

Numéro d'ordre :

Année 2015

# THÈSE

*présentée devant*

**L'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon**

*pour obtenir*

**LE GRADE DE DOCTEUR**

ÉCOLE DOCTORALE : ÉLECTRONIQUE, ÉLECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE

SPECIALITÉ DOCTORALE : TRAITEMENT DU SIGNAL ET DE L'IMAGE

*par*

**Marie FARGIER-VOIRON**

**Performances d'un dispositif d'imagerie ultrasonore pour le  
suivi des mouvements prostatiques en radiothérapie**

Soutenue le 27 Novembre 2015

**Membres du jury :**

**Jean-Yves GIRAUD**

HDR, Physicien médical, CHU, Grenoble, Rapporteur

**Renaud DE CREVOISIER**

PU / PH, Centre Eugène Marquis, Rennes, Rapporteur

**Suzanne NAUDY**

PhD, Physicienne médicale, Centre Georges François Leclerc, Dijon, Examinatrice

**Raymond MIRALBELL**

PU / PH, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Examineur

**David SARRUT**

DR, CNRS, CREATIS, Lyon, Directeur de thèse

**Marie-Claude BISTON**

PhD, Physicienne médicale, CREATIS, Centre Léon Bérard, Lyon, Co-directrice de thèse



# Remerciements

Cette thèse a été un vrai travail d'équipe. J'ai eu la chance d'être entourée de personnes motivées et volontaires tout au long de ces trois années. C'est donc avec beaucoup d'émotions que je quitte ce projet. . .

Mes remerciements vont tout d'abord à David Sarrut et Marie-Claude Biston qui m'ont fait confiance pour mener à bien ce projet. Leur disponibilité (si, si;-)) et la qualité de nos échanges m'ont permis d'avancer comme je n'aurais pu le faire toute seule. Je remercie également Pascal Pommier, qui a été à l'origine de ce projet avec Marie-Claude, et avec qui nous avons réussi à faire les réunions nécessaires, entre 7h30 et 8h du matin, bien sûr !

Je tiens à remercier à M. le professeur Raymond Miralbell qui m'a fait l'honneur de présider le jury de soutenance et a lu avec attention mon travail, à M. le professeur Renaud De Crevoisier et M. Jean-Yves Giraud qui ont accepté d'être les rapporteurs de cette thèse ainsi qu'à Mme Suzanne Naudy d'avoir été examinatrice. Ils ont tous contribué par leurs remarques et suggestions à enrichir mon travail et à ouvrir de nombreuses perspectives.

Je remercie tout particulièrement Benoît Presles, qui de collègue de travail est devenu également un ami. Merci de m'avoir supporté toutes ces années en tant que co-bureau ! En plus de nos connaissances sur les ultrasons, nous avons bien progressé en jeu de fléchettes et calcul de score en tennis ;-). Dans la "Clarity Team", il m'est indispensable de remercier Alexandre Munoz, et également toute l'équipe de manipulateurs en électro-radiologie du Centre Léon Bérard. Votre bonne humeur et votre motivation ont largement facilité la mise en IJuvre de cette nouvelle technique. Merci beaucoup Thérèse Mercier, Coralie Gorsse, Sarah Charcosset et tous les autres "manips" qui se sont succédés au scan et au Saphir et ont accepté de se faire "bousculer" dans la routine clinique.

Je remercie chaleureusement les collègues de l'équipe Tomoradio-CLB de CREATIS : Simon Rit, pour tes relectures pointues et tenaces de nos papiers, Jean-Michel Létang et Nicolas Freud, ainsi que toute l'équipe des non-permanents : Vivien Delmon, Pierre Gueth, Romulo Pinho, Rémi Blanc, Edward Romero, Marc Vilà Oliva, Agata Krason, François Sme-kens, Nicolas Arbor, Brent Huisman, Gloria Vilches, Catherine Quinones, Jan Hoskovec. Je remercie aussi Hervé Liegbott et Adeline Bernard de l'équipe ultrasons de CREATIS pour avoir été disponible quand nous avons besoin de votre expertise dans ce domaine. Enfin, je remercie Marta Bolsa et Laurent Guillet. J'espère que vos stages sur le projet vous auront motivé à persévérer dans cette voie.

Cette thèse a été soutenue par l'entreprise Elekta France dont je remercie le personnel et tout particulièrement Loïc Dibout ainsi que Marie Macary. Les échanges avec l'équipe

canadienne ont permis une bonne implémentation du système Clarity sur le site du CLB grâce à la participation de Martin Lachaine, Denis Fortier et David Cooper. Merci beaucoup à vous tous.

Je pense avoir partagé à la fois beaucoup de mes difficultés mais quand même de temps en temps mes réussites avec mes amis : merci Julie, Greg, Vanessa, Mathieu, Justine, Michaël et tous les autres. Le contexte familial m'a beaucoup aidé pendant cette thèse mais également tout au long de mes études. Je les remercie tous : Odile, pour m'avoir fait découvrir le monde de la radiothérapie, et tous mes autres frères et sœurs qui font qu'on ne s'ennuie jamais vraiment : Guillaume, Jean-Baptiste, Anne et Paul, ainsi que toute la ribambelle associée de pièces rapportées et enfants : Arnaud, Aurélie, Iris, Mathilde, Eric, Etienne, Jean-Loup et Virginie. Mes parents ont toujours cru en nous, quels que soient les choix que l'on ait fait, même quand on s'embarquait dans des études à rallonge. Merci pour votre confiance, merci pour toute l'énergie que vous avez dépensée pour nous soutenir pendant toutes ces années.

Enfin, j'aurais eu trois bébés ces dernières années : le projet Clarity bien sûr, mais également mes deux petits boulets qui ont changé ma façon de travailler, m'obligeant à être plus efficace et plus méthodique. Merci Mathieu et Côme d'être là. J'espère que vous n'en voudrez pas trop à votre maman qui est incapable de se consacrer à une seule tâche à la fois. And last but not least, loin de là. . . Merci Jérémy. . .

*Celui qui déplace la montagne, c'est celui qui commence à enlever les petites pierres...*

*Confucius*



## Résumé

Suite à l'émergence de protocoles d'hypofractionnement à visée curative comportant un risque accru de toxicité, il devient fondamental d'arriver à augmenter la précision dans la délivrance de la dose. Les mouvements internes entre et pendant les séances d'irradiation peuvent devenir un facteur limitant majeur pour la qualité de l'irradiation des localisations tumorales mobiles. C'est en particulier le cas pour le cancer de la prostate pour lequel l'hypofractionnement est une voie prometteuse bien qu'il existe un risque élevé de toxicité digestive.

Lors de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la quantification et correction des mouvements du volume cible irradié dans le cadre d'une radiothérapie pour un cancer de la prostate sans ou après ablation totale de la glande. Nous avons étudié un nouveau système d'imagerie basé sur la modalité ultrasons (US) permettant de visualiser la zone pelvienne grâce à deux voies d'acquisition : transabdominale (TA) et transpérinéale (TP). Contrairement aux systèmes US précédemment commercialisés, les mouvements entre les séances de simulation et de traitement (mouvements interfractions) sont quantifiés par recalage monomodal US/US. De plus, des images acquises avec la sonde TP en continu pendant l'irradiation permettent de quantifier les mouvements intrafractions du volume cible.

Nous avons proposé une méthodologie d'évaluation des deux sondes US-TA et US-TP pour la correction des mouvements interfractions, en conditions cliniques. Les données US ont été comparées à celles obtenues par tomodensitométrie (CBCT), actuelle modalité de référence. De plus, nous avons quantifié pour la première fois les incertitudes liées à l'impact de la pression de la sonde sur la localisation du volume cible, et à la variabilité inter-opérateur du recalage manuel US/US. Nous avons observé pour la sonde TA une faible concordance entre les mouvements interfractions mesurés par US et CBCT, ainsi qu'une variabilité importante de la pression exercée par la sonde et du recalage manuel entre les opérateurs. Pour la sonde TP, nous avons proposé une méthode corrective de la localisation de l'image US de référence qui nous a permis de valider son utilisation en clinique.

Les données recueillies avec la sonde TP ont montré une importante variation des amplitudes et fréquences des mouvements intrafractions, parfois supérieurs à 15mm, entre les patients et d'une séance à l'autre pour un même patient. Nous avons proposé une étude dosimétrique des conséquences de ces déplacements et ainsi démontré que l'impact sur la dose délivrée au volume cible est patient-dépendant, et est plus important lorsque le traitement est délivré avec une stratégie d'hypofractionnement.

Nous avons démontré dans cette étude la faisabilité de l'implémentation clinique de la technique US-TP qui permet un repositionnement quotidien en début de séance sans dose additionnelle ou marqueurs invasifs, et la correction de la position du volume cible pendant l'irradiation.



# Sommaire

<b>Acronymes</b>	<b>1</b>
<b>Introduction</b>	<b>3</b>
<b>1 Contexte médical et problématique de la thèse</b>	<b>7</b>
1.1 Le cancer de la prostate . . . . .	8
1.1.1 Anatomie . . . . .	8
1.1.2 Incidence . . . . .	8
1.1.3 Détection et diagnostic . . . . .	9
1.1.4 Options thérapeutiques . . . . .	10
1.2 La radiothérapie externe . . . . .	13
1.2.1 Principes . . . . .	13
1.2.2 La radiothérapie guidée par l'image . . . . .	17
1.3 La modalité ultrasonore pour l'IGRT . . . . .	30
1.3.1 Bases physiques de l'imagerie ultrasonore . . . . .	30
1.3.2 Les systèmes avec recalage inter-modalité . . . . .	36
1.3.3 Le système avec recalage intra-modalité . . . . .	40
1.4 Objectifs du travail de thèse . . . . .	44
<b>2 Contexte technique</b>	<b>45</b>
2.1 Introduction . . . . .	46
2.2 Fonctionnement du système US . . . . .	46
2.2.1 Composition de l'appareil . . . . .	47
2.2.2 Les étapes du procédé d'IGRT . . . . .	48
2.3 Implémentation de la technique au Centre Léon Bérard . . . . .	53
<b>3 Correction des mouvements interfractions avec les systèmes intramodalité US-TA et US-TP</b>	<b>55</b>
3.1 Introduction . . . . .	56
3.2 Etude comparative entre les imageries US et CBCT . . . . .	56
3.2.1 Méthodes et matériels . . . . .	56
3.2.2 Résultats . . . . .	62
3.2.3 Discussion . . . . .	65
3.3 Comparaison de différentes techniques de localisation . . . . .	73
3.3.1 L'imagerie CBCT comme modalité de référence . . . . .	73
3.3.2 Acquisitions non simultanées des images . . . . .	75

3.4	Méthodologie hybride de repositionnement . . . . .	79
3.4.1	Optimisation du nombre de séances pour l'estimation de la différence entre les mesures CBCT et US-TP . . . . .	80
3.4.2	Résultats de la méthode "hybride" pour la modalité US-TA . . . . .	80
3.4.3	Résultats de la méthode "hybride" pour la modalité US-TP . . . . .	81
3.4.4	Conclusion . . . . .	82
3.5	Marges de traitements . . . . .	91
3.5.1	Méthodologie . . . . .	91
3.5.2	Résultats . . . . .	91
3.6	Conclusion . . . . .	95
<b>4</b>	<b>Impact et variabilité de la pression exercée par les sondes lors de l'acqui- sition des images US</b>	<b>97</b>
4.1	Introduction . . . . .	98
4.2	Impact de la variabilité de la pression de la sonde TA sur la localisation du volume cible. . . . .	99
4.2.1	Méthodes et matériels . . . . .	99
4.2.2	Résultats . . . . .	102
4.2.3	Discussion . . . . .	106
4.3	Impact de la pression appliquée avec la sonde TP . . . . .	107
4.3.1	Méthodes et matériels . . . . .	107
4.3.2	Résultats . . . . .	110
4.3.3	Discussion . . . . .	116
4.4	Conclusion . . . . .	117
<b>5</b>	<b>Incertitudes liées aux recalages des images : étude de la variabilité inter- opérateur de recalage</b>	<b>119</b>
5.1	Introduction . . . . .	121
5.2	Variabilité inter-opérateur de recalage des images US-TA, US-TP et CBCT .	121
5.2.1	Méthodes . . . . .	121
5.2.2	Résultats . . . . .	122
5.2.3	Discussion . . . . .	123
5.3	La modalité US-TA : développement d'un recalage automatique pour la lo- calisation prostatectomie et impact de la qualité des images US-TA . . . . .	126
5.3.1	Méthodes . . . . .	127
5.3.2	Résultats . . . . .	129
5.3.3	Impact de la qualité des images sur le recalage . . . . .	132
5.3.4	Conclusion . . . . .	133
5.4	La modalité US-TP : suivi des performances des opérateurs . . . . .	133
5.4.1	Méthodes . . . . .	133
5.4.2	Résultats . . . . .	134
5.4.3	Conclusion . . . . .	135
5.5	La modalité CBCT : impact du recalage automatique . . . . .	138

5.5.1	Méthodes . . . . .	138
5.5.2	Résultats . . . . .	138
5.5.3	Conclusion . . . . .	139
5.6	Conclusion . . . . .	140
<b>6</b>	<b>La modalité ultrasons pour le suivi des mouvements intra-fractions</b>	<b>141</b>
6.1	Introduction . . . . .	142
6.2	Suivi des mouvements de la prostate et de la loge prostatique avec la sonde TP	142
6.2.1	Méthodologie . . . . .	142
6.2.2	Amplitude et fréquence des mouvements observés . . . . .	144
6.2.3	Impact des mouvements sur les marges de traitement . . . . .	152
6.2.4	Discussion . . . . .	155
6.3	Suivi des mouvements intrafraction en utilisant conjointement les systèmes Clarity et RayPilot . . . . .	158
6.3.1	Présentation du système RayPilot . . . . .	158
6.3.2	Etude préliminaire sur fantôme mobile . . . . .	158
6.4	Impact dosimétrique des mouvements intrafractions . . . . .	161
6.4.1	Méthodes . . . . .	161
6.4.2	Résultats . . . . .	162
6.4.3	Discussion . . . . .	164
6.5	Conclusion . . . . .	169
	<b>Conclusions générales et perspectives</b>	<b>171</b>
	<b>Annexe 1</b>	<b>187</b>
	<b>Annexe 2</b>	<b>195</b>



# Acronymes

2D	2 dimensions
3D	3 dimensions
4D	4 dimensions
AP	Antéro-postérieur
CBCT	Cone Beam Computed Tomography (Tomodensitométrie à faisceau cône)
CPI	Couch Position Indicator (Indicateur de position de la table)
CT	Computed Tomography (Tomodensitométrie)
CTV	Clinical Target Volume
DRR	Digitally Reconstructed Radiography (Images radiologiques reconstruites numériquement)
EPID	Electronic Portale Imaging Device (Imageur portale)
GTV	Gross Tumor Volume
ICRU	International Commission on Radiation Units
IGRT	Image Guided RadioTherapy (Radiothérapie guidée par l'image)
IMRT	Intensity Modulated RadioTherapy (Radiothérapie par modulation d'intensité)
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
kV	kiloVolt
LR	Left-Right
MLC	Multi-Leaf Collimator (Collimateur multi-lames)
MV	MegaVolt
OAR	Organe A Risque
PSA	Prostate Specific Antigen (Antigène Prostatique Spécifique)
PTV	Planning Target Volume
RPV	Reference Positioning Volume (Volume de repositionnement de référence)
SI	Supéro-inférieur
TA	TransAbdominal
TEP	Tomographie par Emissions de Positons
TP	TransPérinéal
TPS	Treatment Planning System (Logiciel de planification de traitement )
US	UltraSons
VIO	Variabilité Inter-Opérateur
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy (Arcthérapie dynamique avec modulation d'intensité)



# Introduction

Plus d'un décès sur dix dans le monde résulte d'un cancer selon l'organisation mondiale de la santé. En 2012, le nombre de nouveaux cas en France a été estimé à 355 000, dont 200 000 pour les hommes, et 155 000 pour les femmes [1]. Ce nombre est en constante progression, avec une augmentation du taux d'incidence standardisé de 27,9 % chez l'homme et 42,9 % chez la femme entre 1980 et 2005 [2]. C'est également la première cause de mortalité devant les maladies cardiovasculaires, avec 148 000 décès cette même année 2012. Chez les hommes, le cancer du poumon est le principal responsable de cette mortalité, suivi des cancers colo-rectaux et de la prostate, ce dernier étant le plus fréquent avec 56 000 nouveaux cas en 2012. On estime ainsi qu'un homme sur neuf sera atteint de ce cancer au cours de sa vie [3].

Différentes options thérapeutiques sont mises en œuvre indépendamment les unes des autres ou en les combinant pour traiter ce cancer, les plus fréquentes étant la chirurgie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. Parmi ces options, la radiothérapie correspond à l'usage médical de rayonnements ionisants pour détruire les cellules tumorales. Dans le cas de la radiothérapie externe, des faisceaux de photons de haute énergie sont produits par un accélérateur linéaire à particules et délivrés à la tumeur en évitant au maximum les tissus sains avoisinants. La notion d'équilibre bénéfique/risque repose alors sur le compromis entre l'efficacité maximale du contrôle tumoral et la minimisation des dommages aux tissus sains adjacents. Pour les tumeurs traitées à un stade précoce, une faible toxicité aux organes à risque sera privilégiée quitte à diminuer la dose sur le volume cible. En revanche, si le cancer est à un stade avancé, le contrôle tumoral sera favorisé au détriment, si nécessaire, de la toxicité sur les tissus sains.

Aujourd'hui, les traitements conventionnels consistent à délivrer une dose de 70 à 80 Gray (Gy) sur le volume cible en fractionnant la dose totale par 2 Gy délivrés 5 fois par semaine. Ce fractionnement est une composante importante du principe de la radiothérapie car il permet de laisser un temps de réparation aux cellules saines tout en délivrant une dose totale importante à la tumeur. Cependant, il a été montré dans le cas des tumeurs prostatiques que le contrôle tumoral serait amélioré si la dose par fraction était plus importante. Des protocoles de traitements dits "hypofractionnés" sont en cours d'évaluation dans plusieurs centres, avec une dose par fraction variant de 3 à 10 Gy et un nombre de fractions variant entre 5 et 20 sessions. L'émergence de ces stratégies de traitement corrélée à celle de techniques d'irradiation de plus en plus précises nécessite de diminuer les sources d'incertitude affectant la délivrance de la dose, et notamment celles liées à la position du volume cible. En effet, le traitement est mis en place et calculé sur une image virtuelle tomodensitométrique (CT, *Computed Tomography*) du patient acquise lors de la séance dite de simulation. A chaque séance de traitement, la dose sera délivrée en supposant que les conditions anatomiques du patient correspondent exactement à celles qui ont été observées lors de cette séance de simulation. En réalité, quand bien même le patient est installé dans la

même position lors des séances de traitement grâce à des dispositifs de repères externes, les organes internes peuvent ne pas être situés au même endroit ni avoir la même forme entre la séance de simulation et celles de traitements. Afin de prendre en compte ces incertitudes géométriques, des marges de traitement sont ajoutées autour de la tumeur afin de s'assurer de la traiter complètement. Or plus les incertitudes sont importantes, plus les marges à utiliser sont grandes ce qui implique un plus grand volume de tissus sains irradiés à de fortes doses. Des systèmes d'imagerie en salle de traitement sont donc nécessaires afin de visualiser la localisation de la tumeur lors de chaque séance de traitement et de corriger la position du patient le cas échéant. Les déplacements du volume cible entre la séance de simulation et les séances de traitement sont appelés mouvements interfractions. Dans le cas du cancer de la prostate, les translations du volume cible peuvent être supérieures au centimètre notamment dans les directions antéro-postérieures (AP) et supéro-inférieures (SI) et des rotations sont observées principalement autour de l'axe droite-gauche (LR, *left-right*) [4].

Les organes internes sont mobiles d'une séance à l'autre mais aussi pendant la séance d'irradiation dont la durée peut varier d'une minute et trente secondes, avec les accélérateurs actuels les plus performants et une dose de 2 Gy, jusqu'à une dizaine de minutes pour des doses plus importantes, de l'ordre de 10 Gy. Jusqu'alors peu pris en compte pour définir la précision du traitement, ces mouvements peuvent devenir une source d'incertitudes majeures lorsque les marges de traitement sont réduites à leur minimum et lorsque les séances sont rallongées de par l'hypofractionnement. Des déplacements supérieurs à 1 cm ont été observés pendant l'irradiation principalement dans les directions AP et SI, aussi bien sur des patients non-opérés que sur des patients traités après une prostatectomie [5, 6, 7, 8, 9, 10]. De plus, la fréquence et l'amplitude de ces déplacements sont patient-dépendantes et aléatoires [11, 12], ce qui rend difficile leur intégration dans une marge de traitement identique pour l'ensemble des patients. Peu d'études dosimétriques ont été réalisées pour quantifier l'impact de ces mouvements sur la couverture du volume cible et des organes à risque. Les résultats existants mettent en évidence l'importance du fractionnement, avec une incidence faible de ces déplacements si le nombre de sessions est important, et une perte de couverture du volume cible pour certains patients [13, 14, 15].

Différents systèmes d'imagerie que nous classerons en deux catégories ont été développés afin de mesurer les déplacements interfractions. la première catégorie comprend les systèmes permettant d'acquérir des images en 2 dimensions (2D). Les mouvements prostatiques n'étant pas corrélés à ceux des os pelviens [16], ces systèmes 2D tels que l'imagerie portale ou les radiographies 2D kiloVolt (kV) doivent être accompagnés d'une implantation de grains appelés fiduciaires dans le volume cible car ils ne permettent pas d'accéder à une information volumétrique sur les tissus mous. La seconde catégorie comprend les technologies permettant d'acquérir des images en 3 dimensions (3D) telles que la tomographie par faisceaux coniques (CBCT, *Cone Beam Computed Tomography*) de basse (kV) ou haute (mégaVolt, MV) énergie, les tomomodensitomètres sur rails (CT-on-rails ou in-room-CT), ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Seul le premier appareil est largement répandu aujourd'hui dans les centres de radiothérapie. Les techniques utilisées en routine pour la correction des mouvements interfractions sont donc irradiantes et/ou invasives.

Peu de solutions sont actuellement disponibles pour suivre les déplacements intrafrac-

tions. Dans la mesure où ces derniers sont aléatoires et patient-dépendants, des techniques localisant en temps réel le volume cible sont nécessaires. Aujourd'hui, les études autour de cette problématique ont été réalisées avec les technologies 2D-kV + fiduciaires (système Exactrac et Cyberknife) ou basées sur la détection de transmetteurs électromagnétiques préalablement implantés dans le volume cible (Calypso).

L'imagerie ultrasonore (US) a été proposée à partir de 1995 [17] comme une alternative aux différents systèmes dédiés à la correction des mouvements interfractions car la visualisation des tissus mous est possible avec cette modalité sans dose additionnelle au patient et sans l'implantation de fiduciaires. Les premiers systèmes commercialisés permettaient de mesurer les mouvements entre la séance de simulation et les séances de traitement grâce au recalage d'une image US acquise avec une sonde transabdominale (TA) juste avant l'irradiation du patient, avec l'image CT acquise lors de la séance de simulation. Ces systèmes dits intermodalités, car basés sur le recalage de deux images issues de modalités différentes, ont été étudiés et comparés avec les autres techniques existantes à de multiples reprises [18, 19, 20, 21, 22], mettant en évidence une faible concordance des systèmes US avec ceux comparés. Plusieurs paramètres ont été mis en avant pour expliquer de telles divergences comme l'impact de la pression de la sonde sur la localisation du volume cible [23], les aberrations géométriques dues aux variations de la vitesse du son dans les tissus traversés par les ondes US [24], mais également les différences de visualisation des organes entre les deux modalités CT et US [25]. Un système intramodalité (Clarity, Elekta) a été alors proposé afin de minimiser ces sources d'incertitudes. La quantification des mouvements interfraction est effectuée ici grâce au recalage d'une image US acquise juste avant le début de l'irradiation, avec une image également US acquise lors de la séance de simulation. Ce système intramodalité basé également sur des acquisitions effectuées par voie TA a été comparé aux modalités 2D-kV et CBCT avec fiduciaires sur des patients non opérés [26, 27, 28, 29, 30] avec comme résultats des différences systématiques entre les différents appareils et une variabilité plus importante des décalages interfractions obtenus par acquisitions US. En revanche, aucune étude n'a été menée avec ce système pour repositionner des patients traités après une prostatectomie.

La modalité d'imagerie US serait également approprié pour le suivi des mouvements tumoraux en cours d'irradiation dans la mesure où cette technique permet d'acquérir des images en temps réel et à des fréquences élevées. Cependant, les sondes utilisées jusqu'alors par les différents systèmes nécessitaient toutes un balayage manuel de la zone d'intérêt par un opérateur présent dans la salle de traitement. De plus, les images étaient acquises par voie TA, donc la sonde était dans le champ de traitement. Une alternative a été développée de façon à ce que le balayage soit automatisé et utilisant la voie transpérinéale (TP) afin d'être en-dehors du champ d'irradiation. Ce système est intégré à l'appareil Clarity et permet la mesure des mouvements inter et intrafractions. Aucune étude n'a été réalisée afin de quantifier la précision de ce système pour la correction de la position du volume cible en début ou en cours de traitement.

Cette thèse a pour objectif d'évaluer les performances du système US par voie transabdominale ou transpérinéale pour réaliser un traitement par radiothérapie guidée par l'image

d'un cancer de la prostate, avec une prostate in situ ou après une prostatectomie. Après une présentation du contexte médical et du fonctionnement de l'appareil, nous décrirons les résultats de l'étude de validation du repositionnement inter-fraction du patient grâce à ce système. Les incertitudes liées à chacune des sondes utilisées seront ensuite détaillées, notamment l'impact de la pression de la sonde sur la localisation du volume cible et la variabilité inter-opérateur de recalage des images. Enfin, nous étudierons les mouvements observés pendant l'irradiation grâce à la sonde transpérinéale et réaliserons une étude dosimétrique visant à quantifier l'impact de ces derniers sur la dose délivrée aux organes cibles et à risques.

# 1

## Contexte médical et problématique de la thèse

### Sommaire

---

<b>1.1 Le cancer de la prostate</b> . . . . .	<b>8</b>
1.1.1 Anatomie . . . . .	8
1.1.2 Incidence . . . . .	8
1.1.3 Détection et diagnostic . . . . .	9
1.1.4 Options thérapeutiques . . . . .	10
<b>1.2 La radiothérapie externe</b> . . . . .	<b>13</b>
1.2.1 Principes . . . . .	13
1.2.2 La radiothérapie guidée par l'image . . . . .	17
<b>1.3 La modalité ultrasonore pour l'IGRT</b> . . . . .	<b>30</b>
1.3.1 Bases physiques de l'imagerie ultrasonore . . . . .	30
1.3.2 Les systèmes avec recalage inter-modalité . . . . .	36
1.3.3 Le système avec recalage intra-modalité . . . . .	40
<b>1.4 Objectifs du travail de thèse</b> . . . . .	<b>44</b>

---

L'objectif de ce premier chapitre est de situer les travaux de la thèse dans le contexte médical de la radiothérapie du cancer de la prostate. Nous présenterons les récents développements technologiques qui ont rendu l'imagerie indispensable pour une irradiation localisée et précise. Nous décrirons ensuite les différentes modalités d'imagerie utilisées à l'heure actuelle et la place de l'imagerie ultrasonore parmi celles-ci. Fort de ce contexte, nous présenterons les limites actuelles du traitement des cancers de la prostate, notamment dues aux mouvements des organes internes entre les séances ou pendant la séance d'irradiation, ce qui nous conduira à la définition des objectifs de ce travail.

## 1.1 Le cancer de la prostate

### 1.1.1 Anatomie

La prostate est une glande de l'appareil génital de forme ovoïde d'environ 3 cm de hauteur et 4 cm de large. La prostate est située sous la vessie en avant du rectum et entoure le début de l'urètre (figure 1.1). Elle est constituée de plusieurs lobes : un lobe prostatique antérieur, deux lobes latéraux et un lobe médian. Elle peut être affectée par trois principales maladies :

- la prostatite, qui est une infection ou inflammation de la prostate d'origine bactérienne ou non,
- l'adénome de la prostate, ou hypertrophie bénigne de la prostate. Avec l'âge, la prostate devient naturellement plus grosse : presque tous les hommes de plus de 70 ans ont un adénome de la prostate qui peut entraîner un certain inconfort et des difficultés à uriner en raison d'une compression de l'urètre,
- le cancer de la prostate, qui correspond au développement de cellules cancéreuses dans la prostate. Dans environ 95 % des cas, il s'agit d'un adénocarcinome, c'est-à-dire d'un cancer glandulaire. D'autres formes de cancers rares de la prostate existent également.

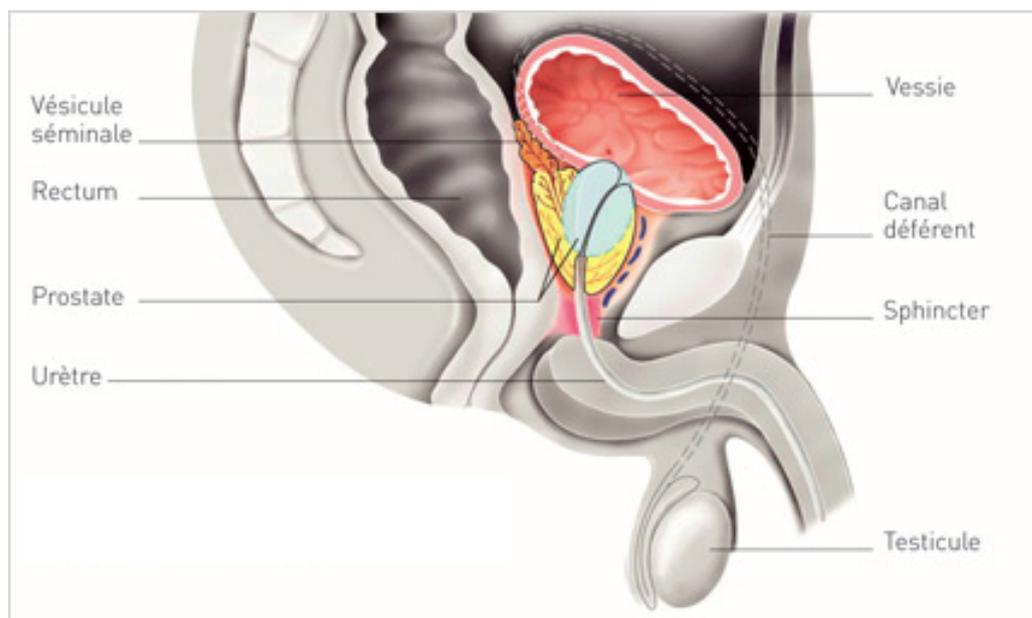


FIGURE 1.1 – Coupe sagittale de l'appareil reproducteur masculin.

Source : e-cancer.fr

### 1.1.2 Incidence

Le cancer de la prostate est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme avec en 2010 en France, 71500 nouveaux cas diagnostiqués [31]. Il représente 35 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer, contre 13 % et 10 % pour respectivement les cancers pulmonaires

et colo-rectaux. Plus d'un homme sur neuf déclarera un cancer de la prostate au cours de sa vie, rarement avant 50 ans car son développement est fortement lié à l'âge. Ainsi, 69 % des cancers de la prostate surviennent après 65 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 71 ans. Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie, l'incidence de ce cancer est en augmentation. En revanche, la mortalité liée à ce cancer a diminué, se situant en 2010 au troisième rang des décès par cancer chez l'homme (9000 décès) derrière le cancer colo-rectal (9200 décès), et le cancer pulmonaire (21000 décès). Ainsi, alors que l'incidence a augmenté de 115 % entre 1995 et 2005, le taux de mortalité a baissé de 21 % entre 1987 et 2007 [32]. Les principales raisons avancées sont le dépistage précoce et l'amélioration de la prise en charge des patients.

L'évolution de ce cancer est en général lente et les premiers symptômes n'apparaissent que 10 à 15 ans après les premières cellules cancéreuses pour la plupart des patients. Ces dernières sont au départ localisées à l'intérieur de la capsule puis peuvent atteindre les organes et tissus proches, ainsi que les ganglions et les os. Le stade T du système TNM (*Tumor, Nodes, Metastases*) permet de classer le degré d'extension de la tumeur [33] :

- T1 : tumeur non palpable ou non visible en imagerie,
  - T1a : tumeur représentant moins de 5 % de l'organe retiré (pour une autre raison),
  - T1b : tumeur représentant plus de 5 % de l'organe retiré (pour une autre raison),
  - T1c : découverte par élévation du taux de PSA (*Prostate-Specific Antigen*) et réalisation de biopsies positives,
- T2 : tumeur limitée à la prostate, apex et capsule compris,
  - T2a : atteinte de la moitié d'un lobe ou moins,
  - T2b : atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe,
  - T2c : atteinte des deux lobes,
- T3 : extension au delà de la capsule prostate,
  - T3a : atteinte extra-capsulaire,
  - T3b : atteinte d'une ou des vésicules séminales,
- T4 : extension aux organes adjacents : col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne.

### 1.1.3 Détection et diagnostic

Aujourd'hui, il n'existe pas de consensus vis à vis d'un dépistage systématique du cancer de la prostate, les connaissances actuelles ne permettant pas de faire la distinction entre les formes agressives du cancer qui doivent être traitées, et les formes latentes qui ne donnent lieu à aucun symptôme et pour lesquelles un traitement entrainera inutilement des effets secondaires affectant la qualité de vie du patient. Néanmoins, deux études randomisées ont été publiées en 2009 comparant un groupe d'hommes dépistés et un groupe d'hommes non dépistés. Ces deux études présentent des résultats contradictoires [34, 35]. Après 7 ans de suivi, l'étude américaine PLCO n'a pas relevé de différence significative en termes de mortalité liée au cancer de la prostate entre les deux bras, sur un total de 76 696 hommes. L'étude européenne ERSPC a, quant à elle, mis en évidence une réduction significative du taux de mortalité spécifique de 20 % entre les 2 bras après 9 ans de suivi, sur une cohorte

de 182 160 hommes. L'étude européenne tend donc à privilégier un dépistage du cancer de la prostate mais des travaux complémentaires seraient nécessaires afin d'évaluer le risque de surdiagnostic.

Actuellement, la décision se prend au cas par cas, après discussion avec le médecin traitant ou l'urologue. Le dépistage consiste alors en un contrôle du taux de PSA et en un toucher rectal. Un cancer est suspecté s'il existe une augmentation de la valeur du PSA, normalement compris entre 2,5 ng/mL et 6,5 ng/mL selon l'âge du patient, si une anomalie est détectée au toucher rectal ou si des symptômes urinaires sont présents. Une biopsie guidée par échographie est pratiquée afin d'analyser plusieurs fragments de la prostate et d'établir le score de Gleason, compris entre 2 et 10, fondé sur l'agressivité de la tumeur. Plus le score est important, plus la tumeur est agressive.

Si la biopsie révèle des cellules cancéreuses, des examens complémentaires, le plus souvent d'imagerie, sont prescrits afin de préciser l'extension du cancer. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de détecter un éventuel dépassement capsulaire et de rechercher une extension ganglionnaire. La sensibilité de cette détection étant faible (35 %), un curage ganglionnaire peut être proposé lorsque le taux de PSA est supérieur à 10 ng/ml et/ou lorsque le score de Gleason est supérieur à 7. Une scintigraphie osseuse peut également être réalisée pour détecter d'éventuelles métastases.

Ces différents examens permettent d'identifier trois groupes pronostiques d'après la classification de D'Amico [36] et de choisir la thérapie adaptée au patient :

- Cancer à faible risque évolutif
  - T1-T2a et PSA < 10 ng/mL et Gleason < 6
  - Survie sans récurrence biologique supérieure à 90 % à 5 ans après prostatectomie
- Cancer à risque intermédiaire
  - T2b ou PSA entre 10 et 20 ng/mL ou Gleason = 7
  - Survie sans récurrence biologique vers 70 % à 5 ans après prostatectomie
- Cancer à haut risque évolutif
  - T2c-T3 ou PSA > 20 ng/mL ou Gleason > 7
  - Survie sans récurrence biologique vers 50 % à 5 ans après prostatectomie

#### 1.1.4 Options thérapeutiques

En fonction de l'âge du patient, de son espérance de vie, de l'étendue et de l'agressivité du cancer, le traitement est choisi parmi plusieurs options thérapeutiques qui peuvent éventuellement être associées. Les principaux traitements proposés sont la surveillance active, la chirurgie (prostatectomie), la radiothérapie et l'hormonothérapie. Leurs indications dépendent du pronostic établi précédemment (Tableau 1.1) [37]. D'autres modalités de traitement plus récentes sont en cours d'évaluation telles que les ultrasons focalisés de haute intensité ou la cryothérapie.

<b>Stade non métastatique</b>	
Tumeur localisée à faible risque	Traitement immédiat : prostatectomie ou radiothérapie (externe ou curiethérapie) Traitement différé : surveillance active
Tumeur localisée à risque intermédiaire	Prostatectomie avec curage ganglionnaire ou radiothérapie externe
Tumeur localisée à haut risque	Prostatectomie totale avec curage ganglionnaire ou radiothérapie externe associée à une hormonothérapie
Tumeur localement avancée (stades T3b-T4)	Radiothérapie externe associée à une hormonothérapie
<b>Stade métastatique</b>	
Atteinte ganglionnaire ou à distance	Hormonothérapie associée ou non à une radiothérapie pelvi-prostatique, chimiothérapie si résistance

Tableau 1.1 – Options de traitement selon le stade tumoral

#### 1.1.4.1 La surveillance active

La surveillance active consiste à s'abstenir de tout traitement tant que le risque est suffisamment faible pour les patients ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans et un cancer n'évoluant pas ou très lentement. Des contrôles sont réalisés régulièrement : le taux de PSA est mesuré tous les 3 à 6 mois, un touché rectal tous les 6 à 12 mois et de nouvelles biopsies entre 6 et 18 mois. Un traitement sera réalisé en cas de nette progression de la tumeur, ce qui concerne un tiers des patients en surveillance active.

#### 1.1.4.2 La chirurgie

Le traitement du cancer de la prostate par chirurgie consiste en une ablation totale de la glande ainsi qu'à celle des tissus voisins et notamment des vésicules séminales. Elle est appelée prostatectomie. Ce traitement est généralement indiqué pour les patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans et pour lesquels le cancer est localisé. Un curage ganglionnaire sera réalisé en cas de pronostic de cancer à risque intermédiaire et élevé. L'opération est effectuée par chirurgie ouverte ou par cœlioscopie, et nécessite entre 6 à 10 jours d'hospitalisation. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'incontinence urinaire et les troubles érectiles.

La chirurgie peut être accompagnée d'une radiothérapie post-opératoire, appelée radiothérapie adjuvante immédiate. En cas de récurrence, il y a possibilité de traiter le patient grâce à une radiothérapie adjuvante différée [38].

### 1.1.4.3 La radiothérapie

La radiothérapie externe utilise des rayonnements ionisants afin de détruire les cellules cancéreuses. Elle s'adresse aux patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans avec un cancer localisé à risque de récurrence faible ou intermédiaire. Elle peut également être couplée à une hormonothérapie pour les cancers à haut risque et localement avancés. Les effets secondaires dus à l'irradiation des tissus sains qui se trouvent autour de la prostate les plus fréquents sont la cystite (inflammation de la vessie et de l'urètre), la rectite (inflammation du rectum) et les diarrhées. A long terme, les effets secondaires sont généralement l'incontinence urinaire et les troubles érectiles. La section 1.2 sera consacrée au descriptif de cette technique.

La curiethérapie de la prostate consiste à implanter, le plus souvent de façon permanente, des grains radioactifs dans la prostate, de l'iode 125 ou de traiter par une source d'iridium 192. La dose de rayonnement décroît rapidement avec l'éloignement de la source ce qui permet de limiter la dose aux tissus sains mais rend possible cette technique uniquement pour les cancers localisés à faibles risques de récurrence. Les effets secondaires immédiats peuvent être des ecchymoses, des troubles de la vessie comme la cystite ou la rétention aiguë d'urine et à long terme, les troubles érectiles, la rectite ou l'incontinence urinaire.

### 1.1.4.4 L'hormonothérapie

Le cancer de la prostate est dit hormonosensible, c'est-à-dire que la croissance des cellules cancéreuses est stimulée par une hormone, la testostérone dans ce cas-là. L'hormonothérapie consiste à empêcher l'action de cette dernière par un traitement médicamenteux, et plus rarement par ablation testiculaire. Associée à la radiothérapie, c'est le traitement de référence pour les cancers localisés à haut risque et localement avancé. Elle peut également être proposée en cas d'atteinte ganglionnaire et métastatique. Une hormono-résistance peut apparaître après deux à cinq ans. Dans ce cas, une chimiothérapie est administrée au patient en guise de traitement palliatif, l'hormono-résistance impliquant le décès d'un patient sur deux dans l'année. Les effets secondaires de l'hormonothérapie sont des bouffées de chaleur, des troubles érectiles, des modifications de l'apparence et des cas d'ostéoporose.

### 1.1.4.5 Les traitements en cours d'évaluation

Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité a pour but de détruire localement la tumeur par la chaleur. Des ultrasons de haute intensité sont émis par une sonde endorectale, celle-ci permet également d'imager la zone à traiter. Le faisceau est émis sous forme de tirs qui durent 5 secondes. Ils provoquent une brutale élévation de la température dans la cible ce qui détruit définitivement les tissus. Chaque impulsion traite une petite zone de la prostate, d'environ 22 millimètres par 2 millimètres de diamètre. La sonde est déplacée entre chaque impulsion afin de détruire les tissus de la prostate, ce qui nécessite trois à quatre cent tirs. Ce nombre dépend du volume de l'organe. Les effets secondaires les plus fréquents à long terme sont l'incontinence urinaire, des sténoses de l'urètre et du col vésical ainsi que des troubles érectiles. Cette technique en cours d'évaluation peut être

proposée à certains patients atteints d'un cancer localisé à faible risque et en cas de récurrence locale suite à une radiothérapie.

La cryothérapie détruit les cellules cancéreuses par des congélations brutales et répétées. Des aiguilles fines préalablement refroidies dans du gaz argon sont insérées dans la prostate par guidage échographique endorectal. Les aiguilles ainsi placées génèrent des températures de  $-40^{\circ}\text{C}$  ce qui entraîne la congélation des cellules avoisinantes. Un contrôle de la température est assuré pendant tout le traitement, notamment celle de l'urètre qui est réchauffé afin d'éviter sa congélation. Les bénéfices à long terme de cette technique sont en cours d'évaluation. Ce traitement est essentiellement proposé en cas de récurrence locale suite à une radiothérapie.

## 1.2 La radiothérapie externe

### 1.2.1 Principes

En 2010, 19 % des patients pris en charge pour un cancer ont été traités par radiothérapie soit près de 174 000 patients [39]. Ce traitement consiste à délivrer des rayonnements ionisants dans la tumeur afin de bloquer la multiplication des cellules cancéreuses. Des faisceaux de rayons X de haute énergie et d'électrons sont produits grâce à des accélérateurs linéaires d'électrons. La dose de rayonnement reçue par un tissu est exprimée en Gray (Gy) et représente la quantité d'énergie absorbée par unité de masse. Pour un cancer de la prostate, la dose totale délivrée sera comprise entre 66 et 80 Gy, en fraction de 2 Gy/séance. Le fractionnement permet de laisser un temps de récupération suffisant aux tissus sains et ainsi de minimiser la toxicité induite par le traitement. La stratégie de traitement dépend généralement du stade du cancer. Pour des cancers peu avancés, l'objectif sera de préserver au maximum les tissus sains et ainsi de diminuer la toxicité, tandis que pour des stades plus avancés, le contrôle local de la maladie sera privilégié en augmentant la dose au volume cible par exemple.

#### 1.2.1.1 Les étapes d'un traitement en radiothérapie

La première étape d'un traitement par rayonnement consiste à acquérir une ou plusieurs images du patient afin de définir la zone à traiter et de réaliser le calcul du dépôt de dose dans les tissus. Elle est appelée étape de simulation. Une acquisition tomographique (CT, *Computed Tomography*) est indispensable pour la planification du traitement car elle permet de connaître les caractéristiques des tissus et ainsi de réaliser le calcul de la dose. Elle peut être complétée par une imagerie par résonance magnétique (IRM) qui précise les connaissances anatomiques ou encore par une tomographie par émission de positrons (TEP) qui permet d'avoir une information fonctionnelle.

Lors de la seconde étape, appelée étape de planification, les images acquises précédemment vont être segmentées afin de définir les zones à traiter ou à protéger. Concernant le volume cible, l'*International Commission on Radiation Units* (ICRU) recommande d'irradier un volume comprenant la prostate, les vésicules séminales et des marges de sécurité autour de ces deux organes [40]. Trois volumes sont ainsi définis :

- le volume tumoral macroscopique (GTV, *Gross Tumor Volume*) correspond à la masse tumorale visible sur l'image CT,
- le volume cible anatomo-clinique (CTV, *Clinical Target Volume*) correspond au volume comprenant le GTV et les étendues microscopiques de la tumeur, non visibles. Dans le cas de la prostate, CTV et GTV sont confondus,
- le volume cible prévisionnel (PTV, *Planning Target Volume*) est défini de telle sorte que le CTV reçoive la dose prescrite malgré les incertitudes géométriques.

Les organes à risque (OARs), organes sains à protéger de trop fortes doses, sont également identifiés sur l'image CT et correspondent pour le traitement de la prostate au rectum, à la vessie et aux têtes fémorales.

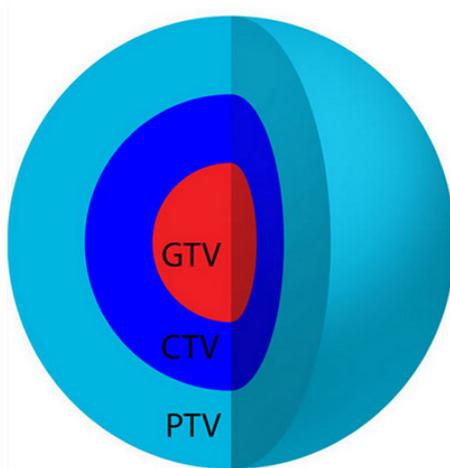


FIGURE 1.2 – Définition des volumes selon les recommandations de l'ICRU. GTV : Gross Tumor Volume, CTV : Clinical Target Volume, PTV : Planning Target Volume.

La dose à délivrer est prescrite sur le PTV, et le traitement va être calculé entre autres selon la forme de celui-ci. En effet, l'apparition des collimateurs multi-lames (MLC, *Multi Leaf Collimator*) a permis de passer de la radiothérapie par champs rectangulaires au traitement conformationnel, le collimateur permettant au champ d'irradiation d'avoir la forme projetée du volume cible. Les techniques de traitement ont alors connues une rapide évolution grâce aux progrès informatiques avec l'apparition du calcul de la dose par planification inverse. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT, *Intensity Modulated Radiotherapy*) permet d'obtenir des isodoses concaves, ce qui est un atout pour le traitement de la prostate car le rectum est ainsi mieux préservé au niveau de la paroi prostate/rectum [41]. Avec cette technique, la fluence, c'est-à-dire la quantité de photons par unité de surface, de chacun des faisceaux n'est plus homogène mais modulée grâce à une décomposition en plusieurs segments temporels, correspondant à différentes configurations géométriques du MLC. En 2012, la moitié des traitements délivrés pour des cancers de la prostate était basée sur l'IMRT, devenue la modalité de référence pour 37 % des centres [42]. Un logiciel de planification (TPS, *Treatment Planning Software*) permet de mettre en place la balistique constituée de 5 à 7 champs d'irradiation et d'en optimiser la fluence grâce

à des algorithmes de calcul de dose.

L'arcthérapie (VMAT, *Volumetric Modulated Arc Therapy*) est une évolution récente de l'IMRT, basée non plus sur des champs stationnaires, mais sur la délivrance des faisceaux au cours d'une rotation continue de l'accélérateur linéaire autour du patient [43]. Un avantage majeur de cette technique est de réduire drastiquement le temps d'irradiation tout en conservant une même qualité de traitement, voire en l'améliorant par rapport à l'IMRT [44, 45]. Actuellement au Centre Léon Bérard, tous les patients atteints d'un cancer de la prostate sont traités avec cette technique à de rares exceptions près (doubles prothèses de hanche par exemple).

La troisième étape d'un traitement consiste en la délivrance de la dose totale lors des séances d'irradiation dont le nombre peut varier entre 30 et 40 fractions pour un cancer de la prostate. Le patient vient 5 jours par semaine en salle de traitement. Il est alors repositionné de la même façon que lors de la séance de simulation grâce à un système d'immobilisation ou un système de contention. Des marques à la peau du patient indiquant la localisation de la zone à traiter sont alignées avec un système de lasers qui eux, indiquent le centre de la machine de traitement, c'est à dire l'isocentre. Des systèmes d'imagerie embarqués sur l'accélérateur ou placés dans la salle de traitement peuvent être utilisés afin d'améliorer la précision du repositionnement.

### 1.2.1.2 Problématique actuelle du fractionnement pour le traitement du cancer de la prostate

Aujourd'hui, le traitement standard en radiothérapie consiste à délivrer une dose totale variant entre 66 et 80 Gy en séances de 2 Gy. Ce fractionnement classique découle de travaux sur la sensibilité aux rayonnements des cellules saines et cancéreuses. Chaque tissu cancéreux a une radiosensibilité intrinsèque mesurée à la fois par la fraction de cellules survivantes à 2 Gy, appelée SF2 (plus la SF2 est grande, moins la lignée cellulaire est radiosensible), et à la dose par fraction (rapport alpha/beta). Ce rapport est issu de la description de la courbe de survie cellulaire par un modèle mathématique appelé modèle linéaire-quadratique. Deux composantes décrivent la courbe de survie cellulaire. La première composante correspond à la probabilité qu'un événement soit directement létal pour la cellule, la seconde correspond à la probabilité qu'au sein d'une même cible deux événements sublétaux surviennent, provenant de deux particules distinctes. La courbe est alors décrite par l'équation :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (1.1)$$

avec S la survie cellulaire et D la dose (Figure 1.3).

Les propriétés de ce modèle sont les suivantes :

- deux paramètres décrivent la courbe :  $\alpha$  et  $\beta$ ,
- la tangente à l'origine à une pente négative,
- la courbe est marquée par un épaulement qui caractérise le passage de la dominance du terme linéaire à celle du terme quadratique,

- le rapport  $\alpha/\beta$  est égal à la probabilité relative d'induction de lésions directement létales et sublétales,
- La valeur du rapport  $\alpha/\beta$  correspond à la dose pour laquelle les mortalités sont dues en parts égales à des dommages directement létaux et à l'accumulation de dommages sublétaux.

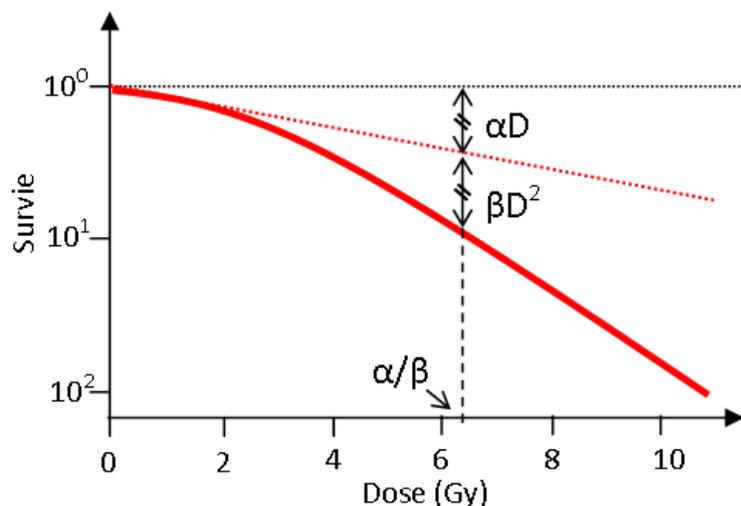


FIGURE 1.3 – Courbe de survie décrite par le modèle linéaire quadratique

Un tissu à prolifération rapide, comme le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, aura un rapport  $\alpha/\beta$  de l'ordre de 10 Gy traduisant une très faible sensibilité à la dose par fraction alors que les tissus sains alentours auront un rapport  $\alpha/\beta$  de l'ordre de 2 Gy, traduisant une forte sensibilité à la dose par fraction. Le fractionnement de la dose totale en radiothérapie a donc pour but de diminuer la toxicité du traitement en laissant suffisamment de temps pour la réalisation des mécanismes de réparation dans les tissus sains. Ces mécanismes étant plus longs à se mettre en place dans les tissus tumoraux, l'efficacité du traitement est conservée. La détermination de ce rapport est donc essentielle dans le choix du fractionnement de la dose totale. Cette mesure est généralement effectuée sur des lignées de cellules in vitro ce qui peut amener à une discordance avec les effets mesurés in vivo. Récemment, une étude a mis en évidence un rapport  $\alpha/\beta$  très faible pour le cancer de la prostate, égal à 1,4 [46]. Pour cette localisation, l'effet différentiel entre tissus sains et tumoraux n'existerait donc pas, ce qui veut dire que le cancer de la prostate est au moins aussi sensible à la dose par fraction que les tissus sains environnants. Il devient alors inutile de fractionner autant la dose totale, et le recours à de fortes doses par fraction permettrait de diminuer la dose totale et donc les effets indésirables à condition de préserver les organes à risque avoisinants. Actuellement, des schémas appelés hypofractionnés sont en cours d'évaluation avec des doses par fraction allant de 2,75 Gy à 10 Gy.

Cependant, l'hypofractionnement requiert une importante précision dans la délivrance du traitement, et ne peut être réalisé sans la prise en compte et la correction de différentes

incertitudes, notamment celles liées à la localisation de la tumeur qui vont être décrites dans la prochaine section.

## 1.2.2 La radiothérapie guidée par l'image

### 1.2.2.1 Modalités d'imagerie pour le repositionnement inter-fraction

L'image virtuelle du patient acquise lors de la séance de simulation va servir à mettre en place la balistique et à calculer le plan de traitement. Toutes les séances de radiothérapie vont alors être faites en supposant que la position et les conditions du patient sont identiques à celle de la séance de simulation. Les mouvements inter-fraction correspondent aux variations de position du volume cible entre la séance de simulation et les séances de traitement.

L'installation du patient lors de la séance de simulation est à réaliser avec soin afin de limiter les incertitudes de repositionnement lors des séances de traitement. Différentes études ont montré une variabilité moins importante de la position des patients traités pour un cancer de la prostate entre les différentes séances lorsque celui-ci est scanné en position suspinale, par rapport à la position pronale [47, 48]. De plus, différents systèmes de contentions peuvent être utilisés afin d'assurer la reproductibilité de la position du patient. Pour le cancer de la prostate, un coussin sous les genoux permet de limiter les rotations du bassin.

Des repères externes sont également tracés sur la peau lors de l'étape de simulation. Ces repères cutanés sont alignés au début de chaque séance de traitement avec des pointeurs lasers fixes dirigés vers le centre de rotation de l'appareil de traitement, appelé isocentre. Cependant, ces repères externes ne sont pas suffisants car la peau est mobile et peut évoluer au cours du traitement, notamment en cas de variation de poids. Avec l'apparition des techniques de traitement de plus en plus performantes et précises, des systèmes d'imagerie se sont développés afin de se baser non plus sur des repères externes pour repositionner le patient mais sur des repères anatomiques internes. Différentes techniques ont alors été développées, permettant de connaître la position des os ou du volume cible par rapport à leur localisation lors de la simulation du traitement. L'utilisation de l'imagerie en cours de traitement est appelée radiothérapie guidée par l'image (IGRT, *Image Guided Radiation Therapy*). Les modalités actuelles les plus fréquentes sont décrites ci-dessous.

#### **L'imagerie portale (EPID, *Electronic Portale Imaging Device*)**

Un détecteur est placé en face de la tête de l'accélérateur ce qui permet grâce à la source de rayons X mégavolt (MV) de traitement d'obtenir une image 2D (figure 1.4). Deux acquisitions sont nécessaires, perpendiculaires l'une à l'autre, pour obtenir des informations dans les trois directions. Ces images radiographiques permettent de visualiser les structures osseuses. Une image de référence (DRR, *Digitally Reconstructed Radiograph*) similaire à cette acquisition MV est simulée numériquement à partir du CT de planification. Le recalage osseux de l'image MV du jour sur la DRR permet de calculer les décalages entre les positions lors de la simulation et lors du traitement et de corriger si nécessaire le positionnement du patient. Cette méthode a l'avantage d'être rapide et fiable pour se repositionner sur les structures osseuses. Cependant, l'inconvénient majeur de cette technique est de n'ap-

porter aucune information sur les tissus mous sans ajout de marqueurs radio-opaques, ou fiduciaires, dans la prostate (figure 1.5). Un geste chirurgical est nécessaire avant le début de la radiothérapie pour les implanter, avec un risque inhérent à toute chirurgie. De plus, la position des marqueurs dans la prostate peut ne pas être stable tout au long du traitement. Ainsi, des migrations supérieures à 2 mm ont été observées sur certains patients [49]. Certains fiduciaires, comme les Visicoils sont plus stables car colonisés par les tissus après implantation. Enfin, cette technique est irradiante, et entraîne une dose supplémentaire délivrée au patient non négligeable pour obtenir une image de qualité suffisante, d'environ 6,6 cGy pour chaque acquisition de paire d'images [50].

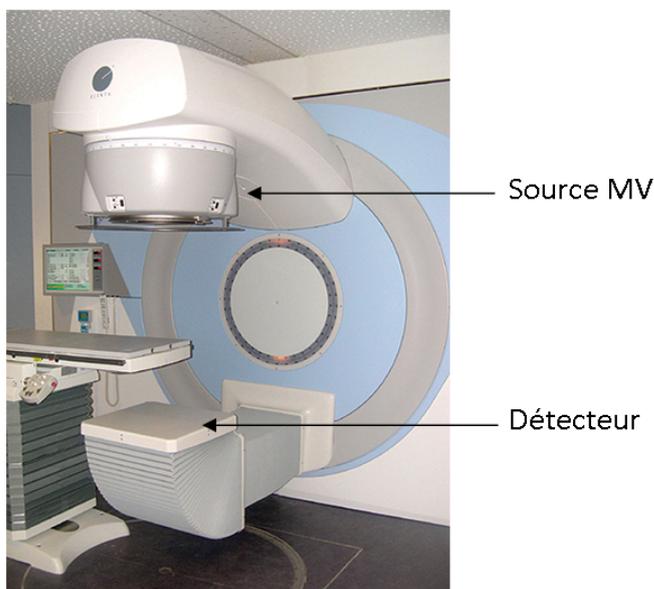


FIGURE 1.4 – Source et détecteur pour la modalité d'imagerie portale.

### La tomographie à faisceau conique (CBCT, *Cone Beam Computed Tomography*)

Les acquisitions ne sont plus réalisées avec une source MV de rayons X, mais avec une source kV. Un tube de rayons X est monté sur l'accélérateur ainsi qu'un détecteur en regard de cette source (figure 1.6). Le système d'acquisition peut ainsi tourner autour du patient ce qui permet d'obtenir une image 3D grâce à l'acquisition d'un grand nombre de projections 2D à différents angles d'incidence. La position du patient le jour du traitement est corrigée grâce à un recalage de cette image CBCT sur l'image CT de simulation. Un avantage non négligeable de cette technique est de pouvoir contrôler non seulement la position du volume cible mais également de visualiser les conditions anatomiques du patient et notamment les positions des organes à risque. Cependant, cette imagerie est irradiante ce qui peut en limiter l'utilisation quotidienne, avec une dose estimée entre 0,9 et 3,5 cGy par acquisition volumétrique [52].

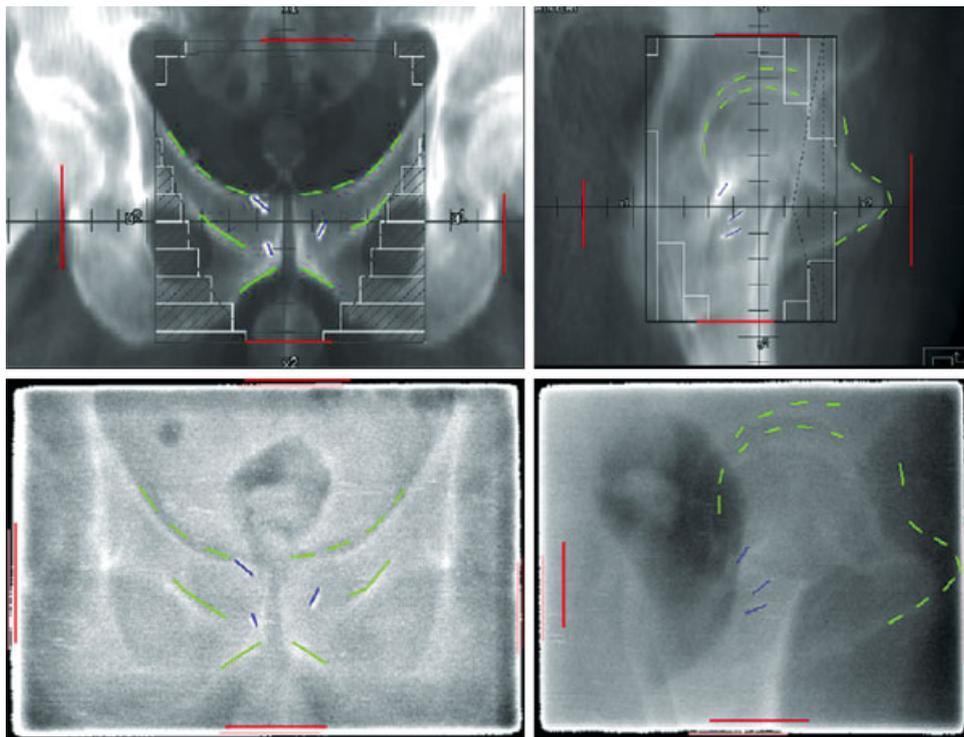


FIGURE 1.5 – Images DRR (en haut) et portales (en bas) pour la localisation prostate, avec fiduciales implantés. Extrait de Wilkins, 2010 [51].

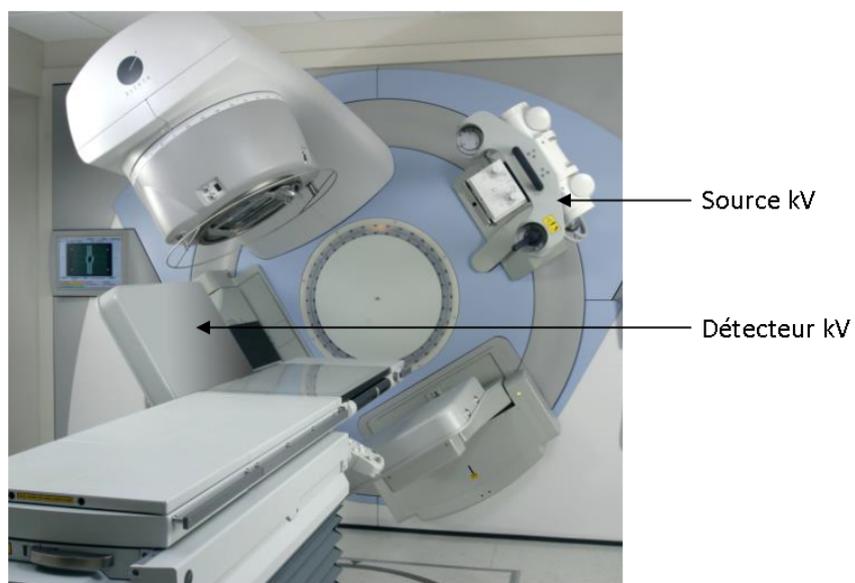


FIGURE 1.6 – Source et détecteur pour la modalité CBCT.

### Le système 2D-kV

Ce système souvent identifié par son nom commercial (Exatrac, BrainLAB AG, Feldkir-

chen, Allemagne) est constitué de deux tubes de rayons X d'énergie kV montés au plafond ou dans le sol du bunker auxquels font face deux détecteurs ce qui permet l'acquisition de deux images orthogonales (figure 1.7). De même que pour l'image MV 2D, des fiduciaires sont nécessaires pour localiser la prostate. Cette modalité est utilisée sur l'appareil de traitement robotisé Cyberknife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) et peut de même être installée sur un accélérateur linéaire classique. L'appareil embarqué utilisé pour réaliser une acquisition CBCT peut également être utilisé de cette manière. La dose délivrée pour acquérir ces images planaires est de l'ordre de 0,01 à 0,08 cGy [52].

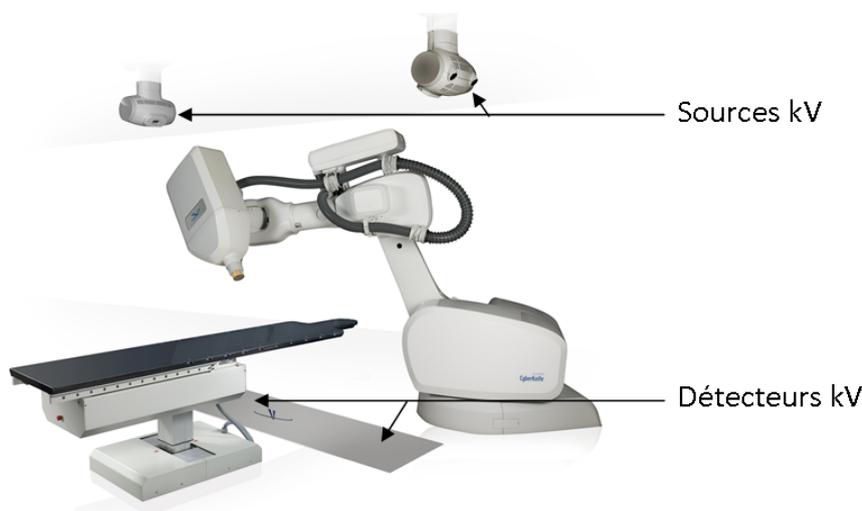


FIGURE 1.7 – Modalité 2D kV avec le système Cyberknife. Source : accuray.com

### Le système MV 3D

Cette technique est associée à l'appareil de traitement de tomothérapie. Un accélérateur linéaire de 6 MV est monté en opposition avec une série de détecteurs sur un anneau tournant de façon continue autour du patient. La translation longitudinale simultanée de la table permet de réaliser l'acquisition d'une image 3D MV, de façon comparable à celle d'un scanner hélicoïdal, pour laquelle le faisceau de traitement est dégradé pour avoir une énergie de 4 MV. Des images 3D sont ainsi obtenues avec des informations sur les tissus mous. Cependant en raison de l'énergie utilisée, la qualité d'image n'est pas comparable à celle d'un CBCT, engendrant des incertitudes plus importantes [53]. La dose nécessaire est également plus importante qu'avec une basse énergie, de l'ordre de 3,7 à 8,5 cGy [52].

### Les systèmes échographiques

Initialement basés sur l'acquisition de deux images échographiques, l'une dans le plan sagittal, l'autre dans le plan transverse, ces appareils permettent maintenant de connaître la position du patient le jour du traitement grâce à l'acquisition d'une image 3D avec balayage manuel ou robotisé. Cette image 3D est alors recalée soit sur l'image CT de simulation, soit sur une image US acquise le même jour que l'image CT [54]. Cette technique sera détaillée

dans la section 1.3.

### La scanographie sur rails

Cette technique est connue sous le nom de *CT-on-rails* ou *in-room CT*. Un scanner mobile sur deux rails est associé à l'appareil de traitement, la table sur laquelle est immobilisée le patient étant commune à l'accélérateur et au scanner. Bien qu'étant une technique intéressante puisque permettant d'obtenir une image le jour du traitement de la même modalité que l'image de simulation, ce système est marginal notamment en raison de son encombrement et de son coût.



FIGURE 1.8 – Système *CT-on-rails*. Source : healthcare.siemens.com

Les mouvements du volume cible entre les séances de traitement et la séance de simulation ont été à de nombreuses reprises quantifiés avec ces différentes techniques. Tout d'abord, il a été montré que les mouvements de la prostate n'étaient pas identiques aux mouvements osseux [55]. Il est donc essentiel d'utiliser des techniques permettant de recalibrer directement la prostate grâce à une image volumétrique ou à l'implant de fiduciales. Cette observation a également été vérifiée pour les patients traités après une prostatectomie, pour lesquels des mouvements du lit prostatique ont été mis en évidence par rapport aux os du pelvis [56].

Le déplacement de la prostate ou du lit prostatique, dans le cas d'une irradiation après prostatectomie, est quantifié à partir du barycentre du volume. Les données de la littérature montrent que les mouvements sont plus importants dans les directions antéro-postérieure (AP) et supéro-inférieure (SI), pouvant atteindre respectivement 18 mm et 15 mm. Le déplacement latéral est plus faible et peut atteindre 7 mm [57]. Le facteur principal des mouvements inter-fraction est la variation du remplissage rectal, et dans une moindre me-

sure, celle du remplissage vésical.

### 1.2.2.2 Modalités d'imagerie pour le repositionnement intra-fraction

Les mouvements intra-fractions sont les déplacements qui ont lieu pendant la séance de traitement, à une échelle de temps bien plus réduite que les mouvements inter-fraction. Le volume cible peut ne pas être situé au même endroit tout au long du temps d'irradiation et le suivi de ces déplacements nécessitent des techniques d'imagerie en temps réel. On parle généralement de *monitoring* de la position du volume. Peu de modalités permettent de suivre ces mouvements, puisque le temps d'acquisition et de traitement des données doit être très court. A l'heure actuelle, nous pouvons citer :

- le système 2D-kV avec deux acquisitions orthogonales. Ce système permet de mesurer les mouvements inter-fractions mais également intra-fractions grâce à des acquisitions successives au cours du traitement. Cependant, que ce soit sur un accélérateur linéaire classique ou sur le système robotisé Cyberknife, la fréquence d'acquisition des images est généralement comprise entre 15 et 45 secondes afin de limiter la dose délivrée par l'imagerie. De plus, l'accélérateur peut se trouver dans le champ de vue d'un des tubes, ce qui rend impossible le suivi à ce moment-là.
- le système basé sur la détection de transmetteurs électromagnétiques. Le plus répandu est le système Calypso (Calypso Medical Technologies, Seattle, WA, USA), pour lequel trois transmetteurs implantés dans la prostate sont localisés par une grille de détecteurs située entre le patient et l'accélérateur (Figure 1.9). Un second système est en cours de développement, utilisant un seul transmetteur implanté dans la prostate ayant la forme d'un bâtonnet avec un détecteur situé entre la table de traitement et le patient (RayPilot, Micropos Medical AB, Gothenburg, Suède) (Figure 1.10).

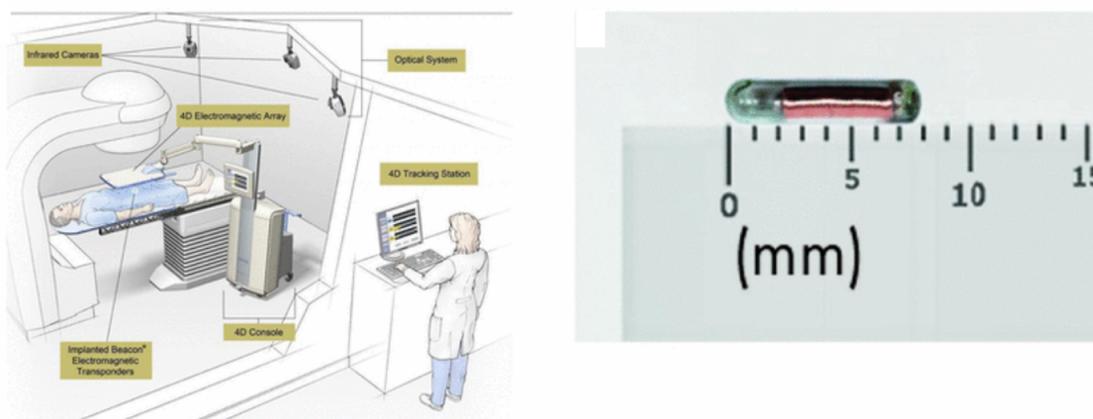


FIGURE 1.9 – Système Calypso. Extrait de Shah et al, 2011 [58].

- le système échographique. Un nouveau système basé sur l'imagerie US est en cours d'évaluation (Clarity Autoscan, Elekta AB, Stockholm, Suède) . Les acquisitions sont réalisées grâce à une sonde transpérinéale (TP) dont le balayage est automatisé. Cette

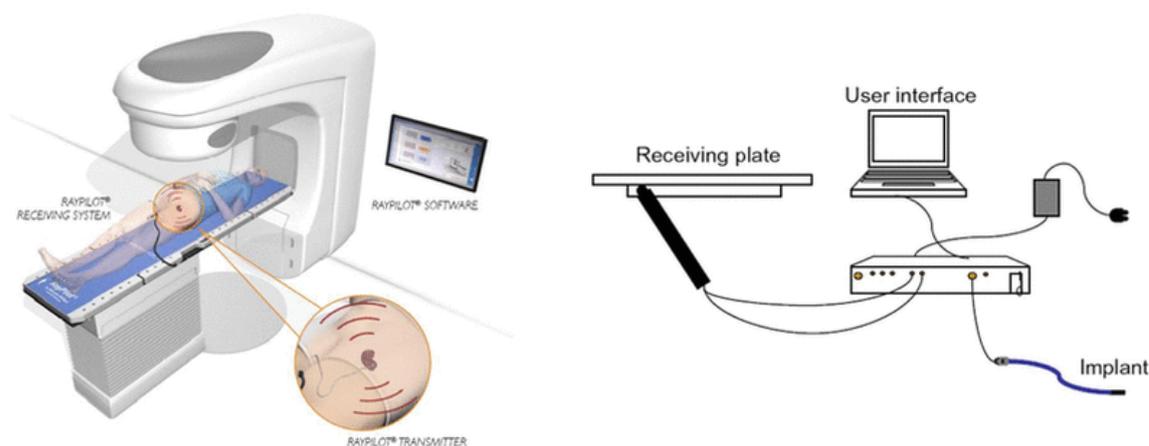


FIGURE 1.10 – Système RayPilot. Extrait de Shah et al, 2011 [58].

modalité, utilisée pour la réalisation des travaux de la présente thèse, fera l'objet d'une description précise dans la section 1.3.3.1.

L'émergence des traitements hypofractionnés et avec escalade de dose nécessite d'augmenter la précision dans la délivrance de la dose, ce qui a accéléré le développement de ces méthodes. Jusqu'à maintenant, l'intérêt se portait principalement sur la correction des mouvements interfraction. Pour quantifier les mouvements intrafraction, des travaux ont été réalisés en mesurant les mouvements avant et après l'irradiation [59, 60], mais leur intérêt est limité en raison du caractère aléatoire de ces déplacements. Depuis 2007, des études ont été menées avec le système Calypso qui ont mis en évidence des dépassements pouvant être ponctuellement importants (jusqu'à 20 mm) et fortement patient-dépendants [5, 6]. Le système 2D-kV monté sur un appareil de traitement Cyberknife a également été utilisé pour quantifier ces mouvements [7] aboutissant aux mêmes conclusions que celles obtenues avec la technologie Calypso. En revanche, aucune étude n'a été réalisée avec le système échographique.

Des déplacements du volume pendant l'irradiation ont également été observés pour des patients traités après une prostatectomie grâce aux systèmes Calypso, d'amplitudes et de fréquences similaires voire supérieures que celles mesurées sur des patients non opérés [8, 9, 10].

### 1.2.2.3 Problématiques liées aux variations anatomiques

Les derniers développements techniques en radiothérapie permettent d'obtenir des distributions de dose très conformationnelles avec des gradients de dose importants entre le volume cible et les tissus sains. Les mouvements du volume cible par rapport à sa position de référence remettent en cause l'intérêt d'une telle précision lors du calcul de dose. Deux stratégies complémentaires permettent de prendre en compte les incertitudes liées aux variations anatomiques. La première consiste à corriger les mouvements en utilisant les techniques d'imagerie décrites ci-dessus. La position du volume cible est contrôlée à chaque début de séance et/ou en cours de séance, et si nécessaire une correction est appliquée à la table de traitement pour ramener le volume cible à l'isocentre de l'appareil de traitement.

La seconde consiste à appliquer une marge au CTV dont la dimension permettra de couvrir de façon adéquate le volume cible, quelle que soit sa localisation par rapport à l'image CT de référence. Dans les faits, ces deux stratégies sont complémentaires : quand bien même une technique de repositionnement est utilisée avant et/ou au cours de chaque séance, une erreur résiduelle sur la position du volume cible subsiste à cause de la précision géométrique de l'appareil, des incertitudes de recalage entre image du jour et image de référence, de la qualité de l'image utilisée etc... Ces incertitudes devront être quantifiées et prises en compte dans une marge de traitement. De plus, les mouvements intrafractions impliquent une vision de la délivrance de la dose non plus en 3D mais en 4D. L'irradiation ne doit plus seulement être adaptée à la géométrie de la cible, mais également à sa position variable dans le temps. Peu de solutions techniques permettent de corriger en temps réel le traitement planifié et de suivre les mouvements observés du volume cible, méthodologie appelée "tracking". L'appareil robotisé Cyberknife répond en partie à ces critères mais la position du volume cible n'est pas mesurable en continu, uniquement à une fréquence supérieure à la dizaine de secondes. Une seconde méthode consiste à ne corriger en cours d'irradiation la position de la cible que si celle-ci a dérivé au-delà d'un seuil géométrique préalablement défini, pendant une durée supérieure à un seuil temporel, également défini avant le traitement. Cette méthodologie, techniquement envisageable sur un accélérateur classique, est appelée "gating".

#### 1.2.2.4 Calcul des marges de traitement

Les marges CTV-PTV utilisées en pratique sont souvent définies de manière empirique. Pour la prostate, le Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) recommande d'ajouter 10 mm autour du CTV dans toutes les directions excepté en regard du rectum où la marge à appliquer est égale à 5 mm. Les mesures de déplacements permettent de quantifier les marges à appliquer selon la méthode de repositionnement employé. Elles doivent être décomposées en erreurs systématiques et aléatoires à l'échelle du patient, et à l'échelle de la population. L'erreur systématique de repositionnement pour un patient  $p$  correspond à la moyenne des déplacements observés entre la session de simulation et les sessions de traitement :

$$m_p = \frac{1}{S_p} \sum_{i=1}^{S_p} T_{p,i} \quad (1.2)$$

avec  $S_p$  le nombre de sessions du patient  $p$ , et  $T_{p,i}$  le déplacement du volume cible à la  $i^{\text{ème}}$  session de traitement. La moyenne  $m_{interp}$  sur tous les patients d'une population des valeurs  $m_p$  permettra de quantifier la moyenne inter-patient des déplacements du volume cible. L'erreur systématique est calculée sur une population de  $P$  patients et correspond à l'écart-type des moyennes  $m_p$  de chaque patient :

$$\Sigma = \sqrt{\frac{P}{S(P-1)} \sum_{p=1}^P (m_p - m_{interp})^2} \quad (1.3)$$

avec  $P$  le nombre total de patients et  $S$  le nombre total de sessions observées.

L'erreur aléatoire pour un patient  $p$  est égale à l'écart-type des déplacements observés entre la session de simulation et les sessions de traitement :

$$\sigma_p = \sqrt{\frac{1}{S_p - 1} \sum_{i=1}^{S_p} (T_{p,i} - m_p)^2} \quad (1.4)$$

Pour une population de patient, l'erreur aléatoire est égale à la moyenne quadratique des erreurs aléatoires par patients  $\sigma_p$  :

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{P} \sum_{p=1}^P (\sigma_p)^2} \quad (1.5)$$

A partir de ces valeurs, différentes méthodes de calcul de marges ont été proposées [61, 62, 63, 64, 65]. Parmi celle-ci, la méthode de Van Herk, la plus utilisée, repose sur la quantification de l'impact des incertitudes géométriques sur la dose délivrée au CTV [64]. L'hypothèse faite est que les distributions des erreurs systématiques et aléatoires sont gaussiennes et connues. L'impact des erreurs aléatoires est pris en compte en convoluant leur distribution avec la distribution de dose établie à partir du CTV sur l'image CT de référence, ce qui a pour effet de "flouter" la distribution de dose (Figure 1.11). La pénombre du faisceau doit également être intégrée au calcul, le gradient de dose aux limites géométriques du faisceau n'étant en pratique pas abrupt.

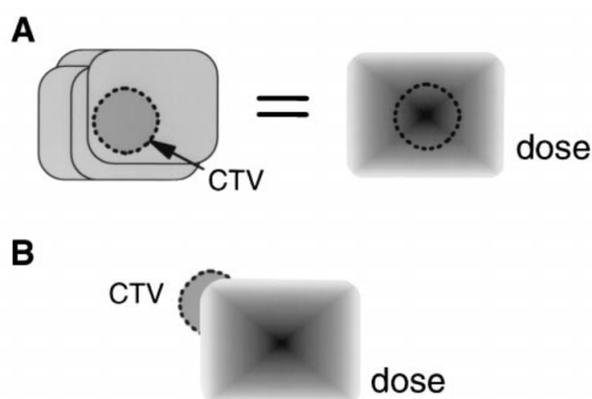


FIGURE 1.11 – Impact des erreurs systématiques et aléatoires sur la distribution de la dose. A. Les erreurs aléatoires "floutent" la distribution. B. Les erreurs systématiques décalent la distribution par rapport au CTV. Extrait de Van Herk et al, 2000 [64].

A partir de cette distribution "floutée"  $D_{blurred}$ , il est possible de déterminer un histogramme dose-population prenant en compte la distribution des erreurs systématiques. Pour

cela, un ensemble  $C$  est déterminé, représentant l'ensemble des positions possibles du CTV,  $x_{delineated}$ , pour lesquelles le CTV recevra une dose supérieure à un seuil  $D_{threshold}$  :

$$C : \{x_{delineated} | D_{blurred}(-x_{delineated}) > D_{threshold}\} \quad (1.6)$$

La probabilité que la dose reçue par le CTV soit supérieure à  $D_{threshold}$  est ensuite calculée en intégrant la distribution des erreurs systématiques sur l'ensemble  $C$  :

$$P(D > D_{threshold}) = \int_C Q(z) dz \quad (1.7)$$

La figure 1.12 illustre ce calcul pour lequel le CTV a été assimilé à un point. Le seuil de dose est fixé à 95 % de la dose prescrite. Le choix de marge dans cet exemple pour cette distribution de dose conduit à une dose reçue par le CTV supérieure à 95 % de la dose prescrite pour 90 % des patients. Un histogramme dose-population est tracé en répétant ce calcul pour plusieurs valeurs de  $D_{threshold}$ .

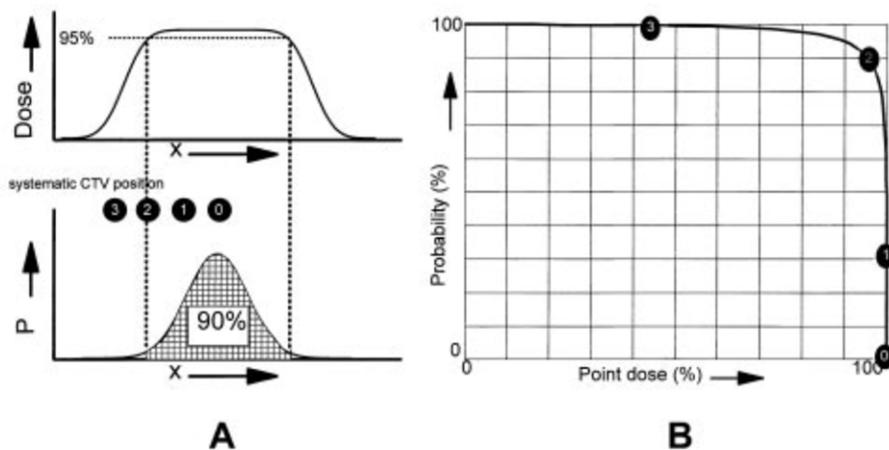


FIGURE 1.12 – Illustration du calcul de la probabilité que la dose reçue par le CTV soit supérieure à une dose seuil. L'impact des erreurs aléatoires est représenté par la 1ère courbe, en haut à gauche. La courbe en-dessous donne un exemple de distribution de dose. Les positions du CTV 0,1 et 2 correspondent à des décalages pour lesquels le CTV recevra au moins 95 % de la dose. L'histogramme représenté à droite est calculé en faisant varier la dose seuil. Extrait de Van Herk et al, 2000 [64].

Il est également possible de dériver une marge en partant d'un objectif. Dans nos différentes études, l'objectif sera de délivrer une dose minimale au CTV égale à 95 % de la dose prescrite pour 90 % des patients. L'intervalle de confiance englobant 90 % des positions du CTV est alors égal à  $2,5\Sigma$ , la distribution des déplacements du CTV étant gaussienne dans les trois directions.

En l'absence d'erreurs aléatoires, l'objectif serait atteint avec une planification de traitement faisant correspondre l'isodose 95 % avec les bords du CTV étendu d'une marge égale à  $2,5\Sigma$ . La prise en compte des erreurs aléatoires nécessite de faire correspondre aux bords du PTV étendu l'isodose 95 % de la distribution de dose "floutée". Avec une pénombre égale

à 3,2 mm, Van Herk montre qu'il faut ajouter une marge de  $0,7\sigma$  mm. Au final, la marge à ajouter au CTV pour obtenir le PTV est égale à :

$$M = 2,5 \times \Sigma + 0,7 \times \sigma \quad (1.8)$$

Cette formule a été démontrée pour une irradiation à un faisceau et étendue aux autres techniques d'irradiation par McKenzie et al [66].

En pratique, pour calculer une marge de traitement, il faut tout d'abord définir la méthode de repositionnement puis calculer les erreurs résiduelles sur la position du patient. Ces erreurs résiduelles permettront de calculer l'erreur systématique  $\Sigma$  et l'erreur aléatoire  $\sigma$  à appliquer dans la méthode de Van Herk. La figure 1.13 illustre ce calcul. Ainsi, les marges à appliquer, si la position de traitement du patient est définie uniquement avec les marques à la peau, devront être calculées en mesurant l'erreur entre cette position et la réelle position du volume cible, en utilisant un moyen d'imagerie décrit ci-dessus. De même, si le patient est positionné le jour du traitement en utilisant les données de recalage issues d'une des modalités d'imagerie, l'erreur résiduelle après positionnement du patient devra être quantifiée afin de calculer la marge associée à cette modalité d'imagerie.

	patient 1	Patient 2	patient 3	Patient 4	
Day 1	2	4	1	3	
Day 2	1	-2	-1	-3	
day 3	1	2	2	-2	
day 4	1	0	2	1	
Mean	1.25	1	1	-0.25	Mean = M = 0.75
SD	0.50	2.58	1.41	2.75	SD = $\Sigma$ = 0.68
					RMS = $\sigma$ = 2.03

FIGURE 1.13 – Calcul des erreurs systématiques et aléatoires à partir des décalages mesurés sur une population de patient. Extrait de Van Herk et al, 2004 [67].

Cette méthode a pour principal inconvénient de ne prendre en compte que les déplacements du barycentre du CTV, les rotations et déformations du volume étant supposées nulles. Les valeurs calculées sont donc des marges minimales à appliquer au CTV. De plus, une des hypothèses est que le traitement est délivré en un grand nombre de fractions, ce qui n'est plus vérifié dans le cas des protocoles d'hypofractionnement. Van Herk et al. proposent dans ce cas-là d'ajouter un terme d'erreur systématique égal à l'erreur aléatoire divisé par la racine carrée du nombre de fractions [64]. Enfin, les mouvements intrafractions ne sont pas pris en compte dans cette méthode. Aujourd'hui, il n'existe pas de consensus quant à l'intégration de ces déplacements dans une marge de traitement.

### 1.2.2.5 Procédures d'IGRT au Centre Léon Bérard

Les travaux de cette thèse s'intègrent dans les pratiques cliniques du Centre Léon Bérard. Actuellement, la marge utilisée pour la planification des traitements des patients opérés et non opérés de la prostate est égale à 7 mm dans toutes les directions. Le repositionnement des patients est basé sur la modalité d'imagerie CBCT. Les patients n'ayant pas de fiduciaires implantés, le recalage de l'image du jour de traitement CBCT avec l'image de référence CT est effectué en deux temps. La première étape est faite automatiquement avec l'algorithme de recalage osseux du logiciel XVI (Elekta), appliqué sur une zone d'intérêt définie sur l'image CT, ce qui permet de définir les translations et rotations par rapport aux os (figure 1.14). Si une des trois rotations est trop importante ( $\geq 3^\circ$ ), le patient est repositionné par les manipulateurs avant l'acquisition d'une nouvelle image. La seconde étape consiste à recalibrer les images CBCT et CT en prenant en compte les tissus mous dont notamment le volume cible, et uniquement en translations. Les rotations ne sont donc pas corrigées. Cette étape est réalisée manuellement par les manipulateurs, préalablement formés à cette technique. Les recalages sont contrôlés après les traitements par un radio-oncologue. Les décalages mesurés sont appliqués à la table de traitement. Si le résultat du recalage est supérieur à 10 mm dans au moins une direction, la position du patient est corrigée grâce à un déplacement de la table, et une seconde acquisition CBCT est réalisée.

Afin de limiter la dose délivrée par l'imagerie, les images CBCT ne sont pas acquises tous les jours du traitement. Le protocole utilisé pour définir la fréquence des acquisitions est celui développé par De Boer et Heijmen, appelé *extended No Action Level* (eNAL) [68]. Les décalages du volume cible par rapport à l'image CT de référence sont calculés lors des trois premières séances de traitement. A l'issue de ces premiers jours, un décalage moyen est calculé et sera appliqué à la position du patient tout au long du traitement. Cette nouvelle position de traitement est contrôlée lors de la quatrième séance. Si les décalages trouvés à cette séance sont supérieurs à 3 mm dans une des trois directions, des acquisitions sont à nouveau réalisées les jours suivants afin de calculer une nouvelle moyenne. En revanche, s'ils sont inférieurs à 3 mm, le patient sera repositionné à la séance 5 en prenant en compte la moyenne calculée, mais sans refaire d'acquisition d'image. Une fois par semaine, la position du patient sera contrôlée grâce à un recalage d'images. Si lors de cette acquisition le recalage est supérieur à 3 mm, une image est de nouveau réalisée le lendemain.

Cette fréquence d'acquisition permet de limiter la dose reçue par le patient et également de diminuer les temps des sessions de traitement les jours où il n'y a pas d'image. En revanche, elle ne permet pas de corriger les erreurs aléatoires, ni de contrôler les conditions anatomiques (remplissage rectum/vessie) du patient. Une modalité d'imagerie 3D sans rayonnement ionisant et rapide à mettre en œuvre permettrait de réaliser un repositionnement quotidien du patient. La modalité US pourrait répondre à ces attentes.

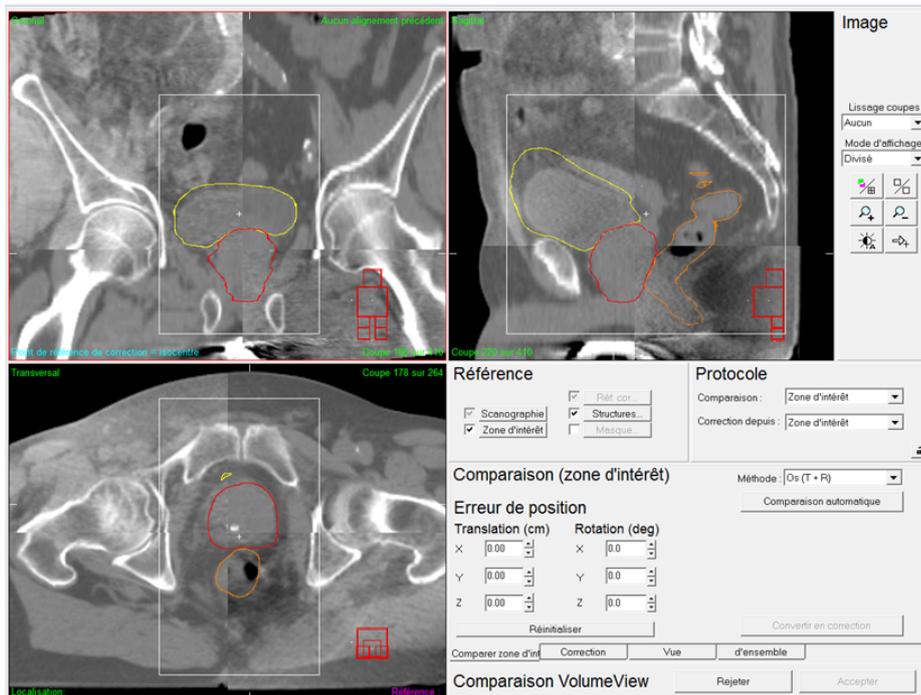


FIGURE 1.14 – Capture d'écran du logiciel XVI avec superposition de l'image CT de référence et CBCT d'un patient non opéré. La zone d'intérêt est définie par le cadre blanc. Les volumes contourés en rouge, jaune et orange sont respectivement le CTV, la vessie et le rectum.

## 1.3 La modalité ultrasonore pour l'IGRT

### 1.3.1 Bases physiques de l'imagerie ultrasonore

#### 1.3.1.1 Ondes ultrasonores et création de l'image

L'imagerie ultrasonore est basée sur la mesure du temps que met une onde acoustique pour aller d'un émetteur à un réflecteur. Les ondes sonores sont des ondes mécaniques caractérisées par les fluctuations de densité et de pression du milieu de propagation. En imagerie, les ondes utilisées sont dites longitudinales, le mouvement étant parallèle à la direction de propagation de l'onde. La fréquence est un des paramètres décrivant l'onde ultrasonore. Elle correspond au nombre de compressions/raréfactions par seconde et s'exprime en Hertz (Hz). Un cycle par seconde est égal à 1 Hz. En imagerie médicale, la gamme de fréquence utilisée s'étend de 1 à 10 MHz (figure 1.15) . Une onde ultrasonore peut interagir de quatre manières avec le milieu de propagation :

- la réflexion est caractérisée par un brusque changement de direction de l'onde à l'interface de deux milieux. L'onde revient dans le milieu de propagation initial. Cette réflexion est dépendante des différences d'impédance acoustique entre les deux milieux et de l'angle d'incidence de l'onde par rapport à l'interface entre les deux milieux,
- la réfraction est caractérisée par la déviation de l'onde lorsque sa vitesse de propagation change entre deux milieux,
- la diffusion (ou scattering) d'une onde intervient lorsque sa longueur d'onde est supérieure à la dimension de l'élément rencontré,
- l'atténuation engendre une perte d'énergie de l'onde ultrasonore au fur et à mesure qu'elle se propage. Elle résulte des phénomènes de réflexion, de réfraction, d'absorption etc. Le coefficient d'atténuation est proportionnel à la fréquence. Ainsi, plus la fréquence augmente, plus l'atténuation va également augmenter. La profondeur d'exploration est donc fortement dépendante de la fréquence utilisée.

La résolution de l'image est également dépendante de la fréquence de l'onde utilisée. Une courte longueur d'onde donnera une meilleure résolution. Ainsi, il n'est pas possible d'obtenir à la fois une importante profondeur d'exploration et une très bonne résolution de

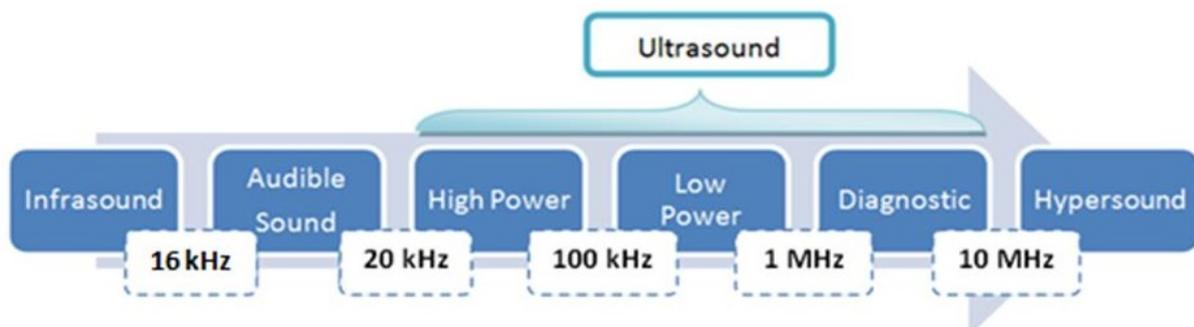


FIGURE 1.15 – Echelle de fréquences des ondes sonores. *Source :www.nottingham.ac.uk*

l'image. Une fréquence élevée permet d'avoir une image de bonne résolution mais engendre une faible pénétration.

Une image US est formée si les ondes sont réfléchies, ce qui se produit lorsqu'il existe des différences d'impédances acoustiques. Ces valeurs sont dépendantes de la densité du tissu  $\rho$  :

$$Z = \rho \times c \quad (1.9)$$

avec  $c$ , la vitesse de propagation de l'onde dans le milieu considéré. Une forte différence de densité entre deux milieux d'impédances  $Z_1$  et  $Z_2$  engendrera la réflexion partielle voire totale de l'onde, le coefficient de réflexion étant égal à :

$$R = \frac{(Z_1 - Z_2)^2}{(Z_1 + Z_2)^2} \quad (1.10)$$

L'os est par exemple un très bon réflecteur, les ondes US étant totalement réfléchies à sa surface. Les os sont la cause de formation de cônes d'ombre qui sont des zones de l'image où il n'existe pas d'information, les ondes US n'ayant pu atteindre cette zone. De même, la transmission air/peau n'existe pas. C'est pourquoi un gel est indispensable entre la sonde échographique et la peau afin de permettre la transmission des US. En imagerie médicale, la vitesse de propagation de l'onde dans le milieu est supposée constante, et égale à 1540 m/s, ce qui est une approximation car elle dépend également de la densité des tissus. Elle peut ainsi varier entre 1400 m/s et 1750 m/s (figure 1.16).

La création d'une image US peut être résumée en 4 étapes (figure 1.17) :

1. un signal court est émis par la sonde,
2. Celui-ci se propage dans le milieu et est réfléchi lorsqu'il rencontre un tissu de densité différente,
3. les ondes réfléchies sont enregistrées,
4. l'enveloppe du signal produit une image US.

Un tissu s'apparente à un agencement de milliers de réflecteurs générant des signaux, appelés signaux radiofréquences (RF), qui semblent bruités. La détection des enveloppes de chacun de ces signaux permet de reconstituer une image US (figure 1.18).

L'aspect granuleux d'une image est dû à ces milliers de réflecteurs. Ce n'est pas une image des réflecteurs présents dans le tissu, mais une image des interférences générées par la superposition des ondes US réfléchies. Ce phénomène est appelé "speckle" et est caractéristique de la densité des réflecteurs dans le milieu.

### 1.3.1.2 Production et collecte des ondes ultrasonores

La production d'US est réalisée par des transducteurs piézoélectriques, matériaux permettant la conversion d'une énergie électrique en énergie mécanique et réciproquement. Pour

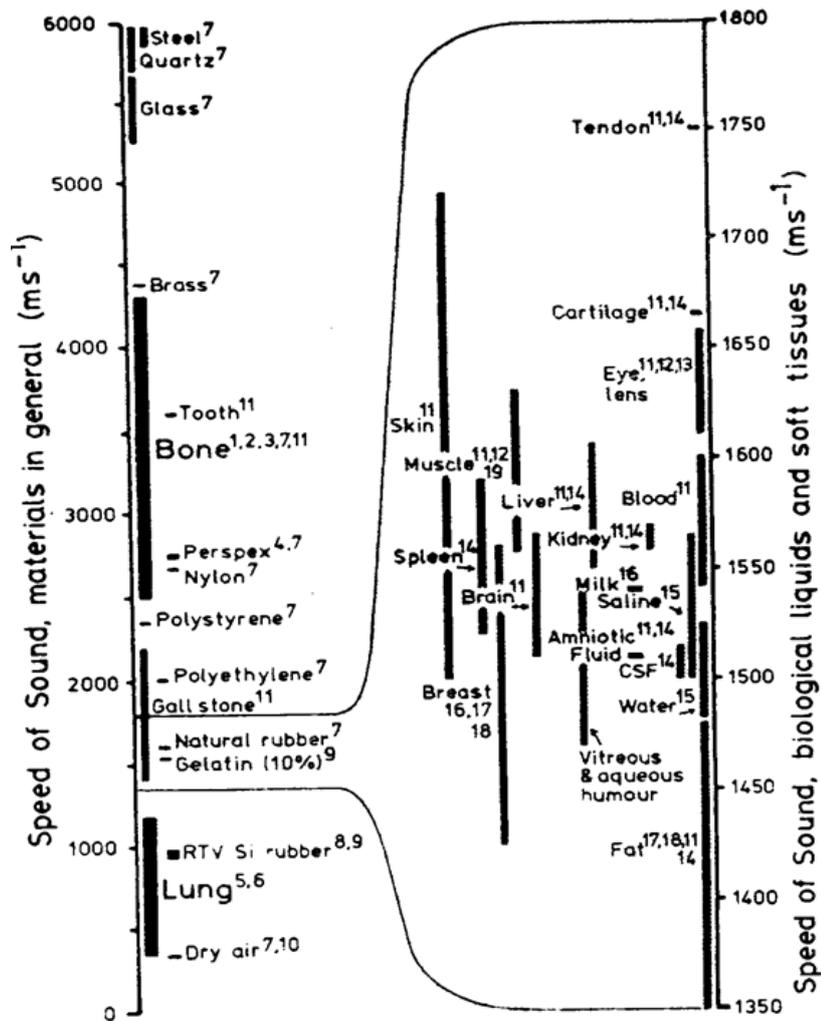


FIGURE 1.16 – Vitesse de propagation des ondes selon la densité des tissus. *Source : H.Lieb Gott*

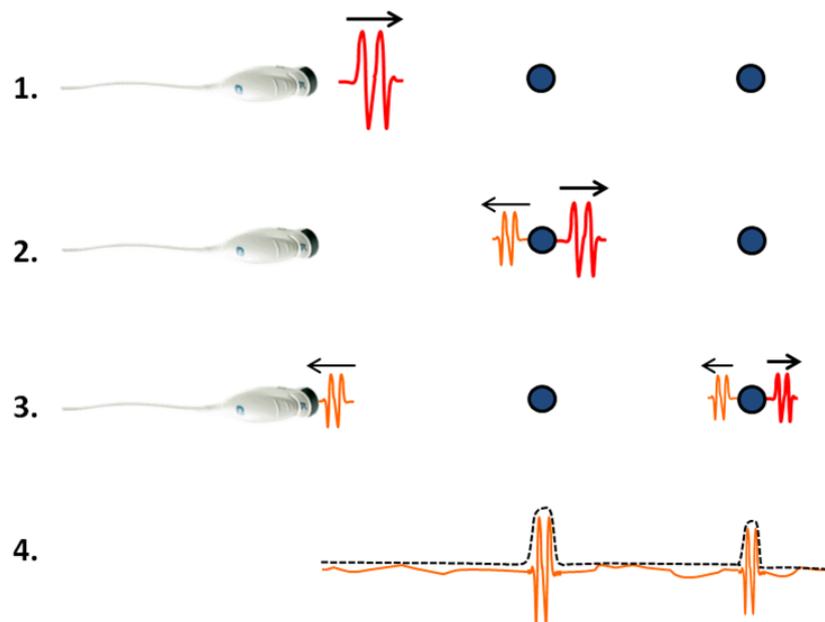


FIGURE 1.17 – Les quatre étapes de la création d'une image US. *Source : H.Liebgott*

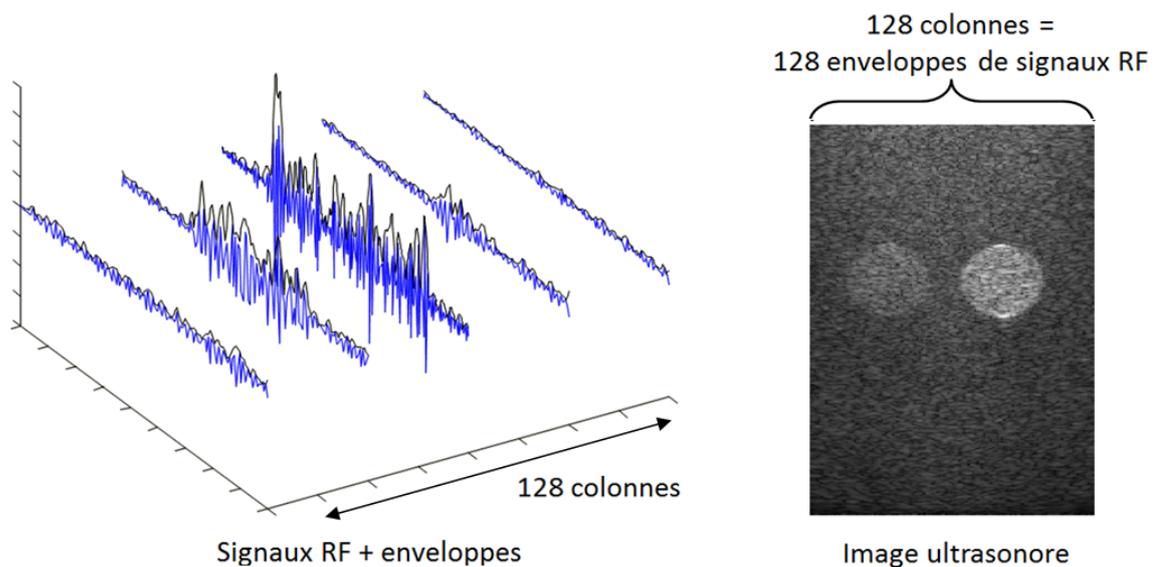


FIGURE 1.18 – Détection des enveloppes des signaux. *Source : H.Liebgott*

l'échographie, un même système appelé sonde et composé d'éléments piézoélectriques permet d'émettre et de recevoir des ondes US. Ces éléments sont composés d'une céramique caractérisée par sa fréquence de résonance. La fréquence d'une sonde US est donc déterminée par le choix de la céramique et par l'épaisseur de cette dernière (figure 1.19). Le matériau le plus couramment utilisé est le Plomb Zirconate de Titane (PZT). Une onde de compression

est générée grâce à la mise sous tension du PZT. Par exemple, une tension de 150 V est appliquée toutes les  $1 \mu\text{s}$ . Les ultrasons sont alors transmis dans le corps et l'alimentation du PZT est arrêtée. La sonde est activée 99 % du temps en réception. Les ultrasons vont se réfléchir dans les tissus et revenir en partie vers la sonde. La pression des ultrasons réfléchis va alors être convertie en voltage par l'élément piézoélectrique. L'échographie consiste donc à "récolter des échos".

Une sonde échographique est composée de plusieurs éléments piézoélectriques disposés en barrette (figure 1.20). Elle est dite linéaire ou convexe selon la disposition de la barrette. La disposition convexe permet d'augmenter le champ d'acquisition et est particulièrement adaptée pour les acquisitions par voie transabdominale. Plusieurs éléments vont être activés simultanément afin de former un faisceau commun. La focalisation peut être mécanique, avec l'emploi d'une lentille concave, ou électronique, avec l'utilisation de lignes dites à retard introduisant des décalages temporels dans l'émission ou la réception des ondes. Les deux systèmes sont le plus souvent combinés afin d'obtenir une région focale fine. Pour obtenir une image dans tout le plan 2D défini par la barrette, tous les éléments vont être successivement activés afin de balayer la zone à imager.

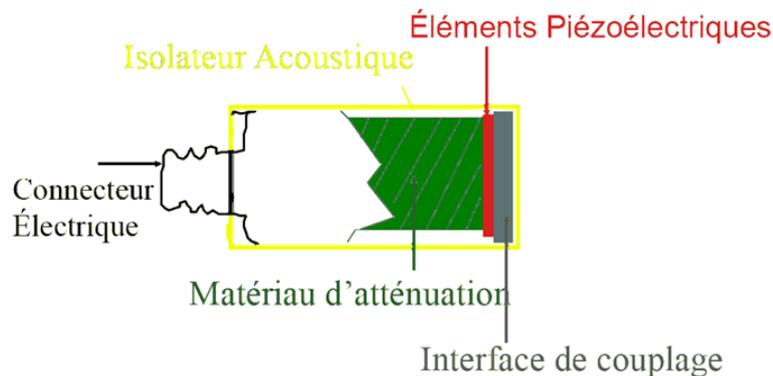


FIGURE 1.19 – Schéma d'une sonde échographique. Source : Telecom ParisTech.

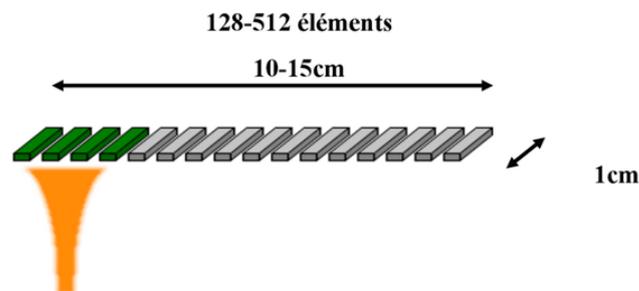


FIGURE 1.20 – Barrette linéaire d'éléments piézoélectriques avec activation de plusieurs éléments en simultanée. Source : H.Liebgott

Nous obtenons alors une image 2D dont le plan est celui de la sonde. L'échographie 3D consiste à réaliser non pas un plan de coupe mais un volume. Celui-ci est obtenu grâce à un balayage des plans de coupe. Des solutions électroniques, appelées sondes 3D, sont en cours de développement mais sujettes aujourd'hui à de nombreuses difficultés techniques. La solution la plus fréquemment utilisée est de réaliser mécaniquement un balayage du volume. Ce balayage peut être manuel : un opérateur déplace la sonde linéairement, en rotation ou en éventail afin d'acquérir plusieurs images 2D (figure 1.21). Il peut également être automatique, un moteur permettant à la barrette d'effectuer une rotation (figure 1.22). Une image 3D est alors reconstruite à partir des multiples acquisitions 2D.

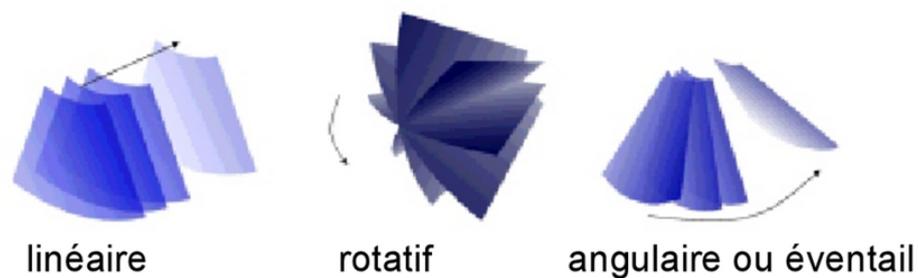


FIGURE 1.21 – Balayage manuel d'une sonde 2D pour obtenir une image 3D, linéaire, rotatif ou en éventail. *Source : H.Liebgott*

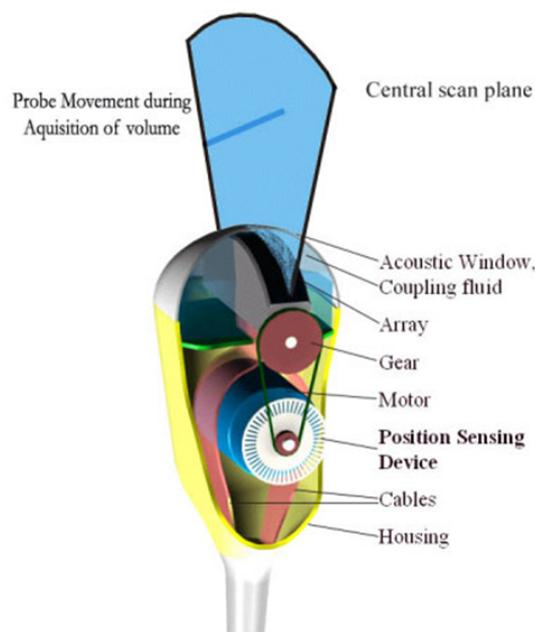


FIGURE 1.22 – Balayage automatisé d'une sonde 2D. *Source : gehealthcare.com.*

Pour les applications en radiothérapie, il est nécessaire d'établir la relation entre les coordonnées de l'image US et celles de la salle de traitements. Des solutions mécaniques ont été proposées, basées sur l'utilisation d'un bras sur lequel était fixée la sonde et dont la position était connue par rapport à l'accélérateur. Cette solution ne permettait pas d'effectuer un balayage avec la sonde. Deux acquisitions étaient alors réalisées, une dans le plan transverse, la seconde dans le plan sagittal (figure 1.23).

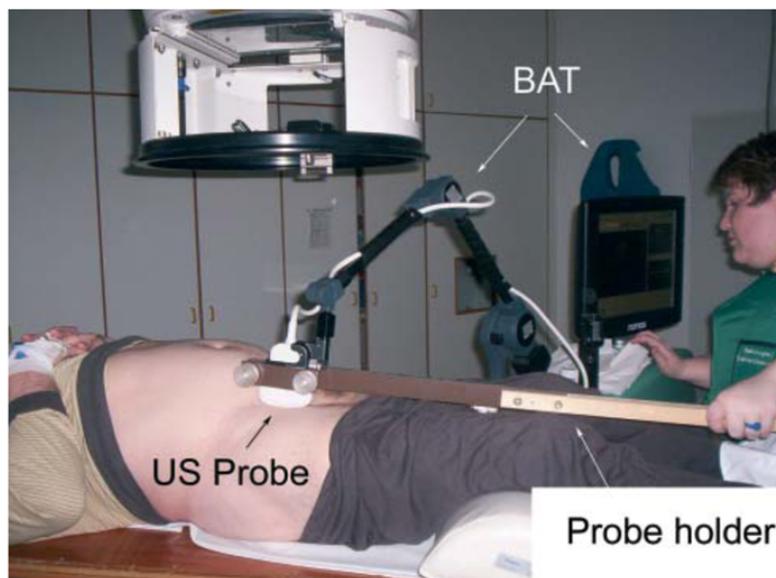


FIGURE 1.23 – Système avec sonde fixée sur un bras. Le bras en bois a été conçu spécialement pour la réalisation d'une étude, et n'est pas utilisé en temps normal. Extrait de Dobler et al., 2006 [69].

La seconde solution, utilisée par les systèmes actuels, consiste à suivre la position de la sonde grâce à un repérage optique. Des réflecteurs infrarouges sont positionnés sur la sonde et repérés grâce à une caméra optique fixée au plafond (figure 1.24). Quelle que soit la solution envisagée, une calibration spatiale est requise avant utilisation du matériel [70].

## 1.3.2 Les systèmes avec recalage inter-modalité

### 1.3.2.1 Fonctionnement

Les premiers systèmes utilisant la modalité US pour l'IGRT ont été développés dans les années 90 [17] et commercialisés au début des années 2000. Ces équipements permettaient uniquement l'acquisition d'images 2D avec le système de bras mécanique décrit au-dessus, deux images orthogonales étaient alors nécessaires pour recalibrer le volume dans les trois directions. Les systèmes actuels sont tous basés sur l'acquisition d'une image par un balayage en éventail permettant une reconstruction 3D de l'image. Les systèmes dits "inter-modalité" calculent les décalages entre la position de référence du volume cible et celle du jour de traitement grâce à un recalage entre l'image CT de référence et l'image US du jour. Les



FIGURE 1.24 – Caméra infrarouge et réflecteurs associés à la sonde US.

appareils BAT (Best Nomos, Pittsburgh, PA, USA) et SonArray (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) utilisent cette méthodologie avec une sonde transabdominale (TA).

A l'issue de l'étape de planification du traitement, l'image CT, les contours du CTV, du rectum et de la vessie sont exportés vers le logiciel associé au système échographique. Une image US-TA est acquise au début de la séance de traitement, après installation du patient sur la table de traitement et alignement des marques à la peau de celui-ci avec les lasers de la salle. Les manipulateurs ajustent manuellement les contours de la prostate, de la vessie et du rectum issus de l'image CT sur l'image US-TA dans les trois directions (figure 1.25) [71, 72].

### 1.3.2.2 Performances des systèmes inter-modalité

Les systèmes US inter-modalités ont été comparés à de nombreuses reprises avec différentes techniques d'IGRT pour la localisation prostate. Les différents résultats sont résumés dans le tableau 1.2. Les différences entre US et la seconde modalité ont été quantifiées par le calcul de la moyenne et de l'écart-type des distributions des écarts entre les paires de recalages obtenues avec chaque technique.

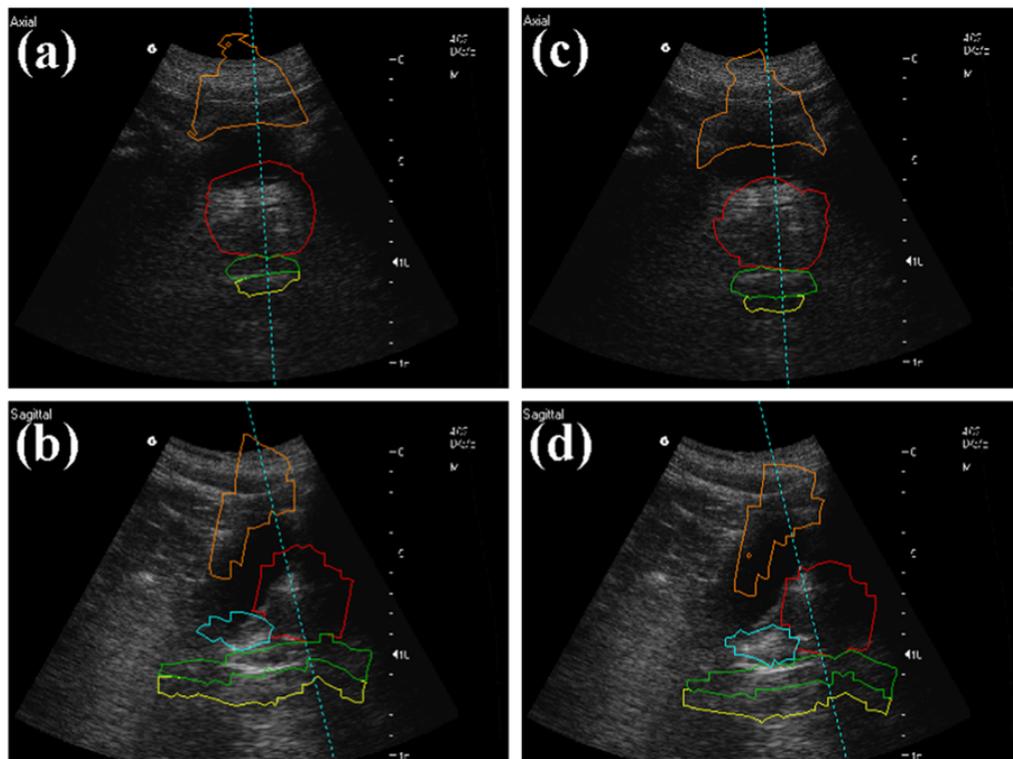


FIGURE 1.25 – Acquisition US-TA et volumes CT projetés sur l'image US-TA avant (a : axial, b : sagittal) et après (c : axial, d : sagittal) corrections. Extrait de Boda-Heggemann et al. 2008 [72].

Etude	Système US	Système comparatif	Patients (images)	AP	SI	LR
Little et al. [73]	BAT	EPID	35 (237)	$-1.3 \pm 5.7$	$-1.6 \pm 6.4$	$0.89 \pm 3.3$
Trichter et al. [18]	BAT	EPID	10 (1728)	$4.3 \pm 5.1$	$3.2 \pm 7.3$	$3.0 \pm 5.9$
Langen et al. [19]	BAT	EPID (FM)	10 (92)	$0.2 \pm 3.7$	$2.7 \pm 3.9$	$1.6 \pm 3.1$
van Den Heuvel et al. [74]	BAT	EPID (FM)	15 (156)	$-1.7 \pm 4.7$	$-1.8 \pm 6.0$	$-0.4 \pm 4.1$
Serago et al. [75]	BAT	EPID (FM)	20 (322)	$-1.4 \pm 4.8$	$1.5 \pm 5.7$	$-0.4 \pm 3.3$
Boda-Heggemann et al. [72]	BAT	CBCCT (FM)	8 (54)	$-1.7 \pm 3.5$	$0.9 \pm 3.3$	$0.6 \pm 1.7$
McNair et al. [76]	BAT	CT (FM)	6 (6)	$3.2 \pm 3.2$	$-3.3 \pm 3.5$	$2.2 \pm 3.7$
Lattanzi et al. [77]	BAT	CT	35 (69)	$-0.09 \pm 2.8$	$-0.03 \pm 2.3$	$-0.16 \pm 2.4$
Molloy et al. [78]	BAT	CT	7 (7)	$0.1 \pm 1.9$	$2.0 \pm 3.3$	$0.1 \pm 2.7$
Peignaux et al. [20]	SonArray	EPID	20 (780)	$0.2 \pm 3.7$	$-2.1 \pm 4.5$	$0.4 \pm 4.0$
Scarborough et al. [79]	SonArray	Exactrac (FM)	20 (780)	US : $-0.8 \pm 6.3$ 2D-kV : $1.1 \pm 6.0$	$3.5 \pm 7.1$	$1.9 \pm 5.4$ $0.8 \pm 4.5$

Tableau 1.2 – Comparaison entre les systèmes US-TA BAT et SonArray et différentes modalités d'imagerie. FM : fiduciaires (*Fiducial Markers*), AP : Antéro-postérieur, SI : Supéro-inférieur, LR : Droite-Gauche.

Des différences systématiques ont été observées dans la plupart des études dans les directions AP et SI. Concernant la localisation prostatectomie, seules deux études ont été publiées. Chinnaiyan et al. ont comparé le système SonArray avec un système EPID sans fiduciaires sur une cohorte de 6 patients et 196 images [21]. Ils ont trouvé une différence moyenne entre les deux systèmes de  $5 \pm 3$  mm (vecteur 3D). Dans l'étude menée par Paskalev et al., 90 paires de recalage acquises sur 9 patients issus du système BAT et d'un appareil CT-on-rails ont été comparées [22]. Ils ont montré que le repositionnement par US était bénéfique pour le patient si le déplacement mesuré était supérieur à 4 mm.

Les principales incertitudes liées à l'utilisation d'une modalité US sont dues à la variabilité inter-opérateur, le processus d'acquisition et de recalage étant manuel, à l'impact de la pression de la sonde et aux artefacts dûs aux variations de la vitesse du son dans les tissus. Les difficultés pour obtenir une bonne qualité d'images pour certains patients et/ou sessions ont également été à l'origine de réserves quant à l'utilisation de cette modalité. Ainsi, des recommandations ont été émises par le groupe de travail 154 de l'AAPM mettant l'accent sur l'importance de la formation des manipulateurs, sur la minimisation de la pression exercée par la sonde sur l'abdomen et également sur la nécessité d'avoir une autre modalité d'IGRT pour les patients qui ne pourraient bénéficier d'un recalage US en raison d'une qualité d'image insuffisante [80]. Ce document met également en avant l'utilisation d'appareil avec recalage intra-modalité. En effet, le volume de prostate segmenté sur une image CT est significativement plus important que celui segmenté sur une image US [81, 78]. Molloy et al. ont ainsi trouvé une différence entre les deux volumes segmentés en moyenne de 9 mm dans la direction latérale, et de 3 mm dans la direction axiale [78].

### 1.3.3 Le système avec recalage intra-modalité

#### 1.3.3.1 Fonctionnement

A ce jour, deux systèmes ont été développés permettant un recalage intra-modalité entre une image US de référence et une image US acquise lors de la session de traitement. Le premier est un système commercialisé sous le nom de Clarity (Elekta, Stockholm, Sweden) et a été utilisé pour réaliser les travaux de cette thèse. Le second a été développé par Kaar et al. et n'est pas commercialisé [82].

Contrairement aux systèmes inter-modalité, une image de référence de modalité US est acquise lors de l'étape de simulation du traitement, en gardant le patient dans la même position que l'image CT. Lors des sessions de traitement, une acquisition US est réalisée puis recalée sur l'image US de référence, soit manuellement par projection d'un contour de référence segmenté sur l'image US de référence pour le système Clarity, soit avec un algorithme automatique pour le système développé par Kaar et al [82].

Deux sondes peuvent être utilisées avec le système Clarity. La première est une sonde transabdominale (TA) et la seconde une sonde transpérinéale (TP), cette dernière devant être placée sur le périnée du patient.

### 1.3.3.2 Performances du système intra-modalité

Le développement de ces systèmes a été motivé par les incertitudes liées au recalage inter-modalité. Cury et al. ont étudié la correspondance des décalages trouvés par un système US-TA avec recalage inter-modalité (BAT), et par un système US-TA avec recalage intra-modalité sur 40 patients et 217 images pour chaque technique [26]. Puis ils ont comparé sur 10 patients, soit 30 paires d'images, les résultats de repositionnement du patient issus d'un système US-TA avec recalage intra-modalité et d'un appareil CT. Les résultats de leur études sont résumés dans le tableau 1.3. Une analyse statistique a mis en évidence une différence significative entre les données issues des systèmes US inter et intra-modalité, alors que les résultats ne sont pas significativement différents entre le système US intra-modalité et la modalité CT. Il est néanmoins important de préciser que l'épaisseur de coupe des images CT était de 5 mm, ce qui représente une limite majeure de cette étude.

	AP	SI	LR
Différences inter/intra-modalité	$0.1 \pm 4.2$	$6.0 \pm 5.1$	$0.9 \pm 3.4$
Différences intra-modalité/CT	$-0.2 \pm 1.6$	$0.1 \pm 1.4$	$0.2 \pm 1.7$

Tableau 1.3 – Moyennes et écart-types des déplacements obtenus avec les systèmes inter et intra-modalité par rapport au positionnement du patient basé sur les marques à la peau. Moyennes et écart-types des différences de recalages obtenus avec le système intra-modalité et avec la modalité CT. Extrait de Cury et al. [26].

Les performances du système intra-modalité avec la sonde TA ont été évaluées sur des patients non-opérés lors de 7 études différentes menées entre 2006 et 2014 [26, 27, 28, 30, 29, 83, 84], dont cinq sont des études comparatives avec d'autres modalités d'IGRT [26, 27, 28, 30, 29] (trois en conditions cliniques [27, 30, 29]). Une étude présente des résultats de repositionnement sans comparaison [84], et enfin une dernière porte uniquement sur la variabilité inter-opérateur de recalage [83]. Les résultats de ces différents travaux sont présentés dans le tableau 1.4. Les conclusions des études ne sont pas toutes en accord. En résumé, les études comparatives mettent en évidence des différences systématiques ou des valeurs de mouvements inter-fraction plus élevées avec la modalité US. Notons que les auteurs de deux études ont une conclusion catégorique et indiquent qu'ils ne poursuivront pas le repositionnement des patients avec ce système.

Il n'existait en début de thèse aucune donnée sur la faisabilité et les performances d'un repositionnement des patients traités après une prostatectomie avec ce système US-TA. De même, aucune étude sur le repositionnement des patients en début ou en cours de sessions de traitement basé sur des acquisitions TP n'avait été publiée, qu'ils soient opérés ou non.

Etude	Objectifs	Patients Images	Résultats			
			AP	SI	LR	
Cury et al. [26]	Recalage CT/CT	10 patients	AP	SI	LR	
	versus US/US	30 paires	$-0.2 \pm 1.6$	$0.1 \pm 1.4$	$0.2 \pm 1.7$	
	Hors contexte clinique		0.405	0.727	0.314	
Conclusion : repositionnement US intra-modalité faible						
Johnston et al. [27]	Recalage EPID + FM	11 patients	AP	SI	LR	
	versus US/US	181 paires	$2.1 \pm 4.6$	$0.2 \pm 4.5$	$0.8 \pm 3.5$	
	En contexte clinique		LC (mm)	$[-6.8; 11.1]$	$[-8.7; 4.5]$	$[-6.0; 7.7]$
			Concordance à 3 mm (%)	45.3	55.2	64.1
			Concordance à 5 mm (%)	67.4	78.5	85.1
	Conclusion : disparités non expliquées avec EPID-FM. Abandon du système US.					
Robinson et al. [28]	Recalage CT/CT	17 patients	Différences moyennes (vecteur 3D)			
	versus US/US	272 paires	Données manipulateurs $10.3 \pm 7.9$			
	Hors contexte clinique	210 paires	Données expert $8.7 \pm 4.9$			
		153 paires	Données expert Elekta $7.4 \pm 3.1$			
	Conclusion : Problème qualité image US. Abandon du système US.					
	Mayyas et al. [30]	Repositionnement avec :	27 patients	AP	SI	LR
Recalage US		1100 sessions	$-3.6$	$-1.4$	0.0	
		$m_{interp}$	3.3	3.5	2.8	
		$\sigma$	4.1	3.8	3.6	
Recalage 2D-kV sur os		1100 sessions	$-2.9$	$-0.4$	0.5	
		$m_{interp}$	3.4	3.1	2.6	
		$\sigma$	2.9	2.0	2.4	
Recalage CBCT + FM		1100 sessions	$-1.2$	0.2	1.1	
		$m_{interp}$	3.0	1.4	2.4	
		$\sigma$	3.2	2.2	2.5	
Conclusion : marges similaires entre les 3 méthodes En contexte clinique						

Etude	Objectifs	Patients Images	Résultats
van Der Meer et al. [29]	Recalage EPID + FM versus US/US En contexte clinique	8 patients 244 paires	AP      LR 2.3 ± 3.6      0.6 ± 4.9      2.5 ± 4.0 [-9.3; 4.7]      [-8.9; 10.2]      [-5.4; 10.3]
	Variabilité opérateur	13 patients	Concordance à 5 mm (%) 77      74
	Impact pression sonde	52 images 13 patients	intra-opérateur (mm)      0.7      1.0      0.8 inter-opérateur (mm)      1.4      1.8      1.3 Déplacements maximum (mm)      6      6      7
			Conclusion : incertitudes propres à chaque technique. Pas de supériorité de l'une par rapport à l'autre.
Fiandra et al. [83]	Impact de l'expérience des utilisateurs sur la variabilité inter-opérateur	10 patients 30 images	Erreur recalage avec expérience :      AP      SI      LR 2.1 ± 2.1      1.7 ± 1.6      1.3 ± 1.7 > 1 an < 1 an      3.1 ± 2.7      3.2 ± 3.2      2.7 ± 2.7
			Conclusion : période de formation indispensable pour l'utilisation du système US.
Ricardi et al. [84]	Etude de la survie et de la toxicité 3 ans après traitements avec repositionnement US	74 patients	Survie sans rechute      98.6 % Toxicité grade 1      22.7 % Toxicité grade 2      25.6 % Toxicité grade 3      4.0 %
			Conclusion : résultats satisfaisants pour une utilisation en routine.

Tableau 1.4 – Etudes réalisées avec le système Clarity et la sonde TA sur des patients non opérés. FM : fiduciaires (*Fiducial Markers*), AP : Antéro-postérieur, SI : Supéro-Inférieur, LR : Droite-Gauche. LC : limites de concordance à 95 % calculées avec la méthode de Bland-Altman [85]. Les valeurs de concordances à 3 ou 5 mm correspondent aux taux de sessions pour lesquelles les différences entre les deux modalités sont inférieures au seuil précisé.

## 1.4 Objectifs du travail de thèse

Les mouvements internes pendant un traitement en radiothérapie peuvent devenir un facteur limitant majeur pour la qualité de l'irradiation de certaines localisations mobiles comme la prostate, et lors de séances d'irradiations longues. Suite à l'émergence des protocoles d'hypofractionnement à visée curative comportant un risque accru de toxicité, il devient fondamental d'arriver à augmenter la précision de la délivrance de la dose. Les modalités d'imagerie les plus répandues ne répondent pas à toutes les exigences actuelles. Elles sont soit irradiantes, soit invasives voire même les deux. De plus, le suivi en temps réel du volume cible est actuellement un défi auquel seul répond le système Calypso. Or l'utilisation de ce dernier n'est pas sans risque pour le patient, puisqu'il nécessite l'implantation de transmetteurs. Parmi les techniques d'imageries innovantes, la modalité ultrasons (US) pourrait être une alternative aux systèmes précédemment décrits. En effet, cette modalité est non irradiante, non invasive, et permet d'accéder à une information en 3D de la zone à traiter. De plus, elle permet d'imager en continu la zone de traitement pendant l'irradiation.

Dans le contexte de la radiothérapie guidée par l'image du cancer de la prostate, ces travaux de thèse ont pour objectif d'évaluer la faisabilité et la précision d'un système d'imagerie basé sur la modalité US et de proposer et valider une méthode permettant la prise en compte des mouvements inter et intrafractions du volume tumoral. Après une explication détaillée du fonctionnement du système US intramodalité, nous évaluerons les performances du système intramodalité US pour le repositionnement des patients non-opérés ou traités après une prostatectomie au début de la séance de traitement, avec les sondes TA et TP. La validation des données obtenues avec la modalité US sera réalisée grâce à une comparaison avec la technique de référence du centre Léon Bérard, à savoir la modalité CBCT (Cone Beam Computed Tomography). Deux sources d'incertitudes identifiées lors de ce travail seront par la suite quantifiées. La première correspond aux déplacements du volume cible qui peuvent être générés par la pression de la sonde TA ou TP sur la peau, paramètre dont la reproductibilité sera également étudiée. La seconde correspond à l'incidence de l'opérateur sur le recalage des images issues des modalités US et CBCT. Nous quantifierons donc pour chaque modalité la variabilité inter-opérateur de recalage. Enfin, les mouvements intrafractions seront quantifiés et analysés grâce aux observations obtenues avec la modalité US-TP. Afin de valider ces données, nous présenterons les premiers résultats d'une étude comparative réalisée sur fantôme entre les systèmes US-TP et RayPilot, appareil utilisant la géolocalisation d'un transpondeur électromagnétique. Enfin, les premiers travaux visant à préciser l'impact des déplacements intrafractions sur la dose réellement délivrée au patient seront décrits dans le cadre de traitements conventionnels et hypofractionnés. Finalement, seront évoquées en conclusion les perspectives des travaux réalisés au cours de cette thèse.

# 2

## Contexte technique

### Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>46</b>
<b>2.2</b>	<b>Fonctionnement du système US</b>	<b>46</b>
2.2.1	Composition de l'appareil	47
2.2.2	Les étapes du procédé d'IGRT	48
<b>2.3</b>	<b>Implémentation de la technique au Centre Léon Bérard</b>	<b>53</b>

---

L'objectif de ce chapitre est de décrire le fonctionnement de l'appareil US utilisé pour l'ensemble des travaux de cette thèse. Nous détaillerons également les différentes étapes nécessaires pour obtenir le repositionnement du patient avec cette technique. Enfin, l'installation et la mise en place de cette technique dans le département de radiothérapie seront présentées.

## 2.1 Introduction

Le système Clarity associé à la sonde TA a été installé quelque mois après le début de ce travail de thèse, en juillet 2012, suivi un an après par la sonde TP. Avec Marie-Claude Biston, nous avons coordonné l'ensemble des étapes nécessaires à l'implémentation de ces nouvelles techniques d'imagerie, à savoir l'installation et la calibration des appareils, la formation initiale puis continue des différents intervenants ainsi que l'inclusion et le suivi des patients participant aux différents protocoles.

## 2.2 Fonctionnement du système US

Le système Clarity est constitué de deux échographes identiques, le premier se trouvant dans la salle du CT, et le second dans la salle de traitement. Chaque échographe permet de réaliser des acquisitions avec une sonde transabdominale (TA) et transpérinéale (TP) (figure 2.1). L'image acquise en temps réel est visualisée sur l'écran associé à l'échographe. Un second écran dit de contrôle est situé à l'extérieur de la salle, au poste des manipulateurs et affiche les mêmes informations que l'écran de l'échographe. Chaque échographe est associé à un logiciel qui lui est propre. Le système de la salle CT permet l'acquisition des images US de référence tandis que celui de la salle de traitement permet d'acquérir les images en début de traitement, d'effectuer le recalage et pour la sonde TP de suivre les mouvements du volume cible pendant l'irradiation. Un troisième logiciel en salle de planification permet de gérer la base de données et de segmenter les volumes utiles pour le repositionnement.

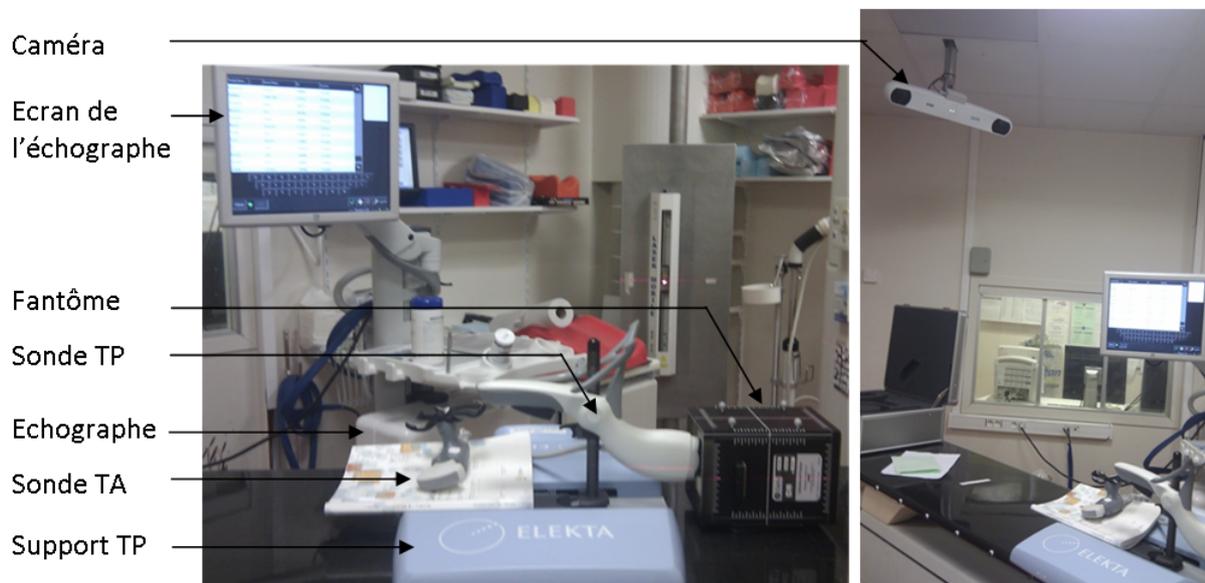


FIGURE 2.1 – Equipement Clarity.

## 2.2.1 Composition de l'appareil

### *Les sondes*

La sonde TA est une sonde sectorielle, la barrette des 128 éléments piézoélectriques étant convexe. La fréquence des US émis est égale à  $3,4 \pm 0,3$  MHz ce qui permet une profondeur d'exploration d'environ 15 cm. Le balayage doit être effectué manuellement pour obtenir une image 3D. La sonde TP est également une sonde sectorielle avec 128 éléments piézoélectrique, dont la fréquence est de  $5,0 \pm 0,5$  MHz. Cette fréquence plus élevée se justifie par une distance entre la peau et le volume cible plus faible par voie TP que TA. La sonde TP est mécanisée : l'acquisition volumétrique est effectuée grâce à une rotation automatisée de la barrette (figure 1.22).

### *Les calibrations requises*

Chaque sonde est repérée dans l'espace de la salle par un système de réflecteurs suivis par une caméra infrarouge fixée au plafond. Trois calibrations vont permettre d'associer à chaque voxel de l'image US 3D des coordonnées dans le repère de la salle. Le zéro de ce repère, appelé isocentre, correspond à l'intersection des trois lasers indiquant eux-mêmes le centre de rotation des appareils CT et de traitement.

La première calibration est appelée *détection du tilt* et détermine une position stable de la caméra. Si la caméra venait à bouger, cette calibration se mettrait en défaut et devrait être à nouveau réalisée avant de pouvoir utiliser l'appareil.

La seconde est appelée *calibration de la salle*. Elle permet d'établir la relation entre le système de coordonnées de la caméra et celui de la salle. Elle est effectuée grâce à un fantôme repéré par quatre réflecteurs. Ce dernier doit être placé à l'isocentre, puis la caméra est activée pour repérer les réflecteurs. La relation géométrique entre les réflecteurs et l'isocentre du fantôme a été définie lors de l'installation de l'appareil. A l'issue de ce procédé, la caméra est donc capable de repérer un objet dans le système de coordonnées de la salle.

La troisième calibration correspond à la définition de la relation entre les coordonnées de l'image 2D et le système de repérage de la sonde défini par les réflecteurs placés sur celle-ci. Elle est appelée *calibration de la sonde*. Le procédé est également basé sur le fantôme de calibration. Ce dernier contient, en plus des repères surfaciques utiles pour la calibration de salle, des structures internes visualisables sur les images US et CT. Lors de l'installation, une image CT du fantôme a été acquise et les coordonnées des différentes structures ont été enregistrées dans les appareils US. La calibration de la sonde nécessite d'effectuer différentes acquisitions du fantôme, avec différentes positions de sonde ce qui permet d'établir la relation entre les coordonnées de l'image US et les coordonnées de la salle.

A l'issue de ces trois procédés permettant de définir les relations entre les systèmes de coordonnées illustrés sur la figure 2.2, l'appareil US est correctement calibré et peut être utilisé pour localiser le volume cible.

Les calibrations sont à refaire si la caméra a bougé, si la position des lasers a été modifiée, si la position du système de réflecteurs d'une des sondes a été modifiée (coup, chute de la sonde, ou remplacement de celle-ci).

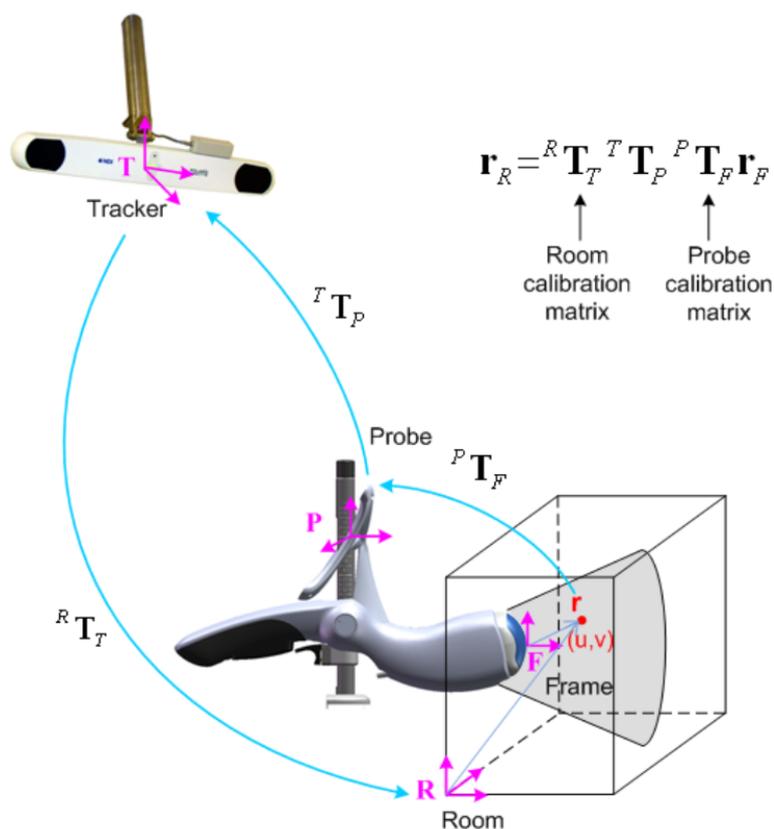


FIGURE 2.2 – Relations entre les différents systèmes de coordonnées, définies grâce aux calibrations. Extrait de Lachaine et Falco [86].

Des contrôles qualité sont réalisés mensuellement et quotidiennement. Le contrôle mensuel consiste à faire l'acquisition d'une image US et CT du fantôme de calibration. Une sphère dont la position du centroïde est connue est segmentée sur l'image US. La différence entre la position connue et mesurée doit être inférieure à 1 mm. L'image CT permet de contrôler l'état du fantôme, celui-ci pouvant être dégradé dans le temps à cause d'une perte d'étanchéité. Les images US et CT du contrôle qualité sont exportées et suivent le même protocole que les images patients. Lors de ce procédé, la sphère est également segmentée sur l'image CT. La différence des centroïdes des sphères US et CT doit également être inférieure à 1 mm (figure 2.3). La sphère US est définie comme un RPV et ce plan est exporté vers la console US de traitement. Tous les matins, une acquisition US du fantôme est réalisée dans la salle de traitement, la sphère est de nouveau segmentée sur l'acquisition du jour et ses coordonnées sont comparées par rapport à celle du RPV préalablement défini. La différence doit être inférieure à 2 mm selon le constructeur.

### 2.2.2 Les étapes du procédé d'IGRT

La première étape consiste à acquérir des images de référence lors de la phase de simulation. Le patient est installé dans la position qu'il gardera tout au long du traitement puis les

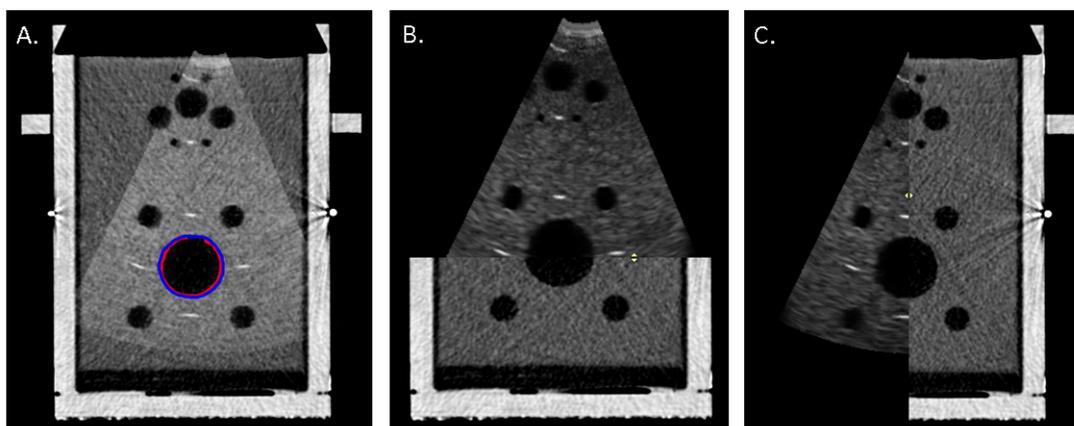


FIGURE 2.3 – Superpositions des images US et CT du fantôme de calibration. Le contour rouge représente la sphère segmentée sur l'image US, tandis que le bleu correspond à cette même sphère segmentée sur l'image CT.

images US et CT de référence sont successivement acquises. L'utilisation de la sonde TA ne requiert pas de moyens de contention particulier. En revanche, la sonde TP doit être fixée sur une base dédiée à l'utilisation de ce système. Deux coussins pour les genoux s'adaptent à cette base (figure 2.4). La sonde TA étant manuellement actionnée, elle ne reste pas en place pendant l'acquisition du CT. La sonde TP est positionnée sur le périnée du patient et reste en place pendant toute la session. Ainsi, une fois que le patient a été scanné avec la sonde TP, celle-ci devra être repositionnée à chaque séance de traitement afin de ne pas modifier la position du patient.

A l'issue de la planification du traitement, l'image CT et les structures associées sont exportées vers la station de travail US. Les images CT et US de référence ont été acquises dans le même système de coordonnées grâce aux calibrations décrites précédemment. En revanche, l'image CT a été décalé pendant la phase de planification, l'origine de l'image étant maintenant au barycentre du volume cible. La distance entre le barycentre et le système de coordonnées de la salle CT est définie par le TPS, ce qui permet de l'appliquer également à l'image US. Par ce procédé, les images US et CT sont superposées sans nécessité de recalage manuel. Le volume cible tel qu'il est visible sur l'image US va être segmenté sur celle-ci sans aide de l'image CT. Pour les patients non opérés, ce volume appelé RPV (*Reference Positioning Volume*) correspond à la prostate quelle que soit la sonde utilisée pour l'acquisition de l'image US. Pour les patients opérés, le RPV correspond au col vésical sur les images TA, et au col vésical plus l'urètre sur les images TP (figure 2.5). Pour l'utilisation de la sonde TP, il convient également à cette étape de définir des seuils d'alerte utiles lorsque l'appareil suivra le volume cible pendant l'irradiation. Ces seuils géométriques et temporels seront décrits ultérieurement. Le plan US est enfin validé et exporté vers l'échographe situé dans la salle de traitement.

Lors de la séance de traitement, le patient est placé à l'isocentre de traitement dans la position définie lors de l'étape de simulation, puis l'image US du jour est acquise et recons-

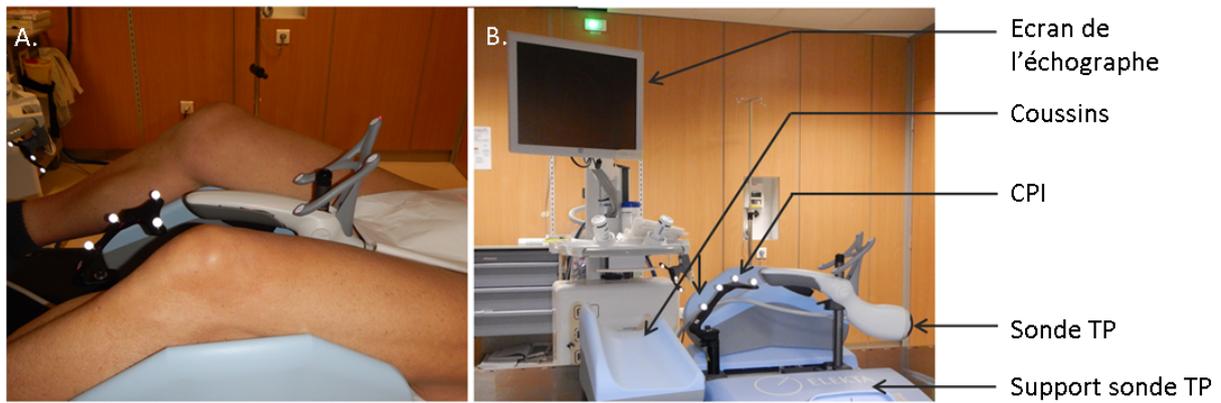


FIGURE 2.4 – A. Installation d'un patient avec la sonde TP. B. Matériel nécessaire pour l'utilisation de la sonde TP. CPI : couch position indicator.

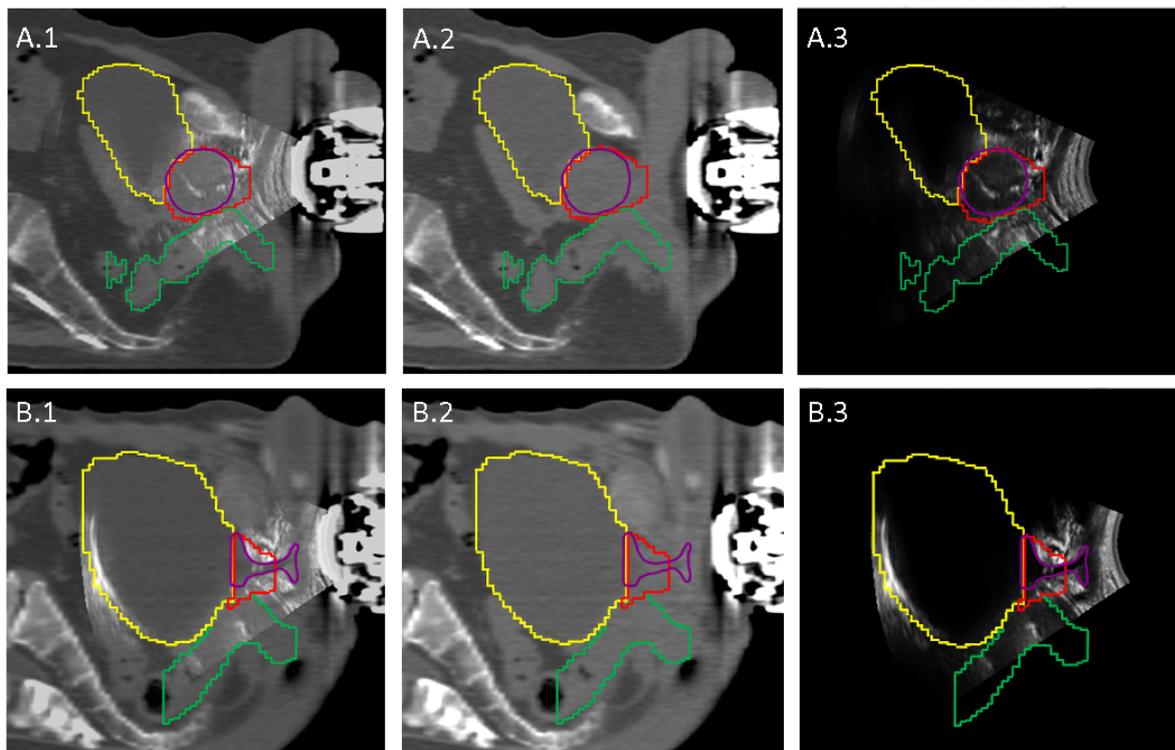


FIGURE 2.5 – Acquisitions US-TP et CT d'un patient non opéré (A.) et d'un patient traité après une prostatectomie (B.). 1 : fusion des images US et CT. 2 : image CT. 3 : image US. Volume : violet : RPV, rouge : CTV, vert : rectum, jaune : vessie.

truite en 3D. Le procédé de recalage entre l'US de référence et l'US du jour est entièrement manuel et est basé sur une projection du RPV. Ce volume, segmenté précédemment sur l'image US de référence, est "recopié" sur l'image US du jour et le manipulateur doit positionner cette copie de la même façon que le RPV est placé sur l'image de référence. Différentes

positions du volume RPV recopié sont illustrées dans les figures 2.6 et 2.7. Le manipulateur doit passer d'un plan de coupe à un autre afin d'effectuer le recalage dans les trois directions. Les rotations ne sont pas corrigées avec ce logiciel. Une fois que le manipulateur est satisfait du recalage, il peut déplacer la table, la position de celle-ci étant également repérée dans la salle de traitement grâce à la caméra infrarouge et à un indicateur appelé CPI (*Couch Position Indicator*) (figure 2.4). Le patient est alors positionné pour recevoir le traitement. L'utilisation du système US avec la sonde TA s'arrête là. En revanche, avec la sonde TP, il est possible à cette étape d'activer le mode de suivi du volume cible appelé *monitoring*.

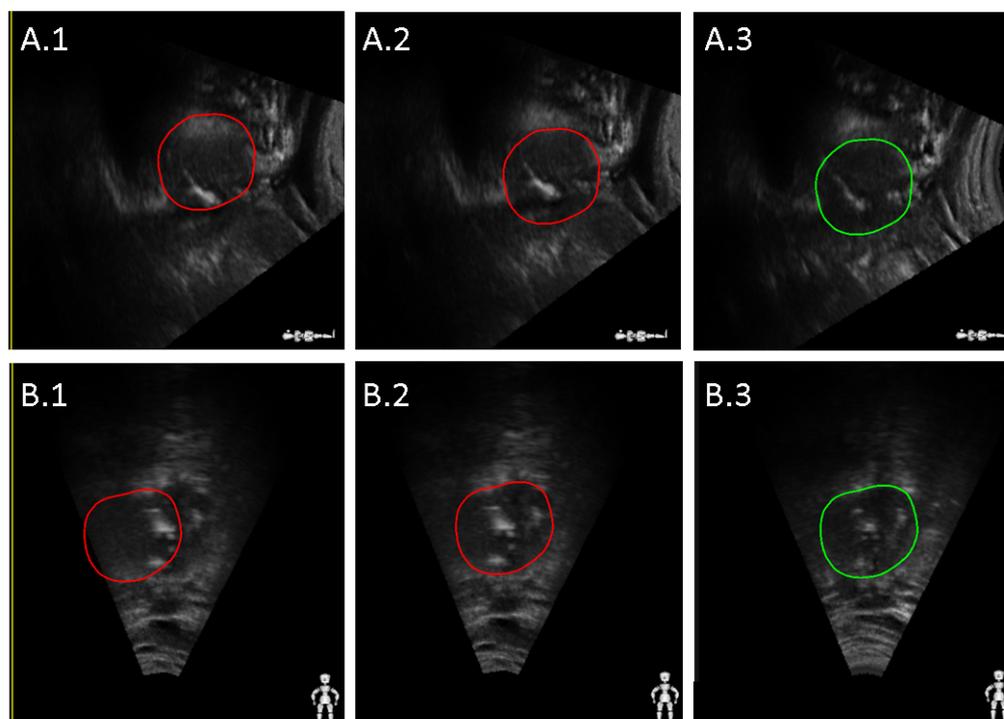


FIGURE 2.6 – Vues sagittales (A.) et coronales (B.) de l'image US d'une séance de traitement (1 et 2) et de l'image US de référence acquises sur un patient non opéré. Volume : vert : RPV, rouge : RPV copié sur l'image du jour incorrectement recalé (2.) et correctement recalé (3.)

Après la correction des déplacements inter-fractions, les mouvements du volume cible sont calculés grâce à un algorithme automatique pendant toute la durée de l'irradiation. L'image de référence est l'image US acquise pour repositionner le patient, et non l'image US acquise lors de l'étape CT. Les résultats donnés par le logiciel ne prennent donc en compte que les mouvements intrafractions. Le fonctionnement de l'algorithme est décrit dans la publication de Lachaine et Falco [86]. La sonde TP motorisée va effectuer des aller-retours pour acquérir de façon continue des images de zone traitée. Un aller-retour dure approximativement 1,2 s. Le premier aller-retour permet la reconstruction d'une première image 3D qui va être rafraîchie au fur et à mesure des acquisitions des coupes 2D. Le recalage est basé sur l'optimisation d'une fonction de similarité calculant la corrélation entre les deux

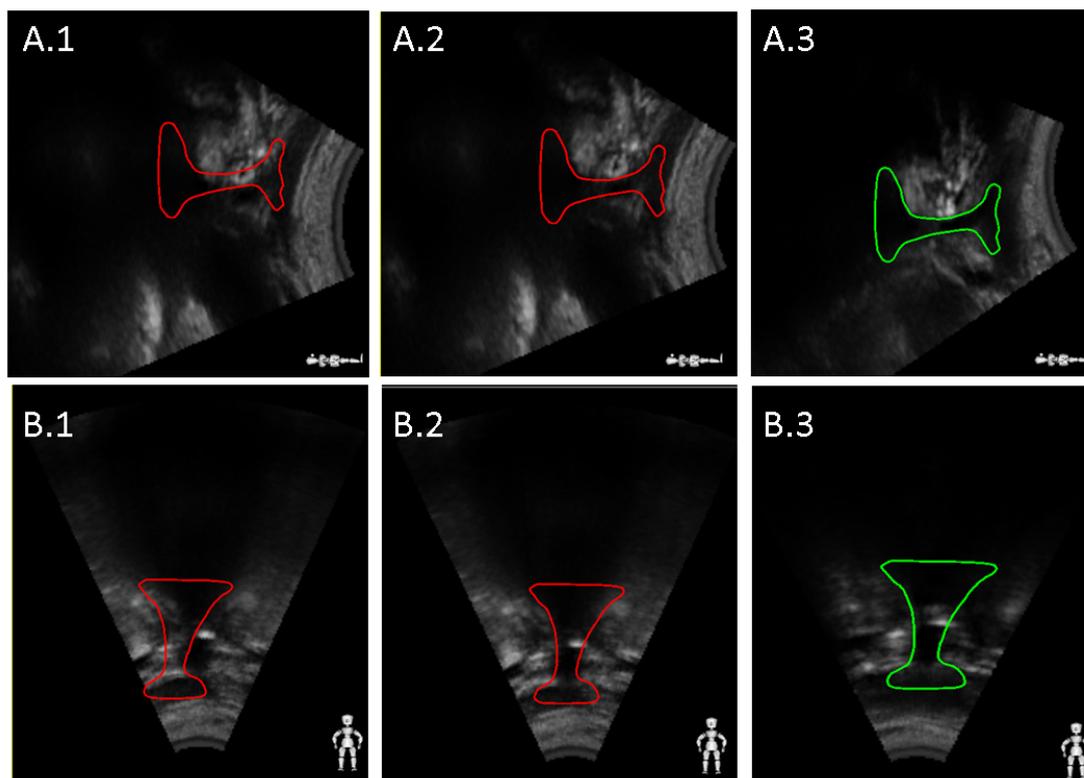


FIGURE 2.7 – Vues sagittales (A.) et coronales (B.) de l'image US d'une séance de traitement (1 et 2) et de l'image US de référence acquises sur un patient traité après une prostatectomie. Volume : vert : RPV, rouge : RPV copié sur l'image du jour incorrectement recalé (2.) et correctement recalé (3.)

images. Il est restreint à une zone d'intérêt défini par le RPV dilaté de 2 cm dans toutes les directions. Le temps de calcul est d'environ 0,7 s par recalage. Les translations et les rotations sont calculées, mais seules les premières seront transmises sur l'écran de contrôle et exportées pour être analysées a posteriori. L'écran de contrôle permet de visualiser un graphique présentant l'évolution de la position du volume cible, les coupes sagittale et coronale de l'image 3D, et l'image 2D en temps réel (Figure 2.8). La table est également suivie en temps réel avec le CPI, ce qui rend possible la détection de ses éventuels mouvements ou un changement de la position de la sonde, et non du volume cible, dû par exemple à un coup du patient dans celle-ci. Un message d'alerte est affiché à l'écran si la situation se produit. L'écran affichera également deux autres types d'alerte si nécessaire. Le premier est déclenché quand le mouvement du volume cible dépasse dans une des trois directions un seuil géométrique, le second quand le volume cible reste en dehors du seuil géométrique pendant une durée supérieure au seuil temporel.

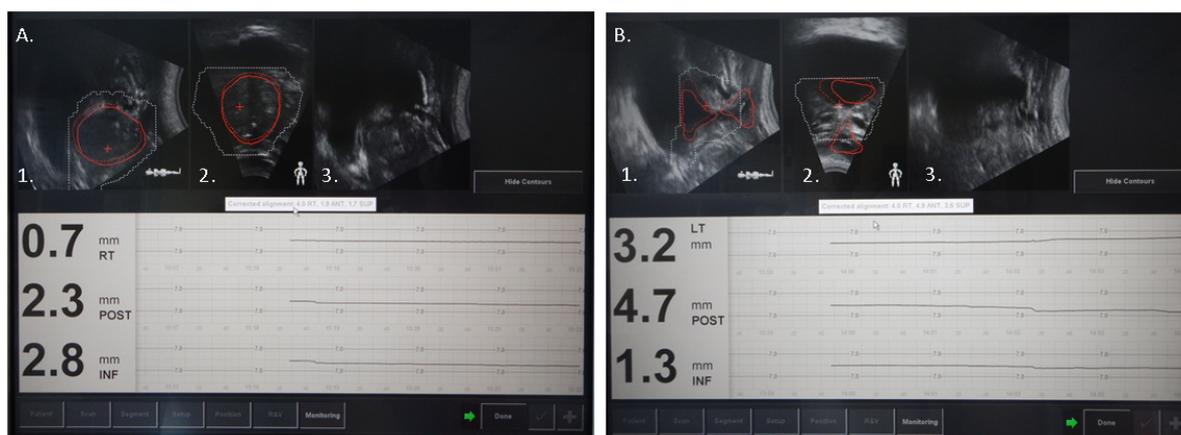


FIGURE 2.8 – Captures de l'écran de contrôle pendant la phase de monitoring pour un patient non opéré (A.) et un patient traité après une prostatectomie (B.). Les fenêtres 1. et 2. correspondent aux coupes sagittale et coronale de l'image 3D reconstruite. La fenêtre 3 correspond à l'acquisition 2D en temps réel. En-dessous de ces trois fenêtres, nous pouvons voir les décalages calculés par l'algorithme dans les trois directions.

## 2.3 Implémentation de la technique au Centre Léon Bérard

L'installation de l'appareil US-TA a eu lieu en juillet 2012 dans la salle de simulation et dans une salle de traitement dont l'accélérateur est équipé d'un CBCT, et a été suivie d'une première formation pour les manipulateurs, physiciens et dosimétristes. Des acquisitions ont été réalisées pendant l'été 2012 puis une deuxième formation organisée fin septembre 2012 a permis dès octobre d'inclure des patients dans une étude comparative CBCT versus US-TA. En raison des changements de poste des manipulateurs, des formations continues internes ont été rapidement mises en place. Après un an de pratique, un questionnaire a été soumis à tous les manipulateurs ayant utilisé l'appareil afin d'avoir un retour d'expériences. Nous avons pu noter que les connaissances théoriques avaient été bien assimilées. En revanche la sonde TA requiert un geste technique pour réaliser l'acquisition et le recalage étant entièrement manuel, les manipulateurs doivent avoir une pratique de ce procédé. Nous verrons dans les chapitres 4 et 5 l'impact de l'opérateur sur différentes incertitudes liées à l'utilisation de ce système. En raison des difficultés et des résultats qui seront détaillés dans les prochains chapitres, l'utilisation de cette sonde a été définitivement arrêtée en décembre 2013.

La sonde TP n'a été disponible qu'à partir de juillet 2013. De même que pour la sonde TA, une première formation avec un intervenant de l'entreprise a eu lieu suite à l'installation. Les premières images ont été acquises en fin de sessions de traitement sur des patients préalablement informés. Le premier patient scanné avec la sonde TP a été inclus dans un protocole clinique dédié à l'utilisation de cet appareil en octobre 2013. Ce protocole d'étude implique un allongement des séances de 10 minutes ce qui entraîne une limitation du nombre d'inclusion de patients afin de ne pas surcharger la machine de traitement. C'est pourquoi seuls cinq patients maximum sont planifiés par jour avec utilisation de la sonde TP à la machine de traitement. Fin mars 2015, 38 patients ont été inclus dans ce protocole clinique.

A l'heure actuelle, la formation des manipulateurs est réalisée de façon continue, à leur arrivée au poste de traitement. Une première heure d'enseignement théorique est dispensée par un référent de la modalité, suivie d'une pratique en binôme au poste de traitement d'une dizaine de jours. Passé ce délai, un deuxième temps de formation est consacré à l'étude des recalages effectués par le manipulateur, avec correction si nécessaire. Un protocole de formation en ligne est en cours de réalisation sous la forme d'une présentation théorique et de vidéos pour l'installation du patient et l'acquisition des images. Concernant le recalage, les manipulateurs ont à disposition un logiciel permettant de refaire a posteriori les recalages, avec une base de données pour laquelle un recalage de référence a été défini préalablement par trois référents. Des procédures spécifiques à chaque étape du traitement ont également été rédigées dans un souci d'assurance qualité.

L'expérience montre que la formation des manipulateurs intervenant à l'étape de simulation est plus difficile. En effet, alors qu'au poste de traitement, les patients sont imagés quotidiennement, ils ne le seront qu'une fois pour l'acquisition de l'image de référence. Des manipulateurs référents ayant une importante pratique du système ont été désignés et peuvent être amenés à aider les manipulateurs du scanner.

# 3

## Correction des mouvements interfractions avec les systèmes intramodalité US-TA et US-TP

### Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>56</b>
<b>3.2</b>	<b>Etude comparative entre les imageries US et CBCT</b>	<b>56</b>
3.2.1	Méthodes et matériels	56
3.2.2	Résultats	62
3.2.3	Discussion	65
<b>3.3</b>	<b>Comparaison de différentes techniques de localisation</b>	<b>73</b>
3.3.1	L'imagerie CBCT comme modalité de référence	73
3.3.2	Acquisitions non simultanées des images	75
<b>3.4</b>	<b>Méthodologie hybride de repositionnement</b>	<b>79</b>
3.4.1	Optimisation du nombre de séances pour l'estimation de la différence entre les mesures CBCT et US-TP	80
3.4.2	Résultats de la méthode "hybride" pour la modalité US-TA	80
3.4.3	Résultats de la méthode "hybride" pour la modalité US-TP	81
3.4.4	Conclusion	82
<b>3.5</b>	<b>Marges de traitements</b>	<b>91</b>
3.5.1	Méthodologie	91
3.5.2	Résultats	91
<b>3.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>95</b>

---

L'objectif de ce chapitre est d'évaluer les performances des systèmes US-TA et US-TP pour le repositionnement du patient en début de séance. Les résultats des modalités US sont comparés à la modalité CBCT, dont l'utilisation comme modalité de référence est également discutée. Une méthode de repositionnement basée sur les deux techniques est finalement proposée et validée sur l'ensemble des patients inclus dans ces études.

## 3.1 Introduction

Nous avons vu dans le chapitre précédent qu'il existe deux différentes techniques d'IGRT basées sur la modalité US. Les systèmes intermodalités permettent d'obtenir le repositionnement du patient grâce à un recalage entre l'image US de traitement ( $US_{ttt}$ ) et le CT de référence tandis que les systèmes intramodalités permettent le recalage de l'image  $US_{ttt}$  sur une image US de référence ( $US_{ref}$ ) acquise lors de la séance de simulation. Les résultats de comparaison d'un système intermodalité avec un système intramodalité présentés dans l'étude de Cury et al. ont mis en évidence que le système intramodalité permettait d'obtenir une meilleure précision du repositionnement du patient que les systèmes intermodalité [26], raison pour laquelle le groupe de travail 154 de l'AAPM [80] recommande l'utilisation d'un système intramodalité. Le système intramodalité US-TA a fait l'objet de trois études pour la localisation prostate dans lesquelles le repositionnement du patient obtenu avec le système intramodalité US a été comparé à celui obtenu par imagerie MV avec fiduciaires [27, 29] ou par imagerie CBCT avec fiduciaires [30]. Des différences systématiques importantes ont été mises en évidence dans ces trois études ainsi qu'une faible concordance des résultats avec un pourcentage de décalages concordants entre les différentes modalités à  $\pm 5$  mm compris entre 67,4% et 85,1%. Aucune étude n'a été publiée sur le repositionnement des patients traités après une prostatectomie avec le système intramodalité. Le système intermodalité BAT a cependant été comparé avec un appareil CT-in-room [22]. Les résultats ont montré que l'utilisation d'un système US n'était bénéfique que si le décalage US était supérieur à 4 mm.

De même, aucun résultat n'a été publié sur le repositionnement des patients en début de séance basé sur un système d'IGRT US associé à des acquisitions US-TP, que ce soit pour le traitement de patients non opérés ou après une prostatectomie.

Deux études ont été mises en place au Centre Léon Bérard pour évaluer la faisabilité et la précision du repositionnement obtenu avec les modalités US-TA et US-TP des patients non opérés ou traités après une prostatectomie. Les performances de ces deux systèmes ont été évaluées et comparées en prenant en compte les incertitudes liées à la modalité considérée comme modalité de référence, c'est-à-dire le CBCT. Une méthode basée sur les résultats des deux modalités US et CBCT a également été développée afin d'assurer un repositionnement précis du patient tout en minimisant la dose délivrée au patient liée à l'imagerie.

## 3.2 Etude comparative entre les imageries US et CBCT

### 3.2.1 Méthodes et matériels

#### 3.2.1.1 Etude réalisée avec la sonde TA

La sonde TA a été utilisée entre juillet 2012 et novembre 2013. 53 patients ont été inclus dans cette première étude. 38 patients ont été traités avec une prostate en place, tandis que 15 patients ont subi une prostatectomie avant la radiothérapie. Un protocole pour le remplissage vésical a été donné à chaque patient avant le traitement : le patient devait avoir une vessie vide puis boire 500 mL d'eau une heure avant l'acquisition CT et avant chaque

session de traitement. Ce protocole était rappelé et adapté si besoin en cours de traitement. Afin de laisser un temps d'apprentissage aux manipulateurs pour l'acquisition des images, les patients traités entre juillet et octobre 2012 ont été exclus de l'étude, ce qui correspond à 10 patients. De même, les données de 6 patients n'ont pas été prises en compte dans l'analyse en raison de leurs difficultés à maintenir tout au long du traitement un remplissage vésical suffisant. L'analyse porte donc sur les résultats issus de 25 patients traités avec prostate en place et 11 patients traités après une prostatectomie. Ces deux cohortes de patients seront respectivement désignées comme étant les cohortes TA-A et TA-B.

Le jour de la séance de simulation, tous les patients ont été scannés en position suspinale, avec une épaisseur de coupe de 3 mm et le protocole standard de l'appareil CT (Brilliance CT Big Bore, Philips medical systems, Best, The Netherlands). L'immobilisation des patients était assurée grâce à un coussin sous les genoux (Kneefix<sup>TM</sup>). Les patients avaient pour consigne de rester immobile durant toute la séance de simulation. L'acquisition de l'image US de référence ( $US_{ref}$ ) était réalisée juste après l'acquisition CT. Le volume de repositionnement  $RPV$  a été tracé sur l'image  $US_{ref}$  et correspondait à la partie visible de la prostate pour les patients de la cohorte TA-A (Figure 3.1), et au col vésical pour les patients de la cohorte TA-B (Figure 3.2).

Le protocole d'acquisition des images n'a pas été modifié pour cette étude. En plus de l'image CBCT acquise les trois premiers jours du traitement puis une fois par semaine, une acquisition US de traitement ( $US_{ttt}$ ) était réalisée juste après le positionnement du patient sur les lasers. Afin de minimiser le temps entre le CBCT et l' $US_{ttt}$ , le recalage du  $RPV$  était effectué pendant l'acquisition CBCT sur l'écran de contrôle du système US. Les procédés de recalage des images US et CBCT ont été décrits dans les sections 2.2.2 et 1.2.2.5, et ont été respectés pour cette étude.

### 3.2.1.2 Etude réalisée avec la sonde TP

La sonde TP est utilisée depuis octobre 2013. Vingt-sept patients ont été inclus dans cette étude et ont fini leur traitement au mois de février 2015. Nous n'avons pas pris en compte de période d'apprentissage pour cette sonde car les opérateurs n'ont pas à faire d'acquisition manuelle avec ce système et le procédé de recalage est strictement identique à celui utilisé pour les images US-TA. Les résultats ont été analysés sur les données de 13 patients traités avec prostate en place et de 14 patients traités après une prostatectomie. Dans la suite de ce document, ces deux cohortes seront respectivement désignées comme étant les cohortes TP-A et TP-B.

Les patients ont été scannés en position suspinale, avec une épaisseur de coupe de 3 mm et le protocole standard de l'appareil CT. Le système de contention dédié à la sonde TP a été utilisé pour assurer l'immobilisation de tous les patients inclus dans cette étude. Deux acquisitions US-TP étaient réalisées au scanner, la première juste avant le CT, après que l'installation et le placement des marqueurs sur la peau aient été effectués, et la seconde juste après le CT pour détecter d'éventuels mouvements du volume cible entre la première acquisition US et la fin de l'acquisition CT. Le  $RPV$  a été tracé sur la première image US,

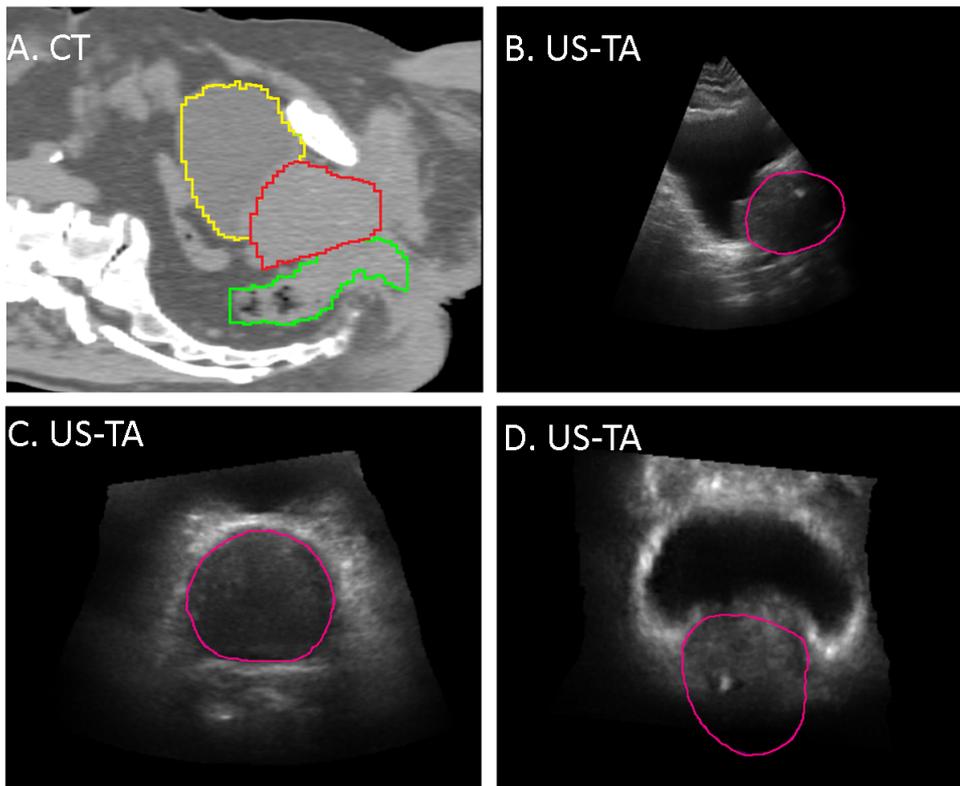


FIGURE 3.1 – Images US et CT de référence acquises pour le traitement d'un patient non opéré. A. Coupe sagittale de l'acquisition CT avec les volumes de la vessie, du rectum et du CTV contourés respectivement en jaune, vert et rouge. B, C et D. Coupes respectivement sagittale, axiale et coronale de l'acquisition US-TA. Le RPV correspond à la partie visible de la prostate sur l'image US-TA et est contouré en rose.

c'est-à-dire l'image acquise avant le scanner, et appelée  $US_{ref}$ . Il correspondait à la prostate pour les patients de la cohorte TP-A (Figure 3.3) et à un volume comprenant le col vésical et l'urètre pour les patients de la cohorte TP-B (Figure 3.4).

Dans le cadre de cette étude, le protocole d'acquisition des images de repositionnement a été modifié. Les acquisitions ont été faites quotidiennement, aussi bien pour le CBCT que pour l'image  $US_{ttt}$ . Cette dernière était acquise juste avant le CBCT. Le recalage du RPV était réalisé selon la procédure explicitée dans la section 2.2.2 et avant le CBCT. Avant de sortir de la salle de traitement, le mode monitoring était activé afin d'observer les éventuels mouvements du volume cible pendant l'acquisition CBCT. Pour prendre en compte d'éventuels mouvements ayant lieu pendant l'acquisition de l'image CBCT, les valeurs de monitoring ont été notées manuellement à la fin de celle-ci sur la feuille de suivi des patients.

### 3.2.1.3 Analyse des données de recalage CBCT et US

Chaque acquisition US a été revue avant l'analyse des résultats afin d'exclure les images de mauvaise qualité. 16,9 % et 22,1 % des images  $US_{ttt}$  n'ont ainsi pas été considérées dans l'analyse pour les cohortes TA-A et TA-B, respectivement. Au contraire, aucune image

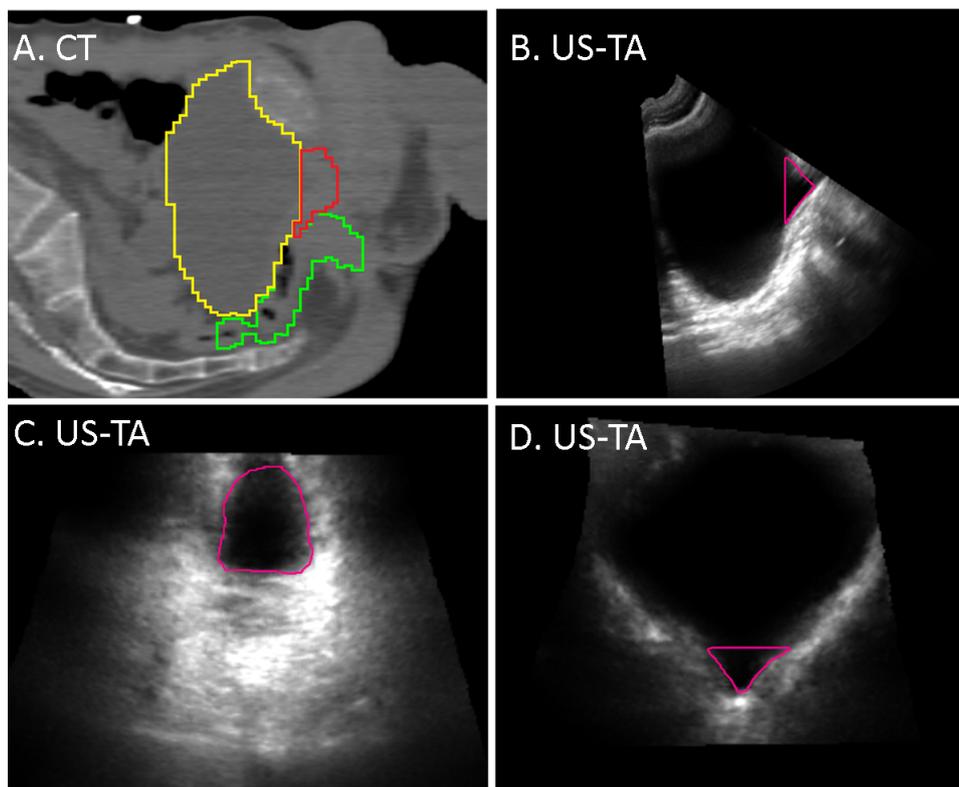


FIGURE 3.2 – Images US et CT de référence acquises pour le traitement d'un patient opéré. A. Coupe sagittale de l'acquisition CT avec les volumes de la vessie, du rectum et du CTV contourés respectivement en jaune, vert et rouge. B, C et D. Coupes respectivement sagittale, axiale et coronale de l'acquisition US-TA. Le RPV correspond au col vésical visible sur l'image US-TA et est contouré en rose.

$US_{ttt}$  acquise avec la sonde TP n'a été exclue de l'analyse en raison d'une mauvaise qualité de l'acquisition. La composition des cohortes ainsi que le nombre final de paires d'images CBCT et US incluses dans l'étude sont détaillés dans le tableau 3.1.

Sonde Localisation	TA		TP	
	Prostate	Prostatectomie	Prostate	Prostatectomie
Nom de la cohorte	TA-A	TA-B	TP-A	TP-B
Nombre de patients	25	10	11	14
Nombre de paires d'images CBCT/US	284	106	357	453

Tableau 3.1 – Composition des différentes cohortes

Pour le patient  $p$  et la session  $s$ , les décalages du volume à repositionner obtenus après recalage de l'image du jour sur l'image de référence sont notés  $T_{cbct,p,s}$  et  $T_{us,p,s}$  respective-

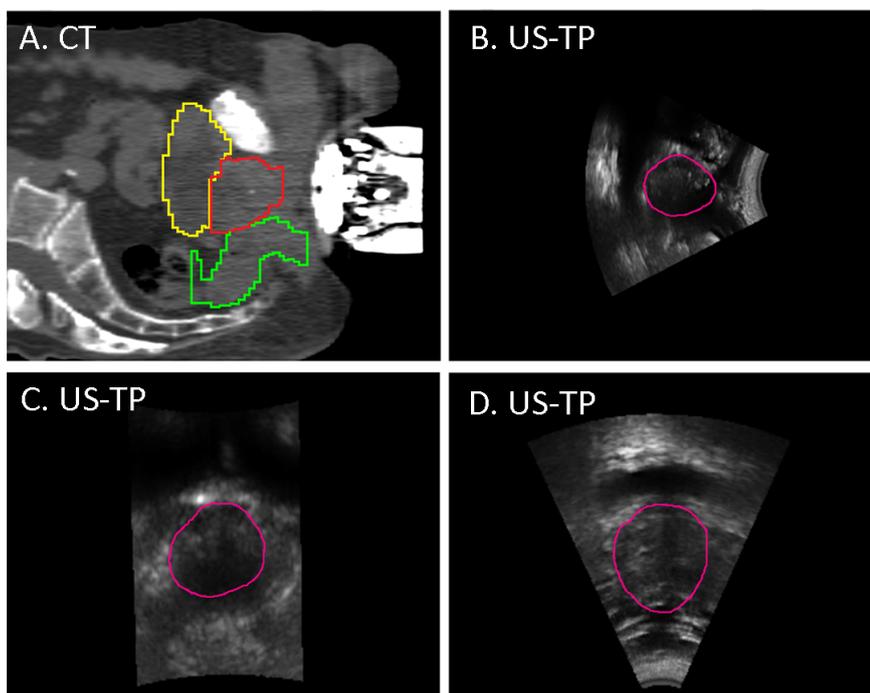


FIGURE 3.3 – Images US et CT de référence acquises pour le traitement d'un patient non opéré. A. Coupe sagittale de l'acquisition CT avec les volumes de la vessie, du rectum et du CTV contourés respectivement en jaune, vert et rouge. B, C et D. Coupes respectivement sagittale, axiale et coronale de l'acquisition US-TP. Le RPV correspond à la partie visible de la prostate sur l'image US-TP et est contouré en rose.

ment pour les modalités CBCT et US. Pour chaque session, les différences entre les décalages CBCT et US ont été calculées pour chaque direction et sont notées  $\delta_{cbct-us,p,s}$  :

$$\delta_{cbct-us,p,s} = T_{cbct,p,s} - T_{us,p,s} \quad (3.1)$$

Le procédé d'acquisition des images et d'analyse des recalages est explicité sur le schéma 3.5.

Les moyennes et les écart-types des distributions des valeurs  $\delta_{cbct-us,p,s}$  ont été calculés sur toutes les sessions et tous les patients de chaque cohorte. Les histogrammes des distributions des valeurs  $\delta_{cbct-us,p,s}$  ont été tracés pour chaque direction afin de s'assurer de leur normalité. Un test de Student pour échantillons appariés a été réalisé sur les distributions des décalages CBCT et US afin de comparer leurs moyennes, l'hypothèse nulle étant l'égalité entre ces deux moyennes. La différence est définie comme statistiquement significative pour une valeur p inférieure à 0,05.

Dans le cadre de notre étude, les résultats ne sont pas comparés à une valeur "vérité terrain". Dans ce cas, les méthodes de corrélation ne sont pas les plus appropriées. Par exemple, le coefficient de corrélation de Pearson mesure l'intensité d'une relation linéaire

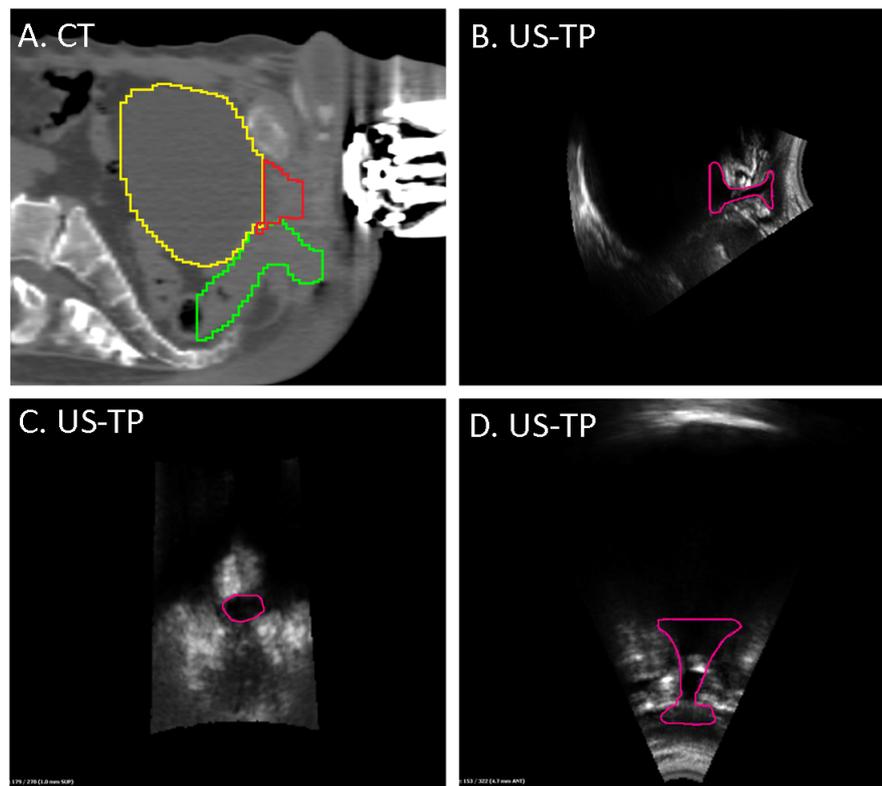


FIGURE 3.4 – Images US et CT de référence acquises pour le traitement d’un patient opéré. A. Coupe sagittale de l’acquisition CT avec les volumes de la vessie, du rectum et du CTV contourés respectivement en jaune, vert et rouge. B, C et D. Coupes respectivement sagittale, axiale et coronale de l’acquisition US-TP. Le RPV correspond au col vésical et à l’urètre visibles sur l’image US-TP et est contouré en rose.

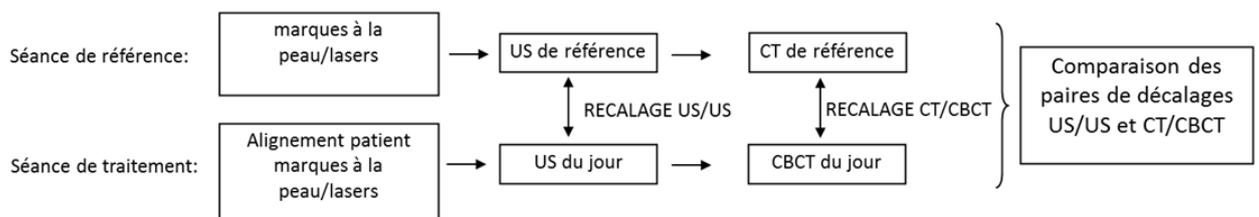


FIGURE 3.5 – Procédé d’acquisitions des images et d’analyse des données de recalage des deux modalités CBCT et US.

entre les deux distributions, quelle que soit la relation linéaire. Deux distributions de mesures X et Y issues de deux appareils différents peuvent avoir un haut coefficient de corrélation, avec une relation linéaire autre que  $x = y$  et ainsi ne pas donner les mêmes résultats. Une autre notion que la corrélation, appelé concordance, permet de comparer les résultats issus de deux techniques différentes. La quantification de la concordance des résultats a été réa-

lisée dans cette étude grâce à la méthode de Bland-Altman [85]. Après s'être assuré de la normalité de la distribution des différences entre les deux appareils de mesure, cette méthode consiste à tracer l'écart entre chaque paire de mesures en fonction de leur moyenne, pour chaque couple de points. Le désaccord entre les deux modalités est alors mesuré par le biais, estimé par la moyenne  $d$  et l'écart-type des écarts  $sd$ , et par les limites de concordance  $LC$  à 95 % qui sont évaluées par :  $LC_{haute} = d + 1,96sd$  et  $LC_{basse} = d - 1,96sd$ . Ces limites correspondent à l'intervalle dans lequel se situe 95 % des écarts entre chaque paire de mesures. Le pourcentage de décalages concordants a également été calculé pour un intervalle de  $\pm 5$  mm et correspond au nombre de paires de décalages pour lesquelles la différence entre les deux modalités est inférieure ou égale à 5 mm en valeur absolue. Les seuils 95 % et 5 mm ont été choisis de façon à pouvoir comparer les résultats de cette présente étude avec les résultats publiés dans la littérature.

### 3.2.2 Résultats

#### 3.2.2.1 Résultats obtenus avec la sonde TA

Les distributions des différences  $\delta_{cbct-us,p,s}$  sont présentées sous forme d'histogramme sur la figure 3.6. Nous pouvons observer un décalage du pic des histogrammes dans la direction AP pour les deux cohortes, mettant en évidence une différence systématique sur l'ensemble des patients entre les deux techniques de mesure des déplacements inter-fractions des patients. Pour la cohorte TA-A, les histogrammes sont centrés dans les deux autres directions, alors que nous observons pour la cohorte TA-B un décalage du pic dans la direction SI. L'histogramme de la cohorte TA-B dans la direction AP met également en évidence une importante dispersion des résultats autour de la valeur moyenne. Nous noterons enfin que ces histogrammes ne sont pas en désaccord avec l'hypothèse que les distributions suivent une loi normale.

Ces observations sont confirmées par l'analyse statistique dont les résultats sont rapportés dans le tableau 3.2. La moyenne des différences entre CBCT et US-TA est supérieure à 1 mm en valeur absolue dans la direction AP pour les deux cohortes, et dans la direction SI pour la cohorte TA-B. L'écart-type est maximal dans les directions AP et SI pour la cohorte TA-B. La différence entre les mesures CBCT et US-TA est significativement différente dans toutes les directions pour les deux cohortes, sauf dans la direction LR pour la cohorte TA-B. Les graphiques de Bland-Altman pour chaque cohorte et direction sont représentés sur la figure 3.7. Pour quantifier la concordance entre les deux systèmes de mesure, les valeurs des LC ainsi que le pourcentage de décalages concordants à  $\pm 5$  mm figurent également dans le tableau 3.2. Dans les directions AP et SI, ces pourcentages sont compris entre 70 et 80 % pour les deux cohortes. De meilleurs résultats sont obtenus dans la direction LR avec des valeurs comprises entre 87 et 92 %. C'est également dans cette direction que l'intervalle des LC est le plus resserré. Les valeurs maximales en valeur absolue des LC sont environ égales à 11 mm dans la direction AP pour les deux cohortes, et dans la direction SI pour la cohorte TA-B.

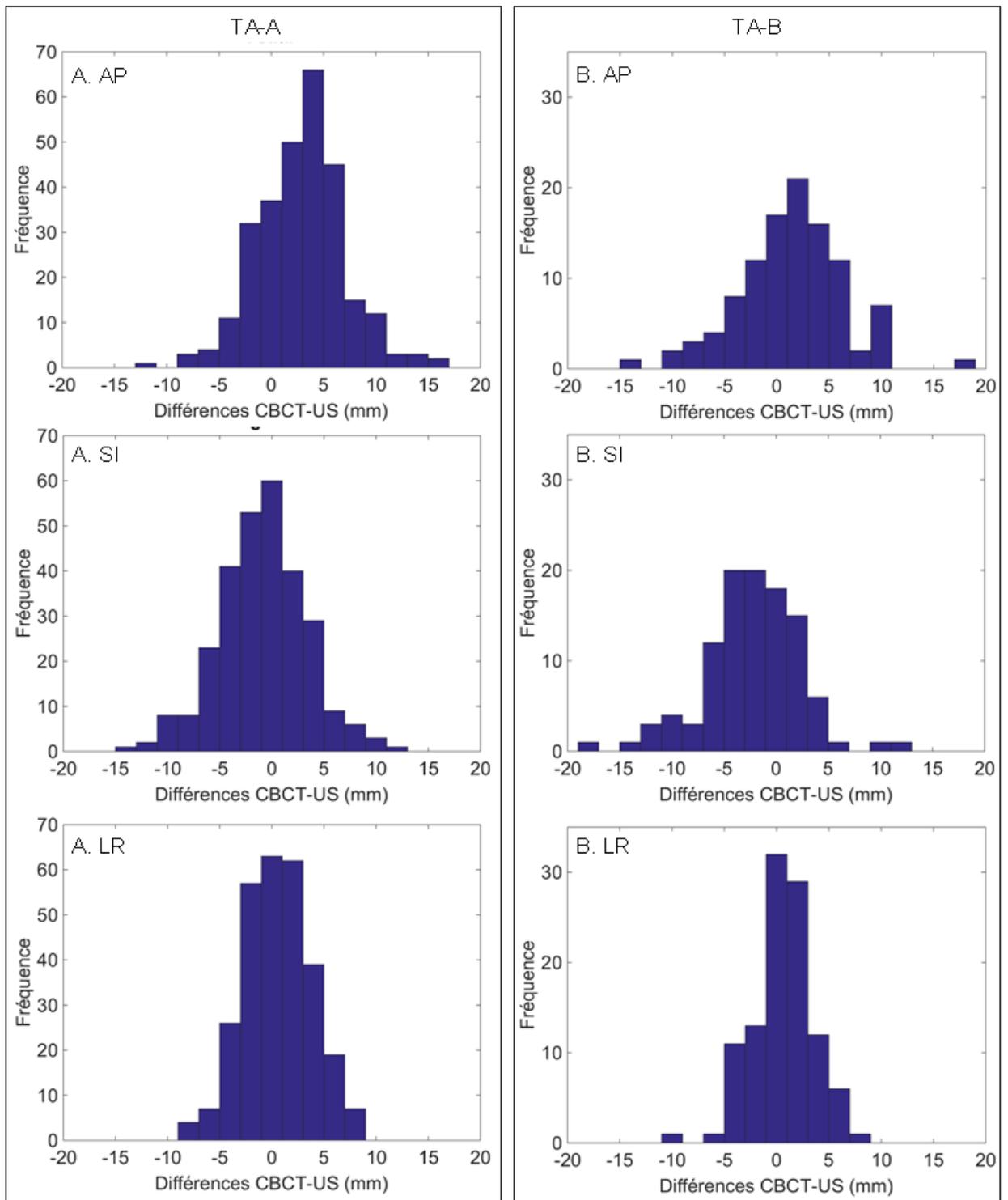


FIGURE 3.6 – Histogrammes des distributions des valeurs  $\delta_{cbct-us,p,s}$  pour les directions axiale, longitudinale et latérale, et pour les cohortes TA-A et TA-B.

Cohorte		TA-A		
Direction	AP	SI	LR	
Moyenne (mm)	$2.8 \pm 4.1$	$-0.9 \pm 4.2$	$0.5 \pm 3.3$	
Valeur p	$< 0.001$ ([2.3; 3.3])	$< 0.001$ ([-1.4; -0.4])	$0.01$ ([0.1; 0.9])	
Décalages concordants (%)	70.4	78.5	87.3	
LC(mm)	[-5.3; 10.9]	[-9.0; 7.3]	[-5.9; 6.3]	
$\sigma_{patient}$ (mm)	2.7	2.6	1.9	
Cohorte		TA-B		
Direction	AP	SI	LR	
Moyenne (mm)	$1.3 \pm 5.0$	$-2.3 \pm 4.6$	$0.5 \pm 2.9$	
Valeur p	$< 0.001$ ([0.3; 2.2])	$< 0.001$ ([-3.2; -1.4])	$0.06$ ([0.0; 1.1])	
Décalages concordants (%)	71.7	74.5	91.5	
LC(mm)	[-8.4; 11]	[-11.3; 6.7]	[-5.1; 6.2]	
$\sigma_{patient}$ (mm)	3.1	2.5	1.7	

Tableau 3.2 – Analyse statistique des différences entre les paires de recalage CBCT et TA-US pour les cohortes TA-A et TA-B. Pour chaque cohorte et direction, la moyenne et l'écart-type des distributions des différences sont calculés ainsi que la valeur p associée et son intervalle de confiance. Le pourcentage de décalages concordants est donné pour un intervalle de  $\pm 5$  mm. Les limites de concordance (LC) sont calculées selon la méthode de Bland-Altman. La valeur  $\sigma_{patient}$  correspond à l'écart-type des moyennes des différences calculées pour chaque patient.

Ces résultats donnent des informations sur l'ensemble des patients inclus dans les cohortes mais ne permettent pas de caractériser individuellement les différences entre US et CBCT. La figure 3.8 présente les différences observées entre les mesures CBCT et TA-US pour chaque patient. Conformément aux observations réalisées sur la totalité des cohortes, les divergences les plus importantes sont calculées dans les directions AP et SI pour les deux cohortes. En revanche, cette figure permet de mettre en évidence que la différence systématique n'est pas égale d'un patient à l'autre. Elle peut être nulle, comme pour les patients TA-A6 ou TA-A10 dans la direction AP, ou au contraire supérieure à 5 mm comme pour les patients TA-A15 ou TA-A16 par exemple. Cette observation est confirmée par la valeur de l'écart-type des moyennes des différences de chaque patient  $\sigma_{patient}$  (Tableau 3.2). Pour les deux cohortes, la dispersion des moyennes des différences entre CBCT et US-TA est maximale pour la direction AP et minimale pour la direction LR. La différence systématique entre les mesures CBCT et US-TA est donc fortement patient-dépendante pour les deux localisations et quelle que soit la direction.

### 3.2.2.2 Résultats obtenus avec la sonde TP

De même que pour les cohortes TA-A et TA-B, les résultats de la comparaison entre les modalités CBCT et US-TP sont présentés sur l'ensemble des cohortes grâce aux histogrammes de la distribution des différences entre les deux systèmes (Figure 3.9), aux graphiques de Bland-Altman (Figure 3.10) et à un tableau synthétisant l'analyse statistique effectuée sur ces mesures (Tableau 3.3). Les histogrammes sont décentrés dans la direction AP pour les deux cohortes, et dans la direction SI pour la cohorte TP-B (Figure 3.9). En revanche, nous pouvons remarquer que les histogrammes sont dans toutes les directions plus resserrés que ceux obtenus avec la modalité US-TA. Nous noterons aussi que ces histogrammes ne sont pas en désaccord avec l'hypothèse que les distributions suivent une loi normale. La différence systématique entre les mesures CBCT et US-TP est supérieure à 1 mm dans les directions AP pour les deux cohortes, et dans la direction SI pour la cohorte TP-B (Tableau 3.3), ce qui est similaire à ce qui a été observé pour les mesures US-TA. Les différences ne sont pas statistiquement significatives dans la direction LR pour les deux cohortes, et dans la direction SI pour la cohorte TP-A. Les diagrammes de Bland-Altman permettent de mettre en évidence une meilleure concordance des résultats dans les directions LR pour les deux localisations (Figure 3.10). Les intervalles des LC sont plus larges dans la direction AP pour la cohorte TP-A et dans la direction SI pour la cohorte TP-B. Ces résultats sont confirmés par les pourcentages de décalages concordants puisque c'est dans ces deux directions que les valeurs minimales ont été calculées. Dans les autres cas, ces valeurs sont supérieures à 90 %.

La figure 3.11 permet d'observer les différences entre CBCT et US-TP pour chaque patient. Dans la direction AP, les moyennes des différences sont proches de 5 mm pour les patients TP-A3, TP-A7, TP-A10, TP-B11, TP-B13 et TP-B14 et même supérieure à 5 mm pour le patient TP-A12. Les moyennes sont moins importantes dans la direction SI pour la cohorte TP-A. En revanche, les mesures US-TP réalisées sur le patient TP-B13 ont en moyenne une différence supérieure à 5 mm avec les mesures CBCT. La dispersion des moyennes par patient est traduite par la valeur  $\sigma_{patient}$  calculée comme l'écart-type des moyennes des différences par patient (Tableau 3.3). Les valeurs maximales (2,2 mm) sont observées dans la direction AP pour la cohorte TP-A et dans la direction SI pour la cohorte TP-B.

### 3.2.3 Discussion

Les performances de systèmes d'IGRT basés sur la modalité US et des acquisitions TA ont été étudiées à plusieurs reprises avec des recalages intermodalité. En revanche, peu d'études existent avec le système intramodalité et aucune n'a été menée sur la localisation prostatectomie. Pour cette localisation, la difficulté majeure est de valider un volume de repositionnement RPV pertinent basé uniquement sur l'image US. Dans cette étude, nous avons utilisé le col vésical, volume qui avait également été utilisé dans l'étude de Paskalev et al. [22]. Nous trouvons des résultats similaires entre les localisations prostate et prostatectomie bien que les différences soient plus importantes dans la direction SI pour les patients opérés. Une des explications peut être l'absence de paroi définie dans le sens supérieur. En

Cohorte	TP-A			
	Direction	AP	SI	LR
Moyenne (mm)		$2.6 \pm 3.3$	$-0.1 \pm 2.5$	$-0.2 \pm 2.5$
Valeur p		$< 0.001$ ([2.3; 2.9])	0.66 ([-0.4; 0.1])	0.39 ([-0.5; 0.0])
Décalages concordants (%)		76.6	95.1	96.3
LC(mm)		[-3.4; 8.6]	[-5.1; 4.8]	[-5.1; 4.6]
$\sigma_{patient}$ (mm)		2,2	1,4	1,8
Cohorte	TP-B			
	Direction	AP	SI	LR
Moyenne (mm)		$1.5 \pm 2.6$	$-1.6 \pm 3.2$	$-0.5 \pm 2.3$
Valeur p		0.01 ([1.2; 1.7])	0.02 ([-1.9; -1.3])	0.34 ([-0.7; -0.3])
Décalages concordants (%)		90.3	85.0	97.6
LC(mm)		[-3.6; 6.6]	[-7.9; 4.7]	[-4.9; 3.9]
$\sigma_{patient}$ (mm)		1,8	2,2	1,8

Tableau 3.3 – Analyse statistique des différences entre les paires de recalage CBCT et US-TP pour les cohortes TP-A et TP-B. Pour chaque cohorte et direction, la moyenne et l'écart-type des distributions des différences sont calculés ainsi que la valeur p associée et son intervalle de confiance. Le pourcentage de décalages concordants est donné pour un intervalle de  $\pm 5$  mm. Les limites de concordance (LC) sont calculées selon la méthode de Bland-Altman. La valeur  $\sigma_{patient}$  correspond à l'écart-type des moyennes des différences calculées pour chaque patient.

effet, le RPV dans ce sens-là est coupé arbitrairement dans la vessie ce qui implique que le recalage dans cette direction ne repose que sur la paroi inférieure du RPV. Nous avons aussi dû exclure un nombre plus important d'images de l'analyse pour cette localisation. En effet, obtenir la totalité du RPV requiert un remplissage vésical important en raison de la proximité de l'os pubien qui crée un cône d'ombre sur l'acquisition US. 22,1 % des images acquises sur les patients opérés ont été exclus, contre 16,9 % pour la localisation prostate, ce qui reste néanmoins un chiffre important pour une technique de repositionnement que nous souhaiterions journalière.

Les études de Johnston et al. et de van Der Meer et al. ainsi que la nôtre s'accordent pour trouver une différence systématique supérieure à 2 mm dans le sens postérieur pour cette localisation prostate [27, 29]. Dans l'étude de Mayyas et al., les différences ne sont pas calculées pour chaque paire de décalages mais la modalité US donne en moyenne un décalage plus important dans la direction postérieure que les modalités kV et CBCT [30]. En revanche, seule l'étude de van Der Meer et al. met en évidence une différence importante dans la direction LR. Ainsi, quelle que soit la technique d'imagerie qui a été comparée au système US intramodalité, les résultats sont plutôt en défaveur de l'utilisation de la modalité US-TA quand bien même le recalage intramodalité devait permettre de minimiser certaines incertitudes. Différentes raisons peuvent être avancées pour expliquer ces écarts. La qualité

d'image est un premier facteur d'incertitudes, et nous discuterons de son impact dans la section dédiée à l'étude de la variabilité du recalage (Chapitre 5). Le second facteur est la différence de position du volume cible entre une imagerie par rayons X et l'imagerie US impliquant l'exercice d'une pression sur l'abdomen. Nous évaluerons également l'impact de cette pression dans le prochain chapitre (chapitre 4). Enfin, les reconstructions des images US dans les systèmes commerciaux actuels reposent sur l'hypothèse que la vitesse du son est constante quel que soit le milieu traversé et égale à 1540 m/s. Or, il a été montré que la vitesse du son dépend de la densité du milieu traversé [87]. Plusieurs études ont été publiées par Fontanarosa et al. mettant en évidence l'impact de cette hypothèse sur la position mesurée du volume cible que ce soit avec des systèmes US avec recalage intermodalité ou intramodalité [88, 24, 89]. Ainsi la position du volume cible peut être différente de 3 mm entre celle mesurée sur l'US et celle mesurée sur le CT. Un recalage intramodalité pourrait minimiser cette incertitude, mais cela implique que l'acquisition soit toujours réalisée de la même manière (même position de la sonde sur l'abdomen, même pression etc...) et que l'anatomie du patient soit strictement identique entre la séance de simulation et les séances de traitement, ce qui est en réalité difficilement réalisable. L'utilisation d'une autre voie d'acquisition permettrait de réduire en partie ces incertitudes. Ainsi, la voie TP permet de diminuer la distance entre le transducteur et le volume cible et de s'affranchir de la fenêtre acoustique de la vessie. Ainsi, toutes les acquisitions étaient de qualité suffisante pour être recalées, ce qui montre que la qualité d'image n'est plus la principale difficulté quant à l'utilisation de la modalité US pour le repositionnement du patient avec une sonde TP. L'impact de la qualité des images acquises avec la sonde TP sera également discuté dans le chapitre 5. De même, la sonde étant fixée à un support et l'acquisition étant automatisée, nous pouvons nous attendre à un impact moindre de la pression exercée par la sonde, ce qui sera étudié dans le chapitre 4. Enfin, la distance traversée par les US étant moins importante qu'avec la sonde TA, il est très probable que l'hypothèse d'une vitesse du son constante dans les tissus n'entraîne pas les aberrations qui ont pu être mises en évidence avec la sonde TA. En effet, Fontanarosa et al. avait montré un faible impact des variations de la vitesse du son sur les acquisitions US de sein en raison de la faible distance entre transducteur et volume cible [90], raisonnement qui pourrait également être appliqué à la prostate avec une porte d'entrée des US plus proche que l'abdomen comme c'est le cas avec la voie TP.

Les résultats que nous avons trouvés dans notre étude confirment les hypothèses précédentes. Une meilleure concordance entre décalages CBCT et US-TP a été mise en évidence quelles que soient la direction et la localisation. Ainsi, le pourcentage de décalages concordants à  $\pm 5$  mm est supérieur à 90% dans deux directions pour chaque localisation, alors que nous n'arrivons à atteindre ce seuil uniquement dans la direction LR pour la localisation prostatectomie avec la sonde TA. De plus, la variabilité des mesures est beaucoup moins importante avec les acquisitions US-TP. Par exemple, dans la direction SI pour la localisation prostatectomie, l'écart-type des différences CBCT/US-TA est égale à 5 mm alors que la même valeur est divisée par deux avec la sonde US-TP. Cette observation se vérifie dans toutes les directions et localisations, même si cette différence est moins importante. Cependant, des biais systématiques entre les mesures US et CBCT sont observés quelle que soit la modalité US-TA ou US-TP.

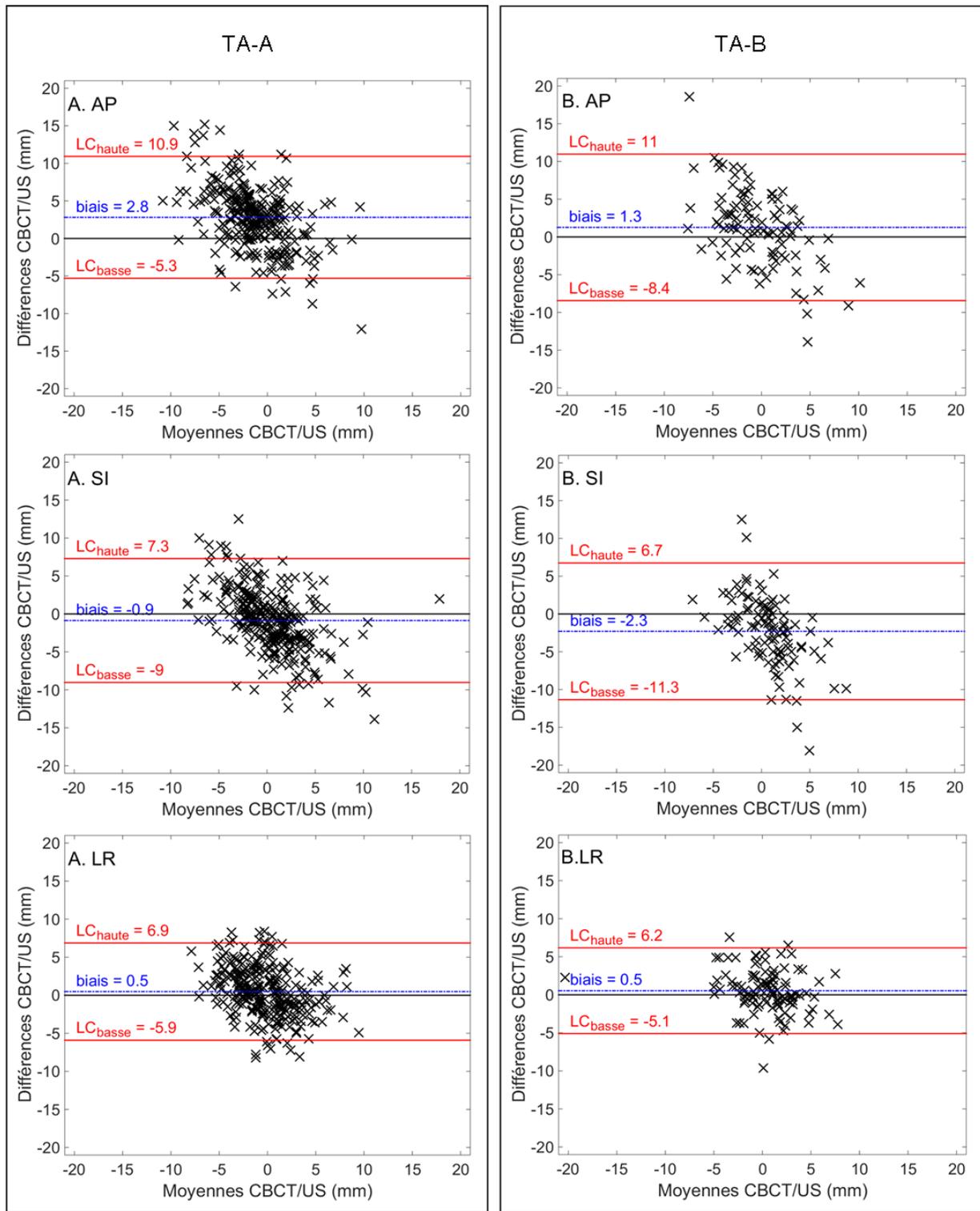


FIGURE 3.7 – Graphiques de Bland-Altman pour les directions axiale (AP), longitudinale (SI) et latérale (LR), et pour les cohortes TA-A et TA-B. Les droites rouges représentent les limites de concordance hautes et basses et la droite bleu représente la valeur du biais.

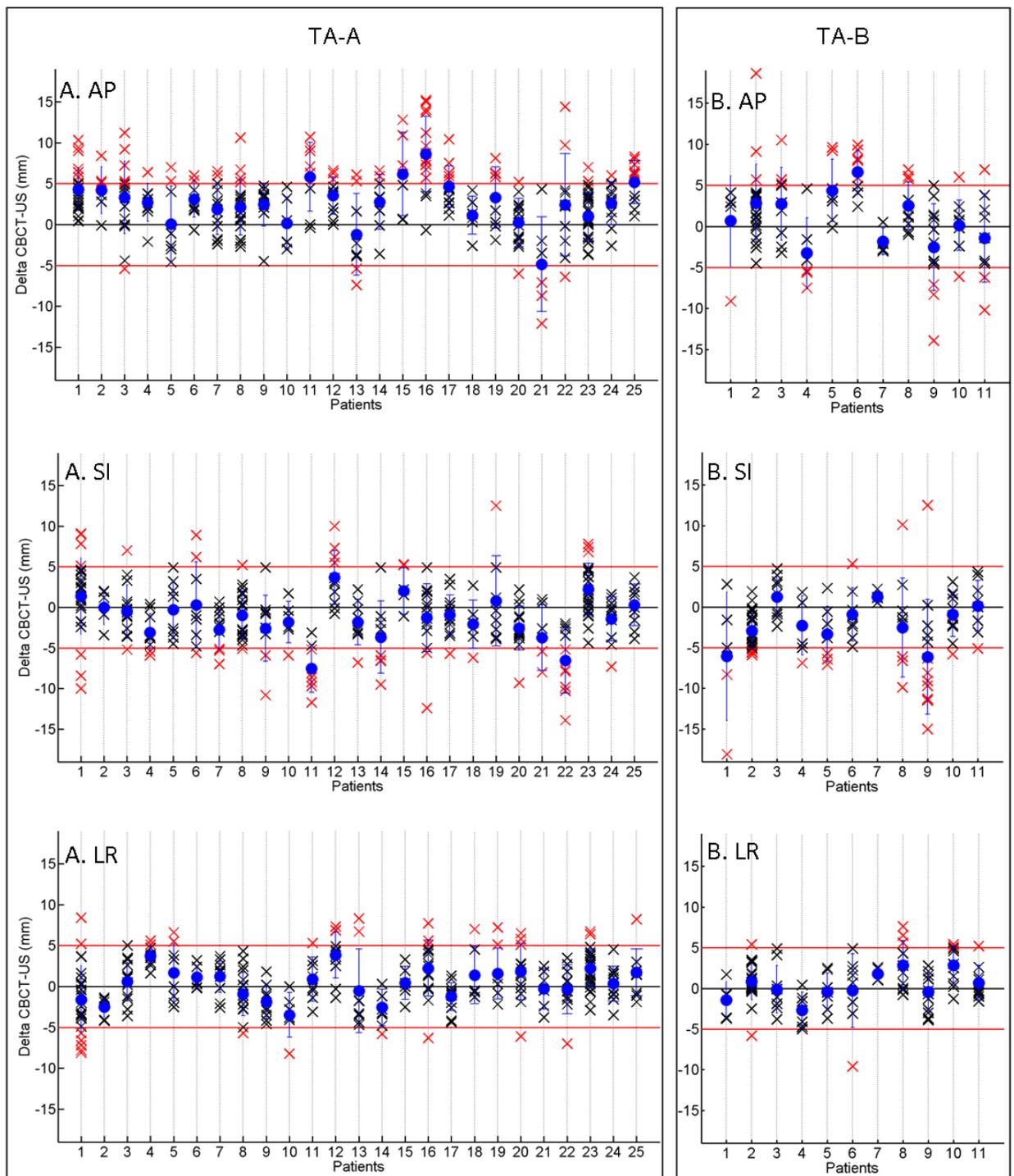


FIGURE 3.8 – Différences entre les décalages CBCT et US-TA pour les cohortes TA-A et TA-B dans les directions axiale, longitudinale et latérale. Les lignes rouges représentent l'intervalle  $\pm 5$  mm. Les croix noires et rouges représentent les différences dont les valeurs se trouvent dans cet intervalle ou en-dehors de cet intervalle, respectivement. La moyenne des différences entre les décalages CBCT et US-TA est représentée pour chaque patient par le point bleu, avec l'écart-type associé.

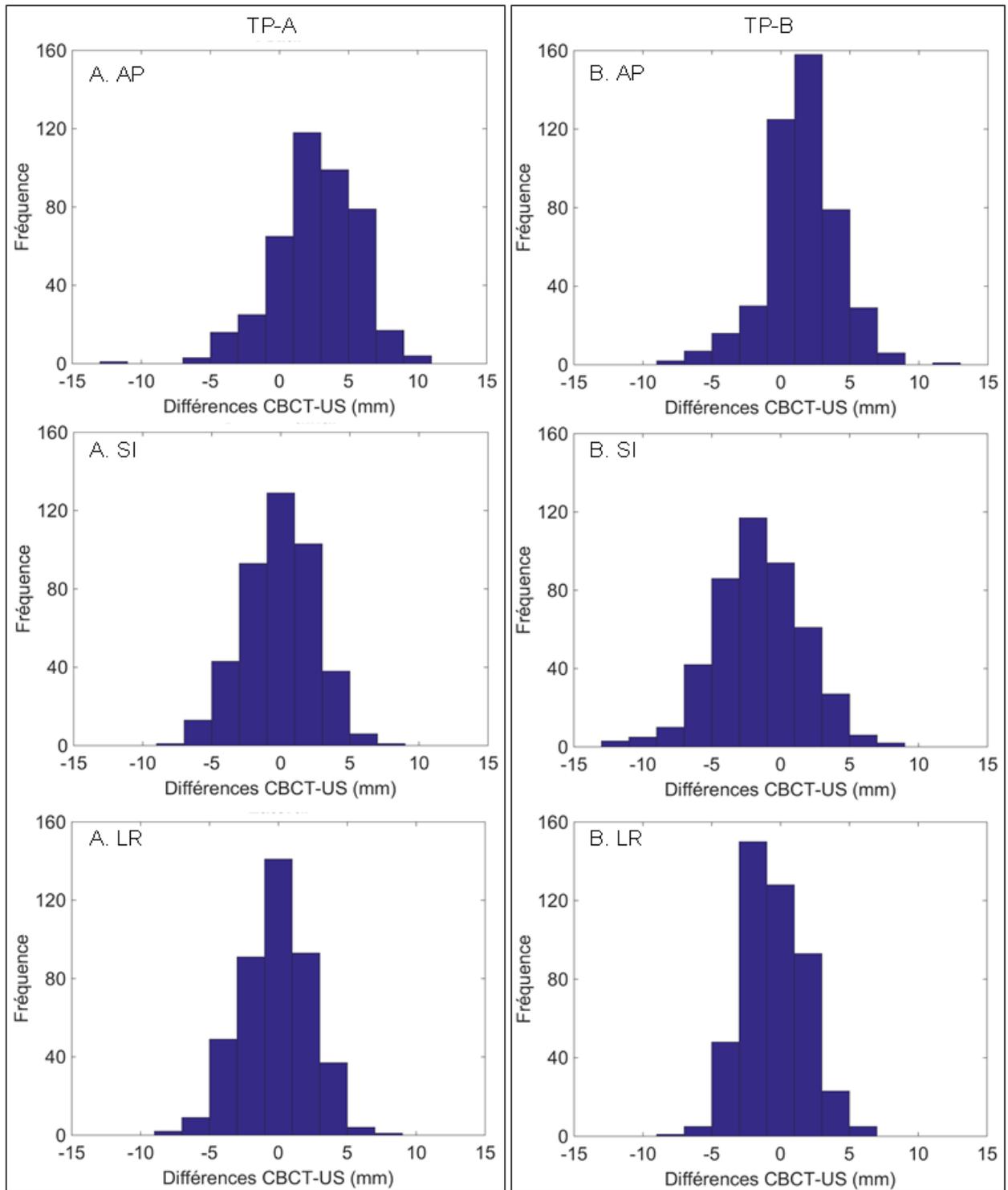


FIGURE 3.9 – Histogrammes des distributions des valeurs  $\delta_{cbct-us,p,s}$  pour les directions axiale, longitudinale et latérale, et pour les cohortes TP-A et TP-B.

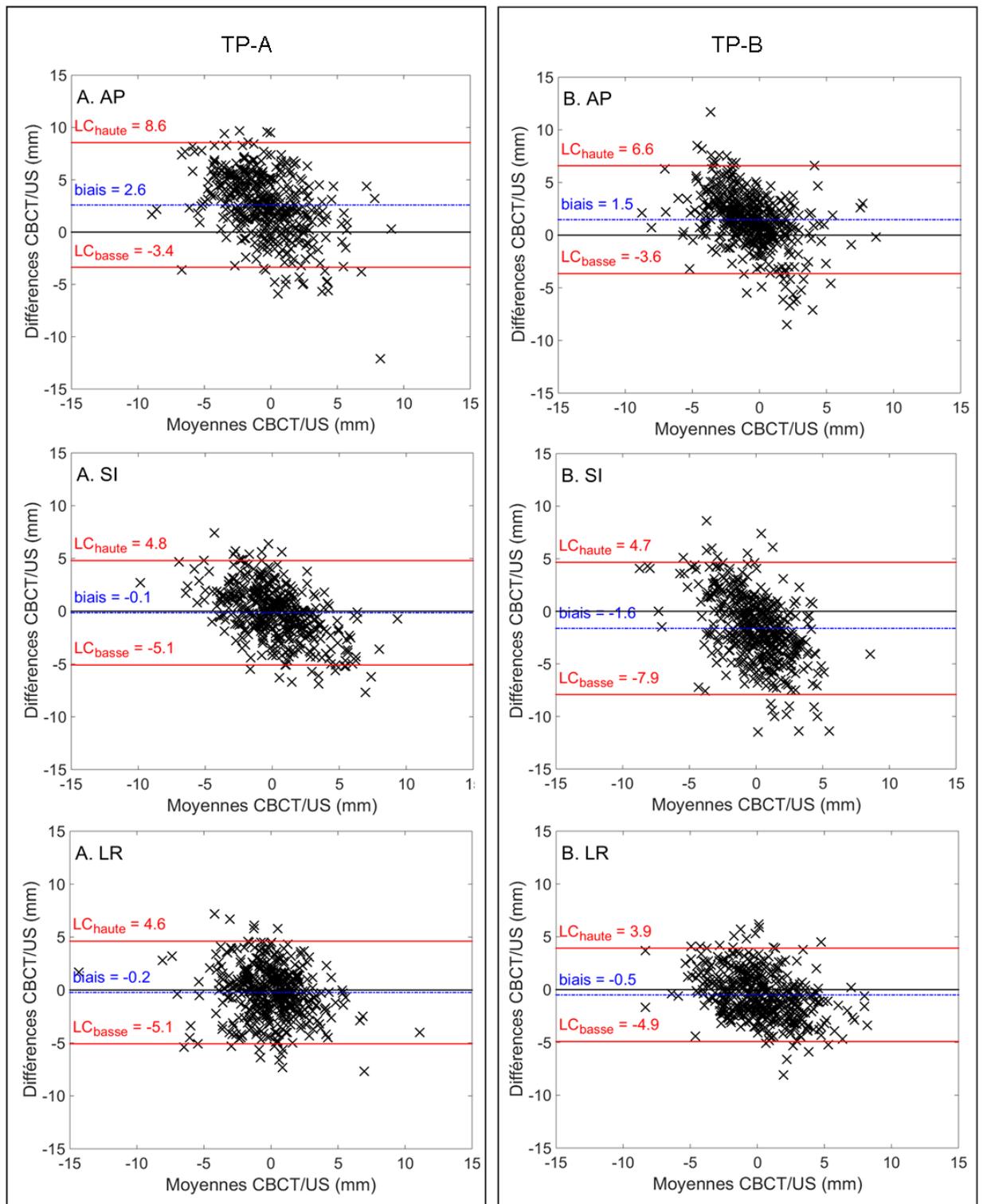


FIGURE 3.10 – Graphiques de Bland-Altman pour les directions axiale, longitudinale et latérale, et pour les cohortes TP-A et TP-B. Les droites rouges représentent les limites de concordance hautes et basses et la droite bleu représente la valeur du biais.

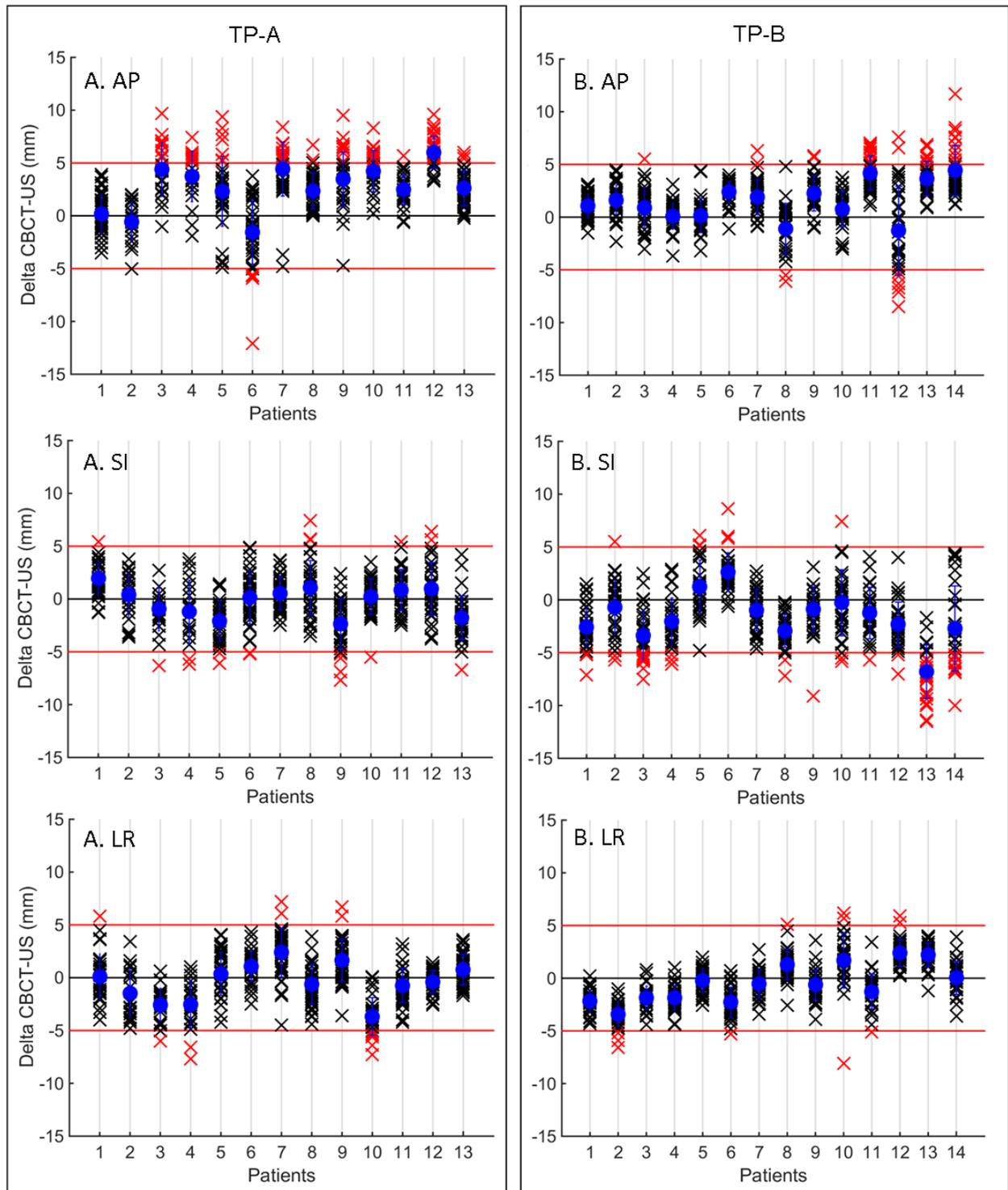


FIGURE 3.11 – Différences entre les décalages CBCT et TP-US pour les cohortes TP-A et TP-B dans les directions axiale, longitudinale et latérale. Les lignes rouges représentent l'intervalle  $\pm 5$  mm. Les croix noires et rouges représentent les différences dont les valeurs se trouvent dans cet intervalle ou en-dehors de cet intervalle, respectivement. La moyenne des différences entre les décalages CBCT et TA-US est représentée pour chaque patient par le point bleu, avec l'écart-type associé.

### 3.3 Comparaison de différentes techniques de localisation

Une des difficultés inhérente à la comparaison de deux techniques de repositionnement est l'absence de vérité terrain, et l'impossibilité de réaliser les acquisitions au même instant. Bien que nos résultats sur les acquisitions US-TA concordent avec des études ayant comparé cette sonde avec d'autres modalités que le CBCT, nous pouvons mettre en doute la fiabilité des décalages mesurés sur les images CBCT. Les résultats d'études de repositionnement comparatives ou de segmentation réalisées sur CBCT seront analysés afin de juger de la pertinence de prendre le CBCT comme modalité de référence. Nous étudierons également dans quelle mesure les déplacements entre les acquisitions US et CBCT ont un impact sur les désaccords observés dans la partie précédente.

#### 3.3.1 L'imagerie CBCT comme modalité de référence

Nous avons comparé le repositionnement du patient obtenu avec la modalité US avec celui obtenu avec la modalité CBCT. Cependant, le recalage CBCT/CT est également sujet à des incertitudes que différentes études ont cherché à quantifier notamment pour la localisation prostate. Ces études étaient toutes basées sur la comparaison des déplacements obtenus avec une modalité d'imagerie associée à des fiduciaires (2D-kV, 2D-MV ou CBCT) avec ceux obtenus grâce à un recalage basé sur les tissus mous entre CBCT et CT [91, 92, 93, 94]. Parmi ces études, seuls Moseley et al. et Barney et al. ont pré-traités les images CBCT afin de supprimer les fiduciaires et d'effectuer le recalage uniquement sur les tissus mous [91, 92]. Logadottir et al. se sont servis des fiduciaires en plus des interfaces en tissus mous pour faire le recalage CBCT et Deegan et al. n'a donné aucune précision quant à la présence et l'utilisation ou non des fiduciaires pour le recalage CBCT. Dans notre étude, les patients n'ont pas subi d'implantation de fiduciaires, nous nous intéresserons donc uniquement aux résultats des deux premiers auteurs.

Moseley et al. ont comparé la modalité CBCT avec la modalité 2D-MV et fiduciaires sur une cohorte de 15 patients, et sur 256 paires d'images. Le recalage CBCT a été réalisé sans l'aide d'algorithme, uniquement de façon manuelle. Barney et al. ont comparé la modalité CBCT avec la modalité 2D-kV et fiduciaires sur une cohorte de 36 patients et 286 paires d'images. Dans leur étude, le recalage CBCT était d'abord réalisé grâce à un algorithme automatique sur les os puis un ajustement manuel était effectué sur les tissus mous. Ce procédé correspond au protocole en place dans notre centre. Les résultats de ces deux études sont rapportés dans le tableau 3.4. Les valeurs trouvées dans la direction LR étaient similaires alors que les différences entre les deux études étaient importantes dans les deux autres directions. Ainsi, Barney et al. ont trouvé un biais entre leur deux modalités dans les directions AP et SI supérieur à 3 mm alors que la différence systématique maximale observée par Moseley et al. était égale à 1.8 mm. De même, le pourcentage de décalages concordants était nettement plus important dans les directions AP et SI avec l'étude de Moseley et al. L'équipe de Barney et al. a publié ce travail après celui de Moseley et al. et a avancé comme explication le nombre de patients inclus dans les deux études, puisqu'ils ont inclus environ le double de patients. Une autre explication pourrait venir d'une qualité d'image différente entre les deux appareils et protocole d'acquisition utilisés.

		AP	SI	LR
	Moyenne (mm)	$-0.9 \pm 2.8$	$-1.8 \pm 2.8$	$0.3 \pm 1.0$
Moseley et al.	Décalages concordants $\pm 3$ mm (%)	63.7	64.1	90.8
	LC (mm)	[-4.6; 6.3]	[-3.7; 7.3]	[-2.2; 1.6]
	Moyenne (mm)	$3.4 \pm 2.6$	$3.1 \pm 2.7$	$1.3 \pm 1.6$
Barney et al.	Décalages concordants $\pm 3$ mm (%)	41.3	49.0	87.0
	Décalages concordants $\pm 5$ mm (%)	72.4	72.7	97.2
	LC (mm)	[-7.0; 9.0]	[-9.0; 5.3]	[-4.1; 3.9]

Tableau 3.4 – Résultats des études de Moseley et al. [91] et Barney et al. [92] comparant la modalité CBCT avec une modalité 2D associée à des fiduciaires. Les valeurs LC correspondent aux limites calculées avec la méthode de Bland-Altman pour un intervalle de confiance de 95%.

Les résultats de ces études sont donc en net désaccord et pourraient être expliqués par des phénomènes de migration des fiduciaires ou par une faible qualité des images CBCT. Ainsi, d'autres études ont fait état d'incertitudes sur la localisation des volumes liées à la qualité des images CBCT en zone pelvienne. Lutgendorf-Caucig et al. ont comparé les volumes prostatiques contourés sur des acquisitions CT, CBCT et IRM de 8 patients par 7 radiothérapeutes et ont mis en évidence une variabilité inter-observateur plus importante avec la modalité CBCT que pour les deux autres modalités d'imagerie, résultat lié à la qualité des images CBCT [95]. Pour la localisation prostatectomie, peu d'études ont été réalisées sur le repositionnement des patients avec la modalité CBCT, et aucune ne rapporte les résultats d'une comparaison de la modalité CBCT avec une autre sur la même cohorte de patients. Cependant, des travaux font état de la difficulté de repérer précisément les contours du lit prostatique [96, 97]. Ainsi, Gill et al. ont mesuré les déformations du lit prostatique sur 477 images CBCT dans les directions AP et LR. La direction SI n'a pas été considérée en raison des difficultés à contourer précisément le lit prostatique dans cette direction [96]. La direction SI semble donc la plus problématique pour le repositionnement des patients traités après prostatectomie. Or, c'est également dans cette direction que nous avons observé une différence des résultats de comparaison CBCT et US entre les patients non opérés et les patients traités après prostatectomie. La qualité d'image du CBCT pourrait donc expliquer en partie le biais systématique observé dans cette direction pour les deux cohortes de patients opérés.

La qualité des images CBCT en zone pelvienne n'est donc pas optimale pour le repositionnement des patients et une partie des différences entre CBCT et US peut être expliquée par les incertitudes liées à cette modalité d'imagerie. Les résultats présentés dans les sections suivantes ont été établis en considérant le CBCT comme la modalité de référence, malgré les limites précédemment exposées.

### 3.3.2 Acquisitions non simultanées des images

#### 3.3.2.1 Acquisitions non simultanées des images US et CT de références

Des images US-TP ont été acquises avant et après l'acquisition CT avec comme objectif initial de mesurer d'éventuels mouvements du patient pendant la session de simulation. Cependant les mouvements de table pendant la session de simulation ont engendré des incertitudes trop importantes pour pouvoir quantifier précisément les mouvements internes du patient. Après l'acquisition CT, les manipulateurs alignaient à nouveau les marques à la peau du patient avec les lasers, mais dans de nombreux cas, il n'était pas possible d'avoir toutes les marques alignées avec les lasers. Les manipulateurs choisissaient donc un compromis pour le positionnement du patient. Il aurait fallu mettre un repère sur la table et aligner ce repère avec les lasers avant et après le CT sans prendre en compte les marques du patient, ce qui n'a pas été fait. Pourtant, le caractère systématique des différences entre CBCT et US est en accord avec l'hypothèse d'un déplacement du patient entre les deux images CT et US de référence, décalage qui se propagerait alors sur tout le traitement. La section suivante est basée sur cette hypothèse : le décalage systématique est dû à un déplacement du patient entre les images de référence. Dans la mesure où le CT n'est pas seulement l'image de référence du recalage CBCT mais également l'image qui permet de définir le plan de traitement, nous allons mettre en place une méthode qui permet de ramener l'US de référence à la position du CT de référence.

#### 3.3.2.2 Acquisitions non simultanées des images US et CBCT

Comme nous l'avons expliqué dans la section 2.2.2, la sonde TP permet d'enregistrer les déplacements du volume cible pendant le traitement. Dans le protocole mis en place pour l'étude comparative CBCT et US-TP, l'acquisition US-TP était réalisée avant le CBCT, et le système US était activé en mode "monitoring" avant le début de l'acquisition CBCT. Ainsi, pour les patients des cohortes TP-A et TP-B, nous avons eu la possibilité d'enregistrer les mouvements entre l'acquisition US-TP et la fin de l'acquisition CBCT. Cependant, les systèmes US et CBCT fonctionnent aujourd'hui de manière indépendante ce qui ne permet pas de connaître le moment précis de la fin d'acquisition du CBCT. Il a été demandé aux manipulateurs de noter manuellement sur la feuille de suivi patient les déplacements affichés sur l'écran de contrôle du système US. Ces données sont donc absentes pour un certain nombre de patients et de séances en raison d'oublis, de mauvaises recopies des décalages, de panne du système de monitoring ou de l'écran de contrôle. L'analyse des mouvements pendant l'acquisition CBCT a été faite sur 12 patients de la cohorte TP-A et 12 patients de la cohorte TP-B, sur un total respectivement de 357 et 336 sessions.

Les décalages notés à la fin de l'acquisition CBCT ont été soustraits aux recalages des images CBCT réalisés par les manipulateurs. L'analyse explicitée dans la section 3.2.1.3 a été appliquée aux données corrigées. Afin de pouvoir mettre en évidence l'incidence des mouvements ayant eu lieu entre les deux acquisitions, l'analyse a également été reproduite sur le même jeu de données sans prendre en compte les mouvements survenus pendant le CBCT.

Les résultats pour chaque patient de la moyenne des différences entre décalages CBCT et US-TP sont donnés dans le tableau 3.5. Sur la cohorte TP-A, la moyenne diminue pour 7 patients dans la direction AP, et augmente pour 3 patients. La diminution la plus importante est observée pour le patient A7 avec 2 mm de différence entre la moyenne avec prise en compte des mouvements entre les deux acquisitions et la moyenne sans prise en compte. Dans la direction SI, les différences sont moins importantes, la moyenne augmentant pour 6 patients sur les 12, mais avec des différences faibles entre les deux valeurs. Enfin, il y a peu de différence entre les moyennes dans la direction LR. Les différences entre les valeurs avec et sans prise en compte des mouvements intrafractions sont peu marquées pour la cohorte TP-B. Seuls deux patients (TP-B13 et TP-B14) ont des différences entre les moyennes supérieures à 1 mm. Nous noterons également que la différence systématique maximale observée sur le patient TP-B13 dans la direction SI (6,5 mm) n'est que peu corrigée avec la prise en compte des mouvements.

Cette observation est confirmée par les résultats calculés sur l'ensemble des cohortes et présentés dans le tableau 3.6. Les biais entre les mesures CBCT et US-TP existent encore après la prise en compte des mouvements intrafractions. Toutefois, la différence systématique est diminuée de 0.9 mm et 0.5 mm dans la direction AP respectivement pour les cohortes TP-A et TP-B. De plus, le pourcentage de décalages concordants à  $\pm 5$  mm augmente grâce à la correction des mouvements entre les deux imageries notamment dans la direction AP pour la cohorte TP-A où ce pourcentage passe de 75,4 % à 82,6 %.

Dans la partie précédente, nous avons noté des différences systématiques supérieures à 1 mm dans les directions AP pour les deux cohortes et dans la direction SI pour la cohorte TP-B. Les déplacements du patient entre les deux imageries expliquent en partie ces différences, mais ne permettent pas de les corriger entièrement.

Cohorte	TP-A avec monitoring			TP-A sans monitoring		
	AP	SI	LR	AP	SI	LR
A1	$-1.3 \pm 2.3$	$3.7 \pm 1.8$	$1.4 \pm 2.2$	$0.3 \pm 2.0$	$2.4 \pm 1.7$	$0.5 \pm 1.9$
A3	$2.5 \pm 2.6$	$0.9 \pm 2.4$	$-1.8 \pm 1.6$	$4.4 \pm 2.6$	$-0.9 \pm 2.1$	$-2.6 \pm 1.6$
A4	$4.1 \pm 2.5$	$-1.2 \pm 2.7$	$-2.8 \pm 2.2$	$3.6 \pm 2.6$	$-1.1 \pm 2.7$	$-2.6 \pm 2.3$
A5	$1.0 \pm 3.3$	$-1.2 \pm 1.9$	$0.7 \pm 2.0$	$2.2 \pm 3.4$	$-2.2 \pm 1.9$	$0.2 \pm 2.0$
A6	$-1.7 \pm 3.1$	$0.2 \pm 2.7$	$2.0 \pm 1.6$	$-1.7 \pm 3.0$	$0.2 \pm 2.5$	$1.0 \pm 1.4$
A7	$2.4 \pm 2.8$	$2.1 \pm 1.8$	$2.3 \pm 2.4$	$4.4 \pm 2.6$	$0.5 \pm 1.6$	$2.4 \pm 2.3$
A8	$2.4 \pm 2.3$	$2.4 \pm 2.0$	$-0.5 \pm 1.7$	$2.2 \pm 1.6$	$0.6 \pm 2.2$	$-0.7 \pm 1.9$
A9	$2.3 \pm 3.1$	$-1.0 \pm 2.3$	$1.8 \pm 2.2$	$3.3 \pm 2.4$	$-2.5 \pm 2.4$	$1.6 \pm 2.0$
A10	$4.4 \pm 2.6$	$0.3 \pm 1.7$	$-3.5 \pm 2.1$	$4.4 \pm 1.9$	$0.3 \pm 1.7$	$-3.6 \pm 1.8$
A11	$1.6 \pm 1.3$	$1.6 \pm 2.2$	$-0.9 \pm 1.6$	$2.4 \pm 1.3$	$0.7 \pm 2.0$	$-0.7 \pm 1.5$
A12	$4.5 \pm 2.7$	$1.4 \pm 2.4$	$-0.4 \pm 1.1$	$6.0 \pm 1.6$	$0.6 \pm 2.5$	$-0.3 \pm 1.1$
A13	$1.8 \pm 1.7$	$-1.1 \pm 2.2$	$1.5 \pm 1.2$	$2.8 \pm 1.6$	$-1.5 \pm 2.2$	$0.9 \pm 1.4$

Cohorte	TP-B avec monitoring			TP-B sans monitoring		
	AP	SI	LR	AP	SI	LR
B1	$0.8 \pm 1.3$	$-2.4 \pm 2.1$	$-2.4 \pm 1.0$	$1.0 \pm 1.2$	$-2.6 \pm 1.9$	$-2.1 \pm 1.0$
B3	$0.5 \pm 1.9$	$-3.1 \pm 2.5$	$-2.5 \pm 1.4$	$0.6 \pm 1.9$	$-3.2 \pm 2.4$	$-2.0 \pm 1.1$
B4	$0.7 \pm 1.3$	$-2.1 \pm 2.9$	$-2.6 \pm 1.1$	$0.5 \pm 1.3$	$-2.5 \pm 3.1$	$-2.0 \pm 1.2$
B6	$1.5 \pm 1.6$	$2.8 \pm 1.9$	$-2.8 \pm 1.7$	$2.4 \pm 1.0$	$2.6 \pm 1.8$	$-2.4 \pm 1.4$
B7	$1.5 \pm 1.8$	$-1.3 \pm 2.0$	$-0.5 \pm 1.4$	$1.9 \pm 1.7$	$-1.2 \pm 1.9$	$-0.4 \pm 1.4$
B8	$-1.0 \pm 2.6$	$-2.8 \pm 1.6$	$1.1 \pm 1.6$	$-1.0 \pm 2.5$	$-2.9 \pm 1.6$	$1.2 \pm 1.4$
B9	$2.4 \pm 1.4$	$-1.2 \pm 2.2$	$-0.2 \pm 1.5$	$2.5 \pm 1.5$	$-1.0 \pm 2.2$	$-0.6 \pm 1.5$
B10	$0.7 \pm 2.0$	$0.0 \pm 3.2$	$1.8 \pm 2.6$	$0.8 \pm 1.7$	$-0.2 \pm 3.2$	$1.7 \pm 2.6$
B11	$3.5 \pm 1.6$	$-1.2 \pm 2.4$	$-0.9 \pm 2.0$	$4.1 \pm 1.6$	$-1.3 \pm 2.5$	$-1.3 \pm 1.7$
B12	$-1.6 \pm 4.1$	$-1.7 \pm 2.1$	$1.8 \pm 1.1$	$-0.9 \pm 4.2$	$-2.2 \pm 2.2$	$2.3 \pm 1.3$
B13	$2.4 \pm 1.9$	$-5.7 \pm 2.8$	$1.4 \pm 1.1$	$3.6 \pm 1.7$	$-6.5 \pm 2.8$	$2.1 \pm 1.1$
B14	$2.2 \pm 2.6$	$-2.5 \pm 4.2$	$0.4 \pm 1.3$	$4.0 \pm 1.9$	$-2.9 \pm 4.1$	$0.1 \pm 1.5$

Tableau 3.5 – Moyennes des différences entre recalages CBCT et US-TP pour les cohortes TP-A et TP-B dans les directions AP, SI et LR pour chaque patient. Les moyennes en bleu et en rouge sont respectivement les valeurs pour lesquelles la moyenne avec mouvements intrafraction a diminué d’au moins 1 mm ou augmenté d’au moins 1 mm par rapport à la moyenne sans mouvements intrafraction.

Cohorte	TP-A avec monitoring			TP-A sans monitoring		
	AP	SI	LR	AP	SI	LR
Moyenne (mm)	$1.9 \pm 3.2$	$0.7 \pm 2.6$	$0.2 \pm 2.6$	$2.8 \pm 3.0$	$-0,3 \pm 2,5$	$-0,1 \pm 2,5$
Décalages concordants (%)	82.6	93.6	94.7	75.4	95.0	96.1
LC(mm)	$[-4, 3; 8, 1]$	$[-4.4; 5.8]$	$[-4, 9; 5.3]$	$[-3.2; 8.8]$	$[-5, 1; 4, 6]$	$[-5.0; 4, 7]$
Cohorte	TP-B avec monitoring			TP-B sans monitoring		
	AP	SI	LR	AP	SI	LR
Moyenne (mm)	$1.2 \pm 2,6$	$-1.7 \pm 3,2$	$0,3 \pm 2.3$	$1.7 \pm 2,7$	$-1.9 \pm 3,3$	$-0,1 \pm 2.2$
Décalages concordants (%)	91.4	85.4	97.6	88.4	83.0	97.6
LC(mm)	$[-3.9; 6.3]$	$[-7.9; 4.5]$	$[-4.7; 4.2]$	$[-3.5; 6.9]$	$[-8.3; 4.5]$	$[-4.5; 4.3]$

Tableau 3.6 – Analyse statistique des différences entre les paires de recalage CBCT et TP-US pour les cohortes TP-A et TP-B avec et sans prise en compte des mouvements intrafractions. Pour chaque cohorte et direction, la moyenne et l'écart-type des distributions des différences sont calculés. Le pourcentage de décalages concordants est donné pour un intervalle de  $\pm 5$  mm. Les limites de concordance (LC) sont calculées selon la méthode de Bland-Altman.

### 3.4 Méthodologie hybride de repositionnement

En analysant les différences entre les mesures CBCT/US-TA et CBCT/US-TP, nous avons mis en évidence des différences systématiques entre les deux systèmes qui ne sont pas égales pour tous les patients. La calibration des appareils ne semble donc pas être mise en cause puisque dans ce cas, les différences auraient été égales pour tous les patients. Dans l'objectif de remplacer l'imagerie CBCT par la modalité US, nous avons rétrospectivement développé une méthodologie patient dépendante afin de corriger ces écarts observés. Cette méthodologie est basée sur le calcul d'une estimation de la différence systématique sur les N premières séances du traitement dans chaque direction, appelée  $\Delta_{estimate}$ . A la séance N+1, le recalage US est corrigé de la valeur estimée  $\Delta_{estimate}$ . Ce procédé est explicité dans le tableau 3.7. De façon prospective, cette méthode revient à décaler l'image US de référence de la valeur  $\Delta_{estimate}$  après les N premières séances de traitement.

	Sans méthodologie hybride	Avec méthodologie hybride
Session	$\delta_{cbct-us,p,s}$	$\delta_{hybride,cbct-us,p,s}$
Session 1	$T_{cbct,p,1} - T_{us,p,1}$	/
...	...	...
Session N	$T_{cbct,p,N} - T_{us,p,N}$	/
Session N+1	$T_{cbct,p,N+1} - T_{us,p,N+1}$	$T_{cbct,p,N+1} - (T_{us,p,N+1} - \Delta_{estimate})$
...	...	...

Tableau 3.7 – Construction de la base de donnée sans et avec la méthodologie hybride. La valeur  $\Delta_{estimate}$  correspond à la moyenne des différences entre les décalages CBCT et US calculée sur les N premières séances :  $\Delta_{estimate} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (T_{cbct,p,i} - T_{us,p,i})$

Le nombre de séances utilisées pour calculer la valeur  $\Delta_{estimate}$  n'a pas été optimisé pour les cohortes TA-A et TA-B. Dans le cadre de l'utilisation de la sonde TA, le protocole d'imagerie du CLB n'a pas été modifié et suit le protocole eNAL explicité dans la section 1.2.2.5 [68]. Le nombre de paires d'images CBCT et US par patient est donc réduit. Nous avons choisi de reproduire le protocole en place, et avons utilisé les trois premières séances pour calculer la valeur  $\Delta_{estimate}$ . Cette valeur a été appliquée aux séances suivantes. En revanche, le protocole mis en place pour l'utilisation de la sonde US-TP prévoit l'acquisition quotidienne d'images CBCT et US-TP. Pour les patients inclus dans ce protocole, le nombre de séances utilisé pour calculer la valeur  $\Delta_{estimate}$  a pu être optimisé. Dans les sections suivantes, nous allons présenter les résultats de l'optimisation de l'estimation de la différence systématique pour la modalité US-TP puis nous présenterons les résultats obtenus avec cette méthode "hybride" de repositionnement des patients.

### 3.4.1 Optimisation du nombre de séances pour l'estimation de la différence entre les mesures CBCT et US-TP

La valeur  $\Delta_{estimate}$  a été calculée sur les  $n$  premières séances,  $n$  variant de 1 à 15 et appliquée aux séances restantes. Pour chaque valeur de  $n$ , les résultats ont été analysés sur les séances restantes, donc sans prendre en compte les  $n$  premières séances. Les objectifs étaient les suivants :

- la moyenne des différences sur les séances restantes doit être proche de 0, les limites de Bland-Altman doivent être comprises entre  $\pm 5$  mm, et le pourcentage de recalages concordants à  $\pm 5$  mm doit être supérieur à 90 %,
- le nombre de séances utilisé pour le calcul de la valeur  $\Delta_{estimate}$  doit être restreint pour qu'il y ait un intérêt à utiliser les deux modalités d'imagerie sur les premières séances, et ne plus faire de CBCT sur les séances suivantes.

Cette optimisation a été calculée sur les données des 6 premiers patients de chaque cohorte. L'évolution de ces résultats selon le nombre de sessions utilisées pour calculer la valeur  $\Delta_{estimate}$  est présentée dans la figure 3.12. Quels que soient la direction et le résultat considérés, nous observons une variation des résultats importantes sur les cinq premières séances, puis une stabilisation des résultats en augmentant le nombre de séances. En considérant les cinq premières séances pour calculer la valeur  $\Delta_{estimate}$ , tous les résultats obtenus sur les séances restantes respectent les objectifs préalablement fixés et ne sont pas dégradés par rapport aux résultats obtenus sans correction. D'un point de vue pratique, il semble raisonnable de réaliser les deux acquisitions CBCT et US-TP pendant la première semaine de traitement pour un patient. Les résultats de la méthode "hybride" sont présentés dans la section suivante sur l'ensemble des patients des cohortes TP-A et TP-B avec une valeur  $\Delta_{estimate}$  calculée sur les 5 premières séances.

### 3.4.2 Résultats de la méthode "hybride" pour la modalité US-TA

Les analyses décrites dans la section 3.2.1.3 ont été répétées sur les données corrigées avec la différence moyenne estimée sur les 3 premières séances pour les cohortes TA-A et TA-B. La figure 3.13 met en évidence l'impact de la correction pour chaque patient. Ainsi, les importantes différences systématiques que l'on pouvait observer dans la direction axiale sur les patients TA-A11, TA-A15, TA-A16, TA-A25 et TA-B6 (Figure 3.8) sont corrigées grâce à cette méthode. De même dans la direction sagittale, les différences systématiques diminuent et sont en-dessous de 5 mm pour les patients TA-A11, TA-A22, TA-B1 et TA-B9. Après correction, la différence systématique reste supérieure à 5 mm pour seulement un patient dans la direction axiale, à savoir le patient TA-A13. Cette diminution de la différence systématique est confirmée par les résultats présentés dans le tableau 3.8 sur l'ensemble des cohortes. La valeur  $\sigma_{patient}$  est plus faible avec la méthode hybride, quelles que soient la cohorte et la direction. Cette baisse est particulièrement important dans la direction AP de la cohorte TA-B pour laquelle la valeur  $\sigma_{patient}$  était égale à 3,1 mm avant correction et est égale à 1,5 mm avec la méthode "hybride". Ce procédé permet donc de bien prendre en compte le comportement de chaque patient et de diminuer les écarts observés précédemment. Les valeurs moyennes des différences entre les deux modalités sont inférieures ou égales à 1

mm en valeur absolue pour toutes les directions et pour les deux cohortes (Tableau 3.8), ce que nous pouvons également constater sur les histogrammes de la figure 3.14. Cependant, la concordance entre les deux modalités reste insuffisante puisque le pourcentage de recalages concordants à  $\pm 5$  mm est inférieur à 90 % dans les directions axiale et longitudinale pour les deux cohortes. De plus, les limites de concordance restent élevées, comprises entre -9,1 mm et 8,9 mm (figure 3.15). Ceci est dû à une variabilité des mesures US-TA très importante qui ne peut être corrigée avec la méthodologie développée ici.

Cohorte	TA-A Avec Correction		
	AP	SI	LR
Moyenne (mm)	$-0.5 \pm 3.9$	$-1.0 \pm 4.2$	$0.3 \pm 3.0$
Valeur p	0.02 ([-1.0; -0.1])	0.45 ([-0.6; 0.3])	0.13 ([-0.1; 0.6])
Décalages concordants (%)	81.7	84.5	90.5
LC(mm)	[-8.1; 7.1]	[-7.7; 7.3]	[-5.6; 6.2]
$\sigma_{patient}(mm)$	1.9	2.0	1.5
Cohorte	TA-B Avec Correction		
	AP	SI	LR
Moyenne (mm)	$-0.7 \pm 4.3$	$1.0 \pm 4.6$	$0.2 \pm 2.7$
Valeur p	0.11 ([-1.5; 0.2])	0.10 ([-1.5; 0.2])	0.07 ([-0.3; 0.7])
Décalages concordants (%)	80.2	86.8	96.2
LC(mm)	[-9.1; 7.7]	[-7.6; 8.9]	[-5.0; 5.4]
$\sigma_{patient}(mm)$	1.5	1.4	1.1

Tableau 3.8 – Analyse statistique des différences entre les paires de recalage CBCT et TA-US pour les cohortes TA-A et TA-B sur la base des recalages US corrigés. Pour chaque cohorte et direction, la moyenne et l'écart-type des distributions des différences sont calculés ainsi que la valeur p associée et son intervalle de confiance. Le pourcentage de décalages concordants est donné pour un intervalle de  $\pm 5$  mm. Les limites de concordance (LC) sont calculées selon la méthode de Bland-Altman. La valeur  $\sigma_{patient}$  correspond à l'écart-type des moyennes des différences calculées pour chaque patient.

### 3.4.3 Résultats de la méthode "hybride" pour la modalité US-TP

Les données présentées dans cette partie ont été calculées en estimant la valeur  $\Delta_{estime}$  sur les 5 premières séances de traitement. Nous observons sur la figure 3.17 que les différences systématiques initialement présentes dans la direction axiale pour les deux cohortes sont diminuées pour tous les patients, sauf pour le patient TP-B12. Dans ce cas-là, ainsi que pour les patients TP-B10 et TP-B14 dans la direction sagittale, la méthode "hybride" ne permet pas d'améliorer la concordance entre les deux modalités. Cependant, les résultats calculés sur l'ensemble des patients de chaque cohorte et présentés dans les figures 3.16 et

3.18 ainsi que dans le tableau 3.9 montrent que non seulement les différences systématiques sont diminuées entre les deux modalités mais également que la concordance entre les deux modalités est nettement améliorée grâce à cette méthodologie. En effet, quelles que soient les cohortes ou les directions considérées, les pourcentages de recalages concordants à  $\pm 5$  mm sont supérieurs à 89,9 % et atteignent même 99,0 % pour la cohorte TP-B en latérale. Les limites de concordance restent supérieures à  $\pm 5$  mm pour la cohorte TP-B dans la direction longitudinale. Dans les autres cas, ces limites sont très proches ou inférieures à ce seuil ( $LC_{basse} = -5.4$  pour la cohorte TP-A sur la direction longitudinale).

Cohorte	TP-A Avec Correction		
	AP	SI	LR
Moyenne (mm)	$0,2 \pm 2,5$	$-0,5 \pm 2,5$	$0,0 \pm 2,2$
Valeur p	0,64 ([-0,5; 0,8])	0,26 ([-1,4; 0,4])	0,97 ([-0,8; 0,8])
Décalages concordants (%)	95,9	95,0	98,3
LC(mm)	[-4,7; 5,1]	[-5,4; 4,5]	[-4,3; 4,2]
$\sigma_{patient}(mm)$	1,2	1,5	1,4
Cohorte	TP-B Avec Correction		
	AP	SI	LR
Moyenne (mm)	$0,2 \pm 2,4$	$-0,2 \pm 3,0$	$0,2 \pm 1,8$
Valeur p	0,55 ([-0,6; 1,0])	0,78 ([-1,3; 1,0])	0,54 ([-0,5; 0,8])
Décalages concordants (%)	95,6	89,9	99,0
LC(mm)	[-4,4; 4,9]	[-6,1; 5,8]	[-3,3; 3,7]
$\sigma_{patient}(mm)$	1,4	2,0	1,1

Tableau 3.9 – Analyse statistique des différences entre les paires de recalage CBCT et TP-US pour les cohortes TP-A et TP-B sur la base des recalages US corrigés. Pour chaque cohorte et direction, la moyenne et l'écart-type des distributions des différences sont calculés ainsi que la valeur p associée et son intervalle de confiance. Le pourcentage de décalages concordants est donné pour un intervalle de  $\pm 5$  mm. Les limites de concordance (LC) sont calculées selon la méthode de Bland-Altman. La valeur  $\sigma_{patient}$  correspond à l'écart-type des moyennes des différences calculées pour chaque patient.

### 3.4.4 Conclusion

La méthodologie hybride développée dans le cadre de ce travail permet d'atteindre une concordance des décalages à  $\pm 5$  mm supérieure à 80 % pour toutes les directions pour les cohortes TA-A et TA-B, et supérieure ou égale à 90 % dans également toutes les directions pour les cohortes TP-A et TP-B. Ces résultats confirment que la dispersion des valeurs est plus importante avec la modalité US-TA puisque les différences systématiques sont minimisées pour les deux modalités mais la concordance reste insuffisante pour la modalité

US-TA. Cette méthodologie permet de corriger une partie des différences systématiques mais n'affecte pas les différences aléatoires entre les deux modalités. Le choix d'utiliser les cinq premières séances avait été défini sur des sous-cohorte de 6 patients des groupes TP-A et TP-B. En incluant les patients suivants, nous confirmons le nombre de sessions utiles pour cette stratégie dans la mesure où les résultats sur l'ensemble des cohortes respectent les critères définis pour l'optimisation du nombre de sessions (section 3.4.1), ou s'en éloignent peu dans le cas de la cohorte TP-B dans la direction SI.

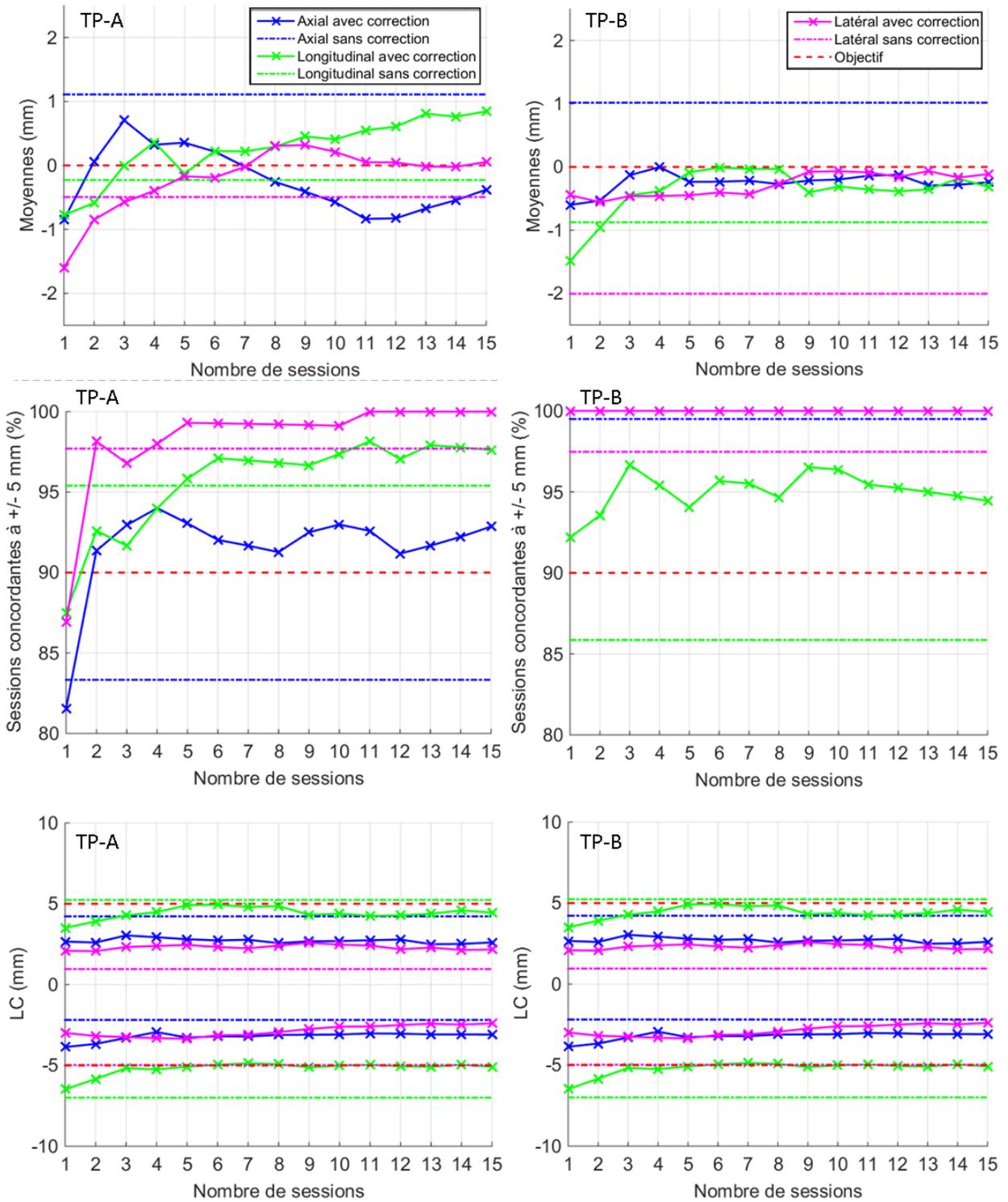


FIGURE 3.12 – Evolution des résultats des moyennes, du pourcentage de concordance et des limites de concordances selon le nombre de sessions utilisées pour calculer la valeur estimée des différences moyennes entre les modalités CBCT et US-TP. Ces résultats ont été calculés sur les 6 premiers patients de chaque cohorte.

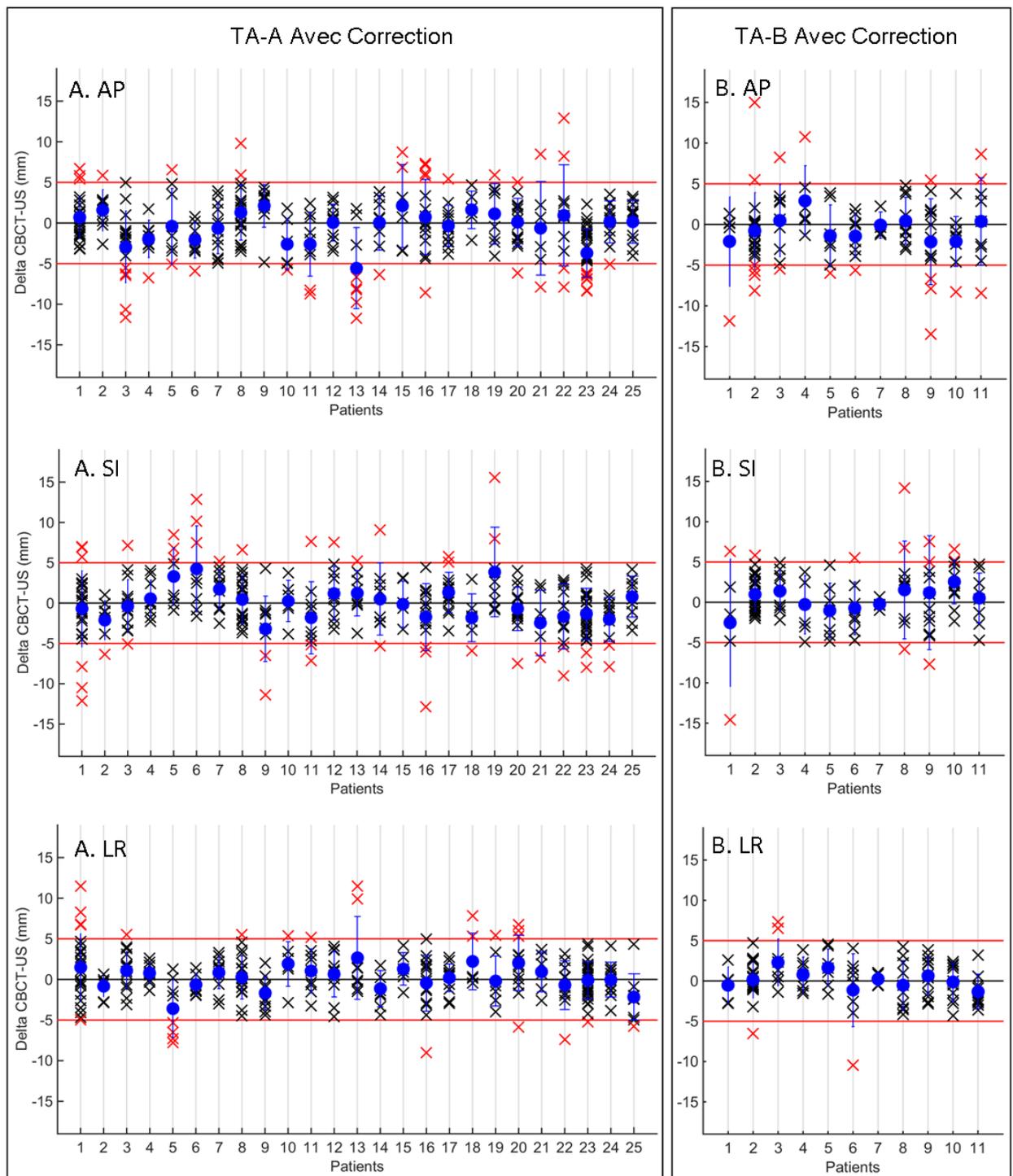


FIGURE 3.13 – Différences entre les décalages CBCT et US-TA pour les cohortes TA-A et TA-B dans les directions axiale, longitudinale et latérale sur la base des recalages US corrigés. Les lignes rouges représentent l'intervalle  $\pm 5$  mm. Les croix noires et rouges représentent les différences dont les valeurs se trouvent dans cet intervalle ou en-dehors de cet intervalle, respectivement. La moyenne des différences entre les décalages CBCT et US-TA est représentée pour chaque patient par le point bleu, avec l'écart-type associé.

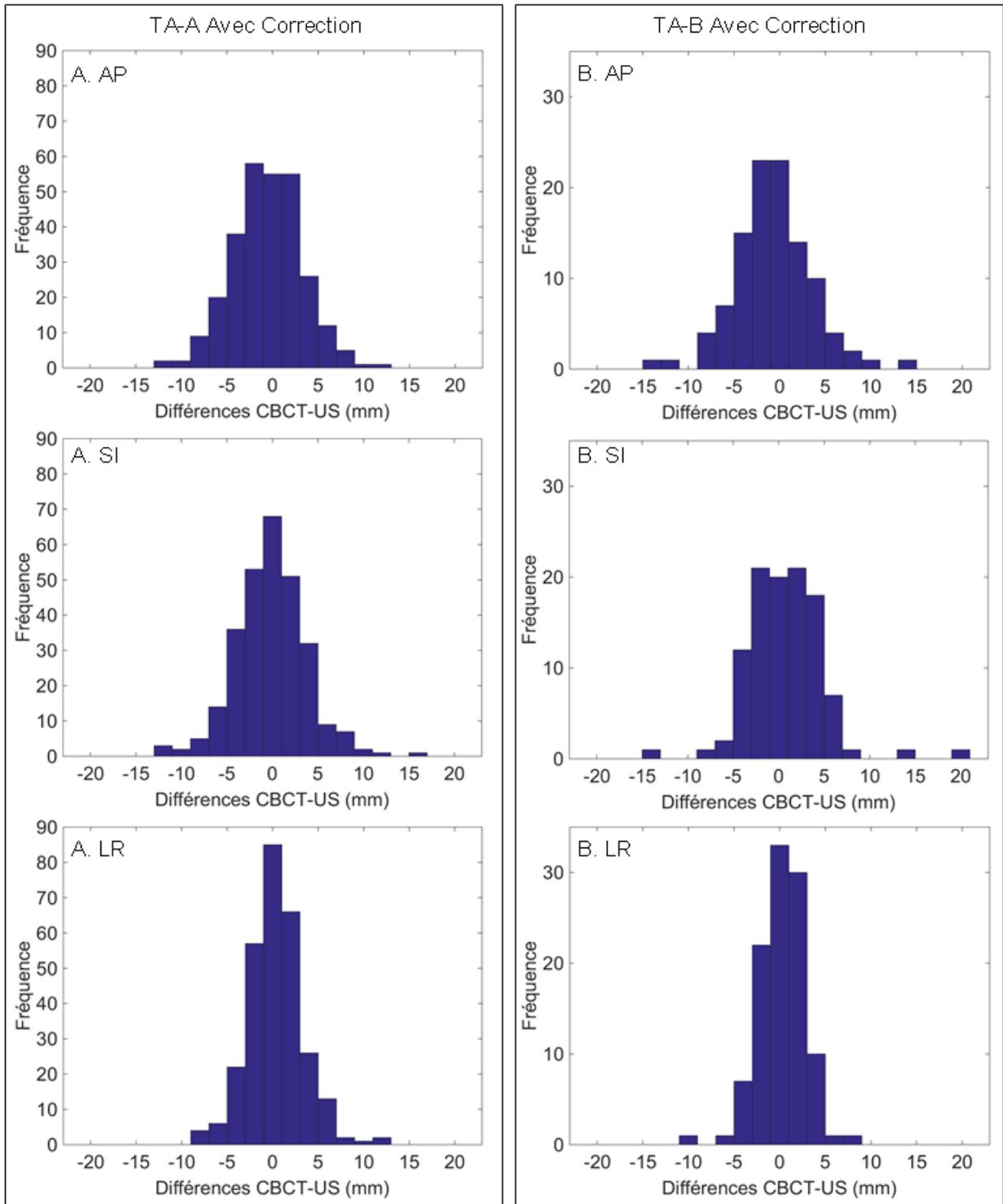


FIGURE 3.14 – Histogrammes des distributions des valeurs  $\delta_{cbct-us,p,s}$  pour les directions axiale, longitudinale et latérale, et pour les cohortes TA-A et TA-B sur la base des recalages US corrigés.

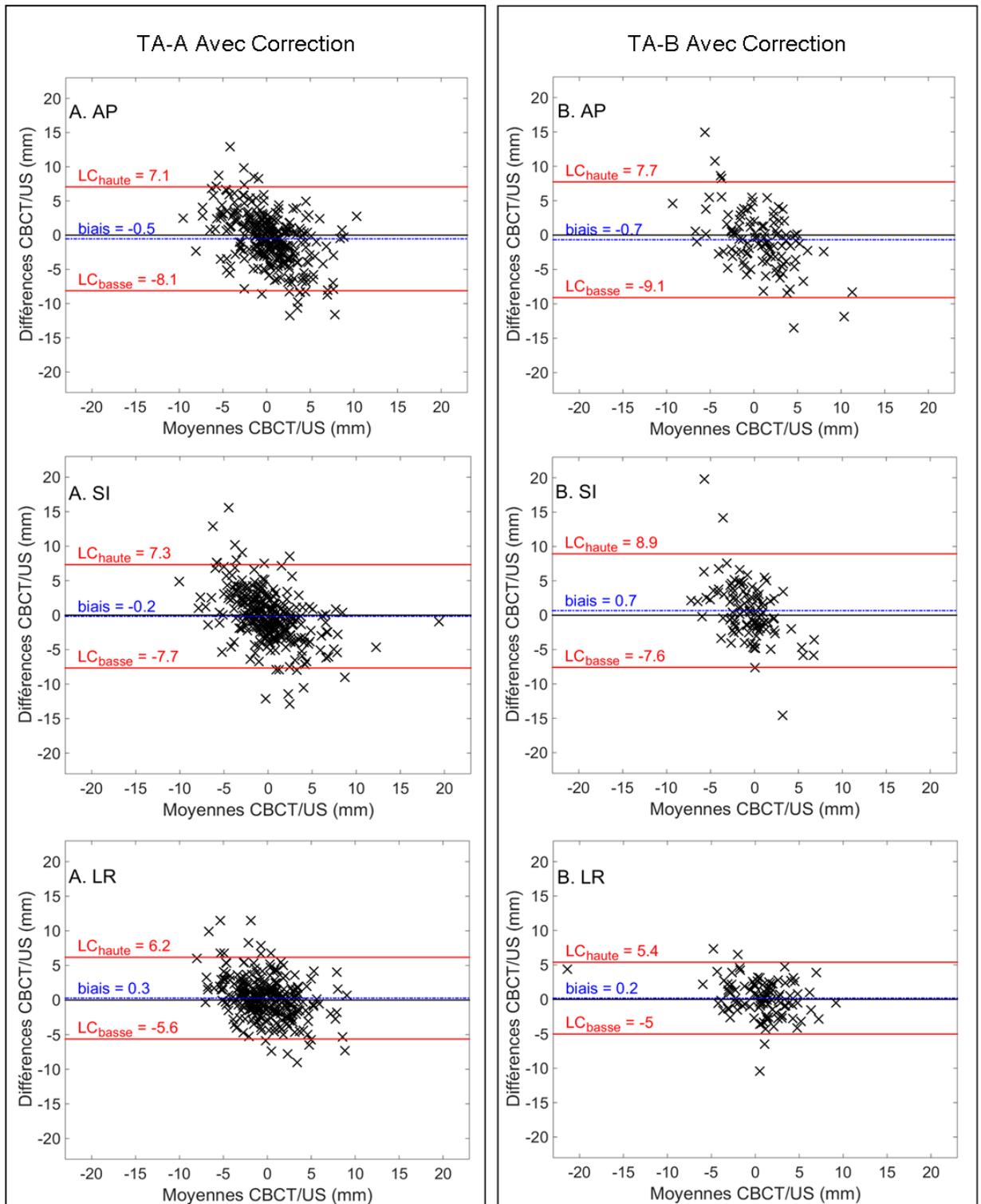


FIGURE 3.15 – Graphiques de Bland-Altman pour les directions axiale, longitudinale et latérale, et pour les cohortes TA-A et TA-B sur la base des recalages US corrigés. Les droites rouges représentent les limites de concordance hautes et basses et la droite bleu représente la valeur du biais.

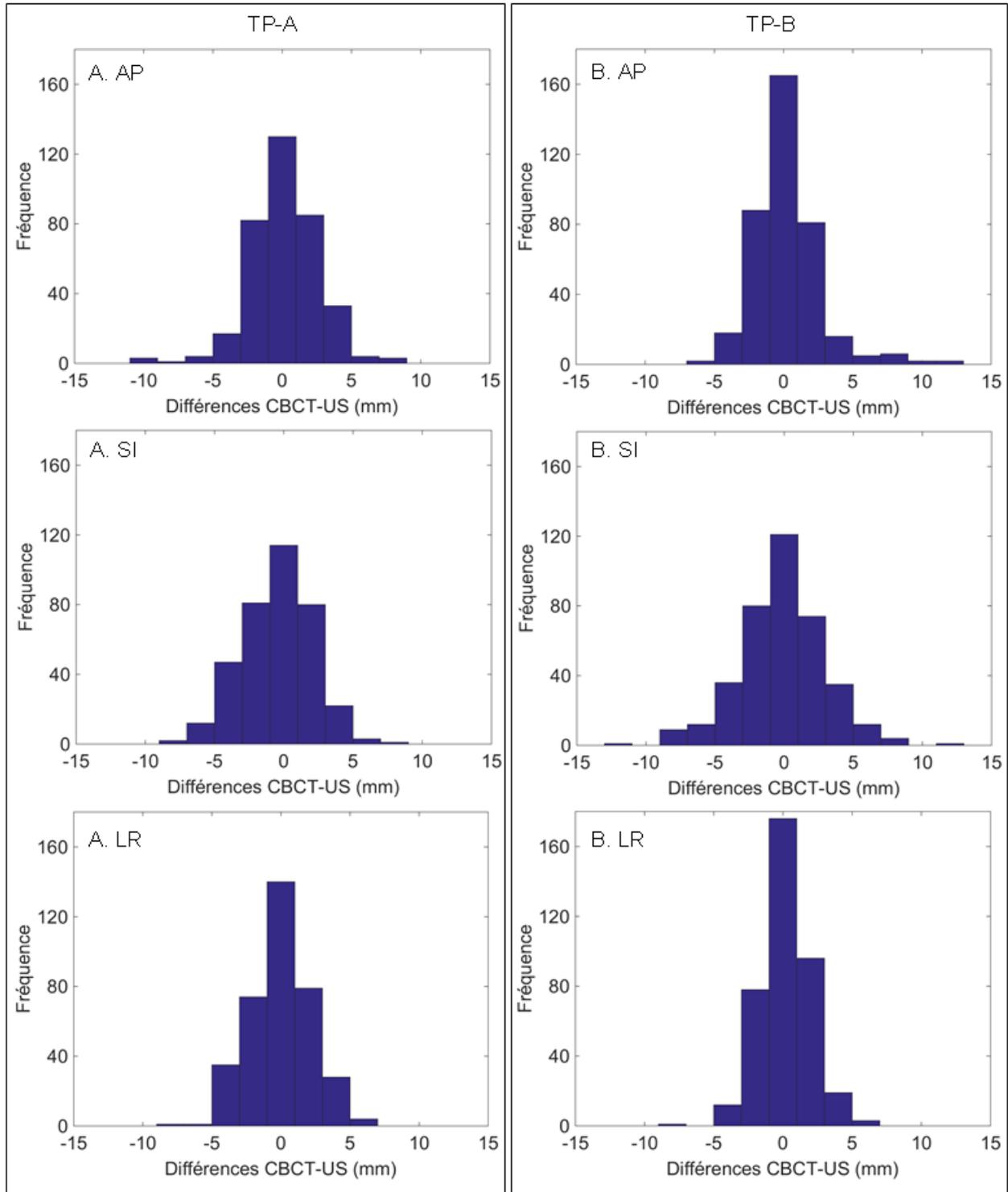


FIGURE 3.16 – Histogrammes des distributions des valeurs  $\delta_{cbct-us,p,s}$  pour les directions axiale, longitudinale et latérale, et pour les cohortes TP-A et TP-B sur la base des recalages US corrigés.

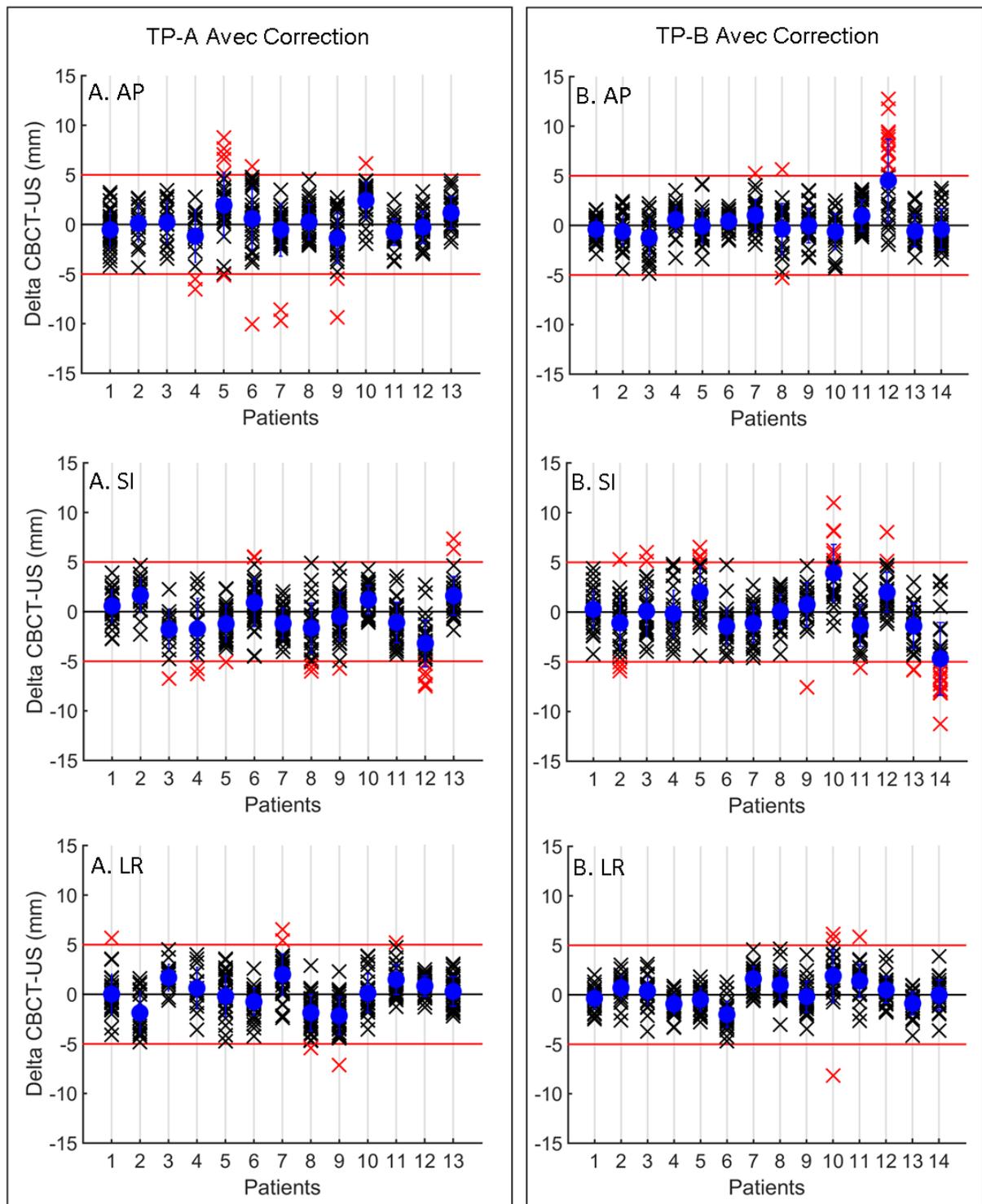


FIGURE 3.17 – Différences entre les décalages CBCT et TP-US pour les cohortes TP-A et TP-B dans les directions axiale, longitudinale et latérale sur la base des recalages US corrigés. Les lignes rouges représentent l'intervalle  $\pm 5$  mm. Les croix noires et rouges représentent les différences dont les valeurs se trouvent dans cet intervalle ou en-dehors de cet intervalle, respectivement. La moyenne des différences entre les décalages CBCT et TA-US est représentée pour chaque patient par le point bleu, avec l'écart-type associé.

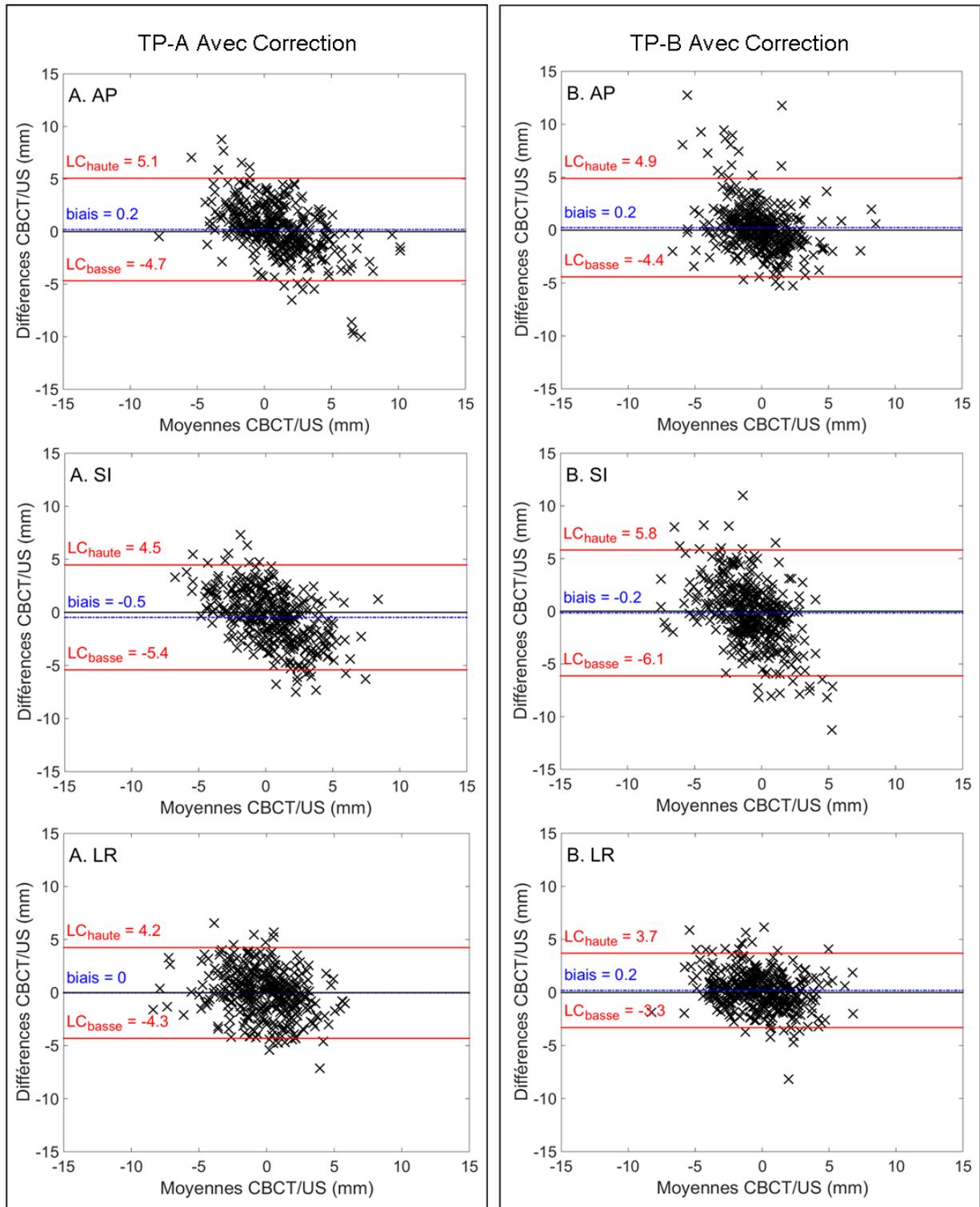


FIGURE 3.18 – Graphiques de Bland-Altman pour les directions axiale, longitudinale et latérale, et pour les cohortes TP-A et TP-B sur la base des recalages US corrigés. Les droites rouges représentent les limites de concordance hautes et basses et la droite bleu représente la valeur du biais.

## 3.5 Marges de traitements

Afin de mettre en évidence les différences entre les modalités CBCT et US, les marges de traitement calculées à partir des différentes mesures sont présentées dans cette section. En aucun cas ces marges représentent la valeur finale à utiliser dans le cadre d'un traitement. En effet, seules les incertitudes de repositionnement entre la séance de simulation et la séance de traitement sont prises en compte dans cette partie. A cela, il faudrait ajouter les incertitudes de délinéation des volumes cible, les incertitudes géométriques de l'appareil de traitement mais également les incertitudes liées aux mouvements intrafractions. L'objectif de cette section est de donner un ordre de grandeur d'une valeur minimale de marge, sachant qu'elle est implicitement sous-estimée puisque nous avons négligé toutes les incertitudes précédemment citées.

### 3.5.1 Méthodologie

Les marges de traitement ont été calculées suivant la méthodologie développée par van Herk et al. et explicitée dans le chapitre 1.2.2.4 selon la formule 1.8 de façon à délivrer une dose minimale de 95% de la dose prescrite pour 90% des patients. Plusieurs configurations de positionnement du patient en début de séance ont été prises en compte pour calculer les marges :

- repositionnement basé sur l'alignement des marques à la peau du patient avec les lasers et mesure des erreurs résiduelles avec la modalité CBCT,
  - repositionnement basé sur l'alignement des marques à la peau du patient avec les lasers et mesure des erreurs résiduelles avec la modalité US,
  - repositionnement basé sur l'alignement des marques à la peau du patient avec les lasers et mesure des erreurs résiduelles avec la modalité US et méthode hybride (section 3.4),
  - repositionnement effectué grâce au recalage US en prenant comme erreurs résiduelles la différence entre US et CBCT.
  - repositionnement effectué grâce au recalage US corrigé avec la méthode hybride (section 3.4) en prenant comme erreurs résiduelles la différence entre US corrigé et CBCT.
- Ces calculs ont été réalisés pour chaque cohorte présentée dans la section 3.2.1.

### 3.5.2 Résultats

Les résultats des calculs de marges figurent dans le tableau 3.10 pour les cohortes TA-A et TA-B et dans le tableau 3.11 pour les cohortes TP-A et TP-B. Pour la modalité US-TA, la valeur maximale de marge a été calculée pour la localisation prostatectomie avec une valeur égale à 11,2 mm dans la direction AP. Avec un repositionnement basé sur l'alignement des lasers avec les marques à la peau, le CBCT donne pour les deux localisations les marges les plus faibles, la méthode hybride ne permettant pas de suffisamment corriger les décalages US-TA. L'alignement basé sur le recalage US-TA avec la méthode hybride (appelé US avec correction dans le tableau 3.10) permet d'obtenir une diminution de la marge de plus de 4 mm dans les directions AP et SI par rapport à l'alignement avec les recalages US non corrigés pour la cohorte TA-A. Ainsi, dans toutes les directions, les marges sont inférieures à 5 mm

grâce à la méthodologie hybride pour cette localisation. Pour la localisation prostatectomie, la méthode hybride permet également de diminuer les marges, d'une valeur maximale de 3,9 mm dans la direction AP.

Avec un alignement du patient uniquement basé sur les marques à la peau, le CBCT donne également des marges plus faibles que la modalité US-TP, que les valeurs US-TP soient calculées avec la méthode hybride ou non. En revanche, nous pouvons constater que la méthode hybride permet de diminuer les marges dans le cas d'un repositionnement basé sur le recalage US-TP, quelles que soient la direction et cohorte considérées. Seule la marge dans la direction SI pour la cohorte TP-B reste largement supérieure à 5 mm avec l'utilisation de la méthode hybride.

Cohorte		TA-A			
Technique d'alignement du patient	Modalité d'imagerie		AP	SI	LR
		$\Sigma$	2.9	2.8	2.2
Marques à la peau/Lasers	US	$\sigma$	4.2	4.3	3.3
		<b>Marge</b>	<b>10.2</b>	<b>10.1</b>	<b>7.8</b>
-----					
		$\Sigma$	2.3	2.3	1.9
Marques à la peau/Lasers	US avec correction	$\sigma$	2.9	2.8	2.4
		<b>Marge</b>	<b>7.7</b>	<b>7.7</b>	<b>6.4</b>
-----					
		$\Sigma$	1.1	1.4	1.2
Marques à la peau/Lasers	CBCT	$\sigma$	3.0	2.9	2.6
		<b>Marge</b>	<b>4.9</b>	<b>5.5</b>	<b>4.9</b>
-----					
		$\Sigma$	2.7	2.6	1.9
US	CBCT	$\sigma$	3.7	3.5	2.8
		<b>Marge</b>	<b>9.2</b>	<b>8.9</b>	<b>6.6</b>
-----					
		$\Sigma$	1.2	1.3	1.4
US avec correction	CBCT	$\sigma$	2.4	2.1	1.9
		<b>Marge</b>	<b>4.8</b>	<b>4.8</b>	<b>4.9</b>
=====					
Cohorte		TA-B			
Technique d'alignement du patient	Modalité d'imagerie		AP	SI	LR
		$\Sigma$	3.2	2.1	2.2
Marques à la peau/Lasers	US	$\sigma$	4.7	4.4	3.9
		<b>Marge</b>	<b>11.2</b>	<b>8.2</b>	<b>8.3</b>
-----					
		$\Sigma$	2.7	1.8	2.7
Marques à la peau/Lasers	US avec correction	$\sigma$	4.7	4.3	3.9
		<b>Marge</b>	<b>10.1</b>	<b>6.0</b>	<b>8.9</b>
-----					
		$\Sigma$	1.5	1.0	1.8
Marques à la peau/Lasers	CBCT	$\sigma$	2.8	2.3	3.3
		<b>Marge</b>	<b>5.6</b>	<b>4.0</b>	<b>6.8</b>
-----					
		$\Sigma$	3.1	2.5	1.7
US	CBCT	$\sigma$	4.2	4.4	2.6
		<b>Marge</b>	<b>10.7</b>	<b>9.4</b>	<b>6.1</b>
-----					
		$\Sigma$	1.5	1.4	1.1
US avec correction	CBCT	$\sigma$	4.2	4.4	2.6
		<b>Marge</b>	<b>6.8</b>	<b>6.7</b>	<b>4.6</b>

Tableau 3.10 – Calcul des marges de traitement sur les cohortes TA-A et TA-B selon la technique d'alignement du patient, et la modalité d'imagerie utilisée pour mesurer les erreurs résiduelles après alignement. Les données US avec correction correspondent aux décalages US calculés avec la méthode développée dans la section 3.4. Toutes les valeurs sont données en mm. La ligne 5 se lit ainsi : la marge à appliquer quand un patient prostate est aligné en utilisant les marques à la peau et les lasers est égale à 10.2, 10.1, 7.8 mm dans les directions AP, SI et LR en ayant quantifié les erreurs résiduelles avec la modalité US-TA.

Cohorte		TP-A			
Technique d'alignement du patient	Modalité d'imagerie		AP	SI	LR
Marques à la peau/Lasers	US	$\Sigma$	2.2	2.1	1.3
		$\sigma$	2.8	2.8	2.6
		<b>Marge</b>	<b>7.5</b>	<b>7.3</b>	<b>5.1</b>
-----					
Marques à la peau/Lasers	US avec correction	$\Sigma$	2.2	2.3	1.8
		$\sigma$	2.7	2.7	2.3
		<b>Marge</b>	<b>7.3</b>	<b>7.6</b>	<b>6.2</b>
-----					
Marques à la peau/Lasers	CBCT	$\Sigma$	1.1	1.4	1.2
		$\sigma$	3.0	2.9	2.6
		<b>Marge</b>	<b>4.9</b>	<b>5.5</b>	<b>4.9</b>
-----					
US	CBCT	$\Sigma$	2.2	1.4	1.8
		$\sigma$	2.3	2.2	1.9
		<b>Marge</b>	<b>7.0</b>	<b>4.9</b>	<b>5.7</b>
-----					
US avec correction	CBCT	$\Sigma$	1.2	1.5	1.4
		$\sigma$	2.2	2.1	1.8
		<b>Marge</b>	<b>4.5</b>	<b>5.3</b>	<b>4.7</b>
=====					
Cohorte		TP-B			
Technique d'alignement du patient	Modalité d'imagerie		AP	SI	LR
Marques à la peau/Lasers	US	$\Sigma$	2.0	1.9	2.3
		$\sigma$	2.5	2.9	2.3
		<b>Marge</b>	<b>6.8</b>	<b>6.8</b>	<b>7.4</b>
-----					
Marques à la peau/Lasers	US avec correction	$\Sigma$	1.5	1.8	1.8
		$\sigma$	2.4	2.7	2.1
		<b>Marge</b>	<b>5.4</b>	<b>6.3</b>	<b>6.0</b>
-----					
Marques à la peau/Lasers	CBCT	$\Sigma$	0.9	0.9	1.1
		$\sigma$	2.0	1.8	2.2
		<b>Marge</b>	<b>3.7</b>	<b>3.6</b>	<b>4.3</b>
-----					
US	CBCT	$\Sigma$	1.8	2.2	1.8
		$\sigma$	2.0	2.5	1.4
		<b>Marge</b>	<b>5.9</b>	<b>7.3</b>	<b>5.5</b>
-----					
US avec correction	CBCT	$\Sigma$	1.4	2.0	1.1
		$\sigma$	2.0	2.4	1.5
		<b>Marge</b>	<b>4.9</b>	<b>6.8</b>	<b>3.8</b>

Tableau 3.11 – Calcul des marges de traitement sur les cohortes TP-A et TP-B selon la technique d'alignement du patient, et la modalité d'imagerie utilisée pour mesurer les erreurs résiduelles après alignement. Les données US avec correction correspondent aux décalages US calculés avec la méthode développée dans la section 3.4. Toutes les valeurs sont données en mm.

### 3.6 Conclusion

Nous avons évalué la faisabilité et la précision des modalités US-TA et US-TP pour les localisations prostate et prostatectomie. La qualité d'image est un facteur limitant pour une utilisation quotidienne de la modalité US-TA ainsi que l'importante dispersion des valeurs de décalage. Les résultats calculés avec la modalité US-TP ont une meilleure concordance avec la modalité CBCT même si des différences systématiques sont également présentes avec cette technique. Les mouvements entre les acquisitions réalisées les jours de traitement n'expliquent pas complètement ces biais qui semblent plutôt dus à des déplacements du patient pendant la séance de simulation. C'est pourquoi une méthodologie a été développée pour corriger la position de l'US de référence par rapport à celle du CT. Cette méthodologie permet d'améliorer nettement les résultats notamment pour la sonde TP. Aujourd'hui, le protocole d'étude de la sonde TA est arrêté et cette modalité n'est plus utilisée au centre. Le protocole US-TP continue, avec la mise en place de la méthode hybride de façon prospective.



# 4

## Impact et variabilité de la pression exercée par les sondes lors de l'acquisition des images US

### Sommaire

---

<b>4.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>98</b>
<b>4.2</b>	<b>Impact de la variabilité de la pression de la sonde TA sur la localisation du volume cible.</b>	<b>99</b>
4.2.1	Méthodes et matériels	99
4.2.2	Résultats	102
4.2.3	Discussion	106
<b>4.3</b>	<b>Impact de la pression appliquée avec la sonde TP</b>	<b>107</b>
4.3.1	Méthodes et matériels	107
4.3.2	Résultats	110
4.3.3	Discussion	116
<b>4.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>117</b>

---

L'objectif de ce chapitre est de déterminer l'impact de la pression exercée par la sonde TA ou TP sur la localisation et/ou la déformation des volumes cibles. La reproductibilité de cette pression est également étudiée en mesurant la position de la sonde tout au long des traitements des patients.

## 4.1 Introduction

La pression exercée par la sonde échographique lors de l'acquisition des images peut impacter de manière significative la localisation de la prostate [98, 23, 69, 29]. Il a ainsi été montré que le déplacement du volume cible était d'autant plus important que la pression exercée était forte et pouvait atteindre jusqu'à 10 mm. Les recommandations édictées dans le rapport du groupe 154 de l'AAPM sont donc d'appliquer la pression la plus faible possible permettant d'obtenir une image de qualité suffisante [80]. Cette pression dépend de l'opérateur, du patient, de ses variations anatomiques, et est une notion difficilement quantifiable tout au long d'un traitement. Par ailleurs, les études utilisant un système US intramodalité ont fait l'hypothèse que ce recalage intramodalité devait minimiser l'impact de la pression par rapport aux systèmes intermodalité. En effet, contrairement à ces derniers, l'image de référence sur laquelle est recalée l'image de traitement est également une image US acquise avec une pression. Si la pression appliquée était identique d'un jour à l'autre, l'impact de la pression de la sonde sur la localisation de la prostate serait alors nul. Cependant, ce raisonnement repose sur l'hypothèse que nous serions capable d'appliquer une pression identique entre la session de simulation et les différentes sessions de traitement, mais ceci n'a encore jamais été vérifié.

Concernant la sonde TP, l'impact de la pression exercée par cette sonde sur la localisation du volume cible n'a jamais été étudié. Contrairement à la sonde TA, la sonde TP est fixée sur un support, et sa position peut être indexée par rapport au patient. De plus, le périnée, présent dans la fenêtre d'acquisition de cette sonde, ne permet pas la même compression que l'abdomen. Nous pouvons donc faire l'hypothèse que la pression devrait être plus reproductible avec la sonde TP qu'avec la sonde TA. Cependant, la sonde TA se trouve entre 10 et 20 cm du volume cible alors que la sonde TP est placée proche du volume cible (quelques centimètres). Ainsi, une pression importante risque d'être reportée sur le volume cible car le volume de tissu entre la sonde TP et le volume n'est pas nécessairement suffisant pour absorber toute la pression.

Par conséquent, ce travail avait deux objectifs :

- étudier l'impact de la pression des sondes TA et TP sur la localisation des volumes cibles,
- évaluer la reproductibilité de la pression exercée par les 2 sondes tout au long du traitement.

Bien que les objectifs soient similaires pour les deux sondes, les méthodologies qui ont été développées sont différentes. Les études menées avec chaque sonde sont présentées en deux parties distinctes.

## 4.2 Impact de la variabilité de la pression de la sonde TA sur la localisation du volume cible.

### 4.2.1 Méthodes et matériels

#### 4.2.1.1 Mesure du déplacement de la prostate engendré par la pression exercée par la sonde TA.

17 volontaires sains (cohorte V) et 8 patients (cohorte A) traités avec prostate en place ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques de ces deux cohortes, l'âge moyen et l'indice de masse corporelle (IMC), sont listées dans le tableau 4.1.

Cohorte	Age moyen (ans)	IMC ( $kg \times m^{-2}$ )
V	$30,8 \pm 6,2$	$21,4 \pm 2,4$
A	$68,7 \pm 7,3$	$25,8 \pm 2,6$

Tableau 4.1 – Composition des différentes cohortes

Avant les acquisitions US, les patients et les volontaires devaient avoir une vessie confortablement pleine afin d'obtenir des images US de bonne qualité. Ils devaient rester immobiles tout au long de la séance et étaient installés en position suspinale, avec un coussin Kneefix sous les genoux afin d'assurer une bonne immobilisation. Trois acquisitions successives ont été réalisées sur chaque patient et volontaire par la même manipulatrice. La première acquisition a été réalisée avec la plus faible pression possible, mais permettant une visualisation suffisante de la prostate. Les deux acquisitions suivantes ont été réalisées immédiatement après, en augmentant la pression. Les trois images ont donc été acquises avec des pressions faible, modérée et forte (images 1, 2 et 3, respectivement). La pression forte n'a créé de douleur sur aucun des volontaires ou patients. Le temps entre les acquisitions 1 et 3 était inférieur à 3 minutes. Les patients de la cohorte A ont également eu une acquisition CT juste avant les acquisitions US, dans la même position (Figure 4.1). Cette acquisition CT n'a pu être réalisée sur les volontaires de la cohorte V, puisque nécessitant une irradiation.

Le volume prostatique a été contouré sur l'image 1, puis dupliqué et recalé sur les images 2 et 3 en translation afin de mesurer la position relative de la prostate sur les images 2 et 3 par rapport à l'image 1 (Figure 4.2). Le déplacement de la prostate a été mesuré en calculant la distance entre les centres de masse des volumes recalés sur les images 2 et 3 par rapport au volume tracé sur l'image 1.

#### 4.2.1.2 Mesures de la variabilité de la pression pendant les traitements.

La pression exercée par la sonde a été rétrospectivement mesurée sur les traitements de 18 patients (cohorte A\*) traités avec prostate en place, en utilisant les paires d'images CBCT et US. Les caractéristiques de cette cohorte étaient les suivantes : âge moyen :  $75,1 \pm 6,1$  ans ;

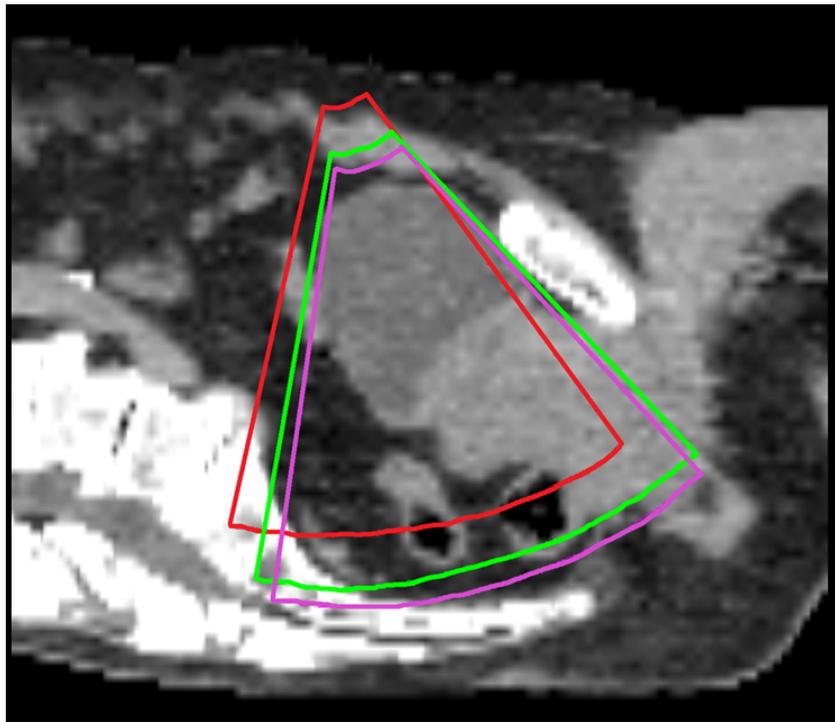


FIGURE 4.1 – Cônes des acquisitions US superposés sur l'acquisition CT d'un patient de la cohorte A. Les cônes correspondant aux images acquises avec la pression faible, modérée et forte sont représentés respectivement en rouge, vert et violet.

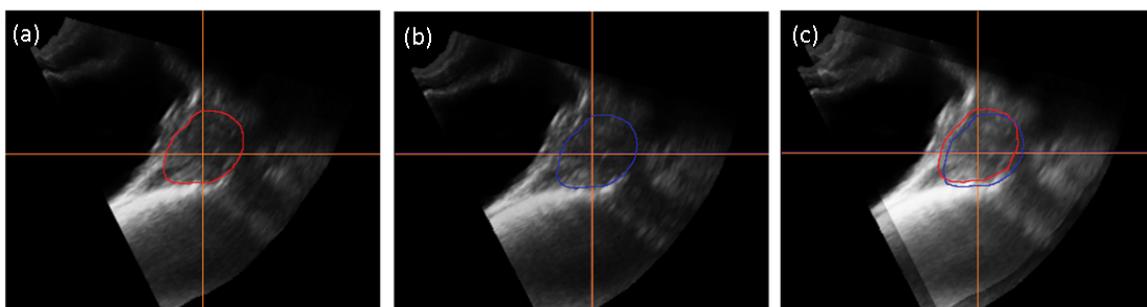


FIGURE 4.2 – (a) : Image 1. Image acquise avec la pression faible, le volume prostatique est contouré en rouge. (b) : Image 3. Image acquise avec la pression forte, le volume bleu correspond au volume rouge qui a été dupliqué puis recalé sur cette image. (c) : Superposition des images 1 et 3 avec le volume contouré sur l'image 1, en rouge, et le volume recalé sur l'image 3, en bleu.

IMC moyen :  $24,6 \pm 3,8 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$ . Les patients devaient avoir une vessie confortablement pleine pour les séances de simulation et de traitement. Les acquisitions étaient réalisées dans le cadre de l'étude décrite dans le chapitre 3.2. L'acquisition US de référence était donc réalisée juste après le CT, dans un délai inférieur à 3 minutes. Les images US de traitement ont été acquises juste avant l'acquisition CBCT dans un délai d'environ 3 minutes afin de minimiser les mouvements du patient entre les deux images. Ainsi, 18 paires d'images

CT/US et 228 paires d'images CBCT/US ont été collectées.

La pression a été quantifiée en mesurant la distance entre la peau de l'abdomen au repos, visualisée sur les images CT et CBCT, et la peau soumise à une pression, visualisée sur les images US. Les paires d'images CT/US et CBCT/US n'ont pas été recalées puisque les acquisitions de chaque paire étaient réalisées le même jour et dans le même système de coordonnées. Pour chaque coupe US 2D  $i$  qui composait l'acquisition US 3D, le centre  $C_i$  à la surface du cône de la coupe 2D était repéré ainsi que la direction de la pression exercée qui correspondait à la droite médiane  $D_i$  de la coupe 2D passant par le point  $C_i$  (Figure 4.3(a)). La distance  $L_i$  était calculée comme étant la distance entre le point  $C_i$  et le point correspondant à l'intersection entre la surface du patient sur l'image CT ou CBCT et la droite  $D_i$  (Figure 4.3(b)). La distance peau à peau correspondant à la pression exercée était finalement obtenue en calculant la moyenne des distances  $L_i$ .

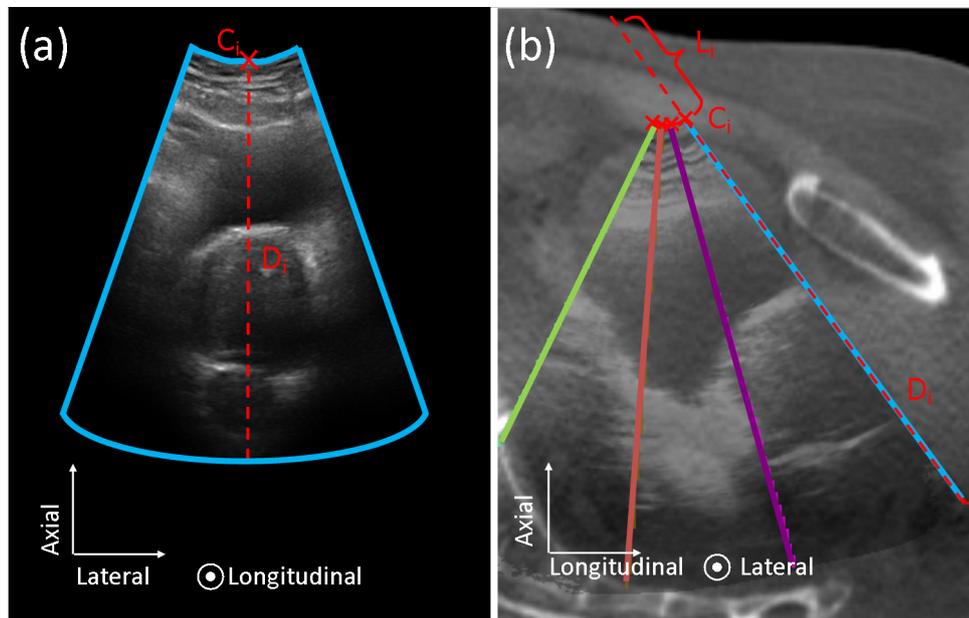


FIGURE 4.3 – (a). Coupe US 2D. Le point  $C_i$  représente le point central de la surface de la sonde. La droite en pointillé rouge  $D_i$  correspond à la direction de la pression exercée lors de l'acquisition de cette coupe. (b). Image US 3D projetée sur le CBCT correspondant. Les droites bleue, violette, rose et verte correspondent à quelques coupes 2D US appartenant à cette acquisition.  $L_i$  est la distance entre le point  $C_i$  et la peau visualisée sur le CBCT selon la direction  $D_i$  représentée par la ligne en pointillé rouge.

#### 4.2.1.3 Analyse statistique.

Différentes analyses statistiques ont été conduites avec le logiciel R (R Core Team, 2012) sur la cohorte A\* afin de mettre en évidence les paramètres ayant un effet sur la pression exercée par la sonde. Ces paramètres étaient l'IMC des patients, le remplissage vésical, et l'opérateur ayant acquis l'image. Le facteur de corrélation a été calculé entre les moyennes des pressions exercées sur les patients et leur IMC. De même, ce facteur a été calculé entre

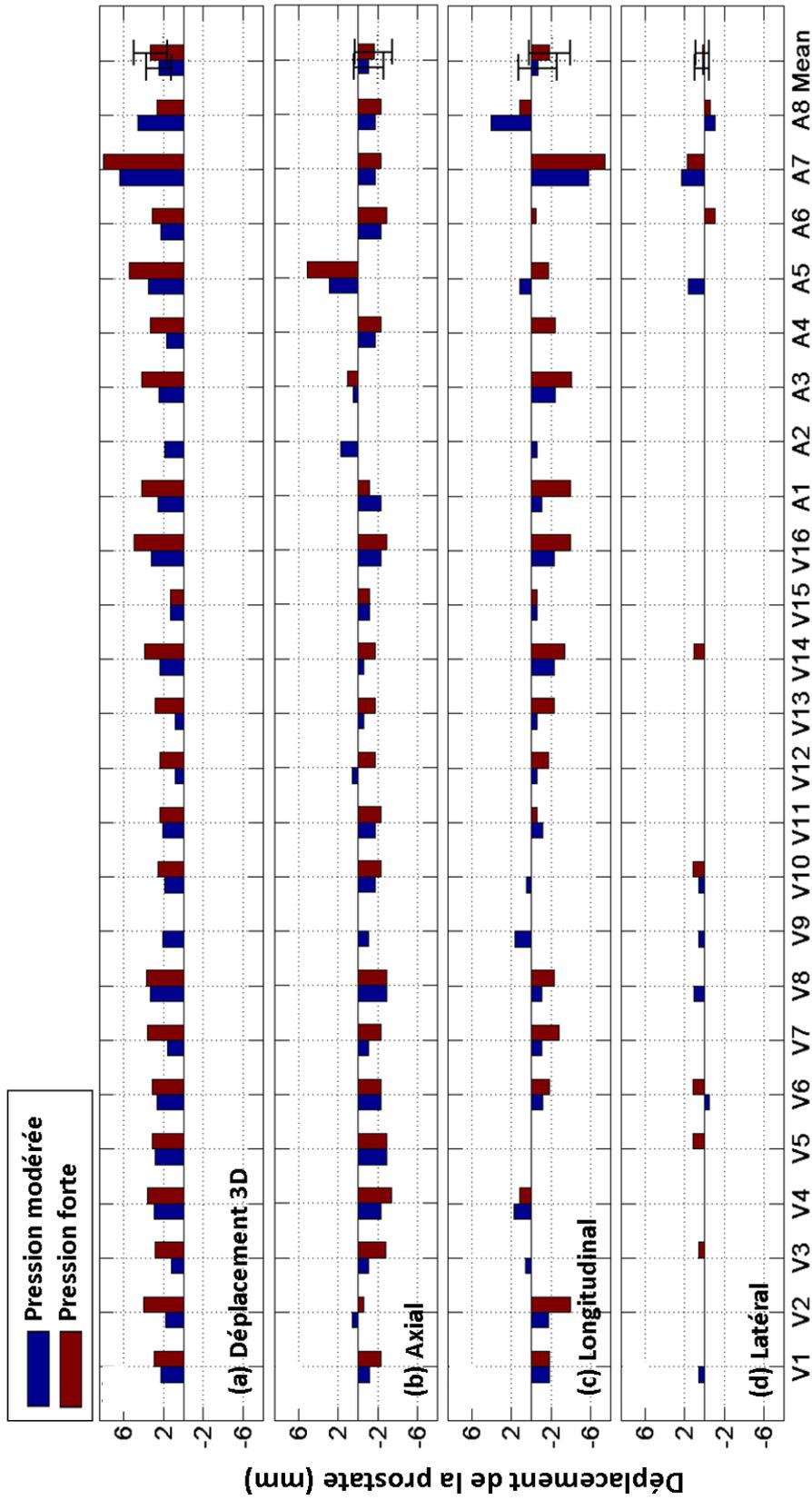
l'IMC du patient et l'écart-type de la distribution des valeurs de pressions appliquées sur ce patient, afin d'établir un lien ou non entre la variabilité intrapatient de la pression exercée et la corpulence du patient. La vessie a été segmentée sur les images CBCT de 6 patients (soit 96 images) afin de calculer pour chaque patient la corrélation entre le remplissage vésical et la pression exercée ce jour là. Enfin, les noms des opérateurs ayant acquis les images US de la cohorte A\* ont été enregistrés afin de déterminer l'influence de l'opérateur sur la pression. Un test ANOVA à 2 facteurs (l'opérateur et le patient) a été réalisé avec ces données. La différence était définie comme statistiquement significative pour une valeur p inférieure à 0,05.

Les pressions exercées pour les acquisitions de la cohorte A étaient des pressions volontaires : les fortes pressions ont été appliquées intentionnellement pour les raisons de l'étude et non dans le cadre du traitement du patient. Il était donc possible que la distribution des pressions de la cohorte A ne soit pas semblable à ce qui a été mesuré au cours des traitements de la cohorte A\*. Une analyse par modèle linéaire à effets mixtes a été réalisée afin d'étudier la dépendance entre la pression exercée sur un patient et l'appartenance de ce patient à une des deux cohortes A ou A\* en utilisant la fonction lme4 du logiciel R [99]. Un modèle linéaire à effets mixtes est un modèle ayant pour but d'expliquer une variable quantitative (ici, la pression) en fonction de paramètres fixes (ici, les cohortes A et A\*) et de paramètres aléatoires (ici, les patients). Dans cette étude, il a été appliqué afin de définir si la pression exercée sur le patient  $\lambda$  était expliquée par le fait que le patient  $\lambda$  appartenait à la cohorte A ou A\*, ou était indépendante de ce facteur. La valeur p a été obtenue par un test du maximum de vraisemblance entre le modèle prenant en compte l'effet étudié (l'appartenance à la cohorte) et le modèle sans l'effet étudié. La différence entre les deux modèles était définie comme statistiquement significative pour une valeur p inférieure à 0,05.

## 4.2.2 Résultats

### 4.2.2.1 Mesure du déplacement de la prostate engendré par la pression exercée par la sonde TA sur les cohortes V et A.

Les déplacements de la prostate pour chaque direction ainsi que le vecteur 3D sont représentés sur la figure 4.4 en fonction de la pression exercée, et par rapport à la position de la prostate sur l'image à pression faible. 84 % des volontaires et patients ont subi un déplacement 3D supérieur à 2 mm pour au moins un des deux niveaux de pression. La moyenne et l'écart-type du déplacement 3D de la prostate étaient de  $2,5 \pm 1,2$  mm et  $3,3 \pm 1,6$  mm pour les pressions modérée et forte, respectivement. Les déplacements mesurés dans la direction latérale étaient inférieurs à 2 mm, sauf pour le patient A7. Selon l'axe longitudinal, les déplacements ont été observés dans le sens inférieur, excepté pour le patient A8. Un sens privilégié en postérieur était également observé pour le déplacement de la prostate selon l'axe axial.



**Volontaires et patients**

FIGURE 4.4 – Déplacement de la prostate observé sur les images acquises avec les pressions modérées et fortes par rapport à l'acquisition avec pression faible, sur les cohortes V et A. (a) : vecteur déplacement 3D, (b) déplacement selon l'axe axial (+ : antérieur, - : postérieur), (c) déplacement selon l'axe longitudinal (+ : supérieur, - : inférieur), (d) : déplacement selon l'axe latéral (+ : droite, - : gauche). Les valeurs de l'abscisse "Moy" correspondent aux moyennes des déplacements selon chaque axe, calculées sur l'ensemble des volontaires et patients. Les barres d'erreur représentent les écart-types associés à chaque moyenne.

#### 4.2.2.2 Mesure de la distance peau à peau entre les images CT ou CBCT et US et relations statistiques avec les paramètres étudiés

La distribution des pressions exercées est représentée par des diagrammes en boîte à moustache pour chaque patient de la cohorte A\* sur la figure 4.5. Les valeurs des trois niveaux de pression (faible, modérée et forte) appliqués sur les patients de la cohorte A\* sont également reportées sur cette figure. Les patients de chaque cohorte ont été classés par valeurs d'IMC croissantes.

Nous pouvons observer que les pressions exercées étaient patient dépendantes. En effet, l'amplitude des pressions mesurées au cours du traitement était différente selon le patient considéré : ainsi, le patient A\*9 a subi des pressions allant de 29 mm jusqu'à 85 mm alors que le patient A\*17 avait une différence inférieure à 15 mm entre la pression la plus faible et la pression la plus forte. Il est aussi à noter que pour trois patients (A\*1, A\*2 et A\*11), la pression appliquée pour l'image de référence n'a jamais été reproduite lors des acquisitions des images de traitement, la pression étant toujours plus importante pour ces dernières. Les moyennes des pressions exercées sur les patients étaient faiblement corrélées à l'IMC ( $R = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ). En revanche, la variabilité intrapatient n'est pas liée à l'IMC ( $R = 0,42$ ,  $p = 0,08$ ). Il en est de même pour la corrélation entre le remplissage vésical et la pression exercée ( $R = 0,48$ ,  $p > 0,05$ ). Le test ANOVA multivarié a confirmé une dépendance entre le patient et la pression exercée ( $p < 0,05$ ) mais ne mettait pas en évidence une différence significative de la pression exercée selon le manipulateur ayant effectué l'acquisition ( $p = 0,12$ ).

L'étude par modèle linéaire à effets mixtes confirmait une variabilité de la pression selon le patient étudié ( $p < 0,05$ ). En revanche, l'effet cohorte était non significatif ( $p = 0,74$ ), ce qui signifie que les pressions exercées sur les 2 cohortes n'étaient pas significativement différentes. Il est donc probable que les pressions importantes et volontaires appliquées sur la cohorte A aient été reproduites au cours du traitement des patients de la cohorte A\*.

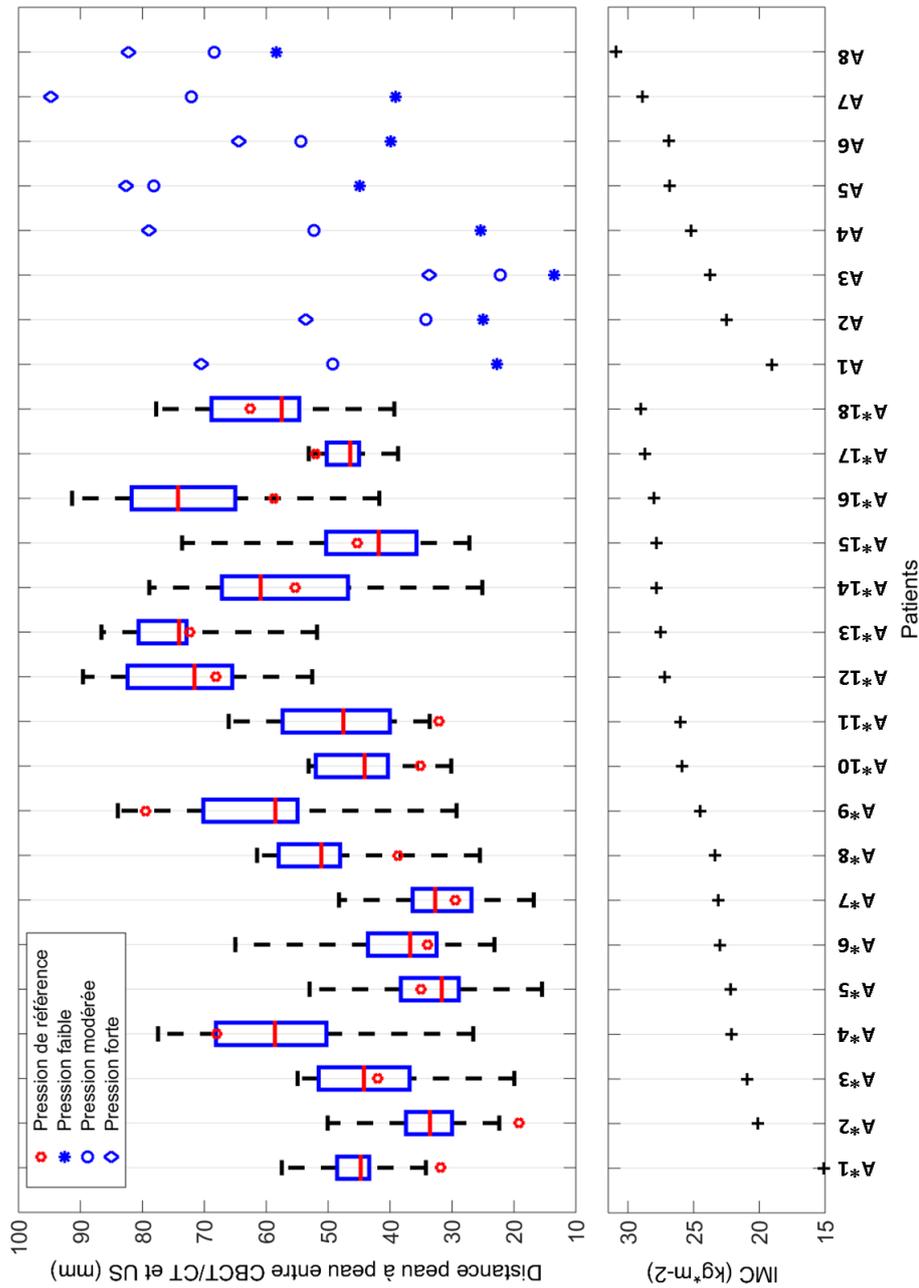


FIGURE 4.5 – Pressions exercées et IMC des patients des cohortes A et A\*. Les diagrammes en boîte à moustache représentent la médiane de la distribution des distances peau à peau (ligne rouge), les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles (côtés du rectangle bleu) ainsi que l'amplitude totale des valeurs (extrémités des moustaches, noir). La valeur de la pression mesurée entre le CT et l'image US de référence est représentée par une étoile rouge. Les valeurs des pressions exercées pour les acquisitions à pression faible, modérée et forte sont également représentées pour les 8 patients de la cohorte A\*.

### 4.2.3 Discussion

Le premier objectif de ce travail était d'étudier la relation entre la pression exercée lors d'une acquisition US avec la sonde TA et la localisation du volume cible. Nous avons mis en évidence que la pression pouvait engendrer un déplacement du volume cible d'autant plus important que la celle-ci était importante. Cet effet avait déjà été démontré dans des études antérieures et notamment par l'équipe de van der Meer et al. qui a utilisé le même système que le nôtre, sur 13 patients [29]. Cependant, nous pouvons noter deux différences : nous n'avons pas observé de déplacement notable dans la direction latérale avec la pression exercée ; leur première acquisition était effectuée sans aucune pression, en posant simplement la sonde sur l'abdomen. De notre côté, nous n'avons pu obtenir des images sans appliquer une pression minimale afin de visualiser correctement la prostate. Nous avons donc mesuré les déplacements de la prostate par rapport à l'image acquise avec la pression faible. Or, même cette faible pression pourrait impliquer un déplacement de la prostate par rapport à sa position au repos. Il n'a pas été possible de quantifier ce déplacement dans cette étude. Une solution aurait été de recalibrer l'image US acquise avec la pression faible sur l'image CT mais le résultat aurait été sujet à des incertitudes telles que la variabilité inter-opérateur mais également dues à la différence de visualisation des volumes entre une image CT et une image US (la prostate apparaît notamment plus petite sur une image US que sur une image CT) [25]. Enfin, la variabilité de la vitesse du son dans le milieu peut également affecter la précision de la localisation de la prostate sur l'image US, et donc la précision du recalage [24].

Lors d'une précédente étude, Artignan et al. avaient trouvé des décalages jusqu'à 16 mm [23], plus importants que ceux que nous avons pu mesurer ici. Cette différence pourrait être due à la position de la sonde sur l'abdomen. En effet, la sonde utilisée par Artignan et al. était placée à l'aplomb de la prostate, soit en limite supérieure de l'os pubien. Dans le cadre de notre étude, la sonde était plus éloignée du volume cible et placée à la limite supérieure de la vessie. Ainsi, la pression pouvait être en partie absorbée par la vessie avant d'avoir des répercussions sur la prostate.

Le second objectif de ce travail était de mesurer la pression qui avait été exercée pour l'acquisition US le jour de la séance de simulation et également pour chaque séance de traitement. La mesure de la pression réelle n'a jamais été réalisée dans le cadre d'acquisitions US pour l'IGRT. Le choix a alors été d'assimiler la pression à la différence de position de la sonde entre deux acquisitions. Les premières études portant sur l'impact de la pression de la sonde ont été réalisées avec des systèmes permettant uniquement des acquisitions 2D. Il n'y avait pas de balayage de la part d'un opérateur et la sonde était fixe pendant l'acquisition ce qui permettait de facilement mesurer la distance entre deux acquisitions. Cette solution a été choisie par Artignan et al. et Dobler et al. Cependant, le balayage a rendu cette solution impossible à mettre en œuvre. L'équipe de van der Meer n'a pu que qualifier la pression exercée [29], ce qui n'est possible que si les différentes acquisitions sont réalisées le même jour et par le même opérateur. De plus, cette solution n'était pas satisfaisante car la qualification du niveau de pression était opérateur dépendante. Dans la présente étude, l'acquisition d'images couplées, une avec la peau au repos, visible sur l'image CT ou CBCT, et la seconde avec la

peau soumise à la pression exercée par la sonde, visible sur l'image US, représentait l'opportunité de ne pas seulement qualifier la pression exercée mais également de la quantifier. Les résultats obtenus avec la méthodologie développée grâce à ces images couplées montraient que la pression était un paramètre très difficile à reproduire d'un jour à l'autre. Les fortes pressions appliquées intentionnellement sur la cohorte A n'étaient pas aberrantes et pouvaient être retrouvées lors d'une acquisition réalisée au cours d'un traitement. Ces résultats invalident l'hypothèse selon laquelle le recalage US intramodalité permettrait de minimiser l'impact de la pression. Nous n'avons pu établir clairement de lien entre la pression exercée et les différentes caractéristiques du patient (IMC, remplissage vésical) ou l'opérateur ayant acquis l'image.

Dans cette étude, nous avons clairement démontré que la pression exercée sur l'abdomen par une sonde US est un facteur d'incertitude pour la localisation de la prostate. Cette pression est difficilement reproductible à cause entre autre, de la technique d'acquisition basée sur un balayage manuel de la sonde.

Ce travail a fait l'objet d'un article publié dans le journal "Radiotherapy and Oncology" [100], et consultable dans l'annexe 1.

### **4.3 Impact de la pression appliquée avec la sonde TP**

Forts de l'expérience acquise lors de l'utilisation de la sonde TA, nous avons jugé pertinent de contrôler la pression exercée par la sonde TP et de déterminer si elle pouvait impacter la précision du système. Contrairement à la sonde TA, la sonde TP est fixée sur un support et laissée en place pendant toute la durée des séances de simulation et de traitement. De plus, le balayage est automatisé et ne requiert donc pas d'opérateur. Enfin, l'acquisition ne passe plus par la fenêtre acoustique de la vessie. Les méthodologies et les analyses faites dans le cadre de cette étude sont donc différentes de ce qui a été mis en œuvre lors de l'étude avec la sonde TA. L'étude a été réalisée sur deux cohortes de patients : la première correspondait à des patients traités avec la prostate en place, tandis que la seconde était constituée de patients traités après une prostatectomie.

#### **4.3.1 Méthodes et matériels**

##### **4.3.1.1 Mesure du déplacement de la prostate ou de la loge prostatique engendré par la pression exercée par la sonde TP.**

8 patients issus de la cohorte TP-A ainsi que 7 patients issus de la cohorte TP-B (voir section 3.2.1), ont subi 3 acquisitions avec différentes pressions lors d'une séance de leur traitement. Les caractéristiques de ces deux cohortes sont listées dans le tableau 4.2.

La première acquisition a été réalisée avec une pression faible, mais suffisante pour visualiser les contours du volume cible (image 1). Les deux images suivantes ont été acquises avec une pression modérée (image 2) puis une pression forte (image 3), la pression étant contrôlée en avançant plus ou moins la sonde dans la direction supérieure sur la base de la contention. Les trois acquisitions étant réalisées successivement dans un temps très court et

Cohorte	Age moyen (ans)	IMC ( $kg \times m^{-2}$ )
A	$71,6 \pm 9,6$	$26,5 \pm 2,3$
B	$67,1 \pm 6,2$	$25,6 \pm 1,3$

Tableau 4.2 – Composition des différentes cohortes

dans la même salle de traitement, les images étaient dans le même système de coordonnées et ne nécessitaient pas de recalage. La différence de pression entre chaque acquisition a été assimilée au déplacement de la sonde entre les acquisitions et a été quantifiée en mesurant la différence entre les centres de masse des cônes d'acquisition.

Afin de mesurer le déplacement des volumes dû à l'augmentation de la pression, un volume de référence a été tracé sur l'image 1. Ce volume correspondait à la prostate pour les patients de la cohorte TP-A (Figure 4.6). Pour les patients de la cohorte TP-B, deux volumes ont été tracés : le premier correspondait au col vésical, tandis que le second correspondait à la partie inférieure de l'urètre (Figure 4.7). Ces volumes ont ensuite été dupliqués puis recalés sur les images 2 et 3 et leurs déplacements ont été mesurés en calculant les différences entre les coordonnées de leurs centres de masse.

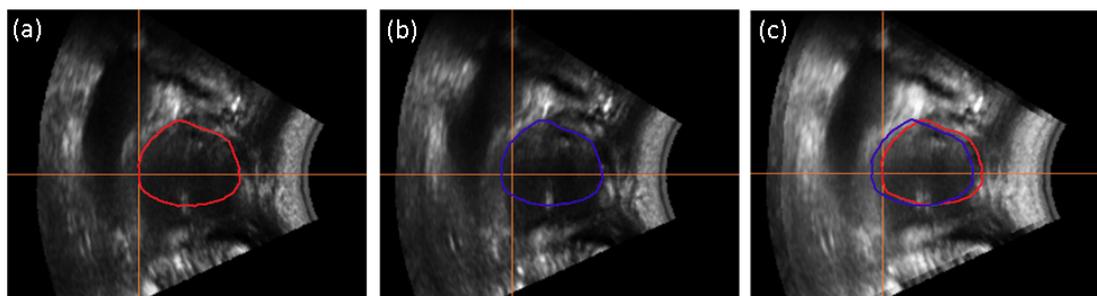


FIGURE 4.6 – (a) : Image 1. Image acquise avec la pression faible, le volume prostatique est contouré en rouge. (b) : Image 3. Image acquise avec la pression forte, le volume bleu correspond au volume rouge qui a été dupliqué puis recalé sur cette image. (c) : Superposition des images 1 et 3 avec le volume contouré sur l'image 1, en rouge, et le volume recalé sur l'image 3, en bleu.

#### 4.3.1.2 Mesure de la variabilité de la pression exercée par la sonde TP au cours du traitement

La position de la sonde a été rétrospectivement mesurée pour toutes les séances de traitement de ces patients. Afin de placer la sonde de façon la plus reproductible possible, différents repères ont été mis en place et mesurés pour chaque patient. La distance entre les marques à la peau et la contention TP était mesurée lors de la séance de simulation puis reproduite lors de la séance de mise en traitement. A cette première séance, le patient était positionné selon les coordonnées de l'isocentre de traitement. De nouvelles marques étaient alors tracées après vérification de la position du patient grâce au CBCT. La mesure de la

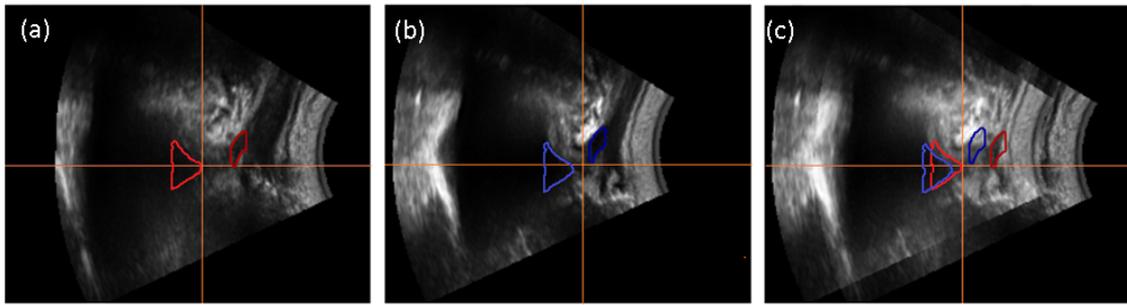


FIGURE 4.7 – (a) : Image 1. Image acquise avec la pression faible, le col vésical est contouré en rouge clair, tandis que le volume inférieur de l'urètre est représenté en rouge foncé. (b) : Image 3. Image acquise avec la pression forte, les volumes bleus correspondent aux volumes rouges qui ont été dupliqués puis recalés sur cette image, le bleu clair représentant le col vésical le bleu foncé le volume inférieur de l'urètre. (c) : Superposition des images 1 et 3 avec les volumes contourés sur l'image 1, en rouge, et les volume recalés sur l'image 3, en bleu.

distance entre les nouvelles marques à la peau et la contention TP était mise à jour afin d'être reproduite aux séances suivantes. Une deuxième distance était également notée lors de la séance de simulation : il s'agissait de la distance entre le bas de la contention et le support de la sonde sur cette contention. La position de la sonde par rapport à la contention devait être identique à chaque séance de traitement, et était repérée pour chaque patient sur la contention. Ces deux distances sont explicitées sur le schéma 4.8. Enfin, la sonde TP était mise en place tout en visualisant l'image US de référence. L'opérateur devait contrôler que le positionnement de la sonde TP permettait bien d'obtenir une image similaire à l'image de référence, en ajustant si besoin la pression de la sonde par rapport au repère placé sur la contention.

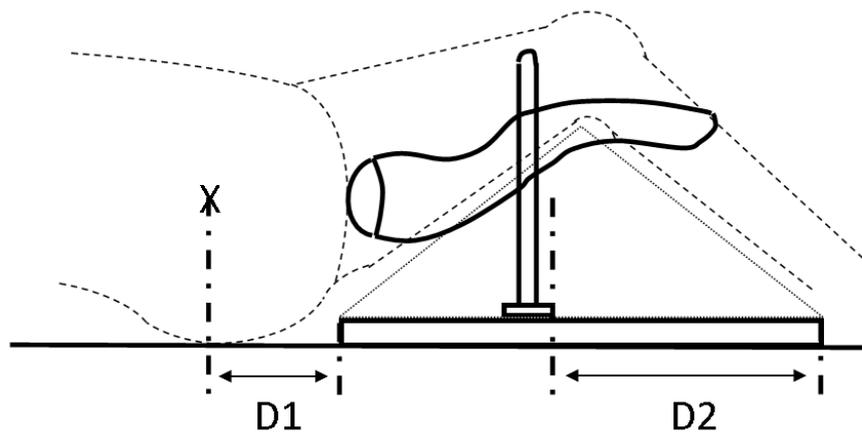


FIGURE 4.8 – Positionnement de la sonde par rapport au patient. D1 : distance entre les marques à la peau et le bord supérieur de la contention TP, D2 : distance entre la sonde et le bord inférieur de la contention.

La position de la sonde utilisée pour les images de traitement a été mesurée par rapport à celle utilisée pour l'image de référence. Ces positions étaient visibles sur les images CBCT, pour les images de traitements, et sur les images CT, pour les images de référence. Un recalage osseux avec une zone d'intérêt prenant en compte uniquement la sonde a été effectué entre l'image CBCT quotidienne et l'image CT de référence afin de mesurer la différence de position de la sonde. Dans les résultats, le recalage osseux réalisé sur la zone d'intérêt incluant les os pelviens du patient a été soustrait au recalage sur la sonde pour s'affranchir des mouvements interfraction du patient. La figure 4.9 montre la superposition des images CBCT et CT d'un patient acquise lors d'une des séances de son traitement, sans recalage et après recalage sur les zones d'intérêt osseuse et de la sonde.

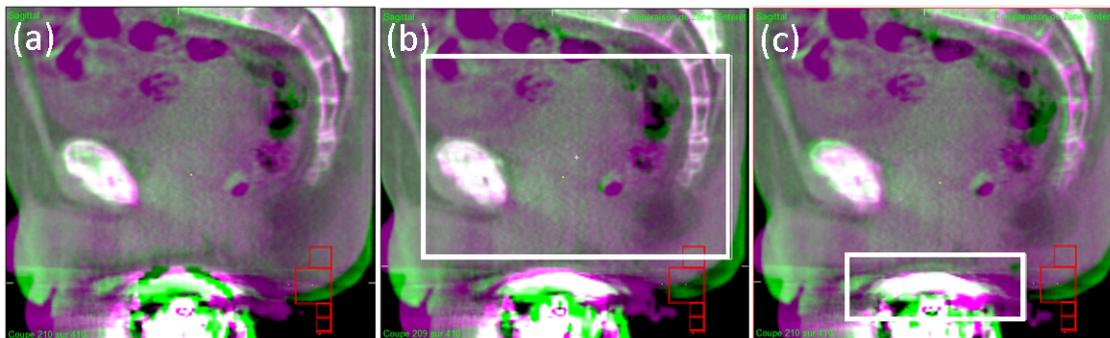


FIGURE 4.9 – Superposition des images CBCT et CT en vert/violet (a) avant recalage, (b) après recalage osseux, (c) après recalage sur la sonde. Les cadres blancs représentent les zones d'intérêt utilisés pour les recalage osseux et sur la sonde. L'image du CT est représentée dans le canal vert, et l'image du CBCT est représentée dans le canal violet.

#### 4.3.1.3 Analyse statistique.

Un test de corrélation a été réalisé entre la moyenne et l'écart-type des pressions exercées au cours des traitements pour chaque patient et leur IMC. Une analyse ANOVA multivariée a également été réalisée afin de déterminer l'impact de l'opérateur sur la pression exercée par la sonde. L'observation était la pression, et les deux facteurs qualitatifs étaient le patient et l'opérateur. Le test est défini comme statistiquement significatif pour une valeur  $p$  inférieure à 0,05.

### 4.3.2 Résultats

#### 4.3.2.1 Mesure du déplacement de la prostate ou de la loge prostatique engendré par la pression exercée par la sonde TP.

Les résultats des déplacements de la prostate engendrés par une augmentation de la pression de la sonde sont présentés sur la figure 4.10. Les patients sont identifiés par leur numéro correspondant à l'étude décrite dans la section 3.2.1. En moyenne, le déplacement de la sonde pour obtenir l'image avec une pression modérée, par rapport à la pression faible,

était de  $8,1 \pm 3,5$  mm et de  $17,5 \pm 5,2$  mm pour l'image avec une pression forte. Les déplacements de la prostate ont été observés dans la direction longitudinale, dans le sens supérieur, ce qui correspondait à la direction de déplacement de la sonde. Les valeurs moyennes du déplacement de la prostate induit par la pression modérée de la sonde étaient de  $2,2 \pm 1,2$  mm et de  $6,2 \pm 2,9$  mm par la pression forte. Le déplacement maximal de la prostate était observé pour le patient A3, avec une valeur de 10,5 mm. Pour la moitié des patients, le déplacement de la prostate était supérieur à 5 mm quand la pression exercée était forte. Les déplacements dans les directions axiales et latérales étaient négligeables.

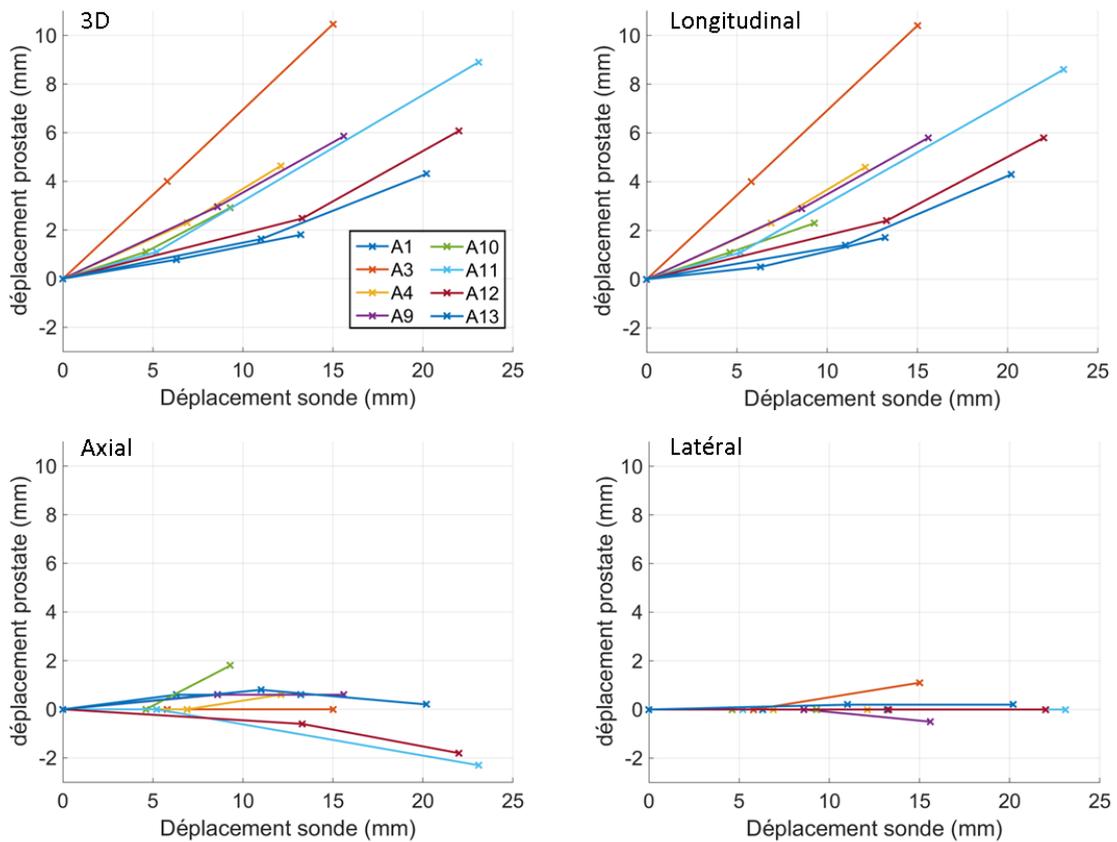


FIGURE 4.10 – Déplacement du volume prostatique selon le déplacement de la sonde par rapport à l'image acquise avec une pression faible.

Les résultats obtenus sur les patients traités après une prostatectomie sont représentés dans les figures 4.11 et 4.12. En moyenne, le déplacement de la sonde pour obtenir l'image avec une pression modérée, par rapport à la pression faible, était de  $8,3 \pm 2,5$  mm, et pour l'image avec une pression forte, de  $15,2 \pm 2,8$  mm. De même que pour la cohorte de patients avec prostate en place, les déplacements des volumes col et urètre ont été observés dans la direction longitudinale, dans le sens supérieur, ce qui correspondait à la direction de déplacement de la sonde. Les déplacements étaient en moyenne plus importants sur la partie inférieure de l'urètre que sur le col vésical. En moyenne, les déplacements induits par

la pression faible étaient de  $3,7 \pm 1,3$  mm pour l'urètre contre  $1,5 \pm 1,2$  mm pour le col vésical. Ces valeurs pour la pression forte étaient égales à  $7,5 \pm 0,8$  mm pour l'urètre contre  $2,5 \pm 1,6$  mm pour le col vésical. Des déplacements supérieurs à 5 mm ont été observés pour tous les patients de cette cohorte, sauf pour le patient B6, quand la pression exercée était forte. Le déplacement était également supérieur à 5 mm avec le niveau de pression modérée pour le patient B13. Les déplacements dans les deux autres directions (latérale et axiale) étaient négligeables, quel que soit le niveau de pression, et pour les deux volumes étudiés.

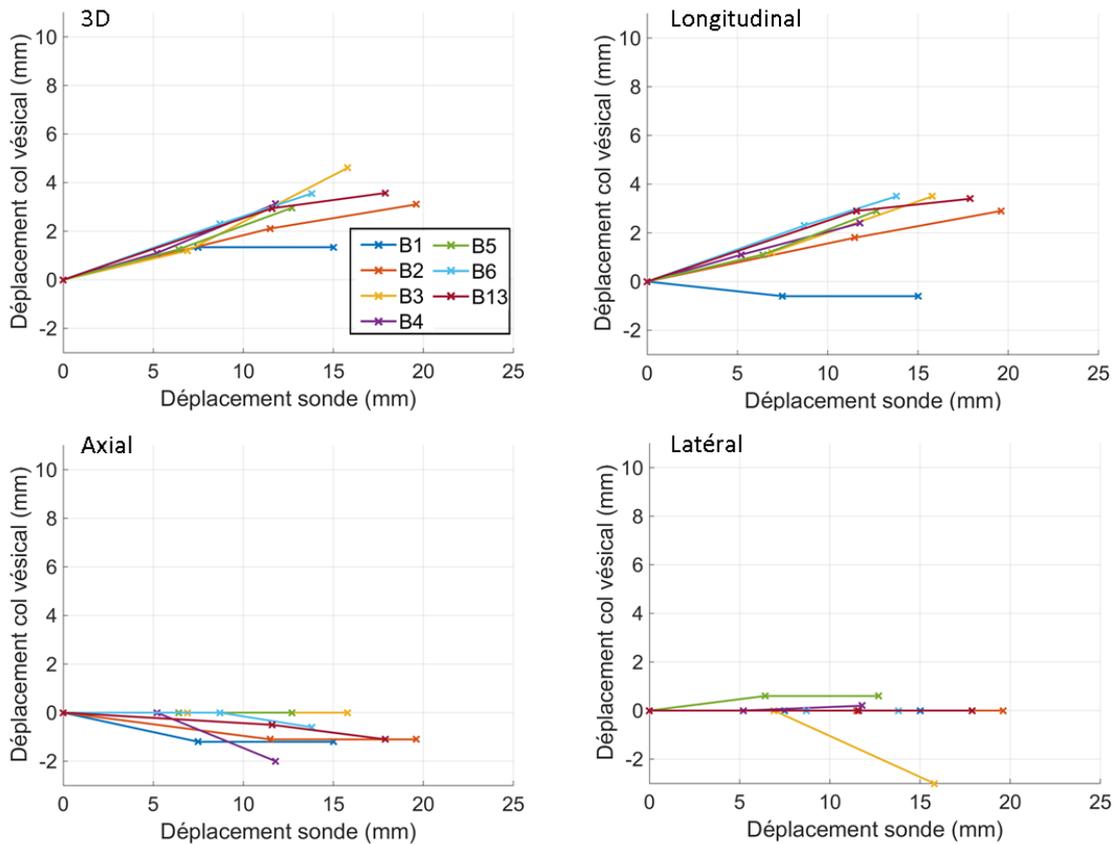


FIGURE 4.11 – Déplacement du col vésical selon le déplacement de la sonde par rapport à l'image acquise avec une pression faible.

#### 4.3.2.2 Mesure de la variabilité de la pression exercée par la sonde TP au cours du traitement

La distribution des pressions exercées est représentée par des diagrammes en boîte à moustache pour chaque patient inclus dans cette étude. Les valeurs des trois niveaux de pressions appliquées pour mesurer les déplacements des volumes cibles sont également reportées sur cette figure. Les patients ont été classés par IMC croissants afin de visualiser une possible corrélation entre les distributions de pression et la corpulence du patient. Nous pouvons observer que les distributions de pressions étaient patient dépendantes mais que

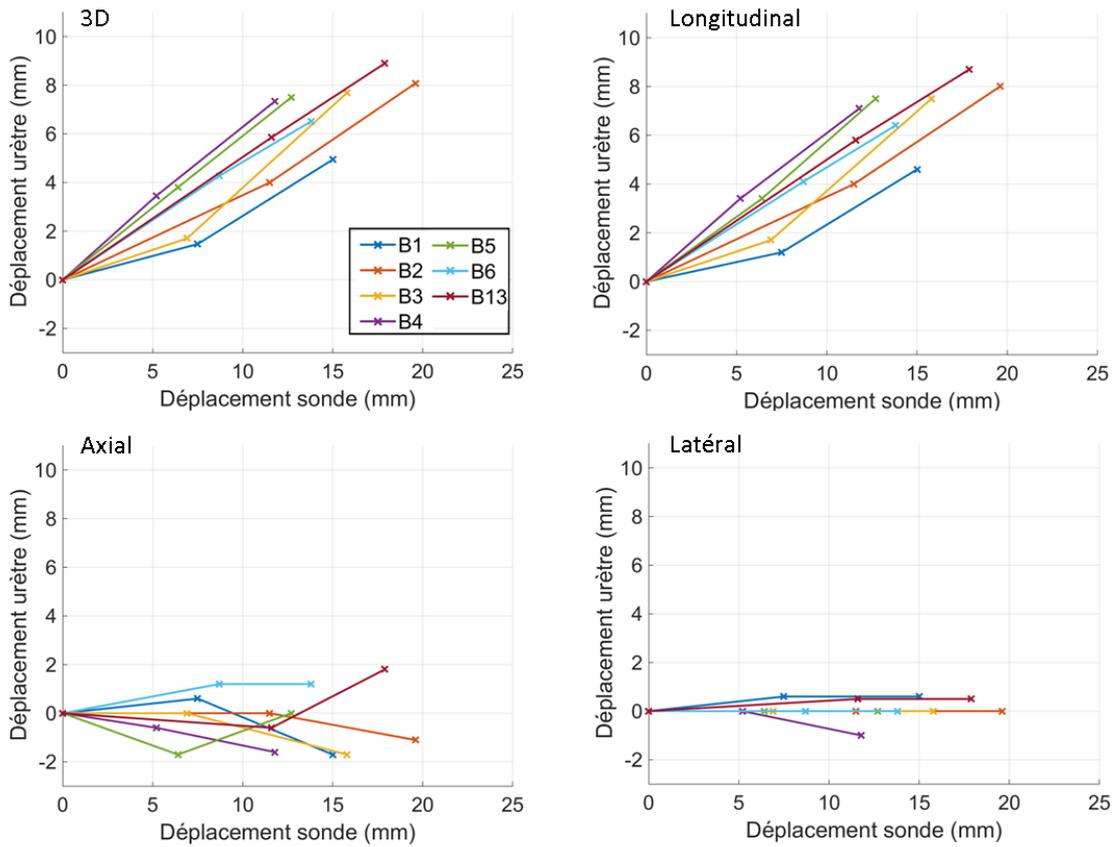


FIGURE 4.12 – Déplacement de la partie inférieure de l'urètre selon le déplacement de la sonde par rapport à l'image acquise avec une pression faible.

cela ne semblait pas lié à la valeur de l'IMC. L'étude statistique confirme cette observation : le facteur de corrélation entre les moyennes des distributions et les IMC était égal à 0,08 associé à une valeur p non significative ( $p = 0,79$ ). Il n'y avait également pas de corrélation entre l'écart-type des distributions de pression et l'IMC ( $R = 0,14$ ,  $p = 0,61$ ). Le test multivarié ANOVA confirmait une dépendance entre la distribution de la pression et le patient étudié ( $p < 0,05$ ). Ces distributions étaient également opérateur dépendantes puisque la valeur p trouvée avec l'analyse multivariée ANOVA était inférieure à 0,05. La figure 4.13 permet de visualiser les différences entre les opérateurs. Nous pouvons observer que la variabilité de la position de la sonde était plus importante pour l'opérateur 5 et que la distribution obtenue par l'opérateur 7 présentait des valeurs inférieures par rapport à celle des autres opérateurs.

La figure 4.14 permet également de déterminer si les pressions appliquées intentionnellement pour en mesurer l'impact sur la localisation des volumes cibles ont été répétées lors des séances de traitement. La pression faible n'a pas été reproduite pour 6 patients (A9, A12, A13, A10, B1 et B13). De même, la pression forte était en dehors des distributions de pressions observées pendant le traitement de 9 patients (A3, A9, A12, A11, B6, B3, B4, B2, B13). La pression appliquée intentionnellement la plus reproduite pendant les traite-

ment correspondait à la pression modérée. Dans la partie précédente, nous avons noté que les déplacements les plus importants avaient été obtenus sur les patients A3, A9, A11 et A12. Or, la pression à l'origine de ces déplacements n'a pas été observée au cours de leur traitement. Concernant les patients issus de la cohorte TP-B, les pressions fortes à l'origine d'un déplacement de l'urètre supérieur à 5 mm étaient incluses dans les distributions des pressions mesurées pendant les traitements des patients B5 et B1 mais en limite supérieure de ces distributions.

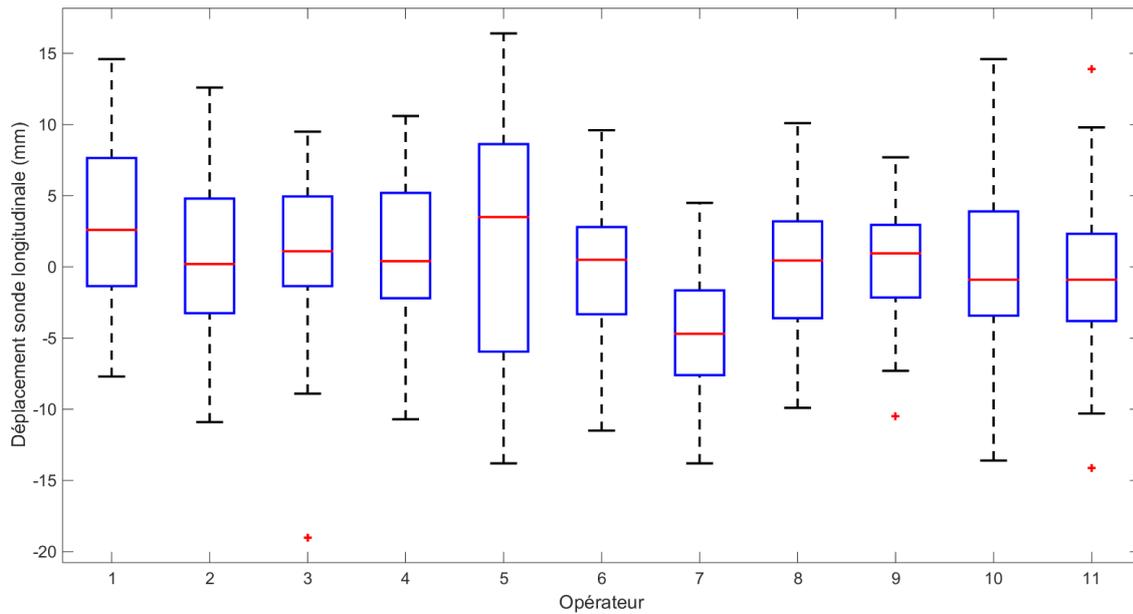


FIGURE 4.13 – Distributions des pressions exercées selon les différents opérateurs. Les diagrammes en boîte à moustache représentent la médiane de la distribution des distances de la sonde entre l'image US de référence et l'image US de traitement (ligne rouge), les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles (côtés du rectangle bleu) ainsi que l'amplitude totale des valeurs (extrémités des moustaches, noir).

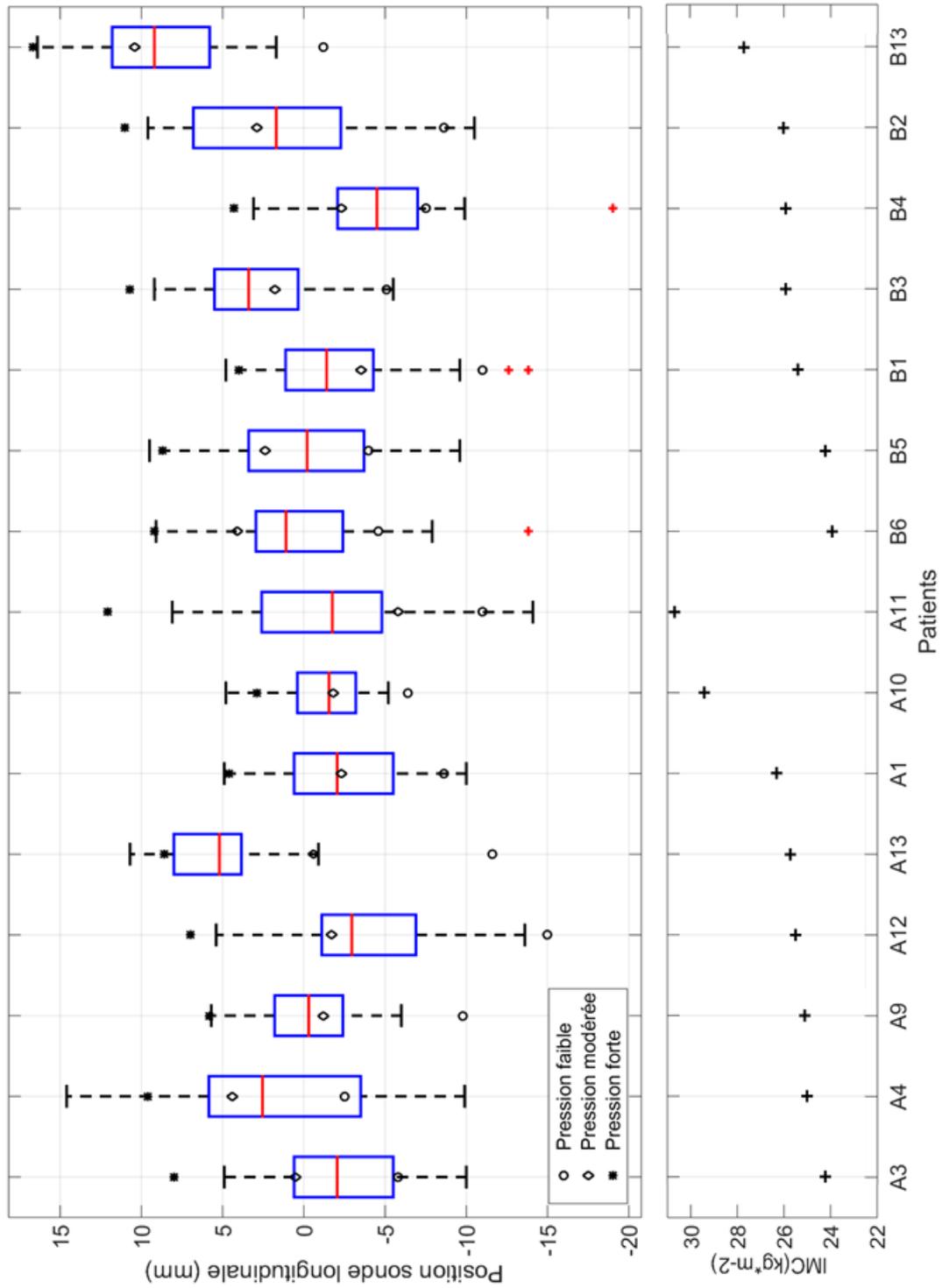


FIGURE 4.14 – Pressions exercées et IMC des patients des cohortes TP-A et TP-B inclus dans cette étude. Les diagrammes en boîte à moustache représentent la médiane de la distribution des distances de la sonde entre l'image US de référence et l'image US de traitement (ligne rouge), les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles (côtés du rectangle bleu) ainsi que l'amplitude totale des valeurs (extrémités des moustaches, noir). Les valeurs des pressions exercées pour les acquisitions à pression faible, modérée et forte sont également représentées.

### 4.3.3 Discussion

L'impact de la pression de la sonde TP sur la localisation des volumes cibles a été mis en évidence dans le cadre de cette étude. Nous avons pu observer des déplacements jusqu'à 10 mm. Les conséquences de la pression exercée n'étaient pas les mêmes selon que le patient était traité avec prostate en place ou avec prostatectomie. Nous avons pu observer des déplacements rigides de la prostate alors que les loges prostatiques étaient déformées pour la plupart des patients. C'est pourquoi nous avons mesuré les déplacements grâce à deux volumes distincts pour cette localisation. Le volume le plus près de la sonde, i.e. la partie inférieure de l'urètre, a subi le plus de décalage, tandis que les déplacements du col vésical étaient nettement plus limités. Quel que soit le système d'imagerie utilisé, il a été montré que le CTV dans le cas des irradiations après prostatectomie était sujet à des déformations entre chaque séance de traitement [96], ce qui a entraîné l'émergence de stratégies adaptatives pour l'irradiation de cette localisation [101]. Les déformations dues à la pression ainsi que celles naturellement observées expliquent qu'un simple déplacement de la table ne permettra pas de corriger le positionnement du patient en début de séance. Il est donc d'autant plus important pour cette localisation d'arriver à reproduire la pression d'une session à l'autre.

Nous avons alors étudié la reproductibilité de la pression de la sonde d'une séance à l'autre par rapport à la pression qui avait été exercée lors de l'acquisition de référence. La sonde restant en place lors des traitements, elle était ainsi visible sur les images CT et CBCT permettant de la localiser et de calculer sa position le jour du traitement par rapport à celui du jour de référence. Nous avons montré que la variabilité de la pression était patient-dépendante mais également opérateur-dépendante. Il est par conséquent important de régulièrement contrôler les bonnes pratiques des opérateurs et d'améliorer les techniques actuellement utilisées pour positionner la sonde. Les systèmes d'indexation basés uniquement sur des repères externes au patient ne semblent pas suffisants. D'autres solutions pourraient être envisagées en utilisant l'image en elle-même. Nous pourrions mesurer la distance entre la surface de la peau et la symphyse pubienne, ou également la compression du bulbe pénien sur l'image du jour de traitement et comparer ces mesures à celles réalisées sur l'image de référence. Cependant, ces deux mesures seraient à évaluer car la première serait sujette aux incertitudes liées aux mouvements interfraction du patient, tandis que la seconde dépendrait de la compressibilité du muscle périnéal du patient. Nous avons en effet constaté que pour certains patients, la pression est effectivement absorbée en partie par le bulbe pénien tandis que dans d'autres cas, le bulbe pénien ne subit aucune déformation et toute la pression est transmise aux tissus supérieurs. Cependant, bien que la pression soit un facteur à maîtriser lors de la mise en place de la sonde, nous avons aussi pu observer que les pressions ayant engendré d'importants décalages n'ont que rarement voire jamais été reproduites lors des séances de traitements.

## 4.4 Conclusion

Quelle que soit la sonde utilisée, la pression induit un déplacement du volume cible. Ceci est une limitation particulièrement importante pour l'utilisation de la sonde TA. Cette sonde n'est pas fixée et ne reste pas en place entre l'acquisition de l'image US et l'irradiation en elle-même. Le volume cible est donc soumis à une pression pendant l'acquisition qui n'est pas reproduite pendant le reste de la séance. La position du volume cible pendant l'acquisition peut être différente de celle prise par le volume pendant l'irradiation. Dans ce cas, reproduire le plus précisément possible la pression appliquée lors de l'acquisition de l'image de référence est indispensable afin de bien mesurer les décalages interfractions et non les décalages dus à une différence de pression. Concernant la sonde TP, bien que nous ayons montré qu'une pression suffisamment forte pour engendrer des déplacements supérieurs à 5 mm était observable pendant les séances de traitement, l'impact et la variabilité de la pression de la sonde ne semblent pas être des facteurs limitants quant à l'utilisation de la sonde TP en routine clinique. Contrairement à la sonde TA, la sonde TP reste en place pendant l'acquisition de l'image de traitement et pendant l'irradiation, et le volume cible est au même endroit entre l'acquisition de l'image et le traitement, sans prendre en compte les mouvements intrafractions. Cependant, cette pression doit être la plus reproductible possible, puisqu'elle n'engendre pas seulement des déplacements rigides des volumes mais également des déformations des volumes cibles dans le cas de la localisation prostatectomie. En conclusion, le fait que le recalage soit effectué sur des images issues de la même modalité d'imagerie avec ce système ne permet pas de négliger les incertitudes sur la délivrance de la dose dues à la variabilité de la pression exercée par l'une des deux sondes.



# 5

## Incertitudes liées aux recalages des images : étude de la variabilité inter-opérateur de recalage

### Sommaire

---

<b>5.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>121</b>
<b>5.2</b>	<b>Variabilité inter-opérateur de recalage des images US-TA, US-TP et CBCT</b>	<b>121</b>
5.2.1	Méthodes	121
5.2.2	Résultats	122
5.2.3	Discussion	123
<b>5.3</b>	<b>La modalité US-TA : développement d'un recalage automatique pour la localisation prostatectomie et impact de la qualité des images US-TA</b>	<b>126</b>
5.3.1	Méthodes	127
5.3.2	Résultats	129
5.3.3	Impact de la qualité des images sur le recalage	132
5.3.4	Conclusion	133
<b>5.4</b>	<b>La modalité US-TP : suivi des performances des opérateurs</b>	<b>133</b>
5.4.1	Méthodes	133
5.4.2	Résultats	134
5.4.3	Conclusion	135
<b>5.5</b>	<b>La modalité CBCT : impact du recalage automatique</b>	<b>138</b>
5.5.1	Méthodes	138
5.5.2	Résultats	138
5.5.3	Conclusion	139
<b>5.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>140</b>

---

L'objectif de cette étude est de déterminer les incertitudes liées au recalage manuel des images acquises avec les différentes modalités étudiées dans le cadre de ce travail. Nous

présenterons le calcul de la variabilité inter-opérateur de recalage de chaque modalité puis nous détaillerons pour chaque modalité les facteurs ayant une incidence sur ces résultats. Nous présenterons une solution de recalage automatique pour les images US-TA. Concernant la modalité US-TP, nous mettrons en évidence l'influence de l'opérateur ou du patient sur les résultats du recalage, puis nous expliciterons l'impact du recalage automatique dans le procédé de recalage semi-automatique des images CBCT.

## 5.1 Introduction

Dans le précédent chapitre, nous avons mis en évidence un important facteur d'incertitudes dans le procédé d'IGRT basé sur l'US lié à la pression exercée par les sondes lors de l'acquisition des images. Un autre facteur d'incertitudes est directement lié au recalage des images de traitement sur les images de référence, quelque soit la modalité considérée. Dans notre étude, les images US sont recalées manuellement, sans l'aide d'un algorithme de recalage. Les images CBCT sont recalées en 2 étapes : la première étape est réalisée grâce à un algorithme de recalage automatique sur les structures osseuses puis un ajustement manuel est réalisé sur les tissus mous dont fait partie le volume cible. L'opérateur a donc une influence directe sur le résultat final du recalage pour les trois modalités étudiées.

## 5.2 Variabilité inter-opérateur de recalage des images US-TA, US-TP et CBCT

### 5.2.1 Méthodes

L'étude a été réalisée sur des patients inclus dans les cohortes décrites dans la section 3.2.1. Les images de traitement US-TA et CBCT acquises sur 4 patients de la cohorte TA-A et 7 patients de la cohorte TA-B ont été recalées a posteriori sur leurs images de référence par un référent de la modalité considérée et trois manipulateurs formés. La même procédure a été répétée pour des images acquises avec la sonde TP sur 4 patients des cohortes TP-A et TP-B. Les recalages ont été faits en aveugle avec comme expert un radiothérapeute pour la modalité CBCT et moi-même pour les images US. Les recalages ont été réalisés sur les logiciels commerciaux et en respectant les procédures propres à chaque modalité décrites dans les sections 1.2.2.5 et 1.3.3.1. Le détail du nombre de patients impliqués et du nombre d'images utilisées dans cette étude est décrit dans le tableau 5.1.

Localisation Modalité	Prostate			Prostatectomie		
	US-TA	US-TP	CBCT	US-TA	US-TP	CBCT
Nombre de patients	4	4	4	7	4	7
Nombre d'images	74	117	74	62	129	74

Tableau 5.1 – Composition des différentes cohortes pour l'étude de la variabilité inter-opérateurs de recalage

Pour chaque session  $s$ , la valeur du recalage trouvée par l'opérateur  $o$  est notée  $T_{p,s,o}$ ,  $p$  désignant le patient. A partir de ces données, trois valeurs sont calculées pour chaque direction, modalité et localisation. La première correspond à la variabilité inter-opérateur ( $VIO$ ). Les deux autres valeurs permettent de déterminer si la variabilité entre les opérateurs est liée aux sessions recalées ou aux patients considérés. Ces deux données sont appelées

variabilité inter-opérateur inter-session (*VIOIS*) et variabilité inter-opérateur inter-patient (*VIOIP*). Le détail du calcul de chaque valeur est explicité dans le tableau 5.2.

Variabilité	Abréviatiion	Equation
Inter-opérateur	<i>VIO</i>	$\sqrt{\frac{1}{P} \sum_{p=1}^P rms_{\sigma_p}^2}$ <p style="text-align: center;">avec <math>rms_{\sigma_p} = \sqrt{\frac{1}{S_p} \sum_{s=1}^{S_p} \sigma_{p,s}^2}</math></p>
Inter-Session	<i>VIOIS</i>	$\sqrt{\frac{1}{P} \sum_{p=1}^P \frac{1}{S_p} \sum_{s=1}^{S_p} (\sigma_{p,s} - \bar{\sigma}_p)^2}$ <p style="text-align: center;">avec <math>\bar{\sigma}_p = \frac{1}{S_p} \sum_{s=1}^{S_p} \sigma_{p,s}</math></p>
Inter-Patient	<i>VIOIP</i>	$\sqrt{\frac{1}{P} \sum_{p=1}^P (rms_{\sigma_p} - \overline{rms_{\sigma}})^2}$ <p style="text-align: center;">avec <math>\overline{rms_{\sigma}} = \frac{1}{P} \sum_{p=1}^P rms_{\sigma_p}</math></p>

Tableau 5.2 – Variabilité inter-opérateur, inter-session et inter-patient.

Abréviations :  $P$  est le nombre total de patient,  $S_p$  est le nombre de sessions du patient

$p$ ,  $rms$  est la moyenne quadratique,  $\mu_{p,s} = \frac{1}{4} \sum_{o=1}^4 T_{p,s,o}$  et  $\sigma_{p,s} = \sqrt{\frac{1}{4} \sum_{o=1}^4 (T_{p,s,o} - \mu_{p,s})^2}$  sont la moyenne et l'écart-type du recalage trouvés par les différents opérateurs pour chaque session.

### 5.2.2 Résultats

Les valeurs *VIO*, *VIOIS* et *VIOIP* correspondant à chaque modalité, direction et localisation sont présentées dans le tableau 5.3. Nous pouvons constater que pour chaque modalité, la variabilité inter-session était plus importante que la variabilité inter-patient. La variabilité du recalage dépendait donc plus de la session considérée que du patient. En comparant les *VIO* entre les différentes modalités, nous observons que les valeurs les plus importantes ont été obtenues avec les acquisitions US-TA, quelle que soit la direction. Ainsi, la *VIO* de la localisation prostatectomie dans la direction AP avec la modalité US-TA représentait la valeur maximale de l'étude et était égale à 3,5 mm. Les résultats entre les modalités CBCT et US-TP étaient en revanche similaires. La valeur minimale de *VIO* était obtenue pour la localisation prostatectomie avec ces deux modalités et était égale à 0,6 mm. Seule la valeur dans la direction SI pour la localisation prostate présentait une différence proche de 1 mm entre US-TP et CBCT, avec une valeur égale à 1,8 mm pour cette dernière.

	Prostate			Prostatectomie		
<b>US-TA</b>	AP	SI	LR	AP	SI	LR
<i>VIO</i>	<b>2,1</b>	<b>2,6</b>	<b>2,2</b>	<b>3,5</b>	<b>2,5</b>	<b>2,5</b>
<i>VIOIS</i>	1,0	1,1	0,9	2,0	1,0	1,8
<i>VIOIP</i>	0,6	0,3	0,5	1,5	0,8	1,3

	Prostate			Prostatectomie		
<b>US-TP</b>	AP	SI	LR	AP	SI	LR
<i>VIO</i>	<b>1,9</b>	<b>1,0</b>	<b>1,3</b>	<b>1,2</b>	<b>1,3</b>	<b>0,6</b>
<i>VIOIS</i>	0,8	0,5	0,6	0,8	0,6	0,3
<i>VIOIP</i>	0,6	0,1	0,4	0,4	0,2	0,0

	Prostate			Prostatectomie		
<b>CBCT</b>	AP	SI	LR	AP	SI	LR
<i>VIO</i>	<b>2,0</b>	<b>1,8</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>0,9</b>	<b>0,6</b>
<i>VIOIS</i>	1,1	1,0	0,7	0,6	0,6	0,4
<i>VIOIP</i>	1,0	0,7	0,5	0,4	0,3	0,3

Tableau 5.3 – Résultats de la variabilité inter-opérateur de recalage

### 5.2.3 Discussion

Peu d'études ont été réalisées dans le but de quantifier la *VIO* de recalage des images issues des différentes modalités présentées ici. Ainsi à ce jour, les recalages des images US-TP n'ont fait l'objet d'aucun travail. Des résultats ont été publiés en revanche pour les modalités US-TA et CBCT mais uniquement pour la localisation prostate.

#### La modalité US-TA

Deux études ont été réalisées pour déterminer la variabilité inter-opérateur de recalage intramodalité des images US-TA pour la localisation prostate. La première menée par van der Meer et al. présentait des résultats de recalages de 195 paires d'images issues de 13 patients, effectués par trois opérateurs [29]. La *VIO* correspondait ici à la moyenne des écart-types des recalages trouvés par les différents opérateurs pour chaque session. Dans la seconde étude, Fiandra et al. ont choisi de comparer les résultats de recalages de 30 paires d'images issus de 10 patients entre deux groupes d'utilisateurs d'expérience supérieure ou inférieure à 1 an [83]. La *VIO* correspondait pour cette étude à la différence entre les recalages des opérateurs de chaque groupe et les recalages d'un troisième groupe référent composé de deux utilisateurs ayant une expérience plus importante. La différence a été quantifiée en calculant l'erreur-type, c'est-à-dire la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne. Dans notre travail, la *VIO* correspondait à la moyenne quadratique des écart-types des recalages de chaque session effectués par les 4 opérateurs. Les différences de méthodologie ne permettent pas de comparer les valeurs absolues des *VIO* entre les trois études. Cependant, nous pouvons noter que nos résultats, ceux de van der Meer et al. et ceux du groupe peu ex-

périmenté de l'équipe de Fiandra et al. étaient supérieurs dans la direction SI, ce qui montre que le recalage est plus difficilement reproductible dans cette direction. La différence était importante par rapport aux valeurs obtenues dans les deux autres directions. La plus faible valeur *VIO* était obtenue dans la direction LR ou AP avec une différence entre les *VIO* de ces deux directions égale à 0,1 mm quelle que soit l'étude considérée.

Contrairement à Fiandra et al., nous avons choisi de ne pas définir de recalage de référence, ce dernier étant sujet à une incertitude qui devrait être quantifiée et prise en compte. Ils avaient également inclus un nombre plus important de patients que la nôtre (dix patients contre quatre) mais le nombre de sessions était très limité. Or, nos résultats ont montré que l'incertitude de recalage était plus session dépendante que patient dépendante, les valeurs *VIOIS* étant plus élevées que les valeurs *VIOIP*.

Pour toutes les directions et les deux localisations, les valeurs *VIO* étaient plus importantes avec cette modalité qu'avec le CBCT et l'US-TP. Nous avons montré dans le chapitre 3 que la qualité d'image était un facteur très limitant quant à l'utilisation de l'US-TA. Or, la précision du recalage dépend non seulement de la formation de l'opérateur mais également de la qualité d'image. Ceci peut en grande partie expliquer les différences observées. Une solution pour limiter cette incertitude de recalage pourrait être de proposer un procédé similaire à celui utilisé pour la modalité CBCT, à savoir un premier recalage calculé par un algorithme puis un ajustement réalisé par l'opérateur. Le développement de cette solution est présenté dans la section 5.3.

### La modalité US-TP

Le procédé de recalage des images US-TP était entièrement manuel, et strictement identique à celui des images US-TA. Cependant, les valeurs de *VIO* obtenues avec cette modalité étaient dans toutes les directions et pour les deux localisations inférieures aux valeurs de *VIO* des images US-TA. L'écart le plus important entre les deux modalités a été observé pour la localisation prostatectomie dans la direction AP avec une différence de 2,3 mm. La qualité des images obtenues par voie TP peut expliquer la meilleure reproductibilité du recalage. En effet, la voie TP permet de s'affranchir de la fenêtre acoustique de la vessie conduisant à une meilleure reproductibilité des acquisitions quelque soit les conditions anatomiques du patient. Ainsi, les *VIO* calculées pour la modalité US-TP étaient similaires à celles de la modalité CBCT. L'écart maximal entre les valeurs de *VIO* de ces deux modalités a été trouvé dans la direction SI pour la localisation prostate avec une *VIO* de recalage US-TP inférieure de 0,8 mm à la valeur CBCT. Pour la localisation prostatectomie, les *VIO* CBCT et US-TP étaient égales dans la direction LR et similairee dans la direction AP avec une différence entre les deux valeurs de 0,1 mm. En revanche, le recalage CBCT était plus reproductible dans la direction SI que le recalage US-TP, la valeur *VIO* du CBCT étant inférieure de 0,4 mm à la valeur US-TP. Nous noterons que les recalages des images CBCT bénéficiaient d'une première étape de recalage automatique, dont l'impact sur le résultat final sera décrit dans la section 5.5.

En comparant les résultats de la *VIO* des images US-TP entre les localisations prostate et prostatectomie, nous pouvons constater que la *VIO* était maximale pour la localisation prostate dans la direction AP. Dans cette direction, le RPV est clairement défini par la

paroi antérieure de la prostate. En revanche, les parois de la prostate et du rectum sont le plus souvent confondues sur l'acquisition US-TP dans le sens postérieur. En effet, ces parois sont parallèles au sens de propagation des US et la différence de densité est faible entre les deux structures. Peu d'échos sont donc générés à cette interface. Il en résulte un manque d'information sur l'image US-TP, ce qui peut expliquer la *VIO* plus importante dans cette direction. Ce phénomène peut également être à l'origine des difficultés de recalage que nous avons rencontrés sur certains patients dans la direction LR. En revanche, l'angle d'incidence des ondes US n'a pas le même impact pour la localisation prostatectomie. En effet, le RPV pour la localisation prostatectomie est constitué du col vésical et de l'urètre qui ont une densité suffisamment différente des tissus environnants pour apparaître avec un bon contraste sur l'image US-TP. Le RPV est donc défini dans chaque sens des directions AP et LR. En SI, le RPV est arbitrairement coupé dans le sens supérieur au-dessus du col vésical. Cependant la courbure du col permet un recalage reproductible même en l'absence d'une interface dans cette direction.

La sonde US-TP avait déjà été utilisée sur des patients traités avec une prostate en place dans d'autres centres. En revanche, l'expérience sur des patients traités après prostatectomie était nulle et nous avons été le premier centre à réaliser des acquisitions sur cette localisation. Le choix du RPV a été décidé après visualisation des premières images acquises en fin de session de traitement sur des patients traités après une prostatectomie et non inclus dans le protocole. Cette étude de *VIO* ainsi que les résultats de comparaison des modalités US-TP et CBCT donnés dans la section 3.2.2 confirment le choix du RPV pour cette localisation car ce volume est facilement identifiable par les opérateurs sur les images US-TP et le recalage est reproductible. Une analyse opérateur par opérateur est présentée dans la section 5.4 afin d'affiner l'examen des résultats obtenus avec cette modalité.

### **La modalité CBCT**

Trois études ont rapporté des résultats d'incertitude inter-opérateur de recalage des images CBCT sur tissus mous, et uniquement pour la localisation prostate. Moseley et al. ont comparé la *VIO* calculée sur 5 opérateurs, entre un recalage d'images CBCT/CT uniquement manuel sur les tissus mous et un recalage d'images MV sur fiduciaires [91]. Afin de ne pas introduire de biais dans l'étude du recalage tissus mous, les images CBCT ont été pré-traitées afin de masquer les fiduciaires. L'étude a été faite sur un nombre très restreint d'images, à savoir 5 patients et 1 image par patient. Outre le nombre limité d'images, la variabilité a été calculée en mesurant l'écart entre le recalage tissus mous des opérateurs et une valeur de référence définie grâce à l'image MV, ce qui rend difficile la comparaison avec nos résultats. Récemment, Deegan et al. ont comparé pour la modalité CBCT les résultats de recalages en tissu mou avec des résultats de recalages sur fiduciaires, réalisés par trois opérateurs [94]. La présence ou non de fiduciaires sur les images recalées manuellement sur tissus mous n'était pas évoquée. La *VIO* n'a pas été quantifiée dans cette étude, en revanche les limites d'agrément définies par Bland-Altman [85] ont été calculées afin de comparer les performances des trois opérateurs, ce qui donnait in fine une indication de l'incertitude du recalage pour chaque direction. Enfin, les recalages CBCT sur tissus mous avec initialisation automatique sur les os ont été comparés entre des opérateurs ayant différents temps de

pratique avec cette modalité par Jereczek-Fossa et al. [102]. La valeur finale de *VIO* n'était pas calculée mais la concordance entre les recalages des différents opérateurs était évaluée avec un test appelé Kappa de Cohen. Si le résultat du test était inférieur à 0 ou égale à 1, les opérateurs étaient respectivement totalement en désaccord ou totalement en accord. La méthode de quantification de l'incertitude de recalage différait donc d'une étude à l'autre. Cependant nous pouvons comparer ces résultats et les nôtres par la variation de l'incertitude selon la direction. Ainsi, toutes les études s'accordaient pour donner la direction LR comme celle étant la moins sujette aux incertitudes inter-opérateur. Pour les deux autres directions, les résultats variaient selon l'étude considérée. Comme Moseley et al. nous avons trouvé une incertitude plus grande dans la direction AP, contrairement à Deegan et al. et Jereczek-Fossa et al. pour lesquels la direction SI était la plus problématique. Cependant quelle que soit l'étude considérée, l'écart entre les valeurs obtenues dans ces deux directions était beaucoup plus faible que l'écart entre les valeurs AP et LR ou SI et LR.

Nos résultats sont donc cohérents avec ceux déjà publiés. Cependant, la modalité CBCT associée à un recalage tissus mous sans fiduciaires a fait l'objet de plusieurs études, mettant en doute la précision du recalage tissus mous comme nous avons pu le voir dans la section 3.3.1. Nous pouvons donc nous attendre à des valeurs plus élevées de *VIO* en raison du faible contraste entre les différentes structures de la zone pelvienne sur les images CBCT. Nous allons étudier dans la section 5.5 l'importance du recalage automatique dans la décision finale du repositionnement du patient.

### 5.3 La modalité US-TA : développement d'un recalage automatique pour la localisation prostatectomie et impact de la qualité des images US-TA

Différents algorithmes de recalage d'images US pour la localisation prostate ont été proposés et appliqués avec succès sur des acquisitions intra-opératives [103] ou sur des acquisitions transrectales [104]. En revanche, aucun système commercial US dédié à la radiothérapie et utilisant une sonde TA pour les acquisitions ne propose de recalage automatique pour aider l'opérateur à positionner le patient, que ce soit pour la localisation prostate ou la localisation prostatectomie. L'équipe de Kaar et al. a développé son propre système US-TA avec une sonde fixée sur un bras pour minimiser les incertitudes liées à l'acquisition de l'image et a optimisé un algorithme de recalage automatique pour mesurer les déplacements interfraction du volume cible [82]. Cependant, cet algorithme n'a été testé que sur des patients traités avec une prostate en place et n'a pas été élaboré pour recaler les images acquises sur des patients traités après une prostatectomie. Nous avons donc souhaité proposer une solution automatique optimisée pour cette localisation. Un algorithme de recalage a été développé dans l'équipe par Benoît Presles, et nous avons travaillé en commun sur la validation de ces résultats grâce aux données issues de l'étude de la variabilité inter-opérateur.

### 5.3.1 Méthodes

#### 5.3.1.1 Description de l'algorithme de recalage

Les trois méthodes développées dans ce travail sont basées sur l'optimisation de l'information mutuelle qui est une mesure de similarité utilisant l'intensité des images. Le procédé de recalage consiste à transformer de façon itérative une image dite mobile sur une image dite fixe. A chaque itération, une transformation est appliquée à l'image mobile de façon à maximiser l'information mutuelle et ainsi obtenir l'alignement optimal entre les deux images. Cette mesure ne suppose pas l'égalité des intensités entre les deux images ni l'existence d'une relation linéaire entre les intensités, ce qui la rend performante aussi bien pour le recalage monomodal que multimodal, et appropriée pour le recalage d'images US [105]. L'information mutuelle traduit la quantité d'information commune entre les deux images A et B grâce à une relation mathématique entre les densités de probabilités individuelles des images et la densité de probabilité de l'histogramme joint des deux images. Maximiser l'information mutuelle revient donc à maximiser la ressemblance entre l'image fixe et l'image mobile. Ici, l'image fixe est l'image de référence, et l'image mobile est l'image de traitement.

Les trois méthodes diffèrent de par le pré-traitement des images avant recalage. La méthode A applique directement l'information mutuelle sur les images US, sans pré-traitement. La méthode B calcule la mesure de similarité sur les gradients des images US. Enfin, la méthode C applique l'information mutuelle sur "l'image d'importance" des images US de référence et de traitement [82]. L'image d'importance est une combinaison linéaire de l'image originale, de l'image de son gradient et de l'image de son laplacien, qui correspond à la dérivée seconde de l'image. Les poids relatifs de chaque image dans l'image d'importance ont été choisis selon la méthode de Kaar et al. et sont respectivement égaux à 1/4, 1/2 et 1/4 pour l'image originale, son gradient et son laplacien. Nous noterons que les images utilisées pour les méthodes A et B peuvent également être définies comme des images d'importance avec les poids 1,0,0 pour la méthode A, et 0,1,0 pour la méthode B.

Le recalage est restreint à une région d'intérêt définie sur l'image fixe comprenant le RPV. Afin d'optimiser la taille de cette région d'intérêt, le RPV a été dilaté avec une boule de rayon  $r$ ,  $r$  variant de 0 à 50 mm, et les recalages ont été calculés pour chaque valeur de  $r$ . Si  $r$  est égal à 0 mm, alors la région d'intérêt est uniquement constituée du RPV. Plus  $r$  augmente, plus la région croît autour du RPV (Figure 5.1). Afin de ne considérer que les pixels contenant de l'information, le cône d'acquisition est détecté sur toutes les images, et la région d'intérêt est l'intersection entre le cône et le RPV dilaté. Le procédé de recalage est décrit dans la figure 5.2.

Les transformations sont limitées à des translations 3D et sont optimisées grâce à un algorithme de descente du gradient [106]. Le critère d'arrêt est fixé par le nombre d'itérations, égal à 2000 ici. Le recalage est réalisé en utilisant le logiciel Elastix.

#### 5.3.1.2 Méthode de validation des résultats calculés à partir de l'algorithme

Les performances des trois méthodes décrites ci-dessus ont été quantifiées grâce aux recalages manuels réalisés dans le cadre de l'étude inter-opérateur de la section 5.2. Si l'écart-type  $\sigma_{p,s}$  des recalages obtenus par les opérateurs pour la session  $s$  du patient  $p$  était supérieur

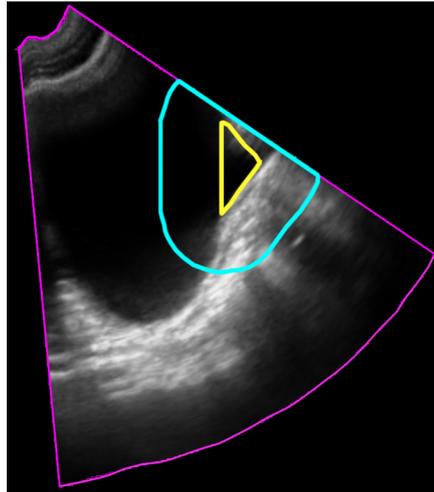


FIGURE 5.1 – Vue sagittale d’une acquisition 3D d’un patient traité après prostatectomie représentant la région d’intérêt utilisé pour le recalage automatique. Cette région est représentée en bleu, et correspond à l’intersection entre le RPV (en jaune) dilaté par une boule de rayon  $r$  et du masque de l’acquisition (en violet).

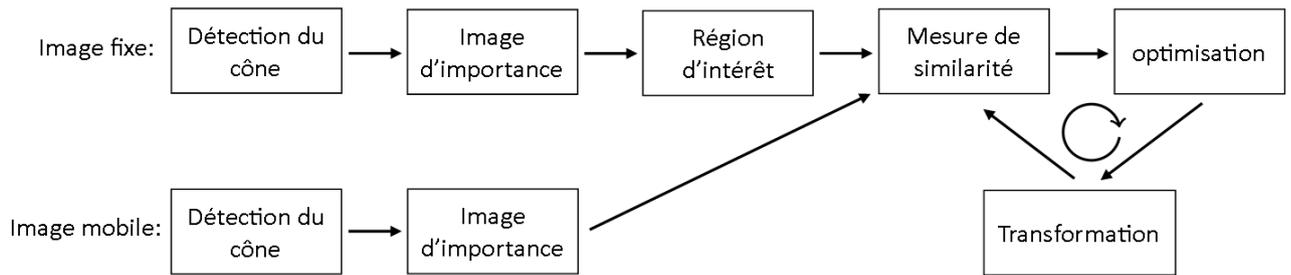


FIGURE 5.2 – Etapes du recalage des images US

à 5 mm, les opérateurs devaient refaire le recalage de cette session. Ce procédé n’a pas été utilisé pour définir la  $VIO$ , mais uniquement pour définir pour chaque session un recalage de référence noté  $\mu_{p,s}$ . Cette valeur est calculée comme étant la moyenne des recalages des opérateurs de la session  $s$  du patient  $p$ . Grâce à cette valeur, le vecteur de non-alignement  $VN_{p,s}$  est calculé comme étant la différence entre la valeur du recalage trouvée par l’algorithme et le recalage de référence  $\mu_{p,s}$ . La distance entre le recalage de l’algorithme et le recalage de référence est la longueur du vecteur  $VN_{p,s}$  :

$$LVN_{p,s} = \|VN_{p,s}\|_2 \tag{5.1}$$

Pour quantifier l'erreur globale de l'algorithme, les moyennes pondérées des vecteurs de non-alignement  $VN$  et de leurs longueurs  $LVN$  ont été calculées ainsi :

$$VN = \frac{1}{P} \sum_{p=1}^P \frac{1}{S_p} \sum_{s=1}^{S_p} VN_{p,s} \quad (5.2)$$

et

$$LVN = \frac{1}{P} \sum_{p=1}^P \frac{1}{S_p} \sum_{s=1}^{S_p} LVN_{p,s} \quad (5.3)$$

avec  $S_p$  le nombre total de sessions  $s$  du patient  $p$ , et  $P$  le nombre total de patients  $p$ . Afin de quantifier la précision de l'algorithme session par session, la valeur absolue de l'erreur  $|VN_{p,s}|$  et l'erreur relative à la variabilité des opérateurs  $\frac{|VN_{p,s}|}{\sigma_{p,s}}$  ont été conjointement considérées pour détecter les échecs de l'algorithme. Pour chaque session, le résultat du recalage automatique est dit erroné si la valeur  $|VN_{p,s}|$  est supérieure à 3 mm et supérieure à la variabilité des opérateurs, i.e si  $\frac{|VN_{p,s}|}{\sigma_{p,s}}$  est supérieure à 1. Dans ce cas, le résultat de recalage de l'algorithme est à la fois loin du recalage de référence et en-dehors de la variabilité de recalage des opérateurs.

### 5.3.2 Résultats

La distance moyenne  $LVN$  est présentée pour chaque méthode en fonction du rayon de dilatation du RPV sur la figure 5.3. La valeur minimale de la distance moyenne  $LVN$  est obtenue avec la méthode B pour une valeur de dilatation du RPV égale à 15 mm. Les valeurs minimales  $VN$  de chaque méthode dépendent du rayon de dilatation du RPV  $r$  et sont présentées dans le tableau 5.4. Quelque soit la méthode utilisée, il n'existe pas de biais systématique sur les résultats des recalages dans la mesure où les valeurs  $VN$  sont proches de zéro dans toutes les directions. Les écart-types sont similaires entre les différentes méthodes pour les directions AP et LR. En revanche, l'écart-type obtenu dans la direction SI avec la méthode B est inférieur à celui obtenu avec les deux autres méthodes. La méthode B a donc été sélectionnée comme étant la méthode la plus performante. Les résultats suivants ne sont rapportés que pour cette méthode.

Méthode	Valeur r (mm)	AP	SI	LR
A	20	-0,3 ± 2,3	0,2 ± 2,9	-0,4 ± 1,8
B	15	-0,2 ± 2,6	0,7 ± 2,4	-0,6 ± 1,7
C	15	-0,5 ± 2,4	0,6 ± 3,7	-0,4 ± 1,7

Tableau 5.4 – Valeur moyenne du vecteur VN selon la direction considérée pour les méthodes A, B et C. Les résultats sont exprimés en mm.

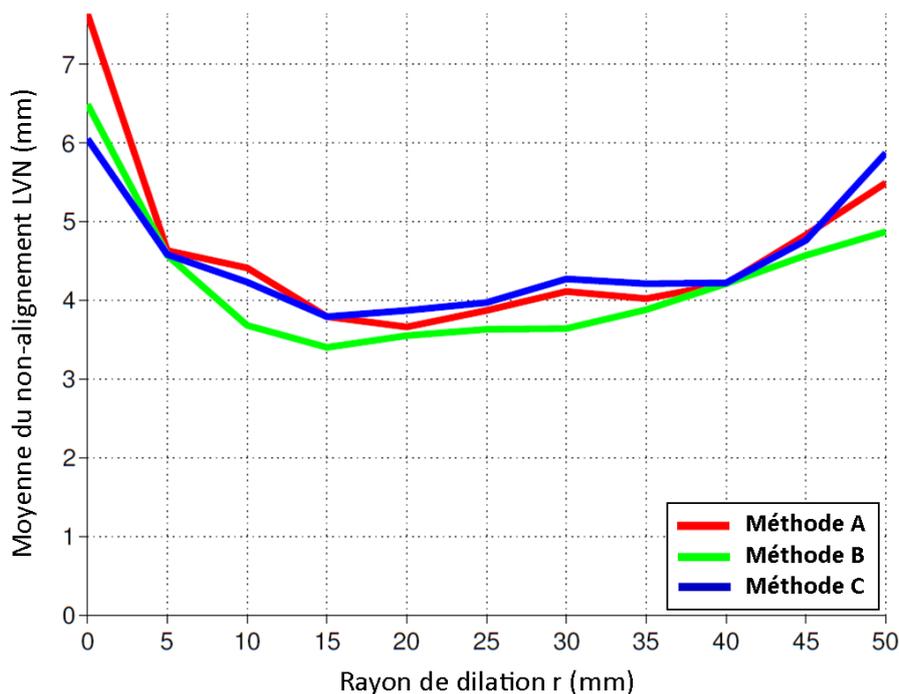


FIGURE 5.3 – Longueur moyenne des vecteurs de non-alignement  $LVN$  en fonction du rayon de dilation  $r$  et de la méthode de pré-traitement des images. Les résultats sont présentés par une ligne rouge, verte et bleue pour les méthodes A, B et C, respectivement.

Les erreurs de recalage obtenues avec la méthode B sont représentées pour toutes les directions sous la forme d'histogrammes construits selon les deux critères décrits dans la partie 5.3.1.2 (Figure 5.4). L'histogramme 2D  $h$  est ainsi construit de cette façon :

$$\forall (i, j) \in \mathbb{N} \times \mathbb{N}, h(i+0.5, j+0.5) = \text{Card}\left\{ |VN_{p,s}| \mid i \leq \frac{|VN_{p,s}|}{\sigma_{p,s}} < i+1 \text{ and } j \leq |VN_{p,s}| < j+1 \right\} / \sum_{k \in \mathbb{N}} \sum_{l \in \mathbb{N}} h(k, l) \quad (5.4)$$

Par exemple, la valeur du premier carré de l'histogramme ( $i = j = 0$ ) représente le nombre de valeurs  $|VN_{p,s}|$  qui sont à la fois inférieures à 1 mm et à la variabilité de recalage de la session considérée  $\sigma_{p,s}$ . La première colonne de l'histogramme ( $i = 0$ ) représente le nombre de valeurs  $|VN_{p,s}|$  qui peuvent être importantes mais inférieures à la variabilité de recalage  $\sigma_{p,s}$ . Dans ce cas, le résultat de l'algorithme n'est pas considéré comme une erreur car la variabilité du recalage de référence est importante. De même, les résultats compris entre la première et troisième lignes de l'histogramme ne sont pas considérés comme des erreurs car dans ces cas là, la variabilité entre les opérateurs est très faible et la valeur  $\frac{|VN_{p,s}|}{\sigma_{p,s}}$  tend vers l'infini. 90%, 82% et 92% des sessions sont correctement recalées selon ces deux critères avec la méthode B respectivement dans les directions AP, SI et LR. 29%, 1,6% et 0% des sessions sont incorrectement recalées par l'algorithme dans respectivement les directions AP, SI et LR. Finalement, 69% des sessions sont correctement recalées dans toutes les directions.

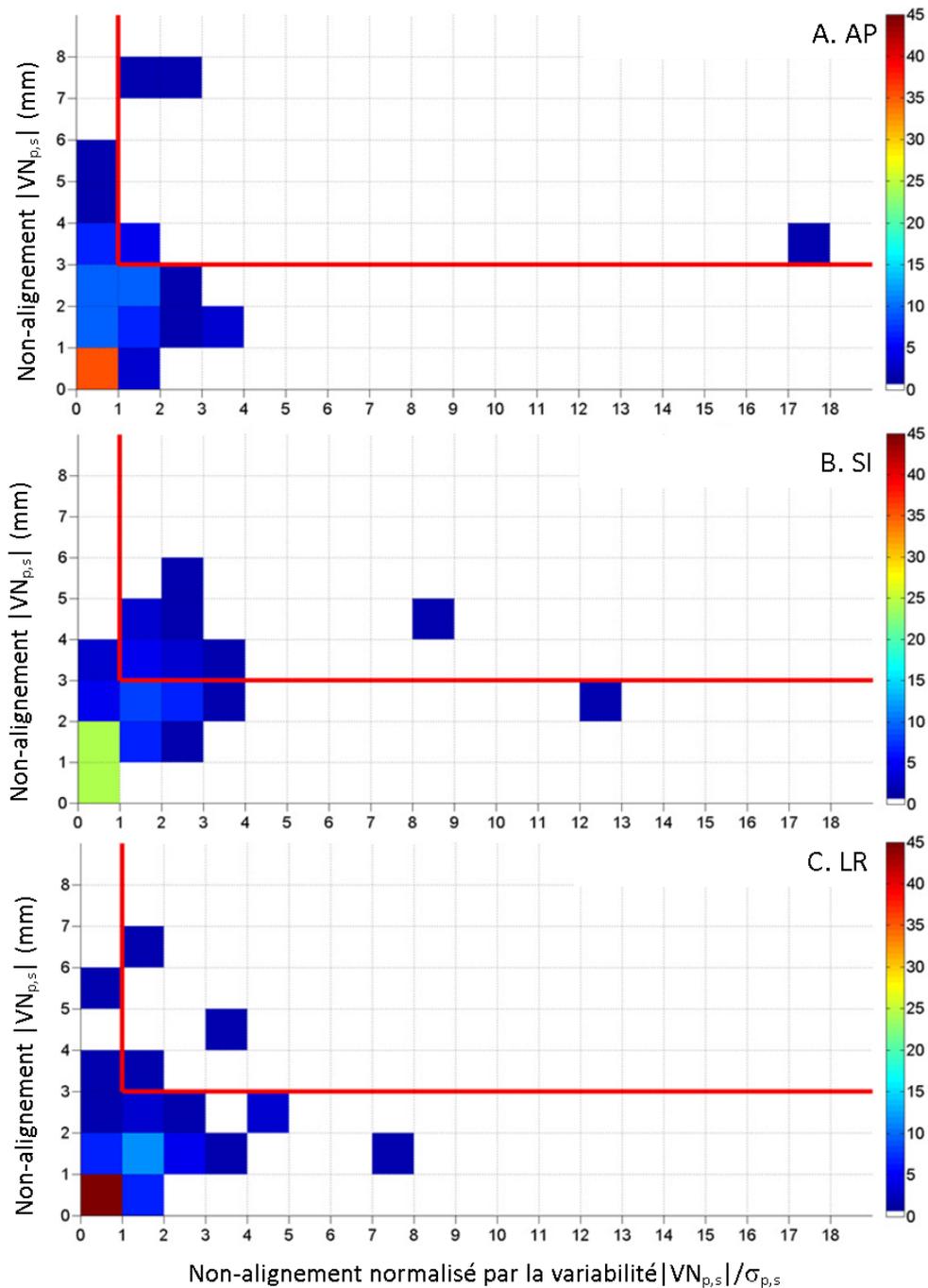


FIGURE 5.4 – Histogrammes conjoints présentant les résultats de recalage obtenus avec la méthode B selon les critères définis sur la valeur du vecteur de non-alignement absolu  $|VN_{p,s}|$  et la valeur de ce vecteur normalisé par l'écart-type des recalages des opérateurs  $\frac{|VN_{p,s}|}{\sigma_{p,s}}$ . Les résultats sont présentés pour la direction axiale (A), longitudinale (B) et latérale (C). Les lignes rouges horizontales et verticales représentent les limites au-dessus desquelles le recalage est considéré comme ayant échoué.

### 5.3.3 Impact de la qualité des images sur le recalage

Dans la première section de ce chapitre (section 5.2.2), nous avons pu constater que la *VIO* de recalage des images US-TA était supérieure quelque soit la direction et la localisation considérées à celles obtenues sur les images US-TP et CBCT. La valeur maximale est observée pour la localisation prostatectomie (3,5 mm) dans la direction AP. La difficulté des acquisitions TA pour cette localisation peut expliquer cette valeur élevée par rapport aux autres directions. Pour certains patients, la paroi antérieure du col vésical est très proche de l'os pubien. Dans ce cas, la sonde doit être placée le plus haut sur l'abdomen et l'angle d'acquisition doit être très important afin d'éviter le cône d'ombre engendré par l'os pubien. Pour certains patients, il n'est pas réalisable d'atteindre cet angle, le plus souvent à cause d'un remplissage vésical insuffisant (Figure 5.5). Ces images-là ont été exclues des différentes analyses. Dans certains cas, le cône d'ombre empêche la visualisation de la paroi antérieure du col vésical tandis que la paroi postérieure est visible. Le RPV n'est alors défini dans la direction axiale que par la paroi postérieure ce qui rend plus difficile un recalage précis. Cette situation est par exemple à l'origine des échecs de recalage de l'algorithme automatique dans les directions SI et AP, respectivement représentés par les points de coordonnées (1,5;4,5) et (1,5;7,5) des histogrammes conjoints des directions SI et AP (Figure 5.4). La figure 5.6 représente les images US de référence et de traitement pour lesquelles l'utilisation de l'algorithme n'a pu aboutir à un recalage satisfaisant.

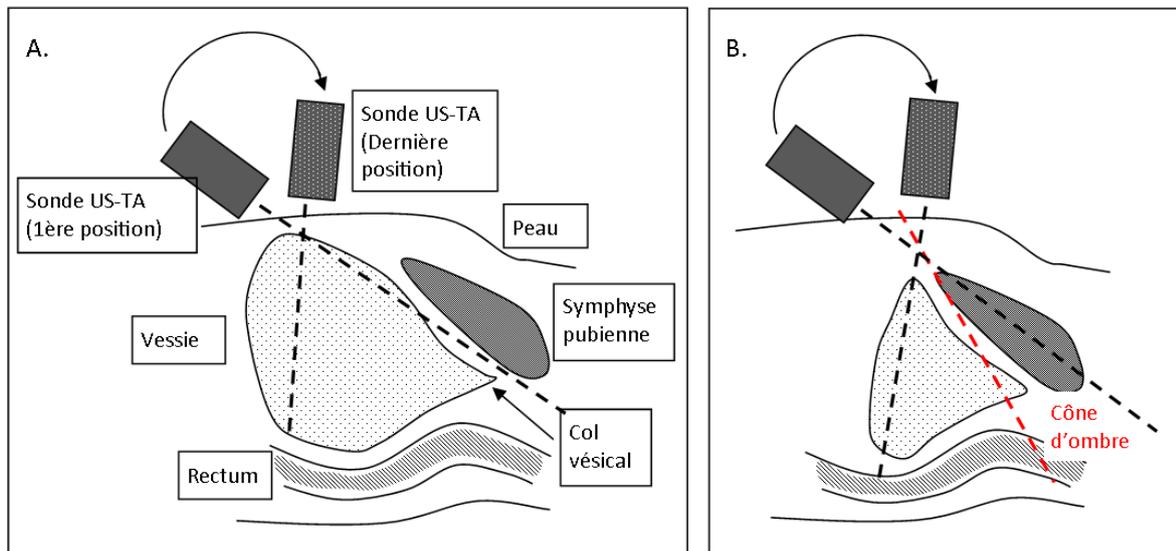


FIGURE 5.5 – Schéma en vue sagittale de l'anatomie pelvienne avec les positions possibles de la sondes TA en fonction du remplissage vésical. La position la plus haute de la sonde est définie par le remplissage vésical. A. Le remplissage vésical est suffisant pour que la sonde soit assez haute et que le col vésical soit visible dans l'image US. B. Le remplissage vésical est ici insuffisant. La position la plus haute de la sonde ne permet pas de visualiser le col vésical, celui-ci étant dans l'ombre de l'os pubien.

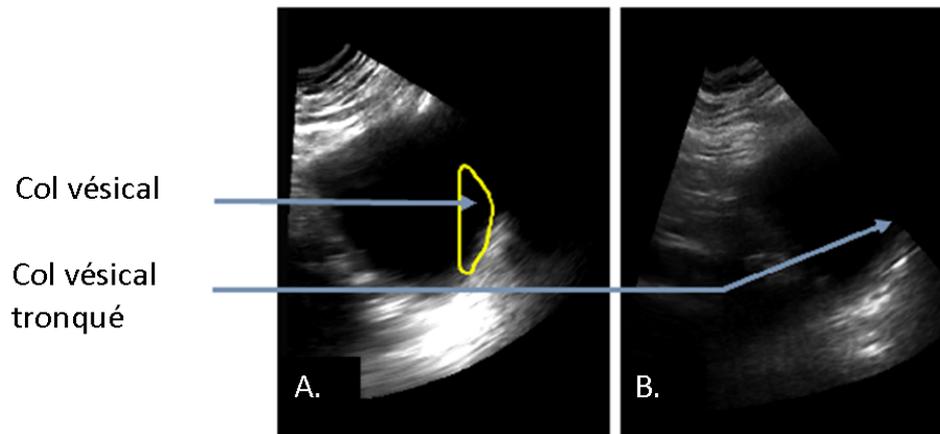


FIGURE 5.6 – Vues sagittales des images US-TA d’un patient traité après une prostatectomie. A. Image de référence avec définition du RPV en jaune. B. Image d’une session de traitement avec un remplissage vésical moins important et une difficile visualisation du col vésical.

### 5.3.4 Conclusion

La qualité des images US-TA est un facteur limitant pour l’utilisation de cette modalité. L’algorithme permet d’obtenir un recalage satisfaisant pour 69% des sessions, les échecs sur les autres sessions pouvant être en grande partie expliqués par les difficultés de l’acquisition. Nous n’avons optimisé et validé l’algorithme que pour la localisation prostatectomie, dans la mesure où une solution avait été proposée auparavant par Kaar et al., et parce que la variabilité inter-opérateur est plus importante pour cette localisation que pour la localisation prostate. Pour cette localisation, la variabilité est plus faible, mais reste supérieure à 2 mm dans toutes les directions. L’utilisation d’un recalage automatique pourrait être une aide dans le procédé d’IGRT US-TA bien qu’un contrôle manuel après recalage automatique reste indispensable afin de s’affranchir des possibles échecs des algorithmes.

La méthode et les résultats de l’algorithme automatique ont fait l’objet d’un article dans le journal "Medical Physics" [107] qui est consultable dans l’annexe 2.

## 5.4 La modalité US-TP : suivi des performances des opérateurs

### 5.4.1 Méthodes

Dans un procédé de recalage entièrement manuel, la formation des opérateurs est essentielle puisque la décision finale du positionnement du patient leur revient. Des procédures de vérification off-line ont été mises en place afin de suivre les performances des utilisateurs et reprendre la formation si nécessaire. Lors de la première séance de traitement d’un patient, l’opérateur qui a tracé ou validé le RPV sur l’image de référence est présent afin d’expliquer les choix qui ont été faits pour le contournage du volume et corriger si nécessaire la lecture de l’image par le manipulateur. Le recalage de cette première séance est généralement contrôlé

on-line. Tout au long du traitement, les recalages US-TP ont été contrôlés a posteriori en aveugle par le référent US-TP. En cas de détection d'une différence trop importante entre le recalage de l'opérateur et du référent, l'opérateur était prévenu et dans la mesure du possible, le recalage était refait en présence du référent pour analyser les possibles sources d'erreurs.

Tous les recalages des images des cohortes TP-A et TP-B ont été réalisés par le référent, soit 880 recalages, puis les différences ont été calculées entre l'opérateur et le référent. Le nombre de sessions pour lesquelles la différence de recalage est supérieure à 3 et 5 mm a été calculé pour chaque direction. Une analyse de variance multivariée de type ANOVA à 2 facteurs a été réalisée afin de déterminer l'impact de l'opérateur et du patient sur les différences entre opérateur et référent.

### 5.4.2 Résultats

Les résultats sont présentés dans le tableau 5.5. Nous pouvons constater que la différence entre les opérateurs et le référent est plus importante dans la direction AP pour laquelle 11,5% des recalages ont une différence supérieure à 3 mm. Quelle que soit la direction, le nombre de sessions avec une différence supérieure à 5 mm est faible, inférieure à 2,4%. L'analyse ANOVA montre que la différence entre les opérateurs et le référent est opérateur et patient dépendante dans les directions AP et SI. En revanche, la différence dans la direction LR n'est pas opérateur dépendante ( $p > 0,05$ ).

Direction	3 mm	5 mm	$p_{opérateur}$	$p_{patient}$
AP	101 (11,5%)	21 (2,4%)	< 0,001	< 0,001
SI	51 (5,8%)	13 (1,5%)	< 0,001	< 0,001
LR	43 (4,9%)	6 (0,7%)	0,07	< 0,001

Tableau 5.5 – Nombres et pourcentages de recalage pour lesquels la différence entre opérateur et référent est supérieure à 3 et 5 mm. Les valeurs p ont été calculées par une analyse ANOVA à 2 facteurs, l'opérateur et le patient.

Le nombre de sessions recalées par chaque opérateur est donné dans le tableau 5.6. Afin de mettre en évidence les performances des opérateurs, les différences de recalage entre opérateur et référent sont présentées pour chaque manipulateur sous la forme d'une figure en boîte à moustache pour chaque direction (figure 5.7). De plus, le rapport entre le nombres de sessions recalées par l'opérateur considéré avec une différence supérieure à 3 mm et le nombre total de sessions avec une différence supérieure à 3 mm,  $D_{inter-opérateur}$ , a été calculé afin de déterminer quels opérateurs sont à l'origine des différences observées dans le tableau 5.5. De même, afin de déterminer si l'opérateur est de façon récurrente ou non en désaccord avec le référent, le rapport entre le nombres de sessions recalées par l'opérateur considéré avec une différence supérieure à 3 mm et le nombre total de sessions recalées par cet opérateur,  $D_{intra-opérateur}$ , a aussi été calculé. Ces valeurs sont rapportées pour chaque opérateur et direction dans le tableau 5.7. Nous pouvons observer des variations importantes

d'un opérateur à l'autre. Dans la direction AP, les opérateurs 5, 11 et 13 sont à eux trois à l'origine de plus de 50% des recalages dont le résultat diffère de plus de 3 mm avec celui du référent. Ainsi, l'opérateur 5 est responsable des valeurs maximales  $D_{inter-opérateur}$  trouvées dans les directions AP et SI et égales respectivement à 21,8% et 19,6%. Dans la direction LR, 1/4 des sessions avec plus de 3 mm de différence ont été recalées par l'opérateur 2. Nous pouvons grâce à la valeur  $D_{intra-opérateur}$ , déterminer si l'opérateur et le référent sont en désaccord pour toutes les sessions de l'opérateur. Ainsi, l'opérateur 13 est en désaccord avec le référent pour environ 1/3 des sessions qu'il a recalé dans la direction AP. En revanche, les difficultés de recalage sont beaucoup moins marquées dans les autres directions pour cet opérateur. Dans les directions SI et LR, les valeurs  $D_{intra-opérateur}$  sont inférieures à 10%, ce qui confirme que la direction AP est plus problématique pour la reproductibilité du recalage.

Opérateur	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Recalages	25	76	58	100	119	59	34	121	32	59	92	25	57	23
% /total (=880)	2,8	8,6	6,6	11,4	13,5	6,7	3,9	13,8	3,6	6,7	10,5	2,8	6,5	2,6

Tableau 5.6 – Nombres et pourcentages de sessions recalées par chaque opérateur.

	Opérateur	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
AP	$D_{inter-opérateur}$	2,0	6,9	4,0	7,9	21,8	5,0	4,0	5,0	2,0	2,0	11,9	5,9	17,8	4,0
	$D_{intra-opérateur}$	8,0	9,2	6,9	8,0	18,5	8,5	11,8	4,1	6,3	3,4	13,0	24,0	31,6	17,4
SI	$D_{inter-opérateur}$	2,0	9,8	7,8	9,8	19,6	3,9	2,0	5,9	7,8	3,9	15,7	2,0	7,8	2,0
	$D_{intra-opérateur}$	4,0	6,6	6,9	5,0	8,4	3,4	2,9	2,5	12,5	3,4	8,7	4,0	7,0	4,3
LR	$D_{inter-opérateur}$	0,0	25,6	2,3	9,3	7,0	7,0	9,3	7,0	2,3	2,3	18,6	4,7	2,3	2,3
	$D_{intra-opérateur}$	0,0	14,5	1,7	4,0	2,5	5,1	11,8	2,5	3,1	1,7	8,7	8,0	1,8	4,3

Tableau 5.7 – Pourcentage de recalage avec une différence entre l'opérateur et le référent supérieure à 3 mm. La valeur  $D_{inter-opérateur}$  est le pourcentage de sessions pour lesquelles la différence entre le recalage de l'opérateur considéré et du référent est supérieure à 3 mm par rapport au nombre total de sessions pour lesquelles la différence est supérieure à 3 mm. La valeur  $D_{intra-opérateur}$  est le pourcentage de sessions pour lesquelles la différence entre le recalage de l'opérateur considéré et du référent est supérieure à 3 mm par rapport au nombre total de sessions recalées par cet opérateur.

### 5.4.3 Conclusion

L'étude de suivi des performances des opérateurs a mis en évidence que certains opérateurs ont plus de difficultés que les autres à effectuer le recalage manuel. Ces difficultés ne semblent pas liées uniquement à un manque de pratique de la part de l'opérateur. En effet, l'opérateur 5 est celui qui est le plus en désaccord avec le référent alors qu'il est le deuxième

opérateur à avoir effectué le plus de recalages. Les opérateurs inclus dans l'étude de calcul des *VIO* US-TP étaient les opérateurs 5, 6 et 8 ainsi que le référent. Bien que l'étude *VIO* incluait un des opérateurs étant le plus en désaccord avec le référent, les valeurs *VIO* sont inférieures à 2 mm quelles que soient la localisation et la direction. Le recalage manuel ne serait donc pas un frein à la mise en pratique de cette modalité dans la routine clinique. En revanche, il serait tout de même souhaitable qu'un algorithme de recalage automatique soit implémenté afin d'aider les opérateurs et diminuer encore les incertitudes liées au recalage. La solution proposée pour la modalité US-TA n'est pas directement applicable en raison des différences importantes entre les deux types d'acquisition. En revanche, un algorithme dérivé du précédent est cours de développement dans l'équipe, et les résultats seront prochainement soumis pour une publication.

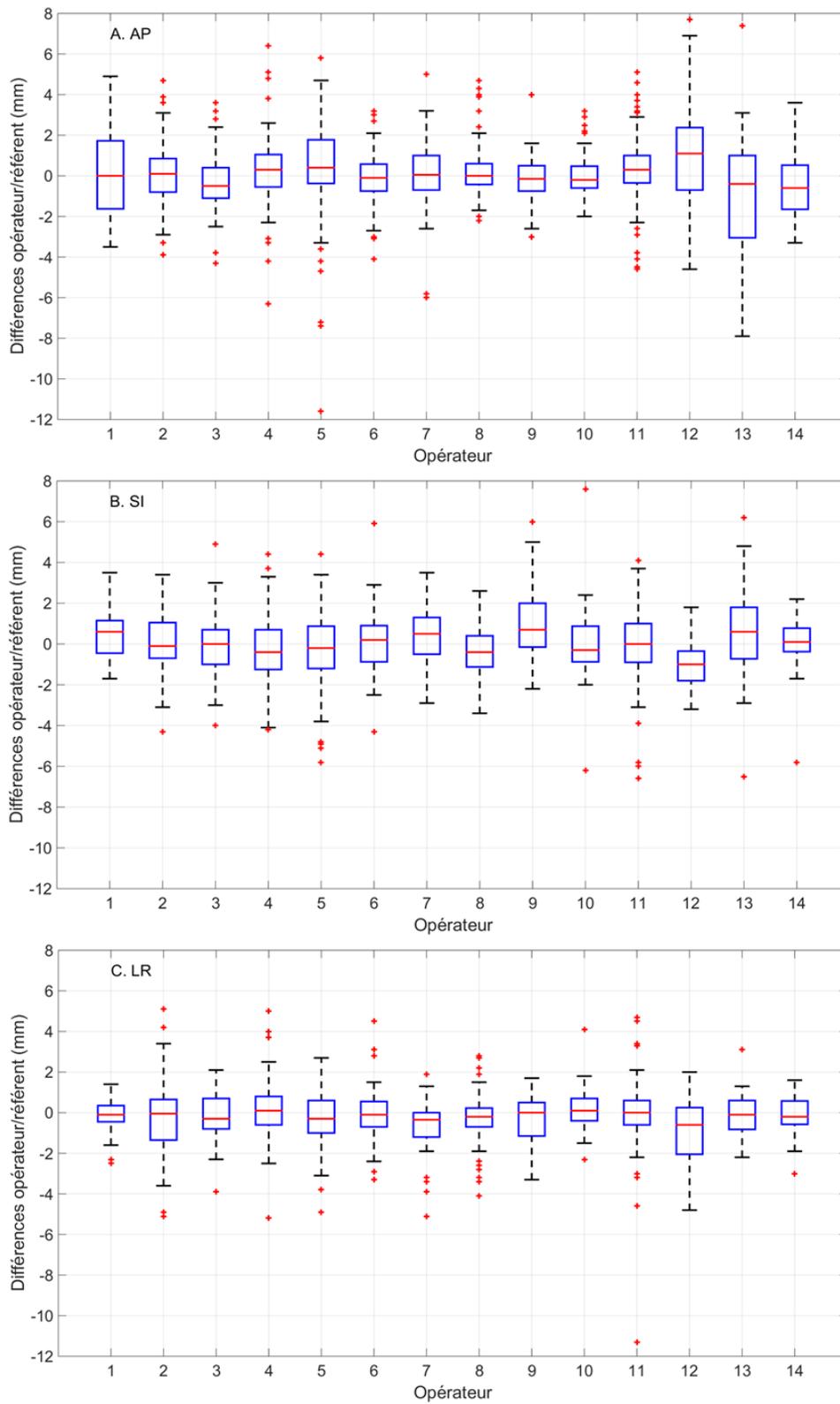


FIGURE 5.7 – Distributions des différences de recalage de la modalité US-TP entre opérateur et référent, pour chaque opérateur. Les diagrammes en boîte à moustache représentent la médiane de la distribution (ligne rouge), les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles (côtés du rectangle bleu) ainsi que l’amplitude totale des valeurs (extrémités des moustaches, noir).

## 5.5 La modalité CBCT : impact du recalage automatique

### 5.5.1 Méthodes

La modalité CBCT est la seule étudiée dans ce travail à être associée à un logiciel permettant de recalculer automatiquement l'image de traitement avec l'image de référence. Le protocole de recalage adopté au CLB comprend une première phase de recalage automatique restreint à une zone d'intérêt comprenant les os pelviens puis une seconde phase de recalage manuel où l'opérateur doit contrôler, et si nécessaire, corriger le recalage afin que la zone à traiter soit comprise dans le PTV tracé sur le CT de référence. Ce protocole a été respecté pour le calcul des valeurs de *VIO* liées à cette modalité et les résultats ont mis en évidence une faible incertitude de recalage liée à l'opérateur. Afin de déterminer l'impact du recalage automatique, les recalages automatiques osseux ont été comparés aux recalages des opérateurs pour l'ensemble des patients inclus dans les cohortes TP-A et TP-B. Pour chaque session, la différence entre le recalage opérateur et le recalage automatique a été calculée.

### 5.5.2 Résultats

La moyenne et l'écart-type des différences entre opérateur et algorithme sont présentés dans le tableau 5.8 pour chaque localisation et direction, ainsi que la valeur p calculée à partir d'un test de Student entre les deux distributions. La concordance entre les distributions à 0 mm, c'est à dire le pourcentage de sessions pour lesquelles le recalage automatique a été validé par l'opérateur, est également reportée dans ce tableau. L'évolution de la concordance selon le seuil considéré est présentée dans la figure 5.8 pour des seuils variant de 0 à 5 mm.

	Prostate		
	AP	SI	LR
Moyenne ± écart-type (mm)	0.69 ± 1.67	0.23 ± 1.54	-0.11 ± 0.11
Valeur p	< 0.001	0.06	0.43
Concordance 0 mm (%)	46.1	46.4	64.9
	Prostatectomie		
	AP	SI	LR
Moyenne ± écart-type (mm)	0.04 ± 1.05	-0.17 ± 1.16	0.05 ± 0.60
Valeur p	0.74	0.14	0.74
Concordance 0 mm (%)	58.5	58.3	77.7

Tableau 5.8 – Nombres et pourcentages de recalage pour lesquels la différence entre opérateur et référent est supérieure à 3 et 5 mm. Les valeurs p ont été calculées par une analyse ANOVA à 2 facteurs, l'opérateur et le patient.

La différence entre le recalage automatique et le recalage manuel est inférieure à 1 mm pour les deux localisations et toutes les directions. La variabilité la plus importante est

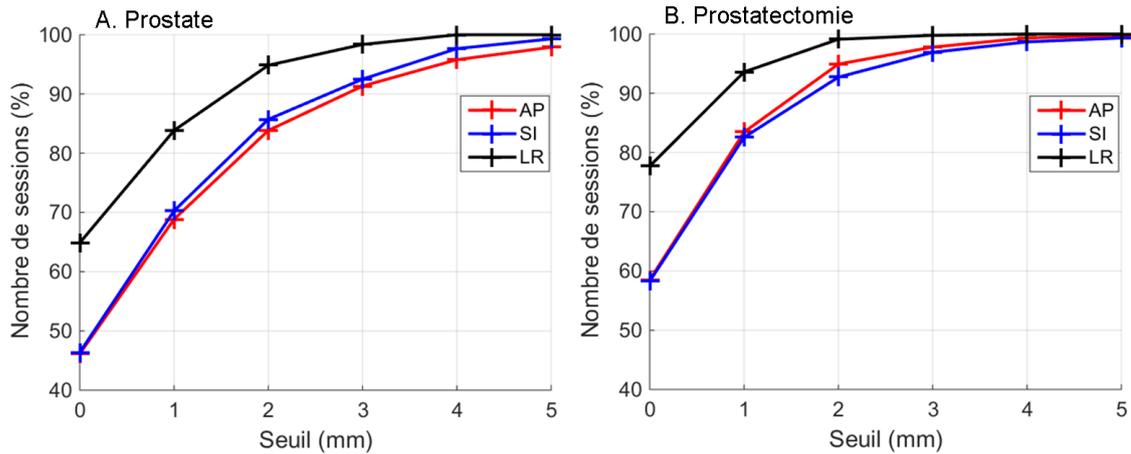


FIGURE 5.8 – Evolution du nombre de sessions pour lesquelles les recalages opérateur et algorithme sont concordants à 0, 1, 2, 3, 4 et 5 mm pour la localisation prostate (A.) et pour la localisation prostatectomie (B.).

observée dans la direction AP pour la localisation prostate qui est également la seule configuration dans laquelle le recalage automatique est significativement différent du recalage manuel. De même, le pourcentage de sessions pour lesquelles l'opérateur a validé le recalage automatique est minimal dans la direction AP pour la localisation prostate. Ces résultats sont en accord avec le fait que la *VIO* soit plus importante pour la modalité CBCT dans la direction AP et pour la localisation prostate. La concordance à 0 mm des recalages automatiques et manuels est maximale dans la direction LR pour les deux localisations. Nous noterons également que cette valeur est plus importante dans toutes les directions pour la localisation prostatectomie. La figure 5.8 confirme cette observation : au minimum 90% des sessions sont recalées manuellement avec moins de 2 mm de différence par rapport à l'algorithme automatique pour la localisation prostatectomie, alors que ce pourcentage n'est atteint qu'à partir du seuil 3 mm pour la localisation prostate.

### 5.5.3 Conclusion

Contrairement aux recalages US-TP, les opérateurs ayant effectué le recalage CBCT ne sont pas identifiés ce qui n'a pas permis de suivre les performances et les pratiques des différents opérateurs. Cependant, cette étude met en évidence l'apport de l'algorithme automatique dans la minimisation de l'incertitude inter-opérateur. En effet, avec environ 90% des sessions validées avec une différence inférieure à 2 mm entre le recalage automatique et le recalage manuel, les valeurs *VIO* ne peuvent qu'être du même ordre de grandeur. Cette étude explique également pourquoi de meilleurs résultats de *VIO* ont été obtenus pour la localisation prostatectomie. En effet, les opérateurs ont plus tendance à se reposer sur l'algorithme automatique pour cette localisation que pour la localisation prostate. La qualité de l'image peut être un facteur explicatif, la distinction entre loge et paroi rectale étant difficile pour certains patients. L'idéal aurait été de faire à nouveau l'étude de *VIO* mais en demandant aux opérateurs de recalibrer uniquement manuellement les CBCT avec les

CT de référence. Cependant, cette étude aurait nécessité un temps important de travail pour les différents opérateurs, et n'aurait pas été conforme aux pratiques cliniques du centre.

## 5.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons clairement mis en évidence une variabilité plus importante pour la modalité US-TA que pour les deux autres modalités étudiées. Un recalage automatique est une vraie aide dans le procédé de recalage pour minimiser les différences d'interprétations des images entre opérateurs. Cependant, un taux d'échec est inhérent à tout algorithme de recalage et ne permet pas de s'affranchir d'un contrôle manuel. La formation des opérateurs est un point clé quant à la précision d'une technique d'IGRT, d'autant plus que le recalage est délégué aux manipulateurs. Des procédures de suivis doivent être mises en place, avec une vérification périodique des recalages effectués.

La problématique liée au recalage des images CBCT/CT est bien connue et une littérature importante existe sur ce point. En revanche, ce type d'analyse n'avait que rarement voire jamais été réalisé pour la modalité US.

# 6

## La modalité ultrasons pour le suivi des mouvements intra-fractions

### Sommaire

---

<b>6.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>142</b>
<b>6.2</b>	<b>Suivi des mouvements de la prostate et de la loge prostatique avec la sonde TP</b>	<b>142</b>
6.2.1	Méthodologie	142
6.2.2	Amplitude et fréquence des mouvements observés	144
6.2.3	Impact des mouvements sur les marges de traitement	152
6.2.4	Discussion	155
<b>6.3</b>	<b>Suivi des mouvements intrafraction en utilisant conjointement les systèmes Clarity et RayPilot</b>	<b>158</b>
6.3.1	Présentation du système RayPilot	158
6.3.2	Etude préliminaire sur fantôme mobile	158
<b>6.4</b>	<b>Impact dosimétrique des mouvements intrafractions</b>	<b>161</b>
6.4.1	Méthodes	161
6.4.2	Résultats	162
6.4.3	Discussion	164
<b>6.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>169</b>

---

L'objectif de ce chapitre est de quantifier les déplacements observés avec la modalité US-TP pendant les séances de traitement des volumes cibles des patients non opérés ou traités après prostatectomie. Après présentation de leur amplitude et fréquence, nous décrirons les premiers résultats d'une étude comparative sur fantôme entre les systèmes US-TP et RayPilot. Enfin, nous étudierons l'impact de ces mouvements sur les marges de traitement à utiliser autour du CTV, et sur la dose réellement délivrée aux volumes cibles et aux organes à risque.

## 6.1 Introduction

Les mouvements prostatiques pendant l'irradiation ont été jusqu'à récemment peu étudiés, contrairement aux déplacements d'autres localisations comme les tumeurs pulmonaires affectées par le mouvement respiratoire. Une première étude réalisée avec une imagerie dynamique par résonance magnétique a permis de mettre en évidence l'instabilité de la prostate sur des temps similaires à des durées de traitement en radiothérapie [108]. Cependant, le peu de moyens techniques permettant d'imager ces mouvements a limité leur quantification. La méthodologie fréquemment utilisée était basée sur des acquisitions d'images avant et après traitement ce qui ne permettait pas de mettre en évidence des variations de position transitoires. Les développements récents des technologies comme les transmetteurs électromagnétiques ou les systèmes type Exactrac ont rendu possible le suivi en temps réel, ou presque, de la position du volume cible [5, 6, 7]. Dans ce chapitre, nous présenterons les résultats de suivi des mouvements intrafractions avec une troisième technique basée sur l'imagerie ultrasonore, les acquisitions étant réalisées par voie transpérinéale avec un balayage continu de la zone irradiée grâce à une sonde automatisée. Aucun résultat n'a été publié à ce jour avec cette modalité. L'analyse des déplacements sera réalisée sur l'ensemble des patients traités avec ou sans prostate, puis pour chaque patient, avec également une analyse des différents comportements possibles du volume cible. Nous présenterons ensuite les premiers résultats d'un travail sur fantôme visant à valider les résultats obtenus avec la sonde TP. Les décalages appliqués à un fantôme mobile seront mesurés par la modalité US mais également par le système RayPilot. Ce dernier est basée sur la géolocalisation d'un unique transmetteur électromagnétique implanté dans le volume cible. Enfin, les résultats préliminaires d'une étude dosimétrique permettront de quantifier l'impact de ces mouvements sur la qualité du traitement.

## 6.2 Suivi des mouvements de la prostate et de la loge prostatique avec la sonde TP

### 6.2.1 Méthodologie

Les mouvements intrafractions ont été enregistrés sur l'ensemble des patients des cohortes TP-A et TP-B décrites dans la section 3.2.1, ce qui représente respectivement 426 et 438 sessions de traitements. Comme expliqué dans la description du fonctionnement du système Clarity (section 1.3.3), le mode "monitoring" est activé juste après l'étape de recalage manuel US/US. Dans le cadre du protocole clinique, une acquisition CBCT a été réalisée quotidiennement entre l'acquisition US et le début de l'irradiation. Pendant la phase de "monitoring", des déplacements ont pu donc être appliqués à la table de traitement afin de corriger la position du patient en fonction des résultats du recalage CBCT/CT. Les mouvements intrafractions ont alors deux composantes : la première correspond au réel déplacement du volume, tandis que la seconde est liée au déplacement de la table. La position de celle-ci est localisée dans le système de coordonnées de la salle grâce au CPI, ce qui permet de décorréler ces deux composantes et donc d'obtenir la mesure des mouvements du

volume cible uniquement. Les déplacements exportés à partir du logiciel sont donnés dans deux référentiels : le premier est le référentiel de la salle, et donc les deux composantes sont confondues, le deuxième est dans le référentiel de la table, et donc seuls les déplacements du volume cible sont mesurés. Sur la figure 6.1, nous pouvons observer un dédoublement des courbes pour chaque direction à  $t=380$  s. La courbe en trait plein correspond aux déplacements mesurés dans le référentiel de la table. Les mesures réalisées pendant le déplacement de la table ont été supprimées de l'analyse car le système de "monitoring" n'est pas assez rapide pour avoir des données précises dans ce cas là. Les analyses effectuées dans ce chapitre ont donc été réalisées après traitement des données exportées pour supprimer cette phase.

Les séances peuvent être qualitativement classées par "comportement" du déplacement du volume cible. Nous avons utilisé la classification établie par Kupelian et al. [5] pour quantifier l'occurrence de chaque type de décalage. Les comportements utilisés sont :

- la stabilité : aucun mouvement significatif n'a été mesuré sur l'ensemble de la séance,
- la dérive : le volume s'éloigne de façon régulière de sa position initiale,
- les pics fréquents :   intervalle relativement régulier, le volume se déplace brusquement et revient vers sa position d'origine,
- le palier permanent : le volume se décale de sa position d'origine et reste le temps restant de la séance à une position stable,
- le palier temporaire : le volume atteint une position stable qu'il va quitter avant la fin de la séance pour revenir vers sa position d'origine,
- l'irrégularité : plusieurs types de comportement ont été observés lors de la même séance.

Afin de quantifier les déplacements intrafractions, les données ont été r -échantillonnées afin d'avoir un pas temporel régulier, puis analysées en "tronquant" les sessions à différents temps pour étudier l'évolution des mouvements en fonction de la durée de la séance. Deux mesures ont été réalisées : la première consistait à calculer la moyenne des déplacements sur les séances tronquées, en augmentant la durée de traitement  $T$  (figure 6.2) afin d'étudier leurs variations d'amplitude. La seconde quantification des mouvements intrafractions avait pour objectif de quantifier la fréquence des déplacements. Elle a été déterminée en fixant des seuils géométriques et temporels et en comptabilisant le nombre de sessions pour lesquelles les différents seuils ont été dépassés. Un exemple est donné dans la figure 6.3. Le temps de séance  $T$  a également été pris en compte puisqu'il influe directement sur le résultat. Ainsi, pour la séance représentée dans la figure 6.3, les 3 seuils géométriques ont été franchis sur la durée  $T$ . Si la séance avait duré 180 s, le seuil de 7 mm n'aurait pas été franchi, et le seuil de 5 mm n'aurait pas été dépassé pendant une durée supérieure à 30s. Afin de synthétiser ces résultats, nous avons sélectionné deux temps de séance correspondant aux durées d'irradiation nécessaires pour délivrer des doses de 2 et 7,25 Gy afin de se placer dans le cadre de traitements conventionnels et hypofractionnés. Des plans de traitement ont été calculés avec ces doses par fraction sur une cohorte de 10 patients et simulés sur un accélérateur afin d'estimer le temps nécessaire à chaque protocole. Le détail de ces planifications sera donné dans la section 6.4.   ces durées d'irradiation ont été ajoutées 120 secondes supplémentaires pour prendre en compte le temps entre l'installation du patient et le début effectif du traitement. Ainsi, les fréquences de dépassements de seuils seront détaillées pour des temps de

session de traitement de 140 s + 120 s soit 260 s, pour la dose de 2 Gy, et de 290 s + 120 s soit 410 s, pour la dose de 7,25 Gy.

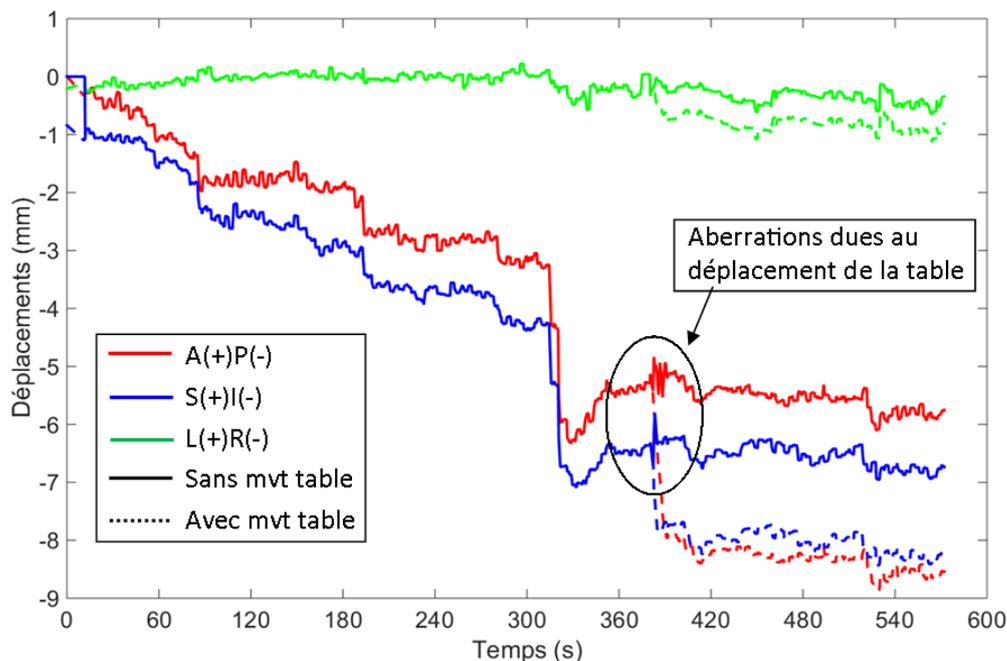


FIGURE 6.1 – Déplacements du volume cible dans le référentiel de la salle (trait pointillé) et dans le référentiel de la table (trait plein). Les courbes rouge, bleue et verte correspondent aux mouvements mesurés respectivement dans les directions antéro-postérieure, supéro-inférieure et latérale.

## 6.2.2 Amplitude et fréquence des mouvements observés

### Analyse inter-patient

Une revue visuelle des graphiques des différentes séances met en évidence deux phénomènes : nous observons des mouvements principalement dans les directions longitudinale et axiale et ces déplacements sont le plus souvent simultanés dans ces deux directions. Le volume cible a tendance à être stable dans la direction latérale, bien que d'importants mouvements ont été ponctuellement observés.

La figure 6.4 présente des exemples de sessions pour lesquelles le comportement du volume cible diffère. La fréquence de chaque type de comportement décrit dans la section précédente a été quantifiée pour les cohortes TP-A et TP-B (Tableau 6.1). Nous pouvons ainsi observer que les comportements les plus fréquents après la stabilité sont la dérive et les mouvements irréguliers.

Les moyennes des déplacements ont été calculées en faisant varier le temps de séance entre 2 et 480 s (figure 6.5). Nous pouvons constater qu'en moyenne, les déplacements intra-fractions sont faibles, inférieurs au millimètre. Le volume cible est stable dans la direction

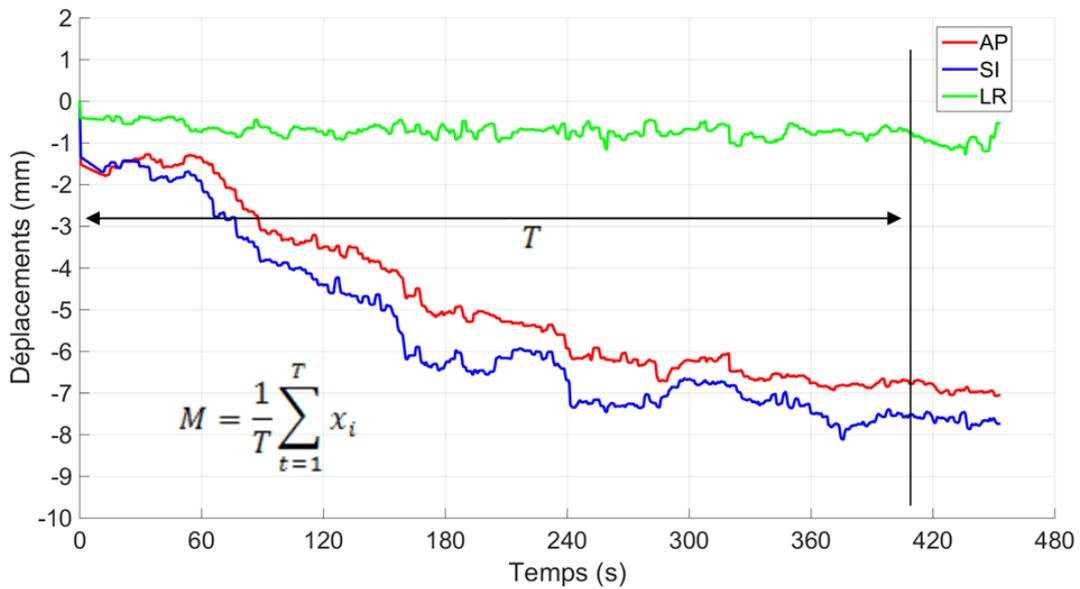


FIGURE 6.2 – Calcul de la moyenne des déplacements sur une séance de traitement. Les déplacements vont être pris en compte dans le calcul jusqu’au temps T. Ici, la séance a été tronquée à 410s.

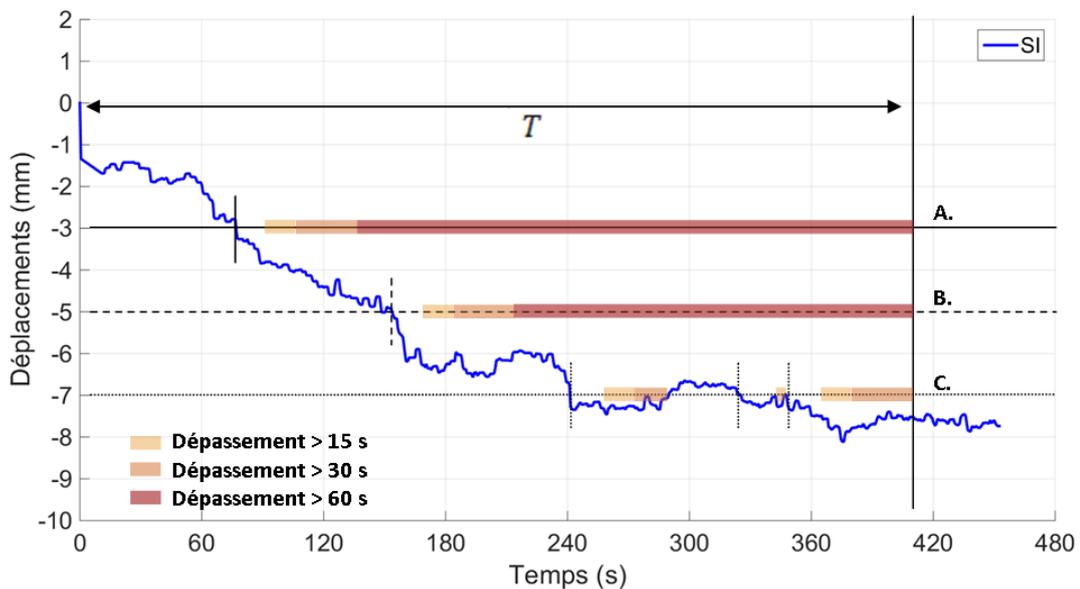


FIGURE 6.3 – Calcul des dépassements des seuils géométriques et temporels. Sur cette figure, trois seuils géométriques et temporels ont été représentés : 3, 5 et 7 mm, et 15, 30, et 60 s. Les situations A, B, et C représentent les dépassements des différents seuils pour les mouvements enregistrés dans la direction longitudinale. A. Le déplacement du volume cible est supérieur à 3 mm pendant une durée supérieure à 60s. B. Le déplacement du volume cible est supérieur à 5 mm pendant une durée supérieure à 60 s. C. Le déplacement du volume cible est supérieur à 7 mm pendant une durée supérieure à 30s.

	Stabilité	Dérive	Irrégularité	Pics fréquents	Palier permanent	Palier temporaire
TP-A	53.5 %	23.4 %	12.1 %	5.6 %	4.2 %	1.2 %
TP-B	81.1 %	8.0 %	6.4 %	1.8 %	2.3 %	0.5 %

Tableau 6.1 – Fréquences des différents comportements observés sur l'ensemble des sessions des cohortes TP-A et TP-B.

LR pour les deux cohortes. Au contraire, les déplacements les plus importants sont observés dans les directions AP et SI pour la cohorte TP-A. Ainsi, plus le temps de traitement augmente, plus les déplacements sont importants. Les deux graphiques mettent en évidence une différence de comportement entre les localisations prostate et prostatectomie. Alors que les courbes en AP et SI sont parallèles, voire confondues, pour la localisation prostate, les déplacements du volume cible des patients de la cohorte TP-B sont très faibles dans la direction SI et plus importants dans la direction AP, quel que soit le temps de séance. Ces observations sont confirmées par les moyennes calculées sur les temps de séance de 260 s et 410 s (tableau 6.2).

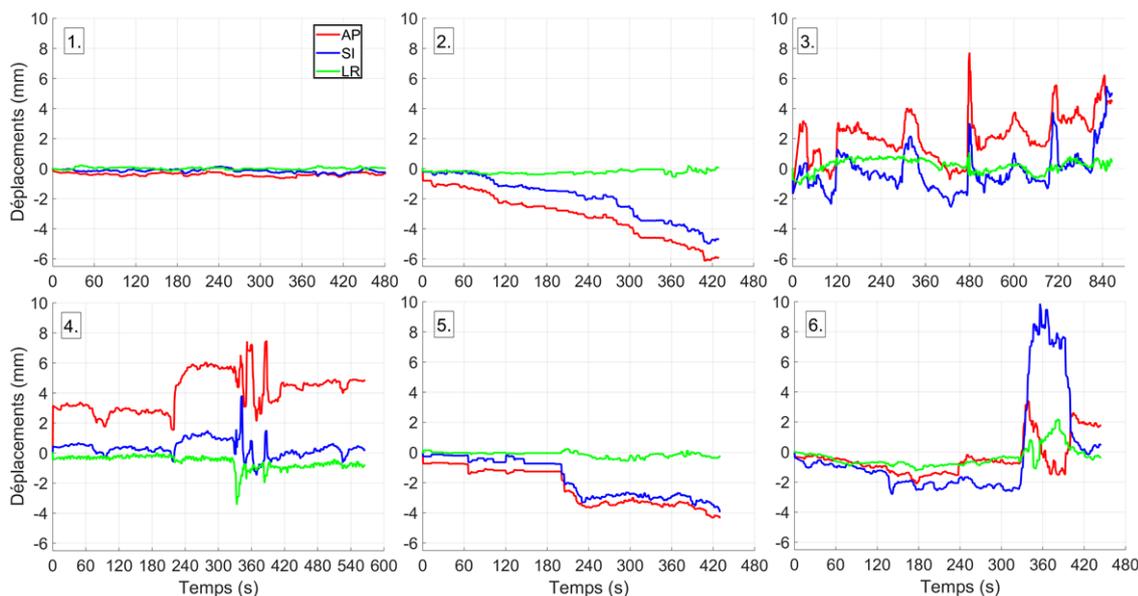


FIGURE 6.4 – Exemples des comportements du volume cible observés lors de différentes séances de traitement. 1. Stabilité, 2. Dérive, 3. Pics fréquents, 4. Irrégularité, 5. Palier permanent, 6. Palier temporaire.

La figure 6.7 représente le nombre de sessions pour lesquelles les seuils de 3, 5 et 7 mm ont été dépassés pendant une durée supérieure au seuil temporel représenté en abscisse. Pour cette analyse, le temps de la séance de traitement n'a pas été pris en compte. Sur l'ensemble des séances que nous avons enregistré, nous notons qu'un mouvement supérieur à 3 mm et

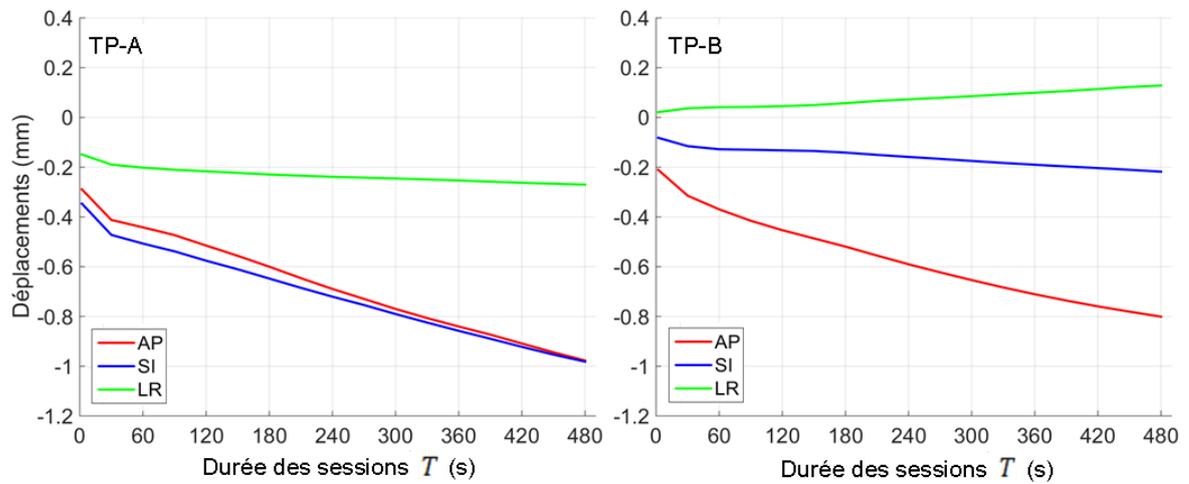


FIGURE 6.5 – Evolution de la moyenne des déplacements intrafractions pour chaque direction et chaque cohorte selon le temps de séance  $T$ .

	$T$	AP	SI	LR
TP-A	260 s	$-0.7 \pm 0.7$	$0.7 \pm 0.6$	$-0.2 \pm 0.4$
	410 s	$-0.9 \pm 0.8$	$0.9 \pm 0.8$	$-0.3 \pm 0.5$
TP-B	260 s	$-0.6 \pm 0.4$	$0.2 \pm 0.2$	$0.1 \pm 0.3$
	410 s	$-0.8 \pm 0.4$	$0.2 \pm 0.3$	$0.1 \pm 0.3$

Tableau 6.2 – Moyennes des déplacements observés sur les cohortes TP-A et TP-B pour des temps de traitement de 260 et 410 s. Les résultats sont donnés en mm.

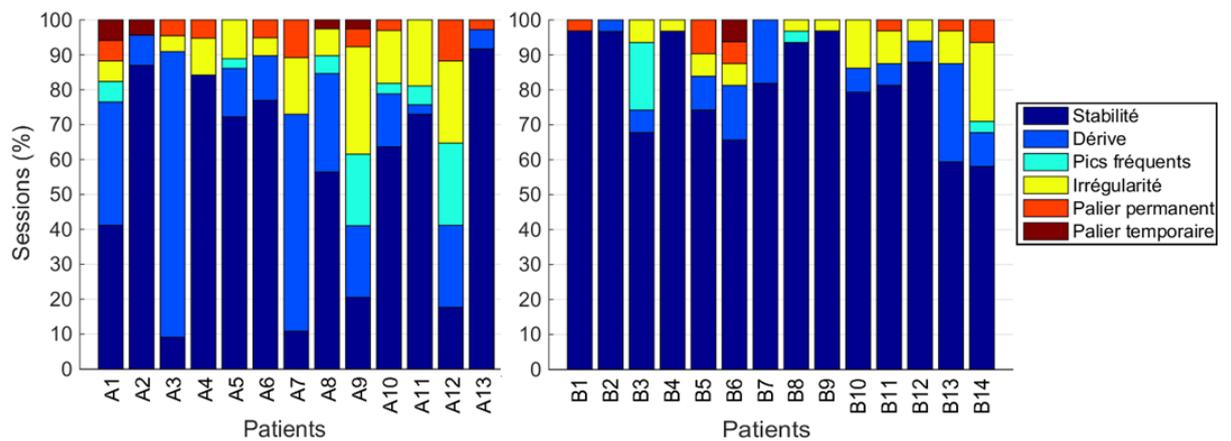


FIGURE 6.6 – Fréquences des comportements du volume cible pour chaque patient, normalisées par le nombre de sessions du patient considéré.

pendant une durée supérieure à 120 s est survenu dans 16% des cas dans la direction AP. Les déplacements supérieurs à 7 mm sont rares, et sont présents dans moins de 2,3% des sessions, quelles que soient la direction et la cohorte. En revanche, les déplacements supérieurs à 3 mm sont fréquents dans les directions AP et SI pour la cohorte TP-A, ce qui n'est pas le cas pour la cohorte TP-B. L'impact de la durée de la session de traitement est représenté dans les figures 6.8 pour la cohorte TP-A et 6.9 pour la cohorte TP-B. Nous pouvons observer qu'à seuils géométriques et temporels égaux, les fréquences de dépassement augmentent lorsque le temps de traitement est plus important pour la cohorte TP-A dans les directions AP et SI. Ainsi, le seuil de 5 mm est dépassé une seule fois dans la direction AP pendant plus de 60 s lorsque les sessions durent 260 s, contre 11 sessions pour les traitements d'une durée de 410 s.

### Analyse intra-patient

Ces résultats calculés sur l'ensemble des patients de chaque cohorte ne permettent pas de rendre compte de la variabilité intra-patient que ce soit pour la moyenne des déplacements, ou la fréquence de dépassement des seuils. Pour mettre en évidence l'effet patient, les courbes d'évolution de la moyenne sur l'ensemble des patients des déplacements de la figure 6.5 ont été superposées à celles calculées pour chaque patient sur la figure 6.10. La moyenne sur tous les patients est représentée par les marqueurs ronds, avec son écart-type associé. Les moyennes pour chaque patient sont représentées par des croix, avec une couleur différente par patient. Nous pouvons ainsi observer la divergence des déplacements mesurés entre les différents patients notamment dans les directions AP et SI pour la cohorte TP-A. Par exemple, le volume cible des patients TP-A7 et TP-A10 s'est déplacé en moyenne sur l'ensemble de leurs sessions de traitement d'environ 2,5 mm pour une durée de traitement égale à 480 s dans la direction postérieure, contre 0,7 mm dans la direction antérieure pour le patient TP-A8. Les valeurs moyennes par patient sont moins dispersées pour la cohorte TP-B, quelle que soit la direction considérée.

De même que pour les valeurs moyennes, les fréquences de dépassement de seuils sont non seulement dépendantes de la durée de la session mais également du patient considéré. Les figures 6.11 et 6.12 présentent la fréquence de dépassement du seuil géométrique de 3 mm pendant un temps supérieur à celui indiqué en abscisse, pour chaque patient, et pour deux temps de traitement  $T$ , 260 et 410 s. Les courbes en trait plein représentent les fréquences calculées sur l'ensemble des cohortes, précédemment présentées dans les figures 6.8 et 6.9. Les fréquences ont été normalisées par le nombre de sessions de traitement de chaque patient, et par le nombre total de sessions pour les valeurs calculées sur l'ensemble des cohortes. Nous pouvons ainsi observer qu'avec une durée de traitement de 410 s, les volumes cibles des patients TP-A2 et TP-A13 n'ont pas été déplacés de plus de 3 mm pendant une durée supérieure à 5 s, alors que les seuils 3 mm pendant plus de 60 s ont été franchis lors de plus de la moitié des sessions de traitements des patients TP-A3 et TP-A7, dans la direction AP.

L'amplitude des mouvements intra-fractions est donc patient-dépendante, de même que le comportement du volume cible lors des différentes sessions de traitement. La fréquence des

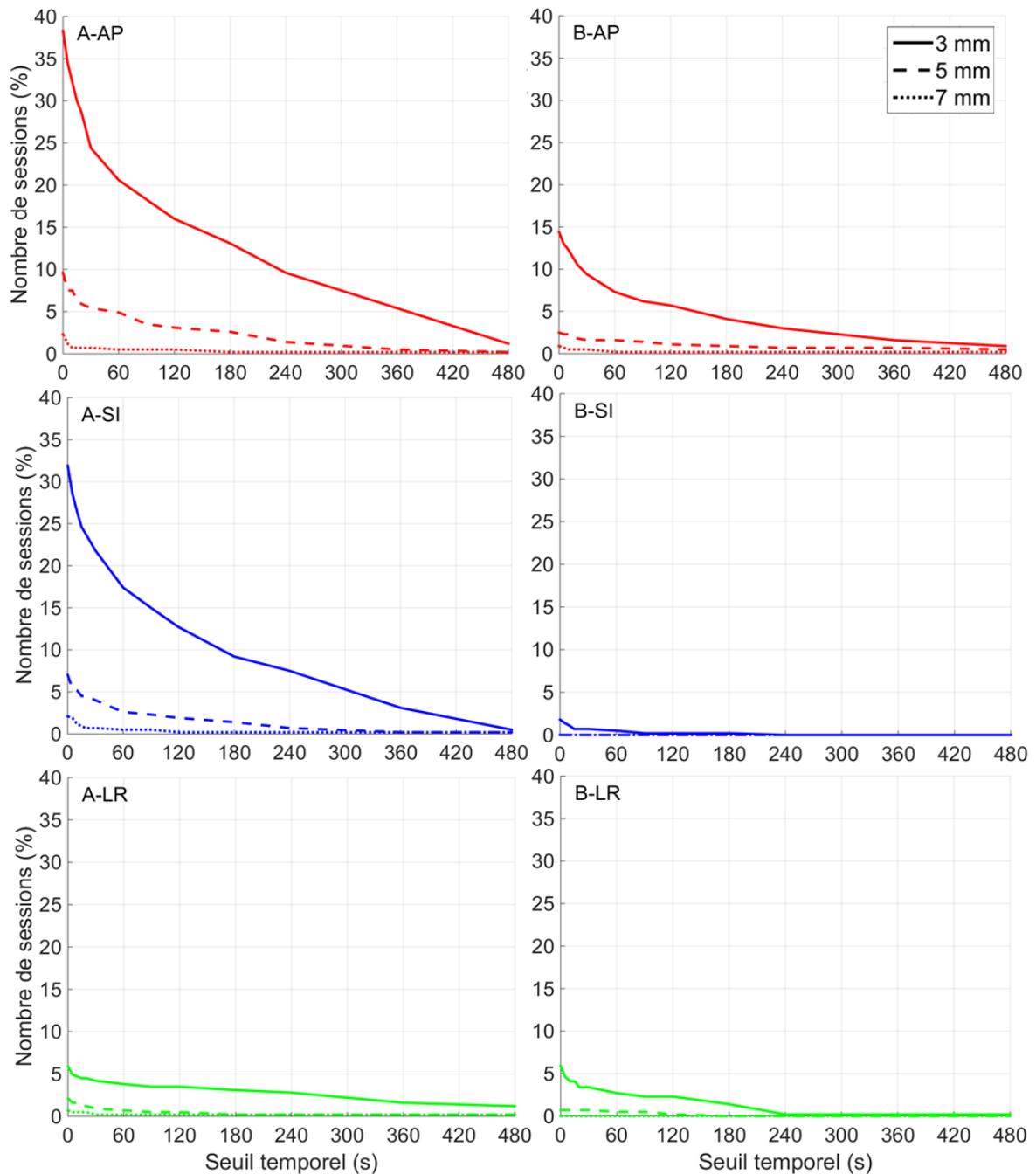


FIGURE 6.7 – Nombre de sessions pour lesquelles un déplacement supérieur à 3, 5 ou 7 mm a été observé pendant une durée supérieure au seuil temporel indiqué en abscisse. La durée de la session n'a pas été prise en compte ici. Les graphiques de la colonne de gauche correspondent aux mesures relevées sur la cohorte TP-A, tandis que ceux de la colonne de droite représentent les déplacements observés sur la cohorte TP-B. Les courbes en rouge, bleu et vert correspondent respectivement aux directions AP, SI et LR. Les courbes en trait plein, tirets et pointillés représentent respectivement les dépassements des seuils géométriques de 3, 5 et 7 mm.

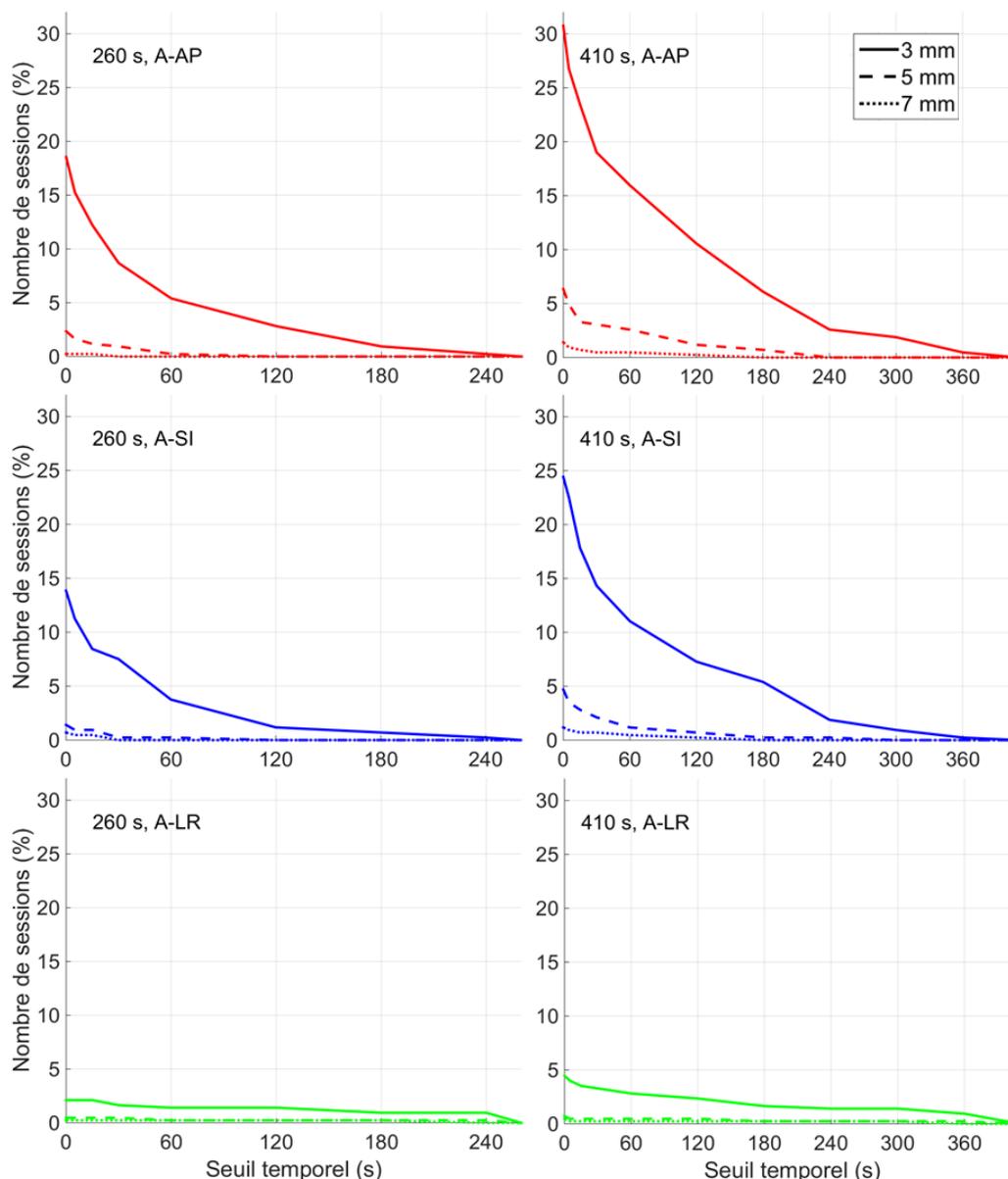


FIGURE 6.8 – Nombre de sessions pour lesquelles un déplacement supérieur à 3, 5 ou 7 mm a été observé pendant une durée supérieure au seuil temporel indiqué en abscisse sur la cohorte TP-A. La durée de la sessions est égale à 260 et 410 s pour les résultats figurant respectivement dans les colonnes gauche et droite. Les courbes en rouge, bleu et vert correspondent respectivement aux directions AP, SI et LR. Les courbes en trait plein, tirets et pointillés représentent respectivement les dépassements des seuils géométriques de 3, 5 et 7 mm.

différents types de comportement a été également calculée pour chaque patient et représentée dans la figure 6.6. Nous pouvons observer que le déplacement du volume cible ne se réalise pas de la même manière pendant toutes les séances de traitement d'un même patient. Par exemple, les déplacements du volume cible du patient TP-A12 ont été caractérisés avec les comportements "stabilité", "dérive", "pics fréquents", "irrégularité" et "palier permanent".

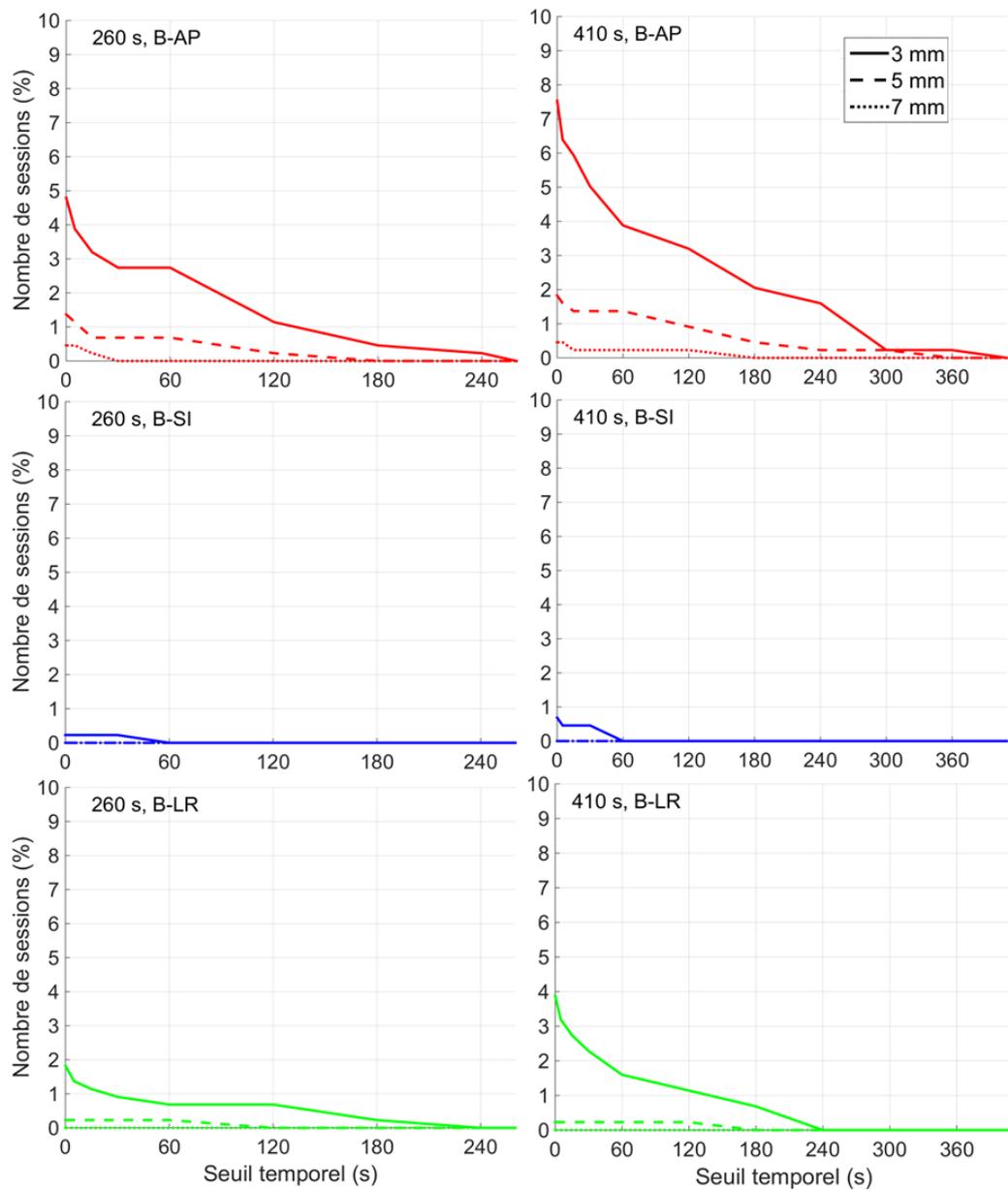


FIGURE 6.9 – Nombre de sessions pour lesquelles un déplacement supérieur à 3, 5 ou 7 mm a été observé pendant une durée supérieure au seuil temporel indiqué en abscisse sur la cohorte TP-B. La durée de la sessions est égale à 260 et 410 s pour les résultats figurant respectivement dans les colonnes gauche et droite. Les courbes en rouge, bleu et vert correspondent respectivement aux directions AP, SI et LR. Les courbes en trait plein, tirets et pointillés représentent respectivement les dépassements des seuils géométriques de 3, 5 et 7 mm.

D'autres patients présentent un comportement majoritaire, comme le patient TP-A3, pour lequel le volume cible s'est déplacé avec une dérive pendant la plupart de ses séances de traitement.

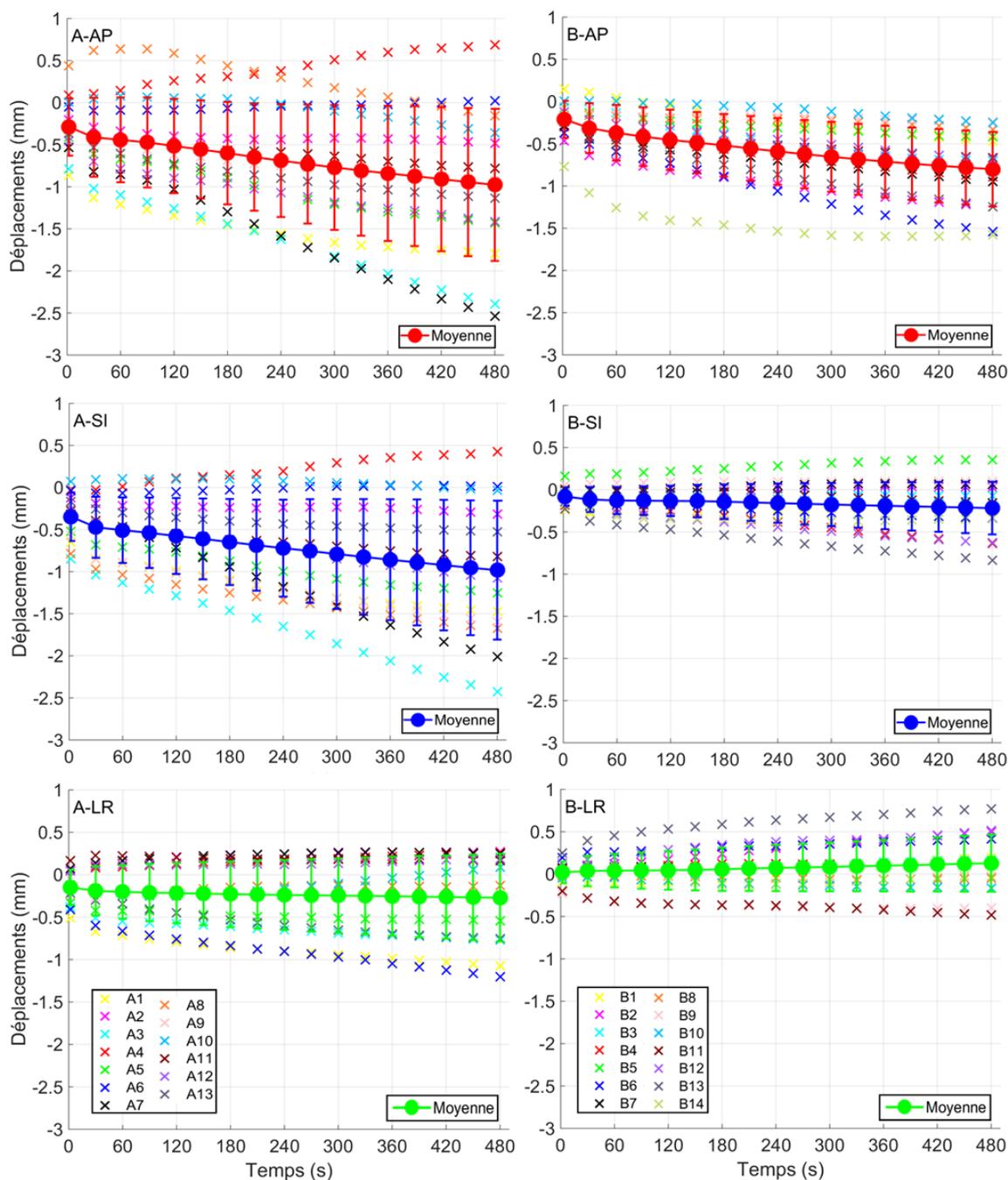


FIGURE 6.10 – Evolution de la moyenne des déplacements intrafraction pour chaque direction et chaque patient des cohortes TP-A et TP-B selon le temps de la séance  $T$ .

### 6.2.3 Impact des mouvements sur les marges de traitement

Les marges de traitement uniquement attribuable aux mouvements intrafraction, c'est-à-dire en supposant négligeable les autres sources d'erreur, ont été calculées avec la méthodologie de Van Herk présentée dans la section 1.2.2.4. Pour chaque séance de traitement, les

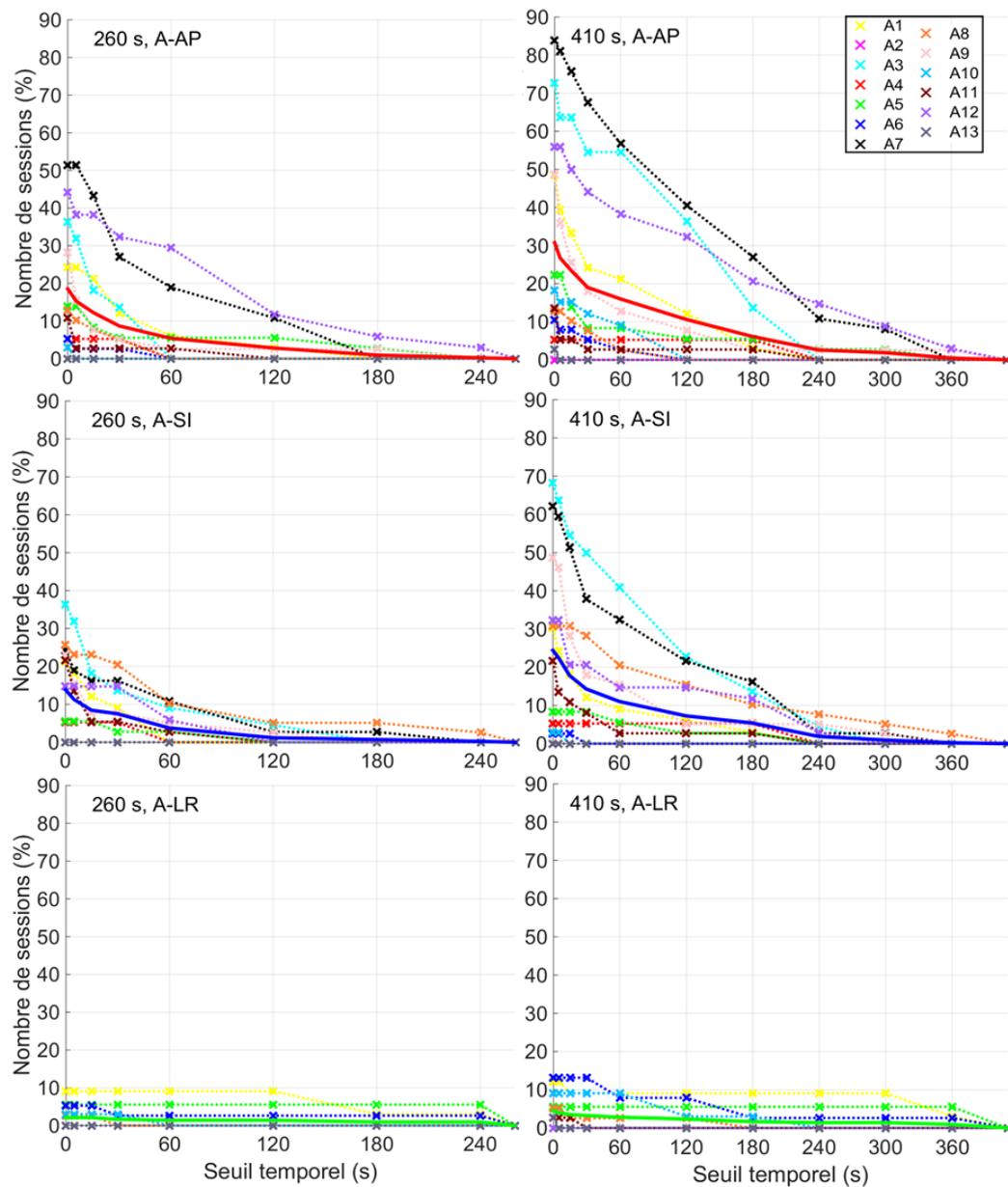


FIGURE 6.11 – Nombre de sessions pour lesquelles un déplacement supérieur à 3 mm a été observé pendant une durée supérieure au seuil temporel indiqué en abscisse, pour chaque patient de la cohorte TP-A. La durée de la session est égale à 260 et 410 s pour les résultats figurant respectivement dans les colonnes gauche et droite. Les courbes en trait plein représentent les fréquences calculées sur l'ensemble des patients de la cohorte, tandis que les valeurs calculées pour chaque patient sont représentées en pointillés.

mouvements intrafractions ont été moyennés sur le temps de séance considéré. L'ensemble de ces valeurs a permis de calculer une moyenne et un écart-type des déplacements pour chaque patient, desquelles découlent l'erreur systématique  $\Sigma$  (écart-type sur l'ensemble des moyennes des patients), et l'erreur aléatoire  $\sigma$  (moyenne quadratique des écarts-types de

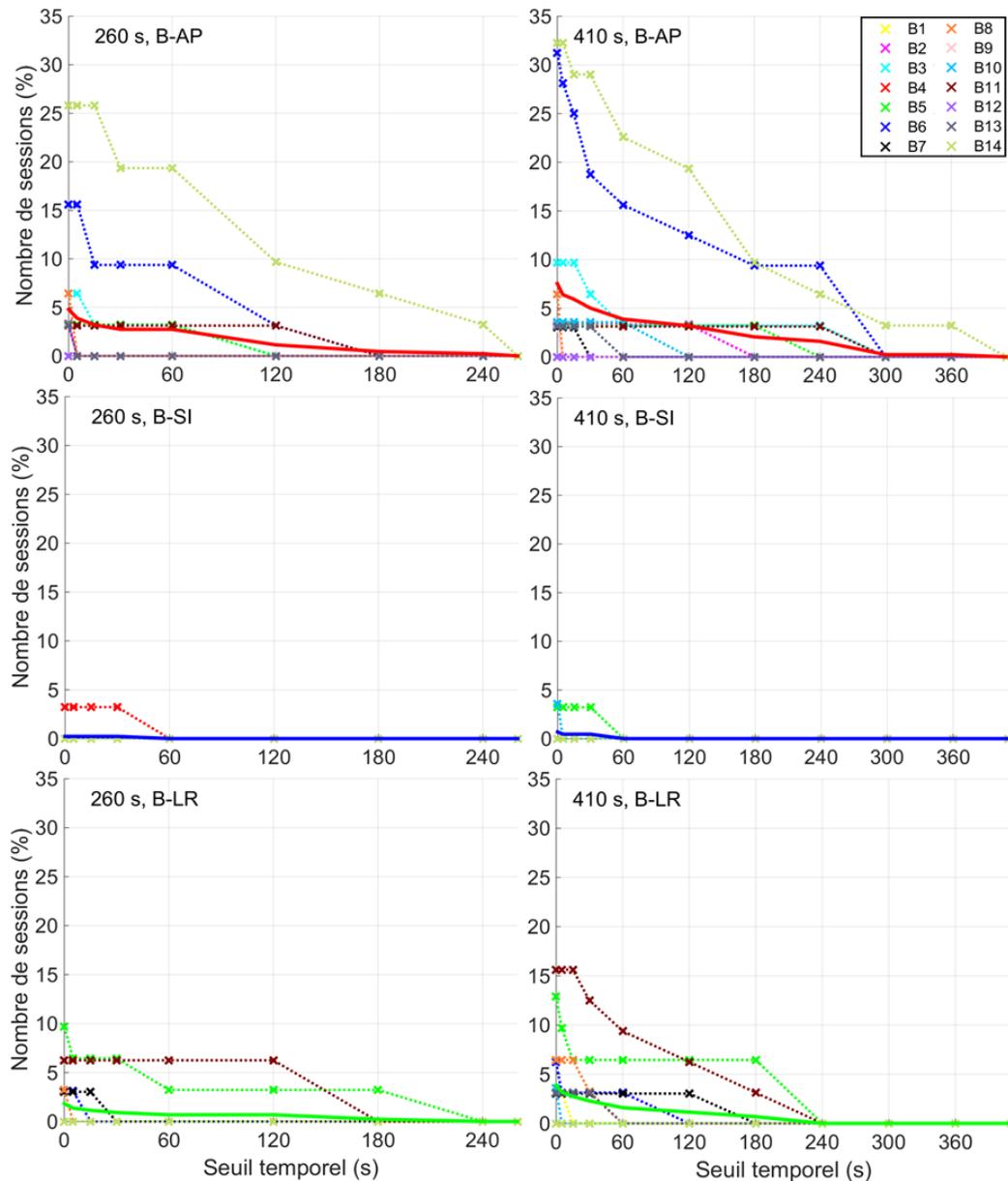


FIGURE 6.12 – Nombre de sessions pour lesquelles un déplacement supérieur à 3 mm a été observé pendant une durée supérieure au seuil temporel indiqué en abscisse, pour chaque patient de la cohorte TP-B. La durée de la session est égale à 260 et 410 s pour les résultats figurant respectivement dans les colonnes gauche et droite. Les courbes en trait plein représentent les fréquences calculées sur l'ensemble des patients de la cohorte, tandis que les valeurs calculées pour chaque patient sont représentées en pointillés.

chaque patient). Les marges ont été calculées pour deux durées de séances de traitement, 260 et 410 s, avec la formule 1.8. Les résultats sont donnés dans le tableau 6.3. Nous pouvons observer que les marges de traitement sont plus faibles pour la localisation prostatectomie que pour la localisation prostate, avec des valeurs comprises entre 0.88 et 1.62 mm contre

1.59 et 2.82 mm. L'augmentation de la durée de la séance affecte peu les marges calculées sur la cohorte TP-B, avec une différence entre les valeurs inférieures à 0.2 mm. L'impact est plus important pour la localisation prostate, avec une différence entre les marges égale à 0.5 mm dans les directions AP et SI.

		260 s			410 s		
		AP	SI	LR	AP	SI	LR
TP-A	$\Sigma$	0.69	0.60	0.42	0.85	0.77	0.49
	$\sigma$	0.85	0.70	0.78	1.00	0.83	0.85
	<b>Marges</b>	<b>2.33</b>	<b>2.00</b>	<b>1.59</b>	<b>2.82</b>	<b>2.50</b>	<b>1.81</b>
TP-B	$\Sigma$	0.40	0.24	0.28	0.43	0.29	0.32
	$\sigma$	0.66	0.41	0.63	0.78	0.44	0.69
	<b>Marges</b>	<b>1.47</b>	<b>0.88</b>	<b>1.14</b>	<b>1.62</b>	<b>1.04</b>	<b>0.28</b>

Tableau 6.3 – Marges calculées pour des durées de traitement de 260 et 410s sur la base des déplacements observés sur les cohortes TP-A et TP-B. Les valeurs  $\Sigma$  et  $\sigma$  représentent respectivement l'erreur systématique et l'erreur aléatoire. Les résultats sont donnés en mm.

#### 6.2.4 Discussion

Les résultats présentés dans ce chapitre ont mis en évidence un faible déplacement en moyenne du volume cible, ce qui masquait de très fortes disparités parmi les patients. Nous avons pu aussi observer une différence entre les déplacements des volumes cibles des patients traités avec la prostate en place (cohorte TP-A), et des patients traités après une prostatectomie (cohorte TP-B). Les mouvements de cette seconde localisation étaient très faibles, voire pratiquement nuls dans la direction SI. Enfin, l'étude des comportements des mouvements a mis en évidence le caractère aléatoire de ces derniers, et l'impossibilité de prévoir leur amplitude. En revanche, les résultats ont montré que plus le temps de séance augmentait, plus les déplacements étaient importants.

Des études ont été précédemment publiées sur l'observation des mouvements intra-fractions pour la localisation prostate. Nous nous sommes intéressés uniquement à celles pour lesquelles le suivi a été réalisé en temps réel, c'est-à-dire avec une technologie permettant l'acquisition des données pendant la séance de traitement, et non uniquement avant et après l'irradiation. Les observations rapportées par Kupelian et al. et Langen et al. avec le système Calypso sur des cohortes de 35 patients (1157 sessions) et 17 patients (550 sessions), respectivement, concordaient avec nos observations [5, 6]. Les déplacements augmentaient quand la durée du traitement se prolongeait et des mouvements de même amplitude et fréquence dans les directions AP et SI ont été enregistrés. Kupelian et al. ont ainsi relevé des mouvements supérieurs à 3 mm et 5 mm sur une durée supérieure à 30 secondes dans respectivement 41 % et 15 % des sessions. De même, au cours de leur étude, le volume cible de certains patients ne bougeait que très peu pendant leur traitement (un déplacement

supérieur à 3 mm a été observé dans 3 % des sessions d'un patient) alors que pour certains, des déplacements ont été mesurés à presque chaque session (déplacements supérieurs à 3 mm dans 87 % des sessions d'un patient). Xie et al. ont utilisé la modalité 2D-kV montée sur un appareil Cyberknife pour suivre les mouvements prostatiques, mais les résultats de cette étude étaient difficilement comparables avec les deux précédentes et la nôtre car le temps de traitement moyen était beaucoup plus important et que la position du patient a été corrigée lorsque la prostate se déplaçait au-delà de 5 mm [7].

Concernant la localisation prostatectomie, trois études ont été menées avec le système Calypso pour observer les mouvements pendant l'irradiation [8, 9, 10]. Nos résultats ne sont pas du tout en accord avec ceux publiés par Klayton et al. et Tong et al. [8, 10]. Le tableau 6.4 permet de comparer les fréquences de sessions pour lesquelles le volume cible s'est déplacé de plus de 5 mm pendant une durée supérieure à 1 ou 30 s, calculées dans l'étude de Klayton et al. et la nôtre. Nos résultats correspondent à ceux qui ont été présentés dans la figure 6.7. Nous pouvons ainsi constater les divergences qui existent dans les directions AP et SI.

	AP		SI		LR	
Seuil temporel (s)	1	30	1	30	1	30
Klayton et al. [8]	25	5	28	7	1.6	0.5
Notre �tude	2.6	1.5	0	0	0.7	0.7

Tableau 6.4 – Pourcentage de sessions pour lesquelles un mouvement supérieur à 5 mm a été observé pendant une durée supérieure à 1 et 30 s, d'après l'étude de Klayton et al. et la nôtre.

Tong et al. ont comparé les données issues d'une cohorte de 200 patients non opérés (7738 sessions) et 36 patients traités après prostatectomie (922 sessions). La fréquence de dépassements du seuil géométrique pendant 30 s dans au moins une direction était significativement plus élevée pour les patients traités après prostatectomie, égale à 35,6 % contre 27,2 % pour les patients non opérés. Ces deux études ont donc conclu que les mouvements du volume cible en prostatectomie étaient en amplitudes et en fréquences au moins égaux aux mouvements observés sur des patients non opérés.

Nous pouvons suggérer différentes raisons expliquant de tels différences entre ces deux études et la nôtre. Par exemple, les transmetteurs ont pu migrer au sein de la loge prostatique. Or Klayton et al. ont montré que la position des transmetteurs était stable à  $\pm 1$  mm. De notre côté, il est possible que la zone d'intérêt suivie par l'algorithme et constituée du RPV dilaté de 2 cm n'était pas appropriée. Si celle-ci est trop faible, l'information contenue n'est pas suffisante pour que l'algorithme donne des résultats fiables. Au contraire, une zone trop importante comprend des tissus dont le déplacement n'est pas nécessairement corrélé au volume cible, comme les os pelviens par exemple, ce qui fausse les résultats. Enfin, il est à noter que l'appareil Clarity et le logiciel de suivi ont été développés pour la localisation prostate. Il est donc possible que l'algorithme ne soit pas approprié pour suivre les déplacements de la loge prostatique. Un travail en cours dans notre équipe sur le recalage automatisé des

images TP-US interfraction, similaire à ce qui a été développé dans la section 5.3, suggère que les paramètres de l'algorithme sont différents entre les deux localisations pour obtenir des résultats corrects. Il est donc probable que l'algorithme de recalage intrafraction nécessite des ajustements propres à chaque localisation.

Nous avons pu constater visuellement que les mouvements n'étaient pas prévisibles. Ainsi, des études statistiques ont confirmé que les déplacements intrafractions ne suivaient pas une distribution gaussienne [11], et pouvaient même être décrits par le modèle mathématique appelé marche aléatoire [12]. Avec ce formalisme, les pas successifs des déplacements sont aléatoires et non corrélés entre eux, le déplacement au pas suivant ne dépendant alors uniquement que de son état présent, sans impact de son état passé même le plus proche. Les mouvements intrafraction pour cette localisation ne peuvent donc être pris en compte de la même façon que ceux d'autres localisations comme le poumon ou le foie, la respiration n'ayant qu'une incidence faible sur le volume prostatique, mise en évidence par une décomposition en ondelette dans l'étude de Lin et al. [109].

Dans ces conditions, l'application de la méthode de Van Herk pour notre calcul de marges est peu appropriée, l'hypothèse de départ étant que la distribution des incertitudes suive une loi gaussienne. Un calcul de marges similaire au nôtre a été réalisé par Litzenberg et al. avec des données acquises avec le système Calypso sur une cohorte de 35 patients (1157 sessions) [110]. Le temps des séances de traitement était compris entre 8 et 10 minutes. Dans leur étude, les marges prenant en compte uniquement les déplacements intrafraction étaient de 4.8 mm, 4,7 mm et 2.4 mm respectivement dans les directions AP, SI et LR. Sur une durée de séance de 9 minutes, nous trouvons des valeurs égales à 3.2 mm, 2.8 mm, et 2.1 mm. Nos marges sont donc plus faibles, notamment dans la direction SI avec un écart entre les deux études proches de 2 mm. Le nombre inférieur de patients et de sessions pris en compte dans notre étude peut expliquer cette différence.

Li et al. ont proposé un calcul de marges basé sur la convolution de la fonction de densité de probabilité des mouvements intrafractions calculés sur la même cohorte de patient que celle de Litzenberg et al., avec des distributions de doses obtenues sur deux patients par traitement en IMRT et 7 champs. Les distributions ont été calculées avec des marges comprises entre 0 et 5 mm [13]. Il a été mis en évidence qu'une marge de 2 mm est nécessaire pour obtenir une couverture suffisante du PTV.

Que ce soit avec la méthodologie de Van Herk ou par un calcul de convolution, aucune de ces deux méthodes ne permet de prendre en compte le nombre de fractions dont est constitué le traitement. De plus, les rotations n'ont pas été incluses dans le calcul, que ce soit dans notre étude ou dans celles de Litzenberg et al. et Li et al. [110, 13]. Or, Rijkhorst et al. ont montré que la prise en compte des rotations dans le calcul des marges augmentait celle-ci de 2 mm, passant ainsi de 4 à 6 mm [111]. Les rotations sont calculées par l'algorithme de suivi du système TP-US mais celles-ci ne sont pas accessibles dans le mode d'utilisation clinique de l'appareil. Pourtant, une diminution des marges de traitement nécessitera de quantifier ces rotations, qui peuvent être non négligeables autour de l'axe LR notamment lorsque les séances de traitement deviennent plus longues en cas d'hypofractionnement [112].

### 6.3 Suivi des mouvements intrafraction en utilisant conjointement les systèmes Clarity et RayPilot

Contrairement à l'étude des mouvements interfractions, nos mesures relevées avec la modalité US-TP ne peuvent être comparées à une seconde modalité d'imagerie. Une première possibilité est de réaliser une acquisition CBCT en fin de traitement ou lorsque des seuils géométriques et temporels préalablement fixés sont dépassés, mais cette solution ne permet pas de comparer en temps réel les déplacements observés. Une seconde option envisagée est d'utiliser conjointement deux systèmes de suivi des mouvements. Grâce à une collaboration avec l'entreprise Micropos, le centre Léon Bérard a pu bénéficier du prêt de l'appareil RayPilot. Une étude sur fantôme a été mise en place afin d'évaluer la compatibilité des deux systèmes et de quantifier leur précision pour mesurer le déplacement d'une structure mobile.

#### 6.3.1 Présentation du système RayPilot

Le système RayPilot a été présenté succinctement dans le chapitre 1 (voir 1.2.2.2) ainsi que dans la publication de Kindblom et al. [113]. Pour cette étude, un transmetteur était placé dans l'urètre du patient ce qui n'est plus le cas actuellement, puisqu'il est maintenant implanté par voie transpérinéale dans le volume cible sous guidage échographique transrectal. La position de ce transmetteur est repérée grâce un ensemble de détecteurs disposés dans une plateforme qui doit être placée entre le patient et la table de traitement. Il est relié à un fil qui permet, en plus de collecter des données dosimétriques, de le retirer à la fin du traitement sous anesthésie locale.

La précision de la localisation du transmetteur a été évaluée par Kindblom et al. par comparaison avec celle calculée par recalage de radiographies 2D -kV orthogonales. Ils ont mis en évidence une différence moyenne en 3D égale à  $1,7 \pm 1,0$  mm. De même que pour le système US-TP, aucune étude n'a validé en temps réel la précision du suivi réalisé avec cet appareil. L'implantation du transmetteur chez des patients traités après une prostatectomie n'a également jamais été réalisée mais les études effectuées avec le système Calypso en démontrent la faisabilité [8, 9].

#### 6.3.2 Etude préliminaire sur fantôme mobile

##### Dispositif

Un fantôme permettant le déplacement de la prostate au moins dans la direction longitudinale a été réalisé avec l'aide d'Adeline Bernard, ingénieur-recherche au sein de l'équipe Ultrasons du laboratoire CREATIS. Il était constitué d'un contenant en plastique rigide avec sur une des faces une fenêtre de visualisation pour la sonde TP. Les structures du fantôme ont été réalisées en PVA, alcool polyvynilique. La densité de ce matériau varie en fonction de sa concentration et du nombre de cycles de congélation / décongélation effectués pour le rigidifier. Le rectum était assimilé à une plaque de PVA moulée au fond du contenant plastique. La prostate a également été réalisée en PVA, dans lequel a été rajouté de la silice afin d'en améliorer le contraste. Plusieurs formes ont été testées avant d'aboutir à une forme ovo ide obtenue à partir d'un moulage dans un œuf de poule. Un fil métallique a été placé

dans la prostate afin de pouvoir déplacer celle-ci dans le fantôme, ainsi que le transmetteur RayPilot (figure 6.13). Le reste du contenant plastique était rempli avec un liquide également constitué de PVA. La densité de ce liquide était suffisante pour maintenir la prostate au même niveau vertical dans le fantôme et permettait également de déplacer celle-ci sans à-coups. Les mouvements ont été effectués grâce à une plateforme mobile contrôlée manuellement par une vis sans fin (figure 6.14). L'ensemble du dispositif est schématisé dans la figure 6.15.

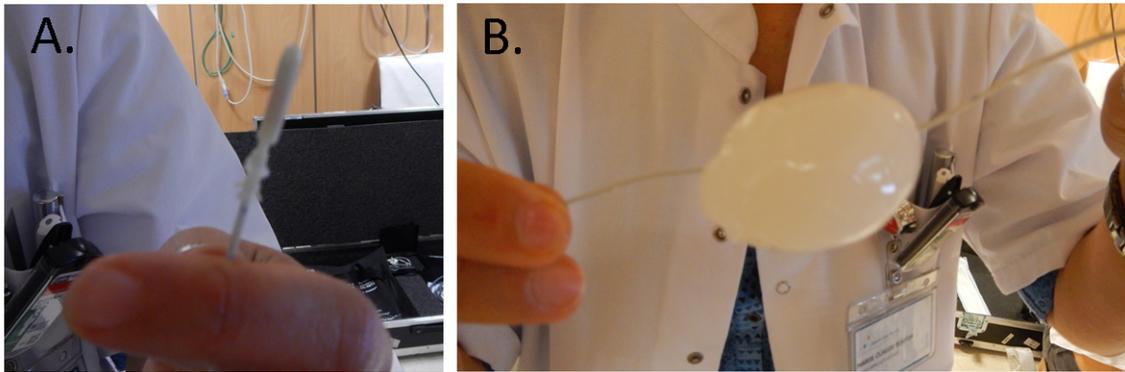


FIGURE 6.13 – A. Transmetteur RayPilot. B. Prostate ovoïde dans laquelle sont implantés sur la gauche le fil métallique permettant les déplacements et sur la droite le transmetteur.

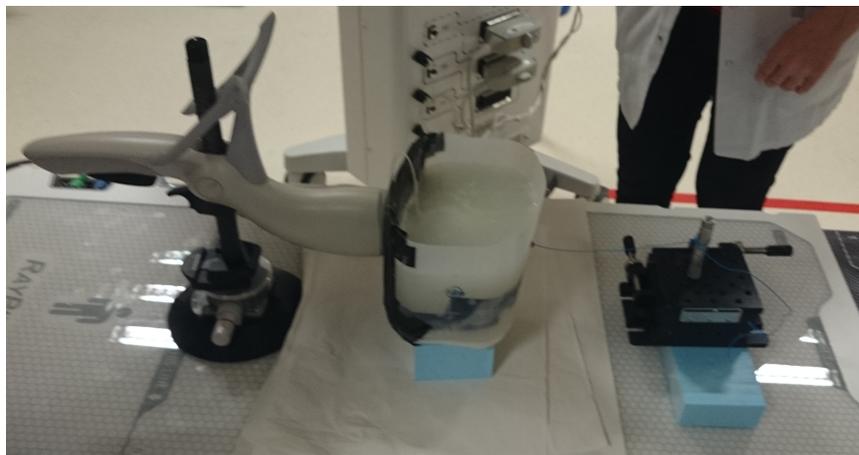


FIGURE 6.14 – Sonde US-TP au contact du fantôme dans lequel se trouve la prostate reliée à la plateforme mobile par un fil métallique.

### Premiers résultats

Des acquisitions CT et US-TP ont été réalisées afin de vérifier la visibilité de la prostate. Le contraste était suffisant sur l'image US, mais faible sur l'image CT (figure 6.16). Le

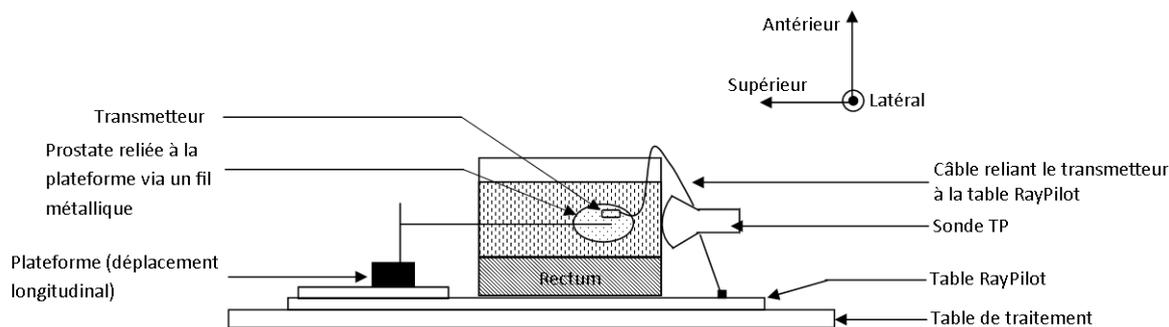


FIGURE 6.15 – Ensemble du dispositif permettant la comparaison du suivi des mouvements sur fantôme mobile.

repérage de la prostate sur l'image CBCT a donc été réalisé grâce au transmetteur et au fil métallique.

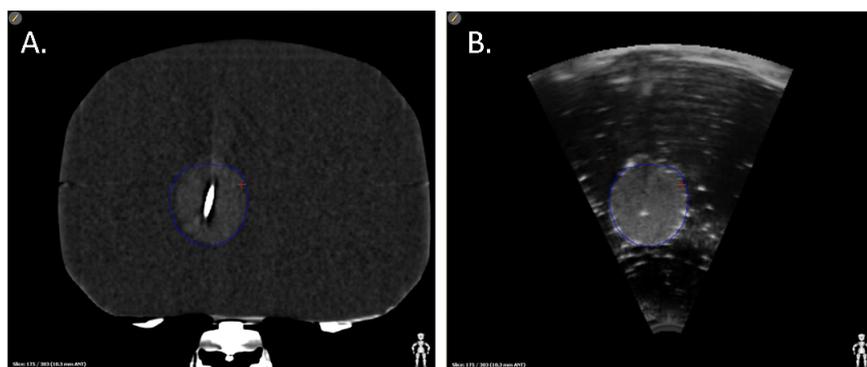


FIGURE 6.16 – A. et B. Vues coronales des acquisitions respectivement CT et US-TP du fantôme.

Des premiers tests ont été effectués sous l'appareil de traitement en utilisant conjointement les deux systèmes. Le dispositif mis en place est visible sur la figure 6.17 à l'exception de la plateforme de déplacement qui a été rajouté après (figure 6.14). La position de la prostate pour les deux systèmes a été initialisée à 0 dans toutes les directions, puis un déplacement a été effectué. Les résultats ont montré une bonne concordance des mouvements mesurés entre les deux appareils. Deux exemples relevés en fin de déplacement sont donnés dans le tableau 6.5. Nous pouvons constater que l'écart entre les deux modalités était inférieur ou égal à 1 mm quelle que soit la direction considérée.

Des tests plus approfondis vont être réalisés dans les prochaines semaines. Les valeurs des déplacements trouvées par les deux modalités seront contrôlées par des acquisitions CBCT effectuées avant et après décalage de la prostate. Les courbes des mouvements mesurés avec chaque appareil seront également superposées afin de mettre en évidence les différents temps de réponse lors d'un déplacement du volume cible.

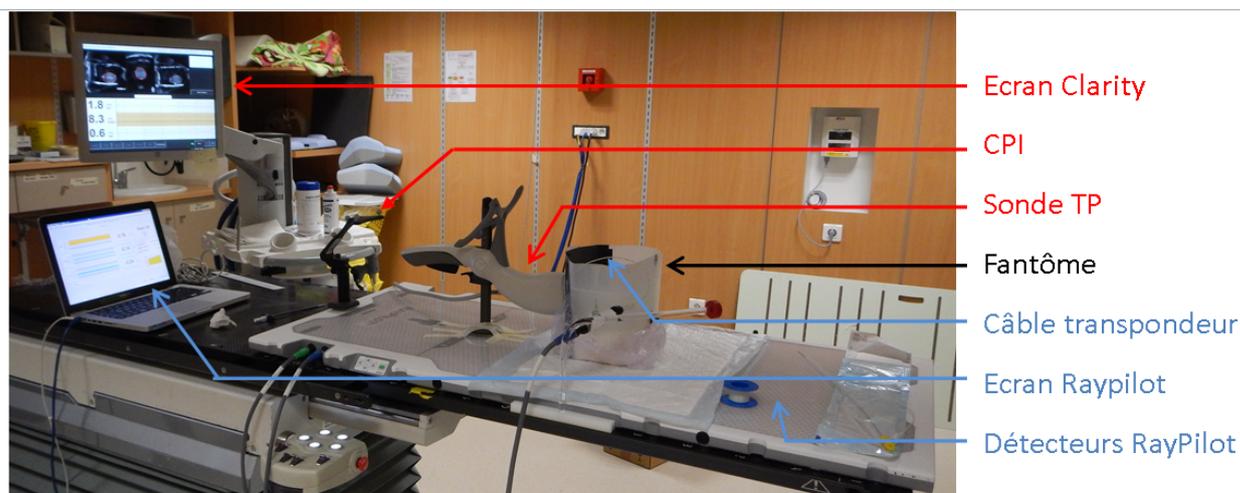


FIGURE 6.17 – Ensemble du dispositif mis en place sur la table de traitement.

	Exemple 1			Exemple 2		
	AP	SI	LR	AP	SI	LR
Clarity	8.6	-0.9	-2.0	-0.3	-0.1	6.2
RayPilot	7.6	-1.7	-2.7	-0.2	0.0	5.9
Delta	1.0	0.8	0.7	-0.1	-0.1	0.3

Tableau 6.5 – Mouvements calculés par les systèmes Clarity et RayPilot lors de deux déplacements de la prostate.

Nous avons validé l'utilisation conjointe des deux systèmes de suivi des mouvements sur fantôme. En revanche, un système de fixation de la sonde ainsi qu'un moyen d'immobilisation sont à mettre au point avant une utilisation sur patient. En effet, la base sur laquelle est normalement fixée la sonde est constituée de métal ce qui empêche la détection du transmetteur par le système RayPilot. La solution envisagée consiste à fixer la sonde sur un rail mobile guidé par deux barres d'indexation, réalisées en PVC.

## 6.4 Impact dosimétrique des mouvements intrafractions

### 6.4.1 Méthodes

Afin de quantifier l'incidence des mouvements intrafraction sur la qualité de traitement des patients, nous avons débuté une étude dosimétrique visant à comparer des distributions de dose obtenues sans et avec prise en compte de ces déplacements. Deux protocoles de traitement ont été choisis : le premier consistait à délivrer 80 Gy avec 2 Gy par fraction, tandis que le second était un plan hypofractionn  avec une dose totale de 36.25 Gy en 5 fractions de 7.25 Gy [114]. La marge utilisée pour les deux plans était de 5 mm autour du CTV constitué

de la prostate. Les contraintes de doses à respecter lors de la planification sont listées dans le tableau 6.6. Les plans de traitements ont été calculés sur les images CT de référence de 10 patients inclus dans la cohorte TP-A. Les trois autres patients de cette cohorte ont été exclus car ils étaient porteurs d'une prothèse de hanche. Les dosimétries ont été planifiées en VMAT avec le TPS Monaco 5.0, en autorisant deux arcs de traitement, 140 points de contrôle par arc et une incertitude statistique pour le calcul Monte Carlo de 1 % par plan. La grille de calcul de la distribution de dose était égale à 3 mm. L'isocentre de traitement était défini comme étant le barycentre du PTV. Après calcul d'un premier plan, dit plan de base, pour chaque patient et chaque protocole, un second plan a été calculé afin de prendre en compte les mouvements, en translatant l'isocentre de traitement. Une nouvelle distribution de dose a été calculée en appliquant le plan de base à ce nouvel isocentre sans nouvelle optimisation. La valeur de translation a été calculée pour chaque patient comme étant la moyenne des déplacements observés sur l'ensemble des sessions du patient considéré pour le protocole à 80 Gy, et sur les 5 sessions ayant été affectées par les déplacements les plus importants pour le protocole à 36.25 Gy. Les temps nécessaires à l'irradiation ont été pris en compte pour le calcul des moyennes ainsi que 120 s supplémentaires pour le temps entre la fin de l'installation du patient et le début de l'irradiation, soit 260 s pour le protocole à 80 Gy, et 410 s pour le protocole à 36.25 Gy. L'ensemble de ce procédé est résumé dans le schéma 6.18. Les translations appliquées à chaque plan de traitement et patient sont listées dans le tableau 6.7

	80 Gy	36.25 Gy
PTV	$V_{95\%} > 90\%$	$V_{95\%} > 90\%$
Paroi rectale	$V_{95\%} < 0.8cc$	$V_{100\%} < 5\%$
	$V_{92.5\%} < 5\%$	$V_{80\%} < 20\%$
Paroi vésicale	$V_{100\%} < 0.8cc$	$V_{100\%} < 10\%$
	$V_{62.5\%} < 25\%$	$V_{50\%} < 40\%$

Tableau 6.6 – Contraintes dosimétriques pour les volumes PTV, paroi rectale et vésicale. Par exemple, 90% du volume du PTV doit recevoir une dose au moins supérieure à 95 % de la dose prescrite (soit 76 Gy pour le protocole à 80 Gy et 34.4 Gy pour le protocole à 36.25 Gy).

### 6.4.2 Résultats

Les histogrammes dose-volume moyennés sur l'ensemble des patients sont présentés dans la figure 6.19, en superposant les résultats obtenus avec les plans de base et en prenant en compte les mouvements intrafractions. Nous pouvons constater en moyenne que les résultats diff rent très peu pour le protocole à 80 Gy. Les couvertures du CTV et du PTV sont légèrement inférieures avec le plan incluant les mouvements intrafractions. La dose reçue par la paroi rectale diminue également alors que celle reçue par la paroi vésicale augmente légèrement. Les mêmes effets sont observés pour les plans du protocole à 36.25 Gy et sont

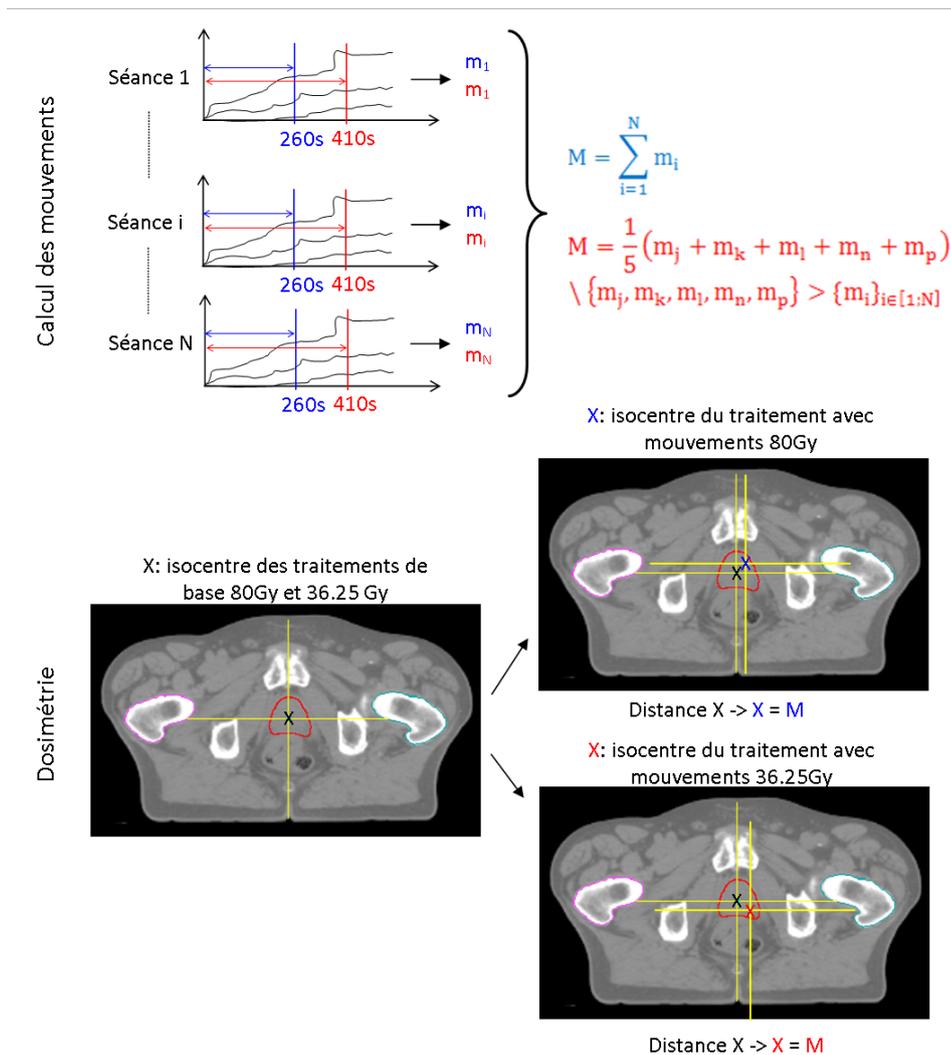


FIGURE 6.18 – Méthode de calcul des translations appliquées à l’isocentre des plans de traitement pour prendre en compte les mouvements intra-fractions.

plus marqués notamment pour la couverture du TPV et la dose reçue par la paroi rectale. Nous pouvons expliquer ces résultats par les sens des translations appliquées sur les patients. En moyenne, les volumes cibles des patients se déplacent dans les directions postérieures et inférieures, ce qui a bien pour effet d’éloigner le rectum de la zone de fort gradient. De même, un volume plus important de paroi vésicale sera compris dans cette zone. Les relevés des contraintes de doses pour les différents volumes sont présentés dans les tableaux 6.8 pour le protocole à 80 Gy et 6.9 pour le protocole à 36.25 Gy. Quel que soit le patient considéré, la distribution de dose calculée avec le protocole à 80 Gy est peu affectée par le déplacement du patient. L’impact le plus important est observé sur le patient TP-A7. Les écarts entre les deux distributions sont plus importants avec le protocole à 36.25 Gy. Pour le patient TP-A7, la perte de couverture du CTV et du PTV est supérieure à 10%. C’est aussi pour ce patient que le volume de paroi vésicale recevant 50% de la dose prescrite augmente le plus,

Protocole � 80 Gy										
Direction	A1	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A12	A13
AP	-1.8	0.6	-1.4	0.0	-2.2	0.0	-1.0	-0.1	-1.5	-1.1
SI	-1.5	0.3	-1.3	0.0	-1.7	-1.6	-1.5	0.1	-1.0	-0.5
LR	-1.0	0.2	-0.5	-1.0	0.1	-0.2	-0.3	-0.1	0.2	-0.7
Protocole � 36.25 Gy										
Direction	A1	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A12	A13
AP	-2.4	2.6	-2.7	1.4	-4.9	0.1	-1.8	-1.3	-2.3	-1.8
SI	-2.4	2.2	-2.4	0.9	-4.3	-3.7	-2.6	-0.6	-1.9	-0.9
LR	-2.4	0.5	-1.6	-4.6	-0.1	-1.2	-0.1	0.6	0.1	-1.9

Tableau 6.7 – Translations appliquées à l’isocentre du traitement de base de chaque patient afin d’obtenir les plans à 80 Gy et 36.25 Gy avec prise en compte des mouvements intrafractions. Les données sont en mm.

soit 7.0%. Les résultats sont inversés pour seulement 2 patients : les couvertures du CTV et du PTV augmentent ainsi que la dose à la paroi rectale pour les patients TP-A4 et TP-A6. Ce sont également les seuls patients pour lesquels la dose à la paroi vésicale diminue. Nous pouvons noter que pour ces deux patients, le déplacement moyen calculé sur 5 sessions pour le protocole à 36.25 Gy est dans le sens supérieur et antérieur, contrairement à tous les autres patients. Pour illustrer les différences les plus importantes, les histogrammes dose-volume des patients TP-A4 et TP-A7 pour le protocole à 36.25 Gy sont présentés dans la figure 6.20.

### 6.4.3 Discussion

Les résultats présentés ici sont issus d’une étude préliminaire et doivent faire l’objet de plus amples développements en raison des hypothèses que nous avons formulées et qui sont :

- le déplacement rigide de l’image CT. Afin de prendre en compte les mouvements intra-fraction, l’image CT de référence a entièrement été décalée par rapport au précédent isocentre de traitement. Or, les mouvements que nous avons mesuré correspondent à ceux du volume cible et peuvent ne pas être similaire à ceux des autres organes. L’image CT pourrait être déformée, mais cela nécessiterait de connaître les déplacements des autres tissus.
- la même image CT est utilisée pour l’ensemble des sessions. Nous négligeons ainsi les variations anatomiques du patient d’un jour à l’autre du traitement, en particulier celles du remplissage vésical et rectal.
- La moyenne des déplacements pour le protocole à 36.25 Gy a été calculée sur les 5 sessions les plus affectées par les mouvements intrafractions. Nous nous mettons ainsi dans la pire des situations et exagérons volontairement l’effet du fractionnement. Les mouvements étant aléatoires et non prévisibles, une deuxième stratégie pour ce protocole consistera à tirer de façon aléatoire 5 sessions parmi toutes celles enregistrées

Protocole � 80 Gy												
Volume	sans/avec mouvements	A1	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A12	A13	Moyenne
CTV	$D_{min}$ (%)	95.1	91.5	91.3	91.5	93.0	90.5	93.3	94.3	92.7	93.4	92.7 $\pm$ 1.4
	sans	90.4	91.6	90.2	91.6	89.4	91.1	91.3	94.1	89.6	92.4	91.2 $\pm$ 1.3
	avec	<b>-4.7</b>	<b>0.1</b>	<b>-1.0</b>	<b>0.1</b>	<b>-3.6</b>	<b>-0.6</b>	<b>-2.0</b>	<b>-0.2</b>	<b>-3.1</b>	<b>-1.1</b>	<b>-1.5 <math>\pm</math> 1.7</b>
PTV	$V_{95\%}$ (%)	98.3	90.9	92.3	95.5	95.1	95.0	93.3	95.0	95.2	94.0	94.5 $\pm$ 1.9
	sans	96.3	91.9	90.0	95.4	89.5	94.3	89.9	95.1	92.4	91.8	92.7 $\pm$ 2.4
	avec	<b>-2.0</b>	<b>1.0</b>	<b>-2.3</b>	<b>-0.1</b>	<b>-5.6</b>	<b>-0.7</b>	<b>-3.4</b>	<b>0.1</b>	<b>2.7</b>	<b>2.2</b>	<b>-1.8 <math>\pm</math> 1.9</b>
Paroi rectale	$V_{95\%}$ (cc)	0.8	0.1	0.1	0.2	0.0	0.0	0.1	0.3	0.3	0.3	0.2 $\pm$ 0.2
	sans	0.1	0.3	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.4	0.0	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
	avec	<b>-0.7</b>	<b>0.2</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.1</b>	<b>-0.1</b>	<b>0.1</b>	<b>-0.3</b>	<b>-0.2</b>	<b>-0.1 <math>\pm</math> 0.2</b>
Paroi rectale	$V_{92.5\%}$ (%)	3.4	4.9	4.9	4.9	4.4	2.7	5.0	4.5	2.7	5.0	4.2 $\pm$ 0.9
	sans	0.9	7.0	3.2	5.3	0.1	2.2	1.6	4.6	0.3	1.8	2.7 $\pm$ 2.2
	avec	<b>-2.5</b>	<b>2.1</b>	<b>-1.8</b>	<b>0.4</b>	<b>-4.3</b>	<b>-0.5</b>	<b>-3.4</b>	<b>0.1</b>	<b>-2.4</b>	<b>-3.2</b>	<b>-1.6 <math>\pm</math> 1.9</b>
Paroi v�sicale	$V_{100\%}$ (cc)	0.6	0.5	0.1	0.4	0.2	0.6	0.0	0.8	0.5	0.5	0.4 $\pm$ 0.2
	sans	2.0	0.8	0.3	0.3	1.1	0.8	0.2	0.7	1.9	1.3	0.9 $\pm$ 0.6
	avec	<b>1.4</b>	<b>0.3</b>	<b>0.2</b>	<b>0.0</b>	<b>0.8</b>	<b>0.3</b>	<b>0.2</b>	<b>-0.1</b>	<b>1.4</b>	<b>0.8</b>	<b>0.5 <math>\pm</math> 0.5</b>
Paroi v�sicale	$V_{62.5\%}$ (%)	18.0	24.4	6.0	31.2	17.5	13.4	18.2	28.0	17.0	14.7	18.8 $\pm$ 7.0
	sans	19.5	25.2	6.3	31.2	20.2	14.2	20.0	28.1	18.3	17.0	20.0 $\pm$ 6.7
	avec	<b>1.5</b>	<b>0.7</b>	<b>0.3</b>	<b>0.0</b>	<b>2.7</b>	<b>0.8</b>	<b>1.7</b>	<b>0.1</b>	<b>1.3</b>	<b>2.3</b>	<b>1.1 <math>\pm</math> 0.9</b>

Tableau 6.8 – Relevés de doses des plans à 80 Gy sans et avec prise en compte des mouvements intrafractions. La valeur  $D_{min}$  correspond à la dose minimale requ e par le CTV et est exprimée en pourcentage de la dose prescrite.

		Protocole � 36.25 Gy												
Volume		sans/avec mouvements											Moyenne	
	$D_{min}$ (%)	A1	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A12	A13			
CTV	sans	95.2	91.5	90.8	92.8	94.1	94.4	94.6	95.4	96.8	96.9	94.3	± 2.0	
	avec	94.0	95.5	86.3	95.6	81.4	91.9	93.6	93.1	94.9	95.0	92.1	± 4.7	
	delta	<b>-1.2</b>	<b>4.0</b>	<b>-4.5</b>	<b>2.8</b>	<b>-12.7</b>	<b>-2.5</b>	<b>-1.0</b>	<b>-2.3</b>	<b>-1.9</b>	<b>-1.9</b>	<b>-2.1</b>	<b>± 4.5</b>	
PTV	$V_{95\%}$ (%)													
	sans	99.9	90.6	95.7	95.5	97.0	96.5	96.1	95.8	99.2	97.3	96.3	± 2.6	
	avec	95.1	91.1	89.0	96.7	85.8	93.1	91.1	94.0	94.7	93.6	92.4	± 3.2	
	delta	<b>-4.9</b>	<b>0.6</b>	<b>-6.1</b>	<b>1.2</b>	<b>-11.2</b>	<b>-3.4</b>	<b>-5.0</b>	<b>-1.9</b>	<b>-4.6</b>	<b>-3.7</b>	<b>-3.9</b>	<b>± 3.3</b>	
Paroi rectale	$V_{100\%}$ (%)													
	sans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	± 0	
	avec	0.0	0.1	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	± 0.4	
	delta	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>1.1</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.1</b>	<b>± 0.3</b>	
Paroi rectale	$V_{80\%}$ (%)													
	sans	12.6	17.6	16.2	19.4	15.8	16.6	16.9	17.8	13.5	14.6	16.1	± 2.1	
	avec	8.6	24.6	11.1	24.3	1.6	13.8	11.1	14.0	9.3	10.7	12.9	± 7.0	
	delta	<b>-4.0</b>	<b>7.0</b>	<b>-5.1</b>	<b>4.9</b>	<b>-14.3</b>	<b>-2.8</b>	<b>-5.8</b>	<b>-3.9</b>	<b>-4.2</b>	<b>-3.9</b>	<b>-3.2</b>	<b>± 5.5</b>	
Paroi v�sicale	$V_{100\%}$ (%)													
	sans	0.0	6.2	0.7	1.5	0.0	0.1	0.0	0.2	0.2	0.2	0.9	± 1.9	
	avec	0.1	3.3	1.3	0.8	5.0	0.5	0.5	2.0	1.6	1.1	1.6	± 1.5	
	delta	<b>0.1</b>	<b>-2.9</b>	<b>0.6</b>	<b>-0.6</b>	<b>5.0</b>	<b>0.4</b>	<b>0.5</b>	<b>1.9</b>	<b>1.4</b>	<b>0.9</b>	<b>0.7</b>	<b>± 1.9</b>	
Paroi vésicale	$V_{50\%}$ (%)													
	sans	23.4	36.2	7.9	38.4	23.1	17.0	23.4	35.2	21.4	17.6	24.4	± 9.7	
	avec	26.4	28.7	9.1	35.4	32.0	20.2	27.7	38.6	24.2	20.1	26.0	± 8.4	
	delta	<b>-3.0</b>	<b>-7.5</b>	<b>1.2</b>	<b>-3.1</b>	<b>7.0</b>	<b>3.3</b>	<b>4.2</b>	<b>3.4</b>	<b>2.8</b>	<b>2.5</b>	<b>2.7</b>	<b>± 3.9</b>	

Tableau 6.9 – Relevés de doses des plans à 36.25 Gy sans et avec prise en compte des mouvements intra-fractions. La valeur  $D_{min}$  correspond à la dose minimale reçue par le CTV et est exprimée en pourcentage de la dose prescrite.

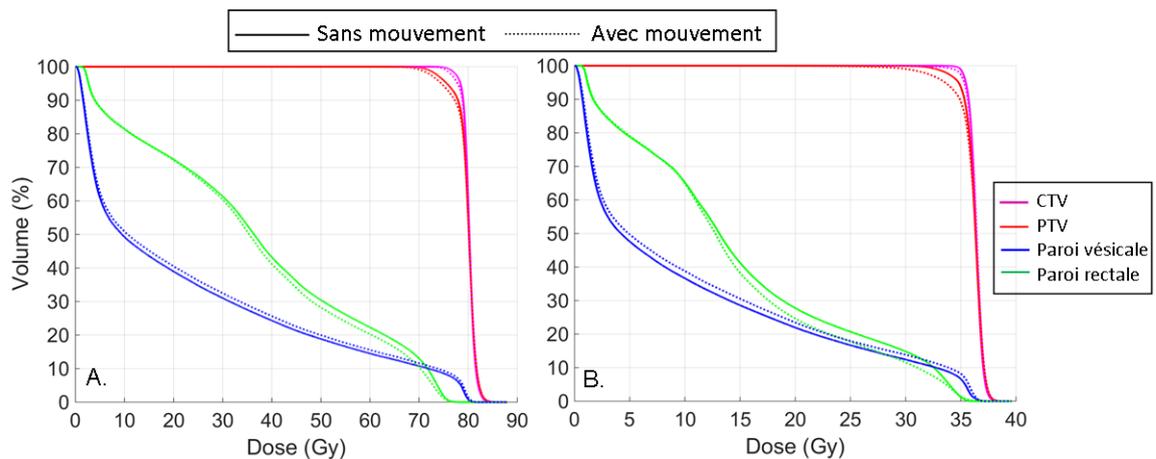


FIGURE 6.19 – Histogrammes dose-volume moyennés sur l'ensemble des patients inclus dans cette étude. A. Protocole à 80 Gy. B. Protocole à 36.25 Gy. Les courbes en traits pleins correspondent aux résultats issus du plan de base, c'est-à-dire sans prendre en compte les mouvements intrafractions. Les courbes en traits pointillés représentent les distributions de dose obtenues en prenant en compte les mouvements. Les courbes en rose, rouge, bleu et vert correspondent respectivement aux volumes du CTV, du PTV, de la paroi vésicale et de la paroi rectale.

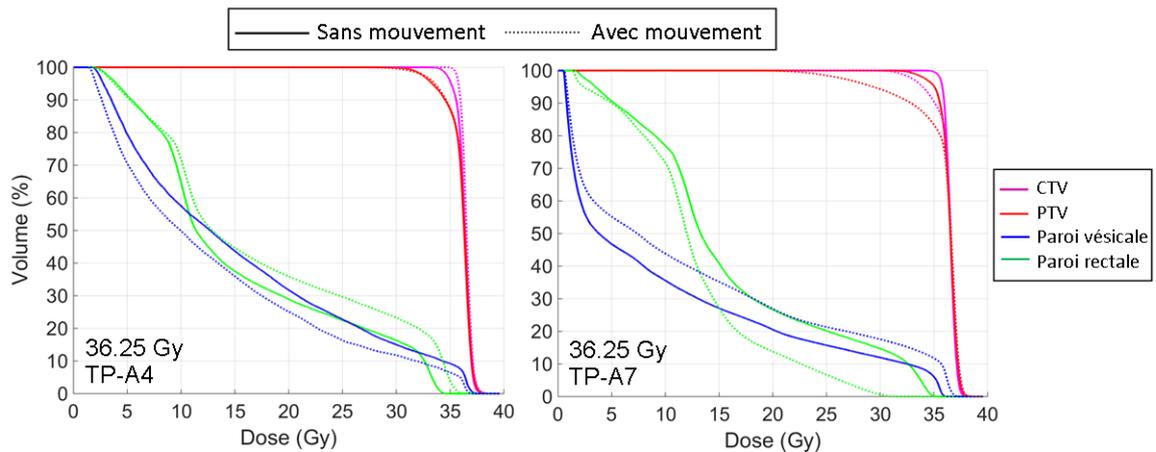


FIGURE 6.20 – Histogrammes dose-volume calculés pour les patients TP-A5 et TP-A7 avec le protocole à 36.25 Gy. Les courbes en traits pleins correspondent aux résultats issus du plan de base, c'est-à-dire sans prendre en compte les mouvements intrafractions. Les courbes en traits pointillés représentent les distributions de dose obtenues en prenant en compte les mouvements. Les courbes en rose, rouge, bleu et vert correspondent respectivement aux volumes du CTV, du PTV, de la paroi vésicale et de la paroi rectale.

pour le patient considéré, et à calculer la distribution de dose obtenue avec les mouvements moyennés sur ces sessions. Ce même processus peut être réalisé plusieurs fois afin d'établir une probabilité de distributions de dose.

- Le d eplacement est supposée constant tout au long de la session de traitement. Nous n egligeons ici la temporalit e entre le d eplacement du volume   l'instant  $t$  et la dose d elivr e à ce m eme instant  $t$ , ph enom ene appelée effet "interplay".

Des études dosim etriques similaires ont  t e men ees par Zhang et al. [14], Li et al. [13] et Adamson et al. [115]. Les m ethodes de calcul diff erent l eg erement, le premier d epla cant l'image CT pour chaque session, et les deux suivants convoluant la distribution de dose avec la fonction de probabilit e de distribution des mouvements, mais les conclusions étaient identiques. La couverture du CTV restait ad equate avec les marges utilis ees dans les diff erentes études, à savoir 5 mm et 3 mm en regard du rectum, 2 mm et 4 mm pour respectivement Zhang et al., Li et al. et Adamson et al.

L'effet "interplay" a  t e étudiée tout d'abord par Hossain et al. [116], lesquels ont recalculée des distributions de dose pour des traitements de 9,5 Gy par fraction en IMRT. Pour chaque segment, la position des lames a  t e modifi ee par rapport au plan statique à l'opposée du mouvement mesurée pr ealablement avec l'appareil Cyberknife sur une cohorte de 7 patients. Un nouveau calcul de dose était r ealis e avec ces nouvelles positions pour chaque segment. Leur m ethode a permis de mettre en évidence des changements importants sur la couverture du CTV si les d eplacements mesurées étaient sup erieurs à 5 mm. Du fait de l'impr evisibilit e de ces mouvements, ils recommandaient d'utiliser des strat egies de correction des mouvements intrafractions si une forte dose par fraction était utilis ee. Langen et al. [15] ont utilisée la m ethode d evelopp ee par Waghorn et al. [117] afin de mettre en évidence l'impact des mouvements intrafractions sur la couverture du volume cible pendant un traitement en IMRT, tout en prenant en compte l'effet "interplay". Dans la m ethode de Waghorn, les cartes de fluence étaient export ees du TPS pour chaque segment vers Matlab o u elles étaient d ecal ees de la valeur du mouvement intrafraction correspondant à ce segment. La r eimportation de ces cartes dans le TPS a permis de calculer la distribution de dose. Ce calcul a  t e r ealis e pour des fractions de 2 Gy, en cumulant la dose reçue sur un nombre croissant de fractions afin d'évaluer l'impact du fractionnement. Ils ont ainsi pu mettre en évidence une faible d egradation de la couverture du CTV, avec une marge de 5 mm autour de celui-ci sauf en regard du rectum o u elle était égale à 3 mm. Cette perte de couverture était d'autant moins importante que le nombre de fractions augmentait. L'utilisation de marges trop faibles et un nombre de fractions inf erieur à 5 ont conduits à une perte de couverture du CTV. Nous pouvons supposer que cela sera d'autant plus vrai que l'hypofractionnement implique de fortes doses par session, et donc une probabilit e de d eplacement plus importante due à l'allongement de la dur ee du traitement. Enfin, Azcona et al. ont mesurée l'impact de l'effet "interplay" sur un nombre croissant de fractions et ont trouvée qu'il était n egligeable à partir de 7 séances de traitement [118].

Ces études n'ont pris en compte que les translations du volume cible. Deux équipes ont étudiée l'impact des rotations intrafractions sur la distribution de dose r eellement d elivr ee. Amro et al. ont utilisée la m eme m ethode que la n otre, à savoir un d ecalage rigide de l'image CT puis un recalcul de la distribution de dose, en incluant les rotations, pour une cohorte de 26 patients [119]. Le calcul était r ealis e avec une marge de 5 mm autour du CTV, pour un traitement en IMRT avec 7 champs et une dose de 1,8 Gy par fraction (79,2 Gy en dose totale). Contrairement aux pr ec edentes études, ils sont arrivées à la conclusion que les

mouvements intrafraction pouvaient impacter la qualité du traitement, les couvertures du CTV calculées avec l'image CT décalée étant insuffisantes pour 16 % des patients. Van de Water et al. ont également insisté sur la nécessité de corriger les rotations supérieures à 5   si la marge utilisée était de 3 mm [120].

L'impact des mouvements intrafraction est de mieux en mieux connu concernant la couverture du volume cible. En revanche, il n'existe à ce jour aucune étude présentant des résultats sur la dose reçue par les organes à risque. L'approximation faite dans ce chapitre de décaler rigidement tout le CT n'est pas correcte puisque la vessie et le rectum ne sont pas mécaniquement liés à la prostate. Bien qu'on puisse supposer au moins pour le rectum que les mouvements sont corrélés, leurs amplitudes peuvent différer. Une perspective d'étude serait de suivre non pas les mouvements de la prostate, mais ceux du rectum et de la paroi vésicale visibles sur les images US-TP. Cependant, la qualité d'image, bien que suffisante pour la prostate, peut devenir alors problématique notamment pour la paroi antérieure du rectum difficilement discernable selon le patient.

Aujourd'hui, il n'existe pas de travaux similaires sur la localisation post-prostatectomie, d'autant plus que les observations des déplacements sont peu nombreuses. Nos propres relevés sont sujets à questionnement comme nous avons pu le mentionner dans la section précédente, et une étape de validation est nécessaire avant d'envisager la réalisation d'une étude dosimétrique.

## 6.5 Conclusion

Aucune étude n'a été publiée sur le suivi intrafraction des mouvements prostatiques avec la modalité US. Concernant la localisation prostate, nos résultats concordent avec ceux de la littérature existante ce qui laisse à penser que ce système est fiable. Une étude avec une seconde modalité d'imagerie permettra de valider définitivement l'utilisation de cet appareil pour cette localisation. En revanche, les données acquises sur des patients traités après une prostatectomie ne sont en accord ni avec nos résultats obtenus sur la localisation prostate ni avec les deux études réalisées avec le système Calypso. L'utilisation d'une autre modalité permettra de mettre en défaut une des deux techniques.

L'impact dosimétrique de ces mouvements semble être faible sur la couverture du CTV quelle que soit la méthode utilisée pour la calculer. Cependant, le fractionnement est déterminant, d'autant plus que l'effet "interplay" jouerait un rôle plus important dans le cas de l'hypofractionnement. La mise en place de stratégies de corrections de ces mouvements sera nécessaire pour délivrer des traitements hypofractionnés. Nous envisageons comme solution technique de fixer des seuils géométriques et temporels au-delà desquels le traitement doit être interrompu pour repositionner le volume cible. Des techniques d'asservissement de l'appareil de traitement aux mouvements du volume cible sont en cours d'évaluation dans de nombreux groupes de recherche, du même type que ce qui est réalisé avec le système Cyberknife [121, 122]. Cette stratégie permettrait d'obtenir une qualité de traitement similaire à celle obtenue avec utilisation de seuils géométriques et temporels, tout en conservant un temps d'irradiation similaire à celui obtenu sans interruption du traitement [123].



## Conclusions générales et perspectives

Dans le cadre des travaux de cette thèse, une nouvelle technique d'IGRT dédiée aux patients atteints d'un cancer de la prostate a été implémentée au centre Léon Bérard avec pour objectifs de contrôler et corriger la position du volume cible entre les différentes séances de traitement (mouvements interfractions), mais également de suivre ses déplacements pendant l'irradiation (mouvements intrafractions). La modalité mise en œuvre est l'imagerie ultrasonore avec un système échographique permettant d'acquérir des images par voie trans-abdominale ou transpérinéale. Contrairement aux précédents appareils US intermodalités, les décalages interfractions sont mesurés grâce à un recalage dit intramodalité, entre une image US TA ou TP de référence acquise lors de la séance de simulation, et une image US TA ou TP acquise juste avant le traitement.

La première phase a été réalisée avec la sonde TA afin d'évaluer la précision et la variabilité du repositionnement interfraction sur environ 50 patients non opérés ou traités après une prostatectomie. Cette seconde localisation n'avait jamais fait l'objet d'études avec ce système intramodalité. En comparant le résultat du recalage US/US avec celui obtenu grâce à un appareil CBCT, nous avons mis en évidence pour les deux localisations une faible concordance entre les deux modalités. Des différences systématiques ont été mesurées dans la direction AP pour les deux localisations, et dans la direction SI pour la localisation prostatectomie. Afin d'expliquer ces résultats, deux sources d'incertitudes ont été identifiées et étudiées, à savoir l'impact de la pression de la sonde sur la localisation de la prostate, et la variabilité inter-opérateur de recalage.

Dans les précédentes publications concernant ce système intramodalité, la pression avait été considérée comme un facteur négligeable car chaque image est acquise avec une pression non nulle, ce qui n'est pas le cas quand une image US est recalée sur une image CT. Nous avons démontré que c'est en réalité un facteur limitant car il entraîne non seulement un déplacement du volume cible qui peut être important (supérieur à 5 mm) mais qu'en plus il n'est pas reproductible d'une session à l'autre. Ces résultats, remettant en question l'intérêt d'un recalage intramodalité, sont publiés dans le journal "Radiotherapy and Oncology".

Le second facteur d'incertitudes est propre à toute modalité d'IGRT, puisque quel que soit le système utilisé, il y a une étape de recalage entre 2 images. Actuellement, le recalage entre les images US de référence et de traitement est entièrement manuel. Nous avons quantifié la variabilité inter-opérateur de cette étape, et avons mis en évidence une large variabilité du résultat avec l'utilisation de la sonde TA. Une solution automatique a été développée au sein de l'équipe, dans l'objectif de diminuer la variabilité du recalage et d'apporter une aide aux manipulateurs. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le journal "Medical Physics".

A la suite de ces trois études, nous avons décidé de ne pas poursuivre l'utilisation de la sonde TA pour le repositionnement des patients traités pour un cancer de la prostate. En revanche, nous nous sommes basés sur cette première expérience afin d'évaluer les perfor-

mances de la seconde sonde proposée avec cet appareil US.

Aucune étude n'a été publiée sur les performances de la sonde TP pour la correction des mouvements interfractions, que ce soit sur des patients non-opérés ou traités après une prostatectomie. Pour cette seconde localisation, aucun essai n'avait été effectué avant nos premières acquisitions. En comparant les résultats des recalages des images US-TP de référence et de traitement sur 13 patients non-opérés et 14 patients traités après une prostatectomie avec ceux obtenus par recalage CBCT/CT, nous avons mis en évidence une plus faible variabilité des résultats par rapport à la sonde TA, malgré la présence de différences systématiques pouvant être importantes selon le patient considéré. Ces différences sont en partie expliquées par les mouvements intrafractions ayant lieu pendant l'acquisition CBCT, mais pas en totalité. L'hypothèse la plus probable est un mouvement du patient entre l'image US de référence et l'image CT puisque nous retrouvons ce comportement avec les deux sondes. Les deux images de référence n'étant plus alors exactement aux mêmes endroits dans l'espace de la salle, la distance entre les deux se répercute sur l'ensemble des recalages intramodalité effectués pendant le traitement. Le caractère systématique est vérifié par la méthode hybride développée dans cette thèse : pour la sonde TP, nous avons ainsi mis en évidence que l'écart entre les deux modalités est correctement évalué après les 5 premières fractions. La modalité US pourrait être une solution à part entière pour le repositionnement du patient en début de séance, sans l'aide d'une deuxième modalité, à condition d'être capable de réaliser les deux acquisitions en simultané, ce qui est rendu difficile par le mouvement de la table. Une seconde solution serait de suivre les mouvements du volume cible avec la sonde TP pendant l'acquisition CT tout en enregistrant également les mouvements de la table afin de corriger les coordonnées de l'image US pour la ramener à l'isocentre du CT.

De même que pour la sonde TA, nous avons évalué l'impact de la pression exercée par la sonde TP sur le volume cible ainsi que sa variabilité. Bien que ce paramètre ne soit pas parfaitement reproductible d'une séance à l'autre, ses conséquences sont moins importantes qu'avec la sonde TA. Toutefois, le volume cible des patients traités après une prostatectomie peut être déformé si la pression exercée est trop forte, ce qui ne peut être corrigé par un déplacement de la table de traitement.

Enfin, la variabilité inter-opérateur de recalage des images US-TP est très faible, malgré l'absence d'aide automatique, avec des résultats similaires à ceux obtenus après recalage semi-automatique des images CBCT.

L'appareil US associé à la sonde TP permet également de suivre les mouvements du volume cible pendant la séance de traitement en temps réel grâce à un balayage automatisé et un algorithme de recalage. Nous avons mesuré des déplacements similaires à ce qui a été observé auparavant avec le système Calypso pour la localisation prostate. Les mouvements de la prostate sont aléatoires et d'amplitudes parfois importantes, supérieures à 15 mm, ce qui justifie l'utilisation de modalités permettant le suivi en temps réel. La fréquence des dépassements de seuils est nettement patient-dépendante, limitant l'utilisation des méthodologies de calcul de marges basées sur les comportements observés sur une population. Concernant les mouvements du volume cible lors des traitements des patients opérés, nous observons des

déplacements à de faibles fréquences et d'amplitudes moins importantes que sur les patients non opérés. Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux qui ont été précédemment publiés pour cette localisation avec le système Calypso. La qualité d'image ne semble pas être la cause de ces divergences puisque nous avons de très bons résultats pour le repositionnement interfraction. L'explication la plus probable est que l'algorithme développé pour suivre les mouvements de la glande prostatique n'est pas approprié pour suivre ceux du col vésical et de l'urètre des patients opérés.

Les premières études dosimétriques confirment que les effets des mouvements intrafractions sont lissés lorsque la dose est délivrée sur un grand nombre de séances. En revanche, la distribution de dose des patients pour lesquels le volume cible s'est fréquemment déplacé avec une grande amplitude est affectée lorsqu'elle est calculée dans le cadre d'un schéma hypofractionné avec une baisse de la dose au rectum mais également de la couverture du volume cible. Des marges trop faibles sans technique de repositionnement en cours de séance conduiront donc à un sous-dosage sur la tumeur et à une baisse du contrôle tumoral.

Les méthodes développées lors de cette thèse sont en cours d'implémentation dans les pratiques d'IGRT du centre Léon Bérard. La méthode hybride va être utilisée en routine sur les patients inclus dans le protocole d'étude de la sonde TP. Les modalités US-TP et CBCT seront utilisées les cinq premières fractions puis la différence moyenne du repositionnement obtenue avec ces deux techniques sur ces séances sera appliquée à l'image US-TP de référence. Lors des séances suivantes, le patient ne sera repositionné qu'avec l'imagerie US-TP sauf si le déplacement mesuré est très important, supérieur à 10 mm, situation dans laquelle la position sera également contrôlée par une image CBCT. De plus, une acquisition CBCT sera réalisée une fois par semaine afin de contrôler la bonne adéquation des deux techniques. Nous travaillons actuellement sur une adaptation du recalage automatique développé pour la sonde TA à la sonde TP afin de faciliter le fonctionnement du service, notamment pendant les périodes de rotations importantes des manipulateurs au poste de traitement. Concernant les déplacements intrafractions, bien que les patients ne soient pas traités en hypofractionnement, la position du volume cible sera corrigée en cours de traitement si un mouvement supérieur à 5 mm est mesuré pendant plus de 30 s.

Les premiers résultats de la comparaison sur fantôme des modalités US-TP et transmetteur électromagnétique permettent de valider la faisabilité technique d'une telle étude. Un protocole a été soumis aux autorités compétentes afin d'utiliser conjointement les deux systèmes sur une cohorte de patients. Le système RayPilot n'a jamais été utilisé sur des patients opérés, contrairement au système Calypso. Dans l'idéal, il faudrait donc inclure des patients traités après une prostatectomie puisque c'est dans ce cas que nous avons aujourd'hui des doutes importants sur les mesures effectuées avec l'appareil US-TP.

La modalité US pour l'IGRT a longtemps été décriée en raison des nombreuses sources d'incertitudes difficilement contrôlables et affectant la précision des résultats. Aujourd'hui, la voie transpérinéale est en partie une solution à ces difficultés et permet à moindre coût d'offrir non seulement un repositionnement quotidien du patient mais également un suivi en temps réel des déplacements du volume cible pendant l'irradiation, tout en étant non invasif

et non irradiant. La modalité US pourrait être utilisée pour d'autres localisations. Nous sommes ainsi en phase de test pour réaliser des acquisitions translabiales afin de visualiser le volume de traitement de différents cancers gynécologiques. Par voie transabdominale, le système US pourrait également être utilisé pour localiser le foie. Cependant, il est difficile d'acquérir l'ensemble du volume en raison de la cage thoracique. C'est en effet la limite majeure de l'utilisation de l'imagerie US : il est physiquement impossible de visualiser les zones se trouvant après les os. De même, les acquisitions pulmonaires sont impossibles en raison de la présence d'air.

Le suivi des mouvements au cours de l'irradiation est maintenant possible avec l'imagerie US pour la zone pelvienne masculine. La seule technique concurrente car permettant un réel suivi intrafraction est basée sur l'utilisation des transmetteurs électromagnétiques implantés dans le volume cible. Cependant, cette solution n'est pas exempt d'inconvénients comme la possible migration de ces fiduciaires et l'impossibilité de visualiser en 3D les volumes présents dans le champ d'irradiation. De plus, ces solutions ne peuvent être utilisées sans précautions particulières et sans affecter la distribution de la dose dans le cas de la protonthérapie, ce qui n'est pas le cas de la modalité US-TP. En revanche, cette modalité semble difficilement applicable pour d'autres localisations puisque la sonde serait fixée dans une zone traversée par un champ de traitement.

Aujourd'hui, la seule technique d'imagerie offrant de tels avantages est l'IRM. Dans un avenir proche, les premières installations en centre clinique d'accélérateurs linéaires couplés à un appareil IRM devraient avoir lieu. Il est vrai qu'une telle solution permettra d'obtenir une image volumétrique de très bonne qualité notamment en localisation pelvienne et avec un champ d'application plus large puisque non soumise aux limitations liées à la présence d'os ou d'air. Cependant, le coût et l'encombrement d'une telle machine ne devrait pas permettre à court terme une large démocratisation de cette solution, contrairement à ce que l'on a pu observer lors de l'émergence de la technique CBCT. La modalité US a encore de belles perspectives d'avenir notamment en élargissant son utilisation à d'autres localisations affectées par les déplacements inter et intrafraction comme le foie ou l'utérus pour lesquels les défis sont encore nombreux.

# Bibliographie

- [1] F Binder-Foucard, N Rasamimanana Cerf, A Belot, and N Bossard. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalite par cancer en france entre 1980 et 2012. partie 1 - tumeurs solides. synthese. *Institut de veille sanitaire*, 2013.
- [2] S Guerin, F Doyon, and C Hill. The frequency of cancer in france in 2006, mortality trends since 1950, incidence trends since 1980 and analysis of the discrepancies between these trends. *Bulletin du cancer*, 96(1) :51–57, 2009.
- [3] S-J Drouin and M Roupret. Epidemiologie, diagnostic et pronostic du cancer de prostate localise : etat des lieux. *Progres en urologie*, 19 :S3–S7, 2009.
- [4] Patrick A Kupelian, Katja M Langen, Twyla R Willoughby, Omar A Zeidan, and Sanford L Meeks. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer : treating a moving target. In *Seminars in radiation oncology*, volume 18, pages 58–66. Elsevier, 2008.
- [5] Patrick Kupelian, Twyla Willoughby, Arul Mahadevan, Toufik Djemil, Geoffrey Weinstein, Shirish Jani, Charles Enke, Timothy Solberg, Nicholas Flores, David Liu, et al. Multi-institutional clinical experience with the calypso system in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 67(4) :1088–1098, 2007.
- [6] Katja M Langen, Twyla R Willoughby, Sanford L Meeks, Anand Santhanam, Alexis Cunningham, Lisa Levine, and Patrick A Kupelian. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 71(4) :1084–1090, 2008.
- [7] Yaoqin Xie, David Djajaputra, Christopher R King, Sabbir Hossain, Lijun Ma, and Lei Xing. Intrafractional motion of the prostate during hypofractionated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 72(1) :236–246, 2008.
- [8] Tracy Klayton, Robert Price, Mark K Buyyounouski, Mark Sobczak, Richard Greenberg, Jinsheng Li, Lanea Keller, Dennis Sopka, Alexander Kutikov, and Eric M Horwitz. Prostate bed motion during intensity-modulated radiotherapy treatment. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 84(1) :130–136, 2012.
- [9] Mingyao Zhu, Shyam Bharat, Jeff M Michalski, Hiram A Gay, Wei-Hsien Hou, and Parag J Parikh. Adaptive radiation therapy for postprostatectomy patients using real-time electromagnetic target motion tracking during external beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 85(4) :1038–1044, 2013.
- [10] Xu Tong, Xiaoming Chen, Jinsheng Li, Qianqian Xu, Mu-Han Lin, Lili Chen, Robert A Price, and Chang-Ming Ma. Intrafractional prostate motion during external beam

- radiotherapy monitored by a real-time target localization system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16(2), 2015.
- [11] Yuting Lin, Tian Liu, Wells Yang, Xiaofeng Yang, and Mohammad K Khan. The non-gaussian nature of prostate motion based on real-time intrafraction tracking. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 87(2) :363–369, 2013.
- [12] H Ballhausen, M Li, NS Hegemann, U Ganswindt, and C Belka. Intra-fraction motion of the prostate is a random walk. *Physics in medicine and biology*, 60(2) :549, 2015.
- [13] Haisen S Li, Indrin J Chetty, Charles A Enke, Ryan D Foster, Twyla R Willoughby, Patrick A Kupellian, and Timothy D Solberg. Dosimetric consequences of intrafraction prostate motion. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 71(3) :801–812, 2008.
- [14] Pengpeng Zhang, Dennis Mah, Laura Happersett, Brett Cox, Margie Hunt, and Gig Mageras. Determination of action thresholds for electromagnetic tracking system-guided hypofractionated prostate radiotherapy using volumetric modulated arc therapy. *Medical physics*, 38(7) :4001–4008, 2011.
- [15] Katja M Langen, Bhavin Chauhan, Jeffrey V Siebers, Joseph Moore, and Patrick 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.
- [16] Aart J Nederveen, Homan Dehnad, Uulke A van der Heide, R Jeroen A van Moorselaar, Pieter Hofman, and Jan JW Lagendijk. Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials. *Radiotherapy and oncology*, 68(1) :81–88, 2003.
- [17] J Troccaz, N Laieb, P Vassal, Y Menguy, P Cinquin, M Bolla, and JY Giraud. Patient setup optimization for external conformal radiotherapy. *Journal of image guided surgery*, 2010.
- [18] Frieda Trichter and Ronald D Ennis. Prostate localization using transabdominal ultrasound imaging. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 56(5) :1225–1233, 2003.
- [19] KM Langen, J Pouliot, C Anezinos, M Aubin, AR Gottschalk, IC Hsu, D Lowther, YM Liu, K Shinohara, LJ Verhey, et al. Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 57(3) :635–644, 2003.
- [20] Karine Peignaux, Gilles Truc, Isabelle Barillot, Aziz Ammor, Suzanne Naudy, Gilles Créhange, and Philippe Maingon. Clinical assessment of the use of the sonarray system for daily prostate localization. *Radiotherapy and oncology*, 81(2) :176–178, 2006.
- [21] Prakash Chinnaiyan, Wolfgang Tomé, Rakesh Patel, Rick Chappell, and Mark Ritter. 3d-ultrasound guided radiation therapy in the post-prostatectomy setting. *Technology in cancer research and treatment*, 2(5) :455–458, 2003.

- [22] Kamen A Paskalev. Target localization for post-prostatectomy patients using ct and ultrasound image guidance. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 6(4), 2005.
- [23] Xavier Artignan, Monique H P Smitsmans, Jos V Lebesque, David a Jaffray, Marcel van Herk, and Harry Bartelink. Online ultrasound image guidance for radiotherapy of prostate cancer : impact of image acquisition on prostate displacement. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 59(2) :595–601, June 2004.
- [24] Davide Fontanarosa, Skadi van der Meer, and Frank Verhaegen. On the significance of density-induced speed of sound variations on us-guided radiotherapy. *Medical physics*, 39(10) :6316–6323, 2012.
- [25] Wendy L Smith, Craig Lewis, Glenn Bauman, George Rodrigues, David D’Souza, Robert Ash, Derek Ho, Varagur Venkatesan, Donal Downey, and Aaron Fenster. Prostate volume contouring : a 3d analysis of segmentation using 3dtrus, ct, and mr. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 67(4) :1238–1247, 2007.
- [26] Fabio LB Cury, George Shenouda, Luis Souhami, Marie Duclos, Sergio L Faria, Marc David, Frank Verhaegen, Robert Corns, and Tony Falco. Ultrasound-based image guided radiotherapy for prostate cancer comparison of cross-modality and intramodality methods for daily localization during external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 66(5) :1562–1567, 2006.
- [27] H Johnston, M Hilt, W Beckham, and E Berthelet. 3d ultrasound for prostate localization in radiation therapy : a comparison with implanted fiducial markers. *Medical physics*, 35(6) :2403–2413, 2008.
- [28] Don Robinson, Derek Liu, Stephen Steciw, Colin Field, Helene Daly, Elantholi P Saibishkumar, Gino Fallone, Matthew Parliament, and John Amanie. An evaluation of the clarity 3d ultrasound system for prostate localization. *Journal of applied clinical medical physics*, 13(4), 2012.
- [29] Skadi van der Meer, Esther Bloemen-van Gorp, Jolanda Hermans, Robert Voncken, Denys Heuvelmans, Carol Gubbels, Davide Fontanarosa, Peter Visser, Ludy Lutgens, Francis van Gils, and Frank Verhaegen. Critical assessment of intramodality 3D ultrasound imaging for prostate IGRT compared to fiducial markers. *Medical Physics*, 40(7) :071707, 2013.
- [30] Essa Mayyas, Indrin J Chetty, Mikhail Chetvertkov, Ning Wen, Toni Neicu, Teamor Nurushev, Lei Ren, Mei Lu, Hans Stricker, Deepak Pradhan, et al. Evaluation of multiple image-based modalities for image-guided radiation therapy (igrt) of prostate carcinoma : a prospective study. *Medical physics*, 40(4) :041707, 2013.
- [31] Ouvrage collectif de l’Institut national du cancer (INCA). *La situation du Cancer en France en 2011*. Institut national du cancer, 2011.
- [32] Ouvrage collectif de l’Institut national du cancer (INCA). *Dynamique d’évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France*. Institut national du cancer, 2010.
- [33] Leslie H Sobin and Irvin D Fleming. Tnm classification of malignant tumors, (1997). *Cancer*, 80(9) :1803–1804, 1997.

- [34] M Peyromaure, P Beuzeboc, L Salomon, P Richaud, P Coloby, B Malavaud, X Rebillard, P Rischmann, A Villers, M Soulie, et al. Le dépistage du cancer de la prostate en 2009 : mise au point du comité de cancérologie de l'association française d'urologie. *Progrès en urologie*, 20(1) :17–23, 2010.
- [35] Fritz H Schröder, Monique J Roobol, et al. Erspc and plco prostate cancer screening studies : what are the differences ? *European urology*, 58(1) :46–52, 2010.
- [36] Anthony V D'Amico, Richard Whittington, S Bruce Malkowicz, Delray Schultz, Kenneth Blank, Gregory A Broderick, John E Tomaszewski, Andrew A Renshaw, Irving Kaplan, Clair J Beard, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280(11) :969–974, 1998.
- [37] Ouvrage collectif de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Institut national du cancer (INCA). *Guide - Affection de longue durée, Cancer de la prostate*. Institut national du cancer, 2012.
- [38] Michel Bolla, Hein van Poppel, Bertrand Tombal, Kris Vekemans, Luigi Da Pozzo, Theo M De Reijke, Antony Verbaeys, Jean-François Bosset, Roland Van Velthoven, Marc Colombel, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer : long-term results of a randomised controlled trial (eortc trial 22911). *The Lancet*, 380(9858) :2018–2027, 2012.
- [39] Ouvrage collectif de l'Institut national du cancer (INCA). *Situation de la radiothérapie en 2011*. Institut national du cancer, 2011.
- [40] Douglas Jones. Icru report 50. prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Medical Physics*, 21(6) :833–834, 1994.
- [41] Michael J Zelefsky, Zvi Fuks, Margie Hunt, Yoshiya Yamada, Christine Marion, C Clifton Ling, Howard Amols, Ennapadam S Venkatraman, and Steven A Leibel. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer : early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 53(5) :1111–1116, 2002.
- [42] Ouvrage collectif de l'Institut national du cancer (INCA). *Observatoire national de la radiothérapie : rapport d'enquête : situation fin 2012 et évolution depuis 2007*. Institut national du cancer, 2013.
- [43] Karl Otto. Volumetric modulated arc therapy : Imrt in a single gantry arc. *Medical physics*, 35(1) :310–317, 2008.
- [44] Pengpeng Zhang, Laura Happersett, Margie Hunt, Andrew Jackson, Michael Zelefsky, and Gig Mageras. Volumetric modulated arc therapy : planning and evaluation for prostate cancer cases. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 76(5) :1456–1462, 2010.
- [45] David Palma, Emily Vollans, Kerry James, Sandy Nakano, Vitali Moiseenko, Richard Shaffer, Michael McKenzie, James Morris, and Karl Otto. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy : comparison with intensity-modulated

- radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 72(4) :996–1001, 2008.
- [46] Raymond Miralbell, Stephen A Roberts, Eduardo Zubizarreta, and Jolyon H Hendry. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets :  $\alpha/\beta= 1.4$  (0.9–2.2) gy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 82(1) :e17–e24, 2012.
- [47] Damien C Weber, Philippe Nouet, Michel Rouzaud, and Raymond Miralbell. Patient positioning in prostate radiotherapy : is prone better than supine? *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 47(2) :365–371, 2000.
- [48] Andrew John Bayley, Charles Nicholas Catton, Tara Haycocks, Valerie Kelly, Hamideh Alasti, Robert Bristow, Pamela Catton, Juanita Crook, Mary Krystyna Gospodarowicz, Michael McLean, et al. A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and oncology*, 70(1) :37–44, 2004.
- [49] Guila Delouya, Jean-François Carrier, Dominic Béliveau-Nadeau, David Donath, and Daniel Taussky. Migration of intraprostatic fiducial markers and its influence on the matching quality in external beam radiation therapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 96(1) :43–47, 2010.
- [50] Cornelia Walter, Judit Boda-Heggemann, Hansjorg Wertz, Iris Loeb, Angelika Rahn, Frank Lohr, and Frederik Wenz. Phantom and in-vivo measurements of dose exposure by image-guided radiotherapy (igrt) : Mv portal images vs. kv portal images vs. cone-beam ct. *Radiotherapy and Oncology*, 85(3) :418–423, 2007.
- [51] Anna Wilkins and Chris Parker. Treating prostate cancer with radiotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7(10) :583–589, 2010.
- [52] G Delpon, S Chiavassa, S Supiot, and A Lisbona. Doses delivrees par l’image-rie de controle en radiotherapie externe guidee par l’image. *Cancer/Radiotherapie*, 16(5) :452–455, 2012.
- [53] William Y Song, Bernard Chiu, Glenn S Bauman, Michael Lock, George Rodrigues, Robert Ash, Craig Lewis, Aaron Fenster, Jerry J Battista, and Jake Van Dyk. Prostate contouring uncertainty in megavoltage computed tomography images acquired with a helical tomotherapy unit during image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 65(2) :595–607, 2006.
- [54] Davide Fontanarosa, Skadi van der Meer, Jeffrey Bamber, Emma Harris, Tuathan O’Shea, and Frank Verhaegen. Review of ultrasound image guidance in external beam radiotherapy : I. treatment planning and inter-fraction motion management. *Physics in Medicine and Biology*, 60(3) :R77, 2015.
- [55] Marcel van Herk, Allison Bruce, AP Guus Kroes, Tarek Shouman, Adriaan Touw, and Joos 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.

- [56] Elisa Ålander, Harri Visapää, Mauri Kouri, Jani Keyriläinen, Kauko Saarilahti, and Mikko Tenhunen. Gold seed fiducials in analysis of linear and rotational displacement of the prostate bed. *Radiotherapy and Oncology*, 110(2) :256–260, 2014.
- [57] X Artignan, M Rastkhah, J Balosso, P Fourneret, O Gilliot, and M Bolla. [quantification of prostate movements during radiotherapy]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 10(6-7) :381–387, 2006.
- [58] Amish P Shah, Patrick A Kupelian, Twyla R Willoughby, and Sanford L Meeks. Expanding the use of real-time electromagnetic tracking in radiation oncology. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 12(4), 2011.
- [59] Alexis NTJ Kotte, Pieter Hofman, Jan JW Lagendijk, Marco van Vulpen, and Uulke A van der Heide. Intrafraction motion of the prostate during external-beam radiation therapy : analysis of 427 patients with implanted fiducial markers. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 69(2) :419–425, 2007.
- [60] Tomas Kron, Jessica Thomas, Chris Fox, Ann Thompson, Rebecca Owen, Alan Herschtal, Annette Haworth, Keen-Hun Tai, and Farshad Foroudi. Intra-fraction prostate displacement in radiotherapy estimated from pre-and post-treatment imaging of patients with implanted fiducial markers. *Radiotherapy and Oncology*, 95(2) :191–197, 2010.
- [61] JA Duttonhaver, WU Shipley, T Perrone, LJ Verhey, M Goitein, JE Munzenrider, GR Prout, EC Parkhurst, and HD Suit. Protons or megavoltage x-rays as boost therapy for patients irradiated for localized prostatic carcinoma an early phase i/ii comparison. *Cancer*, 51(9) :1599–1604, 1983.
- [62] John A Antolak and Isaac I Rosen. Planning target volumes for radiotherapy : how much margin is needed? *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 44(5) :1165–1170, 1999.
- [63] A Wambersie and T Landber. Icru report 62 : Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Supplement to ICRU report*, 50, 1999.
- [64] Marcel van Herk, Peter Remeijer, Coen Rasch, and Joos 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.
- [65] Joep C Stroom and Ben JM Heijmen. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the icru-62 report. *Radiotherapy and oncology*, 64(1) :75–83, 2002.
- [66] Alan L McKenzie, Marcel van Herk, and Ben Mijnheer. The width of margins in radiotherapy treatment plans. *Physics in medicine and biology*, 45(11) :3331, 2000.
- [67] Marcel Van Herk. Errors and margins in radiotherapy. In *Seminars in radiation oncology*, volume 14, pages 52–64. Elsevier, 2004.
- [68] Hans CJ de Boer and Ben JM Heijmen. enal : an extension of the nal setup correction protocol for effective use of weekly follow-up measurements. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 67(5) :1586–1595, 2007.

- [69] Barbara Dobler, Sabine Mai, Christine Ross, Dirk Wolff, Hansjörg Wertz, Frank Lohr, and Frederik Wenz. Evaluation of possible prostate displacement induced by pressure applied during transabdominal ultrasound image acquisition. *Strahlentherapie und Onkologie*, 182(4) :240–6, April 2006.
- [70] Lionel G Bouchet, Sanford L Meeks, Gordon Goodchild, Francis J Bova, John M Buatti, and William A Friedman. Calibration of three-dimensional ultrasound images for image-guided radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 46(2) :559, 2001.
- [71] S Naudy, K Peignaux, JP Brenier, G Crehange, A Arnaud, G Truc, F Bidault, and P Maingon. [implementation of transabdominal ultrasound image guided conformal intensity modulated radiotherapy]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe française de radiotherapie oncologique*, 10(6-7) :388–393, 2006.
- [72] Judit Boda-Heggemann, Frederick Marc Köhler, Beate Küpper, Dirk Wolff, Hansjörg Wertz, Sabine Mai, Jürgen Hesser, Frank Lohr, and Frederik Wenz. Accuracy of ultrasound-based (bat) prostate-repositioning : a three-dimensional on-line fiducial-based assessment with cone-beam computed tomography. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 70(4) :1247–1255, 2008.
- [73] Darren J Little, Lei Dong, Lawrence B Levy, Anurag Chandra, and Deborah A Kuban. Use of portal images and bat ultrasonography to measure setup error and organ motion for prostate imrt : implications for treatment margins. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 56(5) :1218–1224, 2003.
- [74] Frank Van den Heuvel, Tanya Powell, Edward Seppi, Peter Littrupp, Mubashra Khan, Yue Wang, and Jeffrey D Forman. Independent verification of ultrasound based image-guided radiation treatment, using electronic portal imaging and implanted gold markers. *Medical physics*, 30(11) :2878–2887, 2003.
- [75] Christopher F Serago, Steven J Buskirk, Todd C Igel, Ashley A Gale, Nicole E Serago, and John D Earle. Comparison of daily megavoltage electronic portal imaging or kilovoltage imaging with marker seeds to ultrasound imaging or skin marks for prostate localization and treatment positioning in patients with prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 65(5) :1585–1592, 2006.
- [76] Helen A McNair, Stephen A Mangar, Jerome Coffey, Beverley Shoulders, Vibeke N Hansen, Andrew Norman, John Staffurth, S Aslam Sohaib, Alan P Warrington, and David P Dearnaley. A comparison of ct-and ultrasound-based imaging to localize the prostate for external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 65(3) :678–687, 2006.
- [77] Joseph Lattanzi, Shawn McNeeley, Alexandra Hanlon, Timothy E Schultheiss, and Gerald E Hanks. Ultrasound-based stereotactic guidance of precision conformal external beam radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Urology*, 55(1) :73–78, 2000.
- [78] Janelle A Molloy, Shiv Srivastava, and Bernard F Schneider. A method to compare supra-pubic ultrasound and ct images of the prostate : technique and early clinical results. *Medical physics*, 31(3) :433–442, 2004.

- [79] Todd J Scarbrough, Nanialei M Golden, Joseph Y Ting, Clifton D Fuller, Adrian Wong, Patrick A Kupelian, and Charles R Thomas. Comparison of ultrasound and implanted seed marker prostate localization methods : Implications for image-guided radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 65(2) :378–387, 2006.
- [80] Janelle A Molloy, Gordon Chan, Alexander Markovic, Shawn McNeeley, Doug Pfeiffer, Bill Salter, and Wolfgang A Tome. Quality assurance of us-guided external beam radiotherapy for prostate cancer : Report of aapm task group 154. *Medical physics*, 38(2) :857–871, 2011.
- [81] Vrinda Narayana, Peter L Roberson, Anthony T Pu, Howard Sandler, Raymond H Winfield, and Patrick 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.
- [82] Marcus Kaar, Michael Figl, Rainer Hoffmann, Wolfgang Birkfellner, Johann Hummel, Markus Stock, Dietmar Georg, and Gregor Goldner. Automatic patient alignment system using 3d ultrasound. *Medical physics*, 40(4) :041714, 2013.
- [83] Christian Fiandra, Alessia Guarneri, Fernando Munoz, Francesco Moretto, Andrea Riccardo Filippi, Mario Levis, Riccardo Ragona, and Umberto Ricardi. Impact of the observers experience on daily prostate localization accuracy in ultrasound-based igt with the clarity platform. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 15(4), 2014.
- [84] Umberto Ricardi, Pierfrancesco Franco, Fernando Munoz, Mario Levis, Christian Fiandra, Alessia Guarneri, Francesco Moretto, Sara Bartoncini, Francesca Arcadipane, Serena Badellino, et al. Three-dimensional ultrasound-based image-guided hypofractionated radiotherapy for intermediate-risk prostate cancer : Results of a consecutive case series. *Cancer investigation*, 2014.
- [85] J.M Bland and D.G. Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, 327(8476) :307–310, February 1986.
- [86] Martin Lachaine and Tony Falco. Intrafractional prostate motion management with the clarity autoscan system. *Med. Phys. Int*, 1(1) :72–80, 2013.
- [87] T Douglas Mast. Empirical relationships between acoustic parameters in human soft tissues. *Acoustics Research Letters Online*, 1(2) :37–42, 2000.
- [88] Davide Fontanarosa, Skadi Van Der Meer, Emma Harris, and Frank Verhaegen. A ct based correction method for speed of sound aberration for ultrasound based image guided radiotherapy. *Medical physics*, 38(5) :2665–2673, 2011.
- [89] Davide Fontanarosa, Silvia Pesente, Francesco Pascoli, Denis Ermacora, Imad Abu Rumeileh, and Frank Verhaegen. A speed of sound aberration correction algorithm for curvilinear ultrasound transducers in ultrasound-based image-guided radiotherapy. *Physics in medicine and biology*, 58(5) :1341, 2013.
- [90] Davide Fontanarosa, Skadi van der Meer, Esther Bloemen-van Gurp, Gabriela Stroian, and Frank Verhaegen. Magnitude of speed of sound aberration corrections for ultra-

- sound image guided radiotherapy for prostate and other anatomical sites. *Medical physics*, 39(8) :5286–5292, 2012.
- [91] Douglas J Moseley, Elizabeth A White, Kirsty L Wiltshire, Tara Rosewall, Michael B Sharpe, Jeffrey H Siewerdsen, Jean-Pierre Bissonnette, Mary Gospodarowicz, Pdraig Warde, Charles N Catton, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 67(3) :942–953, 2007.
- [92] Brandon M Barney, R Jeffrey Lee, Diana Handrahan, Keith T Welsh, J Taylor Cook, and William T Sause. Image-guided radiotherapy (igrt) for prostate cancer comparing kv imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (cbct). *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 80(1) :301–305, 2011.
- [93] Áshildur Logadóttir, Stine Korreman, and Peter Meidahl Petersen. Comparison of the accuracy and precision of prostate localization with 2d–2d and 3d images. *Radiotherapy and Oncology*, 98(2) :175–180, 2011.
- [94] Timothy Deegan, Rebecca Owen, Tanya Holt, Andrew Fielding, Jennifer Biggs, Matthew Parfitt, Alicia Coates, and Lisa Roberts. Assessment of cone beam ct registration for prostate radiation therapy : Fiducial marker and soft tissue methods. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 2014.
- [95] Carola Lütgendorf-Caucig, Irina Fotina, Markus Stock, Richard Pötter, Gregor Goldner, and Dietmar 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.
- [96] Suki Gill, Rajesh Isiah, Rohan Adams, Kim Dang, Shankar Siva, Keen Hun Tai, Tomas Kron, and Farshad Foroudi. Conventional margins not sufficient for post-prostatectomy prostate bed coverage : An analysis of 477 cone-beam computed tomography scans. *Radiotherapy and Oncology*, 110(2) :235–239, 2014.
- [97] Daniel R Simpson, John P Einck, Sameer K Nath, Rajni A Sethi, Jia Zhu Wang, Arno J Mundt, and Ajay P Sandhu. Comparison of daily cone-beam computed tomography and kilovoltage planar imaging for target localization in prostate cancer patients following radical prostatectomy. *Practical radiation oncology*, 1(3) :156–162, 2011.
- [98] Christopher F Serago, Suzanne J Chungbin, Steven J Buskirk, Gary a Ezzell, a Craig Collie, and Sujay a Vora. Initial experience with ultrasound localization for positioning prostate cancer patients for external beam radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 53(5) :1130–8, August 2002.
- [99] R Harald Baayen, Douglas J Davidson, and Douglas M Bates. Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items. *Journal of memory and language*, 59(4) :390–412, 2008.
- [100] Marie Fargier-Voiron, Benoît Presles, Pascal Pommier, Simon Rit, Alexandre Munoz, Hervé Liebgott, David Sarrut, and Marie-Claude Biston. Impact of probe pressure

- variability on prostate localization for ultrasound-based image-guided radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 111(1) :132–137, 2014.
- [101] Suki Gill, Daniel Pham, Kim Dang, Mathias Bressel, Tomas Kron, Shankar Siva, Philip K Tran, Keen Hun Tai, and Farshad Foroudi. Plan of the day selection for online image-guided adaptive post-prostatectomy radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 107(2) :165–170, 2013.
- [102] B a Jereczek-Fossa, C Poggiati, L Santoro, C Fodor, P Fanti, S Vigorito, G Baroni, D Zerini, O De Cobelli, and R Orecchia. Prostate positioning using cone-beam computer tomography based on manual soft-tissue registration : interobserver agreement between radiation oncologists and therapists. *Strahlentherapie und Onkologie*, 190(1) :81–7, 2014.
- [103] Ruoyun Wu, Keck Voon Ling, Wei Shao, and Wan Sing Ng. Registration of organ surface with intra-operative 3d ultrasound image using genetic algorithm. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2003*, pages 383–390. Springer, 2003.
- [104] VV Karnik, A Fenster, J Bax, DW Cool, L Gardi, I Gyacskov, C Romagnoli, and AD Ward. Assessment of image registration accuracy in three-dimensional transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Medical physics*, 37(2) :802–813, 2010.
- [105] Raj Shekhar and Vladimir Zagrodsky. Mutual information-based rigid and nonrigid registration of ultrasound volumes. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 21(1) :9–22, 2002.
- [106] Stefan Klein, Josien PW Pluim, Marius Staring, and Max A Viergever. Adaptive stochastic gradient descent optimisation for image registration. *International journal of computer vision*, 81(3) :227–239, 2009.
- [107] Benoît Presles, Marie Fargier-Voiron, Marie-Claude Biston, Rod Lynch, Alexandre Munoz, Hervé Liebgott, Pascal Pommier, Simon Rit, and David Sarrut. Semiautomatic registration of 3d transabdominal ultrasound images for patient repositioning during postprostatectomy radiotherapy. *Medical physics*, 41(12) :122903, 2014.
- [108] Michel J Ghilezan, David A Jaffray, Jeffrey H Siewerdsen, Marcel Van Herk, Anil Shetty, Michael B Sharpe, Syed Zafar Jafri, Frank A Vicini, Richard C Matter, Donald S Brabbins, et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-mri). *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 62(2) :406–417, 2005.
- [109] Yuting Lin, Tian Liu, Xiaofeng Yang, Yuenan Wang, and Mohammad K Khan. Respiratory-induced prostate motion using wavelet decomposition of the real-time electromagnetic tracking signal. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 87(2) :370–374, 2013.
- [110] Dale W Litzenberg, James M Balter, Scott W Hadley, Daniel A Hamstra, Twyla R Willoughby, Patrick A Kupelian, Toufik Djemil, Arul Mahadevan, Shirish Jani, Geoffrey Weinstein, et al. Prostate intrafraction translation margins for real-time monitoring and correction strategies. *Prostate cancer*, 2012, 2011.

- [111] Erik-Jan Rijkhorst, Marcel Van Herk, Joos V Lebesque, and Jan-Jakob Sonke. Strategy for online correction of rotational organ motion for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 69(5) :1608–1617, 2007.
- [112] Tom Budiharto, Pieter Slagmolen, Karin Haustermans, Frederik Maes, Sara Junius, Jan Verstraete, Raymond Oyen, Jeroen Hermans, and Frank Van den Heuvel. Intrafractional prostate motion during online image guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 98(2) :181–186, 2011.
- [113] Jon Kindblom, Ann-Marie Ekelund-Olvenmark, Hanna Syren, Roman Iustin, Karin Braide, Ingela Frank-Lissbrant, and Bo Lennernas. High precision transponder localization using a novel electromagnetic positioning system in patients with localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 90(3) :307–311, 2009.
- [114] Christopher R King, James D Brooks, Harcharan Gill, and Joseph C Presti. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 82(2) :877–882, 2012.
- [115] Justus Adamson, Qiuwen Wu, and Di Yan. Dosimetric effect of intrafraction motion and residual setup error for hypofractionated prostate intensity-modulated radiotherapy with online cone beam computed tomography image guidance. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 80(2) :453–461, 2011.
- [116] Sabbir Hossain, Ping Xia, Cynthia Chuang, Lynn Verhey, Alexander R Gottschalk, Guanwei Mu, and Lijun Ma. Simulated real time image guided intrafraction tracking-delivery for hypofractionated prostate imrt. *Medical physics*, 35(9) :4041–4048, 2008.
- [117] Ben J Waghorn, Amish P Shah, Wilfred Ngwa, Sanford L Meeks, Joseph A Moore, Jeffrey V Siebers, and Katja M Langen. A computational method for estimating the dosimetric effect of intra-fraction motion on step-and-shoot imrt and compensator plans. *Physics in medicine and biology*, 55(14) :4187, 2010.
- [118] Juan Diego Azcona, Lei Xing, Xin Chen, Karl Bush, and Ruijiang Li. Assessing the dosimetric impact of real-time prostate motion during volumetric modulated arc therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 88(5) :1167–1174, 2014.
- [119] Hanan Amro, Daniel A Hamstra, Daniel L Mcshan, Howard Sandler, Karen Vineberg, Scott Hadley, and Dale Litzenberg. The dosimetric impact of prostate rotations during electromagnetically guided external-beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 85(1) :230–236, 2013.
- [120] Steven van de Water, Lorella Valli, Shafak Aluwini, Nico Lanconelli, Ben Heijmen, and Mischa Hoogeman. Intrafraction prostate translations and rotations during hypofractionated robotic radiation surgery : Dosimetric impact of correction strategies and margins. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 88(5) :1154–1160, 2014.

- [121] GA Davies, P Clowes, JL Bedford, PM Evans, S Webb, and G Poludniowski. An experimental evaluation of the agility mlc for motion-compensated vmat delivery. *Physics in medicine and biology*, 58(13) :4643, 2013.
- [122] Yuanyuan Ge, Ricky T O Brien, Chun-Chien Shieh, Jeremy T Booth, and Paul J Keall. Toward the development of intrafraction tumor deformation tracking using a dynamic multi-leaf collimator. *Medical physics*, 41(6) :061703, 2014.
- [123] E Colvill, Per Rugaard Poulsen, JT Booth, RT O Brien, JA Ng, and PJ Keall. Dmlc tracking and gating can improve dose coverage for prostate vmat. *Medical physics*, 41(9) :091705, 2014.

# Annexe 1



## Prostate radiotherapy

## Impact of probe pressure variability on prostate localization for ultrasound-based image-guided radiotherapy



Marie Fargier-Voiron<sup>a</sup>, Benoît Presles<sup>a,b</sup>, Pascal Pommier<sup>b</sup>, Simon Rit<sup>a,b</sup>, Alexandre Munoz<sup>b</sup>, Hervé Liebgott<sup>a</sup>, David Sarrut<sup>a,b</sup>, Marie-Claude Biston<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>CREATIS, CNRS UMR5220, Inserm U1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, Villeurbanne; and <sup>b</sup>Léon Bérard Cancer Center, University of Lyon, France

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 18 October 2013  
Received in revised form 24 January 2014  
Accepted 15 February 2014  
Available online 13 March 2014

## Keywords:

IGRT  
Ultrasound  
Prostate  
Probe pressure

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the impact of transabdominal probe pressure on prostate positioning with an intramodality ultrasound (US) image-guided-radiotherapy system and to quantify pressure variability over the treatment course.

**Material and methods:** 8 prostate cancer patients (group A) and 17 healthy volunteers underwent 3 consecutive US images with increasing probe pressure levels, and 1 CT acquisition for the group A only. Prostate positions were compared after manual registration of the first US image contour projected on 2 others. Group A's pressure levels were quantified by measuring skin-to-skin distances between corresponding CT-US images. The same methodology was used on paired CT/CBCT-US images acquired during treatments of 18 prostate cancer patients to determine whether the different pressure levels applied to the group A were close to the clinical practices and to quantify pressure variability along the treatment course.

**Results:** 84% of 3D prostate displacements were above 2 mm for at least one pressure level. Probe pressures deliberately applied were similar to the ones observed clinically. The latter drastically varied between sessions.

**Conclusion:** Even with an intramodality system, probe pressure can impact prostate localization because of the pressure variability along the treatment course. Therefore, margins should be expanded from 0.5 to 1.2 mm to ensure treatment accuracy.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 111 (2014) 132–137

Image guided radiotherapy (IGRT) enables the correction of the patient set-up at the beginning of a treatment session [1]. According to the tumor localization and the available imaging modalities, the positioning strategy will differ from one patient to another. For prostate cancer, a soft tissue registration based on volumetric imaging modality or implanted marker is required since prostate and bone motions are not correlated [2]. The use of a three-dimensional (3D) transabdominal (TA) ultrasound (US) system could be a better alternative to X-ray based modalities because US-based imaging offers better tissue contrast [3] and is non-invasive and non-irradiating, therefore avoiding the associated risks for the patient [4]. 3 different TA-US devices were commercialized over the past 15 years: BAT<sup>®</sup> (Nomos, Pittsburgh USA) [5], SonArray<sup>®</sup> (Varian, Palo Alto USA) [6] and Clarity<sup>®</sup> (Elekta, Stockholm Sweden) [7]. With BAT<sup>®</sup> and SonArray<sup>®</sup> devices, patient positioning is performed using 2 different modalities: Computed Tomography

(CT) reference contours are registered on US treatment images to measure target misalignments. In contrast, the Clarity<sup>®</sup> equipment is an intramodality system that compares US images acquired at each treatment session to a reference US image acquired during the planning CT acquisition. This last method could potentially provide a more accurate prostate alignment [8].

Several reports showed that the accuracy of US prostate localization depends on the probe pressure applied during images acquisition with observed displacements up to 10 mm [5,7,9,10]. Therefore, to ensure better accuracy of the US positioning systems, it is recommended applying as low as possible pressure to obtain sufficient contact for image quality. However different studies suggested that an intramodality device has the potential to minimize the uncertainty on prostate location due to probe pressure compared to an intermodality system if the pressure is kept constant over the treatment course [7,11,12].

In this paper, we investigated the impact of the probe pressure on prostate localization with the Clarity<sup>®</sup> TA-US system on 17 healthy volunteers and 8 patients. We also evaluated the reproducibility of the pressure along the treatment course of 18 patients by

\* Corresponding author at: Department of Radiation Oncology, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France.

E-mail address: marie-claude.biston@lyon.unicancer.fr (M.-C. Biston).

calculating the skin-to-skin distance between paired US/Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) images. We finally estimated the margin to account for the uncertainty due to prostate displacement implied by the probe pressure.

## Methods and materials

### 3D ultrasound IGRT system

The US-IGRT system (Clarity<sup>®</sup>, Elekta) was fully described elsewhere [7]. Briefly, it is based on a TA probe tracked by an infrared camera. For each acquisition, several hundred 2D-US slices are acquired during a probe sweep and merged in a 3D image. The probe is placed above the superior bladder volume for each acquisition allowing visualization of a large part of the prostate before US waves interfere with the pubic bone (Fig. 1(a)).

During the planning CT session, a reference US image is acquired with the same patient set-up as during CT acquisition. The 3D-US image is directly superimposed on the CT image through a room calibration process, allowing visualization of the US and CT in the same coordinate space. Over the treatment course, a US image is acquired at the beginning of each daily fraction and registered on the reference US image. For this study, US images were collected for investigation only and not used for patient positioning.

### Measurement of prostate displacement due to probe pressure

17 healthy volunteers (group V) (age:  $30.8 \pm 6.2$  years, Body Mass Index (BMI = Mass/Height<sup>2</sup>):  $21.4 \pm 2.4 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) and 8 patients (group A) (age:  $68.6 \pm 7.3$  years, BMI:  $25.8 \pm 2.6 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) were included in this study. Written informed consent was given by all patients included in group A. Both groups were given a strict protocol for bladder filling. Indeed a comfortable full bladder is required to have a US image of good quality. Patients and Volunteers were also asked to remain motionless during the session and were installed in supine position with an immobilization device under their knees. They all underwent 3 consecutive 3D-TA-US acquisitions (Fig. 1(b)) performed by the same therapist applying soft, moderate and strong pressure (image 1, 2 and 3 respectively). Soft pressure was defined as the minimal pressure required for obtaining sufficient image quality. The strong pressures applied did not induce any discomfort for the group. The time between image 1 and 3 never exceeded 3 min. Group A underwent an additional CT acquisition in the same position as for US acquisitions. The CT acquisition was performed before the 3 US acquisitions.

The prostate contour (vol\_ref) was jointly delineated on the first image by 3 operators trained to US image analysis. Then vol\_ref was duplicated on images 2 and 3 and manually registered by only taking into account the translations, in agreement by the 3 operators (vol\_2 and vol\_3). Prostate shifts were obtained by calculating the displacement vectors between the centers of mass of vol\_2 and vol\_3 with respect to vol\_Ref.

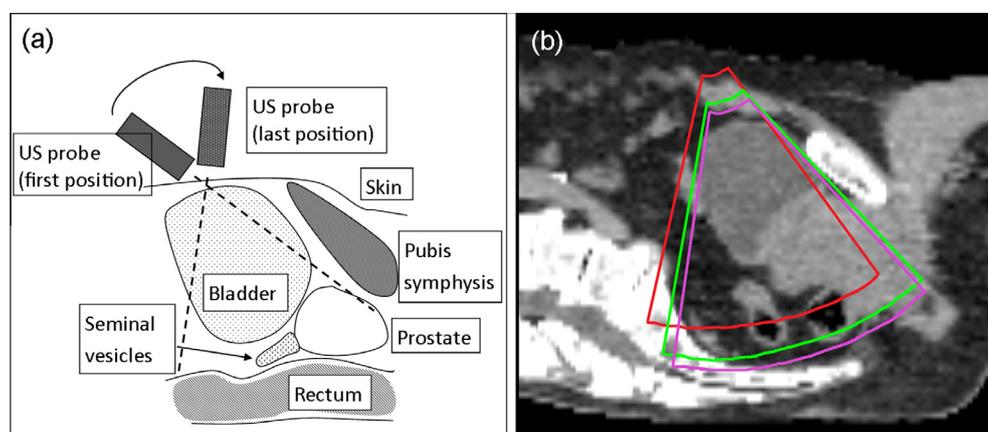
### Variability of probe pressure during a treatment course

Reference CT-US and daily CBCT-US acquisitions were retrospectively analyzed for 18 patients (group B) (age:  $75.1 \pm 6.1$  years, BMI:  $24.6 \pm 3.8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) treated for prostate cancer. The patients were given the same protocol for bladder filling as the one given to groups A and V for both planning CT acquisition and treatment sessions. 8 properly trained therapists were involved in this study and had to apply the minimal pressure required to obtain sufficient image quality. Reference US images were acquired just after the CT acquisition and the time interval between the two images was about 3 min. Daily US images were acquired at the beginning of each treatment session and immediately followed by a CBCT acquisition in order to minimize patient motion between the 2 images. Just after US acquisition the operators ensured that the skin marks were still aligned with the lasers before performing the CBCT acquisition. The time interval between the US and CBCT images was 3 min and time for each acquisition was less than 2 min. A total of 18 CT-US and 228 CBCT-US images were collected.

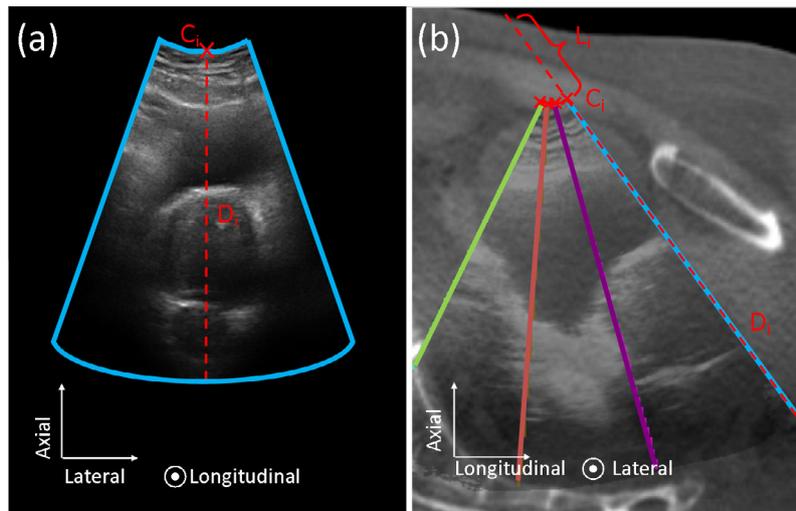
In this section, the probe pressure was quantified by measuring the distance between the skin at rest, visualized on the CT or CBCT image, and the skin under probe pressure visualized on the corresponding US image, in the principal pressure direction. No registration was applied since all images were acquired in the same room coordinates system. For each 2D-US slice  $i$  that composes a 3D-US acquisition, we considered the center  $C_i$  of the acquisition cone at the surface (Fig. 2(a)), and the pressure direction  $D_i$  in the principal acquisition direction and measured the distance  $L_i$  from  $C_i$  to the CT skin surface, along  $D_i$ . The probe distance was computed as the mean of  $L_i$  distances (Fig. 2(b)). The probe distance measured with the combined CT-US image was referred as the reference pressure. The calculations were performed by using an *in-house* software based on the Insight Segmentation and Registration Toolkit.

### Statistical analysis

Different statistical analyses were carried out using the R software (R Core Team, 2012) on the patient BMI, the bladder filling



**Fig. 1.** (a) Schematic sagittal view of the pelvic anatomy, (b): sagittal view of a patient CT scan, with projection of the three edges of the TA-US images. In red, green and pink, the US image edges acquired with soft, moderate and strong pressures, respectively. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)



**Fig. 2.** (a) 2D-US image.  $C_i$  represents the probe surface center point. The dotted red line  $D_i$  is the direction of the 2D-US slice. The blue line defines the border of the 2D-US slice. (b) 3D-US image registered on a corresponding CBCT image. The blue, purple, pink and green lines correspond to some 2D-US slices of the 3D-US image.  $L_i$  is the distance between  $C_i$  and the skin on the CBCT according to the direction  $D_i$  in dotted red line. The probe distance is the average of the  $L_i$  distances calculated over all the 2D-US slices. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

and the operator effect to investigate whether these parameters influence the probe pressure variability. The correlation factor and the associated p value were calculated between the BMI and the standard deviation of the probe pressure distribution of each patient in group B. Likewise, CBCT images of 6 patients in group B (96 images) were segmented in order to calculate for each patient the correlation between the bladder filling and the associated probe pressure. Operator's names were also registered during the US acquisitions of the group B to check whether there was an influence of the therapist. An ANOVA test with two factors (therapists and patients) was performed on the pressure values to investigate this last parameter.

Finally, a statistical analysis was performed on groups A and B to determine whether the pressure levels applied during US images acquisitions for the group A were representative of the ones applied during a treatment course. For the group A, the distance between the patient skin visualized on the CT image and on the 3 different 3D-TA-US images acquired with different pressures was measured using the methodology described above. A linear mixed effects (lme) analysis of the relationship between pressure and groups was performed using the lme4 (Bates, Maechler & Bolker, 2012) package. The group was considered as fixed effect whereas the patients were considered as random factor. The p value was obtained by likelihood ratio tests of the full model with the effect in question (the group) against the model without the effect in question [13].

Minimal statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

#### Margins calculation

Margin calculations were performed according to the methodology described by van Herk et al. so that a minimum of 95% of the prescribed dose covers the volume for 90% of the patient population [14]. Clinical target volume (CTV) to planning target volume (PTV) margins were calculated by considering only the uncertainties related to the target position. The margin was expressed as follows:

$$\text{Margin} = 2.5 * \sqrt{\sum_{\text{pressure}}^2 + \sum_{\text{intrafraction}}^2} + 0.7 \\ * \sqrt{\sigma_{\text{pressure}}^2 + \sigma_{\text{intrafraction}}^2 + \sigma_{\text{IO}}^2}$$

The displacements of the prostate due to the different probe pressure levels found on the groups V and A were used to quantify the systematic ( $\sum_{\text{pressure}}$ ) and random ( $\sigma_{\text{pressure}}$ ) errors. The hypotheses were: (i) prostate displacements were only due to the probe pressure, (ii) they followed a normal probability distribution, (iii) the population was assumed to be homogeneous, (iv) the reference positions were valued within the distribution. Calculations of inter-patient standard deviation and root mean square of intra-patient standard deviations gave under these conditions  $\sum_{\text{pressure}} = \sigma_{\text{pressure}}$  since the variability of the prostate displacement due to probe pressure impacts both the treatment preparation and the treatment execution.

The errors due to the inter-operator uncertainties ( $\sigma_{\text{IO}}$ ) and the intrafraction prostate motion ( $\sum_{\text{intrafraction}}$  and  $\sigma_{\text{intrafraction}}$ ) were taken from the studies of van der Meer et al. [7] and Litzenberg et al. [15], respectively (Table 1).

## Results

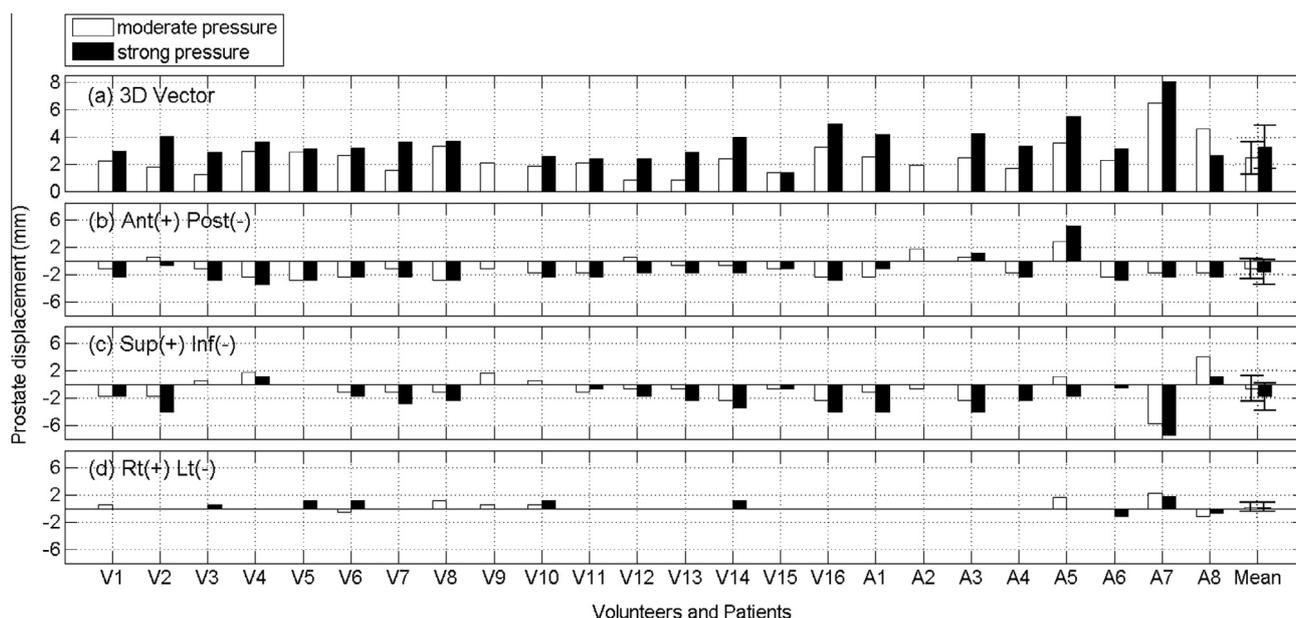
### Prostate displacement measurement on the groups A and V

The acquisitions were reviewed in order to verify that image quality was suitable for easy prostate and bladder identifications. One volunteer was excluded due to empty bladder. Fig. 3 displays the values of the additional prostate shifts obtained with moderate

**Table 1**

Margin calculation results taking into account systematic and random error due to probe pressure, inter-operator uncertainties and intrafraction motion.

Uncertainties	Direction (mm)		
	AnteroPosterior	SuperoInferior	Lateral
Probe pressure	$\sigma_{\text{pressure}} = 1.3$	$\sigma_{\text{pressure}} = 1.5$	$\sigma_{\text{pressure}} = 0.5$
Inter-operator uncertainties [6]	$\sigma_{\text{IO}} = 2.2$	$\sigma_{\text{IO}} = 2.9$	$\sigma_{\text{IO}} = 2.6$
Intrafraction motion [11]	$\sum_{\text{intrafraction}} = 2.2$	$\sum_{\text{intrafraction}} = 2.6$	$\sum_{\text{intrafraction}} = 0.7$
Margins without probe pressure	$\sigma_{\text{intrafraction}} = 0.8$	$\sigma_{\text{intrafraction}} = 1.2$	$\sigma_{\text{intrafraction}} = 0.2$
Margins with probe pressure	7.1	8.7	3.5
Margins with probe pressure	8.3	9.9	4.0



**Fig. 3.** Prostate volume displacements observed with moderate and strong pressure level relative to the soft pressure level for the groups A and V. (a) 3D displacement, (b) anterior (+), posterior (–) direction, (c) superior (+) inferior (–) direction, (d) right (+) left (–) direction. Mean is the average value of prostate displacements over the groups A and V.

and strong pressures compared to the soft pressure. 84% of the groups underwent a 3D prostate displacement greater than 2 mm for at least one pressure level (corresponding to the match variability measured by van der Meer et al. [7]). The average and standard deviation of 3D prostate displacements were  $2.5 \pm 1.2$  mm and  $3.3 \pm 1.6$  mm for the moderate and strong pressures, respectively. Except for one patient, no prostate displacement above 2 mm was observed in the lateral direction. For the supero-inferior axis, displacements greater than 2 mm were only found in the inferior direction except for one patient. The maximal observed prostate shift was 7.5 mm in the inferior direction. The prostate displacement was above 2 mm in the posterior direction for 10 persons whereas one patient had a noticeable prostate displacement in the anterior direction.

#### Measurement of probe distance between CT/CBCT skin and US skin on the groups A and B

The calculated probe distance and the BMI are presented in Fig. 4 for the groups A and B.

For the group B, the box-and-whisker plot shows the variability of the probe pressure over the treatment course. The inpatient variability of the probe pressure was not significantly correlated to the BMI ( $R = 0.42$ ,  $p = 0.08$ ) nor to the bladder filling ( $R < 0.50$ ,  $p > 0.05$ ). Besides, no significant influence of the operator was observed ( $p = 0.12$ ). Furthermore, the probe distance corresponding to the reference pressure was outside of the probe distance range measured during the treatment for 3 patients.

For the 8 patients of the group A, the probe distances were correlated to the 3 pressure levels: the higher the pressure, the larger the probe distance. Besides, according to the lme analysis, the probe distances obtained on group A were not significantly different from those measured on group B ( $p = 0.74$ ), suggesting that even strong pressures were applied during the treatment course.

#### Margins calculation

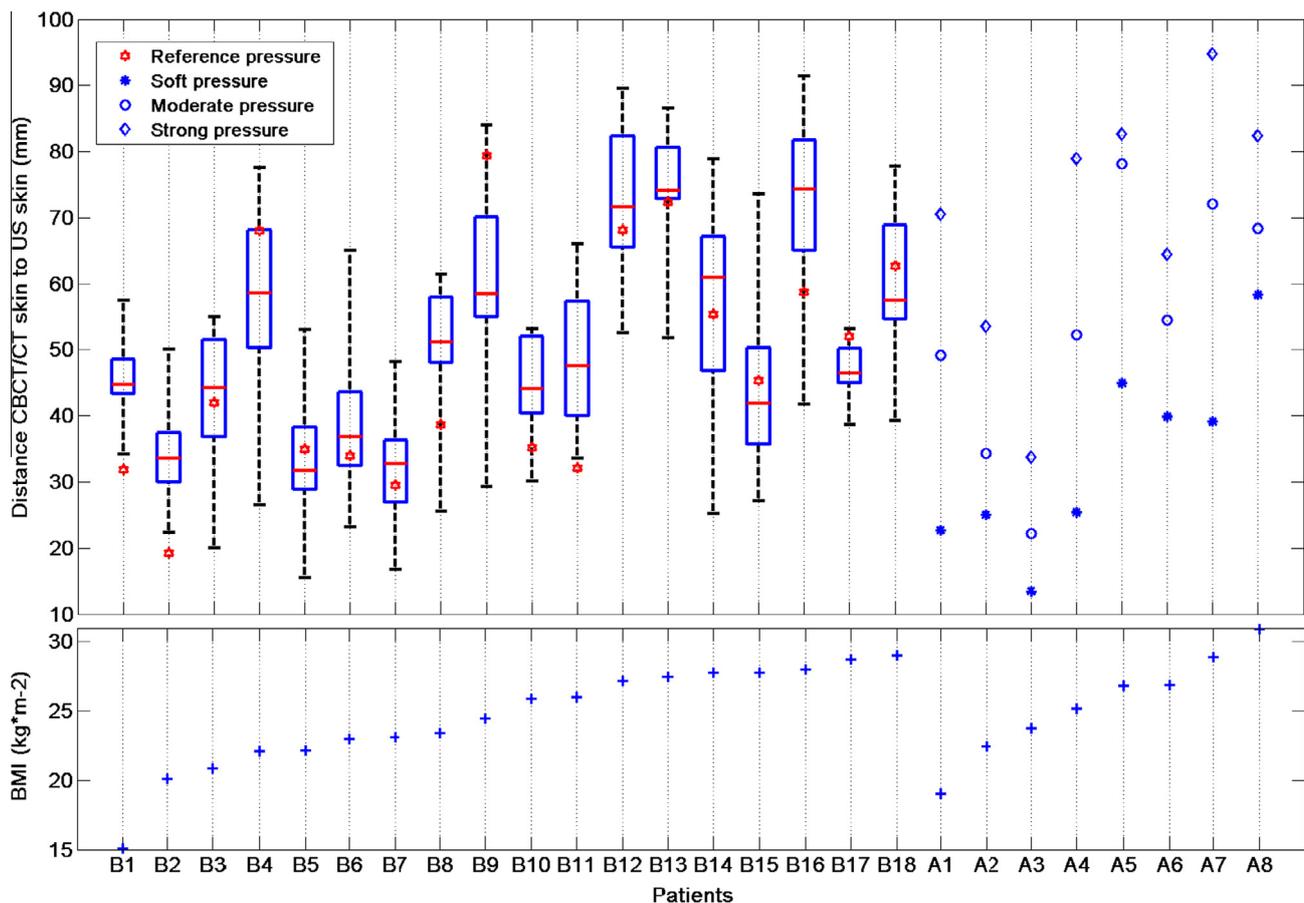
Margins calculation results are given in Table 1. The use of this TA-US modality would require an increase of CTV-to-PTV margins of 1.2, 1.2 and 0.5 mm in supero-inferior, antero-posterior and

lateral directions, respectively to take into account the probe pressure impact. The maximal margin was 9.9 mm in the superior-inferior direction.

#### Discussion

The first objective of this work was to study the impact of the probe pressure on prostate localization when using a 3D-TA-US positioning device. To our knowledge, 4 studies investigated this issue with various US devices (Supplementary data, Table 2) [5,7,9,10]. Similar to this paper, they showed that the pressure applied during US image acquisition may induce a prostate displacement whatever the acquisition process (static or sweeping). Our results are consistent with van der Meer et al. [7] who used the same imaging modality and obtained a comparable average prostate displacement. However, contrarily to them, we did not notice any appreciable impact of probe pressure on the lateral direction and we found that, at least, a soft pressure was required to obtain an image of sufficient quality to correctly visualize the prostate. This soft pressure may imply a displacement of the prostate which is difficult to quantify since it would require manual registration between US and CT images. Nonetheless a manual registration would involve additional uncertainties since prostate is smaller on US than on CT images [3] and in most cases not entirely visible because of the pubic bone. Besides, it has been demonstrated that discrepancies between absolute measurement of prostate localization on CT and US images due to speed of sound aberration also impact manual registration [16].

The maximal prostate shift (7.5 mm) reported here was noticeably less important than in the study of Artignan et al. [9]. These discrepancies may be explained by the probe location on the abdomen, directly above the prostate versus the superior bladder volume, and by the different orders of magnitude of the pressures applied in the mentioned studies. Indeed different artifices were used to quantify the pressure but none of the studies measured absolute pressure values. Static acquisitions enable accurate quantification of the distance between the different probe positions whereas recent 3D-TA-US systems requires a manual sweep of



**Fig. 4.** Probe distance and BMI for the cohorts A and B. Box-and-whisker plots represent the median probe distance (red line) observed during the treatments of the group B, the 25th and 75th percentiles (edges of the box), and total range (extent of whiskers). The reference probe distance is plotted in red. For the eight patients of the cohort A, the probe distances corresponding to the three pressure levels are represented. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

the probe which makes it difficult to evaluate and reproduce pressure from one session to the other. Therefore the second objective of this study was to propose an original method to quantify the pressure using an automated process based on CT/CBCT images paired with US images. Thanks to this method, the gradual pressures applied for the group A were related to the ones routinely exercised during a treatment course (group B).

In clinical practice, different studies suggested that an US intramodality device has the potential to minimize the uncertainty on prostate location due to probe pressure [7,11,12]. Indeed, the prostate is likely to be shifted relative to the planning CT, due to probe pressure and the same shift value will be reported on all the US images if the pressure is kept constant between reference and daily acquisitions. Under this condition the inter-fraction shifts reported from intramodality US registration can be taken as the prostate shift assuming that other sources of errors than probe pressure are negligible. However, we showed that the pressure is difficult to reproduce from one session to another, even with trained therapists. This variability could be explained by both operator-dependent and patient-dependent factors.

With regard to the results obtained in this study, we assumed that this US image based positioning modality can be used as a reference system only if margins which take into account these uncertainties are used. Systematic and random uncertainties due to intrafraction motions were taken from Litzenberg et al. [15] who monitored the prostate movements with the Calypso® system during 8 min, which corresponds to the average duration of our treatment fractions. The uncertainty of the manual US registration

procedure was considered as the inter-operator variability of this operation and derived from van der Meer et al. study [7]. Under these conditions, the impact of the probe pressure variability on prostate positioning would increase the margins by 1.2, 1.2 and 0.5 mm in the antero-posterior, supero-inferior and lateral directions, respectively.

## Conclusion

We demonstrated in this study that US probe pressure impacts prostate localization even with an intramodality repositioning device. The applied pressure is difficult to reproduce from one session to the other due to the manual sweeping acquisition technique. Therefore, this system can be used routinely provided that probe pressure impact is included in the treatment uncertainties used to calculate margins, balanced against the potential margin reduction achieved through image guidance.

## Conflicts of interest

M.F.V. was supported by a PhD Grant from Elekta.

## Acknowledgments

This work was supported by Elekta, the Lyric Grant INCa-4664, and the Association Nationale de la Recherche Technique. We are grateful to Dr. M. Lachaine from Elekta for fruitful discussions on this subject.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.02.008>.

## References

- [1] Korreman S, Rasch C, McNair H, et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology–European Institute of Radiotherapy (ESTRO–EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: a practical and technical review and guide. *Radiation Oncology* 2010;94:129–44.
- [2] Logadóttir Á, Korreman S, Petersen PM. Comparison of the accuracy and precision of prostate localization with 2D–2D and 3D images. *Radiation Oncology* 2011;98:175–80.
- [3] Smith WL, Lewis C, Bauman G, et al. Prostate volume contouring: a 3D analysis of segmentation using 3DTRUS, CT, and MR. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007;67:1238–47.
- [4] Crehan G, Mirjole C, Gauthier M, et al. Clinical impact of margin reduction on late toxicity and short-term biochemical control for patients treated with daily on-line image guided IMRT for prostate cancer. *Radiation Oncology* 2012;103:244–6.
- [5] Serago CF, Chungbin SJ, Buskirk SJ, Ezzell GA, Collie AC, Vora SA. Initial experience with ultrasound localization for positioning prostate cancer patients for external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2002;53(5):1130–8.
- [6] Scarbrough TJ, Golden NM, Ting JY, et al. Comparison of ultrasound and implanted seed marker prostate localization methods: Implications for image-guided radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;65:378–87.
- [7] Van der Meer S, Bloemen-van Gurp E, Hermans J, et al. Critical assessment of intramodality 3D ultrasound imaging for prostate IGRT compared to fiducial markers. *Medical Physics* 2013;40(7):071707.
- [8] Cury FLB, Shenouda G, Souhami L, et al. Ultrasound-based image guided radiotherapy for prostate cancer: comparison of cross-modality and intramodality methods for daily localization during external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;66:1562–7.
- [9] Artignan X, Smitsmans MHB, Lebesque JV, Jaffray DA, van Herk M, Bartelink H. Online ultrasound image guidance for radiotherapy of prostate cancer: impact of image acquisition on prostate displacement. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2004;59(2):595–601.
- [10] Dobler B, Mai S, Ross C, et al. Evaluation of possible prostate displacement induced by pressure applied during transabdominal ultrasound image acquisition. *Strahlentherapie und Onkologie* 2006;182:240–6.
- [11] Johnston H, Hilts M, Beckham W, Berthelet E. 3D ultrasound for prostate localization in radiation therapy: A comparison with implanted fiducial markers. *Medical Physics* 2008;35:2403.
- [12] Kaar M, Figl M, Hoffmann R, et al. Automatic patient alignment system using 3D ultrasound. *Medical Physics* 2013;40:041714.
- [13] Baayen RH, Davidson DJ, Bates DM. Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items. *Journal of Memory and Language* 2008;59:390–412.
- [14] Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology* 2004;14:52–64.
- [15] Litzenberg DW, Balter JM, Hadley SW, et al. Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;65:548–53.
- [16] Fontanarosa D, van der Meer S, Verhaegen F. On the significance of density-induced speed of sound variations on US-guided radiotherapy. *Medical Physics* 2012;39:6316–23.



## Annexe 2

# Semiautomatic registration of 3D transabdominal ultrasound images for patient repositioning during postprostatectomy radiotherapy

Benoît Presles<sup>a)</sup>

*Université de Lyon, CREATIS, CNRS UMR5220, Inserm U1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, Lyon F-69621, France and Léon Bérard Cancer Center, Université de Lyon, Lyon F-69373, France*

Marie Fargier-Voiron

*Université de Lyon, CREATIS, CNRS UMR5220, Inserm U1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, Lyon F-69621, France*

Marie-Claude Biston

*Léon Bérard Cancer Center, Université de Lyon, Lyon F-69373, France*

Rod Lynch

*The Andrew Love Cancer Centre, University Hospital Geelong, Geelong 3220, Australia*

Alexandre Munoz

*Léon Bérard Cancer Center, Université de Lyon, Lyon F-69373, France*

Hervé Liebgott

*Université de Lyon, CREATIS, CNRS UMR5220, Inserm U1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, Lyon F-69621, France*

Pascal Pommier

*Léon Bérard Cancer Center, Université de Lyon, Lyon F-69373, France*

Simon Rit and David Sarrut

*Université de Lyon, CREATIS, CNRS UMR5220, Inserm U1044, INSA-Lyon, Université Lyon 1, Lyon F-69621, France and Léon Bérard Cancer Center, Université de Lyon, Lyon F-69373, France*

(Received 19 February 2014; revised 31 October 2014; accepted for publication 3 November 2014; published 2 December 2014)

**Purpose:** The aim of the present work is to propose and evaluate registration algorithms of three-dimensional (3D) transabdominal (TA) ultrasound (US) images to setup postprostatectomy patients during radiation therapy.

**Methods:** Three registration methods have been developed and evaluated to register a reference 3D-TA-US image acquired during the planning CT session and a 3D-TA-US image acquired before each treatment session. The first method (method A) uses only gray value information, whereas the second one (method B) uses only gradient information. The third one (method C) combines both sets of information. All methods restrict the comparison to a region of interest computed from the dilated reference positioning volume drawn on the reference image and use mutual information as a similarity measure. The considered geometric transformations are translations and have been optimized by using the adaptive stochastic gradient descent algorithm. Validation has been carried out using manual registration by three operators of the same set of image pairs as the algorithms. Sixty-two treatment US images of seven patients irradiated after a prostatectomy have been registered to their corresponding reference US image. The reference registration has been defined as the average of the manual registration values. Registration error has been calculated by subtracting the reference registration from the algorithm result. For each session, the method has been considered a failure if the registration error was above both the interoperator variability of the session and a global threshold of 3.0 mm.

**Results:** All proposed registration algorithms have no systematic bias. Method B leads to the best results with mean errors of  $-0.6$ ,  $0.7$ , and  $-0.2$  mm in left–right (LR), superior–inferior (SI), and anterior–posterior (AP) directions, respectively. With this method, the standard deviations of the mean error are of 1.7, 2.4, and 2.6 mm in LR, SI, and AP directions, respectively. The latter are inferior to the interoperator registration variabilities which are of 2.5, 2.5, and 3.5 mm in LR, SI, and AP directions, respectively. Failures occur in 5%, 18%, and 10% of cases in LR, SI, and AP directions, respectively. 69% of the sessions have no failure.

**Conclusions:** Results of the best proposed registration algorithm of 3D-TA-US images for post-prostatectomy treatment have no bias and are in the same variability range as manual registration. As the algorithm requires a short computation time, it could be used in clinical practice

provided that a visual review is performed. © 2014 American Association of Physicists in Medicine. [<http://dx.doi.org/10.1118/1.4901642>]

Key words: postprostatectomy, radiotherapy, registration, ultrasound

## 1. INTRODUCTION

Prostatic bed radiation therapy (RT) is a common practice after radical prostatectomy for either adjuvant RT or salvage RT.<sup>1</sup> The location of the prostatic bed can vary from session to session<sup>2</sup> due in particular to changes in the surrounding structures from rectal and bladder filling. Therefore, patient positioning based on the location of the prostatic bed before each radiation session is of major importance. The use of a three-dimensional (3D) transabdominal (TA) ultrasound (US) system could be a better alternative to x-ray-based modalities since US-based imaging offers better tissue contrast<sup>3</sup> and is noninvasive and nonirradiating, avoiding the associated risks for the patient.<sup>4</sup> Three different ultrasound image guided radiation therapy (IGRT) devices have been commercialized over the past 15 years, BAT<sup>®</sup> (Nomos, Pittsburgh, PA, USA),<sup>5</sup> SonArray<sup>®</sup> (Varian, Palo Alto, CA, USA),<sup>6</sup> and Clarity<sup>®</sup> (formerly named Restitu<sup>®</sup>) (Elekta, Stockholm, Sweden).<sup>7</sup> Unlike the other systems, the latter uses an intramodality approach based on the comparison of 3D-TA-US images acquired at each treatment session, to a reference 3D-TA-US image acquired during the planning CT acquisition. In clinical practice, a reference contour, drawn onto the reference US image, is manually translated on the daily US image in order to register the delineated structure and therefore retrieve the potential target displacement. For the postprostatectomy localization, very few anatomical structures are visible on ultrasound unlike other treatment sites. Therefore, the recommended surrogate for prostatic bed positioning is the bladder neck<sup>8,9</sup> which is defined by the bladder walls, except in the superior direction (Fig. 1). Several US/US registration algorithms, either intensity-based or feature-based, have been proposed in the literature and successfully applied to various sites such as breast,<sup>10,11</sup> liver,<sup>12–16</sup> kidney,<sup>16</sup> heart,<sup>15–22</sup> or prostate.<sup>23–25</sup> However, to our knowledge, no automated approach has been investigated for the registration of 3D-TA-US/3D-TA-US postprostatectomy images. In this paper, the authors evaluate and compare quantitatively three different registration algorithms on a set of 62 3D-TA-US postprostatectomy images from seven patients.

## 2. MATERIAL AND METHODS

### 2.A. The US process for postprostatectomy repositioning

The US-IGRT system used to acquire the US images is the Clarity<sup>®</sup> device that has already been described elsewhere.<sup>7</sup> It is based on a TA probe that uses a position sensor via optical tracking equipment (an infrared camera). For each acquisition, several hundred 2D-US slices are acquired during a probe sweep and are merged in a 3D image, based on their spatial

location.<sup>26</sup> The tracking system tracks the probe in its own coordinate system but refers to the room coordinate system defined by the room lasers thanks to a calibration.<sup>27</sup> During the CT session, a reference 3D-TA-US image, denoted by  $US_{ref}$ , is acquired with the patient in the same position as for the CT acquisition. The CT image is already expressed in the room basis but the origin of CT coordinate system is not necessarily the lasers intersection, i.e., the simulation isocenter. The location of the simulation isocenter is determined by using radio-opaque fiducial markers that are placed at the location of the patient skin marks and aligned with the room lasers. These markers can then be identified on the CT image. The  $US_{ref}$  and CT images are therefore both expressed in the room coordinate system and can be superimposed directly without the need of an additional registration as illustrated in Fig. 1.

During the planning phase, the clinical target volume (CTV) is delineated on the CT image. For postprostatectomy irradiation, it includes the bladder neck, the urethra-vesical anastomosis, the neurovascular bundles, the anastomosis, and the urethral axis as recommended by Poortmans *et al.*<sup>28</sup> The Clarity workflow also requires an expert to manually delineate a reference positioning volume (RPV) on the  $US_{ref}$  image because organ volumes appear differently according to the used modality.<sup>3</sup> Since US imaging allows for differentiation between soft tissues, enabling an accurate visualization of the bladder wall, the RPV contoured on the  $US_{ref}$  image is the bladder neck. To delineate this volume, the entire bladder is contoured on the  $US_{ref}$  image, then the volume is cropped superiorly leaving only the bladder neck (Fig. 1).

Over the treatment course, a daily 3D-TA-US image, denoted by  $US_{daily}$ , is acquired at the beginning of each treatment session fraction, and the patient is setup by registering the RPV onto the  $US_{daily}$  image. As there is currently no automatic registration algorithm available, the registration is entirely performed manually by trained radiation therapists. RPV is shifted only with translations to match the reference image.

Data from seven patients who underwent postprostatectomy RT and for which the US-IGRT system was used, have been retrospectively analyzed. In total, 62  $US_{daily}$  images (5–15 images per patient) have been registered to their corresponding  $US_{ref}$  image.

### 2.B. 3D-TA-US/3D-TA-US registration algorithms

As explained in Sec. 2.A, repositioning using the clarity system involves two steps. The first step is the manual segmentation of a RPV and the second step is the manual registration of the reference and daily images. To date, both steps are manual. The aim of this study is to propose an automatic method for the second step.

To do so, three methods based on mutual information (MI)<sup>29</sup> have been tested. Indeed, MI is a widespread similarity

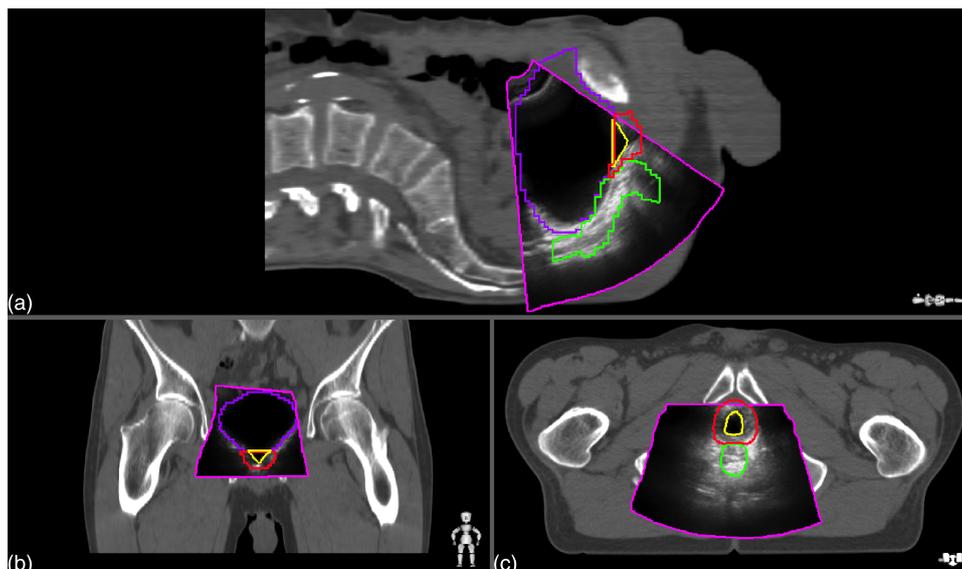


FIG. 1. Example of a 3D transabdominal reference ultrasound image superimposed on the planning CT image in sagittal (a), coronal (b), and axial (c) views. The CT contours of the CTV, rectum, and bladder are in red (the smallest CT contour), green (the medium CT contour), and purple (the largest CT contour), respectively. The RPV contoured on the US image, i.e., the bladder neck, is in yellow (the smallest US contour) and the US cone in pink (the largest US contour).

measure for monomodal and multimodal registration<sup>30</sup> and has been used successfully to register ultrasound images.<sup>17,31</sup>

The first method, denoted *method A*, directly applies MI on  $US_{ref}$  and  $US_{daily}$  images without any preprocessing. However, gray value information in US images may not be relevant in comparison with other modalities because of the presence of speckle noise and considering gradient information can improve the registration.<sup>32</sup> Thus, the second method, denoted *method B*, computes MI between the gradient magnitude of the  $US_{ref}$  and  $US_{daily}$  images. The third method, denoted *method C*, combines gray value and gradient information.  $US_{ref}$  and  $US_{daily}$  images are preprocessed by calculating their *importance images* as proposed by Foroughi *et al.*<sup>13</sup> and Kaar *et al.*<sup>25</sup> The importance image is defined as a linear combination of the original gray level image, its gradient magnitude image and its Laplacian image. The relative weights between each component are chosen as suggested by Kaar *et al.*<sup>25</sup> and are equal to 1/4, 1/2, and 1/4 for the gray level, gradient, and Laplacian images, respectively. One can notice that the methods A and B can be seen as a variation of the method C, the relative weights between each component being equal to 1, 0, 0 and 0, 1, 0 for the gray level, gradient, and Laplacian images, respectively.

The  $US_{ref}$  and  $US_{daily}$  images are considered as the fixed and moving images, respectively, as the RPV is defined on the  $US_{ref}$  image. For each image, the foreground, i.e., the conic US field-of-view, is detected and used in the computation of the MI to consider only pairs of pixels that are in the conic US field-of-view of the two images. The registration is further limited to the tissues around the RPV to only consider the target volume displacement and to improve the algorithm robustness by restricting the registration to a region that has little anatomical variability. A region of interest (ROI) is defined on the fixed image as the intersection

between the RPV volume dilated with a ball of radius  $r$  mm structuring element and the conic mask (Fig. 2).

The geometric transformation is limited to a 3D translation. The three parameters are optimized with the adaptive stochastic gradient descent algorithm.<sup>33</sup> The MI is computed on sets of 5000 voxels stochastically selected from the ROI at each iteration. The stopping criteria of the optimization algorithm

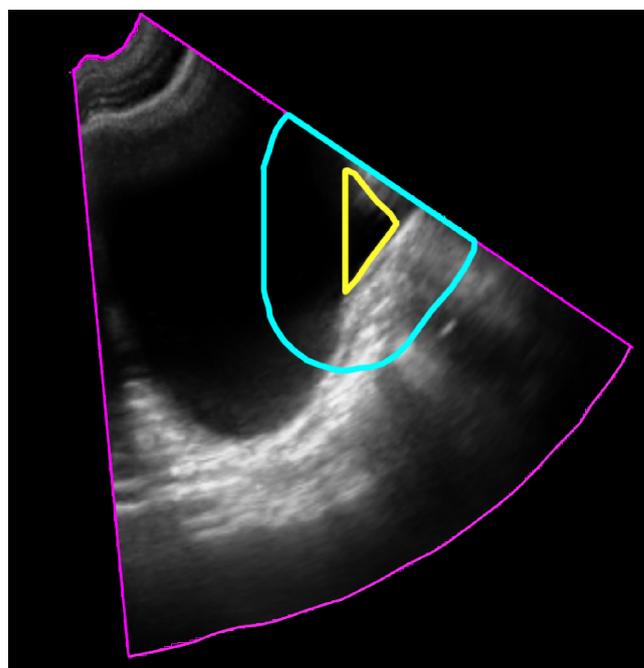


FIG. 2. Sagittal view of the ROI used to locally register the tissues around the RPV. The ROI (the medium contour in blue) is defined as the intersection between the RPV volume (the smallest contour in yellow) dilated with a ball of radius  $r$  mm structuring element and the conic mask (the largest contour in pink).

is the number of iterations fixed at 2000. The whole process is performed using the elastix toolbox,<sup>34</sup> which is based on the Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK).<sup>35</sup>

## 2.C. Reference registration

Three trained operators have manually registered all 62 sessions using the Clarity<sup>®</sup> system. Registrations have been performed in a blind manner, the operators did not see the registrations of the others. The obtained translations are denoted  $T_{p,s,o}$  with  $p, s$ , and  $o$  being the patient, session, and operator indices, respectively. Shifts are expressed in terms of left–right (LR), anterior–posterior (AP), and superior–inferior (SI) directions. From these values, the interoperator variability IOV has been computed. Moreover, to see if the variability between the operators is more session specific or patient specific, the root mean square (RMS) of the intersession variability of the operator variability, and the interpatient variability of the RMS of the operator variability have been computed, respectively. These variabilities of variabilities are denoted intersession interoperator variability (ISIOV) and interpatient interoperator variability (IPIOV), respectively (Table I).

If the session standard deviation  $\sigma_{p,s}$  of the translations  $T_{p,s,o}$  between the three operators was above a threshold of 5 mm, the three operators were asked to redo their registrations. The obtained reviewed translations are denoted  $T'_{p,s,o}$  and have only been used to calculate a *reference registration*. The latter is defined as the average translation over the operators,  $\mu'_{p,s} = 1/3 \sum_{o=1}^3 T'_{p,s,o}$ . The IOV, ISIOV, and IPIOV are calculated with the original translation  $T_{p,s,o}$  values and not with the reviewed values.

## 2.D. Errors quantification

The three methods A, B, and C have been evaluated on the same dataset. The performance of the registration has been evaluated by calculating for each session the *misalignment vector*  $MV_{p,s}$  defined as the difference between the translation  $T_{p,s,a}$  found by the algorithm  $a$  and the reference registration  $\mu'_{p,s}$ :  $MV_{p,s} = T_{p,s,a} - \mu'_{p,s}$ . The length of the misalignment vector  $LMV_{p,s}$  has also been calculated,  $LMV_{p,s} = \|T_{p,s,a} - \mu'_{p,s}\|_2$ , where  $\|\cdot\|_2$  denotes the  $L_2$  norm. The weighted average of the misalignment vectors  $MV$  and the weighted average of the misalignment vector lengths  $LMV$  ( $MV = 1/P \sum_{p=1}^P 1/S_p \sum_{s=1}^{S_p} MV_{p,s}$ ,  $LMV = 1/P \sum_{p=1}^P 1/S_p \sum_{s=1}^{S_p} LMV_{p,s}$ , where  $S_p$  denotes the number of session of the patient  $p$  and  $P$  denotes

the total number of patient) have been calculated to get mean registration error values.

To quantify the accuracy and the precision of the algorithm session by session, the absolute error, i.e.,  $|MV_{p,s}|$ , and the error relative to the operator variability, i.e.,  $|MV_{p,s}|/\sigma_{p,s}$ , have jointly been considered to detect algorithm failures. For each session, the registration is considered as a failure if the absolute value of  $MV_{p,s}$  is both above a threshold of 3.0 mm, which is the order of magnitude of the IOV, and above the session standard deviation  $\sigma_{p,s}$  value. In these cases, the registration value is both far from the reference registration and above the variability of the registration made by the three operators. Results are presented in a 2D histogram  $h$  constructed as follows:  $\forall(i,j) \in \mathbb{N} \times \mathbb{N}, h(i+0.5, j+0.5) = \text{Card}\{ |MV_{p,s}| \leq |MV_{p,s}|/\sigma_{p,s} < i+1 \text{ and } j \leq |MV_{p,s}| < j+1 \} / \sum_{k \in \mathbb{N}} \sum_{l \in \mathbb{N}} h(k,l)$ . For example, the first square of the histogram ( $i = j = 0$ ), counts the number of  $|MV_{p,s}|$  values that are both inferior to 1 mm and inferior to  $\sigma_{p,s}$ , in which case the registration error is intrinsically small and inferior to the operator variability. The  $|MV_{p,s}|$  values in the first column of the histogram ( $i = 0$ ) are error values that can be intrinsically important but are still lower than the operator variability and therefore cannot be considered as failures since the reference value has a large variability. Likewise, the  $|MV_{p,s}|$  values in the first rows of the histogram ( $j < 3.0$  mm) are small error values and cannot be considered as failures even if the error relative to the operator variability  $|MV_{p,s}|/\sigma_{p,s}$  is high. Indeed, in these cases, the three operators agree, i.e.,  $\sigma_{p,s}$  approaches zero, and therefore  $|MV_{p,s}|/\sigma_{p,s}$  approaches infinity.

## 3. RESULTS

### 3.A. Manual reference registration

Table II shows the interoperator IOV, intersession ISIOV, and interpatient IPIOV variabilities in all directions. All variabilities are larger in AP direction and minimum in SI direction. Registration difficulties are more session-dependent than patient-dependent since ISIOV is larger than IPIOV for all directions.

### 3.B. Automatic registration results

Figure 3 shows the average of the misalignment vector lengths  $LMV$  as a function of the radius  $r$  for the methods A

TABLE I. Interoperator, intersession, and interpatient variabilities.

Variability	Abbreviation	Equation
Interoperator	IOV	$\sqrt{1/P \sum_{p=1}^P \text{rms}_{\sigma_p}^2}$ with $\text{rms}_{\sigma_p} = \sqrt{1/S_p \sum_{s=1}^{S_p} \sigma_{p,s}^2}$
Intersession	ISIOV	$\sqrt{1/P \sum_{p=1}^P 1/S_p \sum_{s=1}^{S_p} (\sigma_{p,s} - \overline{\sigma_p})^2}$ with $\overline{\sigma_p} = 1/S_p \sum_{s=1}^{S_p} \sigma_{p,s}$
Interpatient	IPIOV	$\sqrt{1/P \sum_{p=1}^P (\text{rms}_{\sigma_p} - \overline{\text{rms}_{\sigma}})^2}$ with $\overline{\text{rms}_{\sigma}} = 1/P \sum_{p=1}^P \text{rms}_{\sigma_p}$

Note:  $P$  is the total number of patient ( $P = 7$  in this study);  $S_p$  is the total number of session for the patient  $p$ ; RMS is the root mean square.  $\mu_{p,s} = 1/3 \sum_{o=1}^3 T_{p,s,o}$  and  $\sigma_{p,s} = \sqrt{1/3 \sum_{o=1}^3 (T_{p,s,o} - \mu_{p,s})^2}$  are the mean and the standard deviation of the translations found by the three operators.

TABLE II. Bladder-neck manual registration interoperator IOV, intersession ISIOV, and interpatient IPIOV variabilities in all directions. All values are in millimeters.

Variability	LR	SI	AP
IOV	2.5	2.5	3.5
ISIOV	1.8	1.0	2.0
IPIOV	1.3	0.8	1.5

Note: LR, left–right; SI, superior–inferior; AP, anterior–posterior.

(dashed red line), B (solid green line), and C (dotted blue line). Method B is better than methods A and C. The optimal value of  $r$  for method B is 15 mm but the error for neighbor values is only slightly larger. Table III shows the average misalignment vectors  $MV$  of the methods A, B, and C calculated on all data using the best  $r$  value for each method (20, 15, and 15 mm for method A, B, and C, respectively). No systematic bias has been noticed since  $MV$  values are close to zero in every direction for all methods. In LR and AP directions, standard deviations are similar between each method as opposed to the SI direction for which method B has a lower standard deviation. Figure 4 shows the normalized joint histogram  $h$  of the absolute value of the misalignment vector  $|MV_{p,s}|$  and the absolute value of the misalignment vector normalized by the session interoperator variability  $|MV_{p,s}|/\sigma_{p,s}$ , for the method B in LR, SI, and AP directions, respectively. 95%, 82%, and 90% of the registration succeed for LR, SI, and AP directions, respectively. In 29% of the studied sessions, the algorithm fails in one direction and in 1.6% in two directions. It never fails in all three directions for the same session. The rate of sessions without failure is 69%.

### 4. DISCUSSION

The objective of this work was to propose and quantitatively evaluate registration algorithms of 3D-TA-US post-prostatectomy images in order to correct patient setup before RT treatment.

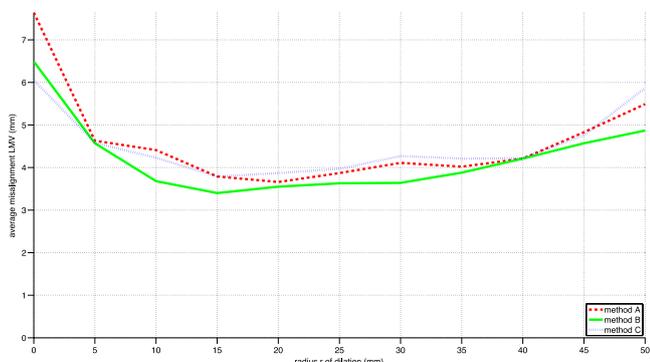


FIG. 3. Average of the misalignment vector lengths  $LMV$  as a function of the radius of the ball structuring element used to dilate the RPV. The dashed (red), solid (green), and dotted (blue) lines show the  $LMV$  of the methods A, B, and C, respectively. All values are in millimeters.

TABLE III. Average misalignment vector  $MV$  of the methods A, B, and C in all directions. All values are in millimeters.

Method ( $r$ value)	LR	SI	AP
A (20)	$-0.4 \pm 1.8$	$0.2 \pm 2.9$	$-0.3 \pm 2.3$
B (15)	$-0.6 \pm 1.7$	$0.7 \pm 2.4$	$-0.2 \pm 2.6$
C (15)	$-0.4 \pm 1.7$	$0.6 \pm 3.7$	$-0.5 \pm 2.4$

Note: LR, left–right; SI, superior–inferior; AP, anterior–posterior.

A first issue is registering 3D-TA-US images acquired by manual sweeping of the US probe on the abdominal wall, leading to different field-of-view between images. Moreover, the probe pressure induced by the manual acquisition can deform the tissues and is different between two acquisitions.<sup>36</sup> Secondly, high anatomical variability could occur between sessions. Indeed, even with a strict protocol given to the patient,

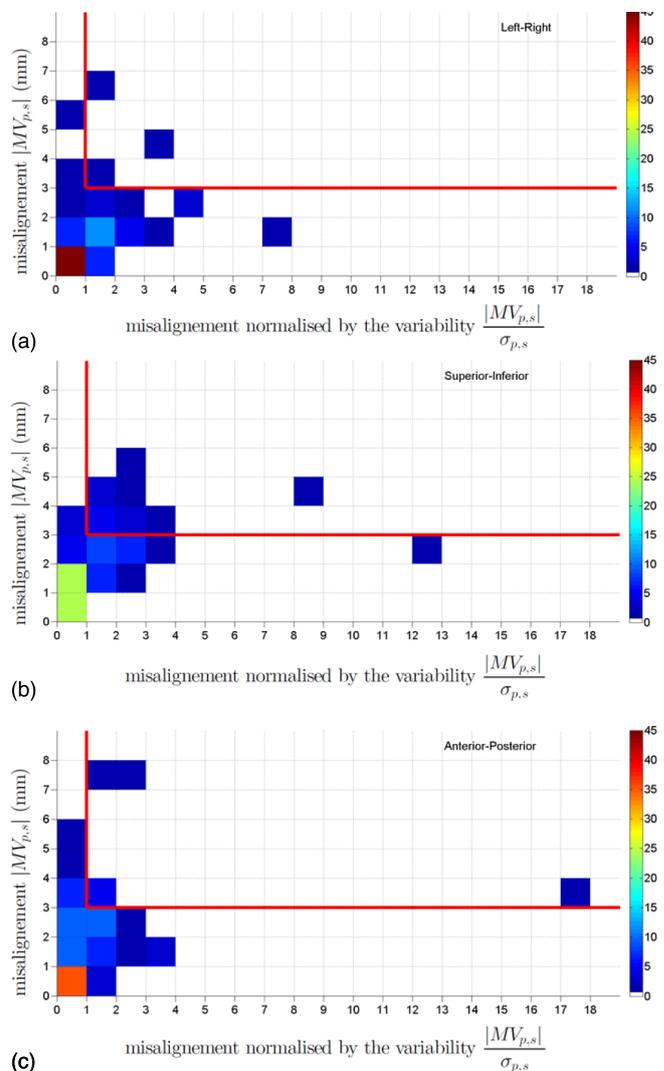


FIG. 4. Normalized joint histogram for the method B of the absolute value of the misalignment vector  $|MV_{p,s}|$  and the absolute value of the misalignment vector normalized by the session interoperator variability  $\sigma_{p,s}$  in (a) left–right (b) superior–inferior, and (c) anterior–posterior directions. The horizontal and vertical lines (red lines) are the limits above which the registration fails. All values are in millimeters.

it has been observed that the bladder filling varied from one session to the next. For these reasons, two preliminary steps are required before the registration: to compute a mask for the reference and the daily images and to define a ROI on the reference image to only consider the target volume displacement and to restrict the registration on a region that has little anatomical variability. The best size for the dilation of the RPV is of 15 or 20 mm according to the considered method. Lower radii lead to degraded results because not enough image information around the structure of interest is included in the registration. Larger values, or using as ROI the entire conic US mask, also lead to larger registration errors because the anatomical variabilities between the  $US_{ref}$  and  $US_{daily}$  images are too large. However, the  $r$  value does not seem to be a very sensitive parameter since results are close for  $r$  values in the range of 10–30 mm. Another difficulty related to the US modality is the presence of speckle noise in the images that differs from one image to the other. It could explain the better results found with method B that includes only gradient information, instead of the two others. On average (Table III), the variabilities of method B are smaller than the interoperator variabilities, which means that the level of precision of the proposed method is of the same order as the manual operators. The two other methods result in superior variabilities compared with the interoperator variability in the SI direction. On the other hand, the accuracy of the patient positioning is difficult to evaluate without a ground truth. Indeed, the reference used in this study is the average of the operators' registrations that is not necessarily a perfect baseline.

Method C which includes gradient and gray value information has been proposed by Kaar *et al.*<sup>25</sup> They compare various similarity measures to register 3D-TA-US/3D-TA-US images acquired on patients who received primary local radiotherapy for a prostate cancer. Using the mutual information by Mattes with the importance images, they find a  $LMV$  value of  $4.6 \pm 1.9$  mm to register intersession images. In the present study, the method C leads to a  $LMV$  of  $3.8 \pm 3.0$  mm. In addition to the difference of localizations (prostate vs prostatectomy), the reference registration of the two studies are different. Indeed, Kaar *et al.* use the ExacTrac system while in the present study the reference registration is calculated by averaging the manual registration values of three operators.

The use of the importance image (method C), which is a linear combination of the original gray level image, its gradient magnitude image and its Laplacian image, has been proposed by Kaar *et al.* Fifteen linear combinations of these three components have been tested,

$$II_{(w_1, w_2, w_3)} = w_1 I + w_2 \nabla I + w_3 \Delta I \quad \text{with}$$

$$w_i \in \{0, 1/4, 1/2, 3/4, 1\} \forall i \in \llbracket 1, 3 \rrbracket, \sum_{i=1}^3 w_i = 1,$$

where  $II$ ,  $I$ ,  $\nabla I$ , and  $\Delta I$  are the importance image, the original image, the gradient image, and the Laplacian image, respectively, and  $w_1$ ,  $w_2$ , and  $w_3$  are the weights related to the images  $I$ ,  $\nabla I$ , and  $\Delta I$ , respectively. The weights equal to  $w_1 = 0$ ,  $w_2 = 1$ , and  $w_3 = 0$  perform the best, which correspond to the method B.

Variations in bladder filling between sessions can affect the algorithm results. When the bladder filling is not sufficient, the contrast between structures such as the bladder neck is drastically degraded and can cause an algorithm failure. Figures 5(a) and 5(b) give an example of bladder filling variation between the reference and the daily 3D-TA-US images. On this pair of images, the algorithm B fails in one direction. This failure corresponds to the point of coordinates (1.5, 6.5) in the LR joint histogram [Fig. 4(a)]. Another cause of failure is the lack of structures of interest in the daily US image. In some cases, the US probe sweep acquisition performed by the radiation therapist is not large enough to capture the entire bladder neck leading to truncating of the bladder neck. Figure 5(d) gives an example of a truncated volume in comparison to the reference image [Fig. 5(c)]. On this pair of images, the algorithm B fails in two directions. This failure corresponds to the points of coordinates (1.5, 4.5) and (1.5, 7.5) in the SI and AP joint histograms, respectively [Figs. 4(b) and 4(c)]. In such cases, a rescanning would have been appropriate.

One limitation of the present study is the absence of quantification of the rotations. As mentioned by Klayton *et al.*<sup>2</sup> and Zhu *et al.*,<sup>37</sup> prostatic bed rotational motion is patient specific but can be quite important in some cases. However, neither the clinical software, which allows only manual translations, nor the treatment couch used in our department is able to take such movements into account. Therefore, rotations cannot be compared to a reference for validation or used to correct patient misalignment. An interesting approach would be to take them into account to improve both the image registration and the patient setup. Likewise, the proposed methodology still needs an expert to manually contour the RPV during the planning process. An interesting prospect would be to automate this step in order to have a fully automatic method rather than a

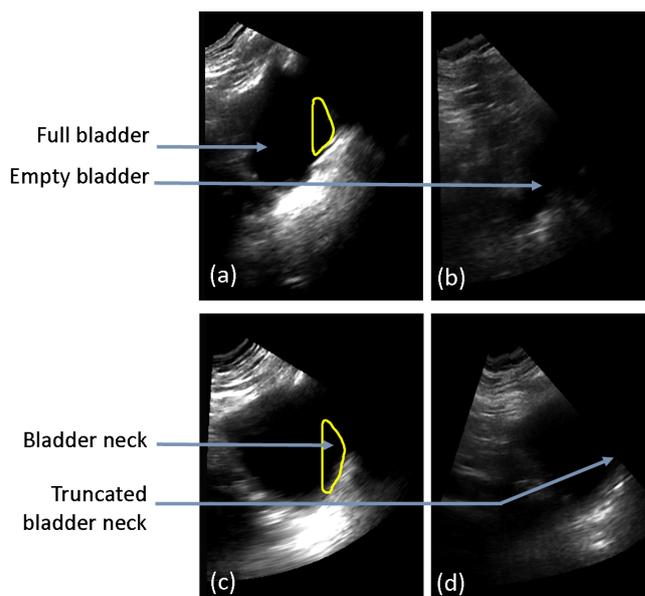


FIG. 5. Example of 3D-TA-US images for which the method B fails. Compared to the  $US_{ref}$  image (a), the  $US_{daily}$  image (b) is of low quality. Compared to the  $US_{ref}$  image (c), the bladder neck of the daily image (d) is truncated. The RPVs contoured on the  $US_{ref}$  images are in solid (yellow) line.

semiautomatic one. Automatic segmentation, which is in general a difficult task, has never been investigated on US images in case of prostatectomy patients. One difficulty is linked to the definition of the bladder neck which is ambiguous because it is not an anatomical organ. In contrast, the CTV, which is always manually delineated on the planning CT image for postprostatectomy radiotherapy, even if there is no image guidance, could also be used for registration since the CT image and the reference US image are in the same coordinate system (Fig. 1). Using such a ROI instead of the RPV would probably not change drastically the results since the two volumes encompass almost the same area. However, the results would have been more difficult to compare to the current clinical registration since the latter is done manually by translating the RPV.

Finally, it should be noted that the computation time needed to perform a registration is about 40 s on a single core Intel Xeon CPU E31225 @ 3.10 GHz without any particular optimization. As the algorithm requires a short computation time, it could be used in clinical practice without needing an additional time.

## 5. CONCLUSION

The proposed semiautomatic registration algorithm based only on gradient information is a reliable approach to setup patients irradiated after a prostatectomy using a US-based IGRT modality. The results of this algorithm have no bias and are in the same variability range as manual registration. As the algorithm requires a short computation time, it could be used in clinical practice provided that a visual review is performed.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work is supported in part by the Lyric Grant No. INCADGOS-4664 and is within the framework of the LABEX PRIMES (ANR-11-LABX-0063) of Université de Lyon, within the program “Investissements d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR). The authors specially want to thank all radiation therapists who helped them with this study.

<sup>a1</sup>Author to whom correspondence should be addressed. Electronic mail: benoit.presles@creatis.insa-lyon.fr

<sup>1</sup>M. Bolla, H. van Poppel, B. Tombal, K. Vekemans, L. Da Pozzo, T. M. de Reijke, A. Verbaeys, J.-F. Bosset, R. van Velthoven, M. Colombel, C. van de Beek, P. Verhagen, A. van den Bergh, C. Sternberg, T. Gasser, G. van Tienhoven, P. Scalliet, K. Haustermans, and L. Collette, “Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911),” *The Lancet* **380**, 2018–2027 (2012).

<sup>2</sup>T. Klayton, R. Price, M. K. Buyounouski, M. Sobczak, R. Greenberg, J. Li, L. Keller, D. Sopka, A. Kutikov, and E. M. Horwitz, “Prostate bed motion during intensity-modulated radiotherapy treatment,” *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **84**, 130–136 (2012).

<sup>3</sup>W. L. Smith, C. Lewis, G. Bauman, G. Rodrigues, D. D’Souza, R. Ash, D. Ho, V. Venkatesan, D. Downey, and A. Fenster, “Prostate volume contouring: A 3D analysis of segmentation using 3DTRUS, CT, and MR,” *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **67**, 1238–1247 (2007).

<sup>4</sup>G. Crehange, C. Mirjolet, M. Gauthier, E. Martin, G. Truc, K. Peignaux-Casasnovas, C. Azelie, F. Bonnetain, S. Naudy, and P. Maingon, “Clinical

impact of margin reduction on late toxicity and short-term biochemical control for patients treated with daily on-line image guided IMRT for prostate cancer,” *Radiother. Oncol.* **103**, 244–246 (2012).

<sup>5</sup>T. J. Scarbrough, N. M. Golden, J. Y. Ting, C. D. Fuller, A. Wong, P. A. Kupelian, and C. R. Thomas, “Comparison of ultrasound and implanted seed marker prostate localization methods: Implications for image-guided radiotherapy,” *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **65**, 378–387 (2006).

<sup>6</sup>C. F. Serago, S. J. Chungbin, S. J. Buskirk, G. A. Ezzell, A. C. Collie, and S. A. Vora, “Initial experience with ultrasound localization for positioning prostate cancer patients for external beam radiotherapy,” *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **53**, 1130–1138 (2002).

<sup>7</sup>S. van der Meer, E. Bloemen-van Gorp, J. Hermans, R. Voncken, D. Heuvelmans, C. Gubbels, D. Fontanarosa, P. Visser, L. Lutgens, F. van Gils, and F. Verhaegen, “Critical assessment of intramodality 3D ultrasound imaging for prostate IGRT compared to fiducial markers,” *Med. Phys.* **40**, 071707 (11pp.) (2013).

<sup>8</sup>P. Chinnaiyan, W. Tomé, R. Patel, R. Chappell, and M. Ritter, “3D-ultrasound guided radiation therapy in the post-prostatectomy setting,” *Technol. Cancer Res. Treat.* **2**, 353–486 (2003).

<sup>9</sup>K. Paskalev, S. Feigenberg, R. Jacob, S. McNeeley, E. Horwitz, R. Price, C. Ma, and A. Pollack, “Target localization for post-prostatectomy patients using CT and ultrasound image guidance,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **6**, 40–49 (2005).

<sup>10</sup>G. Xiao, J. M. Brady, J. A. Noble, M. Burcher, and R. English, “Nonrigid registration of 3-D free-hand ultrasound images of the breast,” *IEEE Trans. Med. Imaging* **21**, 405–412 (2002).

<sup>11</sup>J. F. Krucker, G. L. le Carpentier, J. B. Fowlkes, and P. L. Carson, “Rapid elastic image registration for 3-D ultrasound,” *IEEE Trans. Med. Imaging* **21**, 1384–1394 (2002).

<sup>12</sup>P. Foroughi and P. Abolmaesumi, “Elastic registration of 3D ultrasound images,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)* (Springer, Heidelberg, 2005), Vol. 3749, pp. 83–90.

<sup>13</sup>P. Foroughi, P. Abolmaesumi, and K. Hashtrudi-Zaad, “Intra-subject elastic registration of 3D ultrasound images,” *Med. Image Anal.* **10**, 713–725 (2006).

<sup>14</sup>D. Zikic, W. Wein, A. Khamene, D.-A. Clevert, and N. Navab, “Fast deformable registration of 3D-ultrasound data using a variational approach,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)* (Springer, Heidelberg, 2006), Vol. 4190, pp. 915–923.

<sup>15</sup>C. Leung, K. Hashtrudi-Zaad, P. Foroughi, and P. Abolmaesumi, “Experimental validation of a 4D elastic registration algorithm,” in *30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE, Vancouver, British Columbia, 2008)*, pp. 3961–3966.

<sup>16</sup>S. Khallaghi, C. G. M. Leung, K. Hashtrudi-Zaad, P. Foroughi, C. Nguan, and P. Abolmaesumi, “Experimental validation of an intrasubject elastic registration algorithm for dynamic-3D ultrasound images,” *Med. Phys.* **39**, 5488–5497 (2012).

<sup>17</sup>R. Shekhar and V. Zagrodsky, “Mutual information-based rigid and nonrigid registration of ultrasound volumes,” *IEEE Trans. Med. Imaging* **21**, 9–22 (2002).

<sup>18</sup>F. Rousseau, R. Fablet, and C. Barillot, “Robust statistical registration of 3D ultrasound images using texture information,” in *International Conference on Image Processing (ICIP), IRISA, Rennes I University France (IEEE, New York, NY, 2003)*, Vol. 1, pp. I-581–I-584.

<sup>19</sup>R. Shekhar, V. Zagrodsky, M. J. Garcia, and J. D. Thomas, “Registration of real-time 3-D ultrasound images of the heart for novel 3-D stress echocardiography,” *IEEE Trans. Med. Imaging* **23**, 1141–1149 (2004).

<sup>20</sup>Z. Wang, G. Slabaugh, G. Unal, and T. Fang, “Registration of ultrasound images using an information-theoretic feature detector,” in *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI): From Nano to Macro (IEEE, Arlington, VA, 2007)*, pp. 736–739.

<sup>21</sup>J. Woo, B.-W. Hong, C.-H. Hu, K. K. Shung, C.-C. J. Kuo, and P. J. Slomka, “Non-rigid ultrasound image registration based on intensity and local phase information,” *J. Signal Process. Syst.* **54**, 33–43 (2009).

<sup>22</sup>R. J. Schneider, D. P. Perrin, N. V. Vasilyev, G. R. Marx, P. J. del Nido, and R. D. Howe, “Real-time image-based rigid registration of three-dimensional ultrasound,” *Med. Image Anal.* **16**, 402–414 (2012).

<sup>23</sup>R. Wu, K. V. Ling, W. Shao, and W. S. Ng, “Registration of organ surface with intra-operative 3D ultrasound image using genetic algorithm,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, edited by R. E. Ellis and T. M. Peters (Springer, Berlin Heidelberg, 2003), Vol. 2878, pp. 383–390.

- <sup>24</sup>V. V. Karnik, A. Fenster, J. Bax, D. W. Cool, L. Gardi, I. Gyacskov, C. Romagnoli, and A. D. Ward, "Assessment of image registration accuracy in three-dimensional transrectal ultrasound guided prostate biopsy," *Med. Phys.* **37**, 802–813 (2010).
- <sup>25</sup>M. Kaar, M. Figl, R. Hoffmann, W. Birkfellner, J. Hummel, M. Stock, D. Georg, and G. Goldner, "Automatic patient alignment system using 3D ultrasound," *Med. Phys.* **40**, 041714 (7pp.) (2013).
- <sup>26</sup>U. Scheipers, S. Koptenko, R. Remlinger, T. Falco, and M. Lachaine, "3-D ultrasound volume reconstruction using the direct frame interpolation method," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **57**, 2460–2470 (2010).
- <sup>27</sup>M. Lachaine and T. Falco, "Intrafractional prostate motion management with the clarity autoscans system," *Med. Phys. Int.* **1**, 72–80 (2013).
- <sup>28</sup>P. Poortmans, A. Bossi, K. Vandeputte, M. Bosset, R. Miralbell, P. Maingon, D. Boehmer, T. Budiharto, Z. Symon, A. C. M. van den Bergh, C. Scrase, H. Van Poppel, and M. Bolla, "Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group," *Radiother. Oncol.* **84**, 121–127 (2007).
- <sup>29</sup>P. Thévenaz and M. Unser, "Optimization of mutual information for multiresolution image registration," *IEEE Trans. Image Process.* **9**, 2083–2099 (2000).
- <sup>30</sup>J. P. W. Pluim, J. B. A. Maintz, and M. A. Viergever, "Mutual-information-based registration of medical images: A survey," *IEEE Trans. Med. Imaging* **22**, 986–1004 (2003).
- <sup>31</sup>R. Suganya, R. Kirubakaran, and S. Rajaram, "Registration of ultrasound liver images using mutual information technique," in *Computational Intelligence, Cyber Security and Computational Models*, edited by G. Sai Sundara Krishnan, R. Anitha, R. S. Lekshmi, M. Senthil Kumar, A. Bonato, and M. Graña (Springer, India, 2014), Vol. 246, pp. 147–153.
- <sup>32</sup>J. P. W. Pluim, J. B. A. Maintz, and M. A. Viergever, "Image registration by maximization of combined mutual information and gradient information," *IEEE Trans. Med. Imaging* **19**, 809–814 (2000).
- <sup>33</sup>S. Klein, J. P. W. Pluim, M. Staring, and M. A. Viergever, "Adaptive stochastic gradient descent optimisation for image registration," *Int. J. Comput. Vision* **81**, 227–239 (2008).
- <sup>34</sup>S. Klein, M. Staring, K. Murphy, M. A. Viergever, and J. P. W. Pluim, "elastix: A toolbox for intensity-based medical image registration," *IEEE Trans. Med. Imaging* **29**, 196–205 (2010).
- <sup>35</sup>L. Ibanez, W. Schroeder, L. Ng, and J. Cates, *The ITK Software Guide*, 2nd ed. (Kitware, Inc., 2005).
- <sup>36</sup>M. Fargier-Voiron, B. Presles, P. Pommier, S. Rit, A. Munoz, H. Liebgott, D. Sarrut, and M.-C. Biston, "Impact of probe pressure variability on prostate localization for ultrasound-based image-guided radiotherapy," *Radiother. Oncol.* **111**, 132–137 (2014).
- <sup>37</sup>M. Zhu, S. Bharat, J. M. Michalski, H. A. Gay, W.-H. Hou, and P. J. Parikh, "Adaptive radiation therapy for postprostatectomy patients using real-time electromagnetic target motion tracking during external beam radiation therapy," *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **85**, 1038–1044 (2013).