce à un fantôme numérique. En particulier, nous proposons une méthode de recalage permettant de considérer différents niveaux de contraintes géométriques pour assurer une meilleure correspondance point-à-point.

3.2.1 Approche proposée

Le processus proposé est représenté sur la figure 3.3. Tout d'abord, le protocole de repositionnement du patient doit être pris en compte pour calculer la distribution de dose quotidienne. Un recalage rigide CBCT sur TDM est ensuite nécessaire pour initialiser la partie déformable. Le recalage déformable permet alors d'estimer les déformations qui sont utilisées pour estimer la distribution de dose cumulable journalière. Chaque étape de ce processus est décrite dans les paragraphes suivants.

Repositionnement du patient - Estimation de la dose journalière. Avant chaque séance d'irradiation, la table de traitement est traduite dans les trois directions de l'espace suivant la position de la prostate observée sur l'image CBCT. De façon classique et suivant les systèmes, cette translation est soit réalisée manuellement soit estimée par un recalage semi-automatique.

A priori, la distribution de dose devrait être recalculée sur l'image nouvellement acquise comme expliqué dans la section 3.1.1. Cependant nous adoptons ici l'hypothèse d'invariance à la translation de la dose. Par conséquent, la distribution de dose D_n du jour n est obtenue en traduisant la distribution de dose planifiée D_0 selon le déplacement tri-dimensionnel T_S de la table de traitement :

$$D_n(\mathbf{x}) = D_0(\mathbf{x} + T_S). \quad (3.10)$$

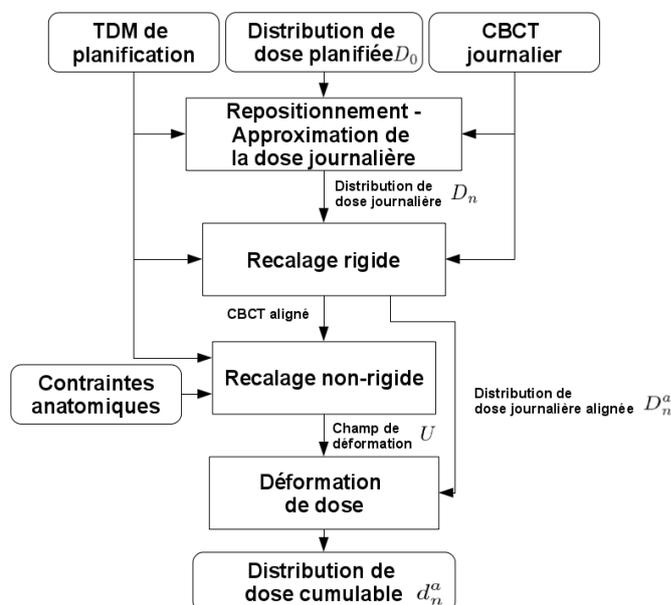


Figure 3.3 – Processus complet de cumul dose appliqué à chaque CBCT quotidien.

Recalage rigide La transformation T_S vise à aligner la prostate observée sur le CBCT avec la prostate sur la TDM de planification. Puisque nous nous intéressons également aux déformations des autres organes, une transformation rigide R qui aligne globalement les deux images constitue une meilleure initialisation pour le recalage déformable. Les paramètres de translation et de rotation de R sont trouvés en optimisant l'information mutuelle entre les deux images avec une descente de gradient classique. La transformation rigide est ensuite utilisée pour obtenir le CBCT aligné et la distribution de dose journalière alignée D_n^a .

Recalage déformable. Un champ de déformation U entre le CBCT aligné et la TDM de planification est calculé par recalage déformable. Nous avons envisagé trois approches de recalage déformable :

- un recalage déformable non-paramétrique basé sur l'information mutuelle (NRR pour *NonRigid Registration*)
- un recalage similaire au précédent mais guidé par des contraintes provenant de repères anatomiques (LCNRR pour *Landmark Constrained NRR*)
- un recalage basé sur les délimitations des organes (DBNRR pour *Delineation Based NRR*)

Ces trois méthodes sont décrites dans la partie suivante.

Déformation de la dose. Afin d'obtenir une distribution de dose journalière cumulée d_n^a , la distribution de dose journalière alignée D_n^a est déformée suivant le champ U en considérant une interpolation linéaire :

$$d_n^a(\mathbf{x}) = D_n^a(\mathbf{x} + U(\mathbf{x})). \quad (3.11)$$

3.2.2 Recalage déformable

L'algorithme des démons a été choisi dans de nombreuses études dans le domaine de la radiothérapie impliquant du recalage TDM sur TDM et a montré de bonnes performances [Wang *et al.*, 2005, Castadot *et al.*, 2008, Brock, 2010]. Cependant, cet algorithme repose sur une relation d'identité entre les intensités des voxels sur les images à recaler. Il ne peut donc être utilisé directement en cas de recalage CBCT sur TDM où des différences d'intensité importantes sont observées. [Hou *et al.*, 2011], dans un contexte d'IGRT ORL, ont proposé de transformer les intensités de l'image CBCT pour faire correspondre les histogrammes des deux images puis d'utiliser l'algorithme des démons. Toujours dans un contexte d'IGRT ORL, [Nithiananthan *et al.*, 2011] ont proposé d'intégrer une étape de correction des intensités dans l'algorithme des démons. De cette manière, la correction des intensité basée sur une classification automatique des tissus en quatre classes devient de plus en plus fiable au fil des itérations. Cependant, ces études ne prennent pas en compte les éventuels effets d'ombre dans les images CBCT qui entraînent des intensités variables pour un même tissu en fonction de sa localisation. Quelques travaux ont proposé non pas de corriger les intensités des images mais de s'appuyer sur des métriques plus robustes aux variations d'intensités. Ainsi l'utilisation de la corrélation croisée [Avants *et al.*, 2008] et de l'information mutuelle [Modat *et al.*, 2010, Lu *et al.*, 2010] a été investiguée. Ces approches permettent de conserver les avantages de l'algorithme des démons tout en étendant les champs d'application.

Nous nous sommes donc orientés ici vers des approches de recalage déformable non-paramétrique par maximisation de l'information mutuelle. De par les nombreuses difficultés liées aux images considérées (changement de contenu, bruit, artefacts, faibles contrastes, déformations importantes), la possibilité d'intégrer des contraintes géométriques a aussi été investiguée. Ainsi trois méthodes ont été développées, intégrant différents niveaux de contraintes : absence de contraintes, contraintes ponctuelles ou contraintes par délinéations. Ces trois méthodes, permettant différents niveaux de compromis entre interactions manuelles et compatibilité avec une utilisation clinique, sont décrites ci-dessous.

3.2.2.1 Recalage déformable non-paramétrique par maximisation de l'information mutuelle (NRR)

La méthode implémentée repose sur un processus semblable aux démons mais vise à optimiser une métrique d'information mutuelle [Rogelj *et al.*, 2003]. Cette métrique est une mesure globale pour les images qui peut être vue comme la somme de similarités locales en chaque voxel S_L . Une mesure globale S_G est alors définie entre la TDM de planification F et le CBCT M comme :

$$S_G = \sum_{\mathbf{x}} S_L(i_F(\mathbf{x}), i_M(\mathbf{x})), \quad (3.12)$$

avec $i_F(\mathbf{x})$ et $i_M(\mathbf{x})$ les intensités aux coordonnées tri-dimensionnelles \mathbf{x} dans les images F et M respectivement, et

$$S_L(i_1, i_2) = \log \frac{p(i_1, i_2)}{p(i_1) \cdot p(i_2)}, \quad (3.13)$$

où $p(i_1, i_2)$ désigne la densité de probabilité jointe et $p(i_1)$ et $p(i_2)$ les densités de probabilité marginales.

L'optimisation de la mesure de similarité est réalisée itérativement par le processus suivant :

1. M est déformée avec le champ de déformation courant U (initialisé par une identité) pour obtenir M'
2. $p(i_{M'}(\mathbf{x}))$ est calculée et la probabilité de l'intensité jointe $p(i_F(\mathbf{x}), i_{M'}(\mathbf{x}))$ est estimée par fenêtrage de Parzen de l'histogramme joint avec un noyau 2D.
3. Pour chaque voxel, une force vers l'avant (*forward force*) \vec{F}_f correspondant au gradient de la similarité locale est calculée comme dans [Rogelj *et al.*, 2003] :

$$F_f(\mathbf{x}) = \left. \frac{\partial}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0} S_L(i_F(\mathbf{x} + \epsilon), i_{M'}(\mathbf{x})), \quad (3.14)$$

ainsi qu'une force opposée (*reverse force*) F_r :

$$F_r(\mathbf{x}) = \left. \frac{\partial}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0} S_L(i_F(\mathbf{x}), i_{M'}(\mathbf{x} + \epsilon)). \quad (3.15)$$

Le déplacement au voxel de coordonnées \mathbf{x} est alors :

$$u = \Delta s \cdot (F_f - F_r) \quad (3.16)$$

avec Δs un pas spécifié.

4. Le champ de déformation global U est sommé avec le champ de mise à jour u :

$$U \leftarrow U + u. \quad (3.17)$$

5. Le champ de déformation global est régularisé par convolution avec un noyau gaussien G_e , pour simuler un comportement élastique : $U \leftarrow U \otimes G_e$.
6. Les étapes précédentes sont appliquées itérativement jusqu'à ce que le critère de convergence suivant soit respecté : la pente de S_L calculée sur les dix dernières itérations est inférieure à un seuil spécifié.

Le processus est répété trois fois dans un schéma de multi-résolutions "grossière à fine". Les images sont sous-échantillonnées par un facteur quatre au premier niveau, puis par deux au second niveau et finalement gardent leur résolution originale au troisième niveau. La figure 3.4 montre un exemple d'image TDM à ces trois niveaux de résolutions.

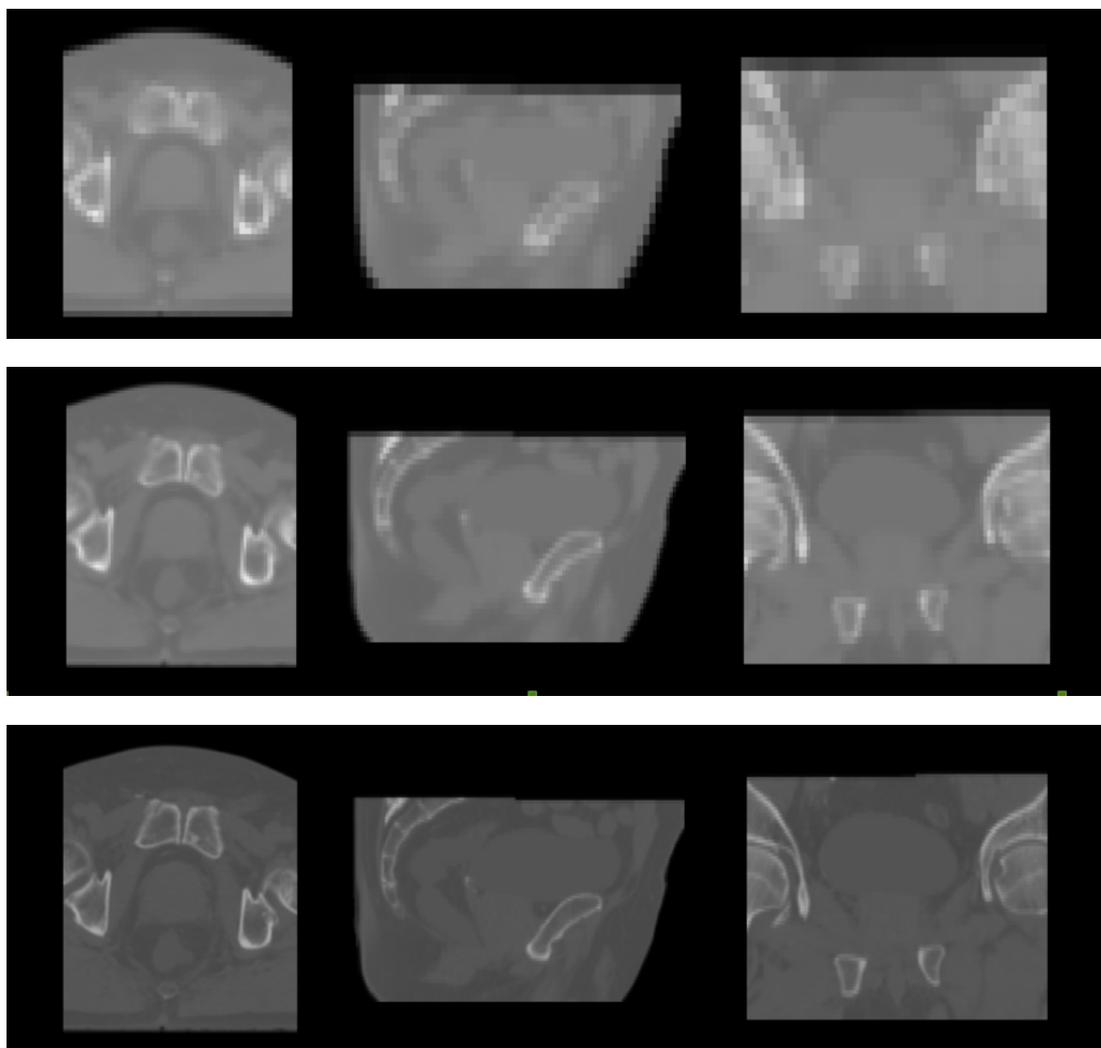


Figure 3.4 – Exemple d'image **TDM** de référence représentée aux trois niveaux de résolution considérés. De haut en bas les facteurs de sous-échantillonnage sont respectivement : $1/4$, $1/2$ et 1 .

3.2.2.2 Recalage contraint par points anatomiques (**LCNRR**)

En routine clinique, les structures d'intérêt sont systématiquement délimitées sur la **TDM** de planification. Nous proposons d'utiliser cette forte information a priori et quelques correspondances anatomiques spécifiées par le clinicien pour améliorer les performances de la méthode précédente. Le nouvel algorithme est identique au précédent excepté qu'une nouvelle étape est insérée entre les étapes 5 et 6 pour contraindre géométriquement le champ de déformation U .

Une contrainte sur repère anatomique C^l est un vecteur défini par un point \mathbf{c}_2^l appartenant à une surface d'organe sur le **CBCT** et sa correspondance approximative

\mathbf{c}_1^l sur la TDM fixe (figure 3.5). L'ensemble de N contraintes est noté $L = \{C^1 \dots C^N\}$.

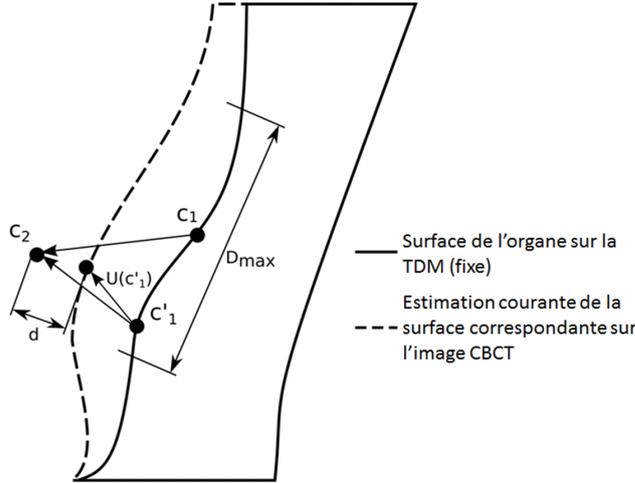


Figure 3.5 – Schéma de principe d'une contrainte sur repère anatomique.

Le placement manuel de ces contraintes sur des images 3D est sujet à des erreurs. Pour cette raison, la méthode ré-évalue itérativement chaque contrainte C^l pour autoriser un glissement du point \mathbf{c}_1^l sur la surface de l'organe sur la TDM dans un rayon de tolérance D_{max} . A chaque itération, chaque contrainte C^l est alors remplacée par $C^{l'} = (\mathbf{c}_1^{l'}, \mathbf{c}_2^l)$. Etant donné P l'ensemble de points appartenant à la surface de l'organe sur la TDM :

$$\mathbf{c}_1^{l'} = \arg \min_{\mathbf{p} \in P^+(\mathbf{c}_1^l)} \|\mathbf{c}_2^l - \mathbf{p} + U(\mathbf{p})\|, \quad (3.18)$$

avec

$$P^+(\mathbf{c}_1^l) = \{\mathbf{p} \in P / \|\mathbf{c}_1^l - \mathbf{p}\| < D_{max}\}. \quad (3.19)$$

$L' = \{C^{1'} \dots C^{N'}\}$ désigne le jeu de contraintes pour l'itération courante.

Le champ de déformation U au point \mathbf{x} devient une combinaison linéaire entre son estimation courante et la contrainte la plus proche C^k appartenant à L' :

$$U(\mathbf{x}) \leftarrow (1 - \Psi_k(\mathbf{x})) \cdot U(\mathbf{x}) + \Psi_k(\mathbf{x}) \cdot C^k \quad (3.20)$$

avec

$$k = \arg \min_{l \in [1..N]} \|\mathbf{c}_1^{l'} - \mathbf{x}\|. \quad (3.21)$$

Le coefficient Ψ_k est le produit de deux fonctions de base radiales ou *Radial Basis Functions* (RBFs) ψ_1 et ψ_2 comprises entre 0 et 1. La première RBF ψ_1 vise à diminuer l'influence de la contrainte C^k au fur et à mesure que \mathbf{x} s'éloigne de \mathbf{c}_1^k et de P :

$$\psi_{1_k}(\mathbf{x}) = \exp\left(\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{c}_1^k\|^2}{\sigma_{RBF_1}^2}\right) \times \exp\left(\frac{\|\mathbf{x} - \rho\|^2}{\sigma_{RBF_2}^2}\right), \quad (3.22)$$

avec

$$\rho = \operatorname{argmin}_{\mathbf{p} \in P} \|\mathbf{c}_2^k - (\mathbf{p} + U(\mathbf{p}))\|. \quad (3.23)$$

La seconde **RFB** est le complément d'une fonction gaussienne normalisée centrée sur \mathbf{c}_1^k qui vise à diminuer l'influence de C^k quand $\mathbf{c}_1^k + U(\mathbf{c}_1^k)$ approche \mathbf{c}_2^k . De cette manière, l'estimation de \mathbf{c}_1^k peut évoluer au fil des itérations autour du point original dans le rayon de tolérance spécifié D_{max} .

$$\psi_{2_k}(\mathbf{x}) = 1 - \exp\left(\frac{-\|\mathbf{c}_1^k + U(\mathbf{x}) - \mathbf{c}_2^k\|^2}{\sigma_{RBF_3}^2}\right). \quad (3.24)$$

3.2.2.3 Recalage basé délimitations (**DBNRR**)

Pour aller plus loin dans l'introduction de contraintes, une méthode intégrant la délimitation des organes a été développée. Elle repose sur la procédure suivante :

- Une carte de distance 3D γ_{CT} est calculée dans l'espace de la **TDM** à partir des surfaces de la prostate, du rectum et de la vessie délimitées sur la **TDM** de planification. Cette carte représente la distance euclidienne au carré signée au point de surface le plus proche. L'algorithme utilisé pour ce calcul de distances est celui proposé par [Maurer Jr *et al.*, 2003], basé sur la réduction de dimension et la construction de diagrammes de Voronoi partiels. Il permet un calcul exact des distances tout en étant relativement rapide.
- La même représentation de formes est calculée pour les organes délimités sur l'image **CBCT** : γ_{CBCT}
- La carte de distance γ_{CBCT} est recalée non-rigidement sur γ_{CT} avec l'algorithme des démons. Cet algorithme de recalage non-paramétrique repose sur des forces externes inspirées du flux optique :

$$u(\mathbf{x}) = \frac{(M'(\mathbf{x}) - R(\mathbf{x})) \cdot \nabla R(\mathbf{x})}{|\nabla R(\mathbf{x})|^2 + (M'(\mathbf{x}) - R(\mathbf{x}))^2}, \quad (3.25)$$

où R désigne l'image de référence, M' l'image mouvante déformée avec le champ global U et ∇R le gradient de l'intensité dans l'image de référence.

Nous avons adopté une variante de l'algorithme plus robuste et qui converge plus vite a été proposée par [Wang *et al.*, 2005]. Ici une force symétrique F' est ajoutée à celle définie ci-dessus (3.25), basée cette fois sur le gradient de l'image mouvante M , ce qui conduit à :

$$u = \frac{(M - R) \cdot (\nabla R + \nabla M)}{|\nabla R + \nabla M|^2 + (M - R)^2}, \quad (3.26)$$

Dans cette variante, le calcul du champ u est donc plus couteux en temps de calcul, mais ce coût supplémentaire est largement compensé par la réduction du nombre d'itérations nécessaires à la convergence.

La régularisation utilisée dans l'algorithme correspond à un filtrage du champ de déformation global U avec un noyau gaussien.

Ce type d'approches utilisant des cartes de distance est connu pour fournir des champs de déformation qui font très bien correspondre les surfaces, mais la probabilité de représenter de fausses déformations anatomiques augmente avec la distance par rapport aux surfaces d'organes. Cependant, puisque les principales structures concernées sont les parois rectales et vésicales qui sont considérées comme ayant une épaisseur constante de 5 mm, une bonne estimation de la dose cumulable peut être attendue avec cette approche.

3.2.3 Construction d'un fantôme numérique pour l'évaluation du cumul

Dans cette section, nous décrivons la génération d'un fantôme numérique dont l'objectif est d'évaluer et de comparer, notamment en termes dosimétriques, les performances des trois approches de recalage proposées pour le cumul de dose. Ce fantôme doit fournir une référence permettant de suivre l'évolution des organes dans l'espace entre les fractions de traitement. Il ne s'agit pas ici de construire un fantôme spécifique patient mais un fantôme ayant des caractéristiques morphologiques et de comportement proches de celle rencontrées sur patient. Pour ce faire, une modélisation par éléments finis (*FEM*, *Finite Elements Model*) a été utilisée, permettant de générer un jeu d'images synthétiques traduisant des déformations simples mais plausibles des principaux organes.

3.2.3.1 Modèle biomécanique

Géométrie et maillage. La définition de la géométrie est basée sur la segmentation des structures anatomiques d'un patient réel (prostate, vessie, rectum, colon sigmoïde et vésicules séminales). Les points des maillages issus de la segmentation sont importés dans le logiciel de modélisation DesignModeler[®] de Ansys. La surface des organes est ensuite créée à partir de courbes B-splines qui relient les points de façon à recréer la forme de chaque organe (figure 3.6). La prostate et les vésicules séminales sont représentées par des structures volumiques alors que la vessie, le rectum et le colon sigmoïde sont modélisés par des structures surfaciques. [Tubaro *et al.*, 2005] évaluent expérimentalement sur 32 patients l'épaisseur de la paroi vésicale à 2.9 ± 0.9 mm. [Huh *et al.*, 2003] rapportent des mesures in vivo par écho-endoscopie de l'épaisseur de la paroi rectale et trouvent une variation de 2.28 ± 0.05 mm à 3.55 ± 0.43 mm. [Frøkjær *et al.*, 2005] mettent en évidence à partir d'images IRM une épaisseur de la paroi rectale variant entre 2.7 et 4.0 mm. Pour le modèle proposé, l'épaisseur des parois rectale et vésicale est fixée à une valeur de 3 mm. La géométrie est ensuite discrétisée en éléments volumiques (tétraèdres) pour la prostate et les vésicules séminales et éléments surfaciques pour la vessie

(quadrilatères), pour le rectum et pour le colon sigmoïde (triangles).

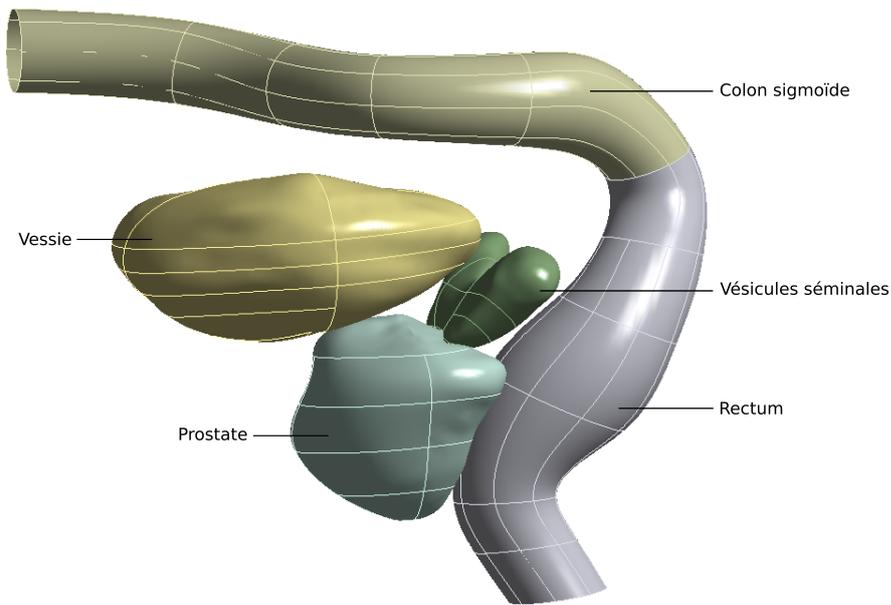


Figure 3.6 – Fantôme numérique : surfaces des organes paramétrées pas des courbes *B-spline*.

Matériaux. Les lois de comportement utilisées pour les matériaux de la vessie, du rectum et du colon sigmoïde sont issues de l'étude de caractérisation mécanique des tissus pelviens menée par [Brieu *et al.*, 2007]. Un modèle d'Ogden est ainsi défini pour ces organes avec les paramètres donnés Table 3.1.

Tableau 3.1 – Paramètres du modèle d'Ogden

Paramètres mécaniques	Rectum/Colon sigmoïde	Vessie
Module d'Ogden μ	0.0424	0.0412
Coefficient exponentiel α	14.598	6.767

D'après la caractérisation mécanique de [Krouskop *et al.*, 1998], le module de Young est environ égal à 40-80kPa pour une prostate normale, 30-50kPa pour une prostate avec une hypertrophie bénigne et 80-120 kPa pour le tissu cancéreux. Une loi linéaire est utilisée pour décrire le comportement de la prostate et des vésicules séminales, avec un module de Young de 60kPa et un coefficient de Poisson de 0.495.

Contacts. Des propriétés de contact sont définies entre les différents organes :

- Contact lié sur une petite surface entre la prostate et la vessie ;
- Contact sans frottement entre la prostate et la vessie ;
- Contact sans séparation et sans frottement entre la prostate et le rectum ;

- Contact sans frottement entre la vessie et le colon sigmoïde ;
- Contact lié entre les vésicules séminales et la prostate ;
- Contact sans frottement entre les vésicules séminales et la vessie ainsi que le rectum.

Conditions aux limites. Les conditions aux limites considérées proviennent de [Boubaker *et al.*, 2009]. La définition des conditions aux limites est basée sur les observations des cliniciens ainsi que sur les observations anatomiques de [Keros *et al.*, 2006]. Une rigidité supplémentaire sous la forme d'un support élastique est ajoutée autour de l'apex de la prostate qui est en réalité maintenu par le plancher pelvien constitué de muscles rigides. La partie inféro-antérieure de la vessie est proche ou en contact avec le pelvis. Afin de limiter l'expansion de la vessie dans cette direction, une rigidité supplémentaire est ajoutée sur cette zone. La partie inférieure du rectum est considérée comme peu mobile car entourée de fibres musculaires. L'arête extrême du rectum est donc fixée et un support élastique est ajouté sur les 2 premiers centimètres de la paroi rectale. La partie postérieure du rectum est située proche de la colonne vertébrale. Une rigidité est donc ajoutée à cette zone afin de limiter l'expansion du rectum dans la direction postérieure. Enfin, le centre de gravité de l'arête extrême du colon sigmoïde est fixé dans les directions antéro-postérieure et latérale. Les valeurs des paramètres de ces conditions aux limites sont ajustées de façon à obtenir un comportement en déplacements en accord avec les données de la littérature.

Pressions vésicale et rectale. [Constantinou *et al.*, 1984] ont évalué la valeur maximale de la pression interne dans la vessie au moyen d'expérimentations sur 34 femmes. Elle est estimée à 3.9 ± 1.3 kPa. [Haynes et Read, 1982] ont mesuré, sur 18 patients, une variation de pression rectale de 2.6 ± 1.3 kPa à 3.3 ± 0.3 kPa lors d'une perfusion rectale de 300 ml de solution saline. Dans cette étude, la pression interne varie de 0 à 5 kPa et la pression rectale de 0 à 2 kPa (limitation due à la distorsion du maillage).

Simulation. Une pression est appliquée sur la paroi interne de la vessie ainsi que sur celle du rectum, de façon à déformer ces organes et observer les conséquences sur les structures environnantes en termes de déplacement et de déformation. Un plan d'expérience est généré afin d'obtenir quinze simulations avec des valeurs de pression différentes pour la vessie et pour le rectum. La simulation est effectuée à l'aide de Ansys Mechanical[®]. La figure 3.7 montre les maillages de l'anatomie dans sa configuration initiale dans (a) et deux des configurations obtenues après déformation dans (b) et (c).

3.2.3.2 Génération des images synthétiques

Les méthodes d'estimation de la dose cumulée utilisant la TDM de planification et les CBCT de suivi, l'étape suivante est de générer ces images à partir des différentes configurations anatomiques du modèle. Seize images synthétiques ont donc été construites à partir des seize configurations d'organes simulées. Pour ce faire, différentes approches sont envisageables, avec notamment l'utilisation d'intensités et de textures

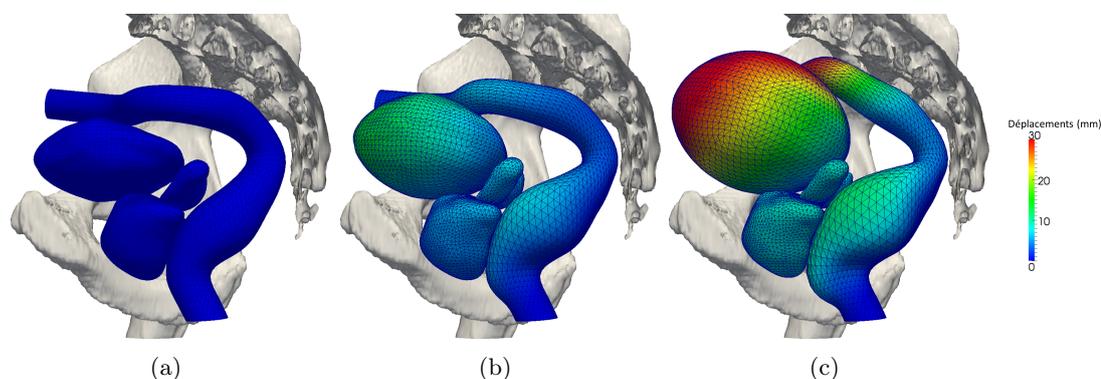


Figure 3.7 – (a) Maillage FEM initial des organes; (b) 2 exemples de déformation induite par la variation de pression dans le rectum et la vessie. Les déplacements des points en surface par rapport à leur position initiale sont représentés par la barre de couleurs.

typiques des différents organes. Afin d’obtenir des images **TDM** et **CBCT** plus réalistes, la procédure suivante a été développée :

- La délimitation du contour externe, des os, de la prostate, de la vessie, du rectum et des vésicules séminales du patient réel considéré pour initialiser l’anatomie des structures ont été utilisées pour calculer une carte de distance γ_T de la même manière que décrit en 3.2.2.3.
- Les seize configurations d’organes ont ensuite été converties en volumes binaires et pour chaque configuration une carte de distance γ_n a été calculée comme pour le patient modèle.
- γ_T a été recalée sur chaque γ_n avec l’algorithme des démons et a été chaque fois déformée en conséquence pour générer une **TDM** synthétique avec des formes d’organe identiques à celles simulées. Le modèle de déformation de l’algorithme des démons, utilisé pour simuler les images, peut légèrement influencer les résultats de la méthode de recalage à évaluer. Cependant, ces déformations sont estimées en considérant uniquement les contours des organes, la déformation de référence n’étant pas utilisée directement.

Afin de simuler un cas clinique où la différence entre la dose planifiée et la dose cumulée est importante, la **TDM** simulée présentant le rectum et la vessie les plus distendus a été choisie comme image de planification. D’autres scénarii pourraient être simulés. Les quinze **TDMs** restantes ont ensuite été converties en images **CBCT** au moyen de la librairie RTK (<http://www.openrtk.org/>). Ainsi, des projections radiographiques 2D ont d’abord été simulées, puis du bruit et du flou ont été ajoutés comme proposé par [Tu *et al.*, 2006], avant de reconstruire l’image 3D avec l’algorithme de reconstruction tomographique FDK. La figure 3.8(a) montre une coupe sagittale de la **TDM** de planification simulée et 3.8(b) la coupe équivalente d’un **CBCT** simulé. En 3.8(c), la superposition de deux images **TDM** met en évidence l’amplitude des déformations que le recalage doit estimer.

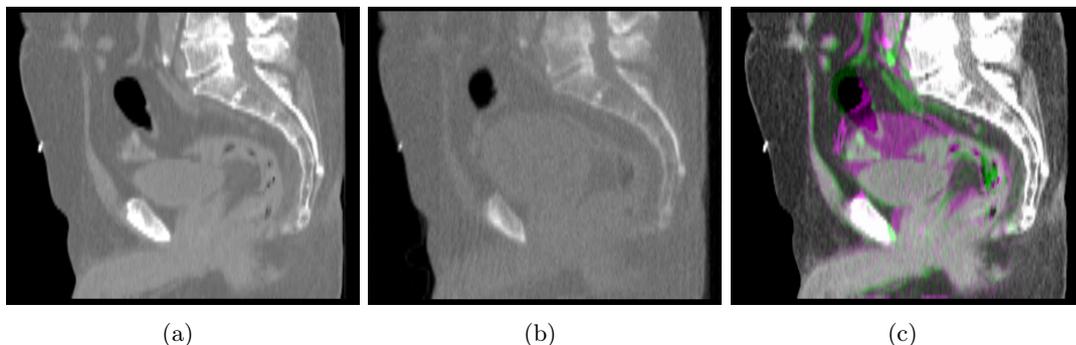


Figure 3.8 – (a) Coupe sagittale de la **TDM** simulée correspondant à la configuration d’organes illustrée fig.3.7 (a); (b) Coupe sagittale du **CBCT** simulé correspondant à fig.3.7; (c) Superposition de deux **TDM** simulées montrant l’amplitude des déformations entre deux cas extrêmes.

3.2.3.3 Génération des distributions de dose

La **TDM** de planification simulée a été importée dans le **TPS** Philips Pinnacle[®] pour générer une distribution de dose D_0 , délivrant 80 Gy dans la prostate avec une technique de **RCMI**. La dose à chaque fraction D_n^a a été obtenue en translatant D_0 pour compenser le déplacement de la prostate comme décrit dans 3.2.1. La dose cumulable à chaque fraction n était donc connue pour chaque nœud k du maillage initial de coordonnées \mathbf{x}_k :

$$d_n^a[k] = D_n^a(\mathbf{x}_k + S[k]), \quad (3.27)$$

avec S le champ de déformation épars donné par la simulation numérique.

La dose cumulée de référence D_A a alors été obtenue en sommant les d_n^a sur les quinze fractions de traitement simulées.

La vessie et le rectum sont définis par des maillages surfaciques. Afin de calculer des **HDVs** sur ces deux structures, S est transformé en un champ de déformation dense U défini en chaque voxel de la **TDM** de planification. U est obtenu en chaque point x par le calcul de la moyenne des vecteurs épars pondérés par la distance les séparant de x :

$$U(\mathbf{x}) = \frac{1}{\sum_{k=1}^K \alpha_k(\mathbf{x})} \sum_{k=1}^K \alpha_k(\mathbf{x}) \cdot S[k], \quad (3.28)$$

avec K le nombre de points du maillage et $\alpha_k(\mathbf{x})$ l’inverse de la distance euclidienne entre \mathbf{x} et le nœud k .

Finalement, chaque distribution de dose alignée D_n^a est déformée avec le champ de déformation correspondant (U) comme décrit en 3.2.1 pour obtenir une distribution de dose cumulable de référence d_n^a . Les quinze distributions de dose cumulables sont sommées pour fournir une distribution de dose cumulée de référence D_A .

3.3 Résultats

Le processus proposé est évalué avec les données du fantôme généré et celles de trois patients traités pour un cancer de la prostate avec acquisition quotidienne de **CBCT**. La prostate, le rectum et la vessie ont été délinés avec le logiciel ARTiView[®] sur 36 **CBCT** pour le premier patient, 22 pour le second et 32 pour le troisième. Pour le recalage contraint par points anatomiques (LCNRR), des instructions (cf. annexe) ont été rédigées pour placer quelques repères anatomiques de manière reproductible. En suivant ces instructions, un expert a placé sur chaque image un total de six correspondances point-à-point sur la surface de la vessie et de correspondances point-à-point sur la surface du rectum. Le processus de cumul de dose tel que nous l'avons décrit a été appliqué au fantôme et aux trois patients pour chacune des trois approches de recalage proposées.

Dans cette section, la méthode utilisée pour sélectionner les valeurs des paramètres des méthodes de recalage est décrite. Différents types d'évaluations des méthodes sont ensuite considérés. En premier lieu, une évaluation géométrique du recalage est réalisée, avec des indices de recouvrement de formes mesurés sur le fantôme et les patients, tel que réalisé classiquement dans la littérature. Cette évaluation géométrique est ensuite prolongée grâce au fantôme par une mesure des erreurs locales de recalage. Enfin, les méthodes proposées sont évaluées au regard de leur objectif final, le cumul de dose. Une évaluation dosimétrique est ainsi proposée grâce à la dose cumulée de référence calculée sur le fantôme.

3.3.1 Sélection des paramètres

Méthode NRR : Nous avons tout d'abord cherché à déterminer des valeurs appropriées pour les deux paramètres de la méthode **NRR**, c'est à dire le paramètre de vitesse Δs et le paramètre de régularisation σ_e . De même, l'utilisation d'un filtrage gaussien non pas uniquement du champ de déformation global U (permettant d'approximer un comportement élastique) mais aussi du champ de vitesses u (pour approximer un comportement fluide) a été testée. L'écart type du noyau de ce filtre gaussien est, pour ces tests, noté σ_f .

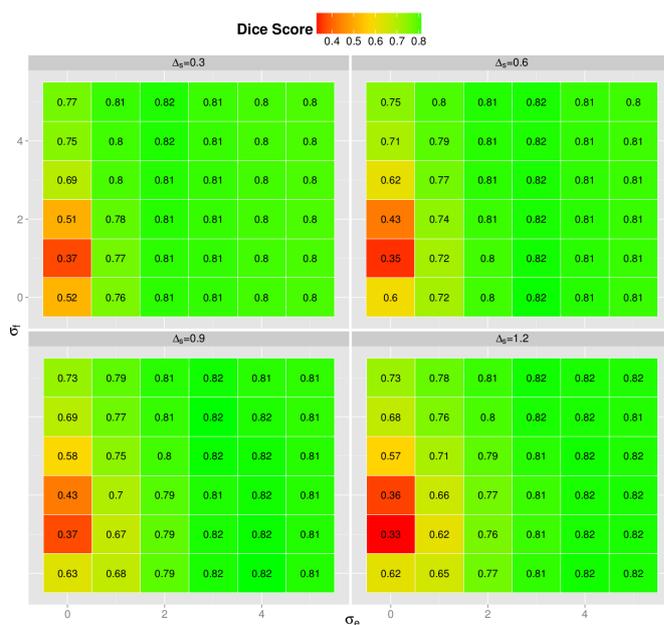
Pour chacun des trois patients, pour un jeu de paramètres donné, les dix premières images **CBCT** étaient recalées sur la **TDM** de référence. Après chaque recalage étaient mesurés des indices de recouvrement entre les délinéations sur la **TDM** de référence et les délinéations déformées du **CBCT**. L'indice de recouvrement utilisé ici est l'indice de Dice :

$$d(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}, \quad (3.29)$$

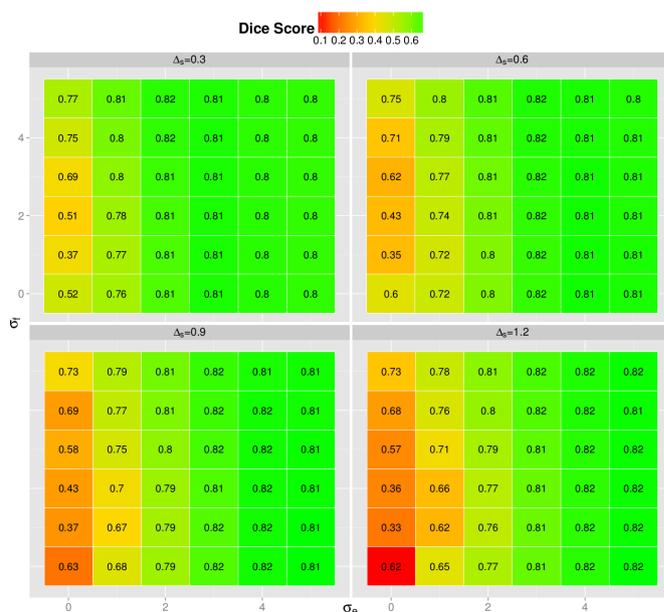
avec A et B les images binaires correspondant aux deux délinéations. Un indice de Dice de 1 traduit une parfaite superposition des deux délinéations tandis qu'une valeur de 0 est obtenue en cas d'absence d'intersection.

La sensibilité des résultats de la méthode au paramétrage a été testée en faisant varier Δs de 0.3 à 1.2 et σ_e et σ_f de 0 à 4 voxels. Les indices de Dice moyens obtenus

pour la vessie et le rectum sont représentés, pour un patient, sur la figure 3.9. Les résultats obtenus sur les deux autres patients sont cohérents avec ceux-ci.



(a) Vessie



(b) Rectum

Figure 3.9 – Analyse de sensibilité des résultats (sous forme de Dice score) aux paramètres de la méthode NRR pour 10 images recalées chez un patient. (a) : pour la vessie ; (b) : pour le rectum.

Nous pouvons noter que les variations des indices de Dice obtenus en fonction des

paramètres sont relativement douces. L'utilisation de σ_f ne semble pas apporter d'amélioration. Nous nous sommes donc limités au filtrage du champ de déformation global U . Le couple de paramètres ($\Delta s = 0.3, \sigma_e = 2.5$), qui conduit à bon compromis entre les indices de Dices pour le rectum et la vessie, est retenu pour la suite. Ces valeurs de paramètres donnent aussi de bons résultats pour les deux autres patients.

Pour ce jeu de paramètres, la figure 3.10 représente une évolution typique de la mesure de similarité S_G . Dans cet exemple, les nombres d'itérations effectuées étaient respectivement pour chaque niveau de résolution : 16, 15 et 16.

Avec cet écart-type $\sigma_e = 2.5$, il a été vérifié que les champs de déformations obtenus étaient inversibles en calculant le déterminant du jacobien en chaque point. La figure 3.11 représente un exemple de champ de déformation obtenu avec la méthode NRR, ainsi que le jacobien correspondant. Dans ce cas, le champ est inversible puisque $|J|$ est supérieur à 0 en tout point. Notons que ce type de représentations permet de visualiser les variations locales des volumes des tissus : lorsque $|J| < 1$: contraction des tissus et lorsque $|J| > 1$: dilatation des tissus.

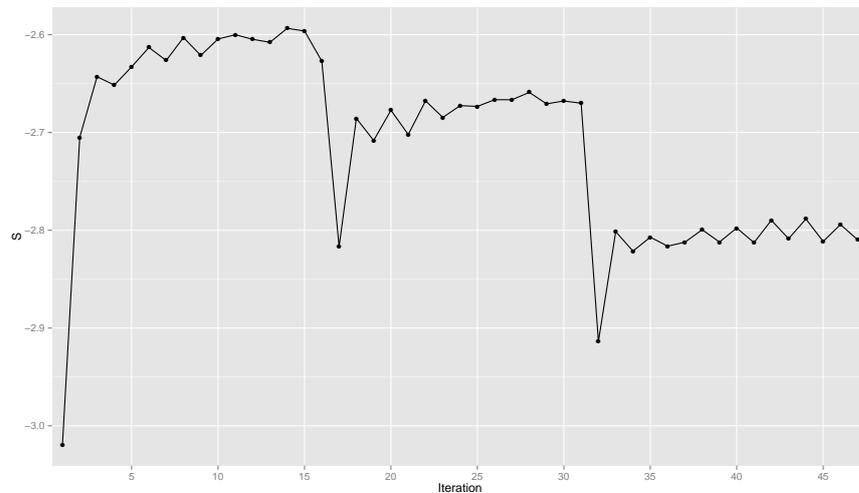


Figure 3.10 – Représentation de la mesure de similarité S_G au cours des itérations de la méthode NRR (mesures réalisées en recalant deux images d'un patient réel).

Méthode LCNRR : Les mêmes valeurs de paramètres que pour la méthode NRR ont été conservés, de sorte que spécifier des contraintes locales ne modifie pas les résultats dans les autres parties de l'image. Les autres valeurs de paramètres ont été choisies afin de minimiser l'erreur de recalage avec un couple d'images du fantôme numérique : σ_{RBF1} a été fixé à 15 mm, σ_{RBF2} à 5 mm et σ_{RBF3} à 1 mm. Le rayon de tolérance dans le placement des landmarks a été empiriquement fixé à 10 mm.

Méthode DBNRR : L'unique paramètre à déterminer correspond à l'écart-type σ du noyau de régularisation dans l'algorithme des démons. Le fantôme permettant d'évaluer

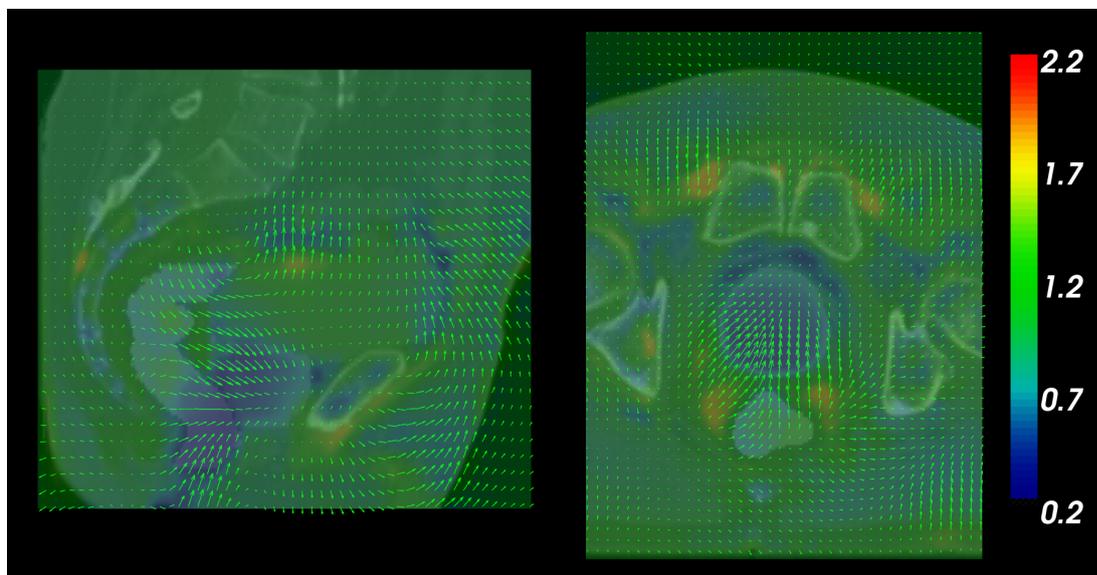


Figure 3.11 – Représentation du champ de déformation et du déterminant du jacobien $|J|$. (Représentation avec le logiciel *vv* [Seroul et Sarrut, 2008].)

les erreurs de recalage point-à-point, nous l'avons utilisé pour déterminer la valeur du paramètre σ . Pour une valeur de ce paramètre de 0 à 4 voxels par pas de 0.2, la méthode **DBNRR** a été appliquée entre les quinze images de suivi et l'image de planification. Les indices de Dice moyens et les moyennes des erreurs locales de recalage sont représentés sur la figure 3.12.

Afin de réduire au maximum l'erreur de recalage pour la vessie, la valeur $\sigma = 3$ voxels pourrait être sélectionnée. Cependant, au delà de 0.8 voxel, l'erreur de recalage moyenne mesurée sur le rectum ne cesse d'augmenter. La valeur du paramètre de régularisation optimal apparaît donc liée à l'amplitude des déformations et aux caractéristiques de forme des objets à recalage. Une perspective serait alors d'implémenter une régularisation locale adaptative. Dans cette étude, nous avons choisi de fixer $\sigma = 0.8$ pour avoir un bon compromis entre erreurs de recalage pour le rectum et erreurs pour la vessie. Pour des valeurs plus faibles, le risque serait d'obtenir des déformations discontinues et irréalistes.

Temps de calcul : Afin de réduire le temps de calcul requis par l'étape de recalage, nous sélectionnons sur l'image **TDM** de référence une sous-région d'intérêt. Cette région doit être suffisamment grande pour inclure les possibles variations de volume des organes en cours de traitement. Ainsi, dans l'exemple ci-dessus, le champ de déformation a été calculé sur une région de $157 \times 208 \times 108$ voxels. L'exécution du programme a pris 1m50s sur un PC équipé d'un microprocesseur Intel[®] Xeon[®] E5410 à 4 cœurs cadencés à 2.33 GHz. Notre programme parallélise le calcul des valeurs S_L qui représente une très grande part du temps de calcul total. Ainsi, passer à un microprocesseur avec un plus grand nombre de cœurs permettrait de diminuer significativement le temps de calcul.

En considérant 14 points de contrainte, le temps d'exécution du recalage avec la mé-

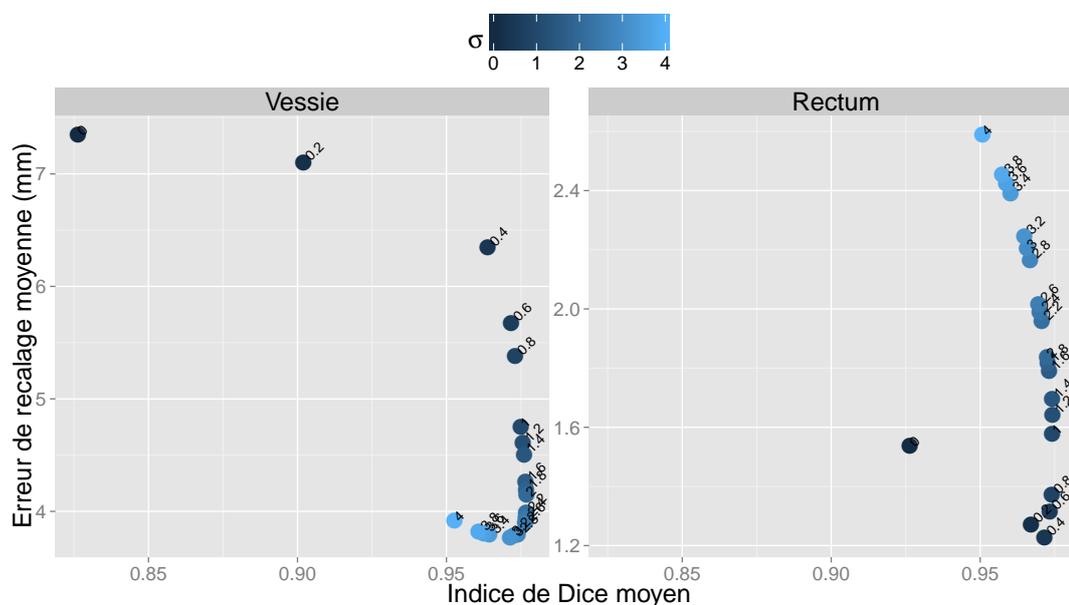


Figure 3.12 – Indices de Dice et moyennes des erreurs de recalage pour différentes valeurs du paramètre σ dans la méthode [DBNRR](#) (tests réalisés avec le fantôme numérique).

thode [LCNRR](#) passe de 1m50s secondes à 1m40s. Le temps de calcul à chaque itération est évidemment plus élevé qu’avec la méthode [NRR](#) mais l’algorithme converge plus vite, le nombre d’itérations requis étant 15, 11 et 11 pour les trois résolutions (contre 16, 15 et 16 pour la méthode [NRR](#)).

En ce qui concerne la méthode [DBNRR](#), l’algorithme des démons démontre sa rapidité d’exécution en convergeant en 19s. Il faut néanmoins rajouter le temps nécessaire au calcul des deux cartes de distance soit $2 \times 6s$.

Tableau 3.2 – Fantôme numérique : erreurs moyennes de recalage (en mm) entre deux configurations extrêmes.

Recalage	Vessie		Rectum		Prostate		Ensemble (3 organes)	
	Moyenne	Max	Moyenne	Max	Moyenne	Max	Moyenne	Max
Rigide	22.93 ± 10.20	39.98	4.18 ± 3.36	11.86	8.81 ± 0.28	9.43	13.60 ± 10.40	39.98
NRR	11.23 ± 7.22	28.84	3.84 ± 1.91	9.88	6.68 ± 1.05	8.70	7.93 ± 5.57	28.84
LCNRR	9.60 ± 4.63	22.91	2.91 ± 1.79	7.00	5.34 ± 2.26	12.23	6.56 ± 4.31	22.91
DBNRR	7.56 ± 3.49	14.30	2.29 ± 1.22	6.32	4.96 ± 2.86	10.84	5.45 ± 3.52	14.30

3.3.2 Évaluation géométrique du recalage

Indices de recouvrement des formes. Les figures 3.13, 3.14 et 3.15 reportent les distributions des indices de Dice avant et après recalage déformable par chacune des méthodes proposées, respectivement pour la vessie, le rectum et la prostate. Nous pouvons en premier lieu remarquer, d’après les indices obtenus avant recalage déformable, que le fantôme numérique présente des incertitudes géométriques sur la vessie du même ordre de grandeur que pour les trois patients. Pour le rectum, ces incertitudes géométriques sont nettement plus faibles avec le fantôme qu’avec les trois patients (Dice moyen égal à 0.84 contre 0.71, 0.71 et 0.66). Une des raisons possibles vient du fait, que contrairement aux trois patients, les structures anatomiques du fantôme ne sont pas issues d’une délimitation manuelle et ne sont donc pas sujettes à une variabilité de délimitation.

Cette variabilité de délimitation des structures doit d’ailleurs être prise en compte dans l’évaluation des résultats. En effet, dans [Tu *et al.*, 2006], les auteurs ont quantifié la variabilité inter-observateurs sur des images CBCT et ont montré que les indices de Dice équivalents à leur mesure de recouvrement étaient en moyenne de 0.85 pour le rectum et la vessie. Si l’on se limite à une évaluation géométrique globale, cette valeur peut donc être considérée comme un objectif raisonnable pour les méthodes basées sur les intensités des images.

Globalement, les indices de Dice apparaissent nettement supérieurs pour le fantôme que pour les trois patients réels. Ces images simulées présentent en effet légèrement plus de contraste que les images CBCT provenant de la clinique.

Pour la vessie, les indices de Dice moyens passent pour les trois patients de : 0.82, 0.80 et 0.74 avec la méthode NRR à 0.90, 0.85 et 0.84 avec la méthode LCNRR. Ces derniers résultats témoignent de la bonne capacité de la méthode LCNRR à localiser la vessie. De même pour la prostate, dont les indices de Dice moyens passent de 0.85, 0.77 et 0.70 à 0.85, 0.79 et 0.80. En ce qui concerne le rectum, les indices de Dice moyens passent de 0.72, 0.72 et 0.65 avec la NRR à 0.76, 0.75 et 0.69 avec la LCNRR. Quand bien même nous parvenons à améliorer les résultats avec quelques points de contrainte, ces indices de recouvrement demeurent assez faibles pour le rectum.

En utilisant la méthode DBNRR, les indices de Dice pour les trois organes apparaissent très élevés dans tous les cas.

Toutefois ces indices mesurent un taux de recouvrement global et ne donnent pas d’information sur la validité des champs de déformation. Dans la suite, nous allons évaluer les erreurs locales de correspondance grâce au fantôme numérique.

Erreurs locales de recalage. Pour chaque point du maillage initial du fantôme, nous avons calculé l’erreur de recalage comme la norme de la différence entre les vecteurs du champ de déformation de référence et ceux du champ de déformation estimé par recalage.

Le tableau 3.2 donne l’erreur de recalage moyenne observée pour un cas extrême. Comme attendu, le classement par ordre de performance est toujours : NRR, LCNRR et DBNRR.

La figure 3.16(a) représente le champ de déformation de référence entre la configura-

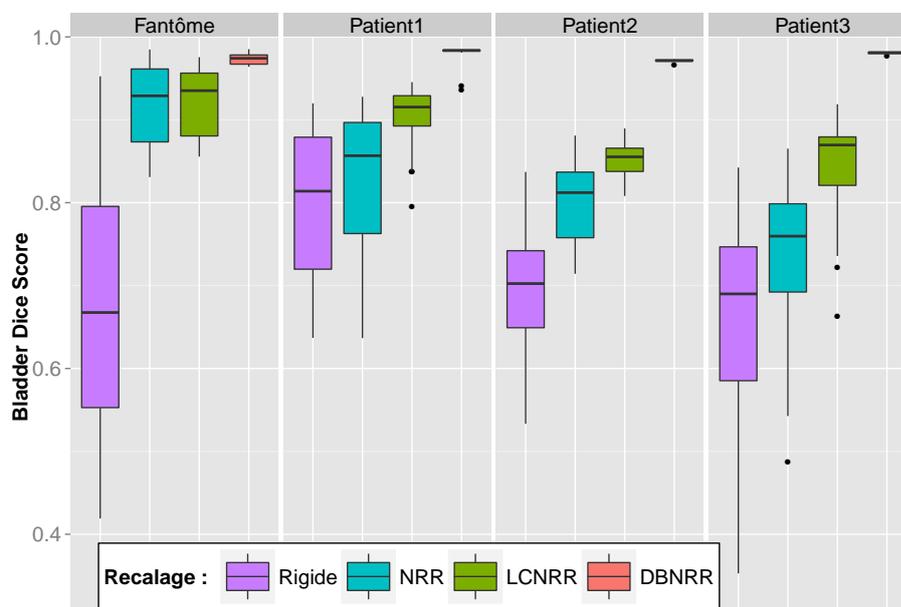


Figure 3.13 – Boîte à moustaches des indices de Dice obtenus pour la vessie pour chaque stratégie de recalage.

tion d'organes initiale et celle de l'une des quinze fractions. La figure 3.16(b) représente le champ de déformation estimé par DBNRR et la figure 3.16(c) l'erreur de recalage définie par la différence entre les deux champs. Nous observons pour cet exemple d'importantes différences entre le champ de référence et le champ estimé notamment pour la vessie. La visualisation du champ de référence met en évidence un effet de rotation ou de glissement pour la paroi antérieure de la vessie. L'algorithme de recalage a des difficultés à représenter ce comportement particulier. Il en résulte une erreur de recalage "tangentielle" importante qui ici dépasse les 17 mm. Pourtant l'indice de Dice très haut obtenu pour la vessie après ce recalage (0.97) suggérerait un recalage performant.

L'impact de ces erreurs sur le cumul de dose n'est pas évident. En effet, d'importantes erreurs dans une région de dose homogène peut avoir moins d'impact que de faibles erreurs dans une zone à fort gradient de dose. Pour cette raison, les méthodes doivent également être comparées en terme de précision du cumul de dose.

3.3.3 Évaluation dosimétrique du cumul de dose

Le fantôme numérique nous permet de disposer d'une distribution de dose cumulée de référence D_A calculée comme détaillé en 3.2.3.3.

La figure 3.17(a) représente les différences absolues entre la dose planifiée et la dose cumulée de référence D_A . Nous constatons que la prostate recevait bien la dose prescrite, principalement grâce au repositionnement du patient. Cependant, d'importantes

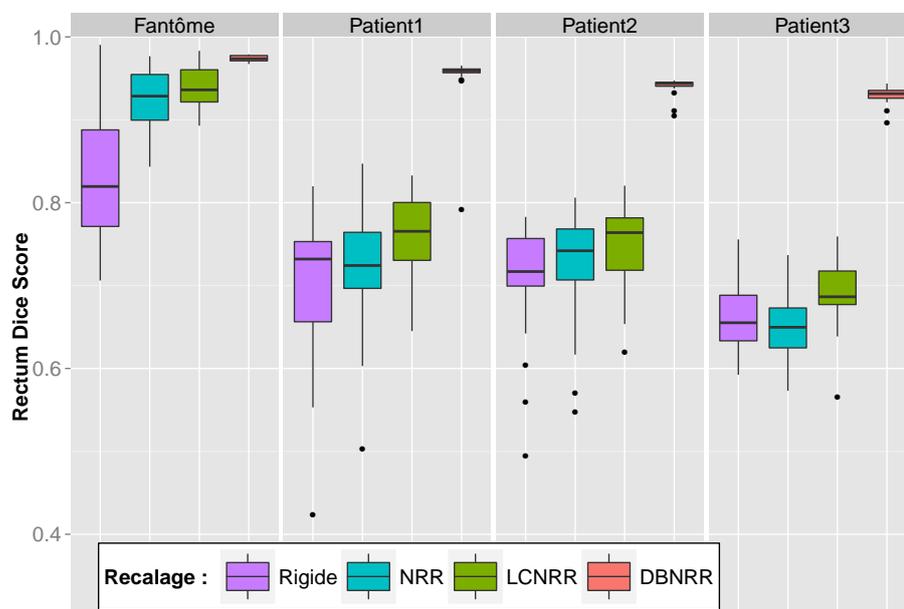


Figure 3.14 – Boîte à moustaches des indices de Dice obtenus pour le rectum pour chaque stratégie de recalage.

différences sont observables sur les surfaces du rectum et de la vessie dues à leurs déformations, ce qui justifie le recours au recalage déformable pour estimer la dose réellement reçue.

La performance de chaque méthode pour l'estimation de la dose cumulée a été évaluée grâce au fantôme numérique. Tout d'abord, les erreurs d'estimation locales de dose ont été calculées en chaque nœud du maillage. Les figures 3.17 (b), (c) et (d) montrent les différences entre la dose cumulée de référence et les doses cumulées respectivement avec les méthodes [NRR](#), [LCNRR](#) et [DBNRR](#).

Chacune des méthodes de cumul fournit une estimation de la dose cumulée plus proche de la dose cumulée de référence que la dose planifiée. Les méthodes [LCNRR](#) et [DBNRR](#) permettent de réduire significativement l'erreur d'estimation par rapport à la méthode [NRR](#). Des différences importantes subsistent cependant. Celles-ci sont localisées principalement sur la partie inférieure de la vessie. Ceci s'explique en partie par le fait que c'est une zone de fort gradient de dose et donc qu'une erreur de recalage, même limitée, a des conséquences dosimétriques importantes.

Le tableau 3.3 présente les erreurs de dose moyenne pour chaque méthode de recalage. La [DBNRR](#) et [LCNRR](#) dépasse la [NRR](#) en terme de précision d'estimation de la dose. Avec la méthode [LCNRR](#), une précision relativement proche de celle obtenue avec la [DBNRR](#) est obtenue (relativement à l'erreur initiale).

Les [HDVs](#) pour le rectum et la vessie ont été calculés et sont représentés sur la figure 3.18.

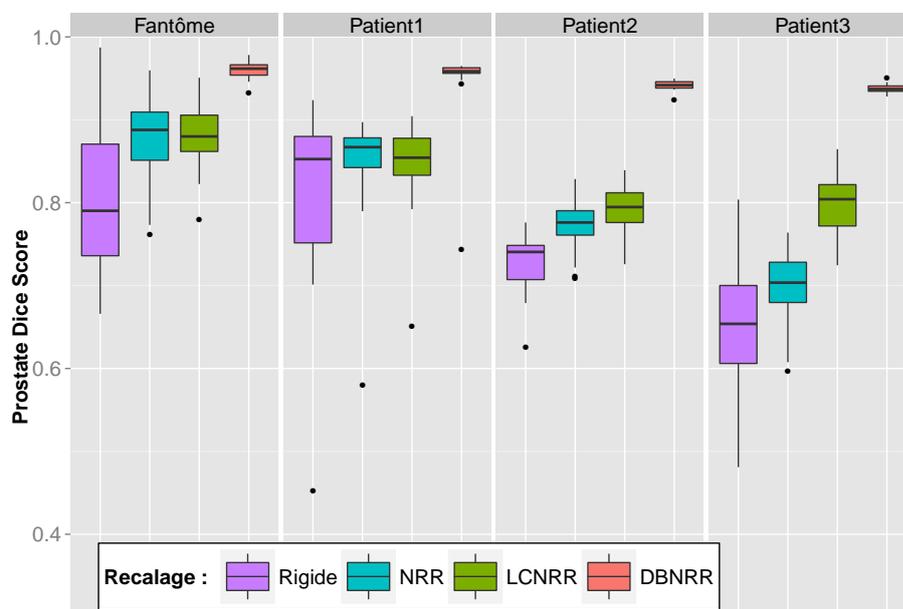


Figure 3.15 – Boîte à moustaches des indices de Dice obtenus pour la prostate pour chaque stratégie de recalage.

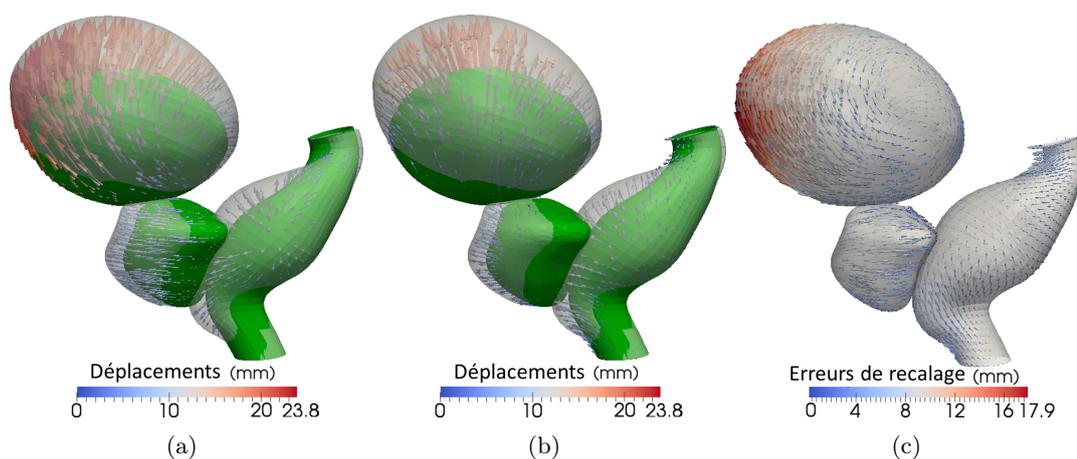


Figure 3.16 – (a) Champ de déformation de référence entre 2 configurations d'organes; (b) champ de déformation estimé avec DBNRR; (c) différence entre les deux champs de déformation (erreurs de recalage).

Pour quantifier la performance de chaque méthode, nous définissons la distance \mathcal{L} entre deux histogrammes h_1 et h_2 comme :

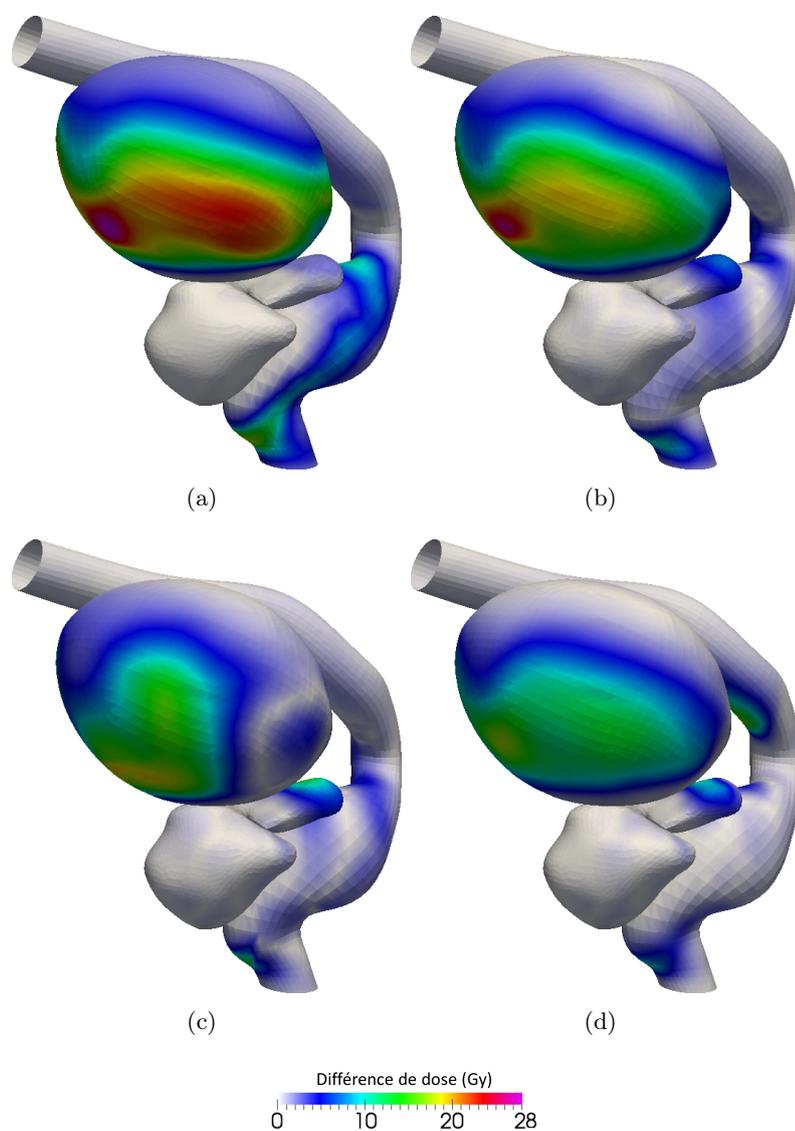


Figure 3.17 – Différences absolues sur les surfaces d'organe entre la distribution de dose cumulée et : (a) la dose planifiée, (b) la dose cumulée avec NRR, (c) la dose cumulée avec DBNRR, (d) la dose cumulée avec DBNRR.

$$\mathcal{L} = \int |h_1(x) - h_2(x)| dx. \quad (3.30)$$

Les distances entre l'histogramme de référence et les histogrammes obtenus après cumul par recalage sont données dans le tableau 3.4. D'après ce critère, l'ordre de performance des méthodes est toujours le même. Nous pouvons noter que pour la vessie, nous obtenons un meilleur HDV avec la LCNRR qu'avec la DBNRR. Il est difficile de

Tableau 3.3 – Fantôme numérique : erreurs de doses moyennes (en Gy)

Recalage	Vessie		Rectum		Prostate		Ensemble (3 organes)	
	Moyenne	Max	Moyenne	Max	Moyenne	Max	Moyenne	Max
Rigide	9.14 ± 6.73	28.59	3.56 ± 3.21	18.06	0.08 ± 0.07	0.52	4.53 ± 6.09	28.59
NRR	5.66 ± 5.63	26.82	1.87 ± 1.86	10.32	0.31 ± 0.27	1.45	2.83 ± 4.43	26.82
LCNRR	4.76 ± 4.71	19.38	1.46 ± 1.73	13.67	0.29 ± 0.23	1.52	2.36 ± 3.73	19.38
DBNRR	3.78 ± 4.03	17.49	1.09 ± 1.54	10.24	0.22 ± 0.20	1.40	1.86 ± 3.13	17.49

trouver une interprétation à ce résultat qui dépend fortement du lien entre les positions des contraintes et la distribution de dose. Cependant cela nous encourage à penser que l'intégration de points de contraintes aux six sommets de la vessie est bien adaptée.

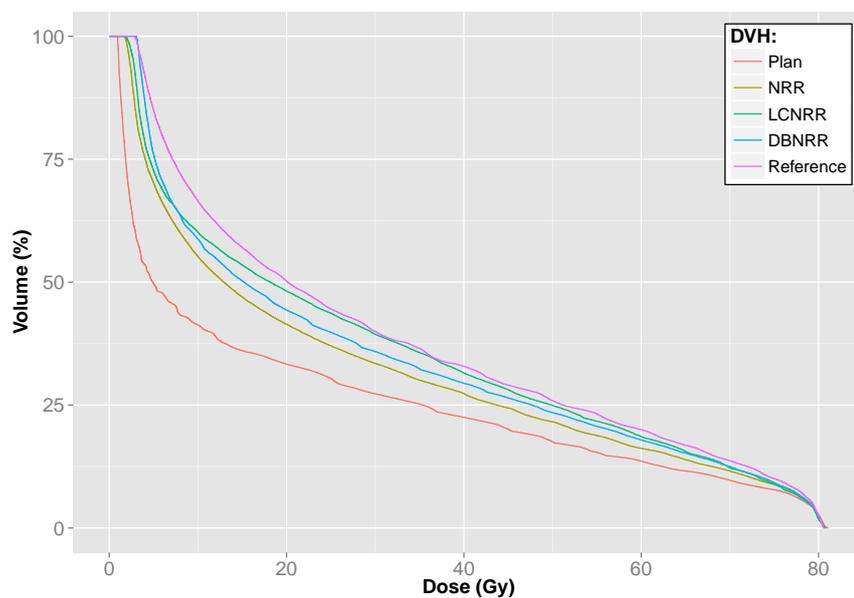
Tableau 3.4 – HDVs - Distances par rapport à la référence

Type de dose	Paroi vésicale	Paroi rectale	Prostate
Planifiée	12.0	4.1	0.03
Cumulée avec NRR	5.8	1.6	0.09
Cumulée avec LCNRR	2.1	1.0	0.08
Cumulée avec DBNRR	3.4	0.2	0.12

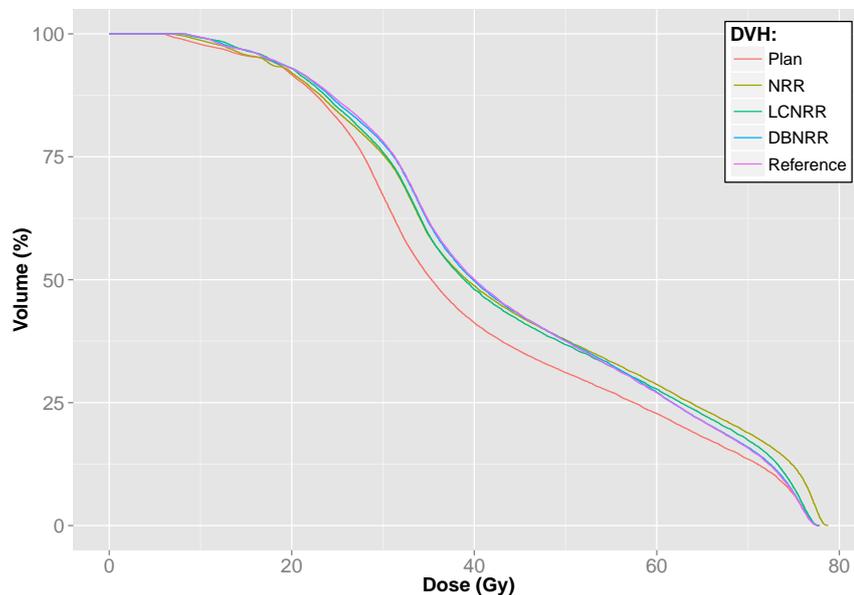
Des indices peuvent être dérivés de ces HDV tels que le NTCP. Le NTCP est un indice classiquement utilisé pour évaluer le risque qu'une distribution de dose entraîne des effets secondaires. Il mesure ainsi la probabilité que le patient présente une toxicité après le traitement. Pour le fantôme, le tableau 3.5 donne les valeurs NTCP pour la vessie et le rectum, calculées avec le modèle de Lyman-Kutcher-Burman [Kutcher *et al.*, 1991] et les paramètres de ce modèle identifiés dans notre laboratoire [Zhu, 2013]. Les valeurs NTCP estimées avec le LCNRR et le DBNRR sont proches de la valeur de référence.

La figure 3.19 illustre la différence entre la dose planifiée et la dose cumulée par les trois méthodes pour les trois patients. La prostate semble recevoir globalement la dose planifiée. Ceci s'explique par le repositionnement sur la prostate grâce à l'IGRT. Des différences plus importantes sont visibles sur la vessie et le rectum que soit en sur- ou en sous-dosage. La méthode NRR fournit des estimations parfois assez éloignées des deux autres. Par contre, LCNRR et DBNRR apparaissent être cohérentes dans la localisation des régions de fortes différences.

Les valeurs NTCP calculées pour les trois patients sont données dans le tableau 3.6. Les valeurs obtenues avec le LCNRR sont proches de celles obtenues avec le DBNRR. Pour ces trois patients, peu de différences étaient observées entre le NTCP avant et



(a)



(b)

Figure 3.18 – Représentation de l'HDV planifié, de l'HDV cumulé de référence et des HDV cumulés estimés avec les trois approches de recalage pour : (a) la paroi vésicale, (b) la paroi rectale.

après cumul de dose. La raison vient de la forme du rectum sur la TDM de planification qui est proche de la forme moyenne pendant le traitement. Ainsi, même si d'importantes

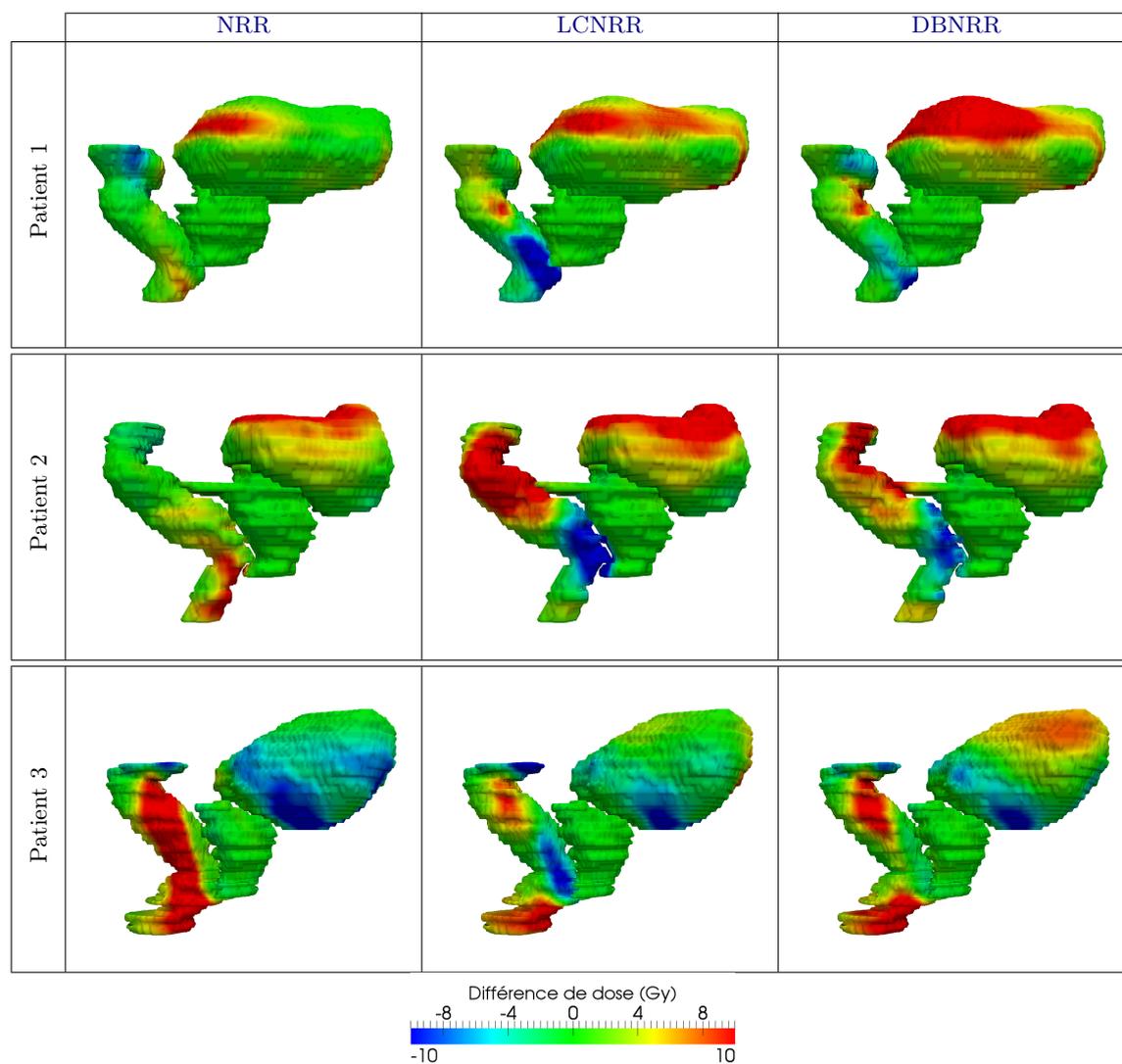


Figure 3.19 – Représentation des différences entre dose cumulée à l'issue du traitement et dose planifiée pour les trois patients et les trois méthodes de recalage.

variations volumiques du rectum sont observées, l'impact sur la dose a été globalement compensé à la fin du traitement. Autrement dit, l'erreur systématique sur la forme du rectum était faible pour ces trois patients.

Tableau 3.5 – Valeurs **NTCP** pour le fantôme numérique.

Type de dose	NTCP vessie (%)	NTCP rectum (%)
Planifiée	12.60	2.90
Cumulée de référence	15.39	3.87
Cumulée avec NRR	13.80	4.64
Cumulée avec LCNRR	14.24	4.06
Cumulée avec DBNRR	14.39	3.90

Tableau 3.6 – Valeurs **NTCP** pour les trois patients.

Type de dose	NTCP vessie (%)	NTCP rectum (%)
Planifiée	20.06	1.91
Pt 1 Cum. avec LCNRR	20.81	1.03
Cum. avec DBNRR	21.71	1.53
Planifiée	30.78	1.64
Pt 2 Cum. avec LCNRR	32.46	1.47
Cum. avec DBNRR	34.53	1.36
Planifiée	13.08	0.85
Pt 3 Cum. avec LCNRR	11.11	0.50
Cum. avec DBNRR	10.84	0.75

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons proposé et formalisé un processus complet pour le cumul de dose en cas d'**IGRT** de la prostate. Le recalage déformable occupe une place cruciale au cœur de ce processus. Trois approches de recalage déformable qui requièrent différents niveaux d'interaction ont été proposées. Avant toute considération pour des applications cliniques, le recalage doit être évalué au regard de l'objectif final, c'est-à-dire le cumul de dose. Nous avons donc évalué et comparé les trois approches, non seulement avec des indices de recouvrement comme cela est classiquement réalisé, mais aussi en termes de précision du cumul de dose. Pour ceci, un fantôme numérique a été élaboré et a permis de générer un ensemble d'images synthétiques contenant : une image **TDM** de planification, une distribution de dose planifiée associée et quinze images **CBCT** per-traitement. Chacun des **CBCTs** a été recalé sur la **TDM** de planification avec les trois méthodes de recalage proposées. L'erreur de recalage et les erreurs d'estimation

de la dose cumulée ont été quantifiées localement en surface des organes. Nous avons démontré que, compte tenu des déformations rencontrées dans la région pelvienne, des indices de Dice élevés ne garantissaient pas une bonne précision locale du cumul de dose. Ce problème est rarement abordé dans la littérature.

Nous avons montré que la méthode **NRR**, uniquement basée sur les intensités et qui ne requiert aucune interaction pour définir des informations supplémentaires, pouvait fournir une estimation de la dose cumulée bien plus proche de la dose réellement délivrée que la dose planifiée ne l'était. La méthode **LCNRR** repose sur la méthode **NRR** mais intègre en plus la possibilité de spécifier des contraintes géométriques locales pour guider le recalage. Nous avons démontré qu'avec cette approche, il était possible d'améliorer la précision du cumul au prix d'une interactivité minimale. La méthode **DBNRR** ne recale pas directement les images originales, mais des cartes de distance dérivées de délimitations préalables des organes d'intérêt. Cette méthode permet de considérablement réduire les différences entre la dose de référence et la dose estimée. Cependant, la délimitation sur une image **CBCT** est très coûteuse en temps (plus de vingt minutes pour notre expert) et ne peut donc être considérée que pour des études n'incluant qu'un petit nombre de patients. Dans un objectif de routine clinique, la méthode **LCNRR** apparaît offrir un bon compromis entre l'estimation de la dérive entre la dose cumulée et la dose planifiée et le niveau d'interaction avec l'utilisateur. Ceci d'autant plus que, utilisée pour dériver des mesures globales telles que les **HDV** et les **NTCP**, la **LCNRR** conduit à des résultats proches de ceux obtenus avec la **DBNRR**, que ce soit avec le fantôme numérique ou avec les cas cliniques.

Il est à noter qu'une partie de ces travaux ont été réalisés dans le cadre du projet ANR franco-chinois TIGRE en collaboration avec la société AQUILAB, vers laquelle le transfert d'une partie des méthodes développées est en cours. Ce transfert permettra de mener une évaluation pré-clinique et d'établir les critères dosimétriques à surveiller en cours de traitement pour déclencher si besoin une modification de celui-ci (replanification ou autre).

Bibliographie

- [Alterovitz *et al.*, 2006] ALTEROVITZ, R., GOLDBERG, K., POULIOT, J., HSU, I.-C. J., KIM, Y., NOWOROLSKI, S. M. et KURHANEWICZ, J. (2006). Registration of MR prostate images with biomechanical modeling and nonlinear parameter estimation. *Medical physics*, 33:446.
- [Avants *et al.*, 2008] AVANTS, B. B., EPSTEIN, C. L., GROSSMAN, M. et GEE, J. C. (2008). Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation : evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical image analysis*, 12(1):26–41.
- [Battista *et al.*, 2013] BATTISTA, J. J., JOHNSON, C., TURNBULL, D., KEMPE, J., BZDUSEK, K., VAN DYK, J. et BAUMAN, G. (2013). Dosimetric and radiobiological consequences of computed tomography-guided adaptive strategies for intensity modulated radiation therapy of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*.
- [Baum *et al.*, 2004] BAUM, C., ALBER, M., BIRKNER, M. et NÜSSLIN, F. (2004). Treatment simulation approaches for the estimation of the distributions of treatment quality parameters generated by geometrical uncertainties. *Physics in medicine and biology*, 49:5475.
- [Bookstein, 1989] BOOKSTEIN, F. L. (1989). Principal warps : Thin-plate splines and the decomposition of deformations. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 11(6):567–585.
- [Boubaker *et al.*, 2009] BOUBAKER, M. B., HABOUSSI, M., GANGHOFFER, J.-F. et ALETTI, P. (2009). Finite element simulation of interactions between pelvic organs : Predictive model of the prostate motion in the context of radiotherapy. *Journal of biomechanics*, 42(12):1862–1868.
- [Brieu *et al.*, 2007] BRIEU, M., BOUKERROU, M., DUBOIS, P., COSSON, M. et RUBOD, C. (2007). Vers une modélisation du comportement de la cavité pelvienne. *18eme Congres Francais de Mecanique Grenoble 2007*.
- [Bro-Nielsen et Gramkow, 1996] BRO-NIELSEN, M. et GRAMKOW, C. (1996). Fast fluid registration of medical images. In *Visualization in Biomedical Computing*, pages 265–276. Springer.
- [Brock *et al.*, 2005] BROCK, K., SHARPE, M., DAWSON, L., KIM, S. et JAFFRAY, D. (2005). Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration. *Medical physics*, 32:1647.
- [Brock, 2010] BROCK, K. K. (2010). Results of a multi-institution deformable registration accuracy study (MIDRAS). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(2):583–596.
- [Broyden, 1970] BROYDEN, C. G. (1970). The convergence of a class of double-rank minimization algorithms 1. general considerations. *IMA Journal of Applied Mathematics*, 6(1):76–90.

- [Budiarto *et al.*, 2011] BUDIARTO, E., KEIJZER, M., STORCHI, P., HOOGEMAN, M., BONDAR, L., MUTANGA, T., de BOER, H. et HEEMINK, A. (2011). A population-based model to describe geometrical uncertainties in radiotherapy : applied to prostate cases. *Physics in Medicine and Biology*, 56(4):1045.
- [Cachier *et al.*, 2003] CACHIER, P., BARDINET, E., DORMONT, D., PENNEC, X. et AYACHE, N. (2003). Iconic feature based nonrigid registration : the PASHA algorithm. *Computer vision and image understanding*, 89(2):272–298.
- [Castadot *et al.*, 2011] CASTADOT, P., GEETS, X., LEE, J. A. et GRÉGOIRE, V. (2011). Adaptive functional image-guided IMRT in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma : Is the gain in dose distribution worth the effort ? *Radiotherapy and Oncology*, 101(3):343–350.
- [Castadot *et al.*, 2008] CASTADOT, P., LEE, J. A., PARRAGA, A., GEETS, X., MACQ, B. et GRÉGOIRE, V. (2008). Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiotherapy and oncology*, 89(1):1–12.
- [Chang *et al.*, 2010] CHANG, J., LEE, D. et SUH, T. (2010). Development of a deformable lung phantom for the evaluation of deformable registration. *In World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany*, pages 635–637. Springer.
- [Chen *et al.*, 2006] CHEN, J., MORIN, O., AUBIN, M., BUCCI, M., CHUANG, C. et POULIOT, J. (2006). Dose-guided radiation therapy with megavoltage cone-beam CT. *Br J Radiol*, 79:S87–S98.
- [Christensen, 1994] CHRISTENSEN, G. E. (1994). *Deformable shape models for anatomy*. Thèse de doctorat, Washington University Saint Louis, Mississippi.
- [Christensen *et al.*, 1996] CHRISTENSEN, G. E., RABBITT, R. D. et MILLER, M. I. (1996). Deformable templates using large deformation kinematics. *Image Processing, IEEE Transactions on*, 5(10):1435–1447.
- [Constantinou *et al.*, 1984] CONSTANTINO, C., DJURHUUS, J., SILVERMAN, D., TOWNS, A., WONG, L. et GOVAN, D. (1984). Isometric detrusor pressure during bladder filling and its dependency on bladder volume and interruption to flow in control subjects. *The Journal of urology*, 131(1):86–90.
- [Craig *et al.*, 2003] CRAIG, T., BATTISTA, J. et VAN DYK, J. (2003). Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy. I. the effect of shift invariance. *Medical physics*, 30:2001.
- [Dai, 2003] DAI, Y.-H. (2003). A family of hybrid conjugate gradient methods for unconstrained optimization. *Mathematics of computation*, 72(243):1317–1328.
- [Dantzig *et al.*, 1955] DANTZIG, G. B., ORDEN, A. et WOLFE, P. (1955). The generalized simplex method for minimizing a linear form under linear inequality restraints. *Pacific Journal of Mathematics*, 5(2):183–195.
- [Davis *et al.*, 1997] DAVIS, M. H., KHOTANZAD, A., FLAMIG, D. P. et HARMS, S. E. (1997). A physics-based coordinate transformation for 3-D image matching. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 16(3):317–328.

- [Fornefett *et al.*, 2001] FORNEFETT, M., ROHR, K. et STIEHL, H. S. (2001). Radial basis functions with compact support for elastic registration of medical images. *Image and Vision Computing*, 19(1):87–96.
- [Foskey *et al.*, 2005] FOSKEY, M., DAVIS, B., GOYAL, L., CHANG, S., CHANEY, E., STREHL, N., TOMEI, S., ROSENMAN, J. et JOSHI, S. (2005). Large deformation three-dimensional image registration in image-guided radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 50:5869.
- [Frøkjær *et al.*, 2005] FRØKJÆR, J., LIAO, D., BERGMANN, A., MCMAHON, B., STEFFENSEN, E., DREWES, A. M. et GREGERSEN, H. (2005). Three-dimensional biomechanical properties of the human rectum evaluated with magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterology & Motility*, 17(4):531–540.
- [Godley *et al.*, 2012] GODLEY, A., AHUNBAY, E., PENG, C. et LI, X. A. (2012). Accumulating daily-varied dose distributions of prostate radiation therapy with soft-tissue-based kV CT guidance. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 13(3).
- [Greene *et al.*, 2009] GREENE, W., CHELIKANI, S., PURUSHOTHAMAN, K., KNISELY, J., CHEN, Z., PAPADEMETRIS, X., STAIB, L. et DUNCAN, J. (2009). Constrained non-rigid registration for use in image-guided adaptive radiotherapy. *Medical image analysis*, 13(5):809–817.
- [Hatton *et al.*, 2009] HATTON, J., MCCURDY, B. et GREER, P. B. (2009). Cone beam computerized tomography : the effect of calibration of the hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, 54(15):N329.
- [Haynes et Read, 1982] HAYNES, W. et READ, N. (1982). Ano-rectal activity in man during rectal infusion of saline : a dynamic assessment of the anal continence mechanism. *The Journal of physiology*, 330(1):45–56.
- [Hensel *et al.*, 2007] HENSEL, J. M., MÉNARD, C., CHUNG, P. W., MILOSEVIC, M. F., KIRILOVA, A., MOSELEY, J. L., HAIDER, M. A. et BROCK, K. K. (2007). Development of multiorgan finite element-based prostate deformation model enabling registration of endorectal coil magnetic resonance imaging for radiotherapy planning. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 68(5):1522–1528.
- [Hou *et al.*, 2011] HOU, J., GUERRERO, M., CHEN, W. et DÂSOUZA, W. D. (2011). Deformable planning CT to cone-beam CT image registration in head-and-neck cancer. *Medical physics*, 38:2088.
- [Huh *et al.*, 2003] HUH, C., BHUTANI, M., FARFAN, E. et BOLCH, W. (2003). Individual variations in mucosa and total wall thickness in the stomach and rectum assessed via endoscopic ultrasound. *Physiological measurement*, 24(4):N15.
- [Ibanez *et al.*, 2003] IBANEZ, L., SCHROEDER, W., NG, L. et CATES, J. (2003). The ITK software guide.
- [Janssens *et al.*, 2009] JANSSENS, G., de XIVRY, J. O., FEKKES, S., DEKKER, A., MACQ, B., LAMBIN, P. et van ELMPT, W. (2009). Evaluation of nonrigid registration models for interfraction dose accumulation in radiotherapy. *Medical physics*, 36:4268.

- [Keros *et al.*, 2006] KEROS, L., BERNIER, V., ALETTI, P., MARCHESI, V., WOLF, D. et NOEL, A. (2006). Qualitative estimation of pelvic organ interactions and their consequences on prostate motion : study on a deceased person. *Medical physics*, 33:1902.
- [Klein *et al.*, 2010] KLEIN, S., STARING, M., MURPHY, K., VIERGEVER, M. A., PLUIM, J. P. *et al.* (2010). Elastix : a toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE transactions on medical imaging*, 29(1):196–205.
- [Klein *et al.*, 2007] KLEIN, S., STARING, M. et PLUIM, J. P. (2007). Evaluation of optimization methods for nonrigid medical image registration using mutual information and b-splines. *Image Processing, IEEE Transactions on*, 16(12):2879–2890.
- [Krouskop *et al.*, 1998] KROUSKOP, T. A., WHEELER, T. M., KALLEL, F., GARRA, B. S. et HALL, T. (1998). Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrasonic imaging*, 20(4):260–274.
- [Kutcher *et al.*, 1991] KUTCHER, G., BURMAN, C., BREWSTER, L., GOITEIN, M. et MOHAN, R. (1991). Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 21(1):137–146.
- [Lawson *et al.*, 2007] LAWSON, J. D., SCHREIBMANN, E., JANI, A. B. et FOX, T. (2007). Quantitative evaluation of a cone-beam computed tomography-planning computed tomography deformable image registration method for adaptive radiation therapy. *Journal of applied clinical medical physics/American College of Medical Physics*, 8(4): 2432.
- [Lester et Arridge, 1999] LESTER, H. et ARRIDGE, S. R. (1999). A survey of hierarchical non-linear medical image registration. *Pattern recognition*, 32(1):129–149.
- [Levenberg, 1944] LEVENBERG, K. (1944). A method for the solution of certain problems in least squares. *Quarterly of applied mathematics*, 2:164–168.
- [Li *et al.*, 2012] LI, S., LU, M., KIM, J., GLIDE-HURST, C., CHETTY, I. et ZHONG, H. (2012). MO-F-BRA-04 : Voxel-based statistical analysis of deformable image registration error via a finite element method. *Medical physics*, 39(6):3875.
- [Lian *et al.*, 2004] LIAN, J., XING, L., HUNJAN, S., DUMOULIN, C., LEVIN, J., LO, A., WATKINS, R., ROHLING, K., GIAQUINTO, R., KIM, D. *et al.* (2004). Mapping of the prostate in endorectal coil-based MRI/MRSI and CT : a deformable registration and validation study. *Medical physics*, 31:3087.
- [Lu *et al.*, 2011] LU, C., CHELIKANI, S., PAPADEMETRIS, X., KNISELY, J., MILOSEVIC, M., CHEN, Z., JAFFRAY, D., STAIB, L. et DUNCAN, J. (2011). An integrated approach to segmentation and nonrigid registration for application in image-guided pelvic radiotherapy. *Medical Image Analysis*, 15(5):772.
- [Lu *et al.*, 2010] LU, H., REYES, M., SERIFOVIC, A., WEBER, S., SAKURAI, Y., YAMAGATA, H. et CATTIN, P. C. (2010). Multi-modal diffeomorphic demons registration based on point-wise mutual information. *In Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2010 IEEE International Symposium on*, pages 372–375. IEEE.

- [Maes *et al.*, 1997] MAES, F., COLLIGNON, A., VANDERMEULEN, D., MARCHAL, G. et SUETENS, P. (1997). Multimodality image registration by maximization of mutual information. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 16(2):187–198.
- [Marquardt, 1963] MARQUARDT, D. W. (1963). An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *Journal of the Society for Industrial & Applied Mathematics*, 11(2):431–441.
- [Maurer Jr *et al.*, 2003] MAURER JR, C. R., QI, R. et RAGHAVAN, V. (2003). A linear time algorithm for computing exact Euclidean distance transforms of binary images in arbitrary dimensions. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 25(2):265–270.
- [Meyer *et al.*, 1997] MEYER, C. R., BOES, J. L., KIM, B., BLAND, P. H., ZASADNY, K. R., KISON, P. V., KORAL, K., FREY, K. A. et WAHL, R. L. (1997). Demonstration of accuracy and clinical versatility of mutual information for automatic multimodality image fusion using affine and thin-plate spline warped geometric deformations. *Medical image analysis*, 1(3):195–206.
- [Meyer *et al.*, 1995] MEYER, C. R., LEICHTMAN, G. S., BRUNBERG, J. A., WAHL, R. L. et QUINT, L. E. (1995). Simultaneous usage of homologous points, lines, and planes for optimal, 3-D, linear registration of multimodality imaging data. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 14(1):1–11.
- [Modat *et al.*, 2010] MODAT, M., VERCAUTEREN, T., RIDGWAY, G., HAWKES, D., FOX, N. et OURSELIN, S. (2010). Diffeomorphic demons using normalized mutual information, evaluation on multimodal brain MR images (proceedings paper).
- [Modersitzki, 2004] MODERSITZKI, J. (2004). *Numerical Methods for Image Registration (Numerical Mathematics and Scientific Computation)*. Oxford university press USA.
- [Nithiananthan *et al.*, 2011] NITHIANANTHAN, S., SCHAFER, S., UNERI, A., MIROTA, D. J., STAYMAN, J. W., ZBIJEWSKI, W., BROCK, K. K., DALY, M. J., CHAN, H., IRISH, J. C. *et al.* (2011). Demons deformable registration of CT and cone-beam CT using an iterative intensity matching approach. *Medical physics*, 38:1785.
- [Niu *et al.*, 2012] NIU, C. J., FOLTZ, W. D., VELEC, M., MOSELEY, J. L., AL-MAYAH, A. et BROCK, K. K. (2012). A novel technique to enable experimental validation of deformable dose accumulation. *Medical Physics*, 39:765.
- [Nocedal et Wright, 1999] NOCEDAL, J. et WRIGHT, S. J. (1999). *Numerical optimization*, volume 2. Springer New York.
- [Parker *et al.*, 2003] PARKER, C., DAMYANOVICH, A., HAYCOCKS, T., HAIDER, M., BAYLEY, A. et CATTON, C. (2003). Magnetic resonance imaging in the radiation treatment planning of localized prostate cancer using intra-prostatic fiducial markers for computed tomography co-registration. *Radiotherapy and oncology*, 66(2):217–224.
- [Parzen, 1962] PARZEN, E. (1962). On estimation of a probability density function and mode. *The annals of mathematical statistics*, 33(3):1065–1076.

- [Pennec *et al.*, 1999] PENNEC, X., CACHIER, P. et AYACHE, N. (1999). Understanding the demons algorithm : 3D non-rigid registration by gradient descent. *In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI99*, pages 597–605. Springer.
- [Penney *et al.*, 1998] PENNEY, G. P., WEESE, J., LITTLE, J. A., DESMEDT, P., HILL, D. L. *et al.* (1998). A comparison of similarity measures for use in 2-D-3-D medical image registration. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 17(4):586–595.
- [Pluim *et al.*, 2003] PLUIM, J. P., MAINTZ, J. A. et VIERGEVER, M. A. (2003). Mutual-information-based registration of medical images : a survey. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 22(8):986–1004.
- [Pouliot, 2007] POULIOT, J. (2007). Megavoltage imaging, megavoltage cone beam CT and dose-guided radiation therapy. *Front Radiat Ther Oncol*, 40:132–142.
- [Price et Moore, 2007] PRICE, G. J. et MOORE, C. J. (2007). A method to calculate coverage probability from uncertainties in radiotherapy via a statistical shape model. *Physics in Medicine and Biology*, 52(7):1947.
- [Ramus *et al.*, 2010] RAMUS, L., THARIAT, J., MARCY, P.-Y., POINTREAU, Y., BERA, G., COMMOWICK, O. et MALANDAIN, G. (2010). Outils de contourage, utilisation et construction d’atlas anatomiques : exemples des cancers de la tête et du cou. *Cancer/Radiothérapie*, 14(3):206–212.
- [Rijkhorst *et al.*, 2007] RIJKHORST, E.-J., VAN HERK, M., LEBESQUE, J. V. et SONKE, J.-J. (2007). Strategy for online correction of rotational organ motion for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 69(5):1608–1617.
- [Roche *et al.*, 1999] ROCHE, A., MALANDAIN, G., AYACHE, N. *et al.* (1999). Unifying maximum likelihood approaches in medical image registration.
- [Rogelj *et al.*, 2003] ROGELJ, P., KOVAI, S. et GEE, J. (2003). Point similarity measures for non-rigid registration of multi-modal data. *Computer vision and image understanding*, 92(1):112–140.
- [Rohlfing, 2011] ROHLFING, T. (2011). Image similarity and tissue overlaps as surrogates for image registration accuracy : Widely used but unreliable. *IEEE transactions on medical imaging*.
- [Rueckert *et al.*, 1999] RUECKERT, D., SONODA, L. I., HAYES, C., HILL, D. L., LEACH, M. O. et HAWKES, D. J. (1999). Nonrigid registration using free-form deformations : application to breast MR images. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 18(8):712–721.
- [Sarrut, 2000] SARRUT, D. (2000). *Recalage multi-modal et plate-forme à accès distant pour l’imagerie médicale*. Thèse de doctorat, PhD thesis, Université Lumière, Lyon.
- [Sarrut, 2006] SARRUT, D. (2006). Deformable registration for image-guided radiation therapy. *Z Med Phys*, 16(4):285–297.
- [Sarrut *et al.*, 2006] SARRUT, D., BOLDEA, V., MIGUET, S. et GINESTET, C. (2006). Simulation of four-dimensional ct images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold ct scans. *Medical physics*, 33:605.

- [Schaly *et al.*, 2004] SCHALY, B., KEMPE, J., BAUMAN, G., BATTISTA, J. et DYK, J. (2004). Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. *Physics in Medicine and Biology*, 49:791.
- [Schreibmann *et al.*, 2006] SCHREIBMANN, E., CHEN, G. T. et XING, L. (2006). Image interpolation in 4D CT using a BSpline deformable registration model. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 64(5):1537–1550.
- [Schultheiss et Tomé, 2012] SCHULTHEISS, T. E. et TOMÉ, W. A. (2012). 2.7. it is not appropriate to deformate dose along with deformable image registration in adaptive radiotherapy. *Controversies in Medical Physics : a Compendium of Point/Counterpoint Debates Volume 2*, page 80.
- [Serban *et al.*, 2008] SERBAN, M., HEATH, E., STROIAN, G., COLLINS, D. L. et SEUNTJENS, J. (2008). A deformable phantom for 4D radiotherapy verification : design and image registration evaluation. *Medical physics*, 35:1094.
- [Seroul et Sarrut, 2008] SEROUL, P. et SARRUT, D. (2008). VV : a viewer for the evaluation of 4D image registration. *MIDAS Journal*, (Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI'2008, Workshop - Systems and Architectures for Computer Assisted Interventions):1–8.
- [Sharma *et al.*, 2012] SHARMA, M., WEISS, E. et SIEBERS, J. (2012). Dose deformation-invariance in adaptive prostate radiation therapy : Implication for treatment simulations. *Radiotherapy and Oncology*.
- [Söhn *et al.*, 2012] SÖHN, M., SOBOTTA, B. et ALBER, M. (2012). Dosimetric treatment course simulation based on a statistical model of deformable organ motion. *Physics in medicine and biology*, 57(12):3693.
- [Sotiras *et al.*, 2013] SOTIRAS, A., DAVATZIKOS, C. et PARAGIOS, N. (2013). Deformable medical image registration : A survey. *IEEE transactions on medical imaging*, 32(7):1153–1190.
- [Stanley *et al.*, 2012] STANLEY, N., ZHONG, H., GLIDE-HURST, C., CHETTY, I. et MOVSAS, B. (2012). MO-F-BRA-06 : Systematic evaluation of a deformable image registration algorithm from a commercial software package. *Medical physics*, 39(6):3876.
- [Svedlow *et al.*, 1976] SVEDLOW, M., MCGILLEM, C. et ANUTA, P. (1976). Experimental examination of similarity measures and preprocessing methods used for image registration. *In LARS Symposia*, page 150.
- [Thirion, 1998] THIRION, J. (1998). Image matching as a diffusion process : an analogy with Maxwell's demons. *Medical image analysis*, 2(3):243–260.
- [Tu *et al.*, 2006] TU, S., SHAW, C. et CHEN, L. (2006). Noise simulation in cone beam CT imaging with parallel computing. *Physics in medicine and biology*, 51(5):1283.
- [Tubaro *et al.*, 2005] TUBARO, A., DE NUNZIO, C., TRUCCHI, A., PALLESCHI, G. et MIANO, L. (2005). The effect of bladder outlet obstruction treatment on ultrasound-determined bladder wall thickness. *Reviews in Urology*, 7(Suppl 6):S35.
- [Vandemeulebroucke *et al.*, 2011] VANDEMEULEBROUCKE, J., RIT, S., KYBIC, J., CLARYSSE, P. et SARRUT, D. (2011). Spatiotemporal motion estimation for respiratory-correlated imaging of the lungs. *Medical physics*, 38:166.

- [Vercauteren *et al.*, 2009] VERCAUTEREN, T., PENNEC, X., PERCHANT, A. et AYACHE, N. (2009). Diffeomorphic demons : Efficient non-parametric image registration. *NeuroImage*, 45(1):S61–S72.
- [Viola et Wells, 1997] VIOLA, P. et WELLS, W. M. (1997). Alignment by maximization of mutual information. *International journal of computer vision*, 24(2):137–154.
- [Wang *et al.*, 2005] WANG, H., DONG, L., O’DANIEL, J., MOHAN, R., GARDEN, A. S., ANG, K. K., KUBAN, D. A., BONNEN, M., CHANG, J. Y. et CHEUNG, R. (2005). Validation of an accelerated ‘demons’ algorithm for deformable image registration in radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 50(12):2887.
- [Wu *et al.*, 2009] WU, Q., CHI, Y., CHEN, P. Y., KRAUSS, D. J., YAN, D. et MARTINEZ, A. (2009). Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 75(3):924–932.
- [Yan *et al.*, 1999] YAN, D., JAFFRAY, D. et WONG, J. (1999). A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 44(3):665–675.
- [Yeo *et al.*, 2012] YEO, U., TAYLOR, M., DUNN, L., KRON, T., SMITH, R. et FRANICH, R. (2012). A novel methodology for 3D deformable dosimetry. *Medical Physics*, 39:2203.
- [Zhang *et al.*, 2005] ZHANG, T., ORTON, N. P. et TOMÉ, W. A. (2005). On the automated definition of mobile target volumes from 4D-CT images for stereotactic body radiotherapy. *Medical physics*, 32:3493.
- [Zhong *et al.*, 2012] ZHONG, H., GLIDE-HURST, C., LI, H., NURUSHEV, T., MOVSAS, B. et CHETTY, I. (2012). WE-E-BRB-03 : Development of a deformable dosimetric phantom for verification of 4D dose calculation algorithms. *Medical physics*, 39(6):3956.
- [Zhong *et al.*, 2010] ZHONG, H., KIM, J. et CHETTY, I. J. (2010). Analysis of deformable image registration accuracy using computational modeling. *Medical physics*, 37:970.
- [Zhong et Siebers, 2009] ZHONG, H. et SIEBERS, J. (2009). Monte Carlo dose mapping on deforming anatomy. *Physics in medicine and biology*, 54:5815.
- [Zhu, 2013] ZHU, J. (2013). *Modèles prédictifs de toxicité en radiothérapie par modulation d’intensité*. Thèse de doctorat, Université Rennes 1.
- [Zitova et Flusser, 2003] ZITOVA, B. et FLUSSER, J. (2003). Image registration methods : a survey. *Image and vision computing*, 21(11):977–1000.

Chapitre 4

Etude des relations distribution de dose / récidence

Introduction

L'approche proposée dans le chapitre précédent permet, au cours du traitement, d'avoir une approximation de la dose cumulée reportée sur le scanner de planification. Une application directe de ce monitoring est le déclenchement d'une re-planification en cas de non-respect de contraintes dosimétriques ou lorsqu'une erreur systématique importante est observée. Dans tous les cas, une décision de modification du traitement reposera, comme lors de la planification, sur des connaissances préalables sur la totalité ou une partie des histogrammes dose-volume. Toute l'information apportée par l'ensemble de la distribution de dose décrivant de façon locale la dose reçue par les organes est encore loin d'être utilisée. Récemment, deux études ont visé à mettre en évidence des corrélations entre la dose planifiée associée à un voxel de la TDM et les événements de récidence [Witte *et al.*, 2010] ou de toxicité [Heemsbergen *et al.*, 2010]. Ces études sur une population de patients reposent sur trois étapes principales : (i) le recalage de l'anatomie de l'ensemble des patients vers une anatomie de référence ; (ii) la déformation des matrices de dose de l'ensemble des patients pour les ramener à l'anatomie de référence ; (iii) l'analyse statistique des différences locales de dose suivant l'appartenance des patients à un groupe donné (par exemple les patients n'ayant pas connu de récidence contre ceux dont le cancer a récidivé). Ces approches requièrent donc la mise en correspondance des anatomies de l'ensemble des patients considérés. Dans ces deux études, une procédure automatique de mise en correspondance des points anatomiques est proposée, reposant sur des distances radiales depuis les surfaces d'organes (prostate, rectum, et vessie). Si cette mise en correspondance peut paraître approximative, les résultats ont permis de dégager des régions au voisinage du rectum et de la vessie dont l'irradiation serait significativement corrélée à des événements de récidence. Ces résultats ont levé un grand nombre de questions tant sur leur interprétation que sur la méthode utilisée, notamment quant à la fiabilité de la mise en correspondance. Nous avons travaillé avec les auteurs pour déterminer dans quelle mesure l'utilisation d'un recalage déformable

permet d'améliorer les mises en correspondance de points anatomiques inter-patients et influence les résultats de l'étude. Les travaux présentés dans ce chapitre se sont déroulés au Netherlands Cancer Institute (NKI) sous la direction de Marcel van Herk et Mar-nix Witte et avaient pour objectif de reproduire l'analyse des relations dose/récurrence [Witte *et al.*, 2010].

Dans la première partie de ce chapitre nous présentons la base de données incluant 664 patients et les méthodologies introduites dans les deux études sus-citées. Nous décrivons ensuite notre approche pour le recalage déformable inter-patients et la mise en correspondance des distributions de dose. Enfin nous détaillons les analyses statistiques que nous avons menées et les messages à intérêt clinique qui en ressortent.

4.1 Présentation de la base de données du *Dutch Trial 68 Gy vs 78 Gy*

Les données exploitées dans ce chapitre proviennent d'un essai randomisé multi-centrique (4 hôpitaux néerlandais notées A, B, C et D) de phase III [Al-Mamgani *et al.*, 2008]. L'objectif de cet essai était de comparer deux prescriptions de dose (68 ou 78 Gy) en radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate. Le recrutement des patients a eu lieu entre 1997 et 2003. Au total 664 patients ont été inclus. Un classement en quatre groupes de traitement (1, 2, 3 ou 4) par risque d'invasion des vésicules séminales était effectué selon les tables de Partin. Ils ont également été divisés rétrospectivement en trois groupes suivant le niveau de risque (voir chapitre 1 : "Détection et diagnostic" pour les critères de classification) : bas, intermédiaire ou élevé.

Pour chaque patient était prescrit aléatoirement 68 Gy ou 78 Gy (avec une stratification par âge, hormonothérapie associée, centre de traitement et groupe de traitement pour équilibrer pour les deux groupes). La ballistique était basée sur une technique à trois faisceaux pour les hôpitaux A, B et D (594 patients) et sur une technique à quatre faisceaux pour l'hôpital C (70 patients).

Chaque patient était suivi après traitement tous les trois mois la première année, tous les quatre mois la deuxième puis tous les six mois pour les trois années suivantes et enfin une fois par an. Les effets secondaires tardifs étaient évalués à chaque visite. Nous nous intéresserons ici uniquement aux résultats concernant les récurrences, la variable clinique principale étant le taux de *Free-From-Failure* (FFF) c'est-à-dire le taux d'absence de récurrence biologique ou clinique¹. Les auteurs ont calculé le taux de FFF en actuariel en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (figure 4.1). Il en ressort que le bras à 78 Gy présentait un taux de FFF significativement supérieur à celui du bras à 68 Gy. Le taux de FFF au bout de 7 ans était de 56 % pour le groupe à haute dose et 45 % pour le groupe à 68 Gy.

Dans une autre analyse des mêmes données [Chism *et al.*, 2004], les auteurs ont

1. Dans notre étude, nous considérons la définition de récurrence biologique "Phoenix" [Roach III *et al.*, 2006]. Dans [Al-Mamgani *et al.*, 2008] deux autres définitions données par l'ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*) étaient considérées.

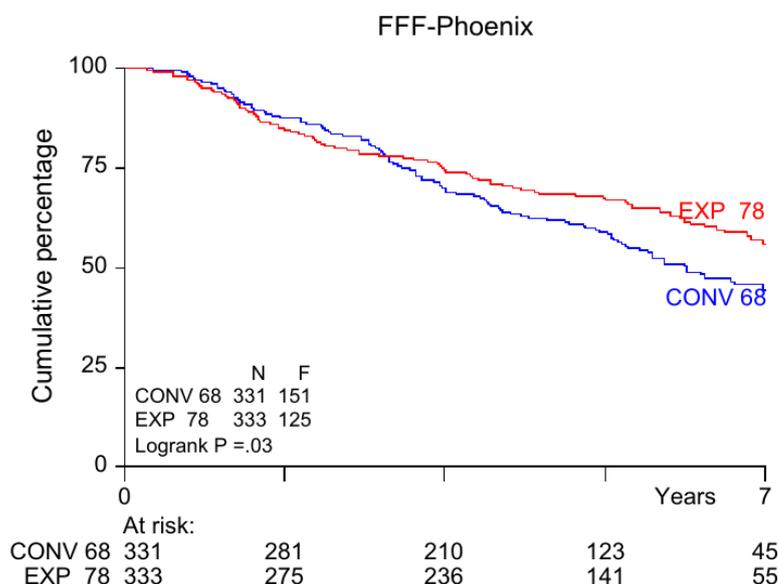


Figure 4.1 – Courbe Kaplan-Meier de la variable FFF (d’après une définition de Phoenix de la récidive biologique) comparant les prescriptions aléatoires 68 vs. 78 Gy. CONV = conventionnel; EXP = expérimental (d’après [Al-Mamgani *et al.*, 2008])

calculé le taux de FFF par sous-groupes de patients selon le risque de cancer (bas, intermédiaire ou élevé). Ils ont alors montré que le bénéfice apporté par l’escalade de dose était le plus important pour les patients à risque intermédiaire. Une tendance était observée dans le groupe à haut-risque mais pas dans le groupe à faible risque. Nous considérerons donc ces sous-groupes dans notre analyse.

4.2 Présentation des travaux précédents

Nous rappelons ici brièvement les méthodes et les résultats de la première étude [Witte *et al.*, 2010]. Une des originalités de ce travail réside dans le fait que les auteurs se sont intéressés à la dose non pas uniquement dans les organes mais aussi à l’extérieur de ceux-ci. Deux raisons justifient ce choix. Tout d’abord il a été montré récemment que le volume du rectum observé sur la TDM de planification avait un effet sur le résultat du traitement [de Crevoisier *et al.*, 2005, Heemsbergen *et al.*, 2007]. Une hypothèse expliquant ces résultats était que, dans le cas d’un rectum de volume élevé lors de la planification, la prostate se déplaçait durant le traitement dans la direction postérieure du fait d’un volume rectal plus faible, entraînant un mauvais ciblage. C’est le premier exemple démontrant l’importance de la dose planifiée en dehors de la prostate. La deuxième raison est que les cancers les plus agressifs peuvent s’étendre en dehors de la prostate, préférentiellement dans certaines régions. L’objectif est donc d’identifier ces régions où une attention particulière sur la dose devrait être apportée. Le tableau 4.1 reporte la répartition des patients par groupe et par résultat. Dans cette étude la valeur de la variable FFF était déterminée à quatre ans après le traitement.

Sélection des patients. Les patients retenus étaient au nombre de 352. Ils correspondaient à ceux présentant un risque intermédiaire ou élevé et provenaient de deux hôpitaux, les effectifs étant trop faibles dans les deux autres hôpitaux pour cette étude. Deux groupes étaient considérés :

- le groupe III contenait les patients ayant une tumeur de stade T1b à T2a (cf. section 1.2.2) et avec un PSA ou un score de Gleason relativement élevé ;
- le groupe IV contenait tous les patients avec un stade T3b ou T4.

Tableau 4.1 – Répartition des patients dans les deux groupes

	Hôpital A		Hôpital B		Total	
	Effectif	Proportion (%)	Effectif	Proportion (%)	Effectif	Proportion (%)
Groupe III	178	73	80	75	258	73
Dont avec récidive	71	40	37	46	108	42
Groupe IV	67	27	27	25	94	27
Dont avec récidive	30	45	17	63	47	50

Mapping de dose L’objectif était de comparer les distributions moyennes de dose entre les patients avec récidive et ceux sans récidive. Afin de pouvoir moyenner les distributions de dose, celles-ci doivent préalablement être ramenées dans un même espace anatomique. Ce principe de mapping de dose est semblable à celui présenté dans le chapitre 3 excepté qu’il s’agit cette fois de mettre en correspondance les anatomies de différents patients. Deux techniques de mapping étaient proposées pour ramener toutes les distributions de dose sur un patient modèle, l’une basée sur la prostate et l’autre sur le rectum.

Le mapping basé sur la prostate consistait à transformer la distribution de dose dans un système intermédiaire de coordonnées qui représente un point par sa distance à la surface et la direction par rapport au barycentre. Une fois une distribution de dose décrite dans ce système de coordonnées, celle-ci est de nouveau ramenée dans un système de coordonnées cartésiennes mais en considérant la prostate du patient modèle.

Le principe du mapping basé sur le rectum était assez similaire. Le système intermédiaire de coordonnées représentait cette fois un point par sa hauteur par rapport à l’apex de la prostate et sa distance par rapport à la surface du rectum dans un plan axial.

Résultats. Toutes les analyses qui suivent ont été réalisées à partir des distributions de dose ramenées sur le patient modèle. Les distributions de dose provenant de l’hôpital A ont été moyennées de même que celles provenant de l’hôpital B. La différence entre les deux doses moyennes a été calculée et un t-test a été effectué en chaque voxel de cette différence. Il en est ressorti que les deux hôpitaux produisaient des *patterns* de dose significativement différents. Ces différences sont dues aux différentes pratiques,

différentes machines et différents algorithmes utilisés à la planification. Pour cette raison, l'analyse a été menée sur quatre sous-groupes de patients :

- Groupe III, Hôpital A
- Groupe III, Hôpital B
- Groupe IV, Hôpital A
- Groupe IV, Hôpital B

Pour chaque sous-groupe, la distribution moyenne de dose pour les patients sans récurrence était soustraite à la distribution moyenne de dose des patients avec récurrence. Un t-test voxel par voxel était réalisé en chaque point de la carte de différence et une carte de valeurs p^2 était créée. Par exemple, la figure 4.2 représente les organes du patient modèle superposés à la carte de différence de doses pour les deux sous-groupes de l'hôpital A. Les zones significativement différentes, entourées en couleur, sont obtenues par seuillage de la carte des valeurs p avec les seuils 0.05, 0.02 et 0.01.

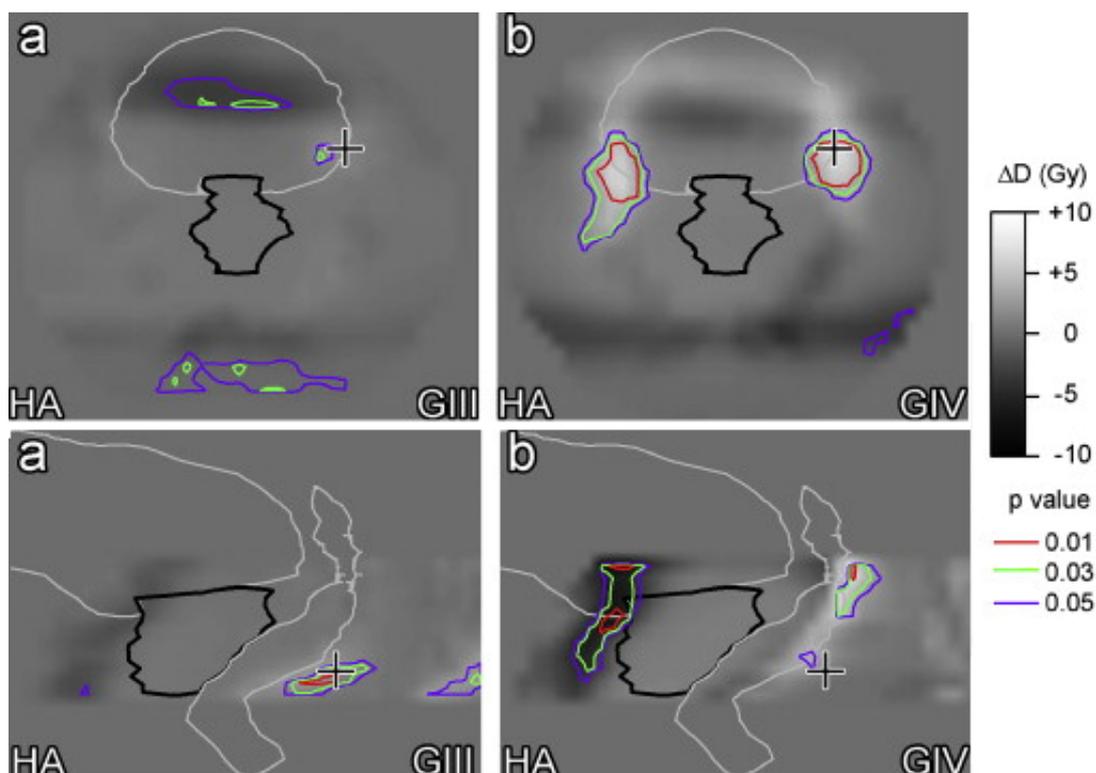


Figure 4.2 – Carte de différences de dose entre les patients avec récurrence et les patients sans récurrence de l'hôpital A. a) groupe III b) groupe IV. En haut : mapping de dose basé prostate. En bas : mapping de dose basé rectum. D'après [Witte *et al.*, 2010]

2. Pour chaque voxel, l'hypothèse nulle correspond ici à une hypothèse d'égalité entre les doses moyennes des deux populations. Dans un test statistique, la valeur p correspond à la probabilité d'obtenir le même résultat si l'hypothèse nulle était vraie. Ainsi pour $p < 0.05$ nous avons une forte présomption que l'hypothèse nulle soit fautive (donc que les doses moyennes soient différentes entre les patients). Pour $p < 0.01$ cette présomption devient très forte.

Le mapping basé prostate montre que les patients sans récidence du groupe IV avaient reçu significativement plus de dose dans les obturateurs (des deux côtés de la vessie). En revanche, pour les patients de risque plus faible (du groupe III), il n'apparaissait pas de différences significatives, excepté dans de toutes petites régions ce qui est probablement dû à un effet normal de comparaisons multiples. Le mapping basé rectum a quant à lui mis en évidence des régions pré-sacrées (en arrière du rectum), pour les deux groupes à risque. La dose dans ces deux régions serait liée à la récidence de par la présence de ganglions lymphatiques potentiellement envahis par la maladie. Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable que la dose dans ces deux régions n'apparaît significative que lorsque les patients à haut risque sont considérés (groupe IV). Les résultats concernant l'hôpital B étaient en comparaison assez peu concluants, probablement à cause du nombre limité de patients dans le groupe IV (27). Il faut noter que les auteurs restent très prudents sur les résultats de cette analyse rétrospective, mais elle suggère des relations complexes très plausibles entre distributions de dose et résultats cliniques.

4.3 Mapping des distributions de dose par recalage inter-patients

Il est difficile d'évaluer la capacité des méthodes de mapping décrites ci-dessus à établir des correspondances entre points anatomiques de deux patients. Il s'agit d'ailleurs, quelle que soit la méthode considérée, d'une problématique complexe de par la grande variabilité des anatomies des patients et la qualité limitée des images. Nous pouvons cependant envisager d'améliorer ce mapping avec un recalage déformable des images de deux patients, à partir du moment où celles-ci font apparaître un certain nombre de structures anatomiques communes. Un avantage majeur est de réaliser un mapping de la dose sur toute l'image et non plus uniquement dans le voisinage de la prostate ou du rectum. Nous avons déjà évoqué l'utilisation du recalage déformable inter-patients dans le chapitre 3 pour la construction de modèles de déformation ou la segmentation automatique par atlas. Le principe ici est de recalculer les images TDM de tous les patients sur une image représentant un patient modèle. Une difficulté réside alors dans la grande hétérogénéité des morphologies (figure 4.3). Les champs de déformation estimés sont ensuite appliqués aux distributions de dose d'une manière similaire à celle exposée dans le chapitre précédent. Nous décrivons dans cette partie la méthode mise en œuvre.

4.3.1 Choix de l'algorithme de recalage

Toutes les images à recalculer sont des images TDM de planification. Les intensités des voxels correspondant à des unités Hounsfield, la SSD est une mesure de similarité qui paraît adaptée. Parmi les méthodes minimisant cette métrique, notre choix s'est porté sur l'algorithme des démons [Thirion, 1998] dans sa variante utilisant des forces externes symétriques [Wang *et al.*, 2005]. Le coût calculatoire remarquablement faible justifie ce choix, dans notre étude où plusieurs centaines d'images doivent être reca-

lées. Par ailleurs, sa simplicité de paramétrisation (un seul paramètre de régularisation et les facteurs de sous-échantillonnage dans un schéma multi-résolution) par rapport à des méthodes paramétriques rendent l'étude facilement reproductible. Nous avons choisi d'utiliser un schéma multi-résolution à trois niveaux avec un facteur de sous-échantillonnage de 2. Le paramètre σ de régularisation élastique était fixé à la valeur typique de 1 voxel.

Il est à noter que l'approche de recalage intra-patient adoptée au chapitre précédent cherchait à se rapprocher et à intégrer un comportement physique des organes (approximation linéaire-élastique des démons). Ce point peut être remis en question lorsqu'il s'agit d'estimer des transformations inter-patients pour lesquelles une interprétation physique est beaucoup moins évidente. L'évaluation des correspondances anatomiques établies par le recalage ne pourra se faire que grâce aux connaissances d'experts.

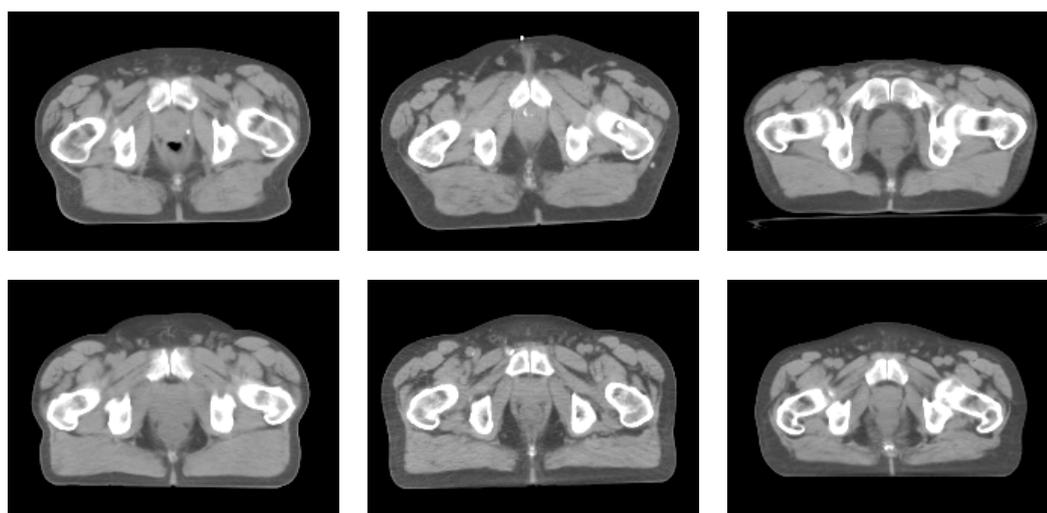


Figure 4.3 – Coupes axiales de l'image TDM de six patients.

4.3.2 Pré-traitement des images

De façon à améliorer la mise en correspondance des structures d'intérêt, un pré-traitement a été appliqué aux images avant le recalage. Puisque les images considérées sont des images de planification, nous disposons donc des délinéations. Nous avons utilisé ces délinéations pour augmenter le contraste des organes par une fonction de transfert dans les images comme cela a déjà été proposé par [Yang *et al.*, 2009]. Ainsi, l'intensité I des voxels appartenant à la prostate et à la vessie a été remplacée par :

$$I - I_{moy} + c \rightarrow I, \quad (4.1)$$

avec I_{moy} l'intensité moyenne au sein de l'organe, $c = 800$ pour la vessie, et $c = 1200$. Pour le rectum, du fait de la présence de gaz intestinaux, le contraste n'a pas été renforcé

mais l'intensité de chaque voxel a été remplacée par une valeur fixe :

$$c \rightarrow I, \quad (4.2)$$

avec $c = 1200$. L'image du patient modèle (cf. ci-dessous) ainsi pré-traitée est représentée sur la figure 4.4.

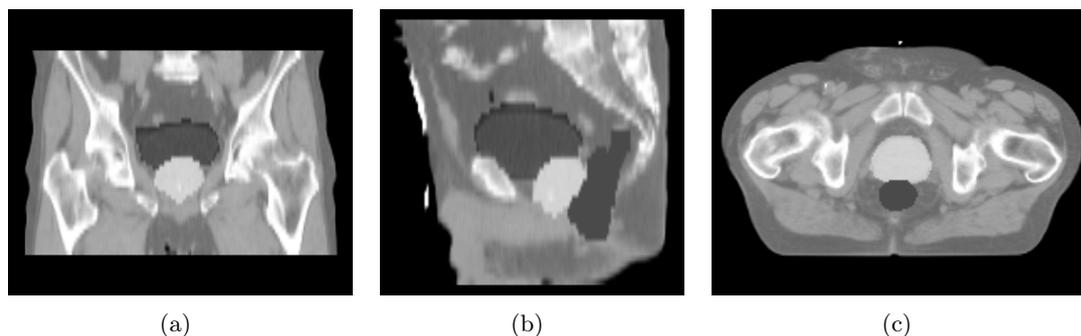


Figure 4.4 – Patient modèle avec augmentation du contraste des principaux organes.

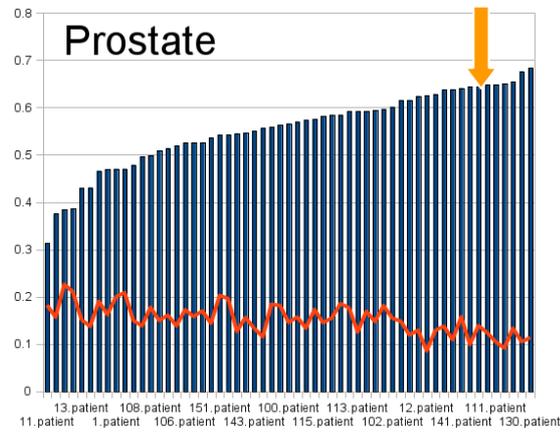
4.3.3 Sélection du patient modèle

La définition d'un espace anatomique modèle est une problématique qui a été largement traitée dans les méthodes de segmentation par atlas. [Guimond *et al.*, 2000, Joshi *et al.*, 2004, Lorenzen *et al.*, 2005] ont proposé de construire une image représentant l'anatomie "moyenne" du cerveau dans une population de patients. Brièvement, ces méthodes consistaient à calculer pour une image de référence les transformations entre cette image et toutes les autres et de moyenner ces transformations. La transformation moyenne était alors appliquée à l'image de référence pour obtenir un cerveau modèle.

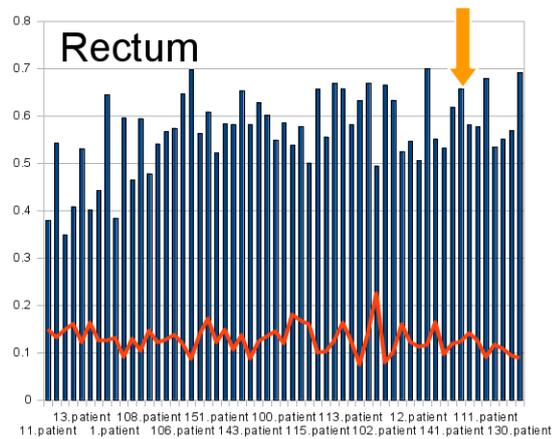
Nous avons opté pour une solution simple qui consiste à choisir le patient de la base de données qui, de par son apparence (forme typique, absence de singularités), devrait faciliter les opérations de recalage. Nous avons mis en place la procédure suivante pour nous aider à choisir le patient modèle :

- chaque patient est considéré alternativement comme le modèle ;
- trente autres patients tirés aléatoirement sont recalés sur ce modèle (recalage rigide puis déformable).
- à chaque recalage, les délimitations de la prostate, du rectum et de la vessie sont propagées sur le modèle.
- les indices de Dice moyens sont mesurés pour chaque organe.

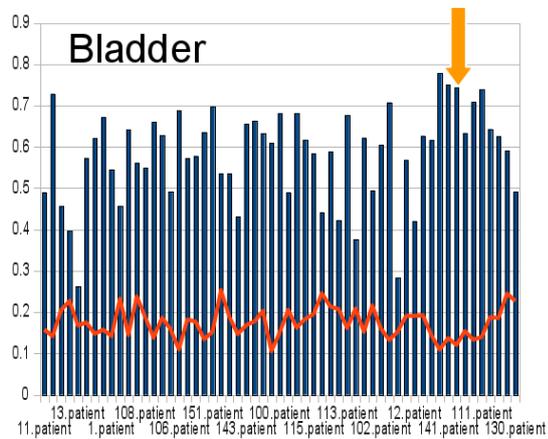
La figure 4.5 représente les indices de Dice obtenus, triés par valeurs du Dice de la prostate. Un patient présentant un bon compromis a finalement été choisi : en partant du patient présentant le meilleur Dice pour la prostate, nous sommes redescendus dans le classement jusqu'à trouver un patient présentant un indice de Dice satisfaisant à la fois pour le rectum et la vessie. Il est intéressant de constater que notre procédure nous a guidé vers un patient dont la topologie des organes est simple et qui ne présente pas de gaz intestinaux (figure 4.6).



(a) Prostate



(b) Rectum



(c) Bladder

Figure 4.5 – Indices de Dice moyens obtenus pour différents patients modèles. La flèche jaune indique le patient présentant le meilleur compromis.

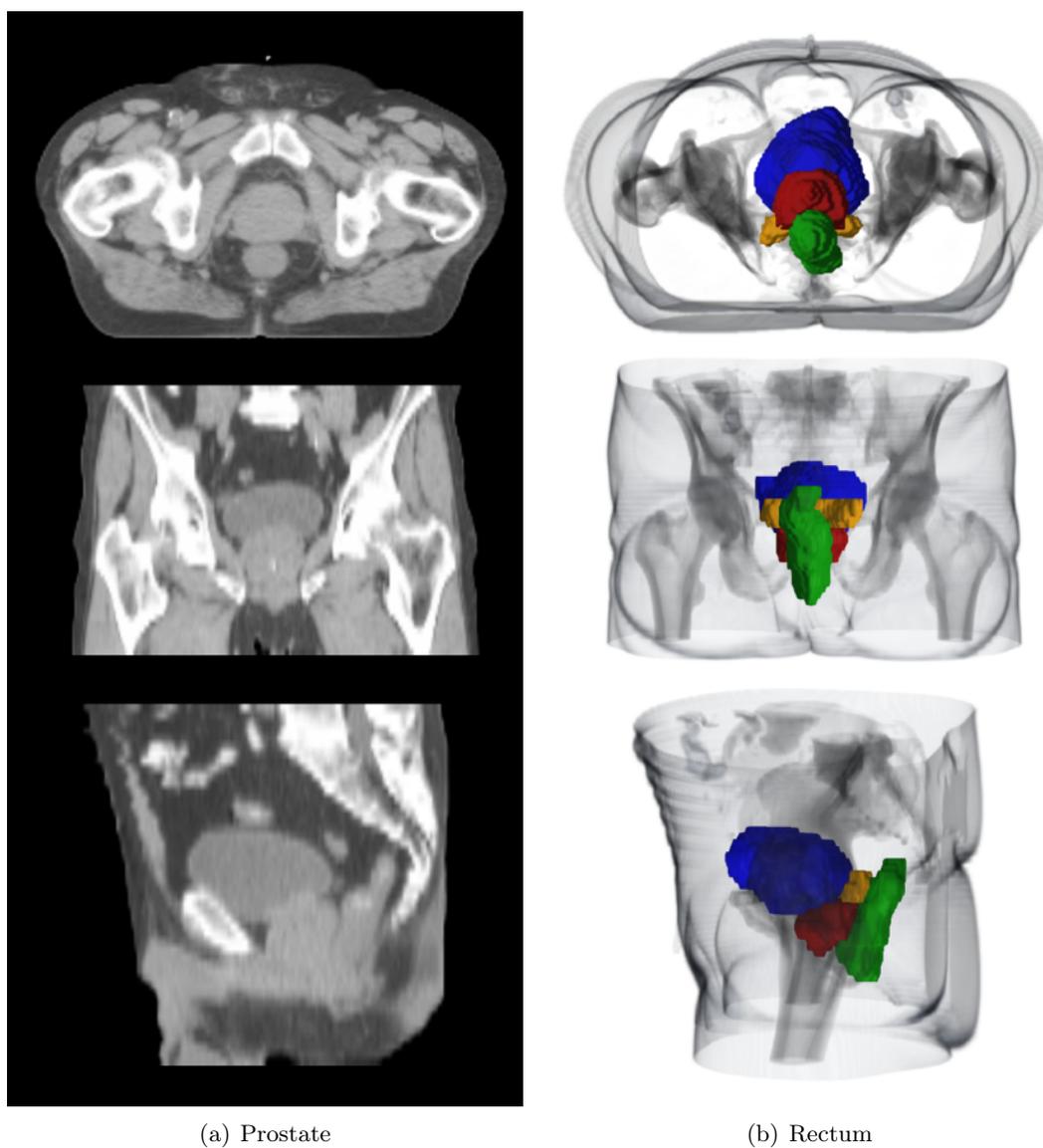


Figure 4.6 – Patient modèle sélectionné. A gauche : coupes axiale, coronale et sagittale de l'image TDM. A droite : vue 3D des délimitations de dessous, de derrière et de côté.

4.3.4 Mapping des distributions de dose

Une fois pré-traitées, toutes les images TDM sont recalées sur l'image du patient modèle avec l'algorithme des démons. Les résultats du recalage ont été évalués visuellement. A titre indicatif, les indices de Dice obtenus avec ou sans augmentation de contraste sont donnés par le tableau 4.2. Les champs de déformations obtenus ont ensuite été appliqués aux distributions de dose pour les ramener dans l'espace anatomique du patient modèle.

Tableau 4.2 – Indices de Dice après recalage sur le patient modèle

Augmentation de contraste	Prostate	Rectum	Vessie	VS
Sans	0.62 ± 0.14	0.62 ± 0.13	0.70 ± 0.10	0.42 ± 0.19
Avec	0.86 ± 0.14	0.83 ± 0.07	0.83 ± 0.08	0.60 ± 0.13

4.4 Analyse statistique voxel par voxel des distributions de dose

Dans cette partie, nous décrivons les méthodes utilisées pour comparer, au sein d'un groupe de patients, les distributions de dose des patients avec récurrence (doses AR) avec les distributions de dose des patients sans récurrence (doses SR).

4.4.1 Tests de comparaison

Dans l'étude de Witte [Witte *et al.*, 2010], la moyenne des doses AR était soustraite de la moyenne des doses SR pour établir une image des différences puis en chaque voxel était réalisé un t-test pour évaluer la significativité de ces différences. Le t-test est un test paramétrique qui, en toute rigueur, n'est valide que sous l'hypothèse d'une distribution normale de la dose en un voxel. L'étude précédente n'avait pas testé préalablement cette hypothèse de normalité. Nous avons donc commencé par effectuer ce test. Pour ce faire, nous avons considéré un sous-groupe de patients le plus homogène possible. Ainsi le test a été effectué sur les patients SR de l'hôpital A, traités à 78 Gy, soit sur 127 patients. Le test de Shapiro-Wilk [Shapiro et Wilk, 1965], l'un des tests de normalité les plus usités (avec Kolmogorov-Smirnov, Cramer-von Mises et Anderson-Darling) a été considéré. Pour chacun des voxels de l'image modèle, la normalité de la distribution a été testée à partir des 127 échantillons des 127 images de dose déformées. La figure 4.7 montre en vert, sur le patient modèle, les voxels où l'hypothèse de normalité de la dose est rejetée. Des distributions normales peuvent être observées seulement dans la prostate et son proche voisinage du fait de l'homogénéité de la dose dans le PTV.

L'utilisation du t-test n'apparaît donc pas valide. Nous avons à la place choisi le test non-paramétrique de Wilcoxon [Wilcoxon, 1945]. L'étude a tout d'abord été menée

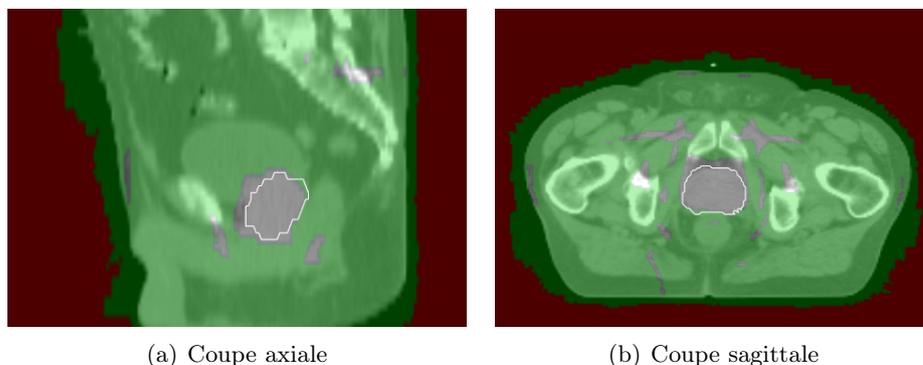


Figure 4.7 – Résultats du test de Shapiro-Wilk. En vert : voxels pour lesquelles l'hypothèse de normalité de la dose est rejetée ($p < 0.01$).

sur les groupes III et IV définis précédemment afin de confronter nos résultats. Puis différents sous-groupes de patients ont été composés en fonction : de la dose prescrite, du score de Gleason, du PSA, du stade T, du pronostic et de la classification de d'Amico.

4.4.2 Résultats et interprétations

Groupe IV, hôpital A : 37 patients SR (55 %) et 30 patients AR (45 %) composaient ce groupe. La figure 4.8 montre la carte de différence de doses moyennes entre les deux populations ainsi que les régions où cette différence est significative suivant le test de Wilcoxon.

Nous constatons que les patients SR ont reçu significativement plus de dose dans la région pré-sacrée (en arrière du rectum). La dose médiane, dans le point marqué par la croix, était de 35.8 Gy pour les patients SR et 31.1 Gy pour les patients AR. Ce résultat correspond à ce qui avait été montré dans l'étude précédente. Nous retrouvons également une région de différences significatives dans l'obturateur gauche, tandis que l'étude précédente mettait en évidence des régions symétriques dans les deux obturateurs. Puisque les régions potentiellement responsables de la récurrence sont multiples et changent d'un patient à l'autre, il est nécessaire de disposer d'une base de données importante pour pouvoir les identifier. L'absence de symétrie gauche / droite peut ainsi s'expliquer en partie par le nombre relativement faible de patients composant ce groupe.

Sur la coupe axiale nous pouvons observer deux autres régions significatives assez importantes mais auxquelles nous ne pouvons pas accorder de crédibilité quant à leur implication dans la récurrence compte tenu de leur localisation (muscle fessier). Elles peuvent s'expliquer par de fortes corrélations de la dose en ces voxels avec la dose aux voxels réellement importants. Pour cette même raison, les régions présacrée et obturatrice identifiées ne sont pas forcément responsables de la récurrence dans leur intégralité. Il est possible qu'elles contiennent une sous-région effectivement impliquée dans la récurrence mais également des voxels voisins dont la dose est fortement corrélée à celle dans cette sous-région. À ces régions s'ajoutent quelques effets de bord dus au recalage et localisés au niveau de la peau du patient modèle.

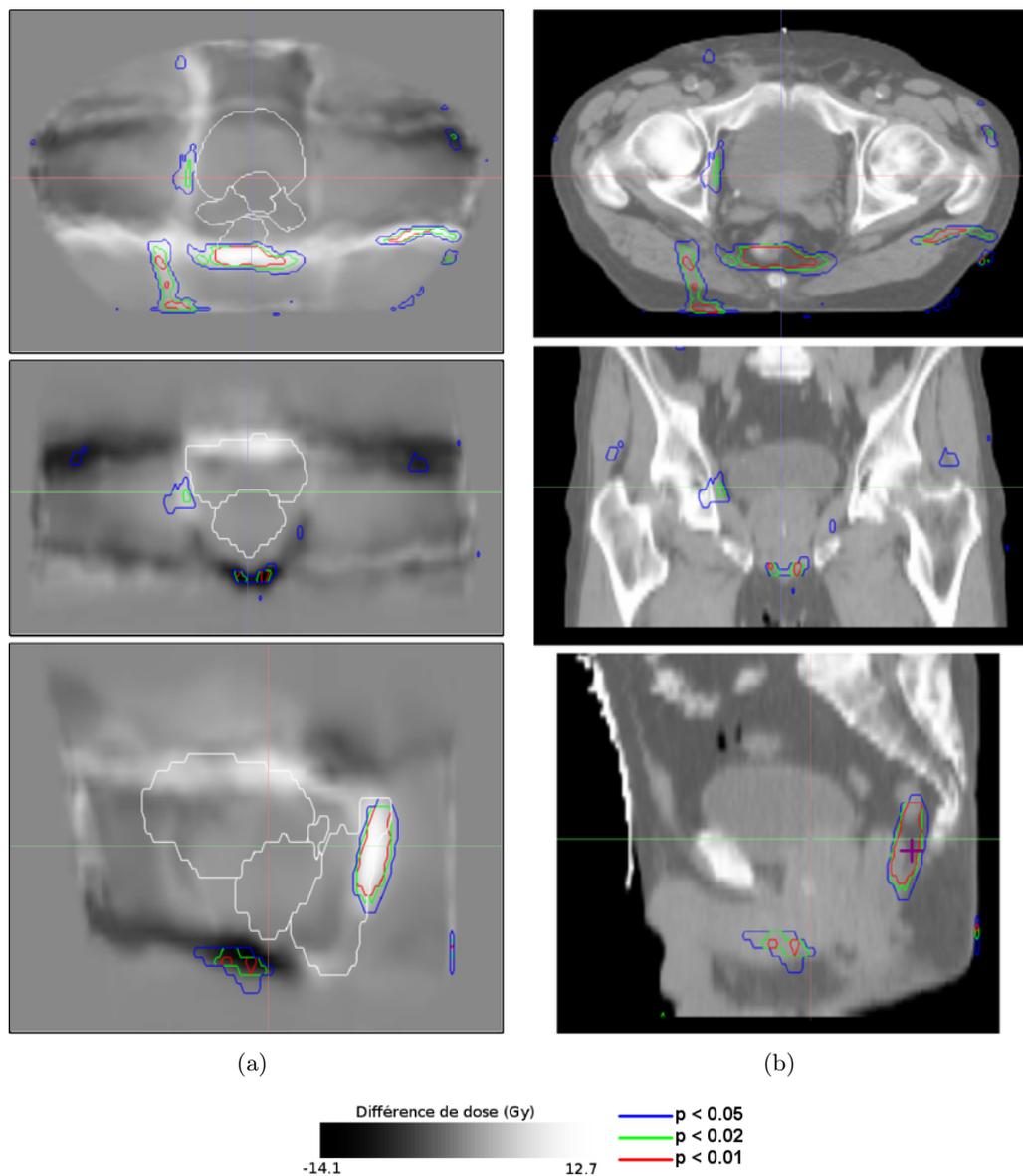


Figure 4.8 – (a) Carte de différences de doses entre les patient SR et les patients AR du groupe IV de l'hôpital A. (b) TDM du patient modèle. Les régions de différences de dose significatives ($p < 0.05$, 0.02 et 0.01) sont représentées en couleur.

La coupe sagittale met en évidence une autre région significative mais correspondant cette fois à une différence de dose négative. Autrement dit les patients n'ayant pas récidivé avaient reçu moins de dose à cet endroit, ce qui a priori n'a pas de sens. Encore une fois, nous pensons qu'il s'agit de la conséquence de fortes corrélations spatiales dans les distributions de dose. Pour plus de clarté dans les résultats suivants, nous ne représenterons la significativité que pour les différences de dose positives.

Nous pouvons d'ailleurs remarquer des tendances globales dans la géométrie des faisceaux entre les deux populations à partir de la carte de différence de dose :

- Il semble que les patients SR aient été traités avec une ballistique comportant des faisceaux plus localisés en postérieur que les patient AR. Ce phénomène pourrait être lié à la relation connue entre réplétion rectale à la planification et risque de récidence [de Crevoisier *et al.*, 2005]. En effet, comme le montre la figure 4.9, un rectum distendu lors de la planification implique une prostate plus en avant et donc des faisceaux latéraux également plus en avant. Dans ce cas, deux hypothèses (illustrées sur la même figure) peuvent expliquer la récidence. La première est que la prostate se retrouve plus en arrière lors du traitement et que sa partie postérieure, la région privilégiée du cancer, ne soit plus irradiée par la dose homogène du PTV. La seconde hypothèse est qu'il existe une invasion extra-prostatique en arrière de la prostate et que celle-ci n'est éliminée qu'à partir d'une certaine dose intermédiaire. Nos résultats tendent à appuyer cette seconde explication puisque les régions de différences significatives n'apparaissent pas à proximité de la prostate mais en arrière du rectum.

Les hypothèses que nous venons de poser reposent sur une relation entre réplétion rectale à la planification et risque de récidence. Nous avons donc vérifié si cette relation existe bien pour ce sous-groupe de patients. Pour cela, nous avons mesuré pour chaque patient le volume du rectum coupé à 2 cm au dessus et en dessous du barycentre de la prostate comme illustré par la figure 4.10. Cette même figure représente la distribution des volumes mesurés pour les patients AR et les patients SR. En moyenne les patients AR avaient effectivement un rectum significativement plus gros lors de la planification ($p = 0.026$).

- Il semble également que l'irradiation ait globalement été plus forte dans la direction supérieure pour les patients SR (entraînant par symétrie l'irradiation significativement plus faible identifiée sous la prostate), direction dans laquelle sont situés la plupart des ganglions lymphatiques pouvant être atteints par la maladie. Nous pourrions nous référer par exemple à [Ganswindt *et al.*, 2011] pour avoir un aperçu des localisations possibles des ganglions lymphatiques atteints par la maladie.

Groupe III, hôpital A : Ce groupe contenait 105 patients SR (60 %) et 69 patients AR (40 %). Strictement aucune différence significative de doses n'est observée entre patients SR et patient AR. Il semble donc que la dose en dehors de la prostate n'importe qu'à partir d'un certain risque d'invasion ganglionnaire.

Une faiblesse à notre sens de ces analyses est le mélange des prescriptions à 68 Gy et 78 Gy. Le *Dutch trial* a en effet clairement démontré que de l'augmentation de la dose

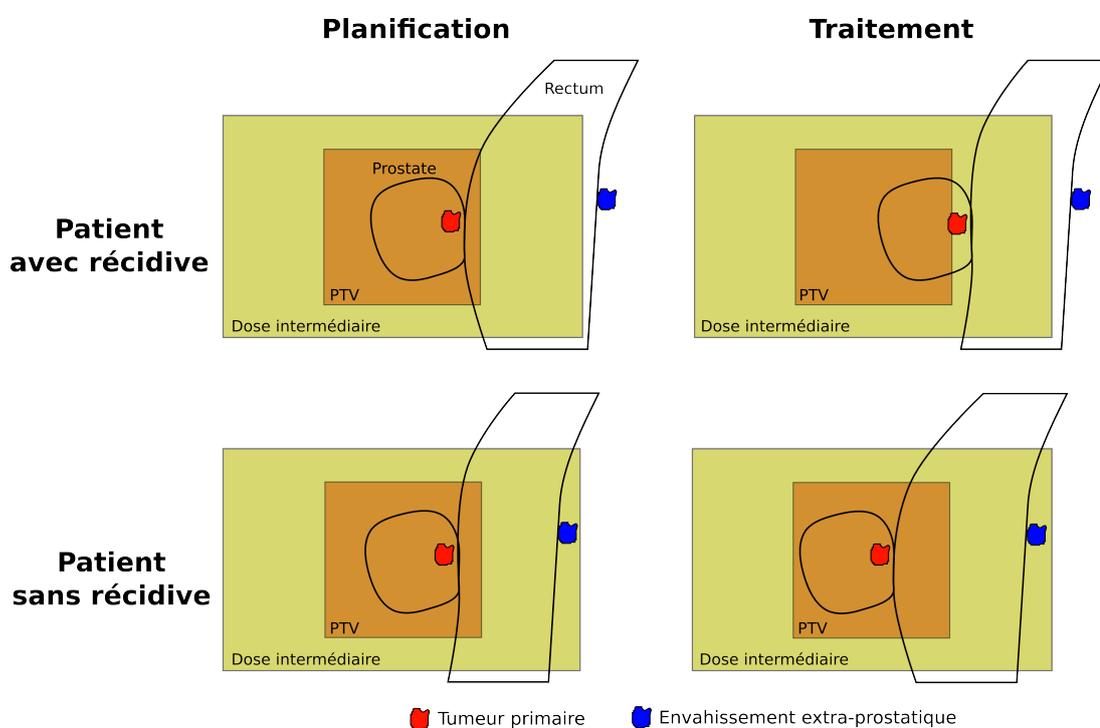


Figure 4.9 – Illustration des deux hypothèses sur les relations entre réplétion rectale à la planification et risques de récurrence. En haut à gauche : le patient avait un rectum distendu au moment de la planification. En haut à droite : deux conséquences possibles pendant le traitement, soit une sous-irradiation de la tumeur dans la partie postérieure de la prostate (en rouge), soit la sous-irradiation d'une invasion ganglionnaire située en arrière (en bleu). En bas à gauche : patient avec un rectum vide à la planification. En bas à droite : même en cas de réplétion rectale pendant le traitement, la ballistique assure l'irradiation de la tumeur avec la dose prescrite et la partie postérieure du patient avec une dose intermédiaire.

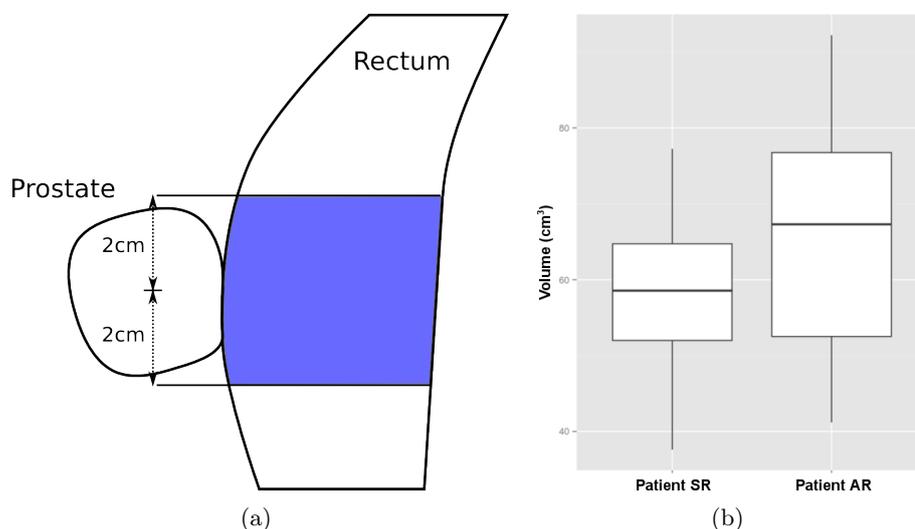


Figure 4.10 – (a) Description de la mesure de réplétion rectale. (b) Distribution de cette mesure pour les deux populations de patients. Les patients AR avaient un rectum significativement plus gros à la planification ($p = 0.026$).

à 78 Gy dans la prostate par rapport aux 68 Gy conventionnels de l'époque diminuait les risques de récidive. Nous avons dans la suite de cette étude, considéré uniquement des groupes homogènes : même hôpital et même prescription de dose.

Hôpital A, 68 Gy : Le groupe est constitué de 197 patients dont 70 AR (35 %) et 127 SR (65 %). Aucune région significative ne se dégage, exceptées quelques régions très petites que nous considérons comme un effet normal de comparaisons multiples.

Hôpital A, 78 Gy : Le groupe est constitué de 178 patients dont 51 AR (28 %) et 127 SR (72 %). Comme pour le groupe à 68 Gy, aucune région n'apparaît présenter de différences significatives.

Hôpital A, 68 Gy, haut risque : Afin d'inclure un plus grand nombre de patients, nous avons étendu la classification "à haut risque" à celle définie par d'Amico. Alors que, dans la classification précédente, seuls les patients avec un stade T supérieur à T3b étaient définis comme à "haut risque", nous rajoutons ici les patients ayant un PSA supérieur à 20 ng/ml ou les patients ayant un score de Gleason supérieur ou égal à 8. 106 patients sont ainsi considérés, 52 AR (49 %) et 57 SR (51 %). Seuls de très petits ensembles de voxels au niveau de l'apex de la prostate présentent des différences significatives ($p < 0.05$).

Hôpital A, 78 Gy, haut risque : Toujours en considérant la classification de d'Amico, un groupe de 95 patients est constitué contenant 40 patients AR (42 %) et 55 patients SR (58 %). Les résultats sont donnés par la figure 4.11.

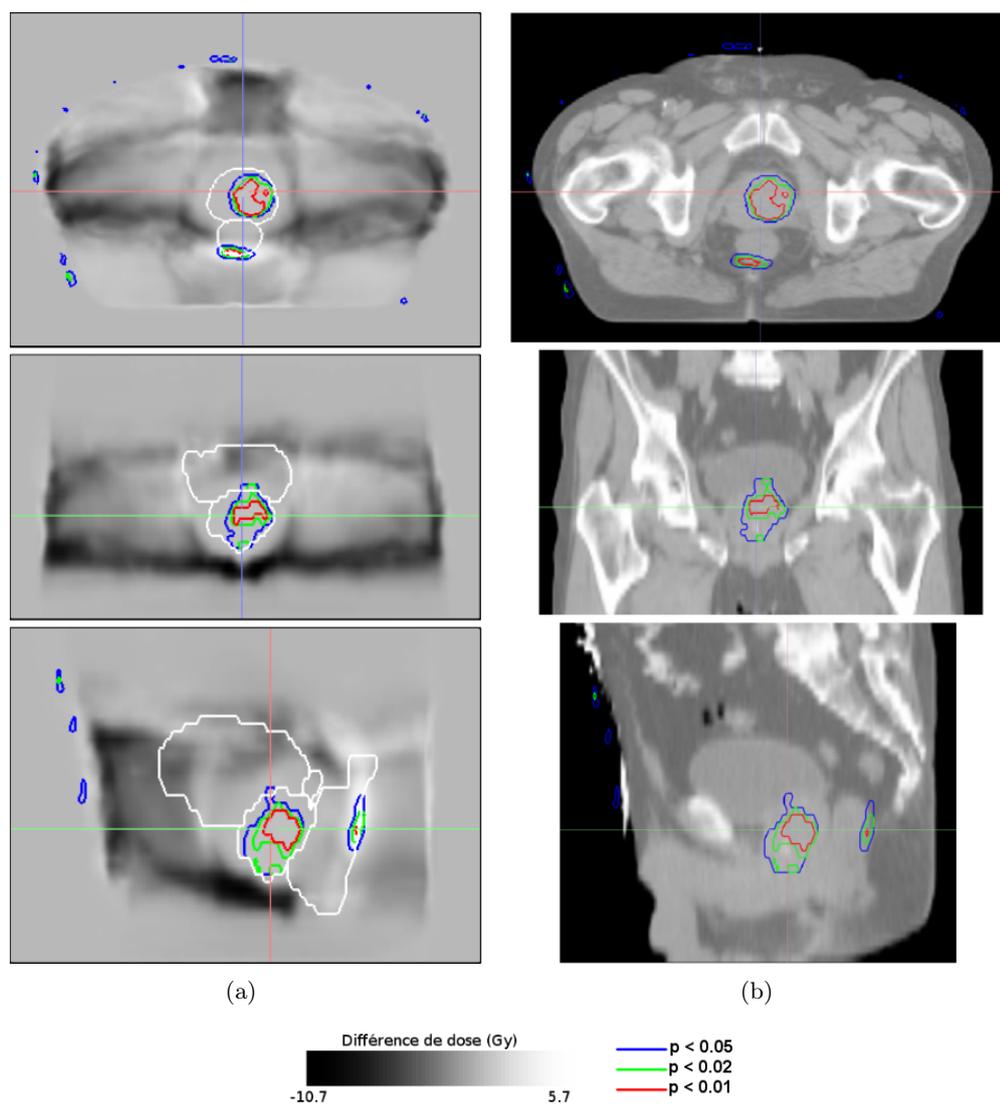


Figure 4.11 – a) Cartes de différences de doses entre les patient SR et les patients AR à haut risque (suivant la classification de d’Amico) de l’hôpital A. (b) TDM du patient modèle. Les régions de différences de dose significatives ($p < 0.05$, 0.02 et 0.01) sont représentées en couleur.

Nous retrouvons comme régions avec des différences de dose significatives la région pré-sacrée déjà mise en évidence précédemment, ainsi que la prostate.

Conclusions

Nous avons contribué au développement d'une nouvelle méthodologie d'analyse des relations entre la dose délivrée localement et les résultats cliniques. Nous avons répété et complété une étude publiée récemment, visant à identifier les régions en dehors de la prostate où la dose est corrélée avec le risque de récidence. Cette méthodologie repose sur le mapping des distributions de dose planifiées d'une population de patients sur un patient modèle. Le mapping est réalisé grâce au recalage déformable des images TDM de planification. Une fois toutes les distributions de dose ramenées sur le patient modèle, la dose moyenne des patients ayant présenté un événement particulier après le traitement est calculée et comparée à la dose moyenne des patients n'ayant pas présenté cet événement. Nous avons montré que, pour les cancers à haut risque d'extension extra-capsulaire, les patients n'ayant pas récidivé quatre ans après avaient reçu significativement plus de dose dans les régions pré-sacrée et obturatrice. Pour les cancers à plus faible risque, aucune région significative en dehors de la prostate n'a pu être dégagée. Les résultats de cette étude suggèrent des relations complexes entre distribution de dose et résultats cliniques.

En mélangeant tous les risques nous avons multiplié les raisons possibles d'une récidence, rendant cette analyse statistique totalement incapable d'identifier des régions caractéristiques. La stratification des patients en sous-groupes en fonction du profil du cancer est donc cruciale. Les régions que nous avons mises en évidence, par exemple pour le dernier groupe, peuvent être considérées comme des régions impliquées dans la récidence, mais ne sont pas nécessairement les seules. La dose dans la région pré-sacrée apparaît dominante mais ces résultats ne signifient pas que pour quelques patients du groupe, la récidence ne soit due par exemple à une atteinte des ganglions ilio-obturateurs.

Une limite de cette étude est la non-prise en compte de paramètres extérieurs dans la stratification des patients, comme l'utilisation ou non d'une hormonothérapie adjuvante. Cette discrimination supplémentaire serait très intéressante mais présenterait l'inconvénient de réduire considérablement le nombre de patients dans chaque groupe.

Une meilleure compréhension des relations en distributions de dose et résultats cliniques, grâce à ce type d'analyses, devrait permettre à terme de définir de nouvelles contraintes dosimétriques lors de la planification ainsi que de mieux exploiter l'information portée par les distributions de dose cumulées. Cette étude met également en évidence le fait que la dose optimale à délivrer dépend du profil du cancer.

Cette étude devra ainsi être répétée en considérant non plus des distributions de dose planifiées mais des distributions de dose cumulées. De cette manière, en s'affranchissant des variations de dose en cours de traitement dues aux variations anatomiques, l'identification des corrélations entre les doses délivrées localement et les résultats cliniques sera favorisée.

Bibliographie

- [Al-Mamgani *et al.*, 2008] AL-MAMGANI, A., van PUTTEN, W. L., HEEMSBERGEN, W. D., van LEENDERS, G. J., SLOT, A., DIELWART, M. F., INCROCCI, L. et LEBESQUE, J. V. (2008). Update of dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 72(4):980–988.
- [Chism *et al.*, 2004] CHISM, D. B., HANLON, A. L., HORWITZ, E. M., FEIGENBERG, S. J. et POLLACK, A. (2004). A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 59(2):380–385.
- [de Crevoisier *et al.*, 2005] de CREVOISIER, R., TUCKER, S. L., DONG, L., MOHAN, R., CHEUNG, R., COX, J. D. et KUBAN, D. A. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(4):965–973.
- [Ganswindt *et al.*, 2011] GANSWINDT, U., SCHILLING, D., MÜLLER, A.-C., BARES, R., BARTENSTEIN, P. et BELKA, C. (2011). Distribution of prostate sentinel nodes : a SPECT-derived anatomic atlas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 79(5):1364–1372.
- [Guimond *et al.*, 2000] GUIMOND, A., MEUNIER, J. et THIRION, J.-P. (2000). Average brain models : A convergence study. *Computer vision and image understanding*, 77(2):192–210.
- [Heemsbergen *et al.*, 2010] HEEMSBERGEN, W. D., AL-MAMGANI, A., WITTE, M. G., VAN HERK, M., POS, F. J. et LEBESQUE, J. V. (2010). Urinary obstruction in prostate cancer patients from the dutch trial (68 Gy vs. 78 Gy) : Relationships with local dose, acute effects, and baseline characteristics. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 78(1):19–25.
- [Heemsbergen *et al.*, 2007] HEEMSBERGEN, W. D., HOOGEMAN, M. S., WITTE, M. G., PEETERS, S. T., INCROCCI, L. et LEBESQUE, J. V. (2007). Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning : results from the dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 67(5):1418–1424.
- [Joshi *et al.*, 2004] JOSHI, S., DAVIS, B., JOMIER, M. et GERIG, G. (2004). Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy. *NeuroImage*, 23:S151–S160.
- [Lorenzen *et al.*, 2005] LORENZEN, P., DAVIS, B. C. et JOSHI, S. (2005). Unbiased atlas formation via large deformations metric mapping. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2005*, pages 411–418. Springer.
- [Roach III *et al.*, 2006] ROACH III, M., HANKS, G., THAMES JR, H., SCHELLHAMMER, P., SHIPLEY, W. U., SOKOL, G. H. et SANDLER, H. (2006). Defining biochemical

- failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer : recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 65(4):965–974.
- [Shapiro et Wilk, 1965] SHAPIRO, S. S. et WILK, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3/4):591–611.
- [Thirion, 1998] THIRION, J. (1998). Image matching as a diffusion process : an analogy with Maxwell's demons. *Medical image analysis*, 2(3):243–260.
- [Wang et al., 2005] WANG, H., DONG, L., O'DANIEL, J., MOHAN, R., GARDEN, A. S., ANG, K. K., KUBAN, D. A., BONNEN, M., CHANG, J. Y. et CHEUNG, R. (2005). Validation of an accelerated 'demons' algorithm for deformable image registration in radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 50(12):2887.
- [Wilcoxon, 1945] WILCOXON, F. (1945). Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics bulletin*, 1(6):80–83.
- [Witte et al., 2010] WITTE, M. G., HEEMSBERGEN, W. D., BOHOSLAVSKY, R., POS, F. J., AL-MAMGANI, A., LEBESQUE, J. V. et van HERK, M. (2010). Relating dose outside the prostate with freedom from failure in the dutch trial 68 Gy vs. 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 77(1):131–138.
- [Yang et al., 2009] YANG, D., CHAUDHARI, S. R., GODDU, S. M., PRATT, D., KHULLAR, D., DEASY, J. O. et EL NAQA, I. (2009). Deformable registration of abdominal kilovoltage treatment planning CT and tomotherapy daily megavoltage CT for treatment adaptation. *Medical physics*, 36:329.

Conclusion et perspectives

Les travaux présentés dans cette thèse portent sur l'analyse et l'intégration des variations anatomiques en radiothérapie guidée par l'image du cancer de la prostate.

Parmi les grandes évolutions récentes de la radiothérapie externe, le guidage par l'image est l'une des plus importantes. Cependant, ses modes d'utilisation, tout comme son bénéfice réel restent mal évalués. Ainsi, si elle permet de limiter les incertitudes géométriques dues aux déplacements et déformations d'organes, les marges utilisées à la planification sont généralement maintenues, en clinique, à des valeurs élevées. Il existe donc un besoin de quantification de ces incertitudes en fonction des principaux modes de repositionnement, ainsi que d'adaptation des marges. Nous avons tout d'abord proposé une étude de quantification des incertitudes géométriques. Cette étude repose sur la simulation des principaux modes de repositionnement par un recalage rigide des structures de références (marqueurs cutanés, structures osseuses ou prostate). De même, une quantification des incertitudes liées aux variabilités intra- et inter-observateur(s) a été menée. Ces incertitudes ont été analysées suivant la méthode classique reposant sur les déplacements du centre de la prostate, mais aussi suivant une représentation originale par matrices de probabilité de présence. Nous avons donc confirmé les études précédentes qui montrent que l'IGRT, et notamment le recalage sur tissus mous grâce au CBCT, permet de diminuer significativement la dispersion spatiale de la tumeur sous l'accélérateur. Cette diminution de la dispersion doit pouvoir se traduire par une diminution des marges utilisées lors de la planification. De façon à obtenir des marges non plus empiriques ou basées sur des formules qui ne prennent pas toutes les incertitudes en compte, nous avons proposé une méthode d'optimisation reposant un critère de couverture géométrique, par le PTV, du CTV en cours de traitement. Reposant sur une dilatation itérative du PTV, cette méthode a permis de proposer des jeux de marges adaptés aux différents modes de repositionnement suivant un critère géométrique à respecter. Une perspective naturelle de ce travail reposerait sur l'utilisation, comme critère géométrique, d'un critère mixte entre couverture de la cible et des organes à risque, afin de prendre directement en compte le compromis entre contrôle local et toxicité.

Si, grâce au CBCT, les déplacements de la prostate peuvent être compensés, ce n'est pas le cas des déformations des organes considérés, et notamment du rectum et de la vessie. L'impact dosimétrique de ces déformations est pourtant potentiellement important. En effet, la planification reposant sur une géométrie unique telle que représentée sur la TDM de planification, et cette géométrie pouvant ne plus être représentative des organes en cours de traitement, la dose réellement reçue par les organes peut être très

différente de la dose planifiée. La première étape vers une radiothérapie adaptative guidée par la dose est alors un suivi, séance par séance, de la dose reçue localement par les organes. Nous avons proposé et évalué une approche complète pour le cumul de dose en cas d'IGRT de la prostate. Pour réaliser ce suivi de dose, l'estimation des déformations des organes est nécessaire. Cette estimation est réalisée en recalant les images de suivi sur l'image de planification. De par les difficultés liées à la nature des organes observés (déformations importantes, modification du contenu des organes) ainsi qu'à la qualité des images de suivi (présence de bruit et d'artefacts, faibles contrastes, intensités différentes de celles de la TDM de planification), il n'existe pas à l'heure actuelle de méthode de recalage ayant démontré son efficacité dans un objectif de cumul de dose en radiothérapie guidée par CBCT du cancer de la prostate. Trois méthodes de recalage ont été proposées. Elles reposent sur l'estimation de transformations non-paramétriques entre TDM de planification et CBCT. Afin de trouver un compromis entre performance et compatibilité avec la routine clinique, différents niveaux d'interaction avec l'utilisateur ont été envisagés : absence d'interaction, interactions limitées à la sélection de point homologues et délimitation complète des organes. Les deux premières méthodes reposent de plus sur l'intégration de l'information mutuelle afin de prendre en compte les différences d'intensité des images considérées. Une fois les déformations estimées, la dose à la séance est déformée pour être rapportée à l'anatomie de référence, soit l'anatomie à la planification, et être finalement cumulée. Un point crucial des ces approches est leur évaluation, non pas uniquement suivant des critères géométriques mais aussi au regard de l'objectif de ces approches, c'est-à-dire la dose cumulée. Pour pouvoir effectivement évaluer ces méthodes de cumul suivant des critères dosimétriques locaux, nous avons utilisé un fantôme numérique, généré grâce à un modèle biomécanique des organes considérés. Si les trois méthodes fournissent des résultats plus proches de la dose cumulée de référence que la dose initialement planifiée, la méthode utilisant les délimitations est la méthode la plus précise. Nécessitant la délimitation de l'ensemble des images de suivi, son utilisation en routine clinique paraît cependant difficile. L'approche utilisant une interaction plus limitée par la sélection de quelques points homologues paraît être un meilleur compromis entre précision des résultats et niveau d'interactions. Ses perspectives concernent, sous condition de son évaluation au sein d'un processus clinique, une intégration dans une stratégie de radiothérapie adaptative. Par ailleurs, les méthodes proposées s'appliquent naturellement à d'autres localisations tumorales. Après avoir été adaptées, leur utilisation est actuellement envisagée dans le contexte de l'ORL et du col utérin.

Enfin, si une approche de cumul de dose permet de suivre la dose reçue localement en cours de traitement, il est important de pouvoir déterminer précisément la relation dose-effet, que ce soit pour éviter la récurrence du cancer ou des événements de toxicité. Pour ce faire, lors d'un séjour au NKI, une étude multi-patients a été menée afin de déterminer les régions les plus corrélées avec les événements de récurrence du cancer. Grâce à une approche de recalage multi-patients reposant sur l'algorithme des démons, l'ensemble des anatomies des patients a été propagée sur une géométrie de référence de façon à mener une analyse statistique locale. À partir d'une population stratifiée suivant l'agressivité du cancer, nous avons identifié les régions dont la dose est signifi-

cativement liée aux événements de récurrence. Il s'agit d'une étude exploratoire visant à mieux exploiter l'information portée par l'intégralité de la distribution de dose et qui vise à terme une aide à la décision dans un cadre d'IGRT adaptative.

Annexe A

L'Iterative Closest Point (ICP)

Méthode

L'algorithme Iterative Closest Point (ICP) a été proposé par Besl et McKay [Besl et McKay, 1992] en 1992. Il permet le recalage d'une forme de "données" P sur une forme "modèle" X . X et P peuvent chacune être décrite au départ indifféramment par :

- un ensemble de points ;
- un ensemble de segments ;
- un ensemble de courbes paramétriques ;
- un ensemble de courbes implicites ;
- un ensemble de triangles ;
- un ensemble de surfaces paramétriques ;
- un ensemble de surfaces implicites ;

du moment que P puisse être représentée par des points, et qu'une distance minimale puisse être calculée entre chaque point de P et la forme X .

Préliminaires mathématiques et notations Dans notre application, les deux surfaces à recaler sont décrites par des triangles. L'ensemble de points composant P est donc connu. Soit t un triangle de X défini par les trois points $\vec{r}_1 = (x_1, y_1, z_1)$, $\vec{r}_2 = (x_2, y_2, z_2)$ et $\vec{r}_3 = (x_3, y_3, z_3)$. La distance entre le point \vec{p} appartenant à P et t est :

$$d(\vec{p}, t) = \min_{u+v+w=1} \|u\vec{r}_1 + v\vec{r}_2 + w\vec{r}_3 - \vec{p}\| \quad (\text{A.1})$$

où $u \in [0, 1]$, $v \in [0, 1]$ et $w \in [0, 1]$. Si X est composée de N_t triangles notés t_i , la distance entre le point \vec{p} et X est donnée par :

$$d(\vec{p}, X) = \min_{i \in \{1, \dots, N_t\}} d(\vec{p}, t_i) \quad (\text{A.2})$$

Chaque point \vec{p}_i se retrouve apparié à un point $\vec{y}_i \in X$. On note Y l'ensemble des \vec{y}_i et \mathcal{C} l'opérateur qui va générer cet ensemble :

$$Y = \mathcal{C}(P, X) \quad (\text{A.3})$$

Une fois cet appariement effectué, on doit être capable de calculer la mesure de similarité suivante, étant données la rotation R et la translation t :

$$\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} \|\vec{y}_i - R\vec{p}_i - t\|^2 \quad (\text{A.4})$$

avec N_p le nombre de points appartenant à P (et donc également le nombre d'éléments de Y).

Pour cela, la solution de Horn [Horn, 1987] basée sur les quaternions est adoptée. Un quaternion peut être vu comme un quadruplet de nombres réels, le premier élément étant un "scalaire", et les trois éléments restants formant un "vecteur", ou un "imaginaire pur". L'axe de rotation de R est défini par les composantes du vecteur et l'angle de rotation par la composante scalaire.

Le quaternion unité est un vecteur à quatre composantes $\vec{q}_R = [q_0 \ q_1 \ q_2 \ q_3]^t$ où $q_0 \leq 0$ et $q_0^2 + q_1^2 + q_2^2 + q_3^2 = 1$. Soit $\vec{q}_T = [q_4 \ q_5 \ q_6]^t$ le vecteur de translation. Le vecteur de recalage correspond alors à $\vec{q} = [\vec{q}_R | \vec{q}_T]^t$. On réécrit la mesure A.4 :

$$\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} \|\vec{y}_i - R(\vec{q}_R)\vec{p}_i - \vec{q}_T\|^2 \quad (\text{A.5})$$

Les centres de gravité des ensembles P et Y sont respectivement :

$$\vec{\mu}_p = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} \vec{p}_i \quad \text{et} \quad \vec{\mu}_y = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} \vec{y}_i \quad (\text{A.6})$$

et leur matrice de cross-covariance est donnée par :

$$\Sigma_{py} = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} [(\vec{p}_i - \vec{\mu}_p)(\vec{y}_i - \vec{\mu}_y)^t] = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} [\vec{p}_i \vec{y}_i^t] - \vec{\mu}_p \vec{\mu}_y^t \quad (\text{A.7})$$

La matrice anti-symétrique $A_{ij} = (\Sigma_{py} - \Sigma_{py}^t)_{ij}$ est utilisée pour former le vecteur $\Delta = [A_{23} A_{31} A_{12}]^t$ qui est à son tour utilisé pour former la matrice symétrique 4×4 :

$$Q(\Sigma_{py}) = \begin{bmatrix} \text{tr}(\Sigma_{py}) & & & \\ \Delta & \Delta^t & & \\ & \Sigma_{py} - \Sigma_{py}^t & -\text{tr}(\Sigma_{py})I_3 & \\ & & & \end{bmatrix} \quad (\text{A.8})$$

où I_3 est la matrice identité 3×3 . Le vecteur propre \vec{q}_R correspondant à la valeur propre maximum de la matrice $Q(\Sigma_{py})$ est choisi comme rotation optimale. Le vecteur de translation optimal est quant à lui donné par :

$$\vec{q}_T = \vec{\mu}_y - R(\vec{q}_R)\vec{\mu}_p \quad (\text{A.9})$$

Le calcul du quaternion \vec{q} par les moindres carrés est noté :

$$(\vec{q}, d_m s) = Q(P, Y) \quad (\text{A.10})$$

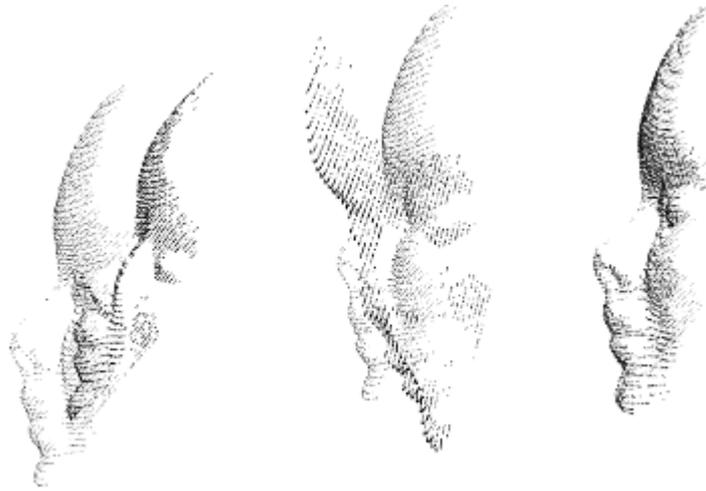


Figure A.1 – Iterative Closest Point Registration. Extrait de [Lavallée *et al.*, 1996]

où d_{ms} est l'erreur de similarité aux moindres carrés. Enfin, La notation $\vec{q}(P)$ désigne l'ensemble des points obtenus après recalage transformation de P .

Déroulement de l'algorithme L'ensemble P des points de la surface à recaler et une description de la surface "modèle" X sont donnés.

1. Initialisation de l'itération à $P_0 = P$, $\vec{q}_0 = [1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0]^t$ et $k = 0$;
2. Calcul des points appartenant à la surface X pour former l'ensemble $Y_k = \mathcal{C}(P_k, X)$;
3. Calcul du recalage faisant correspondre P à Y : $(\vec{q}_k, d_k) = Q(P_0, Y_k)$;
4. Application à P de la transformation calculée : $P_{k+1} = \vec{q}_k(P_0)$;
5. Les étapes 2 à 4 sont répétées jusqu'à ce que d_{ms} soit inférieure à une certaine tolérance τ , ou que, dans un cas idéal, d_{ms} n'évolue plus;

Note : Besl [Besl et McKay, 1992] démontre la convergence de l'algorithme.

Références

- [Besl et McKay, 1992] BESL, P. J. et MCKAY, N. D. (1992). Method for registration of 3-d shapes. *In Robotics-DL tentative*, pages 586–606. International Society for Optics and Photonics.
- [Horn, 1987] HORN, B. K. (1987). Closed-form solution of absolute orientation using unit quaternions. *JOSA A*, 4(4):629–642.

[Lavallée *et al.*, 1996] LAVALLÉE, S., SZELISKI, R., BRUNIE, L. *et al.* (1996). Anatomy-based registration of three-dimensional medical images, range images, x-ray projections, and three-dimensional models using octree-splines. *Computer-Integrated Surgery : technology and clinical applications*, pages 115–143.

Annexe B

Instructions de placement des points de contraintes anatomiques

Pour chaque nouvelle image **CBCT** recalée rigidement sur l'image **TDM** de planification (pour initialiser le recalage déformable), superposer sur l'image **CBCT** les contours du rectum et de la vessie de la planification (figure B.1).

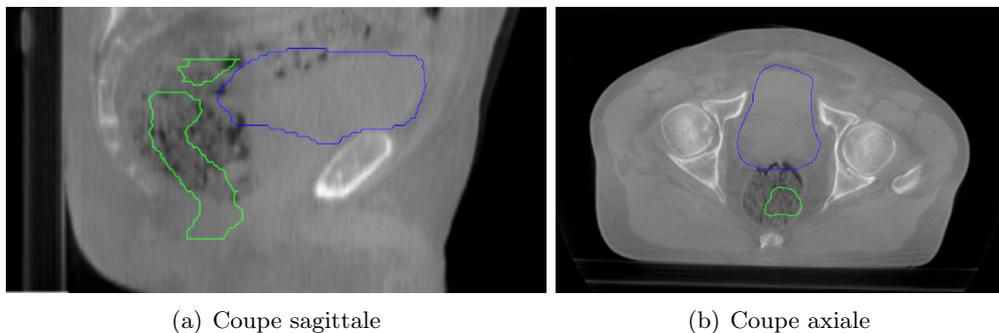


Figure B.1 – Superposition des délimitations de la planification sur l'image **CBCT**. En vert : rectum. En bleu : vessie.

B.1 Points de correspondances sur la vessie

Se placer sur la coupe sagittale médiane grâce à la coupe axiale (figure B.2).

Sur cette coupe, placer 4 correspondances point-à-point sur la vessie. Dans l'exemple illustré figure B.3, les quatre correspondances spécifiées sont :

- À la base de la vessie (points P_1 et P_2 quasiment superposés).
- En haut en avant (points P_3 et P_4).
- Partie postérieure (points P_5 et P_6).
- Partie supérieure (points P_7 et P_8).

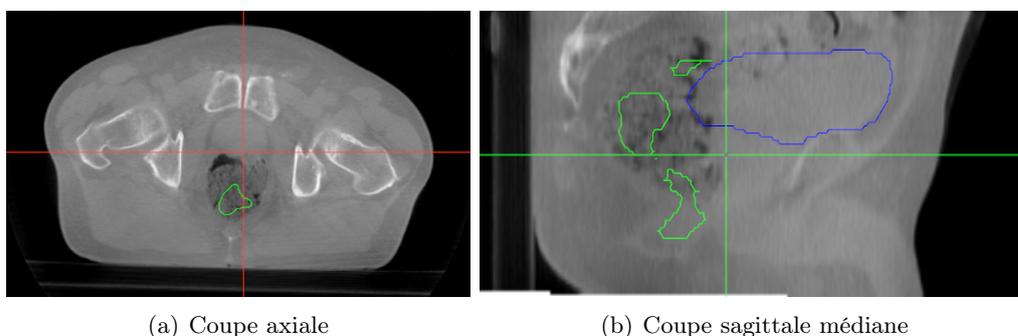


Figure B.2 – Sélection de la coupe sagittale médiane.

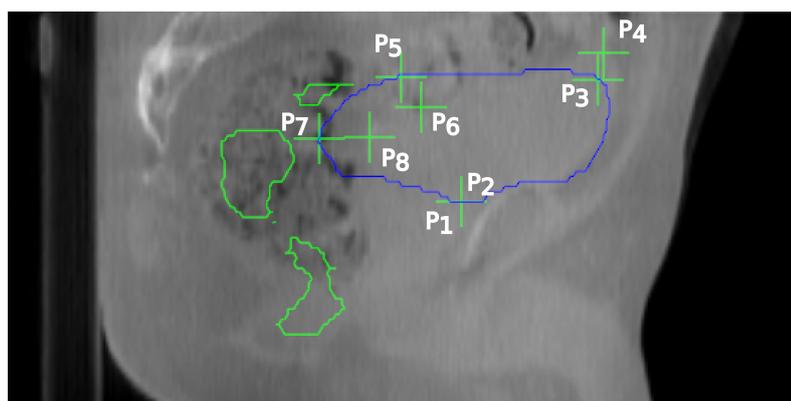


Figure B.3 – 4 correspondances point-à-point sur la vessie.

Se placer à mi-hauteur de la délimitation de la vessie (figure B.4 (a)). Sur la coupe axiale correspondante placer un point à droite de la vessie (point P_9 sur la figure B.4 (b)). Revenir sur la coupe sagittale médiane, se placer à mi-hauteur de la vessie visible sur le CBCT et placer le point correspondant au point P_9 sur la coupe axiale (point P_{10} sur la figure B.5).

Répéter la même opération pour le côté gauche de la vessie (points P_{11} et P_{12}).

B.2 Points de correspondances sur le rectum

Sur une coupe sagittale présentant une bonne vue de profil du rectum, se placer approximativement au niveau de l'apex de la prostate (figure B.6 (a)). Sur la coupe axiale correspondante placer les quatre points P_{13} , P_{15} , P_{17} et P_{19} sur le contour du rectum comme illustré figure B.6 (b).

Les points correspondants aux points latéraux P_{16} et P_{20} , correspondant respectivement aux points P_{15} et P_{19} , peuvent être placés sur la même coupe axiale. Pour trouver

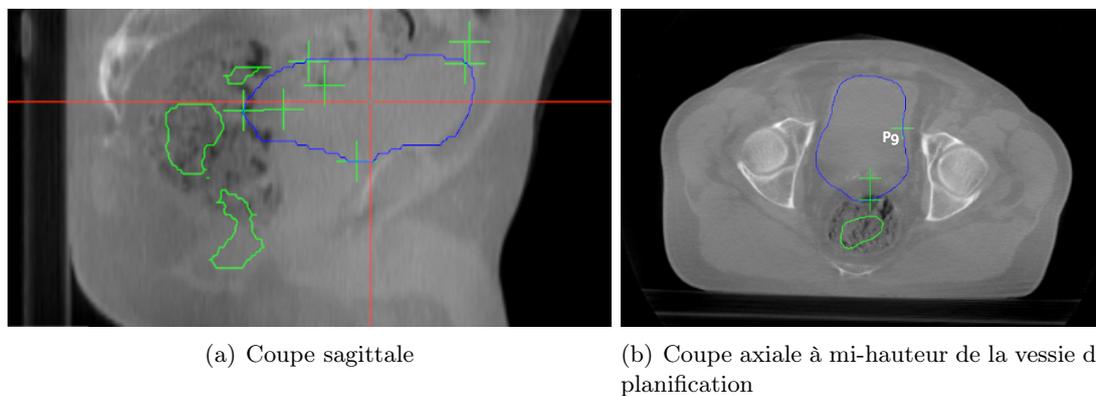


Figure B.4 – Sélection des points latéraux

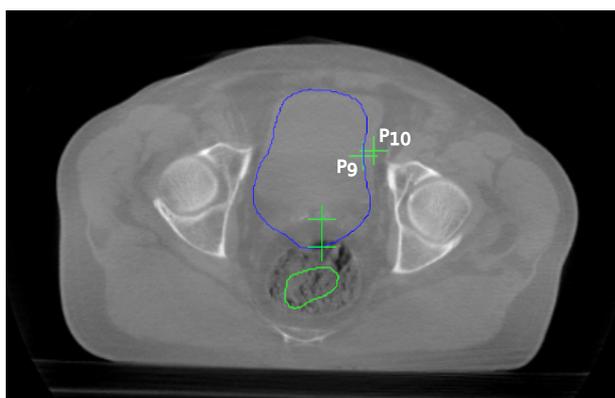


Figure B.5 – Correspondance point-à-point sur le côté de la vessie.

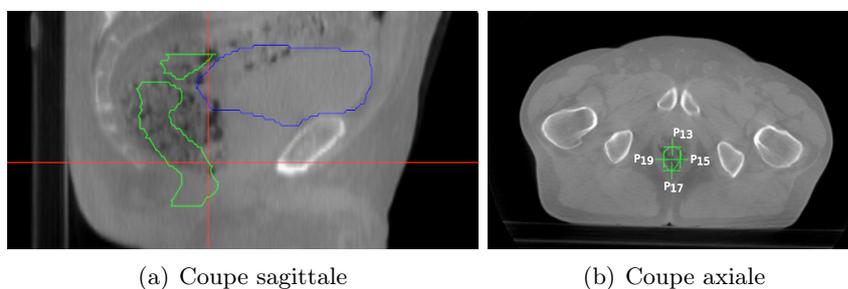
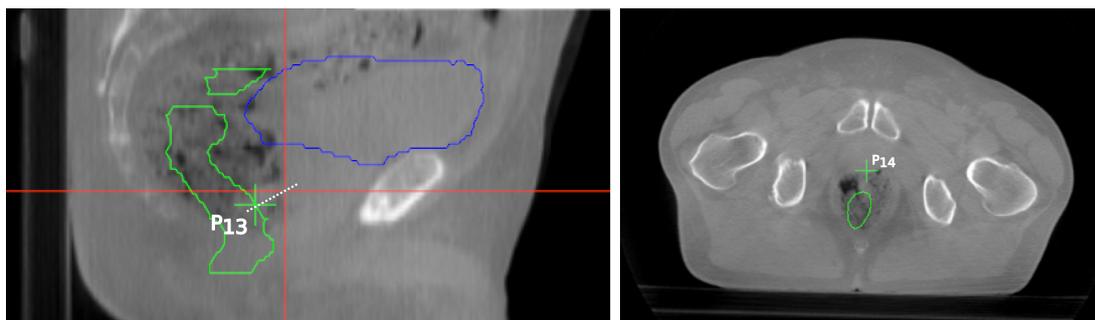


Figure B.6 – Sélection des points sur le rectum de la planification au niveau de l'apex de la prostate

les correspondances au point antérieur P_{13} , imaginer la normale à la surface en ce point (figure B.7 (a)). Se positionner sur la coupe axiale à l'intersection de cette droite avec

le contour du rectum sur le CBCT. Sur la coupe axiale correspondante, sélectionner le point antérieur sur la surface du rectum pour déterminer P_{14} (figure B.7 (b)). Procéder de même pour trouver la correspondance P_{18} du point P_{17} .



(a) Coupe sagittale. En pointillés : estimation de la normale à la surface.

(b) Coupe axiale

Figure B.7 – Sélection du point P_{16}

Revenir sur la coupe sagittale faisant présentant une bonne vue de profil du rectum. Procéder de la même manière que précédemment pour spécifier quatre points de correspondance au niveau de la base de la prostate (figure B.8).

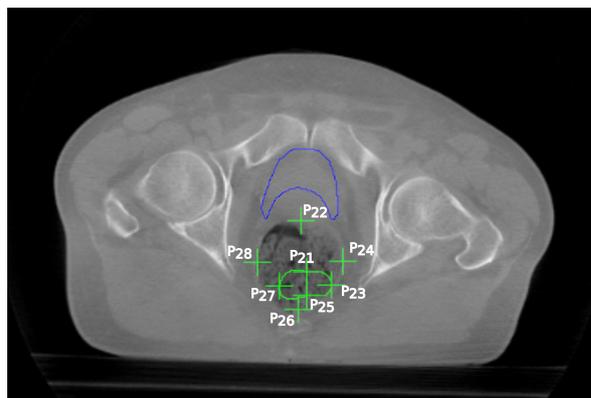


Figure B.8 – Sélection de 4 correspondances point-à-point à hauteur de la base de la prostate.

Liste des publications

Articles de journaux

- [Cazoulat *et al.*,] CAZOULAT, G., SIMON, A., DUMENIL, A., GNÉP, K., DE CREVOISIER, R., ACOSTA, R. et HAIGRON, P. Surface-Constrained nonrigid registration for dose monitoring in prostate cancer radiotherapy. *IEEE Transactions on Medical Imaging (In Press)*.
- [Benchalal *et al.*, 2012] BENCHALAL, M., CAZOULAT, G., BELLEC, J., LESEUR, J., CHAJON, E., HAIGRON, P., LÉNA, H., de CREVOISIER, R. et SIMON, A. (2012). Planification selon la position moyenne du cycle respiratoire : modèle de planification optimale pour une distribution de dose dans les tumeurs pulmonaires. *Cancer/Radiothérapie*, 16(2):91–99.
- [Cazoulat *et al.*, 2009] CAZOULAT, G., de CREVOISIER, R., SIMON, A., LOUVEL, G., MANENS, J.-P., LAFOND, C. et HAIGRON, P. (2009). Bénéfice volumétrique de la radiothérapie guidée par l'image dans les cancers prostatiques : marges et cartographies de probabilité de présence. *Cancer/Radiothérapie*, 13(5):365–374.
- [Cazoulat *et al.*, 2011] CAZOULAT, G., LESAUNIER, M., SIMON, A., HAIGRON, P., ACOSTA, O., LOUVEL, G., LAFOND, C., CHAJON, E., LESEUR, J. et de CREVOISIER, R. (2011). De la radiothérapie guidée par l'image à la radiothérapie guidée par la dose. *Cancer/Radiothérapie*, 15(8):691–698.
- [De Crevoisier *et al.*, 2010] DE CREVOISIER, R., LOUVEL, G., CAZOULAT, G., LAFOND, C. (2010). Radiothérapie guidée par l'image. *Réflexions en Médecine Oncologique*, 36(7):6–9.
- [De Crevoisier *et al.*, 2009] DE CREVOISIER, R., LOUVEL, G., CAZOULAT, G., LESEUR, J., LAFOND, C., LAHBABI, K., CHIRA, C. et LAGRANGE, J. (2009). Radiothérapie guidée par l'image : pourquoi, comment et résultats. *Bulletin du Cancer*, 96(1):123–132.
- [Jouyaux *et al.*, 2010] JOUYAUX, F., CREVOISIER, R. D., MANENS, J.-P., BELLEC, J., CAZOULAT, G., HAIGRON, P., CHIRA, C., PRISÉ, E. L. et LAFOND, C. (2010). Haute dose dans la prostate par radiothérapie guidée par l'image : apport de l'arcthérapie avec modulation d'intensité du faisceau. *Cancer/Radiothérapie*, 14(8):679–689.
- [Jouyaux *et al.*, 2009] JOUYAUX, F., LAFOND, C., BELLEC, J., CAZOULAT, G., LOUVEL, G., PRISÉ, E. L., de CREVOISIER, R. et MANENS, J.-P. (2009). Irradiation

de la prostate avec modulation d'intensité : du step and shoot au VMAT. *Cancer/Radiothérapie*, 13(6-7):670-671.

Articles de conférence avec comité de lecture

- [Acosta *et al.*, 2010] ACOSTA, O., DOWLING, J., CAZOULAT, G., SIMON, A., SALVADO, O., DE CREVOISIER, R. et HAIGRON, P. (2010). Atlas based segmentation and mapping of organs at risk from planning ct for the development of voxel-wise predictive models of toxicity in prostate radiotherapy. *In Prostate Cancer Imaging. Computer-Aided Diagnosis, Prognosis, and Intervention*, pages 42-51. Springer.
- [Acosta *et al.*, 2011] ACOSTA, O., SIMON, A., MONGE, F., COMMANDEUR, F., BASSIROU, C., CAZOULAT, G., de CREVOISIER, R. et HAIGRON, P. (2011). Evaluation of multi-atlas-based segmentation of ct scans in prostate cancer radiotherapy. *In Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2011 IEEE International Symposium on*, pages 1966-1969. IEEE.
- [Cazoulat *et al.*, 2011] CAZOULAT, G., SIMON, A., ACOSTA, O., OSPINA, J. D., GNEP, K., VIARD, R., de CREVOISIER, R. et HAIGRON, P. (2011). Dose monitoring in prostate cancer radiotherapy using CBCT to CT constrained elastic image registration. *In Prostate Cancer Imaging. Image Analysis and Image-Guided Interventions*, pages 70-79. Springer.
- [Ospina *et al.*, 2011] OSPINA, J. D., ACOSTA, O., DRÉAN, G., CAZOULAT, G., SIMON, A., CORREA, J. C., HAIGRON, P. et DE CREVOISIER, R. (2011). Spatial nonparametric mixed-effects model with spatial-varying coefficients for analysis of populations. *In Machine Learning in Medical Imaging*, pages 142-150. Springer.
- [Rubeaux *et al.*, 2012] RUBEAUX, M., CAZOULAT, G., DUMENIL, A., LAFOND, C., ACOSTA, O., de CREVOISIER, R., SIMON, A. et HAIGRON, P. (2012). Numerical phantom generation to evaluate non-rigid ct/cbct registration algorithms for prostate cancer radiotherapy. *In workshop Miccai on Image-Guidance and Multimodal Dose Planning in Radiation Therapy*.

Résumés de conférences avec comité de lecture

- [Acosta *et al.*, 2011] ACOSTA, O., SIMON, A., MONGE, F., COMMANDEUR, F., BASSIROU, C., CAZOULAT, G., de CREVOISIER, R. et HAIGRON, P. (2011). Evaluation of multi-atlas-based segmentation of ct scans in prostate cancer radiotherapy. *In Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2011 IEEE International Symposium on*, pages 1966-1969. IEEE.
- [Cazoulat *et al.*, 2011] CAZOULAT, G., WITTE, M. et van HERK, M. (2011). 176 oral dose mapping based on deformable registration to relate dose outside the prostate with failure. *Radiotherapy and Oncology*, 99, Supplement 1(0):S68-S69.
- [Cazoulat *et al.*, 2009] CAZOULAT, G., A.SIMON, LOUVEL, G., de CREVOISIER, R., LAFOND, C., MANENS, J.-P., KULIK, C. et HAIGRON, P. (2009). Recalage rigide pour

la quantification du bénéfice géométrique du repositionnement du patient en cas de radiothérapie pour cancer de la prostate. (0):38–40. Journées RITS, de Recherche en Imagerie et Technologies de la Santé.

- [Cazoulat *et al.*, 2008] CAZOULAT, G., CREVOISIER, R. D., SIMON, A., MANENS, J.-P., LUCIA, A.-S., KULIK, C. et HAIGRON, P. (2008). Quantification du bénéfice du recalage prostatique en cas de radiothérapie guidée par l'image. *Cancer/Radiothérapie*, 12(6–7):705. 19e Congrès national de la Société Française de Radiothérapie Oncologique.
- [Cazoulat *et al.*, 2010] CAZOULAT, G., SIMON, A., ACOSTA, O., LOUVEL, G., LAFOND, C., JOUYAUX, F., MANENS, J., HAIGRON, P. et de CREVOISIER, R. (2010). Deformable registration for margins optimization in prostate image-guided radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 78(3, Supplement):S668. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 52nd Annual Meeting.
- [Cazoulat *et al.*, 2012a] CAZOULAT, G., SIMON, A., DUMÉNIL, A., ACOSTA, O., MAITRE, A. L., OSPINA, J., DRÉAN, G., VIARD, R., HAIGRON, P. et de CREVOISIER, R. (2012a). How accurate is deformable image registration to calculate cumulative dose from fraction to fraction in prostate igrt? *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 84(3, Supplement):S29. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 54th Annual Meeting.
- [Cazoulat *et al.*, 2012b] CAZOULAT, G., SIMON, A., DUMÉNIL, A., ACOSTA, O., MAITRE, A. L., OSPINA, J.-D., DRÉAN, G., VIARD, R., HAIGRON, P. et de CREVOISIER, R. (2012b). Comment valider le recalage déformable pour le cumul de dose en radiothérapie guidée par l'image pour cancer de la prostate? *Cancer/Radiothérapie*, 16(5–6):532. 23e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).
- [Crouzet *et al.*, 2010] CROUZET, L., CAZOULAT, G., LOUVEL, G., LAFOND, C., SIMON, A., ACOSTA, O., LESAUNIER, M., HAIGRON, P., MANENS, J.-P. et de CREVOISIER, R. (2010). De la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) à la radiothérapie guidée par la dose (DGRT). *Cancer/Radiothérapie*, 14(6–7):576–577. 21e Congrès national de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).
- [Drean *et al.*, 2013] DREAN, G., ACOSTA, O., ARANGO, J., CAZOULAT, G., ZHU, J. et de CREVOISIER, R. (2013). How to identify patient specific rectal sub-region likely responsible of rectal bleeding in prostatic imrt? *In ESTRO 2013*.
- [Dréan *et al.*, 2012] DRÉAN, G., ACOSTA, O., ARANGO, J.-D. O., SIMON, A., CAZOULAT, G., HAIGRON, P., GNEP, K., ZHU, J., HENRY, O. et de CREVOISIER, R. (2012). Analyse par voxel de la dose pour la prédiction de la toxicité rectale en cas de radiothérapie prostatique. *Cancer/Radiothérapie*, 16(5–6):533–534. 23e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).
- [Drean *et al.*, 2012] DREAN, G., ACOSTA, O., ARANGO, J. O., SIMON, A., CAZOULAT, G., HAIGRON, P., GNEP, K., ZHU, J., HENRY, O. et de CREVOISIER,

- R. (2012). Voxel-based analysis of dose for toxicity prediction in prostate cancer radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 84(3, Supplement):S386–S387. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 54th Annual Meeting.
- [Drean *et al.*, 2011a] DREAN, G., ACOSTA, O., BELANGER, J., SIMON, A., CAZOULAT, G., OSPINA, J., ZHU, J., HAIGRON, P. et CREVOISIER, R. D. (2011a). 2034 poster evaluation of two registration strategies for inter-patient dose mapping in prostate radiotherapy. *European Journal of Cancer*, 47, Supplement 1(0):S198. Abstract Book 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress.
- [Drean *et al.*, 2011b] DREAN, G., ACOSTA, O., BELLANGER, J.-J., , SIMON, A., CAZOULAT, G. et HAIGRON, P. (2011b). Comparaison de scores géométrique et dosimétrique pour la mise en correspondance inter-patients en radiothérapie de la prostate. *In GRETSI 2011*.
- [Dréan *et al.*, 2011] DRÉAN, G., ACOSTA, O., BELLANGER, J.-J., SIMON, A., CAZOULAT, G., HAIGRON, P. et de CREVOISIER, R. (2011). Mapping for dose mapping validation in prostatic igrt. *Physica Medica*, 27, Supplement 1(0):S14. 50èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Nantes Cité des Congrès, 8-10 Juin 2011.
- [Drean *et al.*, 2011] DREAN, G., MONGE, F., SIMON, A., CAZOULAT, G., de CREVOISIER, R., HAIGRON, P. et ACOSTA, O. (2011). Evaluation de méthodes de recalage dense basé sur l'intensité de ct-scans dans le cadre du traitement du cancer de la prostate par radiothérapie guidée par l'image. *In RITS 2011*.
- [Lafond *et al.*, 2010a] LAFOND, C., JOUYAUX, F., BELLEC, J., TOUBLANC, S., CAZOULAT, G., LOUVEL, G., PRISÉ, E. L., CREVOISIER, R. D., CHAJON, E. et MANENS, J. (2010a). VMAT in prostate and head and neck and cancer : No major effect of multileaf collimator (mlc) leaf width on dose distribution. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 78(3, Supplement):S845–S846. Proceedings of the American Society for Radiation Oncology 52nd Annual Meeting.
- [Lafond *et al.*, 2010b] LAFOND, C., JOUYAUX, F., BELLEC, J., TOUBLANC, S., CAZOULAT, G., LOUVEL, G., PRISÉ, e. L., de CREVOISIER, R., CHAJON, E. et MANENS, J.-P. (2010b). Quel collimateur multilame pour l'irradiation des cancers de la prostate et ORL avec la technique VMAT? *Cancer/Radiothérapie*, 14(6-7):612. 21e Congrès national de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).
- [Louvel *et al.*, 2012a] LOUVEL, G., CAZOULAT, G., CHAJON, E., MAITRE, A. L., SIMON, A., HENRY, O., BENSADOUN, R. et de CREVOISIER, R. (2012a). Radiothérapie guidée par l'image et adaptative. *Cancer/Radiothérapie*, 16(5-6):423–429. 23e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).
- [Louvel *et al.*, 2009] LOUVEL, G., CAZOULAT, G., LAFOND, C., SIMON, A., MANENS, J.-P., JOUYAUX, F., HAIGRON, P., WILLIAUME, D., PRISÉ, E. L. et de CREVOISIER, R. (2009). Modification des glandes parotides en cas d'irradiation conformationnelle orl. *Cancer/Radiothérapie*, 13(6-7):675.

- [Louvel *et al.*, 2010] LOUVEL, G., CAZOULAT, G., LI, B.-S., LAFOND, C., SIMON, A., PRISÉ, e. L., BOISSELIER, P., WILLIAUME, D., HAIGRON, P. et de CREVOISIER, R. (2010). Définition d'un volume cible prévisionnel d'organe à risque (planning organ at risk volume, PRV) en cas de radiothérapie de la sphère ORL. *Cancer/Radiothérapie*, 14(6–7):612–613. 21e Congrès national de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).
- [Louvel *et al.*, 2012b] LOUVEL, G., SIMON, A., CHAJON, E., CAZOULAT, G., LAFOND, C., HENRY, O., HAIGRON, P., BENSADOUN, R., LESEUR, J. et de CREVOISIER, R. (2012b). Radiothérapie adaptative en orl pour diminuer la xérostomie. *Cancer/Radiothérapie*, 16(5–6):517. 23e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).
- [Rios *et al.*, 2013a] RIOS, R., LE MAITRE, A., CAZOULAT, G., ACOSTA, O., ESPINOSA, J. et de CREVOISIER, R. (2013a). Prediction of cumulative bladder dvh in prostate cancer igrt with a partial least squares (pls) mode. *In ESTRO 2013*.
- [Rios *et al.*, 2013b] RIOS, R., OSPINA, J., LE MAITRE, A., CAZOULAT, G., MATHIEU, R., ACOSTA, O. et de CREVOISIER, R. (2013b). Modifying the planned dose volume histogram to estimate the normal tissue complication probability. *In RITS 2013*.
- [Zhu *et al.*, 2011] ZHU, J., SIMON, A., DREAN, G., CAZOULAT, G., C, L., GNBP, K., SHU, H., LUO, L., LE PRISE, E., HAIGRON, P. et de CREVOISIER, R. (2011). Optimization and comparison of normal tissue complication probability models in radiotherapy. *In RITS 2011*.

Brevet

Demande de brevet français n° 12/59054 déposée le 26 septembre 2012 et intitulée : "Procédé d'évaluation d'une méthode de détermination de la dose cumulée reçue au cours d'un traitement de radiothérapie"

Articles soumis

- [Castelli *et al.*,] CASTELLI, J., SIMON, A., LOUVEL, G., HENRY, O., CHAJON, E., NASSEF, M., HAIGRON, P., CAZOULAT, G., OSPINA, J. et DE CREVOISIER, R. Does adaptive radiotherapy in head and neck cancer decrease xerostomia? *Radiotherapy and Oncology*.

Résumé

Ce travail de thèse porte sur la quantification et la prise en compte des variations anatomiques en cours de radiothérapie guidée par l'image pour le cancer de la prostate. Nous proposons tout d'abord une approche basée population pour quantifier et analyser les incertitudes géométriques, notamment à travers des matrices de probabilité de présence de la cible en cours de traitement. Nous proposons ensuite une méthode d'optimisation des marges suivant des critères de couverture géométrique de la cible tumorale. Cette méthode permet d'obtenir des marges objectives associées aux différents types d'incertitudes géométriques et aux différentes modalités de repositionnement du patient. Dans un second temps, nous proposons une méthode d'estimation de la dose cumulée reçue localement par les tissus pendant un traitement de radiothérapie de la prostate. Cette méthode repose notamment sur une étape de recalage d'images de façon à estimer les déformations des organes entre les séances de traitement et la planification. Différentes méthodes de recalage sont proposées, suivant les informations disponibles (délinéations ou points homologues) pour contraindre la déformation estimée. De façon à évaluer les méthodes proposées au regard de l'objectif de cumul de dose, nous proposons ensuite la génération et l'utilisation d'un fantôme numérique reposant sur un modèle biomécanique des organes considérés. Les résultats de l'approche sont présentés sur ce fantôme numérique et sur données réelles. Nous montrons ainsi que l'apport de contraintes géométriques permet d'améliorer significativement la précision du cumul et que la méthode reposant sur la sélection de contraintes ponctuelles présente un bon compromis entre niveau d'interaction et précision du résultat. Enfin, nous abordons la question de l'analyse de données de populations de patients dans le but de mieux comprendre les relations entre dose délivrée localement et effets cliniques. Grâce au recalage déformable d'une population de patients sur une référence anatomique, les régions dont la dose est significativement liée aux événements de récurrence sont identifiées. Il s'agit d'une étude exploratoire visant à terme à mieux exploiter l'information portée par l'intégralité de la distribution de dose, et ce en fonction du profil du cancer.