



Comparaison de trois méthodes de traitement adaptatives en IMRT: le cas du cancer de la prostate

Mémoire

Audrey Cantin

Maîtrise en physique — physique médicale
Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

© Audrey Cantin, 2014

Résumé

Les mouvements de la prostate relativement aux ganglions pelviens durant un traitement de radiothérapie peut affecter la qualité du traitement et limiter la protection des organes à risque.

Ce projet explore trois traitements adaptatifs qui combinent à la fois l'information acquise avec un recalage osseux et un recalage fait sur les marqueurs radio-opaques implantés dans la prostate. L'efficacité de ces traitements selon les mouvements interfractionnaires prostatiques a été évaluée.

Cinq patients constituent la base de données de cette étude rétrospective. Chacun possède une tomodesitométrie initiale (CT) en plus de tomodesitométries à faisceau conique (CBCT) acquises lors des jours de traitement. Pour permettre le calcul de dose, un recalage non-rigide du CT a été réalisé sur chacun des CBCT. Les résultats montrent qu'une méthode adaptative peut être choisie pour augmenter le ratio thérapeutique. Ces méthodes semblent être de bons choix pour une stratégie de traitement adaptatif simple et efficace.

Table des matières

Résumé	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	ix
Remerciements	xiii
1 Introduction	1
1.1 Le cancer de la prostate	1
1.1.1 Anatomie	1
1.1.2 Détection, classification et orientation de traitement du cancer de la prostate	2
1.1.3 Acquisition de l'anatomie du patient	6
1.1.4 Qualité d'images - CT et CBCT	8
1.1.5 Les organes à traiter et à protéger	11
1.2 La radiothérapie externe	16
1.2.1 La chaîne de traitement	18
1.2.2 La gestion des mouvements internes en radiothérapie externe	21
1.2.3 Les erreurs systématiques et aléatoires	25
1.3 Vers une méthode adaptative	27
1.3.1 Traitement IMRT standard	28
1.3.2 Traitement IMRT optimal	29
1.3.3 Traitement IMRT adaptatif	29
1.4 Description du projet	32
1.4.1 Caractérisation du déplacement de la prostate	33
1.4.2 Étude de déformation d'images	33
1.4.3 Étude dosimétrique	34
2 Méthodes et matériel	35
2.1 Base de données et matériel	35
2.2 Méthodologie	35
2.2.1 Caractérisation du déplacement de la prostate	35
2.2.2 Présentation de Pinnacle ³	36

2.2.3	Présentation d'elastix	40
2.2.4	Comparaison des résultats	45
3	Caractérisation du déplacement de la prostate	51
3.1	Méthodologie	51
3.1.1	Caractérisation du mouvement de la prostate	51
3.1.2	Calcul des marges	51
3.2	Résultats	53
3.2.1	Caractérisation du déplacement de la prostate	53
3.2.2	Calcul des marges	54
3.2.3	Investigation des erreurs systématiques	59
4	Étude de déformation d'images	65
4.1	Méthodologie	65
4.1.1	Routine de déformation des images	66
4.1.2	Déformation des contours	67
4.2	Résultats	71
4.2.1	Déformation des images	71
4.2.2	Déformation des contours	74
4.3	Portée des résultats et limites de l'étude	76
5	Étude dosimétrique	81
5.1	Méthodologie	81
5.1.1	Les cinq méthodes de traitement	81
5.1.2	Automatisation de la fabrication des plans	86
5.2	Résultats	88
5.2.1	La couverture des CTV	89
5.2.2	La dose aux OARs	97
5.3	Portée des résultats	102
	Conclusion	105
	A Fichier de paramètres pour la déformation	109
	B Extrait du guide de planification IMRT	113
	Bibliographie	115

Liste des tableaux

1.1	Classification TNM	5
1.2	Exemples de traitement selon le stade de cancer	6
1.3	Effet du choix du paramètre a sur la dose équivalente uniforme généralisée	17
1.4	Incertitudes reliées à la chaîne de traitement	26
2.1	Sens et directions des trois axes géométriques.	36
2.2	Paramètres dosimétriques pour les OAR	49
3.1	Caractéristiques des cinq patients	55
3.2	Incertitudes et marges pour les 14 patients	58
4.1	Indices de Dice pour les contours recalés	76
5.1	Sommaire des méthodes comparées	88
5.2	Sommaire des statistiques du $V_{100\%}$ CTV-prostate et VS pour toutes les fractions selon les méthodes de traitement	91
5.3	Sommaire des statistiques du $V_{100\%}$ CTV-ganglions pour toutes les fractions selon les méthodes de traitement	96
5.4	Sommaire des valeurs dosimétriques moyennes pour la vessie et le rectum selon les méthodes de traitement	99

Liste des figures

1.1	Anatomie de la région pelvienne	3
1.2	Schéma d'une tomодensitométrie	8
1.3	Comparaison de la qualité d'image du CT et du CBCT	9
1.4	Schéma des différents volumes de planification	13
1.5	Courbe de NTCP et TCP	16
1.6	Comparaison entre la radiothérapie directe et inverse	19
1.7	Comparaison de la modulation des champs entre 3D-CRT et IMRT	22
1.8	Organigramme présentant le processus de la radiothérapie adaptative guidée par imagerie, dans une approche hors-ligne.	31
2.1	Différentes composantes de la déformation avec <code>elastix</code>	41
2.2	Représentation graphique de l'histogramme conjoint	43
2.3	Exemple d'histogrammes conjoints	44
2.4	Exemple d'isodoses	47
2.5	Exemple de DVH différentiels et cumulatifs	48
3.1	Distribution du déplacement de la prostate pour les 141 fractions	53
3.2	Déplacement selon les trois axes pour les cinq patients	55
3.3	Déplacement du centre de masse de la prostate à la fraction i selon la variation de volume de la vessie et du rectum	60
3.4	Déplacement du centre de masse de la prostate selon le numéro de la fraction	62
4.1	Illustration des étapes de déformation	68
4.2	Schématisation de la séquence de déformation de contours	70
4.3	Différences en coupe axiales des images CT et CBCT après un recalage rigide osseux et un recalage déformable	72
4.4	Différence entre le CT initial et le CT déformé après la transformée inverse	75
4.5	Exemple de déformation de contours	79
5.1	Illustration de la méthode Dégradé	85
5.2	$V_{100\%}$ du CTV-prostate et VS selon les méthodes de traitement pour toutes les fractions des cinq patients	91
5.3	Augmentation ou diminution du $V_{100\%}$ CTV-prostate et VS pour la méthode Dégradé comparativement à la méthode Standard	92
5.4	$V_{100\%}$ du CTV-ganglions selon les méthodes de traitement pour toutes les fractions des cinq patients	95

5.5	Exemple d'effet sur les isodoses d'un déplacement en inférieur de la prostate pour la méthode Dégradé	96
5.6	Distribution des $V_{100\%}$ des ganglions avec une marge de 8 et 5 mm.	97

À ma famille

Remerciements

En fin de rédaction du mémoire, je comprend maintenant toute l'utilité d'un mot de remerciements, car il faut croire que rien n'arrive sans effort et sans aide dans la vie. Je tiens tout d'abord à remercier Luc Gingras pour son aide précieuse tout au long du projet. Grâce à tes explications et tes connaissances qui semblent illimitées, j'ai pu en apprendre en long et en large sur le convivial Pinnacle, les accélérateurs linéaires, la radiothérapie, le travail de physicien médical, et je n'ai plus peur de Linux. Je remercie également Louis pour ton support, ton aide, tes explications concises et tes coups de pouce toujours au bon moment tout au long de ces deux années. Un grand merci à Bernard pour ta patience inégalable, ta confiance et tes idées judicieuses. Ta bonne humeur et tes conseils ont toujours su me guider au cours de ce projet. Je remercie également Luc Beaulieu de m'avoir permis d'étudier en physique médicale, ce qui m'a ouvert vers une voie de la physique qui m'était alors inconnue, et j'en suis bien reconnaissante. Ton appui m'aura permis de cheminer tout au long de cette maîtrise. Ce fût un bonheur de travailler avec vous, et je suis bien reconnaissante d'avoir pu participer à ce projet aussi foisonnant d'idées. Merci d'avoir pu transmettre votre passion pour la physique médicale, cela contribuera en grande partie j'en suis sûre à faire de moi une physicienne médicale accomplie. Votre confiance et votre support auront fait de ce projet une expérience enrichissante de laquelle je sors grandie. Je remercie également tous les autres acteurs de ce projet : Dr Foster, Julie Goudreault et Nadia Octave. Ce projet n'aurait pas pu aboutir sans votre aide et votre soutien.

Je ne pourrais passer sous silence le merveilleux stage d'été passé au CHU de Québec. Un merci tout spécial à Ghyslain et Christine, ce fût une expérience incroyable, et ce fût tellement agréable de travailler avec vous, vous êtes de très bons enseignants! Une pensée aussi à Alexandra, qui m'a fait découvrir la physique médicale, ton soutien a toujours été très apprécié, tout autant que le temps passé en ta compagnie. Merci à mes collègues de travail — Charles-Antoine, Alexandra, Sharlie, Louis-Philippe, Éric, Jonathan —, avec qui j'ai eu la chance de traverser les hauts et les bas de ces deux années

de maîtrise. Merci à Nadia et Jean-François, les piliers des Transformers du quatrième étage, pour les belles discussions du vendredi soir sur Spiderman ou les péripéties du bus 800. Ce fut d'agréables moments en votre compagnie, et mère Sagesse en gardera toujours de beaux souvenirs. Je tiens à souligner aussi les beaux moments passé avec l'équipe de physiciens, de dosimétristes et de technologues au cours des innombrables heures passées devant les stations Pinnacle !

Enfin, un merci tout spécial à Sacha. Sans ton support et ta compréhension, la réussite n'aurait pas été la même, je te l'assure !

Liste des abréviations

3D-CRT	Radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (<i>3D Conformal Radiation Therapy</i>)
AP	Antéro-postérieur
ART	Radiothérapie adaptative (<i>Adaptive Radiation Therapy</i>)
BEV	Vue du faisceau (<i>Beam's Eye View</i>)
CBCT	Tomodensitométrie à faisceau conique (<i>Cone Beam Computed Tomography</i>)
cc	Centimètre cube
CP	Points correspondants (<i>Corresponding Points</i>)
CTV	Volume-cible anatomoclinique (<i>Clinical Target Volume</i>)
CT	Tomodensitométrie (<i>Computed Tomography</i>)
$D_{y\ cc}$	Dose qui est reçue par $y\text{ cm}^3$ d'un organe
DICOM	<i>Digital Imaging and Communication in Medicine</i>
DMP	Pénalité de magnitude de déplacement (<i>Displacement Magnitude Penalty</i>)
DRE	Toucher rectal (<i>Digital Rectal Examination</i>)
DVH	Histogramme dose-volume (<i>Dose-Volume Histogram</i>)
GD	Gauche-droite
gEUD	Dose équivalente uniforme généralisée (<i>generalized Equivalent Uniform Dose</i>)
GTV	Volume-cible macroscopique (<i>Gross Tumor Volume</i>)
HU	Unité Hounsfield (<i>Hounsfield Unit</i>)

I_F	Image fixe
I_M	Image mobile
IGRT	Radiothérapie guidée par imagerie (<i>Image-Guided Radiation Therapy</i>)
IMRT	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>)
IM	Marge interne (<i>Internal Margin</i>)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITK	<i>Insight ToolKit</i>
ITV	Volume-cible interne (<i>Internal Target Volume</i>)
MI	Information mutuelle (<i>Mutual Information</i>)
MLC	Collimateur multilame (<i>Multileaf collimator</i>)
NTCP	Probabilité de complication des tissus normaux (<i>Normal Tissue Complication Probability</i>)
OAR	Organe à risque (<i>Organ At Risk</i>)
POI	Point d'intérêt (<i>Point of Interest</i>)
PSA	Antigène prostatique spécifique (<i>Prostate-Specific Antigen</i>)
PTV	Volume-cible planifié (<i>Planning Target Volume</i>)
QUANTEC	<i>Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic</i>
ROI	Région d'intérêt (<i>Region of Interest</i>)
RP	Pénalité de rigidité (<i>Rigidity Penalty</i>)
RT STRUCT	<i>Radiotherapy Structure Set</i>
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SI	Supéro-inférieur
SM	Marge de positionnement (<i>Setup Margin</i>)
TCP	Probabilité de contrôle tumoral (<i>Tumoral Control Probability</i>)
TERMA	Énergie totale perdue par unité de masse (<i>Total Energy Released by unit MAss</i>)

TPS	Système de planification de traitement (<i>Treatment Planning System</i>)
V_x	Volume d'un organe qui reçoit x cGy
VMAT	Thérapie en arc par modulation volumétrique (<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>)
VS	Vésicules séminales
VTK	<i>Visualization ToolKit</i>

Chapitre 1

Introduction

1.1 Le cancer de la prostate

Au cours de sa vie, un homme sur sept aura un diagnostic du cancer de la prostate. On estime qu'en 2013, plus de 23 600 nouveaux cas seront diagnostiqués au Canada, ce qui en fait le cancer le plus répandu chez l'homme [1]. Depuis quelques années, il y a une augmentation du nombre de cancer détecté (estimé à 100 nouveaux cas par 100 000 habitants au Canada en 2013) [2]; cet accroissement du taux d'incidence peut s'expliquer par de meilleurs moyens de détection, la sensibilisation de la population au dépistage et par une population vieillissante. En effet, dans plus des trois quart des cas détectés, les patients ont plus de 65 ans [3].

Une tumeur se définit comme une masse de cellules qui se multiplient de façon anarchique. Une excroissance provenant d'une même cellule se multipliant indéfiniment se crée. Alors que certaines tumeurs peuvent être bénignes, d'autres peuvent rapidement devenir invasives et créer des métastases qui pourront se propager dans tout le corps, mettant ainsi la survie de celui-ci en danger ; on les appelle tumeurs malignes ou cancer.

1.1.1 Anatomie

La prostate est une glande faisant partie du système reproducteur masculin. C'est la testotérone qui en régule sa croissance. La sécrétion de cette glande constitue près du tiers du volume du sperme et permet entre autres l'activation des spermatozoïdes. De plus, la contraction du muscle lisse de la prostate permet l'expulsion du liquide lors de

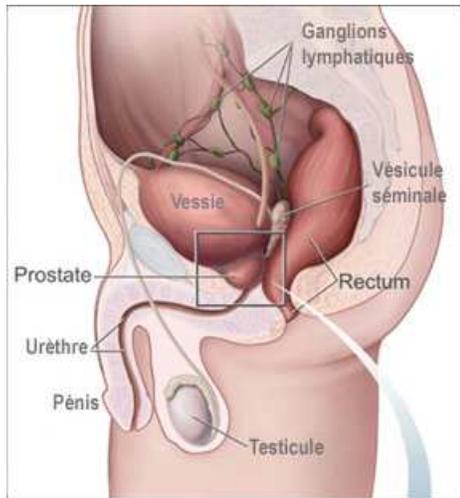
l'éjaculation [4].

De la taille du grosse noix de Grenoble, la prostate est adjacente au rectum et est située tout juste sous la vessie et entoure le haut de l'urètre (voir les figures 1.1a et 1.1b). Attachée à la prostate se trouvent les deux vésicules séminales, ressemblant chacune tant par leur forme que par leur longueur à un petit doigt (voir figure 1.1c) [4]. Les ganglions pelviens font partie du système lymphatique (voir figure 1.1d). En forme de haricot et mesurant entre 5 et 20 mm de long, ils filtrent les microorganismes et les débris de la lymphe grâce aux nombreux macrophagocytes qu'ils abritent, ce qui empêchent leur arrivée dans le système sanguin [5]. De plus, les ganglions lymphatiques ont pour deuxième fonction d'activer le système immunitaire grâce aux lymphocytes, en détectant les antigènes via le transport par les vaisseaux lymphatiques. Par le fait-même, leur rôle de relais entre la lymphe et le sang peuvent faire des ganglions lymphatiques un site de métastase et un grand vecteur de migration de cellules cancéreuses, les propageant à travers le système sanguin et pouvant conduire à la croissance de métastases dans d'autres organes [4, 5].

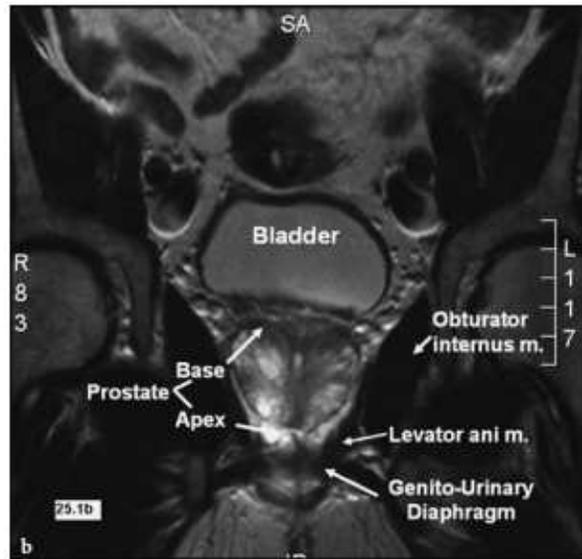
En général, les cancers se manifestent par différents symptômes et signes décelables par le médecin. Cependant, à un stade précoce de la maladie, le cancer de la prostate peut être asymptomatique, c'est-à-dire que les patients peuvent en être atteints sans en ressentir de manifestations. L'apparition de symptômes tels que des douleurs lors de la miction ou la présence de sang dans l'urine correspond en général à un stade plus avancé du cancer. C'est pourquoi on préconise la détection précoce (à la demande du patient ou lors d'un examen de routine) et le dépistage systématique (chez tous les hommes de 50 ans et plus par exemple) afin d'améliorer la qualité de vie des patients en plus d'augmenter leur chance de survie [3].

1.1.2 Détection, classification et orientation de traitement du cancer de la prostate

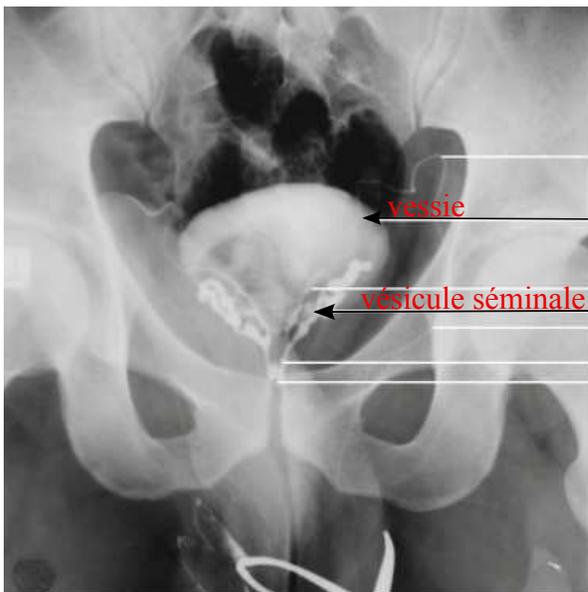
Il existe plusieurs moyens de détection du cancer de la prostate [3]. Le plus connu est sans doute le toucher rectal (DRE — *Digital Rectal Examination*). En général, le cancer se développe dans la partie postérieure de la glande, ce qui rend possible la détection d'anomalies ou de changement de consistance via le DRE. Ce moyen de détection est



(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURE 1.1 – Anatomie de la région pelvienne. (a) Schéma en coupe sagittale. Adapté de [6] ; (b) Coupe coronale d'une imagerie à résonance magnétique [7] ; (c) Vésiculogramme montrant les vésicules séminales et la vessie et (d) Lymphangiogramme montrant les ganglions pelviens [8].

peu coûteux et relativement facile à effectuer, ce qui en fait un moyen facilement applicable. Cependant, ce test seul n'est pas assez sensible pour détecter aisément un cancer. On combine le DRE avec un test de dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA — *Prostate-Specific Antigen*) pour une meilleure détection du cancer de la prostate : l'utilisation des deux méthodes combinées permet d'augmenter le taux de détection du cancer de la prostate de 78% comparativement au DRE seul [9]. Le PSA est une protéine produite par la prostate et on peut détecter sa concentration par une prise de sang. Le taux normal est de 4 ng/mL. Une augmentation du taux de PSA est un symptôme d'une perturbation de la fonction ou de la structure de la prostate (cancer, inflammation, infection, ...) [9]. Une biopsie permet de coter le cancer selon le score de Gleason [10]. Ce dernier est la somme des deux patrons de cellules (gradés de un à cinq) les plus présents dans la tumeur. C'est un indicateur du degré de différenciation cellulaire de la tumeur par rapport à la prostate sur une échelle de deux à dix ; plus le score est élevé, plus le cancer est agressif [11].

Conjointement à l'utilisation du score de Gleason et du taux de PSA, la classification TNM [12] permet de classer les tumeurs cancéreuses solides selon l'expansion de la maladie en combinant l'information sur la tumeur (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques pelviens (N) ainsi que la présence ou non de métastases (M). La table 1.1 liste les différents stades du cancer de la prostate. À chacune des lettres est associée un chiffre, qui indique la gradation de cancer. Pour la tumeur, les stades vont de 0 (pas de signe de tumeur primitive) à 4 (plus étendue). Pour les ganglions, ils vont de 0 à 2, dépendamment du nombre de ganglions atteints, de leur grosseur ainsi que de la distance de la tumeur. Les métastases sont indiquées par un 1 ; dans le cas contraire, on utilise 0. Avec le score de Gleason et le taux de PSA, cette classification permet au médecin de poser un pronostic plus éclairé et de choisir le traitement le plus approprié.

Il existe plusieurs traitements possibles au cancer de la prostate (voir tableau 1.2). Lorsque les bénéfices d'un traitement sont moins grands que les effets secondaires, le médecin opte pour une surveillance active, c'est-à-dire des tests tous les trois à six mois pour suivre l'évolution de la maladie (stades I-II). La prostatectomie consiste en l'ablation de la prostate de façon chirurgicale. Elle peut être considérée pour les stades I et II. L'hormonothérapie permet de contrôler l'expansion du cancer en bloquant les hormones qui stimule la croissance de la prostate (stade III-IV). La chimiothérapie consiste en l'injection de substances chimiothérapeutiques qui ciblent les cellules se reproduisant

TABLE 1.1 – Classification TNM. Tiré de [12].

Stade	T	N	M	Taux de PSA (ng/mL)	Score de Gleason
I	T1a – c	N0	M0	< 10	≤ 6
	T2a	N0	M0	< 10	≤ 6
	T1 – 2a	N0	M0	X	X
IIA	T1a – c	N0	M0	< 20	7
	T1a – c	N0	M0	10 ≤ PSA < 20	≤ 6
	T2a	N0	M0	10 ≤ PSA < 20	≤ 6
	T2a	N0	M0	< 20	7
	T2b	N0	M0	< 20	≤ 7
	T2b	N0	M0	X	X
IIB	T2c	N0	M0	Tout	Tout
	T1 – 2	N0	M0	≥ 20	Tout
	T1 – 2	N0	M0	Tout	≥ 8
III	T3a – b	N0	M0	Tout	Tout
IV	T4	N0	M0	Tout	Tout
	Tout T	N1	M0	Tout	Tout
	Tout T	Tout N	M1	Tout	Tout

trop rapidement. Elle peut être utilisée conjointement avec la radiothérapie. Cette dernière peut être utilisée à des fins curatives (stades I-II-III) ou palliatives (stade IV).

La radiothérapie se décline en deux branches principales : la curiethérapie et la radiothérapie externe. Ces deux techniques utilisent la radiation pour déposer la dose (exprimée en Gy) en une région précise pour tuer les cellules cancéreuses. La curiethérapie consiste en l'insertion de sources radioactives dans la tumeur pour y déposer localement la dose. La radiothérapie externe consiste en un arrangement de faisceaux de particules chargées ou non-chargées à l'extérieur du patient qui permet de réaliser une distribution de dose à l'intérieur du patient. Afin de maximiser l'effet thérapeutique

TABLE 1.2 – Exemples de traitement selon le stade de cancer. Tiré de [13].

Traitement	Indications
Stade I	Prostatectomie (patient jeune) Curiethérapie (patient jeune) Radiothérapie externe (patient plus âgé) Surveillance active (patient âgé > 70 ans, problèmes de santé)
Stade II	Prostatectomie Curiethérapie Radiothérapie externe, seule ou avec surdosage en curiethérapie
Stade III	Radiothérapie externe et hormonothérapie Radiothérapie externe, seule ou avec surdosage en curiethérapie
Stade IV	Hormonothérapie avec ou sans chimiothérapie Radiothérapie

de la radiation, le traitement est échelonné sur plusieurs fractions. Le fractionnement dépend de la nature du site traité et permet la réparation et la repopulation des cellules saines tout en permettant la réoxygénation des cellules tumorales ainsi que la synchronisation de leur cycle cellulaire, ce qui les rend plus sensibles à la radiation [14].

1.1.3 Acquisition de l’anatomie du patient

Afin de bien délimiter la zone à traiter, il est essentiel d’avoir une image précise de l’anatomie du patient. La tomодensitométrie, ou CT (pour *Computed tomography*), est un type d’imagerie médicale basé sur le principe de Radon, selon lequel tout objet de N dimensions peut être connu par un ensemble des projections passant par ce même objet [15]. Par une série de projections de rayons X de basse énergie (120-140 kV), on peut obtenir une reconstruction de l’anatomie du patient grâce à l’atténuation du faisceau.

Le CT permet d'obtenir le coefficient linéaire d'atténuation μ de chaque voxel de l'image. À partir de l'intensité initiale du faisceau I_0 , il est possible de corréler l'intensité détectée $I(x)$ à μ par l'équation 1.1 :

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x}. \quad (1.1)$$

Le coefficient linéaire d'atténuation dépend de plusieurs interactions des photons avec la matière, dont l'effet Compton, l'effet photoélectrique et la production de paires. À travers ces trois interactions, les photons donnent une partie de leur énergie aux électrons de la matière. L'importance relative de chacune des interactions dépend de l'énergie E et du numéro atomique Z du milieu traversé [16].

Les photons sont créés par rayonnement de freinage, ou *bremsstrahlung* : des électrons accélérés à une certaine différence de potentiel (dans le cas du CT entre 120 et 140 kV) entrent en collision avec une cible de métal dense. Les électrons perdent leur énergie cinétique sous forme de rayonnement *bremsstrahlung*. Ainsi, les photons créés ont au maximum l'énergie cinétique acquise par les électrons en traversant la différence de potentiel (120-140 keV). L'énergie moyenne du faisceau de rayons X se situe plutôt près du tiers de l'énergie (ici 40-50 keV) [17]. À l'énergie des rayons X du CT, la proportion des interactions par l'effet photoélectrique est importante et son atténuation est proportionnelle à Z^3/E^3 (Z étant le numéro atomique et E étant l'énergie des photons), ce qui permet de distinguer les différents tissus sur le CT.

On peut distinguer deux géométries de faisceaux pour le CT : le CT à faisceau en éventail (*fan beam CT*) ou le CT à faisceau conique (CBCT — *cone beam CT*) (voir figure 1.2).

La géométrie du CT à faisceau en éventail (ou *fan beam CT*) est illustrée à la figure 1.2a. Un faisceau de photons étroit en éventail passe à travers le patient, et est détecté de l'autre côté par des détecteurs. Une rotation du couple source-détecteur permet d'acquérir une coupe axiale en 2D. En additionnant les coupes axiales, on réussit à reconstruire un volume en 3D [17, 18]. L'épaisseur des coupes axiales est déterminée entre autres par l'épaisseur du faisceau en éventail.

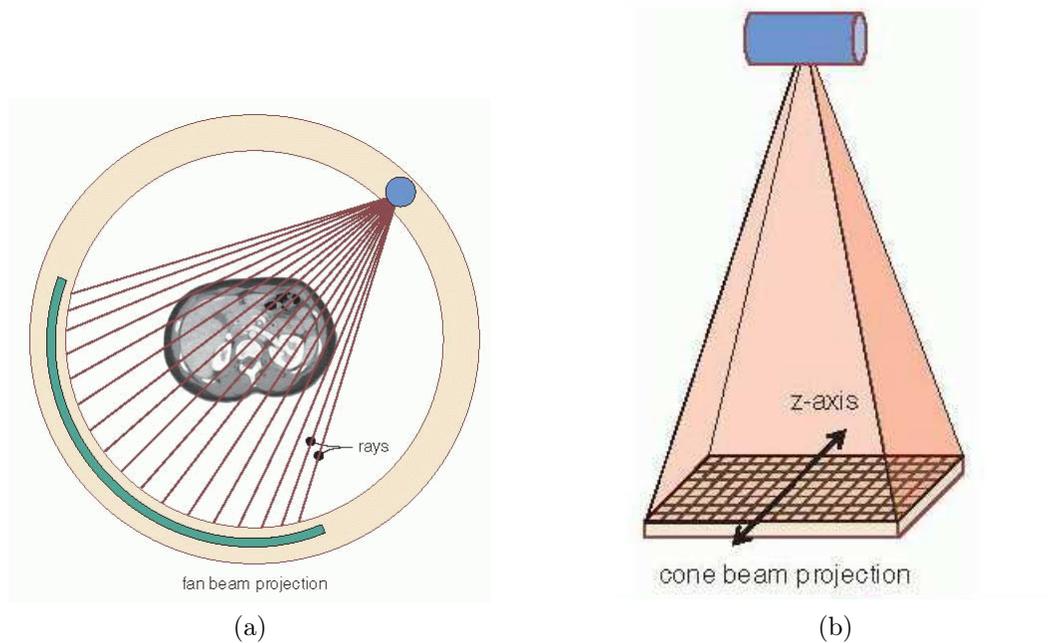


FIGURE 1.2 – Schéma d’une tomodensitométrie. Un faisceau de rayons X en éventail en (a) ou de forme conique en (b) tourne autour du patient simultanément avec un détecteur de l’autre côté. Tiré de [17].

La géométrie du CBCT est illustrée à la figure 1.2b. Le principe d’acquisition est le même que pour le fan beam CT. Par contre, pour accélérer le temps d’acquisition, c’est un faisceau conique de rayons X et un panneau plat qui sont utilisés pour obtenir une image en une minute [14]. Contrairement au fan beam CT, le volume 3D est obtenu à partir d’une seule rotation. De ce volume, on peut obtenir les coupes axiales.

1.1.4 Qualité d’images - CT et CBCT

Même si l’acquisition du CBCT ressemble à celle pour un CT, la qualité d’image est très différente (voir figure 1.3). L’énergie des rayons X du CBCT reste à peu près la même que pour le CT ; c’est donc encore l’effet photoélectrique qui domine. Cependant, puisque l’image se fait avec un faisceau conique et qu’une grande section du patient est imagée à la fois, les photons qui sont diffusés sont captés par le détecteur et augmentent le bruit de l’image. Le rapport des photons secondaires-primaires sont de l’ordre de 0.05 à 0.15 pour le CT, alors qu’il peut aller jusqu’à 2 pour le CBCT [18].

Il est également à noter que la qualité d’images du CBCT est influencée par le fait



(a)



(b)

FIGURE 1.3 – Comparaison de la qualité d'image (a) du CT et (b) du CBCT pour la région pelvienne. Il semble y avoir des artéfacts de mouvements des bulles d'air à cause des bulles d'air dans les intestins sur le CBCT, en raison du temps d'acquisition plus long que celui du CT.

que ce n'est pas un appareil d'imagerie diagnostic. C'est un appareil embarqué sur un appareil de traitement qui sert également à faire des radiographies.

Plusieurs artéfacts altèrent la qualité de l'image. Par exemple, on peut nommer l'artéfact de durcissement du faisceau, l'artéfact de volume partiel, l'effet du faisceau conique et les artéfacts de mouvements.

Durcissement du faisceau - Le spectre de photons n'est pas monoénergétique. Quand les photons de plus basses énergies traversent un milieu plus dense comme les os ou une prothèse, ils sont arrêtés et l'énergie moyenne du faisceau augmente. Lors de la reconstruction, cela cause une diminution du μ derrière le milieu plus dense, car μ est plus faible à haute énergie et inversement. Une zone "d'ombre" est alors créée. Cet artéfact est présent sur le CT, mais est plus prononcé sur le CBCT car le volume irradié en même temps est beaucoup plus grand ; la région de haute densité est donc présente partout. Le durcissement du faisceau donne lieu également à l'artéfact en forme de tasse, ou "cupping". Le durcissement est plus présent au niveau des photons qui passent par le centre du patient par rapport à ceux passant en périphérie ; le volume traversé est plus important et les photons de plus basse énergie sont arrêtés en plus grande proportion. Le μ est donc réduit au centre [17].

Volume partiel - C'est un artéfact dû à l'algorithme de reconstruction, et est présent lorsque la taille des voxels est assez grande pour contenir de l'information sur plusieurs tissus différents. Lorsque deux μ sont mesurés dans un même voxel, la valeur résultante est la moyenne des deux. Cet artéfact est également présent au CBCT dans la périphérie du patient : l'algorithme considère que tout le volume est couvert par les différentes incidences du faisceau. Cependant, le champ de vue du CBCT ne permet pas de couvrir toute la périphérie du patient à chaque angle.

Effet de faisceau conique - Il est dû à la forme du faisceau du CBCT. Les régions dans les limites supérieure et inférieure du champ de vue du CBCT sont sous-échantillonnées en raison de la géométrie. Les coupes à l'extérieur du plan central ne sont pas reconstruites adéquatement, ce qui résulte en des distorsions et des baisses de densité [19].

Artéfacts de mouvements - Ces artéfacts sont plus importants sur le CBCT, étant donné le temps d'acquisition (environ une minute). Un mouvement du patient

ou le déplacement des bulles d'air dans les intestins peut causer des artéfacts de mouvements dans l'image (comme sur la figure 1.3b), car l'information sur le mouvement n'est pas intégrée par l'algorithme dans le processus de reconstruction. L'image peut alors sembler brouillée [20]. Sur le fan beam CT, ces artéfacts sont très peu visibles sur chaque coupe individuelle axiale, étant donné le court temps d'acquisition (quelques millisecondes). Cependant, des mouvements peuvent être visibles entre les coupes, étant donné le plus long temps d'acquisition d'un grand nombre de coupes.

La qualité d'images du fan beam CT est meilleure que celle du CBCT, car la forme du faisceau irradie moins de volume en même temps et diminue le diffusé. De plus, le fan beam CT contient de l'information pour le calcul de dose (voir le chapitre 2). En raison des artéfacts présents sur le CBCT et de la meilleure qualité d'images du fan beam CT, ce dernier est utilisé en planification de traitement pour la délimitation des contours et le calcul de dose. Le CBCT quant à lui peut être utilisé directement en salle de traitement en raison de sa rapidité d'exécution et du fait qu'il peut être embarqué directement sur l'appareil de traitement, partageant le même système de référence.

1.1.5 Les organes à traiter et à protéger

Les organes à traiter

Au CHU de Québec, c'est le CT qui est utilisé par le médecin pour délimiter les contours et les régions à traiter. Au lieu d'utiliser l'imagerie CT pour la délimitation, il est possible d'utiliser l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui offre un meilleur contraste et une meilleure visualisation des tissus mous. Cependant, en raison de son long temps d'acquisition, l'IRM est plus sujet aux artéfacts de mouvements. De plus, ce type d'imagerie ne permet pas d'imager les os et les calcifications. Aussi, pour une bonne qualité d'image IRM, il faut parfois utiliser une antenne endorectale, ce qui peut causer des déformations importantes. Finalement, l'IRM ne peut pas être utilisée seule pour le calcul de dose, car le coefficient d'atténuation des rayons X n'est pas obtenu par cette imagerie [21]. Les autres modalités d'imagerie telles que l'IRM ou le TEP-CT sont toujours utilisées en conjonction avec un CT de planification, qui est la modalité d'imagerie possédant la meilleure précision géométrique.

Il est également possible d'utiliser une sonde ultrasons transrectale (en curiethérapie) ou

transabdominale (en radiothérapie externe) pour obtenir des informations anatomiques dans la région de la prostate. Même si la qualité d’images n’est pas comparable à celle du CT, cette sonde est peu dispendieuse et peut être utilisée en salle de traitement afin de localiser la prostate [21].

Par souci d’uniformité parmi les différents centres hospitaliers à travers le monde, la Commission internationale des unités et mesures radiologiques (ICRU) a publié deux rapports dans lesquels elle fait des recommandations relativement au vocabulaire pour les volumes à traiter en radio-oncologie [22, 23]. Le volume contenant les lésions tumorales visibles ou palpables par le médecin est défini comme le volume-cible macroscopique (GTV pour *Gross Tumor Volume*, voir figure 1.4). À ce volume, le médecin peut ajouter selon son expertise et le site anatomique une marge qui couvre les invasions microscopiques autour du GTV ; c’est le volume-cible anatomoclinique, (CTV pour *Clinical Target Volume*). Le GTV et le CTV dépendent seulement de l’anatomie du patient et des observations cliniques. Un troisième contour, le volume-cible planifié (PTV pour *Planning Target Volume*) est typiquement le CTV auquel une marge est ajoutée pour tenir compte des différentes incertitudes inhérentes au traitement (précision de la machine, technique de radiothérapie utilisée, changements anatomiques et incertitudes sur le positionnement du patient). Théoriquement, c’est le volume qui doit statistiquement permettre une couverture dosimétrique adéquate du CTV après la série complète du traitement [24].

Avec une imagerie appropriée, il est possible dans certains cas de déterminer un GTV à l’intérieur de la prostate — par exemple avec l’IRM fonctionnelle [26]. Cependant, tout l’ensemble de la prostate et la portion proximale des VS (la portion des VS contenue dans une expansion de 1 cm autour de la prostate) sont à risque d’envahissement microscopique, d’où l’utilisation de l’organe comme CTV.

Selon le stade, les ganglions pelviens sont à risque également d’un envahissement microscopique. Ceux-ci ne peuvent généralement être identifiés distinctement sur un CT. Des études pathologiques et radiologiques (utilisant des lymphangiogrammes comme sur la figure 1.1d) démontrent qu’ils sont localisés en forte proportion à une distance de moins de 7 mm des vaisseaux sanguins pelviens principaux ; un CTV est donc créé à partir de ces vaisseaux sanguins avec une marge de 7 mm [27, 28]. Cependant, certains ganglions

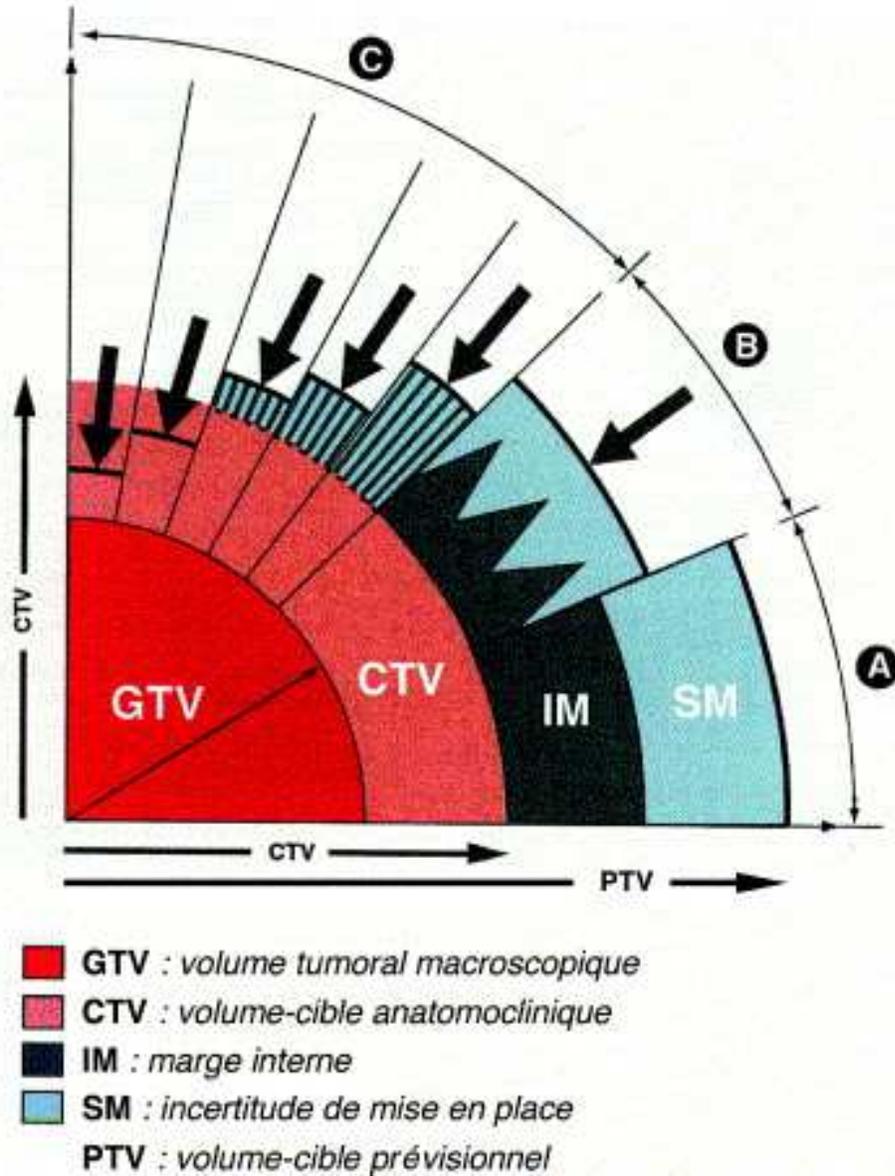


FIGURE 1.4 – Schéma des différents volumes de planification selon les recommandations de l'ICRU. Tiré de [25].

de plus d'un cm peuvent être identifiés et suspectés d'être une métastase ganglionnaire régionale, d'où l'utilisation d'un GTV dans ces conditions [5].

Les organes à protéger

Selon les rapports de l'ICRU, un organe à risque (OAR) est un tissu normal « dont la sensibilité à l'irradiation peut conduire à modifier la prescription du plan de traite-

ment »[24]. Dans le cas de la prostate, le bulbe pénién, la vessie, le rectum, les os du bassin ainsi que les intestins constituent les OAR. Afin de guider la planification de traitement, des doses de tolérance pour les OAR ont été établies à partir de données cliniques et de modèles statistiques [14]. Au CHU de Québec, ce sont les tables de dose de tolérance du QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) [29] qui sont suivies pour planifier les traitements.

L'architecture des OAR

Le fonctionnement des OAR est affecté par la dose. La tolérance des tissus normaux à la radiation dépend du nombre de cellules suffisamment structurées entre elles pour maintenir la fonction de l'organe. Les tissus peuvent être représentés comme une organisation d'unités fonctionnelles [30]. D'une manière simpliste, on peut distinguer deux types d'architecture d'organe : les organes en *série*, ou organes à élément critique, et les organes en *parallèle*, ou organes à volume critique. Les intestins et le rectum sont des organes en série, c'est-à-dire que des complications se manifestent lorsqu'une petite portion de l'organe reçoit une dose limite. Leur fonction dépend de toutes les unités fonctionnelles. Dans ces types d'organes, ce sont les doses maximales qui sont à surveiller. La vessie est un organe à architecture parallèle, c'est-à-dire qu'elle a des unités qui peuvent fonctionner indépendamment ; des effets cliniques sont observés lorsqu'un volume seuil est endommagé par la radiation [29, 14]. Les os du bassin se situent entre les deux architectures. L'effet de volume est un indice qui est utilisé pour le calcul de courbe de complication des OAR. Il a été introduit par Lyman, dans sa représentation de la probabilité de complication des tissus normaux, ou NTCP pour *Normal Tissue Complication Probability* (voir équation 1.2). La NTCP dépend du fractionnement, de la dose et du volume de l'organe irradié [31] :

$$NTCP = \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \right) \int_{-\infty}^t e^{-\frac{t^2}{2}} dt, \quad (1.2)$$

$$t = \frac{(D - TD_{50}(\nu))}{m * TD_{50}(\nu)}, \quad (1.3)$$

$$\nu = \frac{V}{V_{ref}}, \quad (1.4)$$

$$TD_{50}(1) = TD_{50}(\nu) * \nu^n, \quad (1.5)$$

où TD_{50} est la dose qui résulte en 50% de probabilité de complication après cinq ans, m est la pente de la courbe de réponse en fonction de la dose, V_{ref} est le volume de référence, et n est l'effet de volume. Cet indice n se situe entre 0 et 1. Un n près de 0 est associé à un organe en série. Un n près de 1 est associé à un organe parallèle.

L'indice thérapeutique

L'indice thérapeutique, ou ratio thérapeutique, se définit comme le ratio des doses aux cellules normales et des cellules tumorales donnant le même effet biologique. L'équation décrivant l'indice thérapeutique est [14]

$$Indice\ thérapeutique = \frac{Dose\ aux\ cellules\ normales}{Dose\ aux\ cellules\ tumorales} \Bigg|_{M\grave{e}me\ effet\ biologique}. \quad (1.6)$$

Les effets biologiques pour les cellules cancéreuses et les cellules saines ont été modélisés par des fonctions à partir de mesures expérimentales. La probabilité de contrôle tumoral, ou TCP (*Tumor Control Probability*), est la probabilité de tuer les cellules cancéreuses à une certaine dose, dépendant du fractionnement utilisé et de l'organe ciblé. Le TCP et le NTCP ont des formes sigmoïdes (voir figure 1.5). La fenêtre thérapeutique dépend de ces deux courbes et permet de déterminer la plage de dose qui peut être utilisée pour tuer les cellules cancéreuses sans pour autant négliger les risques de complication aux OAR.

Le NTCP tient en compte une distribution de dose uniforme. Afin de gérer les distributions de dose hétérogènes, la notion de dose équivalente uniforme généralisée (gEUD — *generalized Equivalent Uniform Dose*) a été introduite [33]. Elle permet de trouver la distribution de dose uniforme qui donne les mêmes effets biologiques qu'une distribution de dose donnée (voir équation 1.7)

$$gEUD = \left(\sum_{i=1}^N \nu_i d_i^a \right)^{1/a}. \quad (1.7)$$

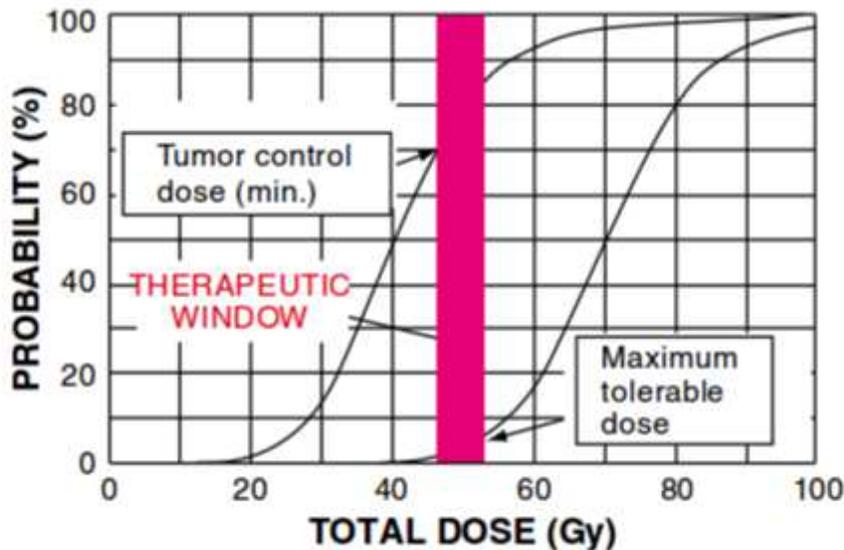


FIGURE 1.5 – Courbe de NTCP et TCP. La section en rose représente la plage de dose qui peut être utilisée pour contrôler la tumeur tout en protégeant les tissus sains. C’est la fenêtre thérapeutique. Tiré de [32].

Il est possible de calculer la gEUD à partir de cette équation ; v_i représente le volume partiel du voxel i , d_i est la dose dans ce voxel et N est le nombre total de voxels. Le paramètre a est équivalent à l’inverse de l’effet de volume n . Il est possible de calculer le NTCP à partir de la gEUD. Le tableau 1.3 présente l’effet du choix du paramètre a sur la valeur de la gEUD.

1.2 La radiothérapie externe

Au CHU de Québec, le système de planification de traitement (TPS - *Treatment Planning System*) Pinnacle³ est utilisé (Philips Medical Systems, Fitchburg, WI, États-Unis) [35]. Un TPS comme celui-ci permet de visualiser l’anatomie du patient, de choisir l’orientation et l’énergie des faisceaux de radiation qui traiteront efficacement le volume cible en plus de permettre la visualisation de la distribution de dose dans le patient, ce qui permet l’évaluation du plan [36]. Le TPS est un élément crucial dans la chaîne de traitement en radiothérapie externe. Deux grands types de planification sont possibles pour le traitement de la prostate : la radiothérapie conformationnelle en 3

TABLE 1.3 – Effet du choix du paramètre a sur la dose équivalente uniforme généralisée. Tiré de [34].

	Effet	Organe
$a < 1$	Les basses doses ont une plus grande importance : les points froids ont plus d'influence sur la gEUD	Volume-cible
$a = 1$	Les points chauds et les points froids ont la même pondération : la gEUD correspond à la dose moyenne	Organe à architecture en parallèle
$a > 1$	Les hautes doses ont une plus grande influence : les points chauds ont plus d'influence sur la gEUD	Organe à architecture en série

dimensions [37], et la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité [38]. Ces deux techniques sont possibles grâce au collimateur multilames (MLC — *Multileaf collimator*). Ce dernier est placé à la sortie du champ d'irradiation et il permet de délimiter la forme du faisceau à l'aide de lames en tungstène. Il existe aussi la thérapie en arc par modulation volumétrique, ou VMAT (pour *Volumetric Modulated Arc Therapy*) [39]. C'est une technique de traitement apparue après la venue du MLC, et qui permet d'administrer un traitement dans un seul arc dynamique (pouvant aller jusqu'à la rotation complète de la tête de l'appareil) dont l'intensité est modulée.

Au lieu d'utiliser le MLC, il est possible d'utiliser des caches moulés en métal de Lipowitz, ou *Cerrobend*, un alliage entre autres de plomb et de bismuth. Ces caches permettent de délimiter l'ouverture des champs d'irradiation et se placent à la sortie du champ. Le MLC présente plusieurs avantages par rapport à l'usage des caches en Cerrobend : il évite de devoir entrer en salle entre chaque champ pour changer les caches afin de modifier l'ouverture du champ (ce qui réduit le temps de traitement), il élimine le temps de fabrication des caches, et il permet l'automatisation de la modulation d'intensité et du changement de la forme des champs [21].

La section suivante présente les différentes étapes de la chaîne de traitement de radiothérapie.

1.2.1 La chaîne de traitement

Examen d'imagerie - Avant le traitement, une imagerie tridimensionnelle du patient est réalisée afin d'imager son anatomie et de connaître la position et la forme de la tumeur et des OAR. Le patient est immobilisé sur le dos avec différents moyens de contention qui rendent sa position confortable et reproductible tout au long du traitement. Le patient reçoit les consignes préalables d'avoir la vessie pleine (afin d'éloigner les intestins de la zone de traitement) et le rectum vide (pour éloigner le plus en postérieur la paroi rectale). Généralement, c'est le CT qui est utilisé pour l'examen d'imagerie initial. Des marques de positionnement sont placées à la peau pour marquer l'isocentre, c'est-à-dire la jonction entre les axes de rotation du bras de l'accélérateur linéaire et du collimateur. Au CT, des marqueurs radio-opaques sont placés sur ces traits pour pouvoir les repérer sur l'image reconstruite.

Planification de traitement - La planification de traitement se fait sur le TPS Pinnacle³ v9.2 de Phillips. Il permet de créer des ROI (*Region of Interest*), c'est-à-dire des contours qui définissent des structures anatomiques ou des régions qui aident à la planification. C'est à l'aide du TPS que le radio-oncologue trace le GTV et le CTV sur l'image acquise lors de l'examen CT. Trois CTV sont délinés : CTV-prostate, soit la prostate elle-même ; CTV-VS, soit les vésicules séminales comprises dans une expansion de 1 cm autour de la prostate ; CTV-ganglions, qui sont les ganglions pelviens définis par les protocoles du RTOG (voir section 1.1.5). À partir des CTV, on définit les PTV, qui tiennent compte des mouvements de la prostate et des incertitudes sur le positionnement. Les marges utilisées pour générer le PTV dépendent de la technique de traitement utilisée.

La planification de traitement se divise en deux grandes branches principales : la planification directe et la planification inverse. Une comparaison conceptuelle des deux est présentée à la figure 1.6.

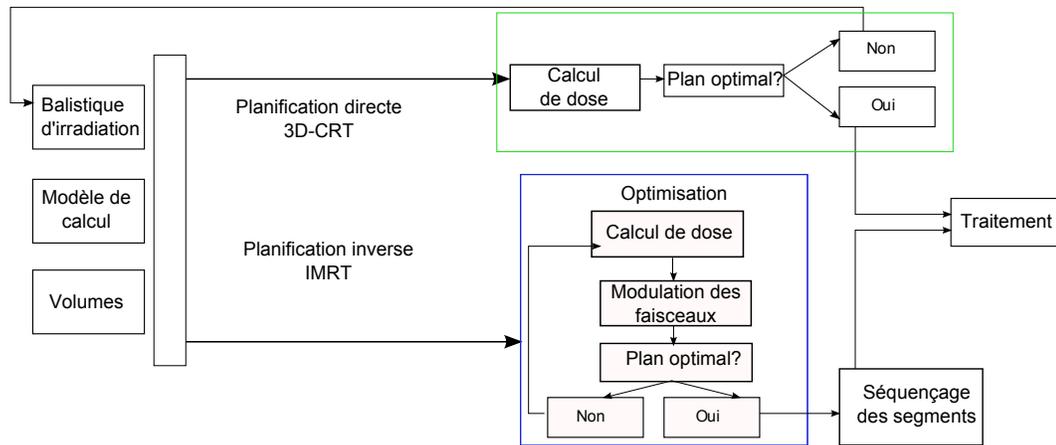


FIGURE 1.6 – Comparaison conceptuelle entre la radiothérapie directe (3D-CRT) et la radiothérapie inverse (IMRT). Adapté de [40].

La *planification directe* consiste à créer un plan à partir d’une balistique de traitement connue (orientation des champs, ouverture des MLC, nombre de champs, ...) et d’information anatomique du patient. La balistique de traitement étant déterminée, on calcule la distribution de dose et on procède à l’évaluation du plan pour savoir s’il rencontre les objectifs cliniques. Le planificateur cherche donc par essais et erreurs à produire un plan de traitement qui respecte tous les éléments de la prescription médicale.

La *planification inverse* consiste à créer un plan à partir de la distribution de dose idéale traduite en une fonction de coût, de l’anatomie du patient et de l’orientation des champs. La description suivante est tirée de Webb [41]. Une distribution de dose D est reliée à un ensemble de pondération de champs w par la matrice M , qui contient tous les liens dosimétriques entre chaque élément du faisceau et chaque voxel :

$$D = M \cdot w \quad (1.8)$$

L’opération inverse pour obtenir w ($w = M^{-1} \cdot D$) ne se fait pas directement, car M est une matrice creuse. Des solutions itératives sont donc employées, afin de minimiser des fonctions de coût, qui consistent en des contraintes et des objectifs de dose. Des algorithmes de planification inverse sont utilisés afin d’obtenir la meilleure solution dosimétrique [38].

Radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (3D-CRT)

La technique 3D-CRT est une planification directe au cours de laquelle l'orientation et l'ouverture des faisceaux sont choisies manuellement en se basant sur les volumes cibles et les OAR définis en trois dimensions à partir de l'image de planification [14]. La pondération et la forme des différents faisceaux et éventuellement le type de filtre à utiliser sont ensuite choisis et ajustés par le planificateur pour parvenir à la distribution de dose qui permet d'atteindre la prescription faite par le médecin. C'est une planification dite directe, c'est-à-dire qu'à partir d'une géométrie de faisceaux préalablement choisie par l'utilisateur, le TPS calcule la distribution de dose résultante.

Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT)

La technique IMRT, contrairement au 3D-CRT, est dans la lignée des planifications inverses (voir figure 1.6). À partir d'un arrangement de faisceaux et d'une distribution de dose voulue (définie par un ensemble d'objectifs dosimétriques), l'algorithme d'optimisation du TPS détermine la modulation d'intensité des faisceaux nécessaires. Contrairement à la 3D-CRT qui fait usage des faisceaux ayant une fluence uniforme (ou encore modulée simplement par un filtre), en IMRT, chaque faisceau voit sa fluence modulée de façon complexe en deux dimensions [42]. La distribution de dose idéale est donnée par l'utilisateur, qui définit des objectifs de dose pour certains ROI.

La figure 1.7 illustre la différence entre la planification 3D-CRT et IMRT. En 3D-CRT, la position des lames crée une ouverture géométrique pour se conformer autour du volume-cible selon le champ de vue (ou BEV — Beam's-eye view). En IMRT, en plus de la conformation géométrique, des sous-champs avec différentes pondérations se superposent dans ce BEV afin de moduler l'intensité du champ et assurer une meilleure conformité dosimétrique. Il est à noter que la planification 3D-CRT et IMRT peuvent se faire à la fois en planification directe et inverse. Par exemple, à partir d'une fonction de coût basée sur des indices dosimétriques afin d'avoir la distribution de dose idéale, les poids des segments en 3D-CRT peuvent être obtenus par optimisation inverse. Inversement, une planification directe en IMRT (par sélection manuelle des segments de MLC et de leur poids respectif) peut être faite afin d'obtenir la meilleure distribution de dose possible, ce qui par contre peut devenir rapidement fastidieux.

Dans le cas du cancer de la prostate, plusieurs études montrent l'avantage de

l'utilisation de l'IMRT par rapport au 3D-CRT [42, 43, 44, 45]. Le principal avantage est la diminution de la dose aux organes à risque pour la même couverture de dose du volume à traiter. Par contre, un désavantage de l'IMRT est sa lourdeur technologique en raison des problèmes plus complexes à résoudre. Il est plus long de créer une planification en IMRT en raison de l'algorithme d'optimisation du TPS. La fonction de coût pour l'IMRT requiert la réalisation de nombreux contours qui ne sont pas nécessaires pour une planification directe en 3D-CRT. De plus, en raison de la grande conformité de dose, des nombreux sous-champs utilisés (impliquant une multitude de positions des lames du MLC) et de l'utilisation de sous-champs avec de petits nombres de MU, des contrôles de qualité spécifiques au patient doivent être faits afin de s'assurer de l'administration adéquate des traitements. La validation des plans d'IMRT peut difficilement être faite par calcul manuel; des contrôles de qualité plus long que ceux faits pour le 3D-CRT sont donc souvent envisagés. De plus, l'IMRT se base sur la sommation de multitudes de sous-champs en MLC afin de constituer une distribution de dose planifiée qui est jugée satisfaisante. Il faut donc veiller à ce que le plan planifié dans le système de planification soit administré correctement aux appareils de traitement. À ces défis s'ajoutent la formation du personnel qui peut être plus longue en plus de la nécessité d'un bon repositionnement en traitement en raison d'un volume important de régions à haut gradient de dose.

Positionnement et traitement - Des contrôles de qualité sont effectués pour valider la position du patient avec celle lors de la planification. De plus, des tests périodiques sont faits pour assurer la qualité des appareils pour l'administration des traitements et des logiciels utilisés pour le repositionnement du patient. À chaque jour de traitement, le patient est repositionné selon les marques à la peau qui ont été faites lors de l'imagerie initiale. Deux images portales ou un CBCT peuvent être pris et sont par la suite recalés sur les images de planification afin de repositionner le patient. Le patient reçoit par la suite son traitement.

1.2.2 La gestion des mouvements internes en radiothérapie externe

Afin de tirer au maximum les avantages de la conformité de la dose de l'IMRT, il est important de bien cibler les CTV tout en évitant le plus possible l'irradiation inutile des organes à risque et des tissus sains. Comme il a été mentionné précédemment, c'est

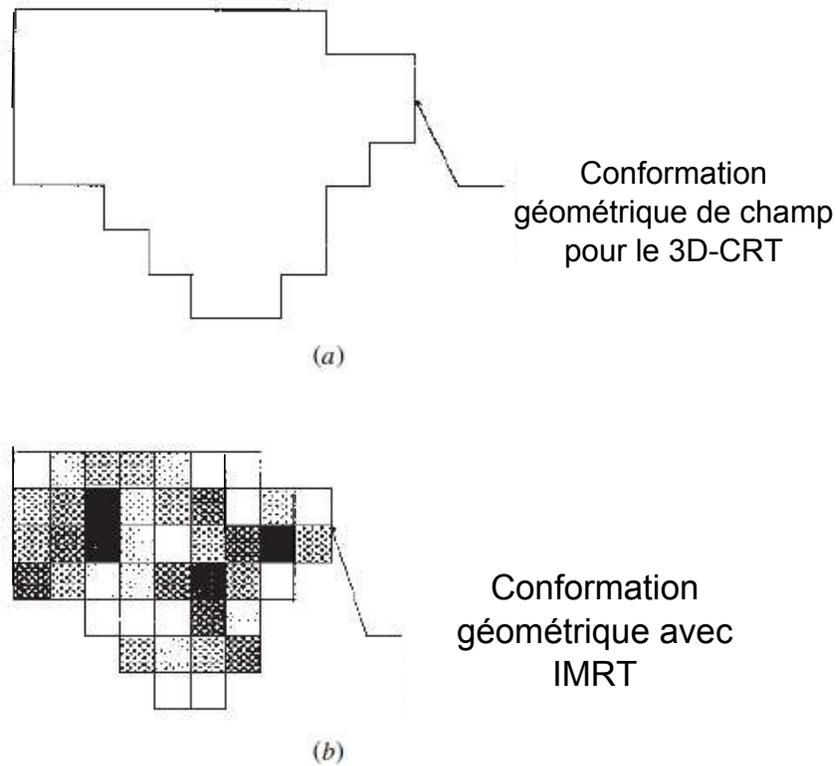


FIGURE 1.7 – Vue d’un faisceau (Beam’s-eye view — BEV) montrée pour un seul champ : (a) en utilisant une conformation géométrique seulement ; (b) en utilisant la modulation d’intensité avec la conformation géométrique. Les valeurs de gris représentent les différentes valeurs d’intensité. C’est cette modulation d’intensité qui peut résulter de la planification inverse. Tiré de [41].

pourquoi une marge autour du CTV est ajoutée afin de créer le PTV, qui tiendra compte à la fois des erreurs de positionnement quotidiennes et des erreurs dues aux variations de volume, de position et de forme des organes internes [46]. À partir du CT initial, un échantillon de la position et de l’anatomie du patient est fait. C’est cette image initiale qui sert pour la planification, et donc toutes les considérations anatomiques (les contours et les densités utilisés pour le calcul de dose) sont obtenues à partir de ce seul échantillon [14].

Les mouvements de la prostate

Les marques à la peau et les moyens de contention permettent d’avoir un repositionnement le plus reproductible possible. Cependant, en 1991, Ten Haken a démontré que la position de la prostate était régie par le volume de la vessie et du rectum [47] ; les gan-

glions pelviens quant à eux suivent de près les vaisseaux sanguins, qui sont eux-mêmes fixés aux os [28, 48, 49]. Ainsi, il existe un mouvement indépendant entre la prostate et les ganglions pelviens qui est limitatif dans le cas de traitements concomitants.

Les déplacements de la prostate sont en général dans la direction antéro-postérieure et supéro-inférieure [50, 51, 52, 53, 54] avec un plus grand déplacement des vésicules séminales [55, 56]. Bylund *et al.* [57] ont recensé un déplacement moyen de la prostate de 6.7 mm, avec des déplacements de plus de 10 mm plus commun dans la direction antéro-postérieure. Vigneault *et al.* ont mesuré des déplacements maximaux de 16 mm entre deux fractions [58]. Les déplacements observés en latéral sont généralement de petite amplitude (1-2 mm en moyenne) [59]. Des déformations non-rigides de la prostate ont également été évaluées [60] mais jugées négligeables par rapport à la translation. Des rotations de quelques degrés de la prostate ont également été observées [61], et un écart type évalué à 6 ° dans la direction latérale par Aubry *et al.* [50]

La détection des mouvements internes

Afin de détecter les mouvements de la prostate, plusieurs méthodes d'imagerie sont utilisées. Ces méthodes sont utilisées pour l'image initiale ou à chaque jour de traitement. On parle alors de radiothérapie guidée par imagerie, ou IGRT pour *Image-Guided Radiation Therapy*.

Sonde ultrason - Une sonde ultrason transabdominale [62] permet d'imager la prostate par les réflexions des ondes sonores aux différentes interfaces de tissus. Après un recalage rigide avec l'image CT initiale, le déplacement de la prostate peut être évalué.

IRM - Certains centres utilisent une imagerie par résonance magnétique pour obtenir l'anatomie de la région pelvienne et quantifier le déplacement de la prostate [63]. Bien que cette technique d'imagerie offre de grands contrastes dans les tissus mous pelviens, elle demeure longue à exécuter, ce qui peut être un obstacle dans une implantation clinique [17].

Marqueurs radio-fréquence - Des systèmes de détection peuvent utiliser des marqueurs radio-fréquence implantés dans la prostate. La localisation électromagné-

tique de ces marqueurs permet de faire le suivi de la position de la glande [64].

Au CHU de Québec, des marqueurs radio-opaques (grains d'or) sont implantés dans la région postérieure de la prostate afin de la détecter plus aisément à l'aide de faisceaux de rayons X.

CT - Certains centres utilisent un fan beam CT à chaque jour pour imager le patient [55]. Grâce à ces images, il est possible de repérer adéquatement la prostate (entre autres grâce aux grains d'or et au contraste entre les tissus mous) et les os. Par contre, le temps d'acquisition du CT en plus de la nécessité d'avoir un CT disponible peuvent rendre son utilisation quotidienne lourde.

Imagerie portale - Les images portales sont acquises lorsque le patient est sur la table de traitement. Les images sont prises à des énergies mégavoltages, soit aux énergies de traitement, ce qui permet leur utilisation afin d'imager les différentes incidences de champs. À ces énergies, l'effet Compton (faible dépendance en Z) est plus important que l'effet photoélectrique, ce qui réduit le contraste entre les tissus mous. Cependant, il est possible de détecter adéquatement les grains d'or et les os [58, 65].

Imagerie embarquée - L'imagerie embarquée permet aussi de prendre des images du patient lorsqu'il est sur la table de traitement. Fixée à l'accélérateur, elle partage le même système de référence que celui du faisceau de traitement. Un faisceau de rayons X kilovoltage permet d'avoir une bonne qualité d'image. Deux images orthogonales sont prises (à 0° et 270°). Les grains d'or sont facilement détectés et permettent de connaître la position de la prostate lors du traitement.

Tomodensitométrie à faisceau conique (CBCT) - Le CBCT, à l'instar des images portales et de l'imagerie embarquée, se fait directement sur la table de traitement. Il est possible d'utiliser ce type d'imagerie à chaque jour pour obtenir l'anatomie tridimensionnelle de la région pelvienne (contrairement à l'imagerie portale et à l'imagerie embarquée) et ainsi quantifier les déplacements de la prostate [57, 61].

1.2.3 Les erreurs systématiques et aléatoires

Comme il a été mentionné précédemment, les incertitudes quant au positionnement lors des traitements ont principalement deux origines : les changements de position, de forme et de grosseur des organes internes, ainsi que les erreurs d'installation du patient [46]. Afin de tenir compte du premier type d'erreur, une marge est ajoutée au CTV, appelée marge interne (ou IM pour *Internal Margin*) pour former l'ITV (pour *Internal Target Volume*). À l'ITV est ajoutée la marge d'installation (SM - *Setup Margin*), qui tient compte des incertitudes des appareils de traitement ainsi que du positionnement [23, 24].

L'erreur sur la position de la prostate et des vésicules séminales par rapport aux os tout au long du traitement peut être divisée en deux composantes : l'erreur systématique (Σ) et l'erreur aléatoire (σ). Les erreurs *aléatoires*, ou d'exécution, représentent les erreurs distribuées de façon gaussienne autour d'une moyenne. Ce sont les incertitudes reliées à chaque fraction de traitement. Elles sont calculées à partir de la moyenne des écart-types des mouvements de différents patients d'une population donnée. Pour un patient donné, l'erreur *systématique*, ou de préparation, mesure l'écart moyen qui survient dans la même direction tout au long du traitement. Pour une population donnée, cette erreur *systématique* est elle aussi distribuée de façon gaussienne et indique le niveau d'étalement des erreurs moyennes individuelles par rapport à zéro [66]. Elle est calculée avec l'écart-type des moyennes des mouvements d'une population, et représente l'erreur faite en planification qui sera perpétuée tout au long du traitement [14].

Le tableau 1.4 contient les différentes valeurs d'incertitudes associées selon la direction regroupées par van Herk et *al.* [67]. Ces valeurs tiennent compte de l'erreur dans la délimitation du CTV [68], du mouvement interfraction de la prostate (en translation seulement) [69] et des erreurs de positionnement en utilisant l'imagerie portale [70]. Ces chiffres excluent cependant les rotations de la prostate et les mouvements intrafractions, et les erreurs de positionnement sont liés à l'imagerie utilisée. De plus, la précision de l'imagerie n'est pas incluse.

Plusieurs études permettent d'estimer ces incertitudes. Le mouvement intrafraction de la prostate a été mesuré par Aubry et *al.* [50]. Les écarts types aléatoires (systématiques) étaient de 0.8 mm (0.2 mm) en direction GD, 1.4 mm (0.7 mm) en direction AP et de 1.0 mm (0.4 mm) en direction SI.

En 2009, Octave et *al.* ont mesuré la précision du processus de repositionnement d'une

TABLE 1.4 – Incertitudes reliées à la chaîne de traitement. Les erreurs d’exécution représentent les erreurs aléatoires tout au long du traitement ; les erreurs de préparation sont les erreurs systématiques qui surviennent lors de la planification et qui sont traînées tout au long du traitement. Les erreurs sont divisées dans les trois directions : gauche-droite (GD), antéro-postérieure (AP) et supéro-inférieure (SI). Tiré de [67]

	Erreurs exécution			Erreurs préparation		
	(mm)			(mm)		
	GD	AP	SI	GD	AP	SI
Contour du CTV	—	—	—	1.7	2.0	2.0-3.5
Mouvements internes	0.9	2.7	1.7	0.9	2.7	1.7
Positionnement	2.0	1.7	1.8	2.6	2.4	2.4
Somme quadratique	2.2	3.2	2.5	3.3	4.1	3.6-4.5

chaîne de traitement utilisant exclusivement le CBCT embarqué sur un accélérateur linéaire [71]. La quantification de la précision s’est faite selon la stabilité mécanique, la reproductibilité de la fusion et la capacité de repositionnement de la table, pour une combinaison totale d’écarts types de 1.14, 1.34 et 0.91 mm dans les directions GD, AP et SI.

Finalemment, Aubin et *coll.* estime les erreurs systématiques reliées à la précision du CT de référence à 0.5 mm dans les directions GD et AP, et à 0.83 mm en direction SI pour des coupes tomographiques aux 5 mm [72].

Les erreurs systématiques et aléatoires peuvent être combinées de façon quadratique pour former une marge de sécurité autour du CTV pour former le PTV (selon les recommandations de [23, 67]). Il a été démontré que les effets des erreurs systématiques et aléatoires n’étaient pas les mêmes sur la couverture de dose du CTV [73, 74, 75].

Pour cette raison, une recette de marge a été élaborée pour combiner à la fois les erreurs systématiques et aléatoires. Les erreurs systématiques ont un plus grand impact sur la couverture de dose au CTV. Aussi, il faut lui accorder une plus grande pondération.

van Herk propose une recette qui correspond à $Marge = \alpha\Sigma + \beta\sigma$ [67]. Pour que le CTV de 90% des patients soit couvert par l'isodose 95%, l'équation devient

$$Marge = 2.5\Sigma + 1.64(\sigma' - \sigma_p), \quad (1.9)$$

où σ_p représente la pénombre du faisceau représentée par une distribution gaussienne, et σ' correspondant aux écarts types des erreurs d'exécution en plus de la largeur de pénombre. Pour un σ_p de 3.2 mm, l'équation se réduit à $Marge = 2.5\Sigma + 0.7\sigma$. Cette formulation est valide pour un faisceau de fluence uniforme et une conformité parfaite des isodoses en 3D. D'autres dérivations arrivent à des paramètres de 2 et 0.7 pour couvrir 99% du CTV avec l'isodose 95% [76].

En 2000, McKenzie utilise l'équation de van Herk, et change le facteur 1.64 (qui assume que 100% de la dose à la marge est affectée par une pénombre σ_p) par un facteur qui dépend de la configuration des faisceaux, affectant la marge dans une direction donnée [75]. L'équation devient

$$Marge = 2.5\Sigma + \beta(\sigma - \sigma_p), \quad (1.10)$$

avec une valeur de β variant entre 1.64 pour un seul faisceau et 0.52 pour six faisceaux non-parallèles et opposés. Cette valeur tend vers une valeur limite minimale et est valide seulement dans le plan transverse : dans la direction supéro-inférieure, β reste 1.64. Même si cette étude se penche sur le cas de faisceau à fluence uniforme, le principe reste le même pour l'IMRT [75]. Dans cette équation, σ correspond à la somme quadratique des erreurs aléatoires et de la pénombre ($\sigma = \sqrt{\sigma_p^2 + \sigma_{aleatoire}^2}$).

En 2002, van Herk [77] obtient l'équation

$$Marge = 2.5\Sigma + 0.7(\sigma') - 3mm \quad (1.11)$$

afin de donner à 90% des patients au moins 98% de la EUD au volume cible, correspondant ainsi à une perte de probabilité de contrôle tumoral sur la population de 1%. Cette équation provient de simulations et tient en compte la géométrie des faisceaux.

1.3 Vers une méthode adaptative

Dus à la conformité ainsi qu'aux nombreux gradients de dose de l'IMRT, la gestion des mouvements internes prostatiques peut être problématique. Cependant, plusieurs approches peuvent être envisagées pour tirer profit au maximum des avantages de la radiothérapie conformationnelle et de l'IMRT.

1.3.1 Traitement IMRT standard

Le traitement standard en IMRT consiste en une planification initiale sur le CT de planification. La définition des PTV est faite pour couvrir au maximum tout le volume-cible au cours du traitement. Au CHU de Québec, le traitement se fait en deux phases : **Phase I** - 45 Gy aux ganglions et 55 Gy à la prostate et aux vésicules séminales en 25 fractions ;

Phase II - 22 Gy à la prostate seule en 10 fractions.

À chaque jour de traitement, c'est le plan qui a été réalisé sur l'image initiale qui est utilisé.

Pour la phase I, une marge de 8 mm est utilisée autour du CTV-ganglions pour tenir compte des erreurs inhérentes au positionnement et aux appareils de traitement. Pour la prostate et les vésicules séminales, 10 mm sont utilisées dans toutes les directions, sauf en postérieur où la marge pour le CTV-VS est de 8 mm, alors qu'elle est de 5 mm pour le CTV-prostate afin de protéger le rectum. Avant chaque fraction on installe le patient sur ses marques à la peau, qui correspondent initialement à celles faites lors du CT de planification. Si une tendance significative est observée dans les corrections pré-traitements des dernières fractions (basées sur les images kV ou CBCT), ces marques peuvent par la suite avoir été corrigées. Les corrections pré-traitements sont toutes faites basées sur un recalage osseux. Normalement, cinq CBCT sont effectués au cours des dix premières fractions. Pour le reste, on utilise l'imagerie kV 2D, au minimum une fois aux trois jours.

Pour la deuxième phase, des images kV orthogonales sont prises chaque jour afin de suivre la prostate dans ses déplacements. Les images kV quotidiennes sont recalées par rapport à celle du plan original selon les grains d'or ; puisque le recalage est fait par rapport à la prostate elle-même, des marges CTV-PTV plus petites (5 mm dans toutes les directions) peuvent être utilisées.

Cette méthode de traitement possède plusieurs avantages. Par exemple, une seule planification est nécessaire sur le CT initial. De plus les marges utilisées dans la phase I sont considérées suffisantes pour toujours englober la prostate malgré les déplacements par rapport aux os. Cependant, cette technique de traitement n'utilise pas l'avantage de la conformité de la dose possible avec l'IMRT à son plein potentiel. Les marges utilisées sont dérivées d'une étude sur une population et ne sont pas spécifiques au patient [46]. Si c'était le cas, une réduction de marges pourrait être faite et ainsi réduire la toxicité

aux OAR. De plus, il serait envisageable d'augmenter la dose à la prostate pour la même dose aux OAR, et ainsi augmenter le contrôle tumoral [43].

1.3.2 Traitement IMRT optimal

La méthode la plus optimale pour tenir compte des variations anatomiques est bien évidemment de replanifier à chaque jour. En plus d'être la méthode la plus adaptative, elle permet d'éliminer presque entièrement l'erreur systématique et de réduire les marges sur le CTV. De plus, de nouveaux contours faits à chaque jour permettent de distribuer l'erreur sur les contours, et ainsi de réduire considérablement l'erreur de préparation lui étant associée, surtout avec l'utilisation d'un CT sur rail ou d'un IRM embarqué (et donc en salle de traitement). Par contre, l'utilisation du CBCT pour faire les contours et la planification peut limiter la réduction des erreurs de préparation en raison de la moins bonne qualité d'imagerie.

La replanification quotidienne demeure par contre coûteuse en temps et en matériel. Une replanification en ligne nécessiterait de refaire à chaque jour la chaîne de planification. Il faut avoir à sa disposition un CT dédié pour une image quotidienne du patient, avoir un médecin pour faire les contours et valider le plan, un physicien et un dosimétriste pour le réaliser. Par la suite, il faut repositionner le patient sur la table de traitement. Ce n'est que par la suite que le patient peut recevoir son traitement. De plus, il faudrait trouver un moyen de faire des contrôles de qualité du nouveau plan avant de l'administrer. Également, l'avantage adaptatif de cette technique peut être annulé par la lenteur du processus. En effet, des changements de volume de la vessie et du rectum, ainsi que des déplacements de la prostate de plus de 5 mm sont observés sur une plage de 50 à 70 minutes [78].

1.3.3 Traitement IMRT adaptatif

On peut tirer tout l'avantage de l'IMRT en utilisant les techniques de radiothérapie guidée par imagerie afin d'évaluer et d'intégrer les variations anatomiques en cours de traitement. La considération de ces changements permet de diminuer l'aspect limitatif de la planification initiale, faite sur une image préthérapeutique [79]. Plusieurs études [48, 54, 80, 81] se sont penchées sur la problématique du mouvement indépendant entre

la prostate et les ganglions et ont développé des méthodes adaptatives afin d'améliorer la qualité du traitement. Les méthodes proposées sont à la fois plus adaptatives que la méthode standard et plus accessibles que la replanification quotidienne.

Radiothérapie guidée par imagerie

L'IGRT peut utiliser l'imagerie à chaque fraction afin d'avoir un traitement presque identique à celui qui a été planifié avec l'image acquise dans les conditions initiales [14]. La connaissance de l'anatomie pelvienne du patient à chaque jour de traitement peut améliorer grandement la qualité du traitement. L'utilisation d'ultrasons au cours de traitement permet d'aligner la prostate [62], et même de cibler la région de haute probabilité de cellules tumorales telle que vue par une IRM de planification [82].

Également, avec l'utilisation de l'imagerie portale avec caméra vidéo, des marqueurs radio-opaques implantés dans la prostate et d'un repositionnement du patient selon un recalage sur la prostate, Beaulieu et *al.* ont pu réduire les erreurs systématiques (aélatrices) de 1.2 mm (1.7 mm) à 0.6 mm (1.3 mm) en GD, de 2.1 mm (2.7 mm) à 0.5 mm (1.5 mm) en AP, et de 1.1 mm (1.7 mm) à 0.7 mm (1.2 mm) en SI [51].

Avec les imageries possibles en salle de traitement, comme les images planaires kV, les CBCT kV ou MV et les images portales MV, il est facile de repositionner efficacement le patient par rapport aux os ou aux grains d'or implantés dans la prostate. Cependant, dans le cas de traitement concomitant avec les ganglions, il faut utiliser les deux types de repositionnement avec discernement.

Radiothérapie adaptative

La radiothérapie adaptative, ou ART (pour *Adaptive Radiation Therapy*) peut être définie comme l'incorporation systématique de variations au plan de traitement afin d'en améliorer la qualité [83]. L'ART est indissociable de l'imagerie en salle. Il existe deux grandes branches d'ART : les corrections hors-ligne et les corrections directement au traitement.

ART hors-ligne - Cette méthode consiste à intégrer tout au long du traitement du patient les variations de position acquises grâce aux images quotidiennes. Un pro-

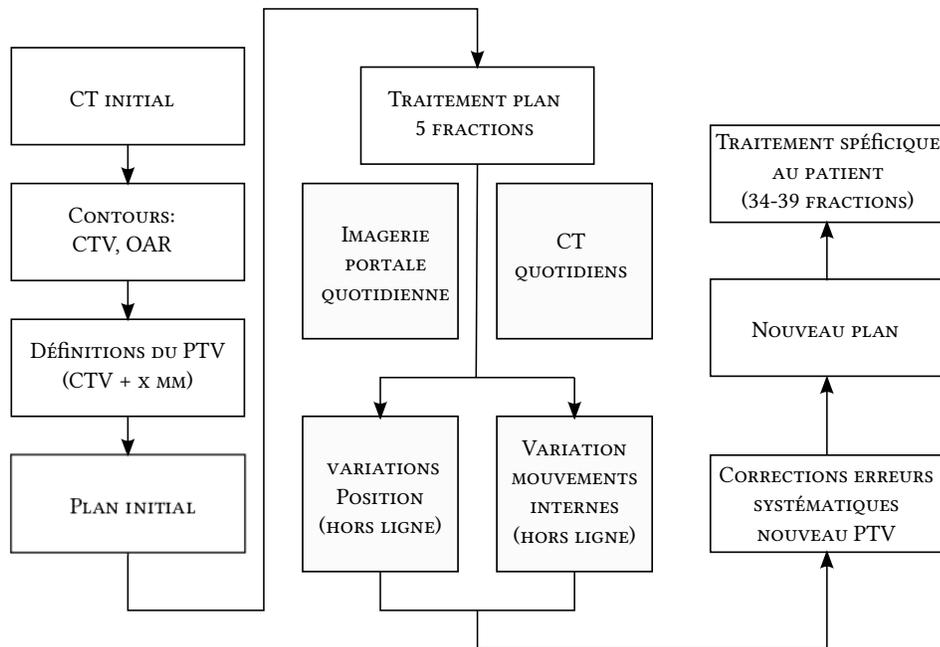


FIGURE 1.8 – Organigramme présentant le processus de la radiothérapie adaptative guidée par imagerie, dans une approche hors-ligne. Tiré de [46].

cessus type de travail hors-ligne guidé par imagerie est présenté à la figure 1.8 et est tiré de Ghilezan et *al.* [46] Par exemple, Hoogeman et *al.* ont évalué une position moyenne de la prostate et de la forme du rectum à partir de 4 CT quotidiens et ont évalué que l’erreur systématique a pu être réduite de 43% [84]. De plus, une réduction de marges de 10 à 7 mm a permis de réduire la dose au rectum de 30% sans compromettre la couverture de la prostate. La gestion des mouvements interfractionnaires peut également se faire via la compensation de dose : une évaluation hors-ligne de la dose reçue à la prostate à partir d’une tomographie permet d’ajuster la dose pour les fractions suivantes afin d’assurer une couverture adéquate du volume tumoral [85, 86].

ART en ligne - L’ART en ligne permet d’ajuster quotidiennement le plan de traitement. Afin de traiter efficacement la prostate malgré les mouvements par rapport aux ganglions, la stratégie la plus triviale est de repositionner le patient pour suivre la position de la prostate. En effet, la couverture de la prostate et des vésicules séminales devient sensiblement la même que celle planifiée ; par contre, la couverture des ganglions en souffre, diminuant en moyenne de 14% pour un déplacement de 10 mm [81, 54].

Des algorithmes de déplacements de lames du MLC afin de suivre la prostate ont été proposés pour assurer une bonne couverture des ganglions et de la prostate [53, 87, 80]. Il est alors possible d’obtenir des distributions de dose qui sont plus près de la dose planifiée, comme il a été démontré dans l’étude de Court et *al.* [88]

Des options pour accélérer le processus en ligne ont été proposées. Par exemple, le recalage non-rigides d’images permet une segmentation automatique, comme c’est le cas dans l’étude de Klein et *al.* [63] À partir de contours sur l’image initiale et de l’image quotidienne, on peut obtenir les contours adéquats pour la replanification. Aussi, l’utilisation du CBCT en salle pour le calcul de dose permet de diminuer le temps d’acquisition des données [89]. Cependant, comme il a été vu dans la section 1.1.4, la qualité d’images du CBCT diffère de celle du CT. Puisque le calcul de dose par le TPS est calibré selon les informations obtenues par le CT (voir la section 2.2.2), la dosimétrie s’en trouve biaisée. Des différences de dose de 20% peuvent être observées près des hétérogénéités osseuses [90]. Quelques corrections sont faites pour le calcul sur le CBCT. Par exemple, un calcul homogène sur le CT et le CBCT (c’est-à-dire considérer tout le patient comme un volume d’eau) permet d’utiliser les deux types d’imagerie de la même manière. D’autres méthodes utilisent des courbes de calibration sur les tons de gris du CBCT afin d’obtenir une information similaire à celle du CT [89]. Une autre technique consiste à utiliser les contours existants du CT et moyenner les tons de gris à l’intérieur (qui sont utilisés pour le calcul de dose). Ces valeurs sont utilisées sur l’anatomie du CBCT pour le calcul avec des erreurs dosimétriques de l’ordre de 5% [91].

1.4 Description du projet

Le projet dont il est question dans ce mémoire se situe dans la grande lignée des méthodes adaptatives pour le traitement en IMRT du cancer de la prostate. Cette étude vise à trouver une méthode de traitement robuste aux déplacements indépendants de la prostate et des ganglions, et qui s’adapte ainsi aux changements anatomiques quotidiens sans compromettre la qualité du traitement. L’hypothèse de départ est qu’il est possible de trouver une technique de traitement efficace en combinant à la fois l’information sur la position osseuse et sur la position des grains d’or à chaque jour. L’objectif principal du projet était d’élaborer une routine efficace de création de plans de traitement adaptatifs. Trois nouvelles méthodes de traitement sont proposées et comparées entre

elles. Quatorze patients, avec chacun un CT de planification et des CBCT quotidiens¹, constituent l'échantillon de cette étude rétrospective.

Le chapitre 5 représente le coeur de cette recherche, à savoir la comparaison dosimétrique des méthodes adaptatives de traitement. Cependant, deux grands volets préalables ont été nécessaires pour la compréhension et la réalisation de ce projet. Ces résultats sont présentés aux chapitres 3 et 4.

La section suivante présente sommairement les liens entre ces trois parties.

1.4.1 Caractérisation du déplacement de la prostate

Premièrement, l'échantillon de patients utilisés dans cette analyse dosimétrique rétrospective a été analysé. Le chapitre 3 se concentre sur la caractérisation du déplacement de la prostate pour chacun des patients de la base de donnée. De plus, cette section présente un calcul de marges découlant des déplacements mesurés propres à cet échantillon de patients. Ces marges n'ont cependant pas servi pour la partie dosimétrique ; les marges cliniques ont été utilisées afin de comparer les méthodes de traitement de ce projet à la routine clinique actuelle.

1.4.2 Étude de déformation d'images

Pour parvenir au but principal du projet, il a fallu trouver un moyen de permettre un calcul de dose hétérogène à partir de deux modalités d'imagerie différentes : le CT et le CBCT. L'avenue choisie est présentée au chapitre 4. Ce chapitre présente la méthode de déformation d'image qui a permis de passer de l'anatomie initiale du CT à l'anatomie quotidienne du CBCT. Ce chapitre s'est exclusivement concentré sur des cas d'anatomies pelviennes, et a maximisé la qualité de la déformation d'images pour le calcul de dose. Le logiciel libre de recalage non-rigide `elastix` a été utilisé. La vérification de la qualité de la déformation a entre autres été faite par la déformation de contours.

1. Avec approbation des membres du Comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec

1.4.3 Étude dosimétrique

Finalement, les images déformées ont été utilisées dans le chapitre 5. Ce dernier traite de la comparaison dosimétrique de trois nouvelles méthodes adaptatives — **Complément**, **Dégradé** et **COR** (pour *Continuous Offline Replanning*)— à partir de cas cliniques. L’objectif principal de cette section était de développer une routine reproductible de création de plans adaptatifs en IMRT. La comparaison des méthodes s’est faite par le calcul de plusieurs plans à partir des images déformées et de l’utilisation de divers indices dosimétriques afin de valider leur performance. La caractérisation du déplacement de la prostate du chapitre 3 a permis d’expliquer certains résultats obtenus, en plus d’évaluer les limites propres à chaque méthode de traitement proposée.

Le chapitre 2 traite de la méthodologie générale et de la base de données utilisées dans le cadre de ce projet.

Chapitre 2

Méthodes et matériel

2.1 Base de données et matériel

Afin d’analyser les déplacements de la prostate et de tester les méthodes de traitement proposées, une base de données de 14 patients avec grains d’or a été utilisée. Pour chacun de ces patients, un CT initial et entre 7 et 13 CBCT permettent d’avoir différentes anatomies quotidiennes. Le TPS Pinnacle³ a été utilisé pour obtenir les déplacements de la prostate, faire la planification des traitements et le calcul de dose. Chaque image possédait son ensemble de contours qui ont été faits ou validés par un médecin : prostate, vésicules séminales, ganglions pelviens, vessie, rectum et intestin. Les contours ont été effectués en respectant les recommandations du RTOG [92].

2.2 Méthodologie

2.2.1 Caractérisation du déplacement de la prostate

Pour les 14 patients de la base de données, la même méthode pour obtenir le déplacement de la prostate entre les CBCT et le CT initial a été suivie. À l’aide du système de planification Pinnacle³, un plan a été créé pour chaque patient. L’image primaire était le CT, et les images secondaires étaient les CBCT quotidiens. Les CBCT quotidiens ont été fusionnés au CT initial selon les repères osseux, en translation seulement. Pinnacle³ permet à l’utilisateur d’obtenir les paramètres de fusion ainsi que l’origine associée à chaque image selon le repère du TPS. Les paramètres de recalage ont été notés pour chacune des fusions.

Par la suite, à la fois sur le CT et le CBCT, des POI (*Point of Interest*) ont été ajoutés

TABLE 2.1 – Sens et directions des trois axes géométriques.

Axe	Direction	Positif vers
x	Latérale	Droite du patient
y	Antéro-Postérieure	Antérieur
z	Supéro-Inférieure	Supérieur

sur chacun des trois grains d'or, $1\ cbA$, $2\ cbA$ et $3\ cbA$, où A est le numéro du CBCT. Une attention particulière a été portée afin de faire correspondre dans les trois directions ces POI à ceux du CT. Les POI ont été placés le plus au centre possible des grains d'or.

Les coordonnées de tous les POI dans le référentiel de l'image primaire ont été exportées. Les coordonnées tridimensionnelles des trois grains d'or du CT ont été soustraites aux coordonnées des grains d'or correspondants sur le CBCT. La moyenne des déplacements des trois grains d'or pour chacune des images correspondait au déplacement de la prostate à chaque jour de traitement par rapport au CT initial. Le système d'axe utilisé dans Pinnacle³ est décrit dans le tableau 2.1.

2.2.2 Présentation de Pinnacle³

Pinnacle³ permet de faire la planification de traitement en radiothérapie externe. C'est la version 9.2 du TPS qui a été utilisée. Les images utilisées dans Pinnacle³ sont en format DICOM (pour *Digital Imaging and Communication in Medicine*), qui est un standard pour les transferts de fichier en radiothérapie. Tous les contours et les points d'intérêt associés à une image sont dans le fichier RT STRUCT (*Radiotherapy Structure Set*).

Conception des plans IMRT - Le logiciel P³IMRT permet de faire des plans de traitement IMRT [93]. La planification IMRT utilise des objectifs de dose cliniques sur des ROI (par exemple dose minimale pour un PTV, dose maximale pour un OAR, dose maximale pour 50% du volume d'un OAR, ...). Chaque objectif a une pondération, et la somme de ces objectifs forme la fonction de coût. Le coût pour un volume peut être définie comme :

$$C_n = \sqrt{\left[\left(\frac{1}{N} \sum_r W(\vec{r})(D_0(\vec{r}) - D_n(\vec{r})) \right)^2 \right]}, \quad (2.1)$$

où C_n est le coût à l'itération n , $D_0(\vec{r})$ est la dose désirée au point (\vec{r}) dans le patient, $D_n(\vec{r})$ est la dose calculée en ce point, $W(\vec{r})$ est le facteur de poids relativement aux contributions des autres structures, et la somme est prise en un grand nombre N de points de dose. Le coût représente donc la racine de la différence de dose entre ce qui est idéal et ce qui est calculé [21]. La fonction de coût est la somme de ces coûts. L'algorithme d'optimisation tente de minimiser la fonction de coût à chaque itération (le nombre d'itérations étant choisi par l'utilisateur) afin d'obtenir la distribution de dose la plus conforme à ce qui est attendu.

L'algorithme optimise par itération la fluence idéale pour chaque incidence de faisceaux (soit les ODM - *Opening density matrix* - qui représentent la fluence idéale) afin de minimiser la fonction de coût.

L'optimisation se poursuit afin de transformer les ODM en segments MLC qui pourront être administrés physiquement à l'appareil de traitement. L'optimisation des paramètres de la machine (DMPO - *Direct machine parameters optimization*) permet d'optimiser la position des lames du MLC ainsi que les poids associés à chacun des sous-champs afin de transformer la distribution de dose idéale en distribution de dose physiquement réalisable par l'appareil de traitement [94]. Cette optimisation se fait en deux étapes successives. Premièrement, l'ODM est convertie en points de contrôle (forme de champs MLC). Par la suite, à partir de ces points de contrôle et un modèle de faisceau, la forme des sous-champs MLC et leur poids sont optimisés [94].

Calcul de dose - Le calcul de dose se fait à l'aide de l'algorithme de superposition-convolution. C'est un algorithme basé sur des modèles physiques : les mesures qui sont prises aux accélérateurs linéaires pour caractériser le faisceau sont comparées aux profils de dose calculés par l'algorithme. Ces profils sont modifiés via l'ajustement itératif des paramètres physiques — par exemple, taille de la source et le spectre énergétique — jusqu'à ce que le modèle de dose caractérise avec précision le faisceau [35]. Le principal avantage d'un algorithme basé sur un modèle physique par rapport à un algorithme basé sur des mesures est sa grande fiabilité : il peut être appliqué dans des situations qui sont différentes de celles qui ont servi à l'ajuster ou le valider, par exemple en tenant

compte des modificateurs de faisceaux, du contour externe ainsi que des hétérogénéités du patient [95].

Modélisation des interactions des photons

Pour faire le calcul de dose, il est important de modéliser toutes les interactions possibles des photons avec la matière. Un faisceau de photons est affecté par l'inverse du carré de la distance en raison de la divergence du faisceau, et est atténué par l'absorption et la diffusion dans le milieu traversé. Le calcul de dose se fait en deux parties qui impliquent des particules différentes : I) les interactions primaires, où les photons incidents interagissent avec la matière et transmettent leur énergie aux particules chargées (électrons) ; II) les interactions secondaires, qui comprennent à la fois les électrons qui déposent leur énergie par ionisation tout au long de leur parcours dans la matière, et les photons diffusés qui transportent leur énergie, pouvant éventuellement être transférée aux électrons. Ce sont ces derniers mis en mouvement par les photons qui contribuent à la dose [96].

Les interactions des photons dans la matière dépendent de leur énergie et du numéro atomique de la matière traversée. Pour un champ de traitement de 6 MV, l'énergie moyenne des photons est près du tiers de l'énergie potentielle d'accélération des électrons, c'est-à-dire près de 2 MeV. À cette énergie, les deux interactions dominantes sont l'effet Compton et l'effet photoélectrique. L'énergie du photon est transférée sous forme cinétique aux électrons soit complètement pour l'effet photoélectrique — moins l'énergie de liaison de l'électron à son atome — soit partiellement pour l'effet Compton [97].

Interactions primaires - Les interactions primaires des photons au point r dépendent du coefficient linéaire d'atténuation μ , qui est la probabilité d'interaction du photon par unité de longueur. Cette probabilité dépend de l'énergie des photons au point r et de la densité du milieu en ce point. La modélisation des premières interactions se fait par le TERMA, qui est l'énergie totale libérée par unité de masse, *Total Energy Released by unit MA*ss. Le TERMA dépend de la fluence énergétique du faisceau Ψ au point de calcul ainsi que du coefficient d'atténuation massique du milieu $\frac{\mu}{\rho}$ (voir l'équation 2.2) [96]. L'interaction dominante des photons de 2-3 MeV est l'effet Compton. Ce type de diffusion se fait avec les élec-

trons des couches électroniques les plus loin du noyau des atomes. Le coefficient d'atténuation linéaire de l'effet Compton $\mu_{Compton}$ est proportionnel à la densité électronique.

Interactions secondaires - Chaque point du TERMA est convolué au noyau ponctuel (ou *point Kernel*), qui représente la distribution spatiale en trois dimensions de l'énergie déposée par les particules chargées ou transportées par les photons diffusés. Le noyau ponctuel peut être décomposé en une somme pondérée selon le spectre d'énergie des photons primaires des noyaux (monoénergétiques) associés aux électrons et aux photons diffusés. Les électrons ralentissent tout au long de leur parcours et déposent localement leur énergie via des collisions coulombiennes. Ce sont ces dépôts d'énergie qui constituent le dépôt de dose D dans le milieu :

$$D(\vec{r}) = \int_V \underbrace{\frac{\mu}{\rho}(\vec{r}')\Psi(\vec{r}')}_{TERMA} \underbrace{\sum W_i(h\nu_i)K(\vec{r} - \vec{r}', h\nu_i)}_{Kernel} d^3\vec{r}'. \quad (2.2)$$

où $(\frac{\mu}{\rho})$ est le coefficient d'atténuation massique, $\Psi(\vec{r}')$ est la fluence et $\sum W_i(h\nu_i)K(\vec{r} - \vec{r}', h\nu_i)_{Kernel}$ représente la somme pondérée des noyaux ponctuels. L'anatomie du patient est superposée au calcul de dose afin de tenir compte des hétérogénéités. La fluence change selon le coefficient d'atténuation massique et le noyau ponctuel est mis à l'échelle selon la densité électronique. Cette dernière est une information qui est obtenue à partir des unités Hounsfield, ou HU, qui sont les valeurs de gris du CT. Les HU sont définis selon l'équation 2.3. Les HU se situent entre $-1\,000$ (pour de l'air) et jusqu'à $+3\,000$ (pour des os) pour les CT de 12 bits [17]. Le TPS Pinnacle³ ajoute $+1\,000$ aux HU afin d'avoir des HU positifs :

$$HU(milieu) = 1000 \frac{\mu_{milieu} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}}. \quad (2.3)$$

Une courbe de calibration permet ensuite de transformer les HU en densité physique dans le TPS.

En raison de la grande conformité de dose propre à l'IMRT et à la présence de nombreux gradients de dose, il est important d'avoir un algorithme de calcul qui permet de tenir compte des hétérogénéités de l'anatomie du patient afin d'avoir la distribution de dose la plus réaliste possible. De cette façon, il est possible de maximiser à la fois le TCP et minimiser le NTCP afin d'augmenter le ratio thérapeutique.

2.2.3 Présentation d'elastix

Comme il a été mentionné précédemment, la qualité d'images du CBCT n'est pas la même que pour le CT. Il en va de même pour les HU, qui ne sont pas valides pour le CBCT; les densités utilisées avec ce dernier pour le calcul de dose par les TPS s'en trouvent donc faussées.

En première approximation, il est possible de faire un calcul homogène dans Pinnacle³, c'est-à-dire de considérer que toute la matière traversée dans le patient est de l'eau; la précision sur le calcul de dose s'en trouve par contre diminuée car toutes les hétérogénéités sont omises. Seul le contour externe du patient affecte la dosimétrie du plan. Il existe certaines méthodes de correction d'images CBCT à des fins de calcul de dose, comme le remplacement artificiel de contours sur le CBCT avec des densités typiques ou l'utilisation de courbes d'étalonnage faites à partir de fantômes [91]. Par contre, le fantôme utilisé peut amener des erreurs jusqu'à 1200 HU. La précision du calcul de dose s'en trouve affectée, avec des incertitudes dosimétriques jusqu'à 20% près des hétérogénéités osseuses [90].

Afin de faire un calcul hétérogène en utilisant l'anatomie des patients sur les CBCT, il est possible d'utiliser un logiciel de recalage non-rigide afin de déformer le CT sur le CBCT quotidien : ainsi, l'anatomie du jour peut être obtenue avec les bons HU, ce qui pourra être utilisé pour le calcul de dose. Le logiciel libre `elastix` a été utilisé. Il utilise la librairie ITK (pour *Insight ToolKit* [98]) qui permet de manipuler et d'analyser les images médicales par exemple. La figure 2.1 illustre les diverses étapes utilisées par `elastix` pour effectuer un recalage non rigide. L'image mobile I_M est déformée pour être alignée à l'image de référence, l'image fixe I_F . Ce logiciel permet de trouver une transformation $T(x) = x + u(x)$ qui rend $I_M(T(x))$ aligné avec $I_F(x)$ [99].

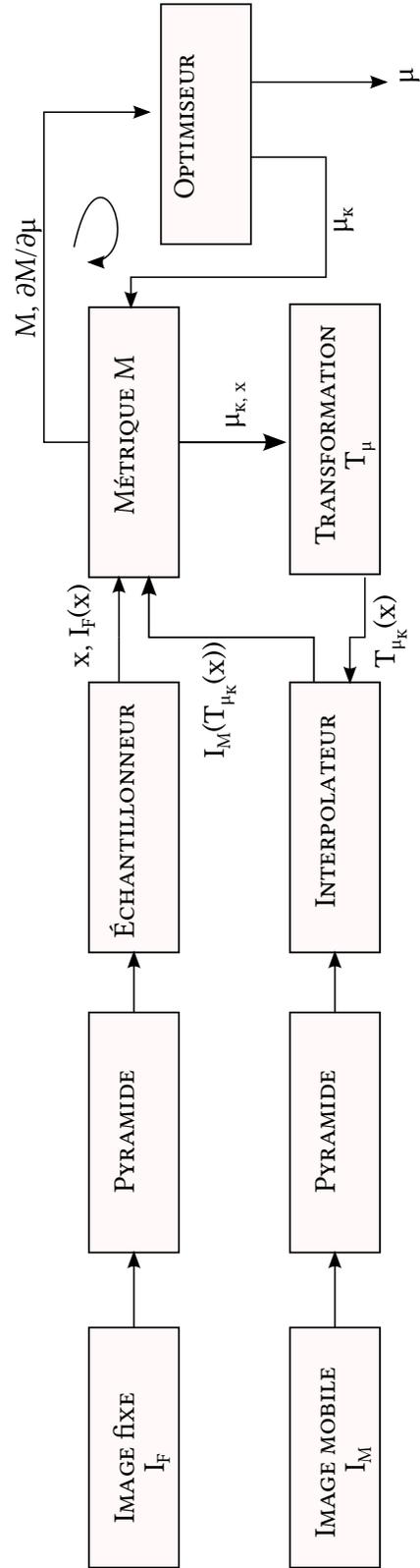


FIGURE 2.1 – Différentes composantes de la déformation avec elastix. Adapté de [99].

Les différents paramètres d'elastix - Les définitions suivantes sont tirées du manuel d'elastix [100] et décrivent les différents paramètres qui sont utilisés dans le présent projet. Tous les paramètres d'elastix peuvent être ajustés à la guise de l'utilisateur.

Image fixe : C'est l'image de référence. Dans le cas du projet, c'est le CBCT quotidien.

Image mobile : C'est l'image dont on veut obtenir la déformation pour qu'elle soit recalée sur l'image fixe. Dans le cas présent, c'est le CT initial.

Pyramide : Pour aider le recalage, il est possible de passer par plusieurs résolutions d'image. Au début, il vaut mieux commencer avec des images moins complexes, soit plus lissées. À chaque résolution, la qualité d'image passe de grossière à fine. L'algorithme de déformation insiste plus sur l'image la plus grossière ; le résultat sert de départ pour la prochaine résolution. La pyramide représente la complexité des images à chacune des résolutions (par exemple, 4 signifie que l'image est 4 fois plus "floue" que l'image initiale). Elle peut être différente pour les deux images.

Échantillonneur : Il permet de choisir un échantillon de voxels de l'image fixe pour calculer la métrique et voir la similitude entre les images. L'utilisateur détermine le nombre de voxels échantillonnés à chaque itération.

Interpolateur : Pour chacune des itérations, la valeur utilisée pour calculer la métrique est prise à une position qui ne correspond pas nécessairement au centre du voxel. L'interpolateur permet d'interpoler l'intensité à cette position à partir des voxels adjacents. L'interpolateur est seulement utilisé pour l'image mobile. Pour l'image fixe, l'échantillonnage se fait sur les voxels.

Métrique : C'est elle qui permet de comparer la similarité entre les images. Il existe une panoplie de métriques différentes, dont les suivantes, qui ont été utilisées dans le cadre du projet :

Information mutuelle (MI) : *Mutual Information* - Elle mesure le degré de dépendance de l'image fixe sur l'image mobile, selon l'équation suivante :

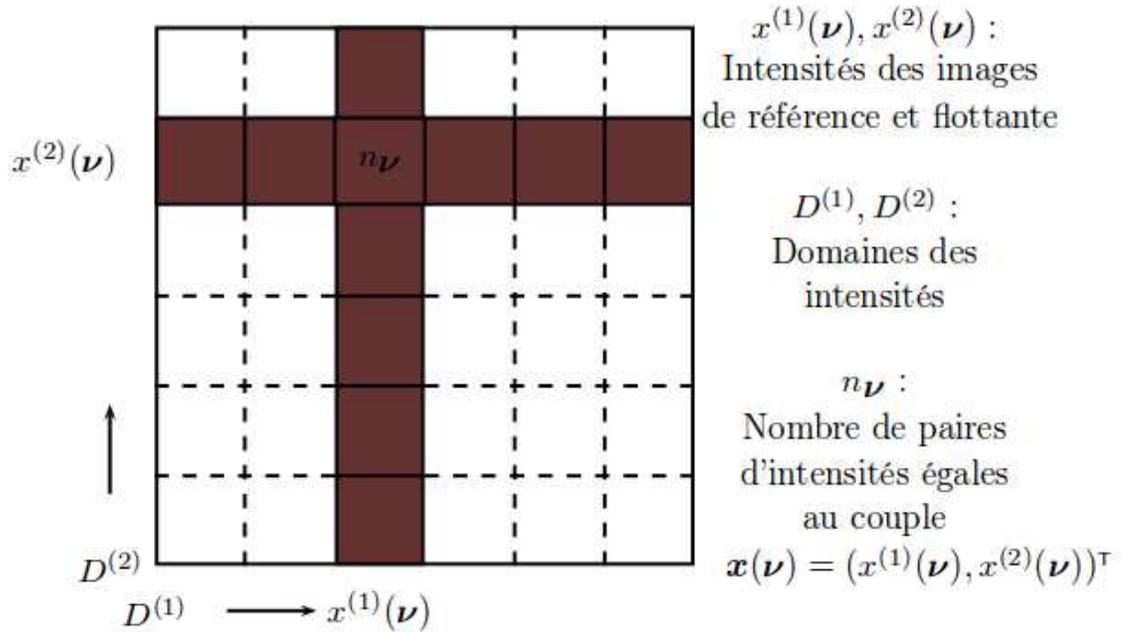


FIGURE 2.2 – Représentation graphique de l’histogramme conjoint d’une image de référence 1 et d’une image flottante 2. Tirée de [102].

$$MI(\mu; I_F, I_M) = \sum_{m \in L_M} \sum_{f \in L_F} p(\mu; f, m) \log_2 \left(\frac{p(\mu; f, m)}{p_F(f) p_M(m; \mu)} \right). \quad (2.4)$$

Cette métrique peut être utilisée pour deux modalités différentes, car elle permet de mesurer la correspondance entre les valeurs de gris des deux images. Pour deux images complètement différentes, l’information mutuelle est nulle [101]. Elle se calcule à partir de l’histogramme conjoint, qui mesure la distribution de probabilité conjointe par rapport à la distribution de probabilité indépendante. Cet histogramme a comme axe 1 les valeurs d’intensité de l’ I_F et comme axe 2 les valeurs d’intensité de l’ I_M (voir figure 2.2). La figure 2.3 présente les histogrammes conjoints pour des images avant et après recalage. Comme il est visible dans la figure 2.3b, le recalage a été fait en maximisant l’information mutuelle.

Points correspondants (CP) : *Corresponding Points Euclidean Distance Metric* - Cette métrique permet de minimiser la distance entre des points correspondants entre deux images. Ces points à la fois pour l’ I_F et

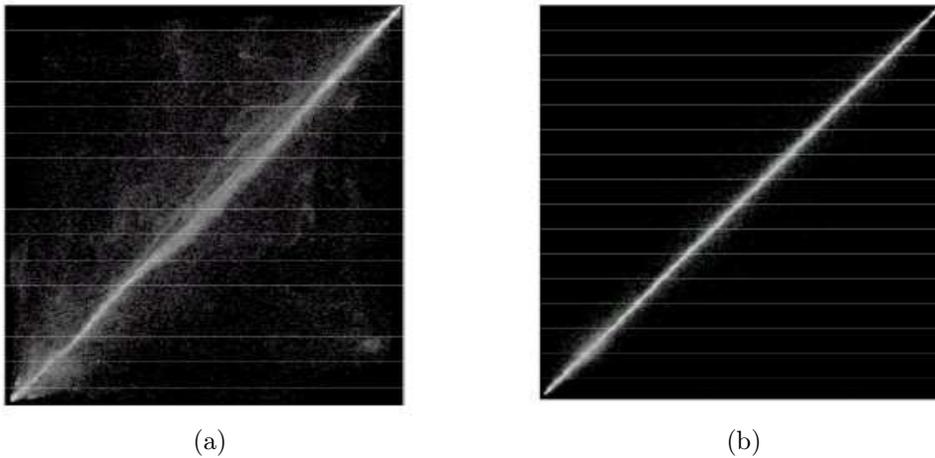


FIGURE 2.3 – Exemple d’histogrammes conjoints obtenus pour des images (a) après un recalage rigide et (b) après un recalage déformable. Tirées de [102].

I_M sont donnés en entrée à l’algorithme. En utilisant conjointement avec la métrique de MI, celle-ci permet de faire la déformation sur la correspondance entre certains points et l’intensité des images.

Pénalité de magnitude de déplacement (DMP) : *Displacement Magnitude Penalty* - Elle permet de minimiser $\|T_\mu(x) - x\|^2$. À partir de I_F et de la transformation initiale $T_\mu(x)$, il est possible de trouver la transformation inverse.

Pénalité de rigidité (RP) : *Transform Rigidity Penalty* - C’est une métrique qui permet de pénaliser les déformations dans certaines parties de l’image. Par exemple, elle permet de ne pas déformer les os de I_M .

Transformation : Elle est défini comme la cartographie des coordonnées de l’image fixe vers l’image mobile. La transformation B-Spline est souvent utilisée pour les recalages non-rigides. C’est une somme pondérée de plusieurs fonctions B-Spline qui est superposée à une grille de point de contrôle par rapport à l’image fixe.

Optimiseur : Il permet de faire l’optimisation tout au long des itérations. Une descente de gradient itérative permet de trouver le minimum d’une fonction analytique en un point différentiable.

Le programme `transformix` est utilisé pour appliquer une transformation T sur une image I . Ce programme a été développé conjointement avec `elastix` par les mêmes développeurs. Le manuel d'`elastix` guide son utilisation [99].

2.2.4 Comparaison des résultats

Certains tests statistiques ont été utilisés dans ce mémoire. Ces tests ont été réalisés avec STATA [103], un logiciel statistique permettant l'analyse de données. Entre autres, la régression linéaire par moindres carrés ordinaires a été utilisée. Un test de Student permet par la suite de savoir si la valeur de la pente de la régression est égale à zéro, avec un intervalle de confiance de 95%. Le test de van Elteren est également utilisé. C'est une dérivation du test de Wilcoxon-Mann-Whitney stratifié, qui permet de comparer deux échantillons de données indépendants, stratifiés et de distribution non-normale [104]. Ce test est donc un équivalent du test de Student pour des distributions non-normales. L'intervalle de confiance utilisé est aussi de 95%.

Étude de déformation d'images

Pour évaluer la déformation du CT sur les CBCT pour les différents patients, une inspection visuelle coupe par coupe permettait de s'assurer de la validité de la transformation. Le CT déformé devait ressembler au CBCT quotidien. Les principaux éléments recherchés (en ordre de priorité) étaient la ressemblance :

- des têtes fémorales ;
- du contour externe ;
- des organes contourés (prostate, vésicules séminales, vessie, rectum) ;
- du reste des tissus.

La priorité a été accordée aux deux premiers points car ce sont eux qui affectent le plus le calcul de dose dans Pinnacle³.

Ensuite, l'indice de Dice — ou Sørensen-Dice [105, 106]— a été utilisé pour valider la déformation des ROIs du CT sur le CBCT. L'indice de Dice est un calcul de chevauchement entre deux volumes. Plus les volumes sont similaires et se chevauchent, plus l'indice de Dice se rapproche de 1. Inversement, leur éloignement et leur dissemblance rapproche l'indice de Dice vers 0. Soient les volumes A et B, l'indice de Dice correspondant est

$$Dice(A, B) = \frac{2 | A \cap B |}{| A | + | B |}. \quad (2.5)$$

Par souci d'uniformité, la même routine de déformation a été utilisée pour les cinq patients à l'étude dosimétrique. Les CT déformés sur les CBCT ont par la suite été importés dans Pinnacle³ afin de faire l'étude dosimétrique. Cependant, ce sont les contours effectués par le médecin sur les CBCTs qui ont été utilisés pour la planification de traitement. Les contours déformés ont seulement servi à la validation de la transformation. Il est à noter que l'incertitude reliée à la délimitation des organes sur les CBCT par rapport à celle faite sur le CT n'a pas été évaluée dans le cadre de ce travail.

Étude dosimétrique

Une étude rétrospective a été faite à l'aide des cinq patients sélectionnés. Afin de simuler les effets du déplacement de la prostate sur les méthodes de traitement proposées, les plans ont été calculés sur les CT déformés sur les CBCT quotidiens pour les cinq patients choisis.

Il existe plusieurs outils pour évaluer et comparer la qualité de plans de traitement. Le premier est l'isodose (voir figure 2.4). Une isodose délimite un volume qui est couvert par la même dose. Par exemple, la visualisation des isodoses permet de savoir si la planification fait en sorte que le PTV est couvert par la dose de prescription ou si des points de hautes doses sont présents dans des tissus sains. Les isodoses permettent d'avoir une idée générale en trois dimensions de la qualité du plan. Un autre outil est l'histogramme dose-volume, ou DVH (*Dose Volume Histogram*). Ce dernier permet de réduire la distribution de dose en un histogramme du volume différentiel ou cumulatif irradié selon une dose donnée (voir la figure 2.5). Le DVH cumulatif permet de savoir le volume d'un organe qui reçoit au moins une dose X , qui est noté V_x . Inversement, il est possible de savoir aussi la dose reçue par le volume y cc (ou %) d'un organe, soit D_y cc(ou %). Le DVH cumulatif idéal pour le PTV est que tout le volume reçoive parfaitement la dose de prescription ; pour les OAR il faudrait qu'aucune dose ne soit administrée aux organes. Le DVH différentiel permet quant à lui de connaître le volume d'un organe recevant une dose bien précise. L'inconvénient des DVH est leur absence d'information sur la distribution spatiale de la dose. D'une distribution de dose initialement en trois dimensions, on tombe à une dimension, soit $D(V)$ ou $V(D)$. La localisation de la dose

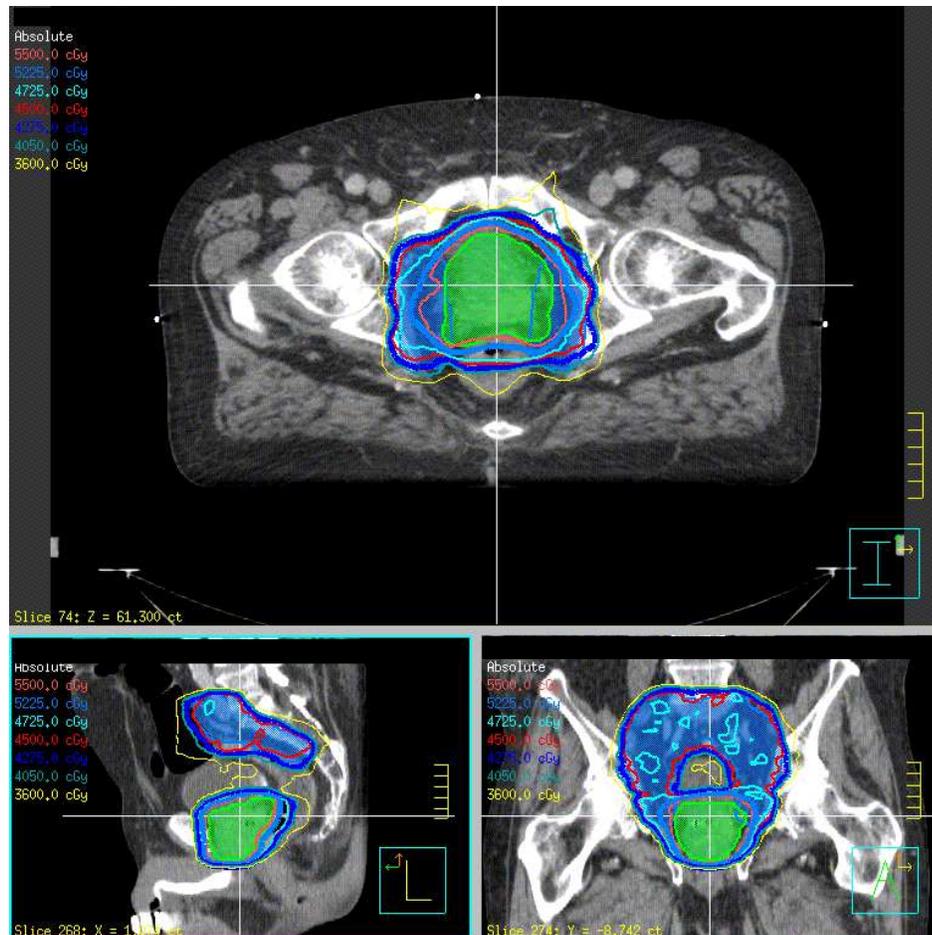


FIGURE 2.4 – Exemple d’isodoses pour une coupe axiale, sagittale et coronale. La légende des isodoses permet de voir la dose en cGy associée à chacune d’elles.

est donc perdue. Dans le cadre de ce projet, les DVH cumulatifs ont été utilisés en complémentarité avec les isodoses pour s’assurer d’une couverture minimale des PTV.

Pour la comparaison de la dose aux OAR, la notion de dose équivalente uniforme (EUD pour *Equivalent Uniform Dose*) est intéressante, car elle tient en compte toute la distribution de dose ainsi que de la biologie de l’organe. Elle est un complément à l’utilisation des doses de tolérance du QUANTEC [29, 107]. Les indices dosimétriques des tables de tolérance ainsi que la valeur des doses équivalentes uniformes pour le rectum et la vessie permettent d’avoir une vue d’ensemble de la dose aux OAR. Pour les intestins et les os du bassin, les doses de tolérance du QUANTEC seront utilisées [29]. Le tableau 2.2 contient les paramètres dosimétriques utilisés pour la comparaison des méthodes de traitement.

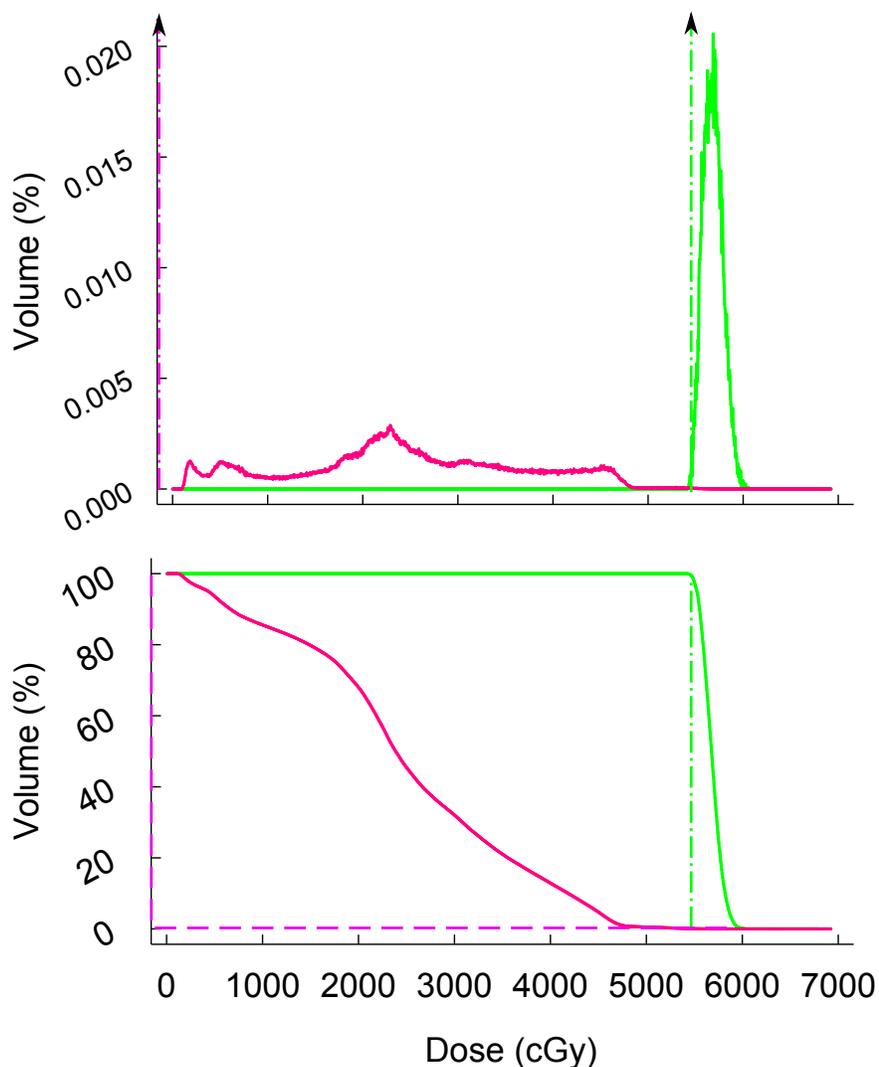


FIGURE 2.5 – Exemple de DVH différentiels (en haut) et cumulatifs (en bas). En vert sont les DVH pour un PTV ; en rose sont ceux pour un OAR. Les DVH en pointillé représentent les DVH optimaux pour les deux organes.

Les résultats sont divisés en trois chapitres. Le chapitre 3 concerne l'étude du déplacement de la prostate pour l'échantillon du projet, en plus du calcul des marges. Le chapitre 4 traite de l'étude de déformation d'images pour cinq patients. Les images de ces cinq mêmes patients ont été utilisées par la suite pour l'étude dosimétrique, dont fait l'objet le chapitre 5. Ce chapitre fait la comparaison dosimétrique rétrospective des différentes méthodes adaptatives proposées dans ce projet.

TABLE 2.2 – Paramètres dosimétriques pour les OAR. Les valeurs sont tirées des tables du QUANTEC [29]. Elles sont utilisées pour l'évaluation des plans au CHU de Québec. Les paramètres de Lyman sont tirés de [43] pour le rectum, la vessie et les intestins ; la valeur pour les os du bassin vient de [44].

Organe	Indices dosimétriques surveillés	Paramètre de Lyman
Rectum	$V_{50Gy} < 50\%$	0.12
	$V_{60Gy} < 35\%$	
	$V_{65Gy} < 25\%$	
	$V_{70Gy} < 20\%$	
	$V_{75Gy} < 15\%$	
	Dose maximum	
Vessie	V_{40Gy}	0.5
	V_{45Gy}	
	$V_{65Gy} < 50\%$	
	$V_{70Gy} < 35\%$	
	Dose maximum	
	Dose maximum	
Intestins	V_{40Gy}	0.15
	$V_{45Gy} < 195 \text{ cc}$	
	Dose maximum	
	Dose maximum	
Os du bassin	V_{10Gy}	0.25
	V_{20Gy}	
	V_{40Gy}	
	V_{45Gy}	
	Dose maximum	
	Dose maximum	

Chapitre 3

Caractérisation du déplacement de la prostate

Ce volet du projet présente la caractérisation rétrospective du déplacement interfraction de la prostate pour les patients de l'échantillon. Ces informations ont pu être recueillies à partir des images CBCT acquises en cours de traitement et des marqueurs radio-opaques implantés dans la glande. De plus, ce chapitre présente un calcul de marge à partir des résultats obtenus. Quatorze patients ont constitué la base de donnée. De ces patients, cinq ont été sélectionnés pour l'étude de déformation d'image et dosimétrique.

3.1 Méthodologie

3.1.1 Caractérisation du mouvement de la prostate

La méthodologie utilisée pour cette section a été décrite dans la section 2.2.1. Pour chacun des patients de la base de données, le volume de la vessie et du rectum ont été contourés sur chacune des images (CT et CBCT).

3.1.2 Calcul des marges

L'équation 1.10 a été utilisée pour calculer les marges nécessaires pour couvrir le CTV tout au long du traitement en tenant compte des mouvements de la prostate. La même analyse statistique que celle de Aubin et *coll.* [65] et Stroom et *al.* [76] a été utilisée pour calculer les erreurs aléatoires et systématiques à partir du déplacement de la prostate.

Quatorze patients ont été utilisés pour l'analyse, pour un total de fractions $\sum f_p = 141$. Pour chaque patient, il est possible d'obtenir l'écart type σ_{pat} autour de la valeur moyenne m_p du déplacement de la prostate par rapport au CT de planification :

$$\sigma_{pat} = \sqrt{\frac{1}{f_p - 1} \sum_{f=1}^{f_p} (d_{f,p} - m_p)^2} \quad (3.1)$$

où $d_{f,p}$ est le déplacement mesuré à la fraction f pour le patient p . À partir des différents σ_{pat} , on peut trouver l'écart type moyen des erreurs aléatoires, $\sigma_{aleatoire}$, en effectuant la racine carrée de la somme des variances individuelles, pondérées par le degré de liberté :

$$\begin{aligned} \sigma_{aleatoire} &= \sqrt{\frac{1}{F - P} \sum_{p=1}^P (f_p - 1) \cdot \sigma_{pat}^2} \\ &= \sqrt{\frac{1}{127} \sum_{p=1}^{14} (f_p - 1) \cdot \sigma_{pat}^2} \end{aligned} \quad (3.2)$$

où F et P sont respectivement le nombre total de fractions et de patients de l'échantillon. Puisque l'échantillon de patients est limité, une estimation de l'écart type des erreurs systématiques (Σ') est utilisée pour le calcul des marges. Avec le déplacement moyen M pour toutes les fractions de tous les patients :

$$\begin{aligned} \Sigma' &= \sqrt{\Sigma^2 - \frac{\sigma_{aleatoire}^2}{F/P}} \\ &= \sqrt{\Sigma^2 - \frac{\sigma_{aleatoire}^2}{141/14}} \end{aligned} \quad (3.3)$$

où

$$\begin{aligned} \Sigma &= \sqrt{\frac{P}{F(P-1)} \sum_{p=1}^P f_p (m_p - M)^2} \\ &= \sqrt{\frac{14}{141(13)} \sum_{p=1}^{14} f_p (m_p - M)^2} \end{aligned} \quad (3.4)$$

Le calcul des équations 3.2, 3.3 et 3.4 a permis d'obtenir les marges dans les trois directions selon l'équation 1.10.

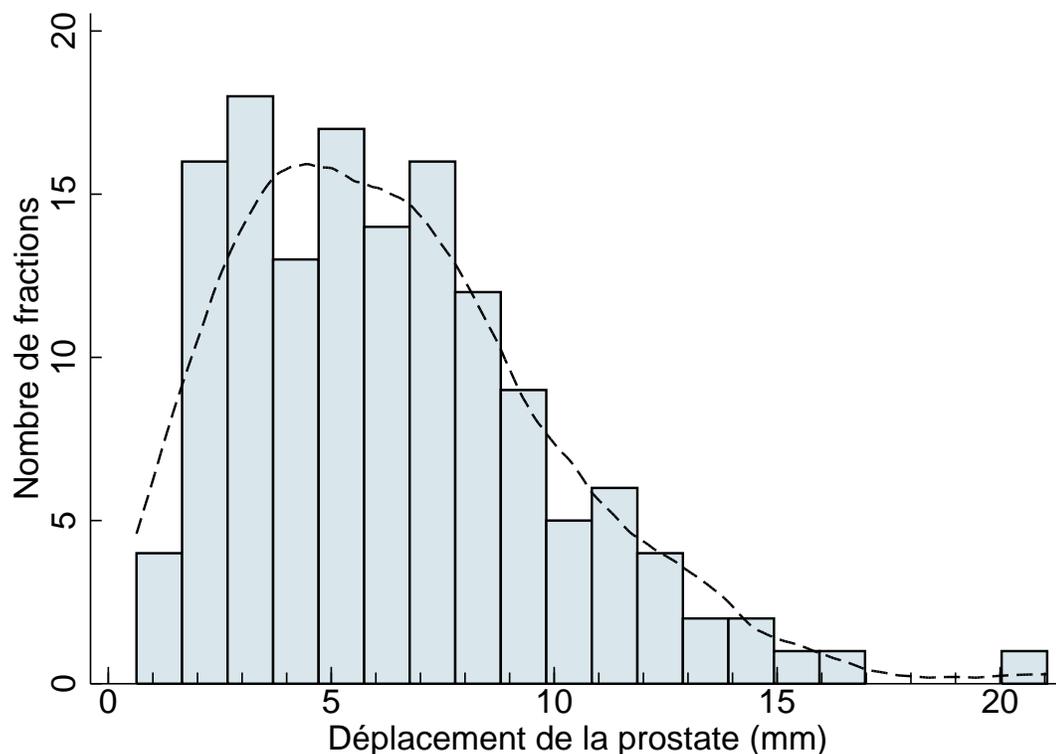


FIGURE 3.1 – Distribution du déplacement de la prostate sur les CBCT par rapport au CT initial pour les 141 fractions. Les déplacements ont été acquis à partir des grains d’or implantés dans la prostate, et de leur déplacement par rapport à ceux du CT de planification après un recalage rigide osseux. Le trait pointillé représente la courbe de l’estimation par la méthode du noyau.

3.2 Résultats

3.2.1 Caractérisation du déplacement de la prostate

La figure 3.1 présente le déplacement de la prostate des 141 fractions par rapport à leur CT initial pour les 14 patients de l’échantillon. Comme il est possible de voir, la plage de déplacement couvre de 0 à un maximum de 21 mm. Le déplacement moyen de toutes les fractions se situe autour de 6.4 mm, et la médiane de la distribution est de 5.9 mm. La moyenne et le déplacement maximum sont similaires aux valeurs retrouvées ailleurs dans la littérature [108]. Le déplacement peut être divisé dans les trois axes. Le pourcentage de déplacement qui dépasse 5 mm est de 0%, 16% et 52% pour les directions latérale, antéro-postérieure et supéro-inférieure. Pour 3 des 14 patients, tous les déplacements en supéro-inférieur sont plus grands que 5 mm.

Les images de cinq patients de cet échantillon ont été choisies pour faire partie de l'étude rétrospective dosimétrique. Le choix des cinq patients s'est basé sur la moyenne des déplacements par patient afin de représenter la gamme de déplacement de l'échantillon. Les caractéristiques de mouvements de la prostate pour les cinq patients sont listées dans le tableau 3.1. Le déplacement dans les trois axes est représenté sur la figure 3.2.

Les cinq patients de l'étude dosimétrique possède tous au moins 9 CBCT quotidiens en plus du CT initial. La moyenne de déplacement pour le patient E se situe dans les plus basses des 14 patients (3.4 mm), en plus d'une petite plage de déplacement. Le patient C possède le déplacement moyen le plus grand de l'échantillon (12.5 mm). Les patients A, B et D se situent entre les deux extrêmes et possèdent des déplacements quotidiens variant entre 0.8 et 21.1 mm.

Comme on peut le voir sur la figure 3.2, les déplacements les plus grands sont dans les directions antéro-postérieure et supéro-inférieure, avec une plus grande amplitude dans ce dernier axe. Dans les autres études cependant, c'est en général dans la direction antéro-postérieure que les déplacements sont plus grands en raison des variations du volume du rectum [47, 57, 61]. De plus, il semble y avoir un déplacement systématique de la prostate en antéro-postérieur et supéro-inférieur puisque les distributions ne sont pas centrées sur zéro. Cette tendance est également visible pour les 14 patients. En latéral, le déplacement de la prostate sur les CBCT quotidiens par rapport au CT initial est petit comparativement aux deux autres directions.

3.2.2 Calcul des marges

Les valeurs calculées selon les équations de la section 3.1.2 sont tabulées dans le tableau 3.2. Ce dernier contient en plus les erreurs systématiques et aléatoires pour la délinéation du CTV, le positionnement quotidien, la précision du CT, l'erreur reliée à la localisation des marqueurs.

Les valeurs d'erreurs aléatoires des mouvements intrafraction correspondent à celles de Aubry et *al.* [50] Dans l'étude de 2004, les erreurs systématiques sur le mouvement intrafraction avaient pu être évaluées grâce à l'imagerie portale avec caméra vidéo. Cependant, dans le cadre du calcul de marges présenté ici, les erreurs systématiques n'ont pas été intégrées car on considère un mouvement intrafraction quasi nul lors de l'acqui-

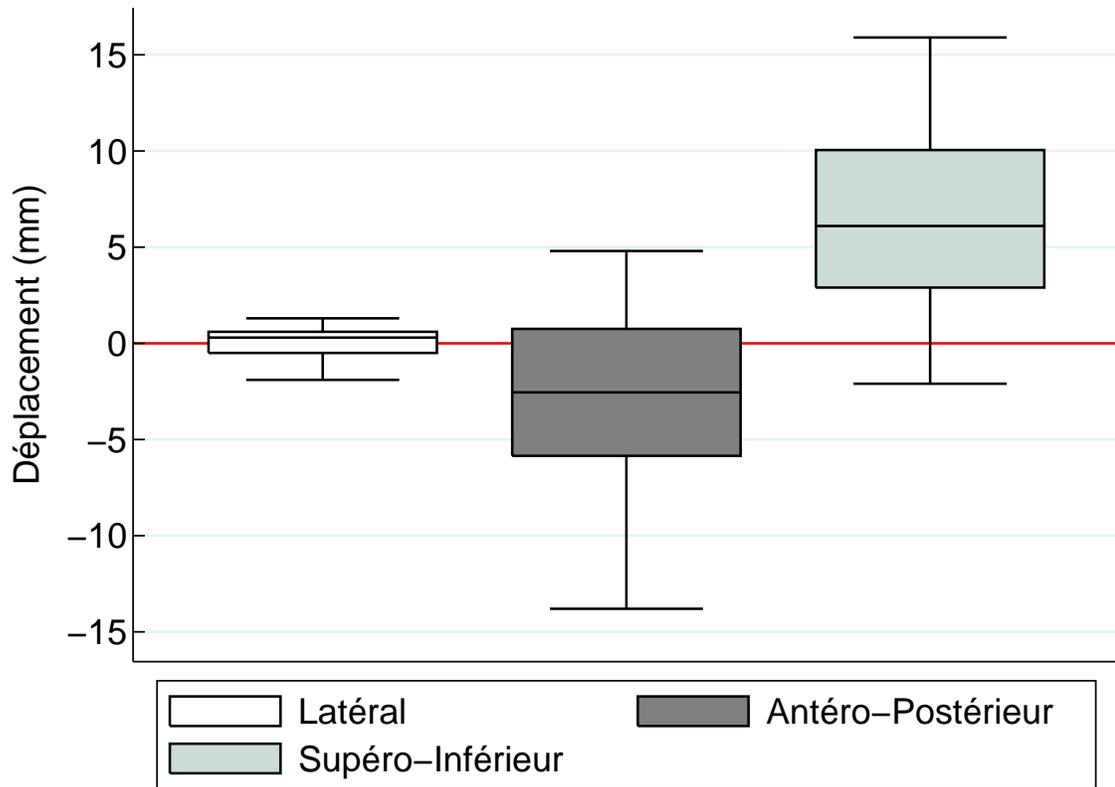


FIGURE 3.2 – Déplacement de la prostate selon les trois axes pour les cinq patients de l'étude dosimétrique. Un déplacement positif représente un déplacement de la prostate sur le CBCT quotidien plus vers la direction gauche, antérieure et inférieure par rapport au CT initial.

TABLE 3.1 – Caractéristiques des cinq patients

Patient	Nombre de CBCT	Déplacement moyen	Plage de déplacement
		mm	mm
A	10	7.2 ± 2.7	[1.9 ; 10.9]
B	9	8.3 ± 3.0	[4.0 ; 14.3]
C	10	12.5 ± 2.3	[8.1 ; 16.7]
D	9	10.2 ± 5.4	[0.8 ; 21.1]
E	13	3.4 ± 0.8	[2.5 ; 5.1]

sition du CT de planification.

Les erreurs de positionnement du tableau 3.2 considèrent un repositionnement osseux à chaque jour de traitement avec l'utilisation de l'imagerie kV. Il est à noter que les valeurs d'incertitude sur le positionnement de ce tableau sont différentes de celles trouvées dans le tableau 1.4, ces valeurs correspondant à l'article de van Herk et *al.* [67] Dans son article, les incertitudes de positionnement proviennent d'une estimation du décalage des os par rapport aux marques externes. Dans le présent mémoire, pour le calcul de marges, on considère une IGRT quotidienne, c'est-à-dire que le patient est positionné sur les os à partir des images kV prises quotidiennement, et donc les marques à la peau ne sont plus utilisées. Les erreurs de positionnement de van Herk sont surestimées dans le cas d'une IGRT quotidienne pour positionner le patient selon les os. Les nouvelles valeurs d'erreurs de préparation dépendent de la précision de la DRR (Digitally Reconstructed Radiograph), qui sert de référence pour le positionnement osseux, et l'erreur d'isocentre entre l'imagerie kV et MV. Les nouvelles valeurs d'erreurs d'exécution dépendent de la précision de l'isocentre d'imagerie, du match des images 2D pour faire le recalage, de la précision de ce recalage, de la précision du déplacement de la table et l'effet de ce déplacement sur le positionnement du patient. Aussi, l'évaluation de la précision de l'IGRT avec utilisation du CBCT de Octave et *al.* [71], présentée à la section 1.2.3, n'a pas été intégrée au calcul de marges, car ce n'est pas le même type d'imagerie qui est utilisé pour le repositionnement du patient.

À partir des équations de la section 3.1.2, les écarts types des erreurs aléatoires pour les mouvements internes sont de 0.6, 2.4 et 2.7 mm pour les directions latérale, antéro-postérieure et supéro-inférieure respectivement. Les écarts types des erreurs systématiques sont de 0.6, 2.8 et 4.2 mm pour les mêmes directions. Les écarts types aléatoires du mouvement de la prostate se situent dans ce qui peut être retrouvé dans la littérature [65, 67]. Par contre, ce n'est pas le cas pour les erreurs systématiques, qui sont en général plus faibles dans les autres études. Aussi, c'est dans la direction SI que l'erreur systématique est la plus différente de ce qui peut être trouvée ailleurs. Par exemple, l'écart type des erreurs systématiques en SI est inférieur à 2 mm pour van Herk et *al.* [74] et Rosewall et *al.*, [52] et elle est de 1.12 mm pour Beaulieu et *al.* [51]

Les marges calculées sont de 5.6, 9.8 et entre 14.5 et 16.5 mm pour les directions GD,

AP et SI respectivement, avec un σ_p de 3.2 mm, un β de 0.5 en GD et AP, et un β de 1.64 en SI. Ces marges tiennent compte de l'incertitude sur les contours du CT, les mouvements internes, la précision du CT et les erreurs de positionnement. Elles sont applicables sur la prostate en considérant un recalage osseux en salle à chaque jour de traitement.

Les marges utilisées en clinique au CHU de Québec sont en postérieur de 5 mm sur la prostate et 8 mm sur les vésicules séminales ; dans les autres directions, elles sont de 10 mm. Les marges calculées dans cette section n'ont pas été utilisées pour la réalisation des plans de traitement du chapitre 5. Elles ont été calculées pour cet échantillon en particulier et à des fins de comparaison avec les marges utilisées cliniquement. Il est à noter que les marges calculées dans ce projet sont sensiblement plus grandes que celles utilisées cliniquement, principalement en postérieur et dans la direction supéro-inférieure. Ceci s'explique principalement par les erreurs systématiques plus grandes pour l'échantillon utilisé. De plus, les marges calculées ici sont valables si le déplacement de la prostate entre le CT et le traitement moyenné sur l'ensemble de la population est nul, ce qui n'est pas le cas pour les patients constituant l'échantillon de cette étude.

En effet, ce sont les erreurs systématiques qui ont le plus d'influence dosimétrique, comme il a été mentionné par van Herk et *al.* [67]. Ce sont par conséquent elles qui ont une plus grande pondération dans le calcul de marges. Puisque ce sont des erreurs qui sont transportées de la planification jusqu'au traitement, il faut pouvoir les gérer adéquatement et diminuer leur amplitude. Une des façons serait de diminuer les incertitudes sur le contour du CTV. Les écarts types de l'erreur systématique sur la délimitation de la prostate sont estimés à près de 2 mm dans les trois directions [65]. Il peut être difficile sur l'imagerie CT de bien délimiter l'apex de la prostate et la partie la plus près du rectum, ceci dû en grande partie au faible contraste entre les tissus mous [67]. L'utilisation d'un IRM pour la délimitation de la prostate aide grâce aux hauts niveaux de contraste [63]. En plus, en utilisant conjointement un CT et un IRM pour la délimitation du CTV, la variation interobservateur du contour diminue, se reflétant par un écart type plus faible de près de 63% par rapport à l'utilisation du CT seul [109]. Dans le cadre de ce projet, l'estimation de 2 mm est faite à partir de contours faits sur le CT de planification. Des contours de prostate faits sur un CBCT peuvent avoir une incertitude plus grande [110]. Ainsi, si les contours de planification sont faits à partir d'une imagerie CBCT, il faudrait considérer utiliser une estimation différente

TABLE 3.2 – Incertitudes et calcul de marges pour les 14 patients. Les valeurs de CTV, positionnement et précision du CT sont les mêmes que celles de la table 1.4. La rangée "Mouvements" représente les valeurs de mouvements obtenues pour les 14 patients. Pour le calcul des marges, le β est de 0.5 pour les directions GD et AP ; il est de 1.64 pour SI.

	Erreurs exécution			Erreurs préparation		
	(mm)			(mm)		
	GD	AP	SI	GD	AP	SI
Contours du CTV	—	—	—	1.7	2.0	2.0-3.5
Mouvements interfractions	0.6	2.4	2.7	0.6	2.8	4.2
Mouvements intrafractions	0.8	1.4	1.0	—	—	—
Positionnement	1.8	1.8	1.8	1	1	1
Précision du CT	—	—	—	0.5	0.5	0.87
Somme quadratique	2.1	3.3	3.4	2.1	3.6	4.8-5.6
Marges	$2.5\Sigma + \beta(\sigma - \sigma_p)$					
	$2.5\Sigma + \beta(\sqrt{\sigma_p^2 + \sigma_{aleatoire}} - \sigma_p)$			5.6	9.8	14.5-16.5

de l'erreur faite sur les contours.

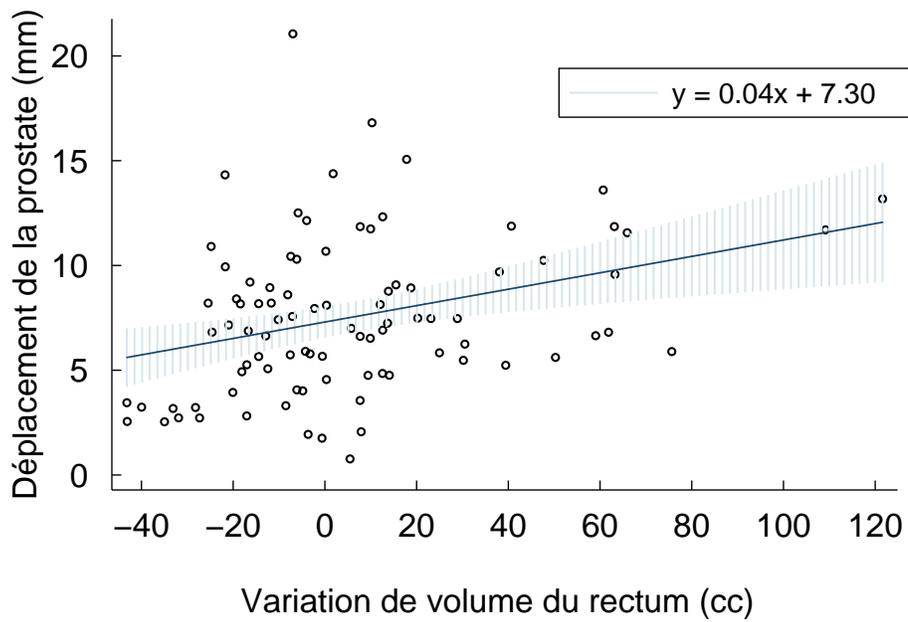
Aussi, les erreurs de préparation utilisées dans ce mémoire pour le contour du CTV est probablement trop élevée. Il a été observé que les volumes de la prostate sur le CT sont surévalués par rapport à ceux faits sur une échographie ou une IRM [63, 109, 111, 112]. Un des résultats de l'étude de Rasch est que le volume de la prostate délimité sur le CT est 1.4 fois plus grand que celui fait sur un IRM [68]. Ainsi, même si les contours sur le CT fluctuent et qu'une incertitude lui est associée, cette erreur ne devrait pas se sommer de la même façon si le volume de la prostate est surestimée. Par exemple, en ôtant l'incertitude sur les contours, les valeurs de marges deviennent : 3.5, 8.3 et 13.4 mm en directions latérale, antéro-postérieure et supéro-inférieure.

Une manière de diminuer l'erreur du contour, sans avoir à utiliser un autre type d'imagerie, serait de la distribuer uniformément au cours des traitements et d'utiliser un nouveau contour à chacune des fractions pour la planification, ou bien d'utiliser un contour "moyen" pour la planification. Par exemple, Ludbrook et *al.* proposent d'utiliser la position moyenne de la prostate au cours des premières images acquises lors des premières fractions, et montrent qu'avec 5 fractions, il est possible de réduire les erreurs systématiques. De plus, leur recherche expose que les déplacements en latéral et en SI des trois premières fractions sont statistiquement différents des jours subséquents [113].

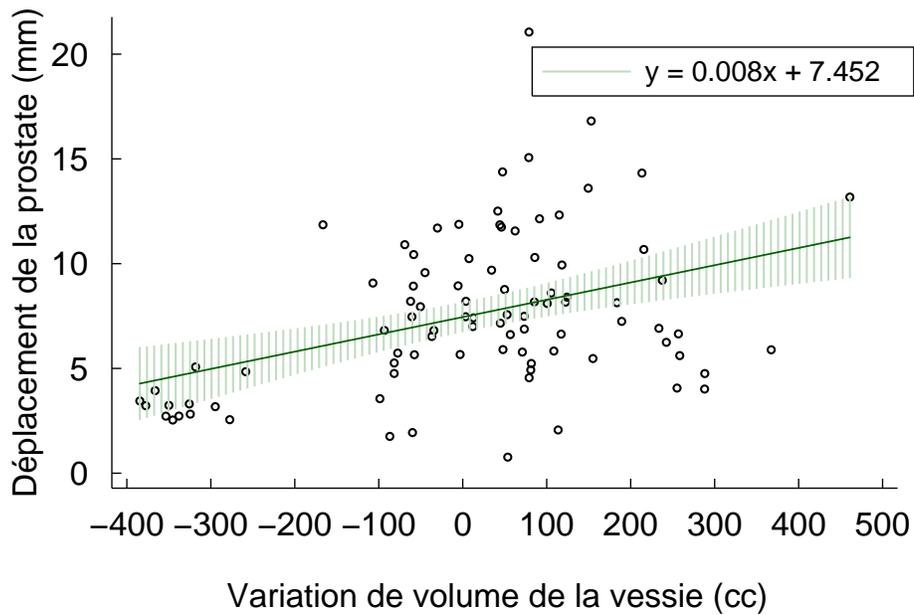
3.2.3 Investigation des erreurs systématiques

Comme mentionné plus tôt, la prostate est sensiblement plus en supérieur et en antérieur sur le CT que sur les CBCT subséquents. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces erreurs.

L'hypothèse première est celle de l'étude de Ten Haken, où le volume du rectum et de la vessie affectent le déplacement de la prostate [47]. Afin d'essayer de reproduire le plus adéquatement le positionnement de la prostate au cours du traitement, le patient doit avoir la vessie pleine et le rectum vide à chacune de ses fractions, incluant également le moment de l'acquisition du CT. Cependant, il est difficile de garder des volumes d'organes constants tout au long du traitement. Par exemple, pour le patient E, le volume de la vessie sur le CT est en moyenne trois fois plus gros que sur les CBCT quotidiens, avec des variations de vessie allant jusqu'à 385 cc. Afin de tester la corrélation entre la variation de volume de la vessie et du rectum et le déplacement de la prostate, une analyse quantitative par régression linéaire a été faite (voir figure 3.3). Selon l'analyse des 14 patients, une variation de volume de rectum de 10 cc entraîne un déplacement de 0.4 mm ($p=0.002$, test de Student avec un intervalle de confiance de 95%). Pour la variation de volume de la vessie, l'effet est plus subtil ; pour la même variation de volume de la vessie, la prostate se déplace de 0.08 mm ($p<0.001$, test de Student avec un intervalle de confiance de 95%). Ainsi, pour une variation de 385 cc, cela pourrait entraîner un déplacement prostatique d'un peu plus de 3 mm. D'autres études similaires évaluant le déplacement de la prostate par rapport au volume de la vessie et du rectum corroborent ces résultats [114, 115]. Un volume de la vessie et du



(a)



(b)

FIGURE 3.3 – Déplacement du centre de masse de la prostate à la fraction i selon la variation de volume : (a) du rectum ($R^2 = 0.11$); (b) de la vessie ($R^2 = 0.16$) par rapport au CT initial. La région hachurée correspond à un intervalle de confiance de 95% pour la régression.

rectum au CT initial qui ne serait pas représentatif de l'anatomie du patient en cours de traitement pourrait expliquer en partie l'erreur systématique. Cependant, des variations importantes de volumes de la vessie et du rectum ne sont pas présentes pour tous les patients, et donc ne peuvent pas expliquer totalement les erreurs systématiques de l'ordre de 3 et 4 mm dans les directions antéro-postérieure et supéro-inférieure.

La deuxième hypothèse concerne l'état du patient lui-même en cours de traitement. Il est possible qu'au cours du CT initial, le patient soit plus anxieux ou moins confortable que lors des fractions suivantes, ce qui pourrait résulter en des muscles tendus ou la contraction du rectum par exemple. Ainsi, plus le traitement avance, plus le patient peut être détendu et se sentir en confiance, ce qui pourrait entraîner des erreurs de positionnement même si le recalage est fait sur les os et que les volumes de vessie et de rectum sont semblables à ceux du CT. Ceci pourrait être une explication des résultats obtenus par Ludbrook et *al.*, où les premières fractions sont différentes des subséquentes. Pour les 14 patients cependant, aucune corrélation significative n'a été obtenue entre le numéro de la fraction et le déplacement de la prostate (voir la figure 3.4). Le taux de variation de 0.096 mm par fraction n'est pas significativement différent de 0 ($p = 0.34$, test de Student avec un intervalle de confiance de 95%). Il ne semble donc pas exister de relation linéaire entre les deux variables. De plus, cette hypothèse ne pourrait pas expliquer la tendance du déplacement dans la même direction.

La troisième hypothèse est celle qui expliquerait les erreurs systématiques sur la position de la prostate du CT par rapport aux autres CBCT. Lors du CT initial, un urétrogramme a été utilisé afin d'améliorer le contraste dans l'urètre. L'urétrogramme consiste en un cathéter rempli d'agents de contraste inséré dans l'urètre, ce qui permet de mieux définir l'apex de la prostate sur le CT. Ce cathéter est absent lors des fractions subséquentes, et donc au CT il pourrait pousser la prostate plus en supérieure et postérieure que sa position normale, ce qui induit automatiquement des erreurs systématiques dans ces deux directions. Une étude de 2004 s'est penchée sur cette hypothèse et conclut que l'urétrogramme a un effet sur la position de la prostate, mais les auteurs jugent que cet effet est non-significatif cliniquement et n'est pas important par rapport aux mouvements normaux de la prostate [116]. Il reste tout de même que ce groupe de recherche a trouvé un déplacement plus en supérieur et en antérieur de la prostate de 3 mm lorsqu'un urétrogramme était utilisé. Il pourrait alors être possible que ce soit l'urétrogramme qui cause l'erreur systématique dans le cas des 14 patients. Cette

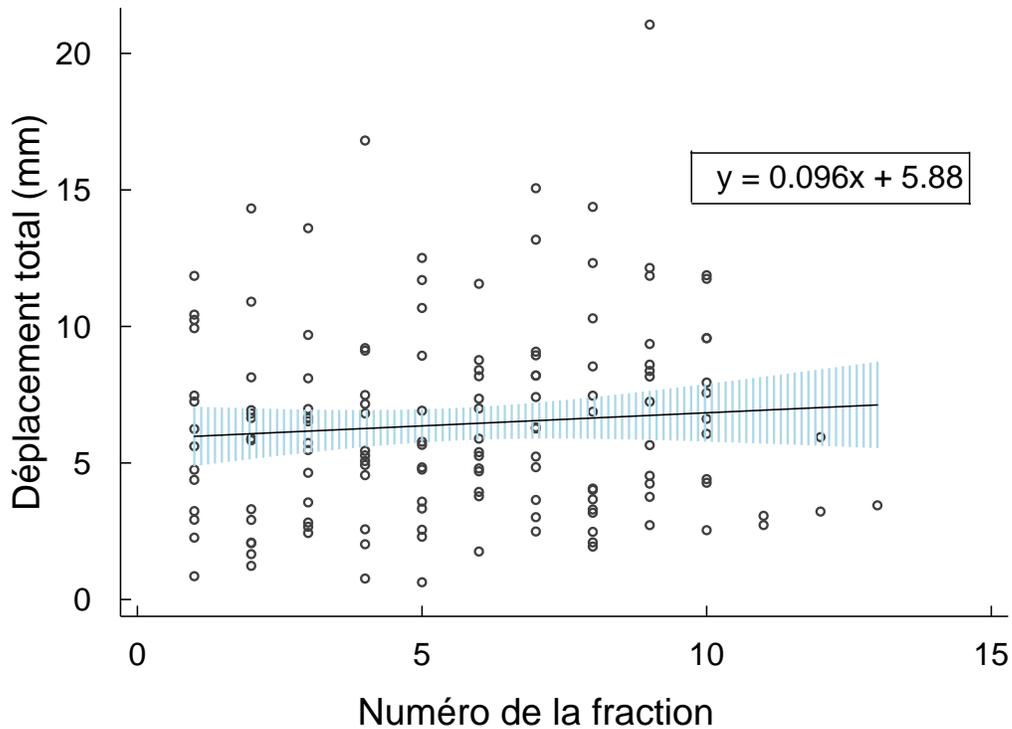


FIGURE 3.4 – Déplacement du centre de masse de la prostate selon le numéro de la fraction ($R^2 = 0.007$). La région hachurée correspond à un intervalle de confiance de 95% pour la régression. La pente de la régression linéaire est non-statistiquement différent de 0. Il ne semble donc pas exister de relation linéaire entre les deux variables.

hypothèse mériterait une investigation, et pourrait éventuellement permettre de mieux gérer les déplacements de la prostate.

Il peut être pertinent de mentionner que les erreurs sur les recalages osseux n'ont pas été quantifiées, et donc pourrait induire des erreurs qui ne sont pas considérées dans les mesures. Un recalage rigide automatique a été fait grâce au logiciel Syntegra [117] en interdisant les rotations. Par la suite, des ajustements manuels ont été faits pour recaler le plus adéquatement possible les os dans la région la plus près de la prostate. Aussi, les recalages ont tous été faits ou validés par la même personne dans le système de planification. Également, les déplacements ont été mesurés entre les grains d'or correspondants, et ne tiennent pas compte de la superposition des volumes. Ceci permet d'éliminer les erreurs introduites par les contours eux-mêmes, mais peut inclure l'erreur de déplacement des grains d'or dans la prostate. La variation de la distance entre les marqueurs a été mesurée par Aubin et *al.*, et évaluée à moins de 2 mm pour 85% des

cas [65]. L'utilisation de trois grains d'or permet d'évaluer le déplacement du centre de masse des grains d'or, et donc l'éloignement ou le rapprochement entre les grains est atténué.

Finalement, tout au long du projet, les déplacements intrafractions ne sont pas évalués. Ceux-ci peuvent aller jusqu'à 2 mm et sont dus au volume du rectum et aux mouvements internes, mais sont de plus faibles amplitudes que les mouvements interfractions [50, 118]. Les marges utilisées sur la prostate sont considérées adéquates pour les mouvements au cours de la fraction. Selon une étude, seulement dans 4% des cas une variation dosimétrique de 1% sur le CTV a été observée en considérant les mouvements intrafractions [119]. Ce projet se concentrant sur une méthode adaptative robuste aux déplacements de la prostate par rapport à ce qui était planifié, il ne semble pas essentiel à cette étude de considérer et d'analyser les mouvements intrafractions, d'autant plus qu'ils ont des effets dosimétriques minimales.

Chapitre 4

Étude de déformation d'images

Dans ce projet, une routine de déformation a été élaborée afin d'optimiser la déformation dans le cas particulier de la région pelvienne. Il a alors été possible de déformer le CT sur les différents CBCT quotidiens dans le but d'obtenir les bons HU et permettre le calcul de dose et l'optimisation de plans avec le système de planification. De plus, il a été possible de déformer les contours du CT vers le CBCT. Le logiciel `elastix` a été utilisé, ainsi que la librairie ITK pour la manipulation des images.

À cette étape, il faut préciser que la stratégie de déformation élaborée dans ce projet est unique et est directement adaptée au contexte du projet. Par exemple, l'utilisation d'images rétrospectives permet de connaître toute les informations anatomiques nécessaires pour diriger la solution. Dans un contexte clinique, il n'est pas possible de penser transposer directement cette stratégie, car alors la solution n'est pas connue à l'avance.

4.1 Méthodologie

L'anatomie pelvienne présente plusieurs difficultés quant à la déformation d'images. Premièrement, la présence d'air dans le rectum et les intestins nuit grandement à la qualité d'image, et par le fait même à la métrique d'information mutuelle pour le recalage non-rigide. Les artéfacts dus à l'air sont amplifiés sur le CBCT, comme on peut le voir sur la figure 1.3. Des artéfacts de mouvement sont créés par le déplacement des gaz pendant l'acquisition du CBCT. De plus, les bulles d'air ne sont pas nécessairement présentes sur les deux images à recalcr, ce qui peut rendre difficile la déformation.

Deuxièmement, les organes dans la région pelvienne peuvent être difficilement discer-

nables sur le CT et le CBCT en raison du niveau de contraste bas entre les tissus mous. Ainsi, il devient difficile pour l'algorithme de recalculer efficacement la vessie, le rectum et la prostate par exemple.

Finalement, contrairement à d'autres sites anatomiques, la région pelvienne peut présenter de grandes déformations à chaque jour de traitement, comme des variations de volume du rectum et de la vessie et une grande mobilité des intestins.

4.1.1 Routine de déformation des images

Une routine a été créée pour déformer le CT sur les CBCT quotidiens pour les cinq patients choisis pour l'étude dosimétrique. Cette routine est divisée en trois étapes décrites ci-dessous. La figure 4.1 présente les différentes étapes de cette routine. Cette dernière a nécessité les images CT et CBCT en format DICOM en plus de leur fichier RT STRUCT correspondant qui proviennent de Pinnacle³. Les fichiers RT STRUCT contiennent les ROI et les POI (*Point of Interest*) associés à une image. Pour l'ensemble des images de chacun des patients, les contours ont été faits ou validés par un radio-oncologue.

1. Recalage osseux - À partir des marqueurs radio-opaques placés à la peau lors du CT, l'isocentre a été placé. Cet isocentre a pu par la suite être placé sur chacun des CBCT après le recalage osseux dans Pinnacle³. Ainsi, chacune des images possède dans son RT STRUCT l'isocentre_{os}, en plus des coordonnées des trois grains d'or. Les images en format DICOM ainsi que leur fichier RT STRUCT ont été exportés du TPS afin de faire la déformation. À l'extérieur du système de planification, le recalage osseux a été forcé en soustrayant à l'origine DICOM de l'image les coordonnées de son isocentre_{os}, permettant de mettre toutes les images dans le même référentiel.

2. Préparation des images pour la déformation - À partir du RT STRUCT, les contours du rectum, des intestins, de la vessie, des vésicules séminales et de la prostate ont été remplis d'une valeur uniforme de gris de respectivement 500, 500, 1000, 1500 et 2000 sur le CT et le CBCT. Ce faisant, le contraste entre les organes a été artificiellement augmenté pour aider la métrique d'information mutuelle de la déformation. Les valeurs de gris utilisées n'avaient aucune signification physique et ont seulement servi pour la déformation. Les deux images modifiées ont

été créées en format mhd afin de pouvoir être traitées par `elastix` : $CT_{modifié}$ et $CBCT_{modifié}$. Pour la métrique de CP, deux fichiers listant les coordonnées des grains d'or pour le CT et le CBCT ont été créés. La position de l'isocentre_{os} a été soustraite à chacune des coordonnées des grains d'or pour les mettre dans le même référentiel.

3. Recalage non-rigide - Pour la déformation, `elastix` a été utilisé avec le fichier de paramètre présenté en annexe A, avec comme image fixe $CBCT_{modifié}$ et $CT_{modifié}$ comme image mobile. Les fichiers de coordonnées des grains d'or ont également été utilisés en entrée de la déformation. En sortie, le fichier de transformation est créé, qui contient la cartographie de l'image fixe vers l'image mobile, en plus de l'image $CT_{modifié}$ déformée sur $CBCT_{modifié}$. Le fichier de transformation a été par la suite appliqué sur le CT initial (sans augmentation artificiel de densité) avec `transformix`. L'image qui en résultait était alors le CT initial déformé sur le CBCT quotidien. C'est cette image déformée qui a pu être utilisée dans le TPS en format DICOM pour le calcul de dose.

4.1.2 Déformation des contours

Le logiciel `elastix` permet la déformation des contours via des fichiers `.vtk` contenant des maillages (ou "mesh") triangulaires en format ASCII (le seul format supporté par le logiciel). Un maillage est fait de cellules bidimensionnelles. Chaque cellule contient un nombre de points qui limite une région spatiale. Un maillage permet de simplifier en une grille de polygones une structure tridimensionnelle. Le fichier `.vtk` contient les coordonnées spatiales des points en format POLYDATA (une grille non-structurée de cellules indépendantes). Le logiciel Paraview [120] permet de créer un maillage à partir d'une image binaire. Il utilise les bibliothèques ITK et VTK, et permet de sauvegarder le maillage dans le bon format utilisable par `elastix`.

Comme mentionné précédemment, il est plus utile cliniquement d'obtenir les contours du CT déformés sur le CBCT. Pour déformer ces maillages, il faut donc avoir les coordonnées de transformation du CT vers le $CBCT$, soit la transformée inverse de ce qui a été présenté à la section précédente. Il n'est pas possible d'obtenir la transformation inverse directe d'une déformation B-Spline de façon analytique [121]. La métrique de pénalité de déplacement de `elastix`, ou *DisplacementMagnitudePenalty* (DMP), permet

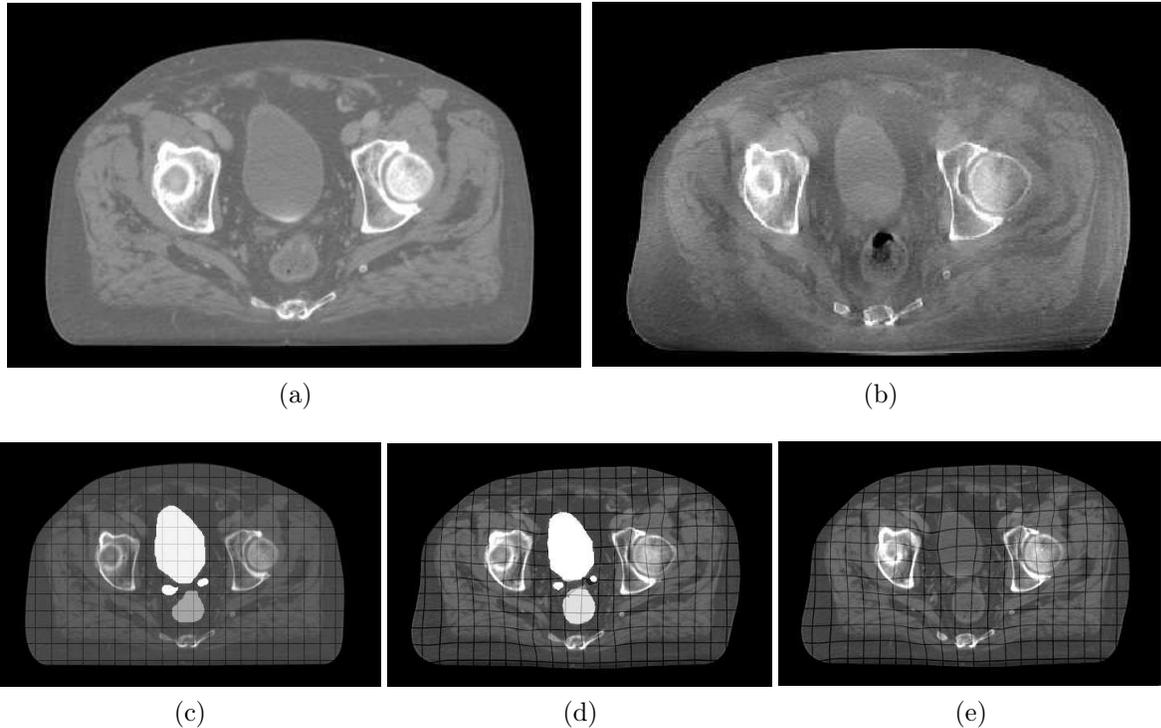


FIGURE 4.1 – Illustration des étapes de déformation en coupe axiale. (a) CT initial et (b) CBCT quotidien ; (c) CT avec augmentation des contrastes de certains ROI, qu'on utilise pour la déformation ; (d) CT avec augmentation des contrastes après la déformation ; (e) application de la déformation sur le CT initial, résultant en l'anatomie du CBCT quotidien.

cependant d'obtenir l'équivalent d'une transformation inverse, en faisant une nouvelle optimisation de déformation. Elle permet de minimiser la distance $\|T_\mu(x) - x\|^2$ [121]. Le concept est d'appliquer la transformation à inverser comme transformation initiale, et d'utiliser comme image fixe et mobile l'image fixe initiale avec la métrique de pénalité de déplacement. La façon de procéder est décrite dans le manuel du logiciel [100].

Cette opération nécessite un fichier de paramètres qui doivent être optimisés comme pour une déformation normale. Dans ce projet, le même fichier de paramètre que celui trouvé en annexe a été utilisé, à l'exception du changement de la métrique, où seule la métrique DMP a été utilisée.

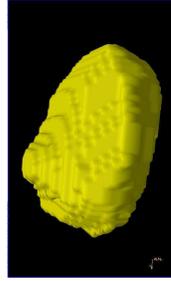
La figure 4.2 présente de façon schématique la séquence et les programmes utilisés pour la déformation des contours. Les contours de la vessie, du rectum, de la prostate et des vésicules séminales ont été déformés pour les cinq patients. Des images binaires

ont été créées pour chacun des contours afin de générer leurs maillages respectifs avec Paraview. La transformée inverse a été appliquée sur les contours du CT afin d'avoir les contours de la planification sur l'anatomie quotidienne. Pour valider la déformation, les contours faits par le médecin sur le CT ont été comparés à ceux faits par le médecin sur le CBCT : (a) après un simple recalage *rigide* (osseux); (b) après un recalage *déformable* (avec l'application de la transformée inverse sur les contours du CT faits par le médecin). La comparaison s'est faite via les indices de Dice. Ces derniers ont été calculés grâce au logiciel 3D Slicer et son module "Radiotherapy", qui permet de calculer les statistiques associées à des contours en format .vtk [122]. Les contours du CT initial déformés sur l'anatomie quotidienne n'ont pas été utilisés pour l'optimisation et la planification des plans en IMRT, mais ont plutôt servi comme moyen de validation des recalages non-rigides.

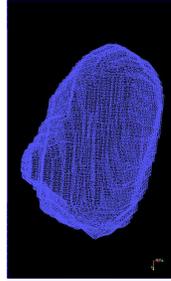
ELASTIX
DÉFORMATION
INVERSE CT VERS
CBCT

TRANSFO_INVERSE.TXT

CRÉATION D'IMAGES
BINAIRES



PARAVIEW
EXTRACTION DES MAILLAGES
POUR CHACUN DES CONTOURS



TRANSFORMIX
APPLICATION TRANSFORMÉE
INVERSE SUR MAILLAGE

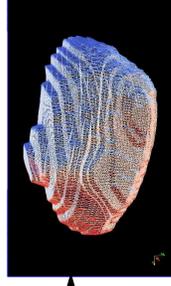


FIGURE 4.2 – Schématisation en quatre étapes de la déformation de contours. 1 - Avec **elastix**, la transformée initiale et la métrique DMP, on obtient la déformation du CT vers le CBCT ; 2 - Des images binaires des contours du CT à déformer sont créées. Ici, on peut voir les surfaces formées par la zone de transition entre les pixels des deux états de l'image binaire ; 3 - Des maillages triangulaires sont extraits de ces surfaces de contours avec l'utilisation de Paraview ; 4 - L'application de la transformée inverse avec **transformix** sur les maillages triangulaires permettent de créer les maillages des contours du CT déformés sur l'anatomie du CBCT. Les zones en rouge et bleu représentent les zones d'expansion et de contraction respectivement.

4.2 Résultats

4.2.1 Déformation des images

Analyse qualitative : transformation CT vers CBCT quotidien

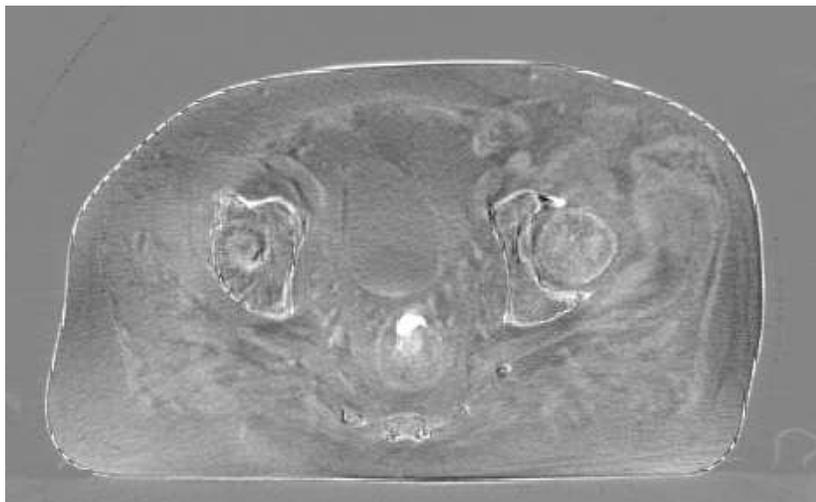
La routine de déformation a fonctionné pour quatre des cinq patients de l'étude. Pour le patient E, la vessie du CT initial était beaucoup plus grosse que sur les CBCT quotidiens (passant par exemple de 520 cc sur le CT à 130 cc sur un des CBCT). L'algorithme de déformation avait de la difficulté à converger vers un bon résultat pour la vessie et déformait les os. Pour remédier à ce problème sans développer une routine trop différente des autres patients, il a fallu passer par une déformation intermédiaire. Ainsi, le CT a été déformé sur le CBCT dont le volume de vessie était le plus semblable. Pour cette étape intermédiaire, les coordonnées des points les plus extrêmes de la vessie en SI et AP ont été ajoutées aux coordonnées des grains d'or pour l'utilisation de la métrique des points correspondants. En plus, les déformations ont été pénalisées dans la région des os avec la métrique de pénalité de rigidité. C'est le CT déformé sur ce CBCT qui a été utilisé pour les déformations sur les autres CBCT. Par la suite, c'est la même routine de déformation initiale qui a été appliquée.

Une bonne déformation devait respecter les critères suivants, en ordre de priorité pour le calcul de dose : bonne concordance du contour externe, des os, des organes et du reste des tissus mous. De manière qualitative, la déformation a été évaluée coupe par coupe. La figure 4.3 présente, en coupe axiale, la soustraction du CBCT au CT après a) un simple recalage rigide osseux ; b) un recalage déformable du CT vers le CBCT. Cette figure est un bon exemple de différences de contour externe qui peuvent exister de jour en jour après un recalage osseux. La soustraction en a) montre les variations dans le contour externe, les os et la région de la vessie principalement entre la planification et le jour de traitement. Ces différences sont réduites lorsqu'on fait la soustraction entre le CT déformé et le CBCT, ce qui montre un bon recalage déformable du CT vers l'anatomie quotidienne.

Pour chacun des patients et chacune des images, la déformation a été évaluée. Pour le patient E, l'étape intermédiaire utilisée permet d'avoir une déformation de qualité similaire à celle des patients A à D. Dans quelques cas, il subsistait de petites différences entre les contours externes du CT déformé et du CBCT dans la région inféro-postérieure,



(a)



(b)

FIGURE 4.3 – Différences en coupe axiale des images CT et CBCT (a) après un recalage rigide osseux ; (b) après un recalage déformable du CT. Les valeurs de gris représentent les pixels dans les deux images dont les intensités sont les mêmes. Les valeurs en noir ou en blanc présentent des différences négatives ou positives entre les intensité des deux images.

en raison des artéfacts du CBCT dans cette région. Également, puisque seule la région commune entre le CT initial et le CBCT était considérée dans la déformation, les os dans la région des dernières coupes axiales du CBCT sont parfois "étirés" sur le CT déformé à cause du champ de vue limité du CBCT [123].

Analyse quantitative : transformation des coordonnées des grains d'or

Afin d'avoir un indice quantitatif de la déformation, la déformation a été appliquée sur les coordonnées des grains d'or du CBCT, ce qui permettait d'avoir les grains d'or du CBCT déformés sur le CT. Lors de la déformation, les valeurs de HU des grains d'or n'ont pas servi pour guider le résultat. Ce sont seulement les coordonnées des grains d'or qui ont servies à orienter la déformation avec la métrique de CP. Il a alors été possible de calculer la distance (en mm) entre les coordonnées des grains d'or du CT et du CBCT après : un recalage rigide seul (recalage osseux) ; un recalage non-rigide (déformation).

En raison de sa rapidité d'exécution, cette distance a été calculée pour les 14 patients de l'échantillon, et non seulement pour les cinq patients de l'étude dosimétrique. Ainsi, pour ces 54 fractions, la norme moyenne du vecteur de déplacement entre un grain au CBCT et celui correspondant au CT passe de 9.25 ± 3.28 mm (un écart type) après un recalage osseux à 1.39 ± 1.44 mm après la déformation. Les deux distributions sont statistiquement différentes ($p < 0.001$, test de Student avec un intervalle de confiance de 95%). Ce résultat montre que la métrique CP aide le recalage déformable dans la région de la prostate. De plus, l'écart type plus petit est un indice d'une déformation plus robuste et constante pour les cinq patients. Ce test peut sembler biaisé (puisque les grains d'or ont été utilisés pour guider la déformation). Toutefois, il faut se rappeler que le but de cette partie de projet était de permettre une bonne déformation pour le calcul de dose. Le but en soi n'était pas de trouver une méthode de déformation indépendante et robuste, mais bien de s'assurer de la qualité de la déformation.

Il aurait été possible d'améliorer le recalage non-rigide des grains d'or en accordant une plus grande importance à la métrique de points correspondants CP. En effet, pour chacune des quatre résolutions de la déformation, les pondérations des métriques MI et CP ont varié. Au début de la déformation, la plus grande pondération était accordée à la métrique CP afin de maximiser la qualité de la déformation dans la région de

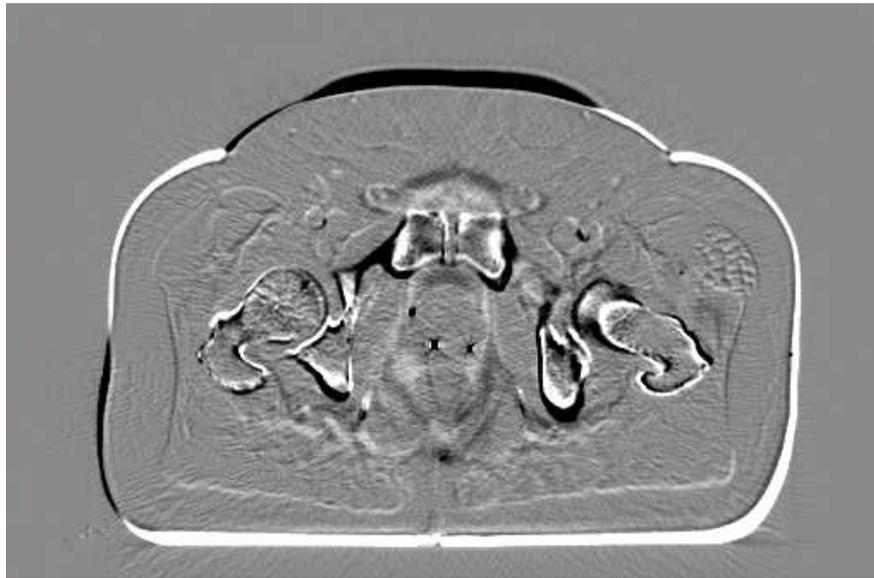
la prostate. Par la suite, c'est la métrique MI qui avait le plus de poids pour obtenir une bonne déformation dans tout le reste de l'image, jusqu'à la dernière résolution, où toute la pondération était accordée à cette métrique. Un meilleur recalage des grains d'or aurait été au détriment de la déformation dans le reste de l'image. Si une trop grande importance était accordée à la métrique CP pour une région donnée, la déformation "tirait" les voxels de l'image dans cette région et entraînait des transformations illogiques dans d'autres portions de l'image. C'est pour cette raison que dans la déformation intermédiaire du patient E, la déformation a été pénalisée dans la région des os, car la métrique CP était utilisée pour déformer les extrémités de la vessie.

4.2.2 Déformation des contours

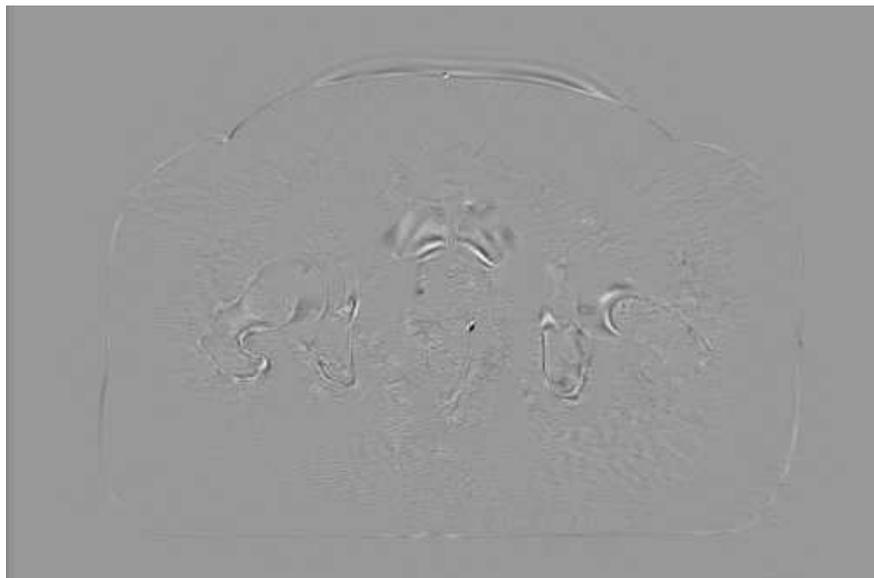
La transformation inverse a été appliquée sur le CT déformé afin de retrouver le CT initial. La figure 4.4 montre en coupe axiale la qualité de cette transformation inverse. On voit sur la figure 4.4b qu'en appliquant la transformée inverse sur le CT déformé sur l'anatomie quotidienne, on retombe sur le CT initial. Puisque ce n'est pas l'inverse exacte de la transformation initiale, il est normal de voir certaines fluctuations dans la différence en 4.4b. Afin de quantifier ces transformations, il aurait également été possible de faire les histogrammes de différence des nombres HU entre le CT initial et la transformée inverse appliquée sur le CT déformé.

Les transformées inverses ont été appliquées sur les maillages des organes du CT, pour obtenir les contours du CT déformés sur le CBCT. Les indices de Dice entre les contours du CBCT et les contours (initiaux et non déformés) du CT ont été calculés. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.1.

Pour les quatre organes, les distributions des indices de Dice CBCT/CT avec un recalage rigide et non-rigide sont statistiquement différentes ($p < 0.001$, test de Student avec intervalle de confiance de 95%). Les indices de Dice montrent une plus grande similarité entre les volumes du CBCT et du CT après la déformation, particulièrement dans le cas de la prostate et des vésicules séminales, où l'indice de Dice augmente en moyenne de 28% et de 54%. Pour les vésicules séminales, les indices de Dice sont assez bas, particulièrement après un simple recalage rigide, où un indice de Dice de 0.03 a été observé. Ceci concorde avec ce qui a été précédemment mentionné, à savoir que les vésicules séminales subissent de grandes variations sur leur position et leur forme tout au long du traitement [55].



(a)



(b)

FIGURE 4.4 – Différence entre le CT initial et : (a) le CT déformé ; (b) le CT déformé après la transformée inverse. Les valeurs de gris représentent les pixels dans les deux images dont les intensités sont les mêmes. Les valeurs en noir ou en blanc présentent des différences négatives ou positives entre les intensité des deux images.

TABLE 4.1 – Indices de Dice CBCT/CT pour la vessie, le rectum, la prostate et les vésicules séminales, après un recalage rigide ou déformable.

Organe	Indice de Dice CBCT/CT			
	Après recalage osseux		Après recalage déformable	
	Moyenne	Plage	Moyenne	Plage
Prostate	0.64 ± 0.11	[0.35 ; 0.85]	0.82 ± 0.050	[0.73 ; 0.89]
VS	0.41 ± 0.20	[0.03 ; 0.78]	0.63 ± 0.14	[0.33 ; 0.84]
Rectum	0.65 ± 0.07	[0.50 ; 0.82]	0.81 ± 0.07	[0.67 ; 0.91]
Vessie	0.71 ± 0.10	[0.53 ; 0.86]	0.87 ± 0.07	[0.75 ; 0.95]

Les indices de Dice pour la vessie et le rectum augmentent également après une déformation. Ainsi, la déformation aide à recalculer correctement les organes. Pour le patient E, celui où il y avait de grande déformation de la vessie tout au long du traitement, l'indice de Dice moyen passe de 0.53 avec un recalage rigide à 0.84 après la déformation. Ainsi, la déformation des contours peut être améliorée en ciblant des points correspondants dans les deux images, même avec de grandes variations de volumes comme dans le cas du patient E.

4.3 Portée des résultats et limites de l'étude

Une inspection visuelle coupe par coupe utilisée conjointement avec les indices de Dice a permis de constater la bonne déformation pour le contour externe, les os et les autres organes. L'utilisation des contours du CBCT pour la préparation des images avant la déformation limite l'usage direct de cette routine dans un cas clinique en ligne, car les contours du CBCT ne sont alors pas connus. De plus, pour le patient E, la correspondance faite entre les points extrêmes de la vessie assumait que les parois de l'organe s'étiraient de façon uniforme, ce qui n'est pas nécessairement le cas. L'usage d'`elastix` permet de déformer une image mobile sur une image fixe, mais n'assure pas une façon de suivre chacun des voxels au cours des variations anatomiques. Il n'y a pas de contrainte biomécanique dans `elastix` qui permet de modéliser l'élasticité et les interactions entre les différents tissus. Également, le calcul de Dice des contours et la comparaison des

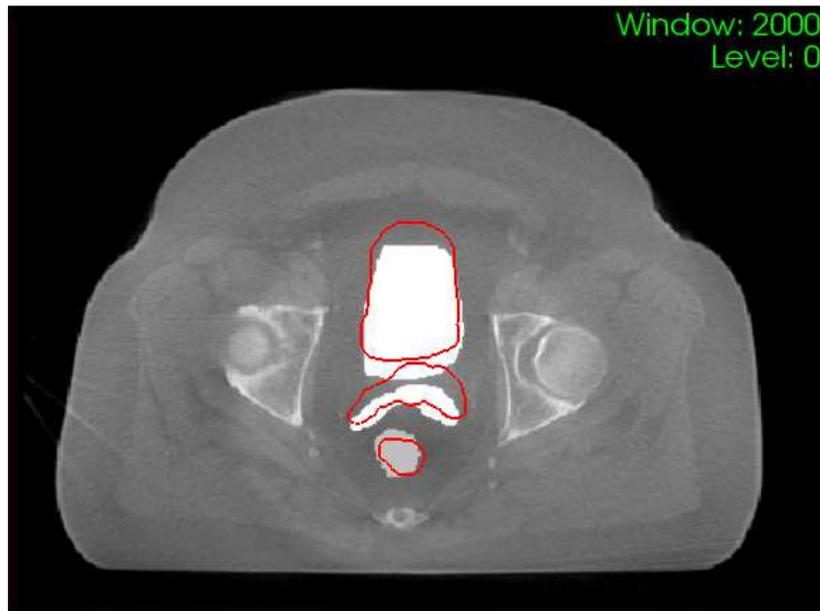
positions des marqueurs d'or recalés pour qualifier la déformation peuvent sembler être des exercices biaisés. En effet, dans les deux cas, la connaissance des contours et de la position des grains d'or a servi à guider la déformation. Cependant, comme le but de cette partie de projet était de développer une routine pour permettre le calcul de dose sur une anatomie quotidienne avec les bons nombres HU, peu importait les étapes intermédiaires et les suppositions initiales. Il est donc important de préciser à nouveau que ce volet du projet ne peut pas être implanté directement en clinique, mais a été conçu pour et avec des données rétrospectives.

La figure 4.5a montre les contours faits sur le CT superposés sur l'anatomie du patient en cours de traitement. La variabilité dans la forme et la position des organes en cours du traitement est bien visible. L'étude présentée ici permet la déformation de contours du CT vers le CBCT par l'utilisation des maillages. Aucune modification n'a été appliquée par la suite sur les contours déformés, comme montré sur la figure 4.5b, où les contours du CT déformés sur le CBCT comportent certaines fluctuations autour des organes. Ainsi, sans être utilisés directement pour une replanification, ces contours pourraient servir de guide pour le radio-oncologue, qui pourrait ensuite les corriger manuellement. Dans l'étude de Godlam et *al.*, les indices de Dice ont été calculés entre les contours manuels du CBCT et du CT déformé. Les résultats montrent des indices supérieurs à 95% pour le rectum et la vessie [124]. Il est possible de penser que des résultats similaires pourraient être obtenus en corrigeant les maillages déformés.

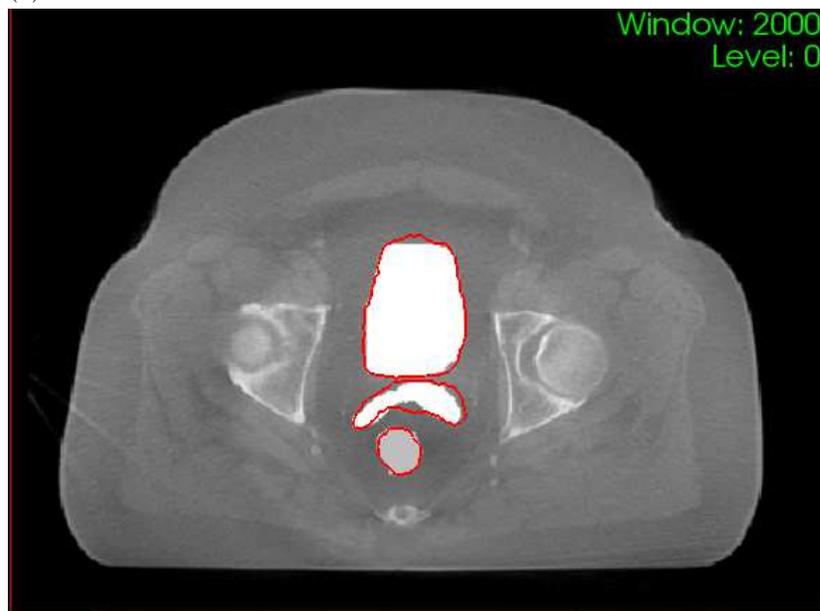
De plus, les contours faits par le radio-oncologue sur les CBCT ont été utilisés pour guider la déformation. Ces contours sont sujets à des incertitudes inhérentes à la qualité de l'imagerie utilisée. Par exemple, Lutgendorf-Caucig et *al.* ont noté une plus grande variation inter-observateurs dans la délimitation des contours des volumes cibles et des OAR sur les CBCT comparativement à ceux faits sur le CT [110]. Cependant, dans ce projet, les mêmes contours sont utilisés à la fois pour la déformation et pour l'évaluation dosimétrique du chapitre 5. Les incertitudes induites par les contours lors de la déformation sont également considérées lors de l'évaluation dosimétrique.

En conclusion, cette partie de projet a rempli son objectif de base, à savoir d'optimiser la déformation du CT vers le CBCT afin de permettre un calcul de dose hétérogène. Cette routine pourrait être utilisée dans un cas où des variations de contour externe sont observés en cours de traitement, par exemple dans un cas d'ORL où le patient

peut subir une perte de poids significative. Sans nécessairement devoir refaire un CT, un CBCT pourrait être acquis lors d'une fraction de traitement. En calculant le plan initial sur le CT déformé sur le CBCT, il serait possible d'évaluer les variations de dose dues aux changements de contour externe, et éventuellement décider si la planification doit être refaite ou non. De plus, comme ce n'était pas le but pour cette partie du projet, l'efficacité en terme de temps d'utilisation d'`elastix` n'a pas été optimisé. Il fallait compter une quinzaine de minutes par déformation sur un ordinateur portable Asus®K53E (core i5) fonctionnant sur un système d'exploitation Linux. Le logiciel `elastix` étant hautement paramétrable, il serait possible de trouver un fichier de paramètre qui permet une déformation directe. .



(a)



(b)

FIGURE 4.5 – Exemple de déformation de contours pour la vessie, le rectum et les vésicules séminales. Les contours sont superposés à l’anatomie du CBCT, dont la densité pour ces trois organes a été augmentée artificiellement. (a) Superposition des contours du CT ; (b) Superposition des contours du CT déformés sur le CBCT à partir de la déformation inverse.

Chapitre 5

Étude dosimétrique

Les objectifs de cette section du projet étaient d'utiliser Pinnacle³ afin de développer des plans de traitement, d'élaborer une routine de création de plans qui soit générique pour les différentes méthodes de traitement pour pouvoir les comparer entre elles, et d'évaluer la robustesse des méthodes proposées par rapport aux déplacements quotidiens de la prostate.

5.1 Méthodologie

Les CT initiaux déformés sur les CBCCT quotidiens pour les cinq patients ont été utilisés pour le calcul de dose et la planification de traitement dans Pinnacle³. Les contours utilisés pour la planification de traitement sont ceux qui ont été faits sur les images, et *non* les contours déformés. La section 5.1.1 décrit les cinq approches de traitement comparées dans ce projet.

5.1.1 Les cinq méthodes de traitement

Pour les cinq méthodes, la prescription est la même que celle présentée à la section 1.3.1. Pour la comparaison des méthodes, seule la phase I a été utilisée ; la phase II ne fait pas l'objet de l'étude car elle reste la même pour les cinq méthodes. Les trois méthodes adaptatives, appelées **Complément**, **Dégradé** et **COR**, ont été comparées à la méthode **Standard**, qui ne comporte pas de correction quotidienne, et à la méthode **Réoptimisation**, qui est la méthode optimale de replanification quotidienne. Pour les cinq méthodes de traitement, le PTV1 correspond au CTV-ganglions, CTV-prostate

et CTV-VS. Le PTV2 correspond au CTV-prostate et CTV-VS. Selon la méthode et son niveau d'adaptation au mouvement de la prostate, les marges CTV-PTV sur la prostate et les vésicules séminales changent ; les marges sur les ganglions pelviens sont les mêmes, soient 8 mm dans toutes les directions.

Deux isocentres de traitement ont pu être utilisés. L' *Iso_os* est l'isocentre résultant d'un match osseux entre le CT initial et l'anatomie du CBCT. L' *Iso_or* représente celui où l'anatomie du CBCT est recalée au CT initial selon les grains d'or implantés dans la prostate.

Il y a une distinction à faire entre un plan de traitement optimisé ou planifié et un plan calculé sur une anatomie x .

Un plan **optimisé** sur le CT est fabriqué sur l'anatomie du CT à partir de ses contours et de ses hétérogénéités. La fluence des faisceaux et la position des MLC sont optimisées pour cette image en particulier.

Ce plan peut par la suite être **calculé** sur le CBCT x , ce qui permet de voir la distribution de dose du plan CT administrée à la fraction x du traitement et ainsi simuler son traitement. Il n'y a aucune optimisation des faisceaux, et les variations dans les distributions de dose entre le CT et le CBCT x sont le résultat des changements anatomiques.

Les marges utilisées pour la préparation des plans sont celles utilisées en clinique au CHU de Québec. Elles ne correspondent donc pas aux marges calculées au chapitre 3.

A. Standard

Le plan est planifié en IMRT sur le CT initial. Une marge CTV-PTV de 10 mm est utilisée pour la prostate et les vésicules séminales, sauf en postérieur, où elle est respectivement de 5 et 8 mm afin de protéger le rectum. Le PTV1 est formé des ganglions, de la prostate et des vésicules séminales ; le PTV2 est formé de la prostate et des vésicules séminales.

25 fractions sont utilisées pour traiter simultanément le PTV1 à 45 Gy et le PTV2 à 55 Gy. À chaque jour de traitement, le patient est repositionné selon les repères osseux et le plan de traitement est administré au patient.

B. Complément

Le plan est également planifié sur le CT initial. Il comporte deux étapes de traitement dans la même fraction.

Étape 1 : Avec l'Iso_os, 45 Gy est planifié sur le PTV1, avec les mêmes marges que la méthode Standard. Cette première prescription est en IMRT.

Étape 2 : Par la suite, l'Iso_or est utilisé afin de compléter la dose au PTV2 (10 Gy supplémentaires) avec des marges plus petites (5 mm dans toutes les directions). Ce complément est planifié en 3D-CRT.

À chaque jour de traitement, le patient est positionné avec un match osseux pour la première étape et est par la suite déplacé avec un match grains d'or pour compléter avec la deuxième partie.

C. Dégradé

La méthode Dégradé est optimisée sur le CT initial. Cette méthode de traitement possède elle aussi deux étapes, avec deux matchs différents. Le concept de cette méthode est de traiter les ganglions en match osseux à chaque jour, et par la suite de donner une plus forte proportion de la dose à la prostate et aux vésicules séminales en match grains d'or (avec des marges de 5 mm). Pour minimiser les zones de surdosages et sousdosages dans la région entre les ganglions pelviens et la prostate/vésicules séminales lorsque celles-ci se déplaceront en cours de traitement, un dégradé de dose est créé, en deux étapes d'optimisation.

Cinq expansions successives de 1 cm sont générées autour du PTV2. Les jonctions de ces expansions avec le PTV-ganglions, appelées ici *Anneaux₁₋₅*, sont utilisées pour des objectifs de dose en planification inverse.

Optimisation 1 - Une optimisation IMRT avec 7 champs est faite afin de donner 55 Gy au PTV2 à partir de l'Iso_or. Des objectifs de doses minimales et maximales sont créés sur les Anneaux₁₋₅ afin de créer un dégradé de -10.4 Gy/cm sur 5 cm, de la prostate vers les ganglions. Par la suite, le nombre de MU associé à cette phase est baissé à 80% afin qu'elle contribue à seulement 44 Gy sur les 55 Gy de la dose totale à la prostate. Le dégradé devient donc de -8.3 Gy/cm vers les ganglions.

Optimisation 2 - On vise le même PTV1 que la méthode Standard avec l'Iso_os.

La dose administrée dans cette phase est de 44 Gy pour les ganglions et 11 Gy pour la prostate et les vésicules séminales. De nouveaux champs avec une nouvelle optimisation sont ajoutés sur les ganglions, la prostate et les vésicules séminales, en tenant compte de la contribution des premiers faisceaux (qui ne sont plus optimisés). Ainsi, automatiquement, l'algorithme de Pinnacle³ crée un dégradé de dose inverse, qui part des ganglions vers la prostate pour qu'au final, le PTV1 reçoive 45 Gy et le PTV2 55 Gy.

L'ajustement de MU après la première optimisation est nécessaire. L'optimisation 1 ne peut pas donner à elle-seule toute la dose à la prostate et aux vésicules séminales, car l'optimisation 2, qui traite les ganglions, en administre inévitablement à cause du diffusé. Le seuil de 80% a été choisi arbitrairement pour ne pas perdre l'aspect adaptatif de la méthode Dégradé. Le gradient de dose de 10.4 Gy/cm a été choisi après différents essais. S'il était plus abrupt, des sous-dosages/surdosages importants étaient présents dans les ganglions si la prostate se déplaçait en inférieur/supérieur. S'il était plus doux, on perdait l'aspect adaptatif des deux optimisations.

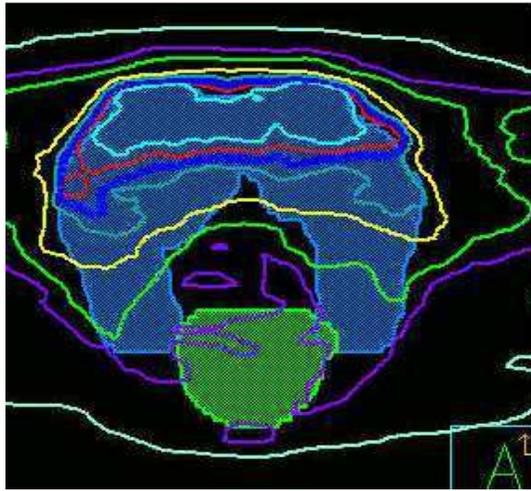
Ainsi, à chaque jour, les deux étapes de traitement sont :

Étape 1 : Avec un match osseux, presque toute la dose est donnée aux ganglions, avec un fond de dose sur la prostate et les vésicules séminales.

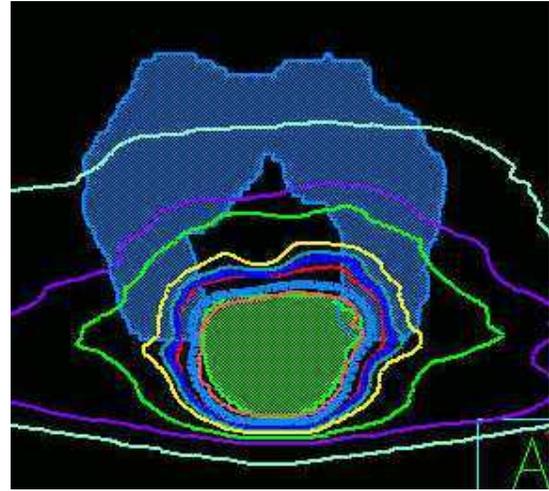
Étape 2 : Par la suite, la dose à la prostate et les vésicules séminales est presque entièrement administrée en match grains d'or, avec un complément de dose aux ganglions. La figure 5.1 illustre les deux étapes mentionnées, ainsi que leur contribution de dose au PTV.

D. COR - *Continuous Offline Replanning*

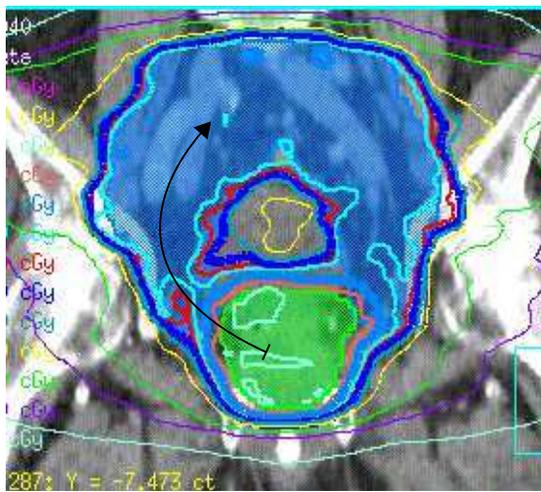
Cette méthode consiste à piger à chaque fraction dans une banque de plans IMRT déjà faits celui réalisé à partir d'une image dont l'anatomie est la plus semblable à celle du jour. Elle a été présentée dans le cadre du projet de doctorat de Octave [125]. Cette méthode ne possède qu'une seule étape avec une marge de 5 mm pour la prostate et les vésicules séminales.



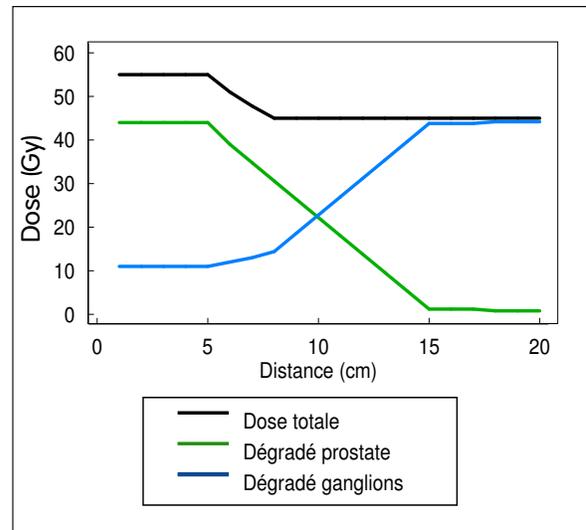
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURE 5.1 – Illustration de la méthode Dégradé. (a) L'étape 1 du traitement consiste à traiter en recalage osseux le haut des ganglions avec un dégradé de dose descendant vers la prostate. (b) L'étape 2 du traitement consiste à traiter en recalage grains d'or la prostate avec un gradient de dose descendant vers les ganglions. (c) Les deux étapes au final permettent de traiter adéquatement les PTV. (d) Représentation graphique des dégradés de dose par cm pour l'étape 1 (en bleu) et l'étape 2 (en vert), suivant la direction de la flèche en (c). La somme des deux dégradés traitent à 45 Gy les ganglions et 55 Gy la prostate.

À la fraction i , le patient est repositionné selon l'Iso_os. Le vecteur de déplacement \vec{d}_i entre l'Iso_os et le centre de masse des grains d'or est mesuré. Le plan P choisi pour le traitement est celui dont le \vec{d}_P est le plus près de \vec{d}_i . À la fin de la fraction, le $CBC T_i$ sert en travail hors-ligne pour fabriquer un nouveau plan avec une nouvelle anatomie qui ira enrichir la banque de plans pour les fractions suivantes. Ainsi, pour la fraction 1, seul un plan pourra être utilisé — celui optimisé sur le CT. Pour la fraction X, le choix sera plus grand — X plans, soit celui du CT et ceux des X-1 fractions précédentes. Plus le traitement avance, plus l'échantillon s'agrandit et permet une meilleure représentation de la plage d'anatomies possibles pour chaque patient. Dans cette étude rétrospective, puisque toutes les images des fractions pour un patient étaient connues à l'avance, la méthode COR a été divisée en deux parties : **COR_o** (pour ordre chronologique), où pour la fraction X, seuls les plans des fractions X-1 et du CT ont pu être sélectionnés pour le traitement ; **COR_s** (sans ordre chronologique), où tous les plans de toutes les images du patient ont pu être choisis pour le traitement X.

E. Réoptimisation

La méthode Réoptimisation consiste en une replanification à chaque jour de traitement, selon les contours et l'anatomie du jour. Elle a une seule prescription, sans recalage car le CT n'est plus utilisé. L'Iso_os a été utilisé. Une marge de 5 mm a été appliquée sur la prostate et les vésicules séminales.

5.1.2 Automatisation de la fabrication des plans

Pinnacle³ possède une fonctionnalité permettant d'enregistrer ou d'écrire un ensemble de commandes pouvant s'effectuer automatiquement, ce qui permet l'utilisation de scripts (écrits en langage Pinnacle³). Les scripts ont été utilisés pour automatiser la création des plans pour les cinq patients. Pour tous les plans, la même routine a été faite afin de permettre une comparaison plus équitable entre les différentes méthodes et les différents patients.

Les étapes de la réalisation des plans sont basées sur le "Guide IMRT-HDQ Planification v93" dont certains extraits sont placés en Annexe B. Les principales étapes étaient :

1. Création des contours pour l'optimisation : PTV1, PTV2, OAR- (les OAR à l'extérieur du PTV) ;
2. Création des sept champs (incidence de 0° , 55° , 100° , 150° , 210° , 260° et 305°), de la prescription et de la grille de dose ;
3. Création de la fonction de coût. Des objectifs de dose minimale, de DVH minimaux et de dose maximale ont été créés pour les PTV. Des objectifs de dose maximale et de DVH maximaux ont été créés pour les OAR- et les zones de transition autour des PTV afin de confiner la distribution de dose à ces derniers ;
4. Première optimisation ;
5. Création d'objectifs pour traiter à l'isodose 98% le volume de PTV non-couvert par l'isodose 95% ;
6. Deuxième optimisation ;
7. Création d'objectifs pour tirer vers les basses doses les courbes de DVH pour les quatre OAR (via une extraction automatique de points sur les courbes actuelles de DVH des OAR, suivi de l'ajout d'objectifs dans la fonction de coût de DVH maximaux décalés d'une dose constante par rapport aux valeurs extraites afin de décaler les courbes de DVH des OAR vers les basses doses) ;
8. Troisième optimisation.

Validation des plans optimisés

Cette routine a été choisie afin d'avoir des plans optimaux et reproductibles. Pour être jugés cliniquement acceptables, les plans optimisés devaient remplir au moins les trois critères de couverture suivants :

1. $V_{93\%} > 99\%$ pour le PTV1 ;
2. $V_{100\%} > 90\%$ pour le PTV2 ;
3. $V_{110\%} < 5\%$ pour le PTV2.

Le dernier critère servait à valider que les plans ne présentaient pas trop de surdoses dans le PTV2. Cependant, aucun plan ne s'approchait de cette contrainte. Les doses aux OAR devaient se conformer aux tables du RTOG. Les isodoses devaient également être conformes au PTV et éviter l'irradiation inutile des tissus sains. Pour comparer les plans entre eux, ils ont été normalisés pour que le $V_{95\%}$ du PTV2 soit de 100%. Cette normalisation s'est faite via le réajustement des MU, sans réoptimisation. De plus, pour

TABLE 5.1 – Sommaire des cinq méthodes de traitement comparées dans ce projet

Méthode	Image de planification	Marges utilisées Prostate/VS	Recalage
Standard	CT	10 mm	Osseux
Complément	CT	10 mm	Osseux
		5 mm	Grains d’or
Dégradé	CT	10 mm	Osseux
		5 mm	Grains d’or
COR	CT et	5 mm	Osseux
	CT déformés		
Réoptim	CT et	5 mm	—
	CT déformés		

les plans des méthodes Complément, Dégradé et COR, les courbes DVH pour le CTV-prostate et le CTV-ganglions devaient être similaires à celles du plan Standard. Cela a impliqué de normaliser seulement la prescription IMRT pour le Complément et les deux prescriptions pour la méthode Dégradé.

Les plans optimisés ont été exportés et calculés sur les autres images. Le tableau 5.1 fait un récapitulatif des différentes méthodes.

5.2 Résultats

Les plans ont été calculés sur les CT déformés sur les CBCT, avec les contours du médecin faits sur les CBCT. Les résultats combinent ceux des cinq patients. Au total, 56 images différentes (soient les images du CT initiales ainsi que les CT déformés sur les anatomies en cours de traitement) ont été utilisés. Pour les méthodes Standard, Complément et Dégradé, cela consiste en 5 plans planifiés et optimisé sur les CT initiaux et recalculés par la suite sur les autres anatomies pour simuler le traitement. Pour la méthode Réoptimisation, il a fallu réoptimiser et replanifier un plan pour chacune des

fractions (soit 56 plans, ou entre 10 et 14 plans par patient). Ce sont ces plans par patient qui ont servi pour la méthode COR. Par contre, le plan optimisé sur la dernière fraction de chacun des patients n'a pas pu être utilisé pour la méthode COR_o, car alors l'ordre chronologique était important, et ce plan aurait seulement pu être choisi pour une fraction subséquente du patient.

Pour chacun des indices utilisés dans l'analyse, les distributions étaient non-normales (cela a été vérifié avec le logiciel STATA). Cette vérification faite, il a été possible d'utiliser le test de van Elteren (voir la section 2.2.4).

5.2.1 La couverture des CTV

Pour illustrer les distributions des différents résultats, des diagrammes en boîte avec moustaches ont été utilisés. La boîte, ou l'espace interquartile, représente 50% de la distribution. Les moustaches correspondent aux données les plus faibles et les plus élevées à l'intérieur de 1.5 fois l'espace interquartile. La médiane est représentée par la barre horizontale dans les boîtes. Les données aberrantes sortent des moustaches et sont représentées par des points. À des fins de comparaison, le $V_{100\%}$ (en %) pour la prostate/vésicules séminales et les ganglions est normalisé par rapport au $V_{100\%}$ (en %) planifié sur le CT avec la méthode Standard.

La prostate et les vésicules séminales

La figure 5.2 présente les distributions des $V_{100\%}$ des CTV de la prostate et des vésicules séminales pour toutes les fractions des cinq patients selon la méthode utilisée. Comme il est possible de le voir, les méthodes adaptatives permettent d'avoir une meilleure couverture du CTV-prostate+VS par rapport au plan Standard. Par exemple, le $V_{100\%}$ minimal passe de 71.5 % jusqu'à 86.6 % pour la méthode Dégradé, et est de 93.6 % pour la méthode COR_o. La méthode Complément ne présente pas de grande différence dans la distribution de la couverture des CTV par rapport à la méthode Standard. Ceci peut s'expliquer par le fait que seule une petite partie de la contribution à la dose à la prostate et aux vésicules séminales est donnée en adaptatif (10 Gy sur 55 Gy).

Si à chacune des fractions, on acceptait seulement les plans dont le $V_{100\%}$ du CTV-

prostate et vésicules séminales était plus grand que 95%, le taux de réussite serait de 78.6%, 82.1%, 66.1%, 84.3%, 94.1% et 100% pour les méthodes Standard, Complément, Dégradé, COR_o, COR_s et Réoptimisation respectivement. Le taux de passage des plans est plus grand pour les méthodes adaptatives, sauf pour la méthode Dégradé. Seulement pour 27 des 56 fractions le V_{100%} de la méthode Dégradé est plus grand que la méthode Standard. La figure 5.3 met en relation l'augmentation (en vert) ou la diminution (en rouge) du V_{100%} pour la méthode Dégradé par rapport à la méthode Standard, en fonction du déplacement de la prostate. Lorsque la prostate sort des marges du PTV Standard (un déplacement au-delà de 10 mm), la méthode Dégradé assure une meilleure couverture de dose. Cependant, pour des déplacements plus petits, on remarque une tendance à la diminution du V_{100%} pour la méthode Dégradé. Ceci est peut-être dû à la combinaison des deux distributions de dose pour la méthode Dégradé. En planification IMRT, il est difficile d'avoir des distributions homogènes. Planifiées sur le CT, les deux distributions de la méthode Dégradé se compensent dans la région de la prostate et réussissent à remplir les critères de couverture. Avec un petit décalage de la prostate, il est possible que la combinaison résultante ne puisse pas couvrir le CTV avec l'isodose de prescription en raison des nombreux gradients de dose et des distributions de dose non-uniformes.

Dans le tableau 5.2, on peut voir que les écarts types pour les méthodes adaptatives sont passablement réduits, ce qui démontre une reproductibilité des résultats pour ces méthodes quant à la couverture du CTV-prostate+VS. Les distributions de couverture du CTV-prostate+VS pour les méthodes Standard, Complément, Dégradé et COR_o ne sont pas significativement différentes ($p > 0.5$ selon le test de van Elteren avec un intervalle de confiance de 95%).

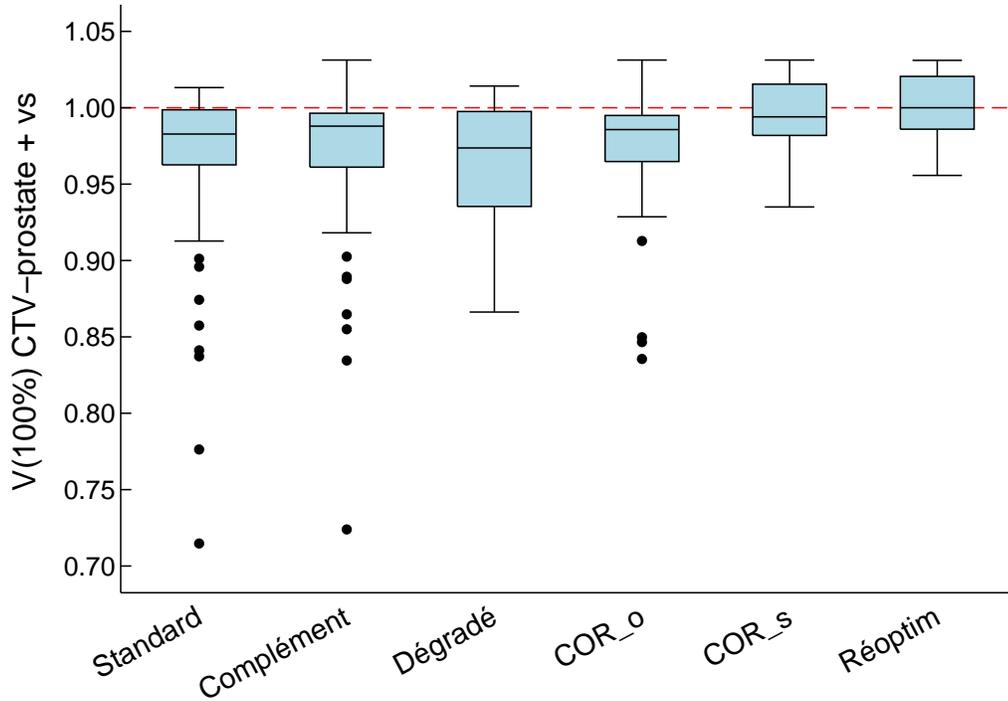


FIGURE 5.2 – $V_{100\%}$ du CTV-prostate et VS selon les méthodes de traitement pour toutes les fractions des cinq patients. À des fins de comparaison par rapport à la méthode sans correction, le $V_{100\%}$ mesuré à la fraction i selon la méthode M est normalisé par le $V_{100\%}$ planifié sur le CT avec la méthode Standard.

TABLE 5.2 – Sommaire des statistiques du $V_{100\%}$ CTV-prostate et VS pour toutes les fractions selon les méthodes de traitement.

Méthode	Moyenne %	Écart type %	Valeur minimale %
Standard	96.1	5.9	71.5
Complément	96.9	5.3	72.4
Dégradé	96.5	3.7	86.6
COR _o	97.6	4.2	83.6
COR _s	99.4	2.2	93.5
Réoptim	100.1	2.0	95.6

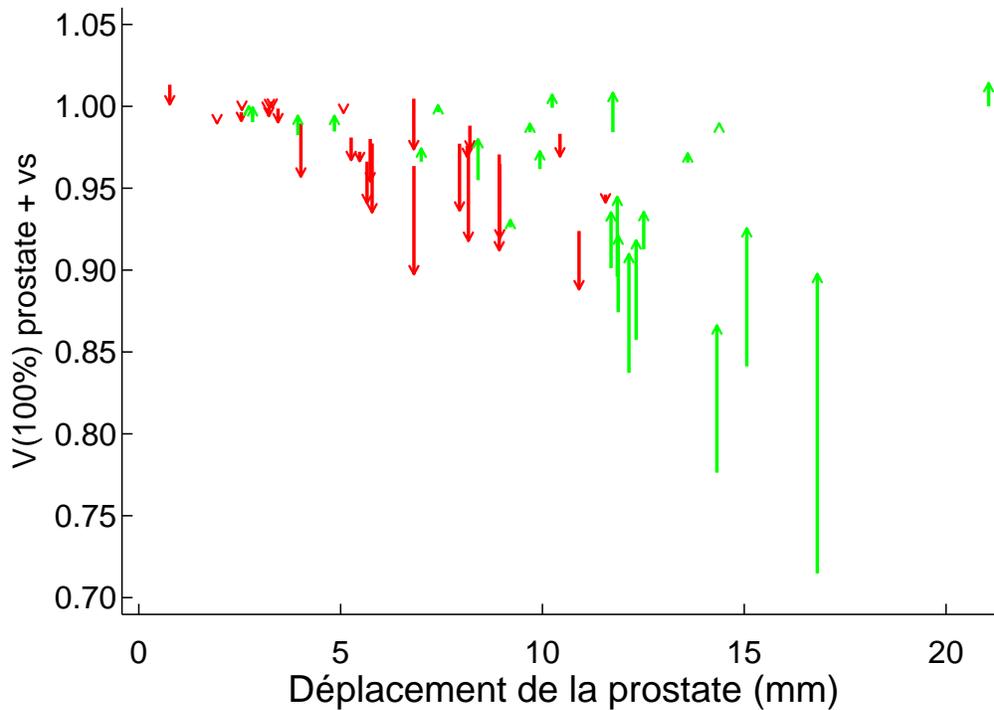


FIGURE 5.3 – Augmentation (en vert) ou diminution (en rouge) du $V_{100\%}$ CTV-prostate et VS pour la méthode Dégradé comparativement à la méthode Standard, selon le déplacement de la prostate pour les 56 fractions.

La distribution pour la méthode COR_s et Réoptimisation sont statistiquement différentes de la méthode Standard ($p=0.0083$ et $p<0.0005$ respectivement, test de van Elteren avec intervalle de confiance de 95%). Il est intéressant de noter que le $V_{100\%}$ minimal pour la méthode COR_s est presque semblable à celui de la méthode Réoptimisation. Le fait d'avoir un bassin de plans plus grand pour chaque jour de traitement rapproche ainsi la couverture de la prostate et des vésicules séminales de la couverture de plan idéal (replanification à chaque jour). Aussi, il est important de rappeler ici que pour la méthode COR, la sélection des plans se faisait à partir de la base de plans associés au patient. Il est possible de penser qu'une base de plans pour tous les patients combinés pourrait servir à avoir un meilleur bassin de sélection. Cependant, il faudrait modifier le critère de sélection du plan, car alors les anatomies des patients risquent d'être plus différentes qu'un simple déplacement de la prostate (par exemple, variation du rapport tissu adipeux versus tissu mou, changement dans le contour externe, ...).

Les ganglions

La figure 5.4 montre les distributions des $V_{100\%}$ pour les ganglions pour toutes les fractions selon la méthode de traitement utilisée. La couverture des ganglions pour la méthode Dégradé souffre des déplacements systématiques de la prostate en inférieur. La figure 5.5 montre l'effet d'un déplacement inférieur sur la distribution de dose pour la méthode Dégradé, avec ou sans gradient de dose entre les deux volumes ciblés. Un déplacement en inférieur résulte en une coupure de dose relativement ciblé dans la région des ganglions s'il n'y a pas de gradient de dose. Avec un dégradé de dose, il n'y a pas de coupure d'isodoses localisée, et la perte de dose est distribuée plus uniformément dans le volume de transition, dépendamment de la complétion des gradients dans ce volume. Ceci entraîne donc une diminution de la $D_{100\%}$. Il a même été remarqué que le $V_{100\%}$ des ganglions pouvait être supérieur sans gradient de dose entre les deux recalages. Cependant, l'avantage de l'usage d'un dégradé de dose permet d'éviter un sous-dosage cumulatif dans la même région du CTV-ganglions tout au long des fractions du traitement dans le cas de déplacement systématique.

Si à chacune des fractions, une sélection était faite pour ne garder que les plans dont le $V_{100\%}$ du CTV-ganglions était plus grand que 95%, les taux de réussite pour les méthodes Standard et Dégradé seraient de 89.3% et 17.9%. C'est donc seulement pour 10 fractions (sur un total de 56) que la méthode Dégradé permet de remplir le critère de sélection.

Les distributions de $V_{100\%}$ du CTV-ganglions COR_o , COR_s et Réoptimisation sont statistiquement différentes de la méthode Standard ($p < 0.005$, test de van Elteren avec intervalle de confiance de 95%). Une explication possible est la variabilité dans les CTV-ganglions contourés sur les images CBCT. La méthode Standard est optimisée sur le contour du CTV-ganglions du CT, alors que les plans des méthodes COR et Réoptimisation sont optimisés sur des contours de CBCT. Le $V_{100\%}$ minimal du CTV-ganglions pour la méthode Standard (85%) est dû à une variation du contour externe pour le patient E. Sur l'image de la fraction en question, la différence de contour externe entre le CT de planification et le CBCT était de près de 1 cm en antérieur et en latéral pour toute la région traitée. Puisque les champs de traitement passent à ces incidences, les champs étaient plus atténués qu'en planification car plus de tissus étaient traversés. Une perte de couverture a donc été observée pour les ganglions. On aurait dû s'attendre à la même perte de couverture pour cette fraction pour la méthode Complément, car le

plan a été créé à partir du même contour et de la même image. Cependant, ce n'est pas le cas, car pour cette fraction, le $V_{100\%}$ est de 94%. Ceci s'explique par le fait que pour le patient E, l'isodose 100% pour la méthode Standard était plus près du PTV-ganglions que ne l'était la méthode Complément.

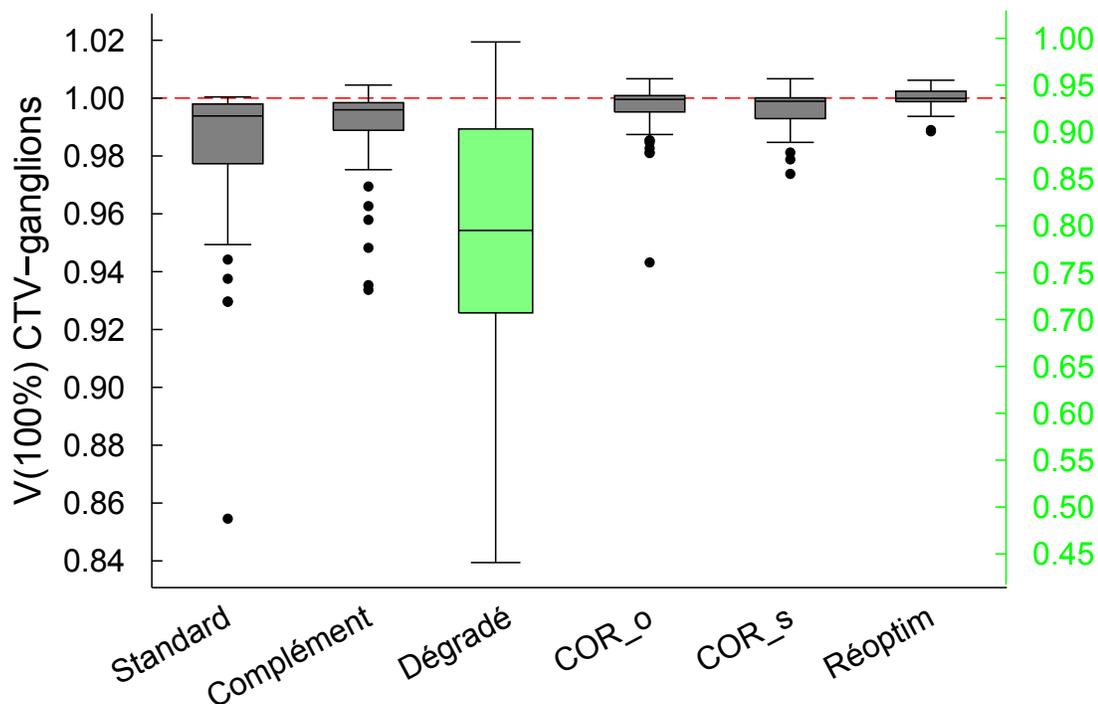


FIGURE 5.4 – $V_{100\%}$ du CTV-ganglions selon les méthodes de traitement pour toutes les fractions des cinq patients. À des fins de comparaison par rapport à la méthode sans correction, le $V_{100\%}$ mesuré à la fraction i selon la méthode M est normalisé par le $V_{100\%}$ planifié sur le CT avec la méthode Standard. L'axe de droite est associé à la boîte à moustache pour la méthode Dégradé.

Réduction de marges

Le $V_{100\%}$ moyen des CTV-ganglions pour les méthodes de traitement reste supérieur à 98% (sauf pour la méthode Dégradé). Ce résultat a laissé penser que les marges de 8 mm pour les ganglions, dans le cas de recalage osseux, étaient suffisantes pour les couvrir tout au long du traitement. Une étude faite par Goudreault et al. tentait de déterminer les marges adéquates sur les ganglions pelviens permettant de les couvrir tout au long du traitement [126]. Un des résultats sortant de cette étude était que pour avoir au maximum 3% du CTV-ganglions qui n'était pas inclus dans le PTV pour 95% des fractions et 90% des patients, il fallait une marge CTV-PTV de 5 mm sur les ganglions. Ce sont donc des marges de 5 mm qui ont été testées dans le présent projet.

Pour tester dosimétriquement cette nouvelle marge, de nouveaux plans ont été créés sur les CT initiaux des cinq patients et recalculés sur les images des autres fractions

TABLE 5.3 – Sommaire des statistiques du $V_{100\%}$ CTV-ganglions pour toutes les fractions selon les méthodes de traitement.

Méthode	Moyenne	Écart type	Valeur minimale
	%	%	%
Standard	98.2	2.6	85.5
Complément	99.0	1.5	93.4
Dégradé	80.3	13.2	44.6
COR_o	99.6	1.0	94.3
COR_s	99.6	0.7	97.4
Réoptim	100.0	0.3	98.9

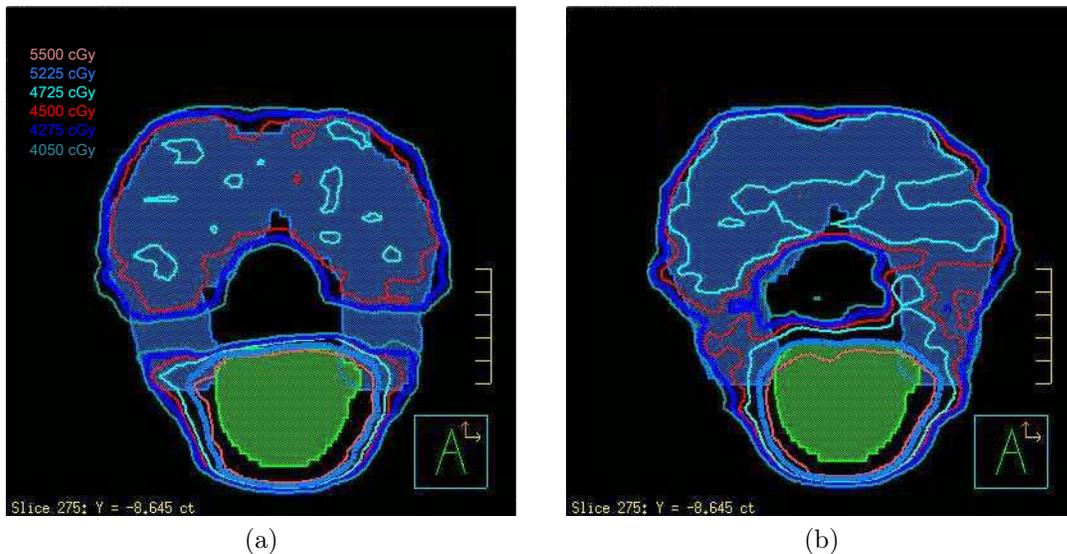


FIGURE 5.5 – Exemple d’effet sur les isodoses d’un déplacement en inférieur de la prostate pour la méthode Dégradé : (a) sans gradient de dose ; (b) avec un gradient de dose entre les volumes ciblés.

afin de simuler un traitement. Seule la méthode Standard a été refaite avec une marge de 5 mm ($Standard_{5mm}$), et a été comparée avec la méthode Standard avec une marge de 8 mm ($Standard_{8mm}$).

Le $V_{100\%}$ moyen du CTV-ganglions passe de 98.2% pour la méthode Standard à 97.8%

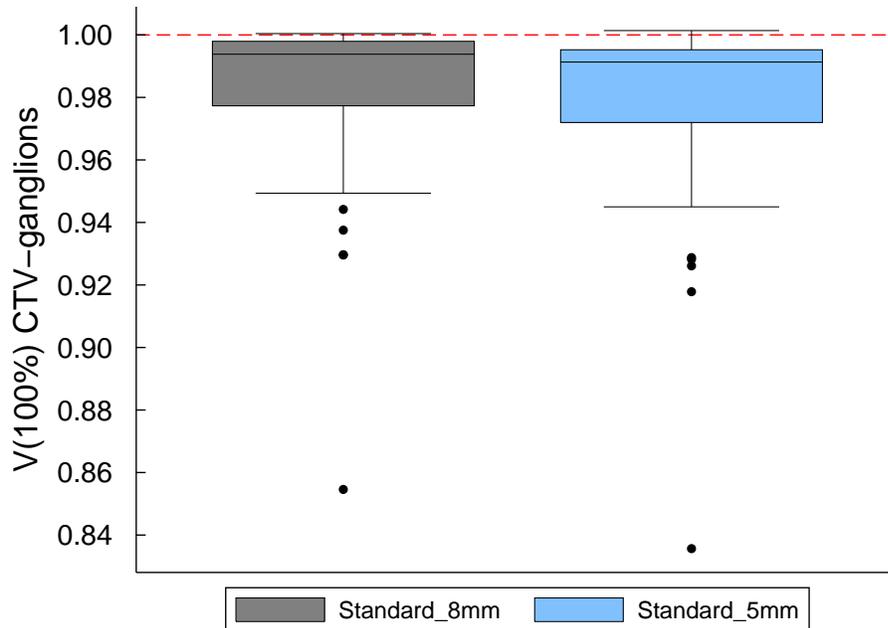


FIGURE 5.6 – Distribution des $V_{100\%}$ des ganglions avec une marge de 8 et 5 mm.

pour la méthode Standard_{5mm} , et jusqu'à une perte de près de 2%. La figure 5.6 présente les distributions de $V_{100\%}$ pour les deux méthodes. Même si les distributions se ressemblent beaucoup, un test de Wilcoxon les différencie de façon statistique ($p < 0.005$, test de van Elteren avec intervalle de confiance de 95%). Ainsi, il n'est pas possible de conclure que la diminution des marges de 8 à 5 mm permet de garder la même couverture pour les ganglions. Par contre, en appliquant le même critère de passage que le précédent ($V_{100\%} > 95\%$), le taux de réussite ne change pas en faisant varier les marges. Il est supposé que cette même tendance serait observée pour les autres méthodes si on testait les mêmes marges aux ganglions.

5.2.2 La dose aux OARs

La vessie et le rectum

Le tableau 5.4 regroupe les différentes valeurs de DVH pour la vessie et le rectum pour les différentes méthodes de traitement testées.

Les méthodes COR_o et COR_s sont combinées dans le tableau car les valeurs de DVH pour la vessie et le rectum n'étaient pas statistiquement différentes ($p > 0.2$, test de

van Elteren avec intervalle de confiance de 95%). Les marges pour les ganglions étant les mêmes pour toutes les méthodes, les valeurs de DVH pour les intestins et le bassin ne sont pas présentées dans ce tableau car elles ne sont pas affectées par la méthode utilisée.

TABLE 5.4 – Sommaire des valeurs dosimétriques pour la vessie et le rectum selon les méthodes de traitement

Organe	Standard _{8mm}	Complément	Dégradé	COR	Réoptimisation
Vessie					
V_{40Gy} (cc)	88.3 ± 50.4	78.5 ± 44.1	65.5 ± 30.7	59.9 ± 36.9	60.5 ± 32.2
V_{45Gy} (cc)	67.0 ± 37.2	58.2 ± 32.0	40.4 ± 14.6	40.5 ± 26.0	39.3 ± 18.6
D_{1cc} (cGy)	5903 ± 76	5857 ± 98	5838 ± 118	5791 ± 139	5819 ± 50
EUD (cGy)	4039 ± 356	3845 ± 270	3786 ± 300	3547 ± 260	3550 ± 171
Rectum					
V_{50Gy} (cc)	9.3 ± 6.8	8.8 ± 6.5	11.9 ± 6.4	8.7 ± 7.1	7.7 ± 2.5
V_{55Gy} (cc)	4,5 ± 4.3	4.0 ± 4.0	4.8 ± 3.8	4.5 ± 5.4	3.1 ± 1.7
D_{1cc} (Gy)	55.3 ± 3.54	55.3 ± 3.3	56.8 ± 2.1	55.9 ± 3.1	56.4 ± 1.2
EUD (Gy)	43.2 ± 3.6	43.2 ± 3.3	45.2 ± 2.5	43.4 ± 3.1	43.4 ± 2.0

La vessie

Les valeurs de DVH pour la vessie diminuent pour les méthodes adaptatives par rapport à la méthode Standard, le V_{40Gy} passant de 88.3 cc en moyenne par fraction à 59.9 cc pour la méthode COR. C'est le résultat d'une combinaison des marges plus petites utilisées autour de la prostate et des vésicules séminales, particulièrement dans la région supérieure et antérieure, et des déplacements en inférieur de la prostate par rapport au CT initial. La EUD de la vessie diminue en moyenne de 5% par rapport à la méthode Standard pour les méthodes Complément et Dégradé, et jusqu'à une diminution moyenne de 12% pour la méthode COR. Ce dernier résultat est similaire à la méthode Réoptimisation.

La dose maximale à la vessie, représentée par la D_{1cc} varie très peu entre les méthodes, tournant autour de 58 Gy, soit 98% de la D_{1cc} planifiée selon la méthode Standard. Ainsi, même si les marges sont réduites sur la prostate, une partie de la vessie est comprise dans le PTV, et cette partie doit recevoir la pleine dose de prescription.

Le rectum

Pour la méthode Standard, le V_{50Gy} du rectum est en moyenne de 9.3 cc en cours de traitement, comparativement à 10.3 cc pour ce qui était planifié sur le CT. Ainsi, le volume du rectum qui reçoit les hautes doses est plus grand sur la planification qu'au cours des séances de traitement. Ceci est un résultat du mouvement de la prostate plus en postérieur aux jours de traitement, ce qui a pour effet d'éloigner le rectum du gradient de dose.

La méthode Complément a une tendance similaire (une réduction de près de 2 cc entre le traitement et ce qui a été planifié). La partie 3D-CRT du Complément, qui est donnée au patient après un match grains d'or, a été planifiée avec un sous-champ en MLC cachant la partie du rectum. Ce bloc assure donc une protection à l'OAR même si cette portion de dose est plus "tirée" en postérieur au jour du traitement.

Pour la méthode Dégradé, le V_{50Gy} du rectum est en moyenne de 12 cc, ce qui est une

augmentation de près de 30% par rapport à la méthode Standard. C'est un résultat auquel on pouvait s'attendre, car 80% de la dose à la prostate est donnée en recalage grains d'or. Cette augmentation de la dose au rectum résulte en une augmentation de 5% de la EUD pour la méthode Dégradé, comparativement à la méthode Standard.

Pour les méthodes COR et Réoptimisation, le V_{50Gy} est en moyenne similaire à ce qui était planifié sur le CT initial pour la méthode Standard (9.5 et 9.0 cc). Le fait que le nombre de cc n'augmente pas même si les plans sont choisis selon la proximité de la prostate est probablement dû à la marge en postérieur des vésicules séminales (5 mm au lieu de 8 mm).

Les intestins et les os du bassin

Pour la dose aux intestins et aux os du bassin, seules les méthodes Standard_{8mm} et Standard_{5mm} sont comparées.

Le V_{40Gy} moyen des os du bassin pour la méthode Standard_{8mm} est de 254 cc. Il est de 192 cc pour la méthode Standard_{5mm}, ce qui représente une réduction de 25%. C'est principalement dû à la réduction de marges aux ganglions, qui suivent les os. Un résultat similaire est obtenu pour le V_{45Gy} des intestins, avec une réduction de 27% avec une marge de 5 mm. La dose maximale moyenne pour les os du bassin est similaire pour les deux méthodes (près de 57 Gy), et correspond à la région la plus près de la prostate. La réduction de marge autour des ganglions n'a pas d'influence sur la dose maximale aux os du bassin, les distributions de dose maximale étant les mêmes ($p=0.46$, test de van Elteren avec intervalle de confiance de 95%). Les distributions de dose maximale pour les intestins sont statistiquement différentes dépendamment de la marge utilisée autour des ganglions ($p < 0.005$, test de van Elteren avec intervalle de confiance de 95%). La dose maximale moyenne passe de 51.2 Gy pour une marge de 8 mm à 50 Gy pour une marge de 5 mm. La EUD pour les intestins et les os du bassin diminue de 3% lorsque les marges sont réduites autour des ganglions. Ainsi, la réduction de marge autour des ganglions permet une protection des intestins et des os du bassin. La réduction de marge autour de la prostate n'a pas eu d'incidence sur la dose à ces deux OAR. Ainsi, une méthode adaptative face aux mouvements de la prostate, comme présentée dans ce projet, ne permet pas de mieux protéger les intestins ou les os du bassin.

La réduction de marge pour les ganglions a seulement été testée pour la méthode Standard, mais on présume que des résultats similaires pourraient être obtenus en réduisant les marges des ganglions pour les autres méthodes.

5.3 Portée des résultats

Cette partie du projet a présenté deux méthodes adaptatives — Complément et Dégradé — qui sont relativement rapides à implanter cliniquement. La méthode COR nécessite plus de travail hors ligne afin de réaliser la banque de plans. Par contre, la méthode de déformation de contours présentée au chapitre précédent pourrait accélérer le processus de contourage. De plus, le fait d'utiliser des contours différents pour chacune des planifications COR permettrait de distribuer de façon aléatoire l'erreur sur la délinéation des contours.

La méthode Complément permet d'assurer une légère augmentation de la couverture du CTV-prostate tout au long du traitement, tout en diminuant le volume irradié de la vessie. Un autre avantage de la méthode Complément est que sa planification n'est pas plus longue que la méthode Standard.

La méthode Dégradé permet de diminuer sensiblement la dose à la vessie, mais ne permet pas de couvrir adéquatement les ganglions quand il y a un déplacement de la prostate en inférieur. Les erreurs systématiques de déplacement en inférieur et postérieur ont particulièrement nui à la méthode Dégradé. S'il était possible d'éliminer les déplacements systématiques entre la planification et les traitements, cette méthode serait avantageuse, car elle permet de suivre les déplacements aléatoires de la prostate et ainsi réduire les marges de traitement. De plus, une perte de couverture ou une surdose ne serait plus systématiquement visible dans la région des ganglions, car le dégradé de dose entre les deux volumes cibles permet de limiter les gradients de dose trop important. L'utilisation d'un double repositionnement en salle serait donc maximisé et permettrait de protéger les OAR. Une manière de corriger les erreurs en cours de traitement serait d'acquérir différents CBCT en début de traitement, et de trouver la position moyenne des CTV, comme il est suggéré dans l'étude de Hoogeman et *al.*[84]

Les premières fractions, qui sont sans correction de position de la prostate, pourraient se faire sur un plan Standard qui a été planifié sur le CT et ses contours. Par la suite, ces contours moyens pourraient servir pour une nouvelle planification adaptative. On pourrait imaginer aussi de traiter la phase II du traitement en premier afin de trouver la position moyenne de la prostate. Dans cette phase, seule la prostate est traitée, avec une dose de 22 Gy et des marges de 5 mm. Pour la cibler correctement, des CBCT sont pris à chaque fraction. Ainsi, ces CBCT pourraient servir pour planifier par la suite la phase I, où on traite conjointement les ganglions, la prostate et les vésicules séminales. Cependant, les effets biologiques de traiter le "boost" de la prostate en premier ne sont pas connus, car aucune étude clinique ne semble à ce jour s'être penchée sur ce sujet.

Sur la figure 5.3, on peut voir que pour des déplacements de la prostate restant à l'intérieur des marges de traitement standard (10 mm), la méthode Dégradé ne présente pas le même bénéfice pour la couverture de la prostate que la méthode Standard. Comme il a été mentionné, ceci est possiblement dû au fait que les deux distributions de dose très hétérogènes de l'IMRT se compensent mal lors d'un déplacement de la prostate. Le plein avantage de la méthode Dégradé pourrait être développé en essayant par exemple de limiter la modulation d'intensité en IMRT dans la région de la prostate et d'en limiter les gradients de dose trop nombreux. Au contraire, l'utilisation de la technique VMAT, qui permet une très haute modulation et une grande homogénéité de dose dans le volume traité, pourrait également pallier à ce problème.

La couverture des CTV et la protection des OAR pour les méthodes COR se rapprochent beaucoup des valeurs obtenues pour la réoptimisation à chaque jour. Ces méthodes pourraient être de bons concurrents à la replanification quotidienne, car elles se font en travail hors ligne, et donc ne nécessitent pas autant de ressources. Ici, la sélection des plans COR s'est faite sur la proximité de la prostate, mais elle pourrait aussi se faire selon les variations du contour externe par exemple. La méthode COR ne se limite donc pas seulement au cas de la prostate, mais pourrait aussi être utilisée pour d'autres sites anatomiques.

Une des forces de cette étude est qu'elle a utilisé les vrais déplacements et de vraies images de patients avec les contours quotidiens faits par un médecin. Aussi, par l'utilisation d'algorithmes de déformation d'images, le calcul de dose s'est fait en hétérogène, avec les bonnes valeurs de HU et de vraies anatomies quotidiennes. Ceci a permis de simuler la distribution de dose à chaque jour de traitement. Dans d'autres études, l'image

de calcul est soit le CBCT [80, 89], soit le CT initial avec déplacement des contours [81, 87, 54] ou même sur un fantôme mimant l'anatomie pelvienne [127]. De plus, les techniques de traitement présentées sont innovatrices, car un double repositionnement à chaque jour ne semble pas avoir été discuté ailleurs dans la littérature. Ensuite, il faudrait voir si la nécessité d'un double repositionnement en salle alourdit la chaîne de traitement.

Les études de Ludlum et *al.* et Xia et *al.* présentent des méthodes adaptatives qui permettent de déplacer les MLC à chaque jour de traitement dépendamment de la position de la prostate [54, 87]. Leurs méthodes permettent d'augmenter le $D_{95\%}$ des PTV de façon efficace. Cependant, puisque le plan est modifié à chaque jour de traitement, il faut nécessairement faire un contrôle de qualité sur les nouvelles positions des lames ou le nombre de MU corrigé, ce qui peut alourdir la clinique. Ces difficultés ne sont pas rencontrées pour les méthode Complément, Dégradé et COR, car les plans sont faits hors ligne et donc permettent de faire les contrôles de qualité du plan avant la journée du traitement.

Finalement, le cumul de dose serait nécessaire pour considérer les effets réels des différentes méthodes, particulièrement dans le cas de la perte de couverture des ganglions pour la méthode Dégradé.

Conclusion

Le projet présenté dans ce mémoire visait à trouver une méthode de traitement adaptative aux mouvements indépendants de la prostate et des ganglions pelviens dans le cas de planification en IMRT, où les distributions de dose sont très conformes. Le but de cette étude était de trouver une méthode de traitement robuste aux mouvements de la prostate tout au long du traitement, en permettant d'assurer un bon contrôle tumoral tout en protégeant les organes à risque. Les grains d'or implantés dans la prostate permettent de la visualiser en cours de traitement, et de connaître son déplacement par rapport aux ganglions pelviens, ceux-ci suivant les os. Les méthodes proposées dans ce projet sont dans l'optique d'une utilisation de la radiothérapie guidée par imagerie afin d'avoir à la fois l'information sur un repositionnement osseux et un repositionnement grains d'or.

L'utilisation d'une base de données de 14 patients, avec chacun leur image CT initiale en plus de CBCT quotidiens a permis de caractériser le déplacement de la prostate par rapport aux os (et par le fait-même par rapport aux ganglions) en cours de traitement pour cet échantillon. Il a été noté que ce dernier n'est pas représentatif de la population, présentant une erreur systématique en direction SI et AP, en raison probablement de l'utilisation d'un urétrogramme au moment de l'acquisition de l'image initiale. Les erreurs aléatoires pour le positionnement semblent quant à elles être distribuées de façon semblable à ce qui peut être observé ailleurs dans la littérature.

Des 14 patients de la base de données, cinq ont été sélectionnés pour l'étude dosimétrique. La qualité du CBCT n'étant pas semblable à celle du CT, qui sert au calcul de dose, un algorithme de recalage non-rigide a été utilisé afin de déformer l'anatomie du CT sur l'anatomie quotidienne du CBCT. Cette étape a permis de faire un calcul hétérogène en plus d'ouvrir la voie vers la déformation de contours. Une routine de déformation a été optimisée pour le cas de la prostate. L'usage principalement de la métrique d'information mutuelle a permis d'obtenir de bons résultats. Afin de maximiser

ser son efficacité, le contraste entre les organes pour le couple d'images CT/CBCT a été augmenté artificiellement seulement pour l'étape de la déformation. La validation de la déformation s'est faite par l'inspection visuelle des images en plus d'un calcul de similarité entre les contours quotidiens faits par le médecin et ceux déformés sur l'anatomie quotidienne. Les résultats ont permis de constater que la routine de déformation parvenait à converger vers une solution viable pour permettre le calcul de dose. Le logiciel libre de déformation utilisé est hautement paramétrable et il est possible de penser que la routine est transposable pour d'autres sites anatomiques, moyennant certains ajustements.

Les images déformées ont par la suite été utilisées pour le calcul de dose, afin de faire l'étude dosimétrique. Les plans optimisés sur le CT initial ont pu par la suite être calculés sur les anatomies quotidiennes (par l'utilisation des images CT déformées sur les CBCT). Ainsi, l'effet quotidien dosimétrique des variations anatomiques a pu être analysé. Il a été constaté que les méthodes adaptatives permettent d'augmenter le ratio thérapeutique par rapport à une méthode sans correction. Aussi, l'hypothèse de départ a été confirmée, à savoir qu'un traitement adaptatif robuste aux déplacements de la prostate peut être obtenu en combinant à la fois l'information sur un repositionnement osseux et un repositionnement grains d'or. De plus, les méthodes Complément et Dégradé présentent un double repositionnement du patient en salle de traitement, ce qui ne semble pas avoir été présenté ailleurs. Ces deux techniques présentent l'avantage d'être adaptatives tout en étant relativement faciles à implanter en clinique. La méthode COR présente un autre moyen d'utiliser l'information du déplacement de la prostate. La sélection d'un plan basée sur le vecteur de déplacement permet d'avoir presque la même qualité de plan qu'une méthode de replanification quotidienne, sans les coûts en terme de temps et de ressources humaines de celle-ci. La connaissance du déplacement de la prostate a permis de réduire les marges pour les techniques adaptatives sans résulter en une perte de couverture sur les organes traités. Cette réduction permet du même coût de mieux protéger les organes à risque. La même tendance a été observée en réduisant les marges autour des ganglions, ce qui semble augmenter l'indice thérapeutique en diminuant la dose aux intestins et aux os du bassin.

Un des points forts de cette étude est qu'elle utilise des images réelles de patients et de vrais contours faits par le médecin. De plus, la déformation d'images a permis de faire un calcul hétérogène. Les méthodes de traitement adaptatives présentées sont relativement

simples à implanter cliniquement et sont efficaces pour la gestion des mouvements de la prostate. Toutefois, l'échantillon de patients sélectionné pour l'étude dosimétrique ne semble pas permettre de transposer directement les résultats sur une population. En effet, les erreurs systématiques, particulièrement en SI, semblent nuire à la qualité du traitement pour la méthode Dégradé. Des améliorations possibles pourraient donc être apportées aux méthodes en utilisant un échantillon plus représentatif de la population. Une investigation de l'effet de l'utilisation de l'urétrogramme pourrait aider à réduire ou à mieux caractériser les erreurs systématiques présentes dans cet échantillon. De plus, une amélioration des résultats pourrait être observée en ajustant les marges autour des CTV. Finalement, le cumul de dose serait le moyen le plus efficace de connaître l'effet réel des méthodes présentées en comparaison à la méthode sans adaptation.

Annexe A

Fichier de paramètres pour la déformation

```
(FixedInternalImagePixelType "float")  
(MovingInternalImagePixelType "float")  
(FixedImageDimension 3)  
(MovingImageDimension 3)  
(UseDirectionCosines "true")
```

```
//***** Main Components *****
```

```
(Registration "MultiMetricMultiResolutionRegistration")  
(Interpolator "BSplineInterpolator")  
(ResampleInterpolator "FinalBSplineInterpolator")  
(Resampler "DefaultResampler")  
(FixedImagePyramid "FixedSmoothingImagePyramid")  
(MovingImagePyramid "MovingSmoothingImagePyramid")  
(Optimizer "AdaptiveStochasticGradientDescent")  
(Transform "BSplineTransform")  
(Metric "AdvancedMattesMutualInformation" "CorrespondingPointsEuclideanDistanceMetric")  
(Metric0Weight 0 0.5 0.75 0.995)  
(Metric1Weight 1 0.5 0.25 0.005)
```

```
// ***** Transformation *****
```

```
(FinalGridSpacingInPhysicalUnits 10)  
(HowToCombineTransforms "Compose")
```

```
// ***** Similarity measure *****
```

```
(NumberOfHistogramBins 64)  
(ErodeMask "false")
```

```
// ***** Multiresolution *****
```

```
(NumberOfResolutions 4)
```

```
// ***** Optimizer *****
```

```
(MaximumNumberOfIterations 1500)  
(AutomaticParameterEstimation "true" "true" "false" "false")  
(SP_a 150000. 250000. 300000. 300000.)  
(SP_A 20.000000 20.000000 20.000000 20.000000)  
(SP_alpha 1.000000 1.000000 1.000000 1.000000)  
(SigmoidMax 1.000000 1.000000 1.000000 1.000000)  
(SigmoidMin -0.4 -0.8 -0.9 -0.9)  
(SigmoidScale 0.000000 0.000000 0.000000 0.000000)
```

```
// ***** Image sampling *****
```

```
(NumberOfSpatialSamples 10000)  
(NewSamplesEveryIteration "true")  
(ImageSampler "RandomCoordinate")
```

```
// ***** Interpolation and Resampling *****
```

```
(BSplineInterpolationOrder 2)  
(FinalBSplineInterpolationOrder 3)  
(DefaultPixelValue -1000)  
(WriteResultImage "true")  
(ResultImagePixelFormat "short")  
(ResultImageFormat "mhd")  
(LinearityConditionWeight 100.0)  
(OrthonormalityConditionWeight 1.0)  
(PropernessConditionWeight 2.0) (UseLinearityCondition "true")  
(UseOrthonormalityCondition "true")  
(UsePropernessCondition "true")  
(CalculateLinearityCondition "true")  
(CalculateOrthonormalityCondition "true")  
(CalculatePropernessCondition "true")  
(DilateRigidityImages "false" "false" "false" "true")  
(DilationRadiusMultiplier 2.0)
```


Annexe B

Extrait du guide de planification IMRT

CONTOURS AVEC OVERRIDE DE DENSITÉ

- **Marqueurs.**
Density override : 0 g/cm^3 .
- **Air intestin/rectum.**
Density override : 0.5 g/cm^3 .

ISOCENTRE, FAISCEAUX ET TABLE DE TRAITEMENT

- **Isocentre.**
Minimiser les déplacements p/r aux marques déjà sur le patient.
- **Table de traitement**
 - Placer le point POI_TableCT.
 - Utiliser le script Table Traitement (pour modéliser la table de traitement dans le calcul de dose).

FONCTION DE COÛT INITIALE

- Générer fonction de coût initiale en utilisant script `Fonction de coût`.
- Ajuster objectifs au besoin en analysant le cas.

OPTIMISATION : DIRECTIVES GÉNÉRALES

- Pour chaque PTV, viser $V_{93\%} > 98-99\%$ et $V_{100\%} > 90\%$.
- Pour le PTV de plus haute dose, respecter $V_{110\%} < 20\%$.
- Pour les PTV_XTR, viser plutôt $V_{105\%} < 30\%$.
- Pour chaque PTVa_TRb, il y a un objectif maxDVH sur la 105% (du PTVa). Descendre progressivement le volume relatif de cet objectif pour réduire l'étendue de cette isodose, mais attention à ne pas compromettre la couverture du PTVb.
- Utiliser **Auto Corr Objectif** pour attaquer les points froids ou chauds.
- Utiliser **Low Dose Shift** pour ajouter objectifs qui tirent le DVH du ROI courant vers les basses doses.

Bibliographie

- [1] Prostate Cancer Canada. About prostate cancer, 2013. Disponible au <http://www.prostatecancer.ca/Prostate-Cancer/About-Prostate-Cancer>.
- [2] Public Health Agency of Canada Canadian Cancer Society, Statistics Canada. Canadian cancer statistics 2013. Canada, Septembre 2013. Disponible au <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-101/canadian-cancer-statistics-publication/>.
- [3] J. Ramon and L. J. Denis. *Prostate Cancer*. Springer-Verlag, Allemagne, première édition, 2007.
- [4] E. N. Marieb. *Anatomie et physiologie humaines*. Imprimeries Transcontinental, Québec, Canada, troisième édition, 2005.
- [5] C. Roy. Imagerie des aires ganglionnaires pelviennes. *Cancer/Radiothérapie*, 17(5-6) :553–557, 2013.
- [6] National Cancer Institute. What you need to know about prostate cancer. Etats-Unis, Juin 2012. Disponible au <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/prostate/page1>.
- [7] S.H. Levitt, J.A. Purdy, C.A. Perez, and P. Poortmans. *Technical Basis of Radiation Therapy : Practical Clinic Applications*. Springer, Berlin, Allemagne, illustrée édition, 2006.
- [8] S. Andronikou, N. Wieselthaler, T. Kilborn, and South African Medical Association. *See Right Through Me : An Imaging Anatomy Atlas*. Springer Berlin Heidelberg, Afrique du Sud, seconde édition, 2012.
- [9] W.J. Catalona, J.P. Richie, F.R. Ahmann, M.A. Hudson, P.T. Scardino, R.C. Flanigan, J.B. deKernion, T.L. Ratliff, L.R. Kavoussi, and B.L. Dalkin. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the

- early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of Urology*, 151(5) :1283–1290, 1994.
- [10] D.F. Gleason. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports*, 50(3) :125–128, 1966.
- [11] J. I. Epstein, W. C. Jr Allsbrook, M. B. Amin, L. L. Egevad, and the ISUP Grading Committee. The 2005 international society of urological pathology (isup) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 29(9) :1228, 2005.
- [12] C.C. Compton, D.R. Byrd, J. Garcia-Aguilar, S.H. Kurtzman, A. Olawaiye, and M.K. Washington. *AJCC Cancer Staging Atlas : A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook*. Springer New York, Etats-Unis, première édition, 2012.
- [13] Société canadienne du cancer. Traitement du cancer de la prostate, 2013. Disponible au [http ://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/treatment/](http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/treatment/).
- [14] F.M. Khan and R. G. Potish Gerbi. *Treatment planning in radiation oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Etats-Unis, première édition, 1998.
- [15] S. Helgason. *Integral Geometriy and Radon Transforms*. Springer, Etats-Unis, illustrée édition, 2010.
- [16] F. H. Attix. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. Wiley-VCH, Weinheim, Allemagne, seconde édition, 2004.
- [17] J. T. Bushberg. *The essential physics of medical imaging*. Williams & Wilkins, Baltimore, Etats-Unis, troisième édition, 2011.
- [18] W. C. Scarfe and A. G. Farman. What is cone-beam CT and how does it work ? *Dental Clinics of North America*, 52(4) :707 – 730, 2008.
- [19] S. Leng. *Novel Method to adress Data truncation artifacts and streaking artifacts in 4D Cone-Beam Computed Tomography*. PhD thesis, Université du Wisconsin, Etats-Unis, 2008.
- [20] R. Schulze, U. H., D. G., DD. Bruellmann, E. D., U. Schwanecke, and E. Schoemer. Artefacts inf CBCT : a review. *Dentomaxillofacial Radiology*, 40(5) :265–273, 2011.

- [21] F. M. Khan. *The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, Etats-Unis, quatrième édition, 2010.
- [22] International Commission on Radiation Units. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50)*. ICRU, 1993.
- [23] International Commission on Radiation Units. *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (supplement to ICRU report 50)(Report 62)*. ICRU, 1999.
- [24] J. Chavaudra and A. Bridier. Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62. *Cancer/Radiothérapie*, 5(5) :472 – 478, 2001.
- [25] G. Kantor, P. Maingon, F. Mornex, and J.J. Mazeron. Contours des volumes cibles en radiothérapie. généralités. *Cancer/Radiothérapie*, 6, Supplement 1(0) :56 – 60, 2002.
- [26] F. Cornud, F. Lecouvet, and D.l Portalez. Impact de l’IRM sur la prise en charge d’un cancer de prostate. *Progrès en Urologie - FMC*, 20(1) :F13 – F20, 2010.
- [27] C. A.F. Lawton, J. Michalski, I. El-Naqa, M. K. Buyyounouski, W. R. Lee, C. Menard, E. O’Meara, S. A. Rosenthal, M. Ritter, and M. Seider. RTOG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 74(2) :383 – 387, 2009.
- [28] A. Taylor, A. G. Rockall, R. H. Reznick, and M. E.B. Powell. Mapping pelvic lymph nodes : Guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63(5) :1604 – 1612, 2005.
- [29] L. B. Marks, E. D. Yorke, A. Jackson, R. K. Ten Haken, L. S. Constine, A. Eisbruch, S. M. Bentzen, J. Nam, and J. O. Deasy. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(3, Supplement) :S10 – S19, 2010.
- [30] E. J. Hall and A. J. Giacca. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphie, Etats-Unis, septième édition, 2006.
- [31] J.T. Lyman. Complication probabilities as assessed from dose-volume histograms. *Radiation Research*, 8 :S13–19, 1985.

- [32] M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit, and C. Ebruli. *Basic Radiation Oncology*. Springer, Etats-Unis, seconde edition, 2010.
- [33] A. Niemierko. A generalized concept of equivalent uniform dose (eud). *Medical Physics*, 26 :1100, 1999.
- [34] B. Hårdenmark and A. Liander and H. Rehbinder and J. Lof. P3imrt : Biological optimization and EUD. Technical report, RaySearch Laboratories et Philips Medical Systems, 2003.
- [35] Philips. *Pinnacle³ Physics - Instructions for use*, 9.2 edition, 2011.
- [36] International Atomic Energy Agency. Commissioning and quality assurance of computerized planning systems for radiation treatment of cancer. Technical report, International Atomic Energy Agency, 2004.
- [37] B. A. Fraass. The development of conformal radiation therapy. *Medical Physics*, 22(11) :1911–1921, 1995.
- [38] S. Webb. The physical basis of IMRT and inverse planning. *British Journal of Radiology*, 76(910) :678–689, 2003.
- [39] K. Otto. Volumetric modulated arc therapy : Imrt in a single gantry arc. *Medical Physics*, 35(1) :310–317, 2008.
- [40] P. Maingon, V. Marchesi, and G. Crihange. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d’intensité. *Bulletin du Cancer*, 97(7) :759–768, Juillet 2010.
- [41] S. Webb. *Intensity-Modulated Radiation Therapy*. IOP Publishing, Londres, Royaume-Uni, première edition, 2001.
- [42] M. A. Hunt and C. M. Burman. *A Practical Guide to Intensity-Modulated Therapy*, chapter Treatment Planning Considerations Using IMRT. Medical Physics Pub Corp, 2003.
- [43] I. Jensen, J. Carl, B. Lund, E. H. Larsen, and J. Nielsen. Radiobiological impact of reduced margins and treatment technique for prostate cancer in terms of tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP). *Medical Dosimetry*, 36(2) :130 – 137, 2011.
- [44] G. Luxton, S. L. Hancock, and A. L. Boyer. Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma

- of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59(1) :267 – 284, 2004.
- [45] M. T. Vlachaki, T. N. Teslow, C. Amosson, N. W. Uy, and S. Ahmad. IMRT versus conventional 3DCRT on prostate and normal tissue dosimetry using an endorectal balloon for prostate immobilization. *Medical Dosimetry*, 30(2) :69 – 75, 2005.
- [46] M. Ghilezan, D. Yan, and A. Martinez. Adaptive radiation therapy for prostate cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 20(2) :130 – 137, 2010.
- [47] R.K. Ten Haken, J.D. Forman, D.K. Heimbürger, A. Gerhardsson, D.L. McShan, C. Perez-Tamayo, S.L. Schoepfel, and A.S. Lichter. 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, 1991.
- [48] S. Ferjani, G. Huang, Q. Shang, K. L. Stephans, Y. Zhong, P. Qi, R. D. Tendulkar, and P. Xia. Alignment focus of daily image guidance for concurrent treatment of prostate and pelvic lymph nodes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 87(2) :383 – 389, 2013.
- [49] H. A. Shih, M. Harisinghani, A. L. Zietman, J. A. Wolfgang, M. Saksena, and R. Weissleder. Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer : Rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63(4) :1262 – 1269, 2005.
- [50] J.-F. Aubry, L. Beaulieu, L.-M. Girouard, S. Aubin, D. Tremblay, J. Laverdière, and E. Vigneault. Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(1) :30 – 39, 2004.
- [51] L. Beaulieu, L.-M. Girouard, S. Aubin, J.-F. Aubry, L. Brouard, L. Roy-Lacroix, J. Dumont, D. Tremblay, J. Laverdiere, and E. Vigneault. Performing daily prostate targeting with a standard v-epid and an automated radio-opaque marker detection algorithm. *Radiotherapy and Oncology*, 73(1) :61 – 64, 2004.

- [52] T. Rosewall, P. Chung, A. Bayley, G. Lockwood, H. Alasti, R. Bristow, V. Kong, M. Milosevic, and C. Catton. A randomized comparison of interfraction and intra-fraction prostate motion with and without abdominal compression. *Radiotherapy and Oncology*, 88(1) :88 – 94, 2008.
- [53] W. Y. Song, E. Wong, G. S. Bauman, J. J. Battista, and J. Van Dyk. Dosimetric evaluation of daily rigid and nonrigid geometric correction strategies during on-line image-guided radiation therapy (IGRT) of prostate cancer. *Medical Physics*, 34(1) :352–365, 2007.
- [54] P. Xia, P. Qi, A. Hwang, E. Kinsey, J. Pouliot, and M. Roach III. Comparison of three strategies in management of independent movement of the prostate and pelvic lymph nodes. *Medical Physics*, 37(9) :5006–5013, 2010.
- [55] J. Liang, Q. Wu, and D. Yan. The role of seminal vesicle motion in target margin assessment for online image-guided radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 73(3) :935 – 943, 2009.
- [56] J. C. Roeske, J. D. Forman, C. F. Mesina, T. He, C. A. Pelizzari, E. Fontenla, S. Vijayakumar, and G. T.Y. Chen. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 33(5) :1321 – 1329, 1995.
- [57] K. C. Bylund, J. E. Bayouth, M. C. Smith, A. Curtis Hass, S. K. Bhatia, and J. M. Buatti. Analysis of interfraction prostate motion using megavoltage cone beam computed tomography. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 72(3) :949 – 956, 2008.
- [58] E. Vigneault, J. Pouliot, J. Laverdière, J. Roy, and M. Dorion. Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation : A clinical study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 37(1) :205 – 212, 1997.
- [59] T. E. Byrne. A review of prostate motion with considerations for the treatment of prostate cancer. *Medical Dosimetry*, 30(3) :155 – 161, 2005.
- [60] G. J. van der Wielen, T. F. Mutanga, L. Incrocci, W. J. Kirkels, E. M. Vasquez Osorio, M. S. Hoogeman, B. J.M. Heijmen, and H. C.J. de Boer. Deformation

- of prostate and seminal vesicles relative to intraprostatic fiducial markers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 72(5) :1604 – 1611.e3, 2008.
- [61] J.A. Snir, J.J. Battista, G. Bauman, and S. Yartsev. Evaluation of inter-fraction prostate motion using kilovoltage cone beam computed tomography during radiotherapy. *Clinical Oncology*, 23(9) :625 – 631, 2011.
- [62] K.M. Langen, J. Pouliot, C. Anezinos, M. Aubin, A.R. Gottschalk, I.-C. Hsu, D. Lowther, Y.-M. Liu, K. Shinohara, L.J. Verhey, V. Weinberg, and M. Roach III. Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 57(3) :635 – 644, 2003.
- [63] S. Klein, U. A. van der Heide, I. M. Lips, M. van Vulpen, M. Staring, and J. P. W. Pluim. Automatic segmentation of the prostate in 3D MR images by atlas matching using localized mutual information. *Medical Physics*, 35(4) :1407–1417, 2008.
- [64] T. R. Willoughby, P. A. Kupelian, J. Pouliot, K. Shinohara, M. Aubin, M. Roach III, L. L. Skrumeda, J. M. Balter, D. W. Litzenberg, S. W. Hadley, J. T. Wei, and H. M. Sandler. Target localization and real-time tracking using the calypso 4d localization system in patients with localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 65(2) :528 – 534, 2006.
- [65] S. Aubin, L. Beaulieu, S. Pouliot, J. Pouliot, R. Roy, L.-M. Girouard, N. Martel-Brisson, E. Vigneault, and J. Laverdière. Robustness and precision of an automatic marker detection algorithm for online prostate daily targeting using a standard v-epid. *Medical Physics*, 30(7) :1825–1832, 2003.
- [66] The Royal College of Radiologists. *On target : ensuring geometric accuracy in radiotherapy*. Society and College of Radiographers, Institute of Physics and Engineering in Medicine, Royaume-Uni, Novembre 2008.
- [67] M. van Herk, P. Remeijer, C. Rasch, and J. V. Lebesque. 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, 2000.

- [68] C. Rasch, I. Barillot, P. Remeijer, A. Touw, M. van Herk, and J. V. Lebesque. Definition of the prostate in CT and MRI : a multi-observer study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 43(1) :57–66, 1999.
- [69] M. van Herk, A. Bruce, A.P. Guus Kroes, T. Shouman, A. Touw, and J. V. Lebesque. 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, 1995.
- [70] A. Bel, P. H. Vos, P. T.R. Rodrigus, C. L. Creutzberg, A. G. Visser, J. C. Stroom, and J. V. Lebesque. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure, using portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 35(2) :321 – 332, 1996.
- [71] N. Octave, L. Beaulieu, and I. Berry. Phantom based evaluation of the precision of the repositioning process of an image guided radiation therapy system using fiducial markers. In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, Munich, Allemagne, Septembre 2009.
- [72] S. Aubin. Évaluation clinique d’une nouvelle modalité de traitement avec guidage en temps réel par imagerie. Master’s thesis, Université Laval, Québec, 2002.
- [73] J. C. Stroom and B. J.M. Heijmen. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the icru-62 report. *Radiotherapy and Oncology*, 64(1) :75 – 83, 2002.
- [74] M. van Herk. Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 14(1) :52 – 64, 2004.
- [75] A. L. McKenzie, M. van Herk, and B. Mijnheer. The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Physics in Medicine and Biology*, 45(11) :3331, 2000.
- [76] J. C. Stroom, H. C.J. de Boer, H. Huizenga, and A. G. Visser. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 43(4) :905 – 919, 1999.
- [77] M. van Herk, P. Remeijer, and J. V. Lebesque. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 52(5) :1407 – 1422, 2002.

- [78] S. Hossain, P. Xia, C. Chuang, L. Verhey, A. R. Gottschalk, G. Mu, and L. Ma. Simulated real time image guided intrafraction tracking-delivery for hypofractionated prostate IMRT. *Medical Physics*, 35(9) :4041–4048, 2008.
- [79] G. Louvel, G. Cazoulat, E. Chajon, A. Le Maitre, A. Simon, O. Henry, R.J. Bensadoun, and R. de Crevoisier. Radiotherapie guidee par limage et adaptative. *Cancer/Radiotherapie*, 16(56) :423 – 429, 2012.
- [80] E. E. Ahunbay, C. Peng, G. Chen, S. Narayanan, C. Yu, C. Lawton, and X. A. Li. An on-line replanning scheme for interfractional variations. *Medical Physics*, 35(8) :3607–3615, 2008.
- [81] A. B. Hwang, J. Chen, T. B. Nguyen, A. G. Gottschalk, M. R. Roach, III, and J. Pouliot. Irradiation of the prostate and pelvic lymph nodes with an adaptive algorithm. *Medical Physics*, 39(2) :1119–1124, 2012.
- [82] A. Y.C. Fung, K. M. Ayyangar, D. Djajaputra, R. M. Nehru, and C. A. Enke. Ultrasound-based guidance of intensity-modulated radiation therapy. *Medical Dosimetry*, 31(1) :20 – 29, 2006.
- [83] D. Yan, F. Vicini, J. Wong, and A. Martinez. Adaptive radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 42(1) :123, 1997.
- [84] M. S. Hoogeman, M. van Herk, J. de Bois, and J. V. Lebesque. Strategies to reduce the systematic error due to tumor and rectum motion in radiotherapy of prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 74(2) :177 – 185, 2005.
- [85] H. Liu and Q. Wu. Evaluations of an adaptive planning technique incorporating dose feedback in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Medical Physics*, 38(12) :6362–6370, 2011.
- [86] Q. Wu, J. Liang, and D. Yan. Application of dose compensation in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology*, 51(6) :1405, 2006.
- [87] E. Ludlum, G. Mu, V. Weinberg, M. Roach, III, L. J. Verhey, and P. Xia. An algorithm for shifting MLC shapes to adjust for daily prostate movement during concurrent treatment with pelvic lymph nodes. *Medical Physics*, 34(12) :4750–4756, 2007.

- [88] L. E. Court, L. Dong, A. K. Lee, R. Cheung, M. D. Bonnen, J. ODaniel, H. Wang, R. Mohan, and D. Kuban. An automatic CT-guided adaptive radiation therapy technique by online modification of multileaf collimator leaf positions for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 62(1) :154 – 163, 2005.
- [89] Y. Yang, E. Schreibmann, T. Li, C. Wang, and L. Xing. Evaluation of on-board kV cone beam CT (CBCT)-based dose calculation. *Physics in Medicine and Biology*, 52(3) :685, 2007.
- [90] J. Hatton, B. McCurdy, and P. B. Greer. 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, 2009.
- [91] I. Fotina, J. Hopfgartner, M. Stock, T. Steininger, C. Ltgendorf-Caucig, and D. Georg. Feasibility of CBCT-based dose calculation : Comparative analysis of HU adjustment techniques. *Radiotherapy and Oncology*, 104(2) :249 – 256, 2012.
- [92] H. A. Gay, H. J. Barthold, E. O’Meara, W. R. Bosch, I. El Naqa, R. Al-Lozi, S. A. Rosenthal, C. Lawton, W. Robert Lee, H. Sandler, and al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy : A radiation therapy oncology group consensus panel atlas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 84(1) :e353–e362, 2012.
- [93] J. Lof, H. Rehbinder, T. McNutt, and S. Johnson. P3IMRT inverse planning optimization. Technical report, RaySearch Laboratories et Philips Medical Systems, 2011.
- [94] B. Hårdenmark, A. Liander, H. Rehbinder, and J. Löf. P3IMRT Direct machine parameter optimization. Technical report, Philips Medical Systems, 2004.
- [95] T. McNutt. Dose calculations : Collapsed cone convolution superposition and delta pixel beam. Technical report, Philips, 2002.
- [96] N. Papanikolaou, J. J. Battista, A. L. Boyer, C. Kappas, E. Klein, T. R. Mackie, M. Sharpe, and J. Van Dyk. Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. Technical report, AAPM Report No. 85, 2004.

- [97] E. B. Podgorsak. *Radiation Physics for Medical Physicists*. Springer, Allemagne, seconde edition, 2010.
- [98] H. J. Johnson, M. McCormick, and L. Ibanez. The ITK Software Guide, third edition : Updated for itk version 4.5. Technical report, Insight Toolkit, 2013.
- [99] S.n Klein, M. Staring, K. Murphy, M. A. Viergever, and J. P.W. Pluim. elastix : a toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(1) :196 – 205, January 2010.
- [100] S. Klein and M. Staring. *elastix, the manual*, 2012. Disponible au <http://elastix.isi.uu.nl/doxygen/index.html>.
- [101] P. Thevenaz, Urs E. Ruttimann, and M. Unser. A pyramid approach to sub-pixel registration based on intensity. *Image Processing, IEEE Transactions on*, 7(1) :27–41, 1998.
- [102] M. Rubeaux. Approximation de l’information mutuelle basée sur le développement d’edgeworth : application au recalage d’images médicales. Master’s thesis, Université de Rennes 1, Université Européenne de Bretagne, 2011.
- [103] StataCorp. Stata Statistical Software : Release 11, 2009.
- [104] J. Coveney and Boston College Department of Economics Statistical Software Components. VANELTEREN : Stata module to perform van Elteren’s test (generalized Wilcoxon-Mann-Whitney ranksum test). Statistical Software Components, Boston College Department of Economics, 2004. Disponible au <http://fmwww.bc.edu/repec/bocode/v/vanelteren.ado>.
- [105] L. R. Dice. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*, 26(3) :297–302, 1945.
- [106] T. Sørensen. A method of establishing groups of equal amplitude in plant sociology based on similarity of species and its application to analyses of the vegetation on danish commons. *Kongelige Danske Videnskabernes Selskab*, 5 :1–34, 1948.
- [107] B. D. Kavanagh, C. C. Pan, L. A. Dawson, S. K. Das, X. A. Li, R. K. Ten Haken, and M. Miften. Radiation dose volume effects in the stomach and small bowel. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(3, Supplement) :S101 – S107, 2010.

- [108] K.M Langen and D.T.L Jones. Organ motion and its management. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 50(1) :265 – 278, 2001.
- [109] G. Villeirs, K. Vaerenbergh, L. Vakaet, S. Bral, F. Claus, W. Neve, K. Verstraete, and G. Meerleer. Interobserver delineation variation using CT versus combined CT + MRI in Intensity Modulated Radiotherapy for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 181(7) :424–430, 2005.
- [110] C. Lutgendorf-Caucig, I. Fotina, M. Stock, R. Potter, G. Goldner, and D. Georg. Feasibility of cbct-based target and normal structure delineation in prostate cancer radiotherapy : Multi-observer and image multi-modality study. *Radiotherapy and Oncology*, 98(2) :154 – 161, 2011.
- [111] S.C. Hoffelt, L. M. Marshall, M. Garzotto, A. Hung, J. Holland, and T. M. Beer. A comparison of ct scan to transrectal ultrasound-measured prostate volume in untreated prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 57(1) :29–32, 2003.
- [112] V. Narayana, P. L. Roberson, A. T. Pu, H. Sandler, R. H. Winfield, and P. W. McLaughlin. Impact of differences in ultrasound and computed tomography volumes on treatment planning of permanent prostate implants. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 37(5) :1181–1185, 1997.
- [113] J. J.S. Ludbrook, P. B. Greer, P. Blood, Y. D’yachkova, A. Coldman, W. A. Beckham, J. Runkel, and I. A. Olivotto. Correction of systematic setup errors in prostate radiation therapy : How many images to perform ? *Medical Dosimetry*, 30(2) :76 – 84, 2005.
- [114] J. A. Antolak, I. I. Rosen, C. H. Childress, G. K. Zagars, and A. Pollack. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 42(3) :661 – 672, 1998.
- [115] C. J. Beard, P. Kijewski, M. Bussiere, R. Gelman, D. Gladstone, K. Shaffer, M. Plunkett, P. Costello, and C.N. Coleman. Analysis of prostate and seminal vesicle motion : Implications for treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 34(2) :451 – 458, 1996.
- [116] Y. Liu, S. Ling, K.M. Langen, K. Shinohara, V. Weinberg, J. Pouliot, and M. Roach III. Prostate movement during simulation resulting from retrograde

- urethrogram compared with “natural” prostate movement. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(2) :470 – 475, 2004.
- [117] P. Rosch, T. Netsch, T. McNutt, J. Shoenbill, and P. Root. Syntegra : Automated image registration algorithm, White Paper. Technical report, RaySearch Laboratories et Philips Medical Systems, 2008.
- [118] T. Budiharto, P. Slagmolen, K. Haustermans, F. Maes, S. Junius, J. Verstraete, R. Oyen, J. Hermans, and F. Van den Heuvel. Intrafractional prostate motion during online image guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 98(2) :181 – 186, 2011.
- [119] K. M. Langen, B. Chauhan, J. V. Siebers, J. Moore, and P. A. Kupelian. The dosimetric effect of intrafraction prostate motion on step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy plans : Magnitude, correlation with motion parameters, and comparison with helical tomotherapy plans. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 84(5) :1220 – 1225, 2012.
- [120] K. Moreland. The ParaView Tutorial, version 4.0. Technical report, Sandia National Laboratories, 2013.
- [121] C.T. Metz, S. Klein, M. Schaap, T. van Walsum, and W.J. Niessen. Nonrigid registration of dynamic medical imaging data using nD+t B-splines and a groupwise optimization approach. *Medical Image Analysis*, 15(2) :238 – 249, 2011.
- [122] C. Pinter, A. Lasso, A. Wang, D. Jaffray, and G. Fichtinger. SlicerRT – radiation therapy research toolkit for 3D Slicer. *Medical Physics*, 39(10) :6332–7, 10 2012.
- [123] D. Yang, S. M. Goddu, W. Lu, O. L. Pechenaya, Y. Wu, J. O. Deasy, I. El Naqa, and D. A. Low. Technical note : deformable image registration on partially matched images for radiotherapy applications. *Medical Physics*, 37(1) :141 – 145, 2010.
- [124] A. Godley, E. Ahunbay, C. Peng, and X. Allen Li. Accumulating daily-varied dose distributions of prostate radiation therapy with soft-tissue-based kV CT guidance. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 13(3) :3859, 2012.
- [125] N. Octave, C. Boutry, P. Dudouet, L. Gingras, I. Berry, and L. Beaulieu. Continuous offline replanning, a new adaptive IGRT technique with daily cone beam CT. In *ASTRO*, San Diego, Californie, 2010.

- [126] J. Goudreault, L. Gingras, B. Lachance, E. Vigneault, A. Martin, and W. Foster. Determination of PTV and ITV margins for pelvic lymph nodes irradiation in prostate cancer patients using multiple CBCT imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 81(2) :S818–S819, 2011.
- [127] M. Zhang, D. C. Westerly, and T. R. Mackie. Introducing an on-line adaptive procedure for prostate image guided intensity modulated proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(15) :4947, 2011.