

Article original

Radiothérapie avec blocage respiratoire pour les grands insuffisants respiratoires atteints d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules (Protocole RESPI 2000) : application à la modélisation des déformations d'organes par recalage déformable

Air breath control radiotherapy in severe insufficiency respiratory patients with NSCL: application for deformable registration method in thoracic radiotherapy

D. Sarrut^{a,*}, D. Perol^b, P. Pommier^a, C. Carrie^a

^a Département de radiothérapie, CREATIS, unité CNRS 5515, Inserm 630, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

^b Département de biostatistique, centre Léon-Bérard, France

Disponible sur internet le 25 septembre 2006

Résumé

Objectif de l'étude. – Étudier le recalage déformable des données anatomiques scanographiques dans le cadre d'une radiothérapie conformationnelle avec blocage respiratoire par deux études parallèles.

Patients et méthodes. – Une série de 22 patients atteints d'insuffisance respiratoire sévère, traités entre avril 2002 et novembre 2005 par irradiation conformationnelle avec blocage respiratoire, a donc été analysée. La première étude a analysé la reproductibilité du blocage respiratoire actif pour chaque patient tout au long du traitement : un déplacement tumoral moyen de 10 mm a été détecté. La seconde étude avait pour but de simuler une imagerie quadridimensionnelle à partir de données tridimensionnelles en blocage respiratoire en utilisant une méthodologie d'interpolation des champs de déformation tridimensionnelle, la précision obtenue étant de l'ordre de 3 mm.

Résultats. – En ce qui concerne l'étude clinique, la durée médiane de suivi était de 22 mois, le taux de contrôle local était de 28 %. La rechute métastatique restait l'événement le plus fréquent. Concernant, dans l'étude de modélisation, le blocage respiratoire a été efficace chez six des huit patients avec des mouvements inférieurs à 6 mm. La simulation quadridimensionnelle à partir d'image tridimensionnelle s'est avérée fiable et a pu permettre de simuler une respiration pour un plan de traitement quadridimensionnel.

Conclusion. – La technique de traitement est réalisable malgré l'insuffisance respiratoire sévère. La méthode d'acquisition artificielle quadridimensionnelle permet d'espérer une simulation correcte en cas de rythme respiratoire irrégulier et pourrait être utilisée pour une dosimétrie quadridimensionnelle.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Purpose. – Using deformable registration methods from a phase two clinical study of air breath control during radiotherapy in patients suffering from severe respiratory insufficiency and non-small cell lung carcinoma.

Patients and methods. – Between April 2002 and November 2005, 22 patients with severe respiratory insufficiency were treated with curative intent by conformal therapy combined with active breathing control.

Results. – After a mean of follow-up of 22 months, the local control rate is 28% and the method is feasible despite the severe respiratory insufficiency. However the overall survival is still poor due to metastatic widespread. For the second part of the study, the clinical protocol was

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : David.Sarrut@creatis.insa-lyon.fr (D. Sarrut).

also used for two studies using deformable registration methods. In the first study, a deformable registration method has been developed in order to register several breath-hold 3D CT of the same patient acquired at several days of interval. It allowed quantifying the interfraction breath-hold reproducibility by analysing the resulting displacement field. For 6 patients, the breath-hold was effective, while for 2 patients, motion greater than 10 mm were detected. The second study aimed to simulate 4D images from 3D breath-hold images. Developing an ad-hoc methodology based on the interpolation of 3D dense deformation fields performed it. The approach has been validated with expert selected landmarks, with accuracy lower than 3 mm.

Conclusion. – ABC is feasible, even in case of severe insufficiency respiratory syndrome but metastatic widespread disease is still a major challenge even with an acceptable local control rate without serious side effects: regarding the deformable registration method. Such artificial 4D images could allow decreasing the dose need to acquire a full 4D image, to simulate irregular breathing pattern and to be used for 4D dosimetry planning.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Poumon ; Blocage respiratoire actif ; Radiothérapie ; Recalage déformable ; Reproductibilité de l'asservissement respiratoire

Keywords: Lung; Air breath control; Radiotherapy; Deformable registration; Breath-hold reproducibility

1. Introduction

La chirurgie reste le traitement standard des cancers pulmonaires, non à petites cellules, localisés. Dans un certain nombre de cas, cette chirurgie n'est pas possible, non du fait de critères carcinologiques mais du fait d'un statut pulmonaire incompatible avec une chirurgie thoracique. La radiothérapie reste alors la seule arme thérapeutique possible à visée curative. L'irradiation thoracique dans un contexte de grande insuffisance respiratoire n'est cependant pas sans risque avec un taux de mortalité directement corrélé avec la dose et au volume irradié. Du fait de ces risques, la dose est souvent limitée à 60–64 Gy, entraînant un taux de survie ne dépassant guère 20 % [2,3]. Une des possibilités pour augmenter la dose est de réduire le volume irradié. Cela est possible si on immobilise la tumeur pendant une phase du cycle respiratoire. Ce blocage a été prouvé efficace et reproductible chez les patients avec fonction pulmonaire normale, mais pas chez le grand insuffisant respiratoire [1,8].

Nous avons conduit dans ce but une étude de phase II prospective pour étudier la faisabilité et l'intérêt potentiel d'une radiothérapie conformationnelle sous asservissement respiratoire (RAR). Les paramètres anatomiques des différents scanners pratiqués à des périodes différentes du cycle respiratoire ont, par ailleurs, été analysés par l'équipe de recherche fondamentale du département pour l'étude de la modélisation des déformations d'organe par recalage déformable d'images.

2. Patients et méthodes

Entre avril 2002 et novembre 2005, 22 patients ont été inclus dans l'étude RESPI 2000. Tous les patients avaient signé un consentement éclairé et le protocole accepté.

Les critères d'éligibilité approuvés par le par le CCPPRB (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) étaient :

- toute tumeur pulmonaire non à petites cellules techniquement opérables (classée T₁, T₂, T₃, T₄, N₀ ou N₁) sans métastase ;

- une insuffisance respiratoire sévère définie par un volume d'expiration forcée inférieur à 1,5 l ou une capacité de diffusion (KCO) inférieure ou égale à 50 % ou un ratio volume d'expiration forcée/capacité vitale inférieur ou égal à 40 %.

Tous les patients ont été traités par irradiation conformationnelle selon une technique déjà décrite [7]. Les patients ont eu deux scanographies de dosimétrie, l'une en respiration libre, l'autre en inspiration profonde (≈ 70 % de la capacité vitale).

Le volume cible anatomoclinique (CTV) comprenait le volume tumoral macroscopique (GTV) et une marge de 5 mm si la scanographie était réalisée en respiration bloquée et 1 cm si elle l'était en ventilation libre. Les hiles et les ganglions médiastinaux n'étaient pas inclus dans ce volume. La dose prescrite était de 70 Gy en 35 fractions délivrées par des photons de X de 18 MV :

- une double dosimétrie a été faite pour chaque patient sur scanographie « bloquée » et en ventilation libre ;
- l'évaluation a été faite par scanner thoracique et exploration fonctionnelle respiratoire à six semaines, puis tous les six mois. La toxicité a été évaluée selon l'échelle du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) ;
- la survie globale a été définie du début du traitement à la date de décès ou du dernier suivi connu. Elle a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

3. Résultats

Les dossiers de 19 patients parmi les 22 inclus sont évaluables, trois d'entre eux ayant été incapables de maintenir une apnée suffisamment longue (> 8 secondes). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 1. L'âge médian était de 66 ans (52–80 ans), la durée médiane de suivi de 22 mois, les durées médianes de survie globale et de survie sans progression étaient respectivement de 15,6 mois (intervalle de confiance à 95 % : 10,3–20,9 mois) et 8,3 mois (3,3–13,2 mois).

Les probabilités de survie globale à un an et deux ans étaient respectivement de 65 et 19 %. Une réponse globale a

Tableau 1
Caractéristiques de la population
Table 1
Characteristics of patients

		Nombre	
Âge médian		66,4 ans	(19)
Sexe	M	79 %	(15)
	F	21 %	(4)
Stade	T ₁ T ₂ N ₀	42 %	(8)
	T ₁ T ₂ N ₁ N ₂	11 %	(2)
	T ₃ N ₀	16 %	(3)
	T ₃ N ₂ N ₃	11 %	(2)
	T ₄ N ₀	5 %	(1)
	T ₃ T ₄ N _x	11 %	(2)
	T _x	5 %	(1)
Histologie	Carcinome épidermoïde	63 %	(12)
	Adénocarcinome	37 %	(7)

été observée chez un patient, une réponse partielle chez un autre, une stabilisation chez cinq et une progression chez 12. La rechute a été purement locale dans six cas, locorégionale dans un cas et métastatique dans cinq cas. Les taux de contrôle local à un an et deux ans étaient respectivement de 62 et 26 %. Aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'a été observée. Deux pneumopathies radiques de grade 2 sans traduction clinique ou spirométrique ont été enregistrées.

La comparaison des histogrammes dose–volume, entre scannographies en ventilations libre et bloquée, a montré un gain de volume pulmonaire sain irradié d'environ 30 %, permettant de diviser par deux le risque de complications.

4. Discussion

Le risque de pneumopathie radique est évalué à environ 10 %, il est directement lié au volume et à la dose avec un taux de 38 % pour des patients recevant 25 Gy dans plus de 30 % du volume pulmonaire. Déjà potentiellement grave chez un patient avec une fonction pulmonaire normale, elle peut être catastrophique chez l'insuffisant respiratoire. L'utilisation de l'asservissement respiratoire permet de réduire la marge de sécurité autour du volume tumoral macroscopique de 2 cm à 5 mm. La faisabilité de la méthode de blocage actif est bonne (trois échecs), l'efficacité sur la protection pulmonaire est avérée au vu des histogrammes dose–volume comparés en ventilations libre et bloquée.

Le taux de contrôle local de 26 % à deux ans se compare très favorablement aux autres résultats publiés [2,3] dans les mêmes circonstances. Cependant, le taux de survie reste médiocre (19 %) et la technique lourde et nous nous orientons actuellement vers un hypofractionnement en conditions stéréotaxiques pour ces patients en grande insuffisance respiratoire.

Le protocole clinique décrit précédemment a également servi de base à deux études proposant d'utiliser des méthodes de recalage déformable (ou non rigide), afin d'une part, de quantifier la reproductibilité du blocage respiratoire et d'autre part, de simuler des images quadridimensionnelles à partir d'examen en blocage [4,5].

4.1. Recalage déformable tridimensionnel pour évaluer la reproductibilité du blocage

Nous avons développé un ensemble d'outils automatisés permettant d'évaluer en trois dimensions la reproductibilité interfraction du blocage respiratoire. Les données de huit patients ont été analysées. Pour chaque patient, nous avons disposé de quatre images tridimensionnelles tomodynamiques (TDM) acquises en blocage respiratoire à l'aide de l'ABC (Active Breath Control d'Elekta™) à un même instant de la respiration (environ 70 % de la capacité vitale). Nous avons développé un outil permettant d'extraire automatiquement et de comparer les volumes pulmonaires des images. Cet outil est fondé sur un seuillage initial des images, suivi d'un algorithme d'étiquetage en composantes connexes et de sélection automatique de la zone correspondante aux poumons. Les poumons droit et gauche étaient ensuite séparés à l'aide d'opérateurs de morphologie mathématique. Notre objectif n'était pas d'effectuer une segmentation parfaite, mais de développer une technique reproductible permettant de comparer des volumes sur une même base. Ensuite, le déplacement tridimensionnel (entre deux blocages respiratoires) de chaque voxel appartenant aux poumons a été estimé en utilisant une méthode de recalage déformable développée pour le besoin. Pour chaque paire d'images sur lequel il est appliqué, cet algorithme résulte en un champ dense de déformation, calculé chaque 2 mm (intracoupe) : à chaque voxel dans l'image de référence correspond ainsi un vecteur de déplacement indiquant sa position dans l'autre image, et permettant ainsi de quantifier l'éventuel déplacement entre les deux blocages. Cet algorithme a par ailleurs été validé [6] et a montré une précision de l'ordre de la résolution de l'image (2 à 3 mm). Ces vecteurs de déplacement ont, en particulier, été étudiés dans la région du volume tumoral macroscopique.

Pour six patients, les différences de volumes pulmonaires entre les différents blocages étaient inférieures à 5 %. Les déplacements tridimensionnels moyens intrapulmonaires étaient entre 2,3 (écart-type : 1,4) et 4 mm (écart-type : 3,3), et les mouvements résiduels du volume tumoral macroscopique étaient de 0,9 (écart-type : 0,4) à 5,9 mm (écart-type : 0,7). Logiquement, les mouvements résiduels ont été légèrement plus importants dans la pièce inférieure du poumon que dans la partie supérieure. En revanche, pour deux patients, nous avons détecté des changements de volume supérieurs à 300 cm³ et des déplacements supérieurs à 10 mm, probablement dus à une atelectasie et un emphysème. Nous avons également mis en évidence pour un patient des déplacements du volume tumoral macroscopique proches de 6 mm, alors que les volumes pulmonaires étaient similaires (3,9 % de différence).

Les outils développés permettent ainsi de quantifier automatiquement les déplacements internes entre deux blocages et de ne plus se fier uniquement à une mesure externe (spiromètre). Ils requièrent cependant l'acquisition de plusieurs volumes scanner. Plus de détails peuvent être trouvés dans la publication [5].

4.2. Simulation d'une image tomodensitométrie par recalage déformable d'images acquises en blocage respiratoire

En utilisant les données scanographiques acquises en blocage respiratoire, nous avons également mené une étude sur la modélisation des déformations intrathoraciques lors de la respiration.

Nous avons simulé artificiellement une image tomodensitométrie quadridimensionnelle du thorax, composée d'un ensemble d'images tridimensionnelles couvrant un cycle respiratoire. Ce modèle est réalisé par recalage déformable entre deux images tomodensitométriques acquises en blocage respiratoire en fin d'inspiration et fin d'expiration. Ce modèle, particulier à chaque patient, permet l'étude quantitative des mouvements et déformations lors de la respiration afin, par exemple, de déterminer des marges adaptées.

Des recalages déformables ont été réalisés entre les tomodensitométries de volumes pulmonaires différents. La méthode de recalage utilisée emploie une minimisation du critère classique SSD (Sum of Squared Differences) à l'aide d'une descente de gradient de second ordre. Nous avons proposé une nouvelle approche consistant à modifier a priori les densités pulmonaires (forcément différentes du fait de la quantité d'air différente dans les poumons) pour les rendre comparables. Cette méthode est nommée APLDM (A Priori Lung Density Modification). À la suite du recalage, des images tomodensitométriques intermédiaires entre les images de fin d'expiration et fin d'inspiration ont été générées par interpolation des champs de vecteurs et rééchantillonnages. La variation de la densité des poumons a été prise en compte à l'aide du Jacobien de la déformation, afin de calculer les unités Hounsfield. Le recalage a été évalué par correspondance spatiale entre marqueurs anatomiques définis par des experts.

Notre approche a, statistiquement, amélioré significativement les résultats du recalage par rapport à la méthode de référence, sans prétraitement des densités pulmonaires. La moyenne (écart-type) des distances entre les marqueurs automatiquement trouvés et ceux définis par des experts était de 2,7 (1,1) millimètre avec APLDM et de 6,3 (3,8) millimètres sans. La variabilité interexperts était de 2,3 (1,2) millimètre.

La génération d'images scanographiques quadridimensionnelles par recalage déformable entre des images en fin d'inspiration et fin d'expiration, semble donc faisable. Cela peut permettre de diminuer la dose nécessaire à l'obtention d'images quadridimensionnelles ou peut aider à en améliorer l'acquisition. Le modèle quadridimensionnel ainsi créé peut être utilisé

pour propager des contours d'un instant à l'autre, pour calculer une carte de la dose en quatre dimensions, ou pour simuler des acquisitions avec signal de respiration irrégulier. Il pourrait servir comme base à la planification d'un traitement de radiothérapie quadridimensionnelle. D'autres travaux restent nécessaires pour rendre la simulation plus réaliste en tenant compte, par exemple, de l'hystérésis et de la trajectoire de voxel plus complexe.

5. Conclusion

La diminution de la toxicité pulmonaire radique passe par une diminution de la dose moyenne délivrée au parenchyme sain. Le système de blocage respiratoire actif est efficace et nous avons pu démontrer que cette approche est applicable chez le grand insuffisant respiratoire. Cependant, la technique est lourde et ne peut être appliquée à tous les patients en routine. La génération d'images quadridimensionnelles laisse espérer une modélisation fiable et réaliste des mouvements respiratoires, laissant envisager à court terme une simplification de la technique d'irradiation asservie à la respiration.

Références

- [1] Cheung PC, Sixel KE, Tirona R, Ung YC. Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1437–42.
- [2] Coy P, Kennelly GM. The role of curative radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Cancer* 1980;45:698–702.
- [3] Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:119–30.
- [4] Sarrut D. Deformable Registration for Image-Guided Radiation Therapy. *Medical Physics (Zeitschrift für Medizinische Physik)* 2006 (à paraître).
- [5] Sarrut D, Boldea V, Ayadi M, Badel JN, Ginestet C, Clippe S, et al. Non-rigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:594–607.
- [6] Sarrut D, Boldea V, Miguet S, Ginestet C. Simulation of 4D CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans. *Med Phys* 2006;33:605–17.
- [7] Sunyach MP, Falchero L, Pommier P, Perol M, Arpin D, Vincent M, et al. Prospective evaluation of early lung toxicity following three-dimensional conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:459–63.
- [8] Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911–9.