

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

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Mention : Traitement du Signal et Télécommunications
Ecole doctorale Matisse

présentée par

Mohamed NASSEF

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

**Monitoring de dose
pour la radiothérapie
adaptative du cancer
de la prostate**

**Thèse à soutenir à Rennes
le 19 juillet 2016**

devant le jury composé de :

Dimitri LEFKOPOULOS

HDR, Institut Gustave Roussy / Rapporteur

David SARRUT

CR1 CNRS, Centre Léon Bérard, Lyon / Rapporteur

Delphine LAZARO

Ingénieur-Chercheur, CEA LIST / Examineur

Renaud de CREVOISIER

PU/PH, Université de Rennes 1 / Examineur

Pascal HAIGRON

PU, Université de Rennes 1 / Directeur de thèse

Antoine SIMON

MCU, Université de Rennes 1 / Co-directeur

TABLE DES MATIERES

Acronymes.....	6
Introduction.....	7
Références.....	10
1 Le cancer de la prostate, du diagnostic à la radiothérapie	11
Introduction.....	12
1.1 Anatomie et physiologie de la prostate	12
1.2 Cancer de la prostate	13
1.2.1 Incidence et diagnostic.....	13
1.2.2 Options thérapeutiques	16
1.3 Radiothérapie externe du cancer de la prostate.....	20
1.3.1 Principe du traitement	20
1.3.2 Planification du traitement	22
1.3.3 Délivrance de la dose	26
1.3.4 Problématique des incertitudes géométriques.....	28
1.3.5 Prise en compte des incertitudes géométriques sur la position de la prostate.....	29
Conclusion	32
Références.....	33
2 Outils et méthodes pour le suivi dosimétrique en cours de traitement : état de l'art	37
Introduction.....	38
2.1 Variations anatomiques en cours de traitement	38
2.1.1 Variations inter-fraction	38
2.1.2 Variations intra-fraction	40
2.2 Méthodes de cumul de dose	41
2.2.1 Images considérées	42
2.2.2 Estimation de la dose à la séance.....	42
2.2.3 Recalage déformable d'images	43
2.2.4 Déformation de la dose	45
2.3 Evaluation des méthodes de suivi de dose	45

2.3.1	Méthode reposant sur des repères anatomiques.....	46
2.3.2	Fantômes physiques déformables.....	46
2.3.3	Fantômes numériques déformables	47
2.4	Comparaison entre doses planifiées et délivrées	47
	Conclusion	49
	Références.....	50
3	Quantification de la dérive dosimétrique et de l'incertitude dosimétrique liée au cumul de la dose	57
	Introduction.....	58
3.1	Constat et motivation de l'étude	58
3.1.1	Méthode de cumul de dose	59
3.1.2	Evaluation dosimétrique du cumul	60
3.2	Article : « Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT »	63
	Introduction.....	64
3.2.1	Materials and Methods	65
3.2.2	Results	70
3.2.3	Discussion	76
	Annex A.....	80
	Annex B.....	81
	References.....	83
	Résultats supplémentaires	87
	Conclusion	90
	Références.....	91
4	Radiothérapie adaptative du cancer de la prostate : état de l'art.....	93
	Introduction.....	94
4.1	Stratégies pour la prise en compte des variations inter-fractions de la cible.....	97
4.1.1	Adaptation « offline ».....	97
4.1.2	Adaptation « online »	98
4.1.3	Sélection de plan online	100
4.2	Stratégies pour la prise en compte des variations intra-fractions de la cible.....	100

4.2.1	Stratégie offline	101
4.2.2	Stratégie online	101
4.2.3	Suivi en continu de la cible (Real time tracking)	101
4.3	Compensation des variations dosimétriques	102
	Conclusion	103
	Références.....	104
5	Vers une stratégie de radiothérapie adaptative guidée par la dose pour la réduction de la dose aux OAR	111
	Introduction.....	112
5.1	Constat et motivation de l'étude	113
5.1.1	Méthode de radiothérapie adaptative par cumul de dose	114
5.2	Article : « Toward a strategy of dose guided radiotherapy to decrease the dose in the OAR in prostate radiotherapy»	118
5.2.1	Introduction.....	119
5.2.2	Materials and Methods	121
5.2.3	Results	128
5.2.4	Discussion	131
	References.....	133
	Conclusion	138
	Références.....	140
	Conclusion & Perspectives	143
	Références.....	146
	Liste des publications	147

ACRONYMES

CBCT	Cone Beam computed tomography	Tomographie à géométrie conique
CT	Computed tomography	Tomodensitométrie
CTV	Clinical target volume	Volume tumoral anatomo-clinique
DGRT	Dose Guided Radiotherapy	Radiothérapie guidée par la dose
DIR	Deformable Image Registration	Recalage déformable d'image
EUD	Equivalent uniform dose	Dose uniforme équivalente
GETUG	Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales	
Gy	Gray (unité de dose)	
GTV	Gross Tumor Volume	Volume tumoral macroscopique
HDV	Histogramme dose-volume	
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound	Ultrasons focalisés à haute intensité
ICRU	International Commission on Radiation Units	Commission internationale des unités et mesures radiologiques
IGRT	Image guided radiation therapy	Radiothérapie guidée par l'image
IMRT	Intensity modulated radiation therapy	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
IRM	Imagerie par résonance magnétique	
LKB	Modèle NTCP Lyman-Kutcher-Burman	
NRR	NonRigid Registration	Recalage non-rigide
NTCP	Normal Tissue Complication Probability	Probabilité de toxicité des tissus sains (Modèles mathématiques)
OAR	Organe à risque	
PSA	Prostate-specific antigene	Antigène spécifique de la prostate
PTV	Planning target volume	Volume cible prévisionnel
Pts	Patients	
Ph	Phantom	
RC3D	Radiothérapie conformationnelle en 3D	
TDM	Imagerie tomodensitométrie	
TPS	Treatment planning system	Station de planification du traitement

INTRODUCTION

En 2015, 150 000 décès par cancer ont été recensés en France (INCa), ce qui en fait la première cause de mortalité, notamment en raison du vieillissement de la population. Le cancer de la prostate reste le cancer le plus fréquent chez les hommes avec environ 27% des cancers diagnostiqués, soit 53 913 nouveaux cas par an en France en 2015 (Plantade, Massard, De Crevoisier, & Fizazi, 2007).

Plusieurs options thérapeutiques existent pour la prise en charge du patient. Parmi elles, la radiothérapie externe est préconisée pour tous les cancers localisés de la prostate. Elle consiste en l'usage médical de rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. Des faisceaux de hautes énergies (MV), générés par un accélérateur linéaire, ciblent la tumeur, tout en réduisant au maximum la dose aux organes à risque avoisinants afin d'éviter de les léser.

Un ensemble d'évolutions technologiques ont permis d'améliorer l'efficacité du traitement par radiothérapie externe. Parmi elles, la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) permet d'améliorer la conformation de l'irradiation par modulation des faisceaux et constitue une avancée importante pour la délivrance d'une distribution de dose de haute précision. Elle est de plus en plus utilisée pour le cancer de la prostate afin de minimiser la dose aux organes à risque, notamment le rectum et la vessie, et d'améliorer le contrôle tumoral grâce à une augmentation de la dose au volume cible (Zelevsky et al., 2006). Cependant, l'efficacité clinique de cette technique peut être très limitée par les variations anatomiques pouvant survenir en cours de traitement. En effet, le plan de traitement est optimisé à partir d'une unique image TDM (tomodensitométrie) du patient, acquise avant le début du traitement. La configuration anatomique du patient n'est cependant pas figée et varie durant les huit semaines de traitement avec notamment des déformations du rectum et de la vessie. Celles-ci peuvent entraîner un déplacement de la prostate qui peut atteindre 2 cm d'une séance à l'autre (Ten Haken et al., 1991). La dose reçue par ces organes n'est alors potentiellement plus la dose planifiée validée par le médecin, avec un risque de sous-irradiation de la prostate et de sur-irradiation des organes à risque (OAR). En effet, des modifications de position et de forme d'un organe adjacent à la cible entraînent une modification de la dose qu'il reçoit.

Le besoin de repositionner la tumeur au début de chaque séance de traitement a abouti au développement de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) (Jaffray, 2012). Celle-ci repose sur une visualisation directe ou indirecte de la prostate au début de la séance d'irradiation pour en compenser les déplacements par un repositionnement du patient. L'IGRT peut être implémentée au moyen de différents dispositifs d'imagerie : conique kV (CBCT) ou MV intégrée à l'accélérateur linéaire (Pouliot et al., 2006) ou TDM dans le cas d'un scanner couplé à l'accélérateur. L'IGRT permet ainsi d'apporter un bénéfice clinique en s'appuyant sur les avancées technologiques récentes telles que la RCMI.

Actuellement, les dispositifs d'IGRT permettent de corriger les déplacements intra-pelviens de la prostate survenant d'une fraction à l'autre. Cependant, ils ne permettent pas de compenser les déformations et notamment celles du rectum et de la vessie qui ont pourtant un impact sur la dose reçue. La dose délivrée aux OAR est un élément décisif dans l'optimisation de la balistique de traitement en RCMI et un critère de validation d'un plan de traitement. Ces variations anatomiques sont de plus très différentes suivant les patients. Leur impact dosimétrique reste complexe à quantifier.

Grâce aux progrès de l'imagerie en salle de traitement, à l'évolution des techniques de traitement d'images, notamment dans le domaine du recalage déformable, et au développement des gestes médicaux-chirurgicaux assistés par ordinateur (GMCAO), des travaux ont proposé d'estimer la dose délivrée durant l'ensemble du traitement (Yan, Jaffray, & Wong, 1999). Ces méthodes reposent principalement sur l'acquisition et le recalage d'images TDM hebdomadaires acquises en cours de traitement pour estimer la dose reçue et la rapporter à l'anatomie de la planification pour pouvoir la cumuler. Cependant plusieurs questions restent posées concernant la validité de ces méthodes et leur exploitation clinique pour l'adaptation du traitement dans le cadre d'une radiothérapie adaptative.

En effet, malgré le fait que ces méthodes pourraient constituer un outil précieux d'assurance qualité de la délivrance du traitement grâce à la mise en évidence d'éventuels écarts dosimétriques, leur utilisation se heurte au manque d'évaluation des incertitudes dosimétriques (Schultheiss & Tomé, 2012). Si différentes approches ont été considérées pour cette évaluation, avec l'utilisation de fantômes physiques ou numériques modélisant des anatomies très simplifiées, elles se sont généralement limitées à l'évaluation géométrique du recalage, voire à une évaluation dosimétrique limitée à quelques points. Le manque d'information concernant l'incertitude de ces méthodes ne permet donc pas d'estimer leur intérêt au vu d'un écart dosimétrique constaté chez un patient. La précision dosimétrique de ces méthodes est ainsi une donnée indispensable à leur intégration dans un schéma clinique de suivi de la dose en cours de traitement. L'évaluation dosimétrique de la dose cumulée reste donc un sujet de recherche ouvert, notamment du fait de la complexité des algorithmes utilisés et du manque d'outils disponibles.

La deuxième question ouverte concerne l'intégration du cumul de dose dans des stratégies de radiothérapie adaptative. Si de nombreuses approches ont été proposées pour adapter le traitement aux mouvements du volume cible, en se basant sur des considérations géométriques, très peu d'études ont proposé des adaptations sur critères dosimétriques en considérant l'ensemble des structures (tumeur et OAR). Or, de par la nature même des traitements par radiothérapie, ce sont ces critères dosimétriques qui sont les critères de référence. Le développement de stratégies adaptatives guidées par la dose est néanmoins une question très peu abordée.

L'évaluation des méthodes de cumul de dose, leur intégration dans une stratégie adaptative de guidage par la dose, les choix de critères de déclenchement, les modalités d'adaptation du traitement sont des axes de recherche encore peu explorés.

L'objectif de ce travail réalisé dans le cadre du Labex CAMI (Computer-Aided Medical Interventions) est de proposer et d'évaluer une stratégie complète de radiothérapie adaptative permettant de compenser d'éventuels écarts dosimétriques entre les doses planifiées et délivrées. Une telle stratégie permettrait, pour chaque patient, d'estimer la dose réellement reçue en cours de traitement afin de détecter d'éventuelles dérives dosimétriques et, si besoin, de les corriger. La première partie de ce travail consiste à évaluer une méthode de cumul de dose pour en déterminer l'incertitude dosimétrique en vue d'une intégration à un processus de monitoring de la dose. Cette incertitude dosimétrique est ensuite confrontée à la dérive dosimétrique estimée sur une population de patients. Dans une seconde partie, le bénéfice d'une stratégie de radiothérapie adaptative par compensation de la dose intégrant la dose reçue au volume cible et aux OAR est évalué.

Ce document de thèse commence par une description du contexte clinique du cancer de la prostate et du traitement par radiothérapie externe. Le deuxième chapitre a pour but de présenter un état de l'art des différents outils développés pour le cumul de la dose reçue en cours de traitement ainsi que leur évaluation. Le troisième chapitre est dédié à l'évaluation dosimétrique d'un algorithme de cumul et à l'évaluation de la dérive dosimétrique observée sur une population de 24 patients. Le quatrième chapitre fournit un état de l'art des principales stratégies de radiothérapie adaptative pour le cancer de la prostate. Enfin le cinquième chapitre présente une stratégie de radiothérapie par compensation de dose pour la prise en compte des variations anatomiques survenant en cours de traitement. Ce manuscrit s'achève par une conclusion générale et la présentation des perspectives de ces travaux de thèse.

REFERENCES

INCa. Les cancers en France. *ouvrage collectif édité par l'INCa*.

Jaffray, D. A. (2012). Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(12), 688-699.

Plantade, A., Massard, C., De Crevoisier, R., & Fizazi, K. (2007). [Locally advanced prostate cancer: definition, prognosis and treatment]. *Bulletin du cancer*, 94(7 Suppl), F50-61.

Pouliot, J., Morin, O., Aubin, M., Aubry, J.-F., Chen, J., Speight, J., & Roach Iii, M. (2006). Mégavoltage cone-beam CT: récents développements et applications cliniques pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer/Radiothérapie*, 10(5), 258-268.

Schultheiss, T. E., & Tomé, W. A. (2012). 2.7. It is not appropriate to “deform” dose along with deformable image registration in adaptive radiotherapy. *Controversies in Medical Physics: a Compendium of Point/Counterpoint Debates Volume 2*, 80.

Ten Haken, R., Forman, J., Heimbürger, D., Gerhardsson, A., McShan, D., Perez-Tamayo, C., . . . Lichter, A. (1991). Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 20(6), 1317-1324.

Yan, D., Jaffray, D., & Wong, J. (1999). A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 44(3), 665-675.

Zelevsky, M. J., Chan, H., Hunt, M., Yamada, Y., Shippy, A. M., & Amols, H. (2006). Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*, 176(4), 1415-1419.

1 LE CANCER DE LA PROSTATE, DU DIAGNOSTIC A LA RADIOTHERAPIE

CONTENU

Introduction.....	12
1.1 Anatomie et physiologie de la prostate	12
1.2 Cancer de la prostate	13
1.2.1 Incidence et diagnostic.....	13
1.2.2 Options thérapeutiques	16
1.3 Radiothérapie externe du cancer de la prostate.....	20
1.3.1 Principe du traitement	20
1.3.2 Planification du traitement	22
1.3.3 Délivrance de la dose	26
1.3.4 Problématique des incertitudes géométriques.....	28
1.3.5 Prise en compte des incertitudes géométriques sur la position de la prostate.....	29
Conclusion	32
Références.....	33

INTRODUCTION

Ce premier chapitre a pour but de présenter le contexte clinique de cette thèse. Il s'attache tout d'abord à présenter l'anatomie de la prostate et des organes voisins. Dans un second temps, il est consacré au cancer de la prostate, à l'importance de cette maladie pour la santé publique, à son diagnostic et aux solutions thérapeutiques proposées aux patients.

Enfin, la dernière partie du chapitre est dédiée à la radiothérapie externe, à son amélioration au cours des dernières années et aux principales limites et sources d'incertitudes de cette modalité de traitement, particulièrement dans le cas du cancer de la prostate par radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI).

1.1 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin située sous la vessie, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne (Figure 1.1). À sa base, dans la partie postérieure, sont reliées deux glandes, les vésicules séminales, de formes allongées et irrégulières mesurant environ 6 cm. Entre la prostate et la symphyse pubienne, se trouvent de la graisse, des structures vasculaires veineuses et des éléments fibreux. Ces derniers se condensent pour former les ligaments pubo-prostatiques. Enfin, les bandelettes neuro-vasculaires contenant des nerfs érecteurs, impliqués dans le mécanisme de l'érection, cheminent de chaque côté de la prostate.

La prostate est traversée par l'urètre, conduit par lequel l'urine provenant de la vessie est éliminée. Elle est composée de quatre zones glandulaires, d'un stroma fibro-musculaire et est entourée d'une capsule de 3 à 4 mm d'épaisseur. Elle sécrète un liquide entrant dans la composition du sperme à hauteur de 30 % et qui contient de nombreuses enzymes dont l'antigène spécifique à la prostate (PSA, *Prostate Specific Antigen*). Les vésicules séminales produisent quant à elles une sécrétion qui rentre à environ 60 % dans la composition du sperme. La prostate peut se contracter pour déverser le sperme dans l'urètre provoquant ainsi l'éjaculation.

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

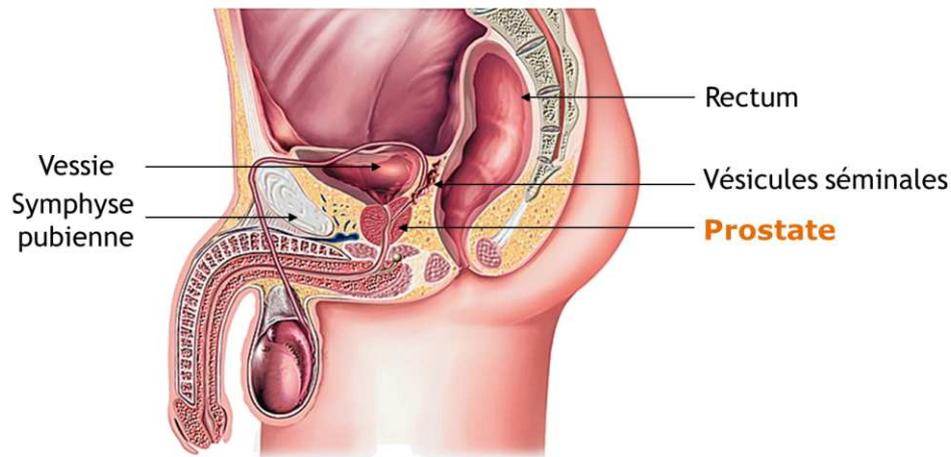


Figure 1.1 : Description de la région pelvienne masculine et de ses organes (coupe sagittale), (d'après Larousse).

1.2 CANCER DE LA PROSTATE

1.2.1 INCIDENCE ET DIAGNOSTIC

L'institut National contre le cancer (INCa) estime, qu'en 2015, 53 913 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été recensés en France, ce qui en fait le cancer le plus fréquent chez l'homme avec 27 % des nouveaux cas de cancers masculins. Il concerne notamment l'homme âgé car son incidence augmente avec l'âge. Le nombre de nouveaux malades ne cesse d'augmenter au fil des années, principalement du fait de l'allongement de l'espérance de vie et de dépistages plus précoces. Il est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme, après le cancer du poumon, et représente de ce fait une question majeure de santé publique.

Le cancer de la prostate se développe à partir d'une cellule saine, qui, suite à une mutation, se multiplie de façon anarchique jusqu'à former une tumeur. L'évolution de ce cancer est en général lente et les premiers symptômes n'apparaissent le plus souvent que 10 à 15 ans après les premières cellules cancéreuses. Il a été estimé que 42 % des hommes de plus de 50 ans ont des cellules cancéreuses dans la prostate, que 9,5 % vont développer un cancer agressif et que 2,9 % vont en mourir (Scher & Heller, 2000). Au départ localisé, c'est-à-dire contenu à l'intérieur de la capsule prostatique, le cancer peut s'étendre au-delà de la prostate. Des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et atteindre les organes et tissus proches mais aussi les organes distants tels que les ganglions lymphatiques, les os ou, plus tardivement, le foie et les poumons. Les nouvelles tumeurs formées sont alors appelées métastases (Figure 1.2).

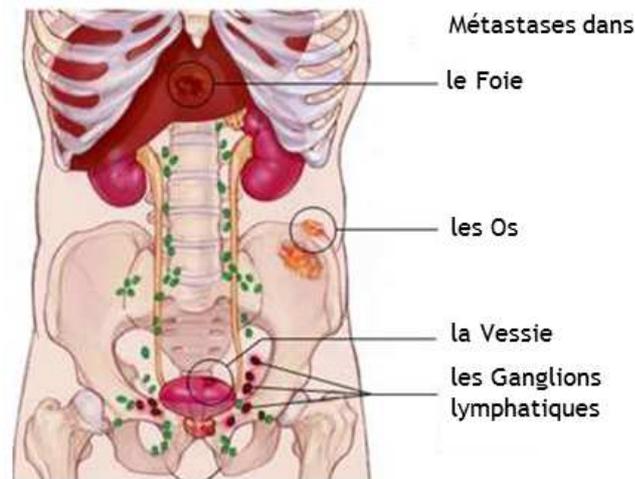


Figure 1.2 : Extension la tumeur prostatique : métastases ganglionnaires, vésicales, osseuses et hépatiques (vue coronale) (d'après AboutCancer).

Le choix du traitement approprié pour un cancer de la prostate dépend notamment de l'étendue du cancer au moment du dépistage et de son évolution potentielle. Le stade du cancer, c'est-à-dire son étendue, est évalué lors du diagnostic. Il est fonction de la taille de la tumeur (T pour *tumor*), de l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques par des cellules cancéreuses (N pour *nodes*) et de la présence ou non de métastases (M pour *metastases*). Ceci définit le système TNM (Sobin, Gospodarowicz, & Wittekind, 2011). Quatre stades sont définis, avec parfois des déclinaisons secondaires indiquant la proportion et/ou la localisation de la tumeur (Figure 1.3) :

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

Les stades T sont complétés par les stades N et M :

- N0 ou N1, indiquant respectivement l'absence ou la présence de métastases ganglionnaires.
- M0 ou M1, indiquant respectivement l'absence ou la présence de métastases à distance.

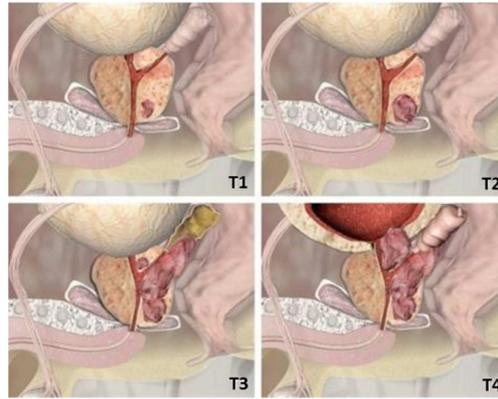


Figure 1.3 : Stade T du cancer de la prostate (d'après Medipedia)

L'Association Française d'Urologie recommande un dépistage annuel pour les hommes entre 50 et 75 ans et dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans, ou à partir de 45 ans pour les personnes à risque (antécédents familiaux) (Peyromaure et al., 2010). Ce dépistage consiste en un examen sanguin pour mesurer le PSA et en un toucher rectal. La sensibilité et la spécificité du PSA reste faible avec seulement 75 % des cancers entraînant une valeur de PSA élevée, et uniquement 25 % des valeurs anormales associées à une biopsie positive. Le toucher rectal quant à lui détecte les tumeurs à partir du stade T2. Si l'un ou l'autre de ces examens présente une anomalie, une biopsie de plusieurs fragments de la prostate, guidée par échographie, est pratiquée (Lemaître, Villers, Mouton, & Puech, 2006). L'image échographique est analysée afin de repérer les zones suspectes puis, la biopsie d'une douzaine d'échantillons permet d'évaluer le grade de la tumeur pour prévoir sa vitesse d'évolution. Les structures de cellules cancéreuses de chaque échantillon sont analysées et gradées de 1 à 5 (1 pour un cancer peu agressif, 5 pour un cancer très agressif). Le score de Gleason est ensuite calculé en sommant le grade de la structure la plus fréquente et le grade de la structure la plus agressive. A partir du stade T, du score de Gleason et du PSA, un risque d'extension est évalué grâce aux tables de Partin (Partin et al., 2001), fournissant une probabilité d'envahissement de la tumeur en dehors de la prostate.

Selon le risque d'extension extra-prostatique, une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sera envisagée (Figure 1.4) pour détecter cette éventuelle extension. Pour un risque inférieur à 20 %, compte-tenu d'une sensibilité d'au mieux 70 %, l'examen n'apporte pas d'information concluante quant à l'extension. Dans ce cas, il peut néanmoins être utilisé pour évaluer le volume et la position de la lésion tumorale, des paramètres d'aide au choix de la thérapie. En cas de risque intermédiaire ou élevé, l'IRM permet d'évaluer l'étendue de l'éventuel dépassement capsulaire et de rechercher une extension ganglionnaire. La détection des ganglions atteints par IRM ne présente cependant qu'une sensibilité de 35 % (Wolf Jr et al., 1995) (tout comme la détection par Imagerie tomodensitométrie (TDM) (Katz & Rosen, 2006). Pour cette raison, un curage ganglionnaire par laparotomie ou par cœlioscopie (Merlet et al., 2010) est recommandé pour évaluer l'extension ganglionnaire, lorsque le PSA est supérieur à 10 ng/ml et/ou le score de Gleason est égal ou

supérieur à 7 (Salomon et al., 2011). Enfin, à partir d'un risque intermédiaire, une scintigraphie osseuse est réalisée pour détecter d'éventuelles métastases.

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

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

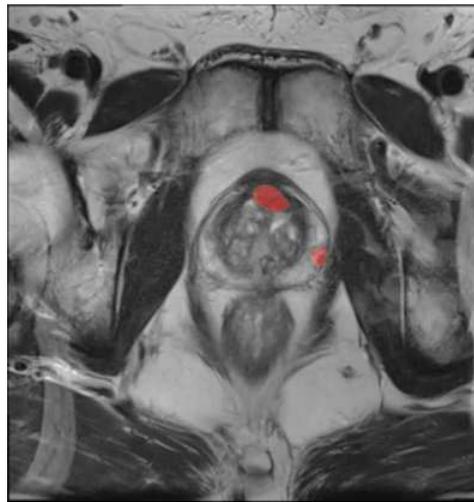


Figure 1.4 : IRM de la région pelvienne. Les zones tumorales sont représentées en rouge.

1.2.2 OPTIONS THERAPEUTIQUES

Différentes options thérapeutiques pour le cancer de la prostate existent et peuvent être éventuellement délivrées en concomitance. En fonction de l'âge du patient, de son état général, de son espérance de vie, de l'agressivité du cancer ou encore des avantages et inconvénients des thérapies (Salomon et al., 2013), le traitement le plus adapté est choisi en concertation avec le patient afin d'atteindre l'objectif thérapeutique fixé. Celui-ci peut consister à supprimer la tumeur ou les métastases, à réduire le risque de récurrence, à ralentir le développement de la tumeur ou des métastases, ou encore à traiter les symptômes de la maladie pour améliorer la qualité de vie du patient.

Le Tableau 1.1 synthétise les modalités thérapeutiques de référence en fonction du type de cancer. Les principales modalités de traitement sont la surveillance active, la chirurgie, la radiothérapie (externe ou curiethérapie), et les traitements médicamenteux comme l'hormonothérapie ou encore

la chimiothérapie bien que plus rarement utilisée. Des techniques plus récentes comme les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU, pour *high intensity focused ultrasounds*) (Blana et al., 2008; Poissonnier et al., 2008) ou la cryothérapie (Han et al., 2003) sont en cours d'évaluation.

Tableau 1.1 : Modalités thérapeutiques de référence en fonction du type de cancer de la prostate.

Diagnostic	Modalités thérapeutiques de référence
Cancer de la prostate localisé à faible risque de récurrence	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie (prostatectomie totale) ± curage ganglionnaire ± radiothérapie et/ou hormonothérapie • Radiothérapie externe • Curiethérapie ± hormonothérapie • Surveillance active
Cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire de récurrence	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie avec curage ganglionnaire ± radiothérapie et/ou hormonothérapie • Radiothérapie externe
Cancer de la prostate localisé à risque élevé de récurrence	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie externe + hormonothérapie (3 ans)
Cancer de la prostate localement avancé (la tumeur s'étend au-delà de la prostate sans atteindre les ganglions)	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie externe + hormonothérapie (3 ans)
Cancer de la prostate avec atteinte des ganglions voisins	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie de longue durée
Cancer de la prostate métastatique	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie de longue durée

1.2.2.1 La chirurgie ou prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale consiste en une ablation totale de la prostate et des vésicules séminales et peut être accompagnée d'un curage ganglionnaire. La chirurgie est l'un des traitements de référence des cancers de la prostate localisés à risque faible et intermédiaire de récurrence. Une radiothérapie et/ou une hormonothérapie peuvent compléter le traitement. Cette opération chirurgicale est lourde, impliquant une hospitalisation de cinq à dix jours. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'incontinence urinaire, liée à une altération du fonctionnement du muscle vésical et du sphincter, et les troubles érectiles. Selon l'agressivité de la tumeur et le souhait du patient de préserver l'érection, le chirurgien pourra enlever ou épargner les bandelettes neuro-vasculaires. Ce traitement implique également une impossibilité définitive à éjaculer.

1.2.2.2 Les traitements médicamenteux

Le cancer de la prostate est hormono-sensible et le traitement par hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulante de la testostérone sur les cellules cancéreuses, afin d'en stopper le développement. Associée à une radiothérapie, l'hormonothérapie est le traitement de référence des cancers de la prostate localisés à haut risque et localement avancés. Elle est également proposée en cas de cancers avec atteinte ganglionnaire et métastatique (hormonothérapie de longue durée). L'hormonothérapie consiste le plus souvent en un traitement médicamenteux, plus rarement, en une ablation testiculaire. Les effets secondaires de l'hormonothérapie les plus fréquents sont des bouffées de chaleur, des troubles érectiles, des modifications de l'apparence physique et des cas d'ostéoporose.

La chimiothérapie est aussi un traitement médicamenteux. C'est un traitement systématique puisqu'il atteint par voie sanguine les cellules cancéreuses, afin d'en bloquer le mécanisme de division. Elle est indiquée dans les cas de cancers de la prostate métastatique hormono-résistants ou si des douleurs osseuses métastatiques apparaissent. La chimiothérapie peut également être proposée en cas de progression rapide de la maladie.

1.2.2.3 La radiothérapie externe

La radiothérapie externe utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Cette modalité de traitement est décrite plus précisément dans la section suivante. Elle constitue l'un des traitements de référence des cancers localisés à risque de récurrence faible et intermédiaire. Elle s'adresse aux patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans quel que soit le stade de leur maladie. Elle peut être combinée à une hormonothérapie courte (6 mois) pour les cancers à risque intermédiaire ou longue (3 ans) pour les risques élevés. Elle peut également suivre une prostatectomie, soit en cas de récurrence, soit si l'observation de la pièce chirurgicale par l'anatomo-pathologiste révèle un cancer en périphérie de la prostate (marges positives) ou met en évidence un franchissement de la capsule. Un traitement par radiothérapie ne pourra pas être reproduit en cas de récurrence. L'irradiation des tissus sains proches de la prostate peut engendrer des effets secondaires précoces, c'est-à-dire jusqu'à six mois après le traitement, et tardifs, c'est-à-dire plus de six mois après le traitement. Les effets secondaires précoces les plus fréquents sont la cystite (inflammation de la vessie et de l'urètre), l'hématurie (présence de sang dans les urines), la rectite (inflammation du rectum) et des diarrhées. Les effets secondaires tardifs les plus fréquents sont quant à eux l'incontinence urinaire, la rectorragie (présence de sang dans les selles) et des troubles de l'érection.

1.2.2.4 La curiethérapie (ou radiothérapie interne)

La curiethérapie consiste à implanter des grains d'iode I^{125} ou d'iridium Ir^{192} radioactifs à l'intérieur de la prostate. Ces sources radioactives émettent des rayonnements qui détruisent les cellules malignes. Etant donné que la dose d'irradiation diminue fortement en s'éloignant des sources radioactives, la curiethérapie est indiquée en cas de cancers localisés à faible risque de récurrence. Les effets secondaires les plus fréquents de ce traitement sont des ecchymoses, des troubles urinaires, des cystites, des rectites, des troubles érectiles, des irritations et des obstructions urinaires.

1.2.2.5 La surveillance active

La surveillance active peut être proposée du fait de l'évolution généralement lente de la maladie. Elle est indiquée pour les cancers localisés de la prostate à faible risque d'évolution ou pour les patients dont l'espérance de vie ne dépasse pas dix ans. L'évolution de la maladie est alors évaluée régulièrement afin de différer la mise en route d'un traitement et la survenue des effets secondaires associés. La surveillance active consiste en un dosage du taux de PSA, un toucher rectal tous les six mois et en des biopsies prostatiques tous les deux à trois ans. Si ces examens révèlent une progression du cancer, un traitement est envisagé.

1.2.2.6 Les solutions alternatives

Le traitement du cancer de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) consiste à chauffer la prostate avec des ultrasons pour détruire les cellules cancéreuses (Hill & Ter Haar, 1995). L'appareil de traitement principal est l'Ablatherm® qui combine un transducteur ultrasonique et une sonde échographique introduits dans le rectum le temps de l'opération. Cette technique non-invasive peut être proposée en première intention aux patients de plus de 70 ans à faible risque, mais est surtout utilisée en cas de récurrence locale après radiothérapie (Poissonnier et al., 2008). Les effets secondaires observés à long terme sont des troubles de l'érection, un rétrécissement de l'urètre et du col vésical et une incontinence urinaire.

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

Les différentes options thérapeutiques sont décrites ci-après selon leurs fréquences de prescription (Tableau 1.2), d'après des données issues de (Jegu et al., 2010).

Tableau 1.2 : Distribution des traitements délivrés en France pour un cancer de la prostate en 2001 sur 2181 patients (Jegu et al., 2010).

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

1.3 RADIOTHERAPIE EXTERNE DU CANCER DE LA PROSTATE

1.3.1 PRINCIPE DU TRAITEMENT

Une radiothérapie, combinée ou non avec une chirurgie et/ou une hormonothérapie est administrée à plus de deux tiers des patients atteints d'un cancer, toutes localisations confondues, soit environ 300 000 patients par an en France. La radiothérapie externe consiste à délivrer des rayonnements ionisants dans la tumeur, afin de léser l'ADN des cellules cancéreuses et de bloquer ainsi leur capacité à se multiplier. L'irradiation consiste en des faisceaux de photons de haute énergie (MV) ou d'électrons (MeV). De façon à limiter l'irradiation des tissus sains avoisinants, de multiples incidences d'irradiation sont utilisées. Le traitement est délivré alors que le patient est allongé sur une table, sous un accélérateur linéaire de particules (Figure 1.5). Pour des raisons de tolérance des tissus sains, l'irradiation est réalisée de manière fractionnée. En effet, la capacité de réparation des lésions de l'ADN est plus importante pour les tissus sains que pour les tissus tumoraux. L'efficacité de la radiothérapie est basée sur cet effet différentiel entre le tissu sain et la tumeur. La dose totale est ainsi généralement délivrée à raison d'une séance quotidienne pendant plusieurs semaines (généralement de 6 à 8 semaines). La stratégie de traitement choisie dépend du stade du cancer. Pour les tumeurs précoces, l'objectif thérapeutique est généralement de diminuer la toxicité en limitant le volume cible et la dose totale. En revanche, en cas de tumeurs à un stade plus avancé, l'objectif est d'augmenter le contrôle local de la maladie en augmentant la dose et en réduisant si possible le nombre de fractions de traitement ou en combinant les radiations avec des drogues radio-sensibilisantes.



Figure 1.5 : Patient positionné sous l'accélérateur linéaire.

Dans le cas du cancer de la prostate le traitement vise à irradier un volume cible comprenant la prostate, les vésicules séminales et, plus rarement, les ganglions. En revanche, l'irradiation au niveau du rectum, de la vessie, des têtes fémorales et des autres tissus sains doit être minimisée. Il a clairement été démontré l'existence d'une relation entre dose à la prostate et l'efficacité du traitement (Beckendorf et al., 2004; Kuban et al., 2008; Peeters et al., 2006; Pinkawa et al., 2009; Zietman et al., 2005). Cette relation est mise en évidence sur la Figure 1.6, d'après *Cheung et al.* (Cheung et al., 2005), qui montre la probabilité de non-récidive après 3 et 5 ans en fonction de la dose prescrite au volume cible. En augmentant la dose dans la prostate, la probabilité de contrôle de la maladie est ainsi augmentée. La réussite du traitement est donc directement corrélée à la dose déposée dans la prostate et ainsi à la précision de délivrance de la dose. Cependant, une irradiation trop importante des organes sains peut entraîner des complications telles que des hémorragies, l'incontinence, ou même un autre cancer : le cancer radio-induit. Afin de garantir un compromis optimal entre le contrôle tumoral et le risque de complications, le traitement est d'abord simulé virtuellement au cours de la phase de planification avant d'être administré au patient au cours de la phase de délivrance du traitement.

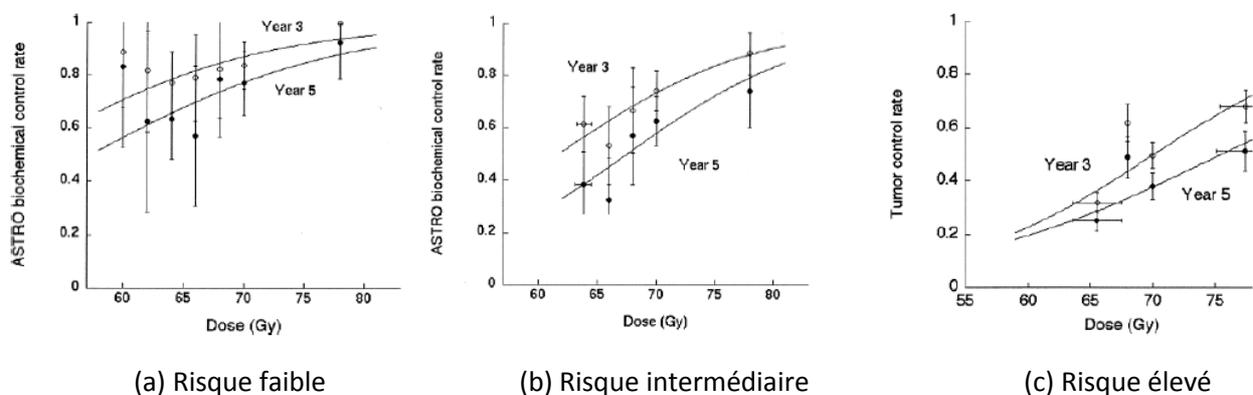


Figure 1.6: Relation dose-effets dans la radiothérapie des cancers de la prostate (d'après(Cheung et al., 2005)).

1.3.2 PLANIFICATION DU TRAITEMENT

1.3.2.1 Délinéation

Une fois le patient examiné et le traitement par radiothérapie indiqué, la première étape de la planification consiste à déterminer le volume d'irradiation : c'est l'étape de délinéation. Cette identification se faisait historiquement au moyen de deux clichés perpendiculaires radiologiques standards. On parle alors de radiothérapie 2D. Avec le développement de l'imagerie tomographique, le scanner est devenu un outil indispensable pour déterminer les champs d'irradiation grâce à la représentation tridimensionnelle du patient et des densités électroniques des tissus. Les images TDM permettent en effet de segmenter manuellement la prostate en trois dimensions, ses extensions ainsi que les organes à risque (OAR). Les structures anatomiques délinéées manuellement sur la TDM pour la planification d'un traitement en radiothérapie conformationnelle sont représentées sur la Figure 1.7 et décrites dans le Tableau 1.3.

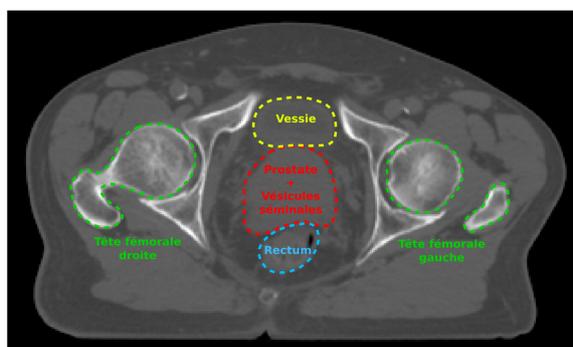


Figure 1.7 : Vue axiale d'une image CT de la prostate et des OAR

Tableau 1.3 : Définitions des principales structures manuellement délinéées sur les images TDM.

Structure	Définition
Volume tumoral anatomoclinique (CTV pour <i>clinical target volume</i>)	Prostate ou Prostate + vésicules séminales
Volume cible prévisionnel (PTV pour <i>planning target volume</i>)	Le PTV intègre des marges définies empiriquement.
Rectum	Le rectum peut être défini par son volume in toto et/ou sa paroi. Le plus souvent, la paroi rectale est définie par une épaisseur de 5mm.
Vessie	La vessie est relativement facile à délinéer sur une image CT. Une paroi vésicale, d'une épaisseur de 7mm le plus souvent, peut être définie.

1.3.2.2 Planification de la dose

Une fois les volumes cibles et les organes à risque délinéés, la balistique de traitement est optimisée par un système de planification de traitement (TPS, *Treatment Planning System*). Le principal objectif de l'optimisation est de délivrer la dose prescrite par le radiothérapeute avec une distribution uniforme dans le volume cible prévisionnel (PTV). De plus, la dose aux OAR doit être inférieure à une valeur maximum tolérable et la plus faible possible. Deux types d'optimisation existent : l'optimisation directe et l'optimisation par planification inverse. L'optimisation directe est utilisée pour les traitements conformationnels (décrits dans la section suivante). Il revient à l'utilisateur d'optimiser la géométrie d'irradiation (nombre et orientations des faisceaux, limites du champ d'irradiation, utilisation de filtres en coin, pondération des faisceaux...) afin de satisfaire les contraintes dosimétriques fixées. L'optimisation par planification inverse fait quant à elle appel à des algorithmes automatiques de recherche de solutions. L'optimisation est alors réalisée en minimisant la fonction objectif $f(d)$ qui permet de traduire l'écart entre la distribution de dose calculée et les contraintes fixées par l'utilisateur. Chaque faisceau incident (cinq à sept) est décomposé en plusieurs segments définis par les positions x des lames du collimateur multi-lames et par un poids w . Une matrice de fluence $\tau(x, w)$ est ensuite calculée pour chaque faisceau, puis est utilisée pour le calcul de la distribution de dose résultante $d(\tau(x, w))$ sur la TDM de planification. A chaque itération de l'algorithme, un optimiseur basé sur le gradient de la fonction objectif $f(d)$ met à jour les paramètres x et w . Dans ce travail, le système de planification de traitement (TPS pour *treatment planning system*) Pinnacle[®] version 9.8 (Figure 1.8) de la société Philips a été utilisé. Les optimisations dosimétriques ont été réalisées avec l'algorithme DMPO (pour *Direct Machine Parameter Optimization*) (Hårdemark, Liander, Reh binder, & Löf, 2003).

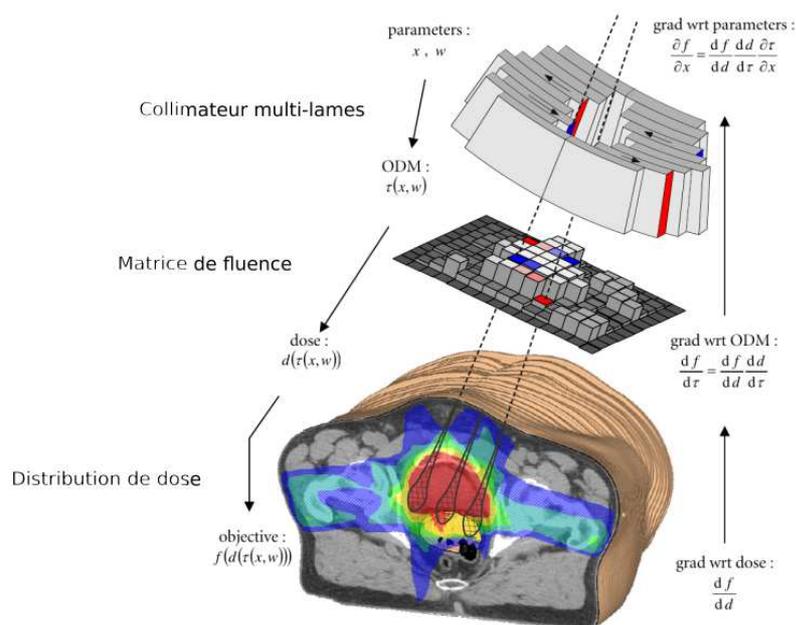


Figure 1.8: Schéma descriptif de l'algorithme d'optimisation Direct machine Parameter Optimization avec RayMachine dans Pinnacle[®] (d'après (Hårdemark et al., 2003))

1.3.2.3 Critères d'évaluation

Une fois optimisé, les distributions de dose planifiées sont évaluées à l'aide de critères considérés comme descriptifs de la qualité du traitement. Ces facteurs sont obtenus à partir de l'histogramme dose-volumes (HDV) (Figure 1.9) de chaque structure. L'HDV indique pour chaque dose spécifiée le pourcentage de volume de cette structure recevant au moins cette dose (Drzymala et al., 1991). Les différents critères les plus fréquemment utilisés sont:

- Les points de l'HDV qui permettent une quantification volumique de la distribution de dose et sont très largement utilisés comme facteurs prédictifs (Beckendorf et al., 2004).
- La dose uniforme équivalente ou Equivalent Uniform Dose (EUD) qui permet de ramener une distribution de dose non-uniforme dans une structure à une dose uniforme qui aurait le même effet biologique ou clinique (Niemierko, 1997).
- Les modèles prédictifs *Tumor Control Probability* (TCP) ou *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP) qui sont des modèles mathématiques fournissant, à partir de l'ensemble d'un HDV, respectivement une probabilité de contrôle tumoral ou une probabilité d'événement de toxicité.

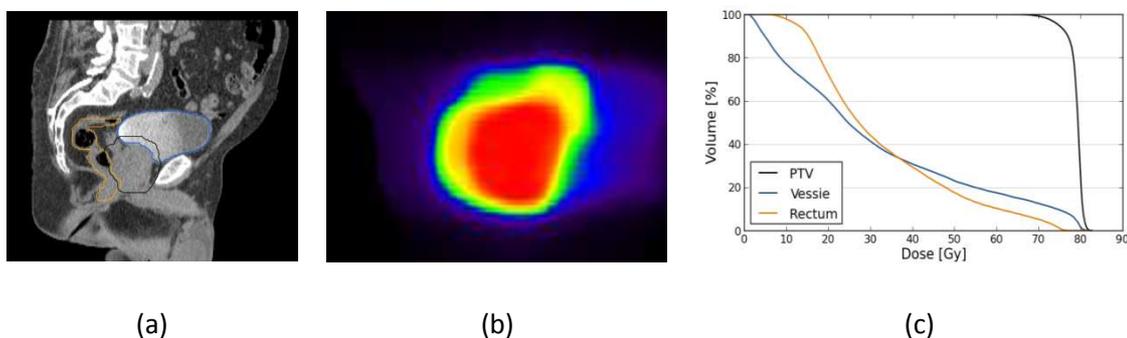


Figure 1.9: Illustrations des HDVs (c) calculés pour le PTV, la vessie et le rectum à partir des délinéations manuelles (a) et de la distribution de dose (b).

Le Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales (GETUG) émet des recommandations sur les points HDV. Un plan de traitement est considéré valide lorsqu'il remplit les contraintes décrites dans le Tableau 1.4 :

Tableau 1.4 : Contraintes de dose pour le volume cible et les OARs pour la planification du traitement du cancer de la prostate (Beckendorf et al., 2004). GETUG

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

Lorsque la planification dosimétrique est validée par le radiothérapeute, le traitement peut être délivré au patient.

1.3.3 DELIVRANCE DE LA DOSE

1.3.3.1 Radiothérapie conformationnelle

La radiothérapie conformationnelle (RC3D), se caractérise par l'utilisation de caches (Figure 1.10) ou de collimateurs multi-lames afin de délimiter le faisceau d'irradiation au volume à traiter tout en préservant les tissus sains. Tous les faisceaux ont la même intensité.



Figure 1.10 : Cache en cerrobend permettant de délimiter le faisceau

1.3.3.2 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

Dans les années 90, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est apparue grâce aux algorithmes d'optimisation par planification inverse. La modulation de l'intensité des faisceaux par création de nombreux segments pour chaque faisceau, grâce au collimateur multi-lames (Figure 1.11), permet d'obtenir des iso-doses concaves, particulièrement adaptées au niveau de la jonction prostate/rectum. Le bras de l'accélérateur linéaire reste fixe pendant l'irradiation. L'IMRT est aujourd'hui la technique de référence pour les irradiations de la prostate. En 2012, elle était utilisée dans 30 % des centres français (INCa), dont le centre Eugène Marquis à Rennes depuis 2003. Pour cette raison, dans cette thèse, l'ensemble des distributions étudiées ont été obtenues par modulation d'intensité.

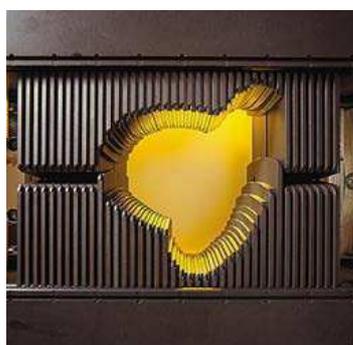


Figure 1.11: Collimateur multi-lames (source : Varian)

La Figure 1.12 illustre les distributions de dose planifiées obtenues avec la RC3D et l'IMRT pour un cancer de la prostate. La concavité des iso-doses au niveau des jonctions prostate/vessie et prostate/rectum obtenue avec la modulation d'intensité y est remarquable.

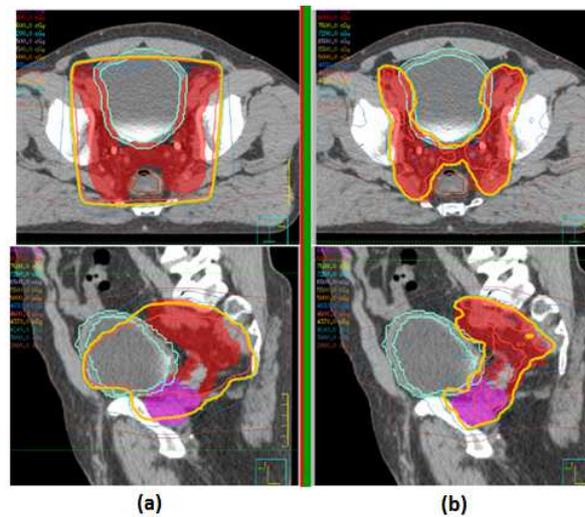


Figure 1.12 : Exemple de balistiques en vue transverse obtenu avec la RC3D (a) et l'IMRT (b). L'IMRT permet à l'iso-dose en orange de mieux épouser la forme du volume cible (rouge) (d'après (de Crevoisier 2013)).

1.3.3.3 Archthérapie

L'archthérapie (Figure 1.13), appelée *Intensity Modulated Arc Therapy (IMAT)*, est une évolution de la RCMI qui, à ses débuts, associait la rotation continue du bras au mouvement continu des lames. La technique IMAT a ensuite évolué, permettant de multiplier le nombre de paramètres optimisés : vitesse de déplacement des lames, vitesse de déplacement de la source, débit de dose et rotation du collimateur. Le terme VMAT a ensuite été introduit (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) pour nommer la RCMI par faisceaux mobiles (archthérapie) utilisant l'ensemble de ces paramètres. Chaque arc est alors discrétisé en une série de points de contrôle. Pour chaque point de contrôle, l'intensité de la fluence du faisceau incident dépend de la pondération en dose du point de contrôle et sa forme dépend de la position des lames du MLC. Cette technique permet notamment de réduire le temps de traitement, limitant donc la survenue de variations anatomiques en cours de fraction.

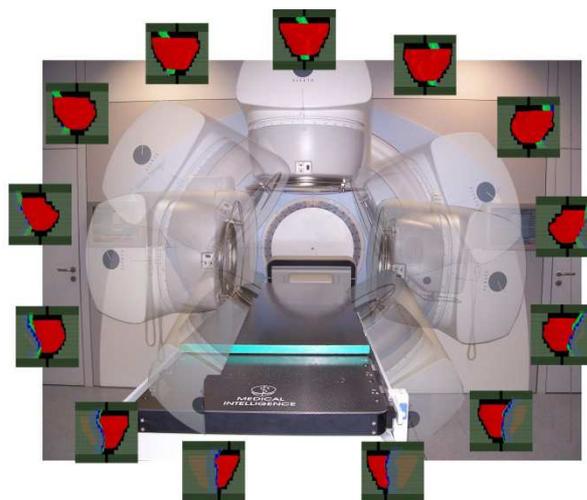


Figure 1.13 : Exemple de schéma d'irradiation pour un traitement par archthérapie (source : Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie)

1.3.4 PROBLEMATIQUE DES INCERTITUDES GEOMETRIQUES

Différentes sources d'incertitudes géométriques entachent la délivrance du traitement de radiothérapie, comme synthétisé par la Figure 1.14 (Svensson, 1984). Ces incertitudes peuvent être groupées en deux catégories : celles liées à l'appareillage et celles liées au patient. Les incertitudes liées à l'appareillage sont quantifiées périodiquement dans le cadre des contrôles qualité selon les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) afin qu'elles ne dépassent pas un seuil critique nécessitant une intervention sur l'accélérateur linéaire. Les incertitudes liées au patient sont quant à elles principalement associées aux mouvements d'organes, à la mise en place du patient et à la respiration. La respiration ayant peu d'impact dans le cas du cancer de la prostate, les incertitudes liées aux mouvements d'organes et à la mise en place du patient sont les plus importantes.

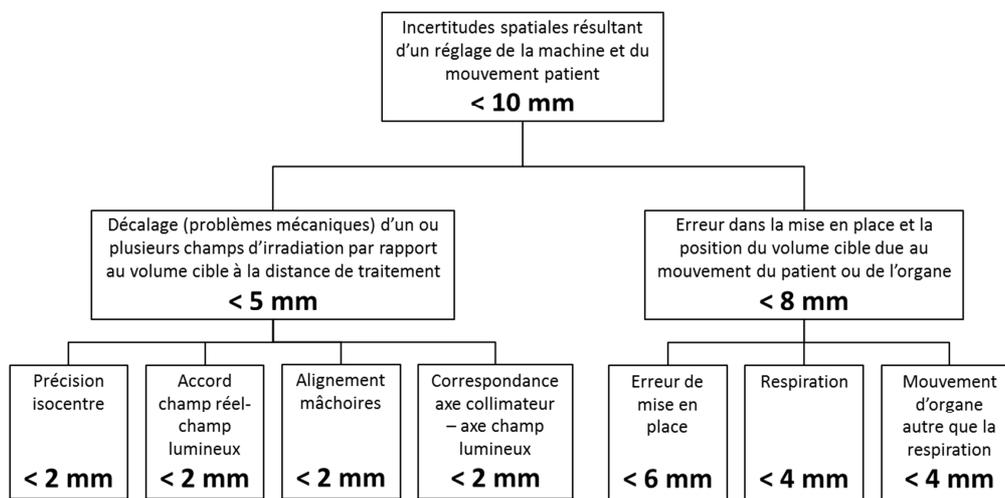


Figure 1.14 : Exemple d'incertitudes spatiales (intervalle de confiance 95 %) d'après (Svensson, 1984)

Des variations anatomiques de la prostate et des OAR peuvent en effet survenir au cours du traitement, entre les séances de traitement (elles sont alors qualifiées d'« inter-fraction ») ou durant une séance de traitement (« intra-fraction »). Ces variations correspondent notamment à des déplacements de la prostate, qui se déforme très peu, et à des déplacements et des déformations des OAR que sont le rectum et la vessie. Dans le premier cas, le risque est de sous-irradier la tumeur et donc de diminuer le contrôle local. Dans le second, les structures à risques peuvent être sur-irradiées, augmentant alors le risque de complications. Plusieurs études ont en effet montré que d'importantes variations anatomiques pouvaient survenir en cours de traitement (Alasti, Petric, Catton, & Warde, 2001; R de Crevoisier et al., 2004; Renaud de Crevoisier et al., 2007; Kuban, Dong, Cheung, Strom, & De Crevoisier, 2005), entraînant un risque de sous-dosage de la tumeur ainsi qu'un risque de sur-irradiation des OAR (Renaud de Crevoisier et al., 2005; Heemsbergen et al., 2007).

Les déplacements de la cible survenant d'une fraction à l'autre ont pour conséquence directe les incertitudes liées à l'étape de mise en place du patient avant chaque séance. Plusieurs outils ont été développés pour la prise en compte de ces incertitudes.

1.3.5 PRISE EN COMPTE DES INCERTITUDES GEOMETRIQUES SUR LA POSITION DE LA PROSTATE

1.3.5.1 Marges

Les différentes sources d'incertitudes évoquées dans la section précédente ont historiquement été compensées par l'utilisation de marges de sécurité. *l'International Commission on Radiation Units (ICRU)* (Wambersie & Landgerg, 1999) recommande ainsi l'utilisation de marges afin de prendre en compte l'ensemble des incertitudes pouvant survenir en cours de traitement. Trois volumes sont alors définis (Figure 1.15) (Jones, 1994) :

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

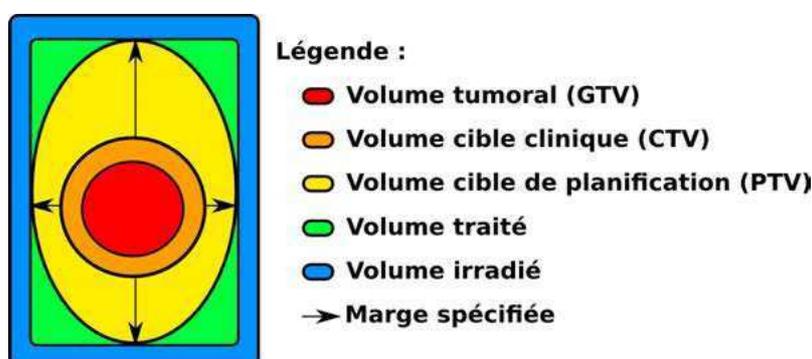


Figure 1.15 : Représentation schématique des différents volumes définis par l'ICRU

Les valeurs de ces marges ont été obtenues grâce à des études réalisées sur d'importantes cohortes de patients. En fonction des techniques et des outils d'imagerie disponibles ces marges peuvent varier. Pour le traitement du cancer de la prostate, le GETUG (Beckendorf et al., 2004) recommande l'utilisation de marges CTV-PTV fixées à 1 cm excepté en regard du rectum où elles sont de 5mm pour limiter la dose reçue par l'OAR. Si elles permettent de compenser les mouvements de la cible, ces marges ne prennent pas en compte les variations anatomiques des OAR.

1.3.5.2 Repositionnement du patient

Cette étape a pour objectif de faire correspondre la position de la tumeur avec l'isocentre de l'accélérateur linéaire défini par l'entrecroisement de l'axe de rotation du bras et de l'axe du faisceau. Différentes techniques dépendant des progrès de l'imagerie en salle de traitement ont été proposées. Historiquement le repositionnement a été réalisé à l'aide de repères cutanés, puis les méthodes utilisant des imageurs portales (2D) ont été proposées. Enfin la tomographie à géométrie conique (*Cone Beam CT, CBCT*) a été développée.

Repositionnement grâce à des repères cutanés

Cette technique ne fait pas appel aux outils d'imagerie, elle correspond au repositionnement historiquement utilisé. Le patient est positionné au début de chaque séance sous l'appareil de traitement en faisant correspondre des points de tatouage (effectués lors de l'acquisition de la TDM de planification) avec des pointeurs lasers indiquant l'isocentre de l'accélérateur linéaire. Il s'agit de la technique de positionnement la moins évoluée, car relativement imprécise à cause des variations anatomiques du patient. En effet, la surface externe du patient n'est pas liée rigidement aux différents organes d'intérêt. Elle peut évoluer au cours du traitement (par exemple en cas d'amincissement du patient) ce qui entraîne un écart entre la position des points de tatouages à la simulation et au cours du traitement.

Repositionnement suivant les structures osseuses

Des systèmes d'imagerie portale se sont développés avec la mise en place des accélérateurs linéaires (Antonuk et al., 1995; Ezz et al., 1992; Meertens, Van Herk, & Weeda, 1985; Peter Munro, 1995; P Munro & Bouius, 1998; Visser, Huizenga, Althof, & Swanenburg, 1990). Ils fournissent deux images obtenues avec des incidences orthogonales réalisées à partir de rayonnements X de haute énergie (MV) délivrés par l'accélérateur. Ces images radiographiques permettent de visualiser les structures osseuses (Figure 1.16). Grâce à la simulation numérique d'une image radiographique (*Digitally Reconstructed Radiograph (DRR)*) à partir de la TDM de planification, les structures osseuses fixes peuvent être mises en correspondance. Le repositionnement du patient est ainsi plus précis que le positionnement réalisé à l'aide des tatouages sur la peau du patient et les erreurs résiduelles de mise en place sont alors dues aux limites physiques de précision et au déplacement de la prostate dans le référentiel osseux. Dans le cas où des marqueurs radio-opaques ont préalablement été implantés dans la prostate, ils apparaissent également sur ces images, permettant de localiser la prostate de manière indirecte et ainsi de prendre en compte les mouvements prostatiques dans le référentiel osseux. L'inconvénient majeur de ce type d'imagerie est la dose reçue tout au long du traitement. Dépendant du type de détecteur, la dose que recevrait un patient sur l'ensemble du traitement si un contrôle (double exposition orthogonale) était réalisé à chaque séance pourrait dépasser 5 Gy. De ce

fait, le contrôle du positionnement par imagerie portale n'est en pratique effectué qu'en début de traitement, puis de façon hebdomadaire.

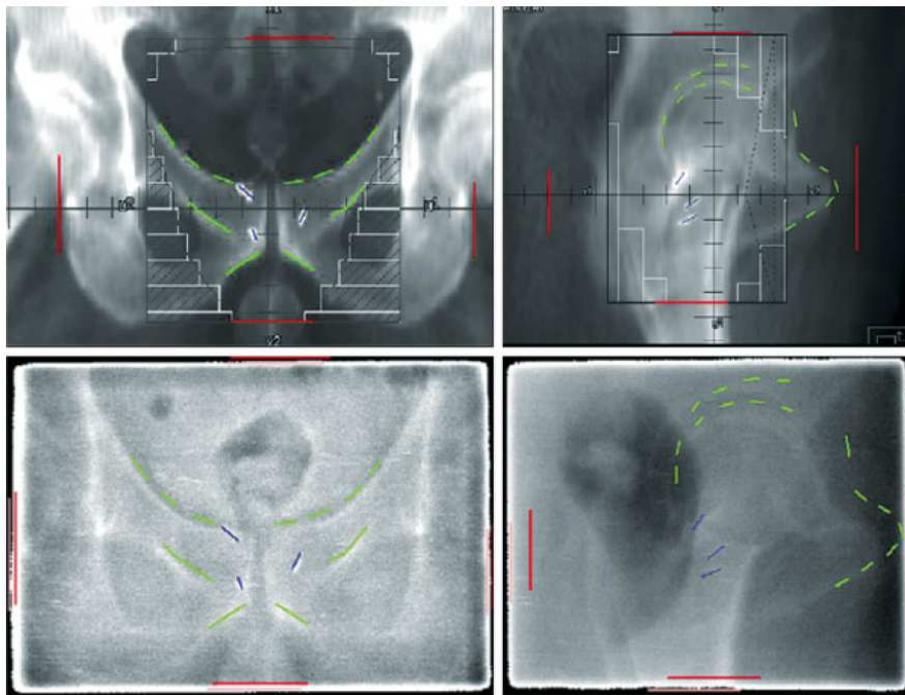


Figure 1.16 : Images de référence suivant deux incidences orthogonales (haut) et images portales acquises avant une séance d'irradiation suivant les mêmes incidences. En rouge : délimitation manuelle des bords du champ d'irradiation ; en vert : délimitation manuelle des structures osseuses utilisées pour aligner les deux types d'images ; en bleu : délimitation de trois grains d'or radio-opaques implantés dans la prostate (d'après (Wilkins & Parker, 2010)).

Repositionnement par imagerie CBCT

Afin de compenser les mouvements de la prostate dans le référentiel osseux et limiter la dose reçue par l'imagerie, la tomographie à géométrie conique (CBCT, pour *cone beam computed tomography*) a été développée (Ford et al., 2002; Jaffray, Siewerdsen, Wong, & Martinez, 2002). Elle utilise une source de rayons X d'énergie kV et un détecteur 2D monté sur le bras de l'accélérateur linéaire en regard de la source. Le système tourne autour du patient, et l'acquisition d'un grand nombre de projections 2D permet la reconstruction d'une image 3D pouvant être comparée à l'image TDM. L'acquisition kV permet la visualisation des tissus mous et ainsi le repositionnement du patient suivant la position de la prostate (Figure 1.17).

Couramment, en radiothérapie le terme de radiothérapie guidée par l'image (IGRT, *Image-Guided Radiation Therapy*) signifie l'utilisation d'une imagerie permettant la localisation de la tumeur, en opposition à l'utilisation d'imageries permettant la visualisation des structures osseuses uniquement. L'IGRT va ainsi permettre de comparer la position réelle de la cible à celle attendue lors de la planification et d'effectuer des corrections si elles s'avèrent nécessaires. Ces corrections sont le plus

souvent réalisées par translations de la table sur laquelle est allongé le patient mais elles ne prennent pas en compte les incertitudes liées aux variations géométriques des OAR.

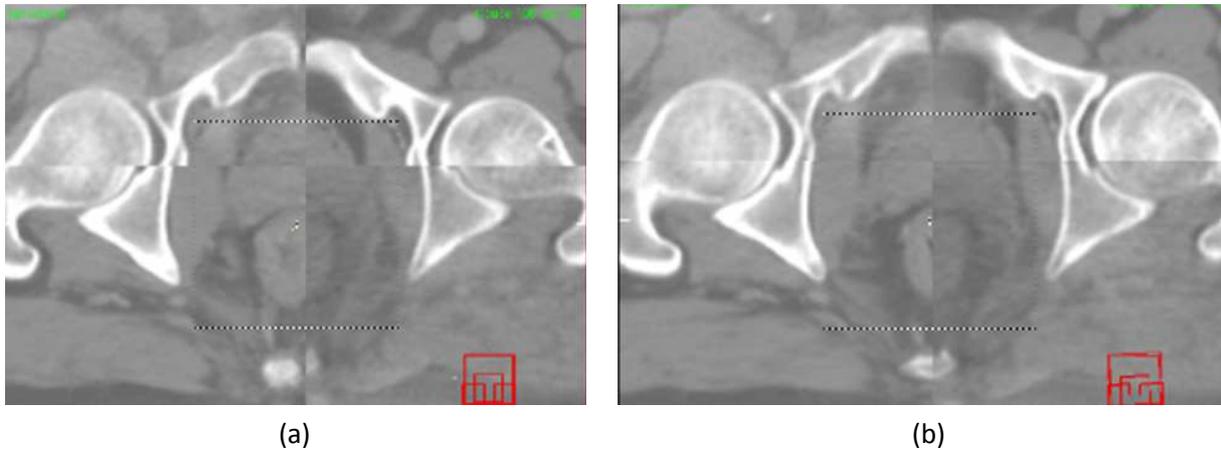


Figure 1.17 : Coupe transverse d'une vue en échiquier du CT de planification et du CBCT lors d'une séance d'irradiation avant (a) et après (b) l'alignement de la prostate (d'après (de Crevoisier 2013)).

CONCLUSION

Le contexte clinique de ces travaux de thèse a été présenté dans ce premier chapitre. Comme il a été montré, l'efficacité du traitement en radiothérapie est directement corrélée à sa précision. La RCMi prostatique permet d'obtenir une distribution de dose très conformationnelle à forts gradients de dose. Cependant, l'intérêt clinique de la RCMi peut être fortement diminué par les variations anatomiques qui surviennent au cours du traitement. Bien que les marges utilisées ainsi que les dispositifs d'imagerie en salle de traitement permettent de réduire l'impact des déplacements de la prostate d'une fraction à l'autre, les éventuelles déformations du rectum et de la vessie ne sont pas compensées. Ces variations anatomiques ont pourtant un impact sur la qualité du traitement car la dose dans les OAR est un élément décisif dans l'optimisation de la balistique de traitement en RCMi.

Afin d'estimer l'impact des variations anatomiques sur la dose, des études ont exploré la possibilité d'évaluer la dose reçue durant le traitement pour la comparer à la dose planifiée. Ces méthodes reposent sur l'utilisation d'algorithmes de recalage appliqués à des images acquises lors du traitement afin d'obtenir une estimation de la dose cumulée.

Le chapitre suivant propose un état de l'art des différentes méthodes considérées et de leur évaluation.

RÉFÉRENCES

- Alasti, H., Petric, M. P., Catton, C. N., & Warde, P. R. (2001). Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 49(3), 869-884.
- Antonuk, L. E., Yorkston, J., Huang, W., Siewerdsen, J. H., Boudry, J. M., El-Mohri, Y., & Marx, M. V. (1995). A real-time, flat-panel, amorphous silicon, digital x-ray imager. *Radiographics*, 15(4), 993-1000.
- Beckendorf, V., Guérif, S., Le Prisé, E., Cosset, J. M., Lefloch, O., Chauvet, B., . . . Bachaud, J. M. (2004). The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 60(4), 1056-1065.
- Blana, A., Rogenhofer, S., Ganzer, R., Lunz, J.-C., Schostak, M., Wieland, W. F., & Walter, B. (2008). Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology*, 72(6), 1329-1333.
- Cheung, R., Tucker, S. L., Lee, A. K., de Crevoisier, R., Dong, L., Kamat, A., . . . Kuban, D. (2005). Dose-response characteristics of low-and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 61(4), 993-1002.
- D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A., . . . Beard, C. J. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280(11), 969-974.
- de Crevoisier, R., Dong, L., Bonnen, M., O'Daniel, J., Lee, A., Cheung, R., . . . Kuban, D. (2004). Quantification of volumetric changes and internal organ motion during radiotherapy for prostate carcinoma using an integrated CT/linear accelerator system. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 60(1), S227-S228.
- de Crevoisier, R., Melancon, A. D., Kuban, D. A., Lee, A. K., Cheung, R. M., Tucker, S. L., . . . Mohan, R. (2007). Changes in the pelvic anatomy after an IMRT treatment fraction of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 68(5), 1529-1536.
- de Crevoisier, R., Tucker, S. L., Dong, L., Mohan, R., Cheung, R., Cox, J. D., & Kuban, D. A. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(4), 965-973.
- Drzymala, R., Mohan, R., Brewster, L., Chu, J., Goitein, M., Harms, W., & Urie, M. (1991). Dose-volume histograms. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 21(1), 71-78.
- Ezz, A., Munro, P., Porter, A., Battista, J., Jaffray, D., Fenster, A., & Osborne, S. (1992). Daily monitoring and correction of radiation field placement using a video-based portal imaging system: a pilot study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 22(1), 159-165.

- Ford, E., Chang, J., Mueller, K., Sidhu, K., Todor, D., Mageras, G., . . . Amols, H. (2002). Cone-beam CT with megavoltage beams and an amorphous silicon electronic portal imaging device: potential for verification of radiotherapy of lung cancer. *Medical physics*, 29(12), 2913-2924.
- Han, K.-R., Cohen, J. K., Miller, R. J., Pantuck, A. J., Freitas, D. G., Cuevas, C. A., . . . Shuman, B. (2003). Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *The Journal of urology*, 170(4), 1126-1130.
- Hårdemark, B., Liander, A., Rehbinder, H., & Löf, J. (2003). Direct machine parameter optimization with RayMachine® in Pinnacle3®. *RaySearch White Paper. Stockholm, Sweden: RaySearch Laboratories AB.*
- Heemsbergen, W. D., Hoogeman, M. S., Witte, M. G., Peeters, S. T., Incrocci, L., & Lebesque, J. V. (2007). Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 67(5), 1418-1424.
- Hill, C., & Ter Haar, G. (1995). High intensity focused ultrasound—potential for cancer treatment. *The British journal of radiology*, 68(816), 1296-1303.
- INCa. Les cancers en France. *ouvrage collectif édité par l'INCa.*
- Jaffray, D. A., Siewerdsen, J. H., Wong, J. W., & Martinez, A. A. (2002). Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(5), 1337-1349.
- Jegu, J., Tretarre, B., Velten, M., Guizard, A.-V., Danzon, A., Buemi, A., . . . Molinie, F. (2010). Le cancer de la prostate en France en 2001: état des pratiques et facteurs associés à la réalisation d'une prostatectomie totale. *Progrès en urologie*, 20(1), 56-64.
- Jones, D. (1994). ICRU report 50—prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Medical physics*, 21(6), 833-834.
- Katz, S., & Rosen, M. (2006). MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. *Radiologic Clinics of North America*, 44(5), 723-734.
- Kuban, D. A., Dong, L., Cheung, R., Strom, E., & De Crevoisier, R. (2005). *Ultrasound-based localization*. Paper presented at the Seminars in radiation oncology.
- Kuban, D. A., Tucker, S. L., Dong, L., Starkschall, G., Huang, E. H., Cheung, M. R., . . . Pollack, A. (2008). Long-term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 70(1), 67-74.
- Lafond, C. (2014). *Analyse et optimisation des performances de la technique VMAT pour son utilisation en radiothérapie*. Université de Rennes 1, Thèse soutenue à Rennes.
- Lemaître, L., Villers, A., Mouton, D., & Puech, P. (2006). Echographie et biopsies de prostate. *Journal de Radiologie*, 87(2), 201-209.
- Meertens, H., Van Herk, M., & Weeda, J. (1985). A liquid ionisation detector for digital radiography of therapeutic megavoltage photon beams. *Physics in medicine and biology*, 30(4), 313.
- Merlet, B., Ouaki, F., Pirès, C., Lecoq, B., Irani, J., & Doré, B. (2010). Curage ilio-obturbateur pour cancer de prostate: minilaparotomie au spéculum vs cœlioscopie. *Progrès en urologie*, 20(4), 279-283.

- Munro, P. (1995). Portal imaging technology: Past, present, and future. Paper presented at the Seminars in radiation oncology.
- Munro, P., & Bouius, D. (1998). X-ray quantum limited portal imaging using amorphous silicon flat-panel arrays. *Medical physics*, 25(5), 689-702.
- Niemierko, A. (1997). Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Medical physics*, 24(1), 103-110.
- Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M., Walsh, P. C., Epstein, J. I., & Pearson, J. D. (2001). Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 58(6), 843-848.
- Peeters, S. T., Heemsbergen, W. D., Koper, P. C., van Putten, W. L., Slot, A., Dielwart, M. F., . . . Lebesque, J. V. (2006). Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of Clinical Oncology*, 24(13), 1990-1996.
- Peyromaure, M., Beuzeboc, P., Salomon, L., Richaud, P., Coloby, P., Malavaud, B., . . . Soulie, M. (2010). Le dépistage du cancer de la prostate en 2009: mise au point du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Progrès en urologie*, 20(1), 17-23.
- Pinkawa, M., Attieh, C., Piroth, M. D., Holy, R., Nussen, S., Klotz, J., . . . Eble, M. J. (2009). Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer—evaluation of the dose distribution with and without 18 F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiotherapy and Oncology*, 93(2), 213-219.
- Poissonnier, L., Murat, F., Belot, A., Bouvier, R., Rabilloud, M., Rouviere, O., . . . Gelet, A. (2008). [Locally recurrent prostatic adenocarcinoma after exclusive radiotherapy: results of high intensity focused ultrasound]. *Progrès en urologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*, 18(4), 223-229.
- Salomon, L., Azria, D., Bastide, C., Beuzeboc, P., Cormier, L., Cornud, F., . . . Hennequin, C. (2011). Prise en charge thérapeutique des cancers de prostate. *Thérapeutique du cancer*, 427.
- Salomon, L., Bastide, C., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont, G., Hennequin, C., . . . Renard-Penna, R. (2013). Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer de la prostate. *Progrès en urologie*, 23, S69-S101.
- Scher, H. I., & Heller, G. (2000). Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology*, 55(3), 323-327.
- Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2011). *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons.
- Svensson, G. K. (1984). Quality assurance in radiation therapy: physics efforts. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 10, 23-29.
- Visser, A., Huizenga, H., Althof, V., & Swanenburg, B. (1990). Performance of a prototype fluoroscopic radiotherapy imaging system. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 18(1), 43-50.
- Wambersie, A., & Landberg, T. (1999). ICRU Report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, USA:(supplement to ICRU Report 50)*.

-
- Wilkins, A., & Parker, C. (2010). Treating prostate cancer with radiotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7(10), 583-589.
- Wolf Jr, J., Cher, M., Dall'Era, M., Presti Jr, J., Hricak, H., & Carroll, P. (1995). The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 153(3 Pt 2), 993-999.
- Zietman, A. L., DeSilvio, M. L., Slater, J. D., Rossi, C. J., Miller, D. W., Adams, J. A., & Shipley, W. U. (2005). Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *Jama*, 294(10), 1233-1239.

2 OUTILS ET METHODES POUR LE SUIVI DOSIMETRIQUE EN COURS DE TRAITEMENT : ETAT DE L'ART

CONTENU

Introduction.....	38
2.1 Variations anatomiques en cours de traitement	38
2.1.1 Variations inter-fraction	38
2.1.2 Variations intra-fraction	40
2.2 Méthodes de cumul de dose	41
2.2.1 Images considérées	42
2.2.2 Estimation de la dose à la séance.....	42
2.2.3 Recalage déformable d'images	43
2.2.4 Déformation de la dose	45
2.3 Evaluation des méthodes de suivi de dose	45
2.3.1 Méthode reposant sur des repères anatomiques.....	46
2.3.2 Fantômes physiques déformables.....	46
2.3.3 Fantômes numériques déformables	47
2.4 Comparaison entre doses planifiées et délivrées	47
Conclusion	49
Références.....	50

INTRODUCTION

L'IGRT utilisée pour repositionner le patient à chaque séance de traitement ne permet pas de compenser les déformations des OAR. Ces déformations exposent cependant le rectum et la vessie à un risque de sur-irradiation par rapport au plan de traitement initialement validé par le médecin (J. A. Hatton et al., 2011; P. A. Kupelian et al., 2006; Peng et al., 2011). Ceci peut résulter en un risque accru de toxicité et donc de complications pour ces deux organes.

L'impact dosimétrique lié à ces incertitudes géométriques reste cependant complexe à quantifier. Grâce à l'imagerie en salle de traitement, des études de faisabilité ont été proposées afin d'estimer la dose reçue en prenant en compte les différentes anatomies du patient au cours du traitement. Ces études préliminaires ont défini le concept de cumul de dose, représentant un axe de recherche actif.

Ce chapitre est consacré aux études développées pour l'estimation de la dose cumulée dans le cadre du cancer de la prostate ainsi qu'aux outils proposés pour leurs évaluations.

Les principales études ayant quantifié le mouvement d'organe en cours de traitement, seront d'abord résumées. La suite du chapitre constitue un état de l'art des méthodes de cumul de dose développées dans le cadre du cancer de la prostate. Les études ayant quantifié, au moyen du cumul de dose, les différences entre doses planifiées et délivrées sont ensuite synthétisées. Enfin, l'accent est porté sur l'évaluation de ces méthodes de cumul de dose.

2.1 VARIATIONS ANATOMIQUES EN COURS DE TRAITEMENT

Dans cette section, nous décrivons les différents types de variations morphologiques pouvant survenir en cours de traitement. Les techniques d'imagerie en salle de traitement ont d'abord permis l'étude des mouvements prostatiques, puis grâce aux avancées technologiques les variations anatomiques des OAR (rectum et vessie) ont également été étudiées. Comme évoqué précédemment, les variations anatomiques peuvent être décomposées en variations inter-fraction, c'est-à-dire se produisant entre des séances de traitement, et en variation intra-fraction, se produisant durant une séance en elle-même.

2.1.1 VARIATIONS INTER-FRACTION

La prostate est généralement considérée, en première approximation, comme se déformant peu. En effet, même si elle est composée de tissus mous, il a été montré que ses déformations sont très faibles par rapport à ses déplacements (Deurloo et al., 2005), au moins en l'absence de contraintes fortes, telles que celles résultant de l'insertion d'une antenne IRM ou d'une sonde ultrasonore endo-rectale. Les variations anatomiques de la prostate se limitent donc généralement à un déplacement lié aux variations des OAR avoisinant. Plusieurs études ont ainsi quantifié les déplacements inter-

fraction de la prostate montrant qu'ils pouvaient atteindre, par rapport à un repère osseux, 20 mm dans un axe antéro-postérieur (Ten Haken et al., 1991), 15 mm dans un axe cranio-caudal (Forman et al., 1993) et 9 mm dans un axe médian-latéral (Vigneault, Pouliot, Laverdière, Roy, & Dorion, 1997). Un résumé d'autres études ayant quantifié ces mouvements (avec au moins 20 patients) est présenté dans le Tableau 2.1. Elles confirment que la prostate se déplace majoritairement dans un axe antéro-postérieur et cranio-caudal, les mouvements latéraux étant relativement plus faible. Une revue d'article quantifiant séparément les erreurs systématiques et aléatoires a été proposée par (McPartlin et al., 2016).

Tableau 2.1 : Etudes ayant quantifiées les mouvements prostatiques inter-fraction (d'après (Byrne, 2005))

Etude	Nombre de patients	Modalité de suivi	Ecart-type des mouvements observés (mm)		
			antéro-post.	médian-lat.	cranio-caudal
(Crook, Raymond, Salhani, Yang, & Esche, 1995)	55	TDM	4.1		4.5
(Rudat et al., 1996)	27	TDM	2.8	1.4	
(Zelevsky et al., 1999)	50	TDM	2.9	0.8	3.3
(Huang et al., 2002)	20	Ultrason	0.4	1.3	1.0
(Little, Dong, Levy, Chandra, & Kuban, 2003)	35	Ultrason	3.0	2.8	2.0
(Trichter & Ennis, 2003)	26	Ultrason	5.6	4.6	7.3

Dans un second temps, les mouvements prostatiques ont été corrélés aux variations des OAR et plusieurs études ont mis en évidence un lien entre les variations anatomiques du rectum et les mouvements prostatiques (de Crevoisier et al., 2005; Heemsbergen et al., 2007; Miralbell et al., 2003; Reddy et al., 2009; van Herk et al., 1995; Zelevsky et al., 1999). Ainsi il a été démontré que le rectum était sujet à d'importantes variations de volume, de position et de forme entre les différentes fractions. *Lebesque et al.* (Lebesque et al., 1995) ont montré sur une base de 11 patients que l'écart-type des variations du volume rectal par rapport au volume de planification était en moyenne de 26 % (atteignant 53 %). Enfin, bien que le volume vésical soit moins corrélé au déplacement de la prostate (Reddy et al., 2009; van Herk et al., 1995), il n'en demeure pas moins variable au cours de traitement. En effet, différentes études ont mis en évidence d'importantes variations du volume

vésical en cours de traitement (Muren, Smaaland, & Dahl, 2003; O'Doherty et al., 2006; Roeske et al., 1995; Turner et al., 1997). *Lebesque et al.* (Lebesque et al., 1995) ont également montré que l'écart type des variations du volume vésical par rapport au volume de planification était en moyenne de 33 % (atteignant 81 %).

2.1.2 VARIATIONS INTRA-FRACTION

La durée moyenne d'une séance d'irradiation est d'environ 20 minutes durant lesquelles des variations anatomiques sont aussi susceptibles de se produire. Différents moyens d'imagerie et différentes approches ont été envisagés dans la littérature pour les quantifier. D'abord l'acquisition de 2 images, l'une avant et l'autre après la séance, à l'aide d'un imageur portal (Vigneault et al., 1997), de CBCT (Adamson & Wu, 2009) ou encore par ultrason (Huang et al., 2002). D'autres méthodes plus précises consistent en un suivi en temps réel réalisé à l'aide d'une IRM dynamique (permettant d'acquérir une série d'images 3D avec une résolution temporelle élevée) (Ghilezan et al., 2005; Mah et al., 2002), d'échographie ou encore de localisateurs électromagnétiques implantés dans la prostate (Kitamura et al., 2002; P. Kupelian et al., 2007; Langen et al., 2008; Litzenberg et al., 2006; Shah, Kupelian, Willoughby, Langen, & Meeks, 2011; Tong et al., 2015). Le Tableau 2.2 présente une synthèse des principales études ayant quantifié les mouvements intra-fraction de la prostate.

Tableau 2.2 : Etudes ayant quantifiées les mouvements prostatiques intra-fraction

Etude	Nombre de patients	Modalité de suivi	Mouvements observés (mm)
(Shah et al., 2011)	20	Calypso (localisateurs électromagnétique)	>3 mm sur 12.6 % du temps de suivi >5 mm sur 2.9 % du temps de suivi
(Mah et al., 2002)	42	IRM	Moyenne ± écart-type : antéro-post. : 0.2 ± 2.9 mm médi-an-lat. : 0.0 ± 1.5 mm sup-inf. : 0.0 ± 3.4 mm
(Langen et al., 2008)	17	Calypso (localisateurs électromagnétiques)	>3 mm sur 13.6 % du temps de suivi >5 mm sur 3.3 % du temps de suivi
(Tong et al., 2015)	236	Calypso (localisateur électromagnétique)	>2 mm sur 27.8 % du temps de suivi >3 mm sur 10.7 % du temps de suivi >5 mm sur 1.6 % du temps de suivi

Avec des déplacements de la prostate inférieurs à 3 mm pour environ 90% du temps de suivi, liés à de faibles variations du volume rectal et une augmentation de volume vésical médian de l'ordre de 14 % (Adamson & Wu, 2009), ces variations sont nettement inférieures à celles observées entre les fractions. A notre connaissance, aucune étude n'a quantifié directement les variations intra-fraction du rectum. Ces variations morphologiques peuvent cependant être limitées par la réduction des durées de traitement, limitant leur probabilité d'apparition (Budiharto et al., 2011).

2.2 METHODES DE CUMUL DE DOSE

Du besoin de connaître la dose réellement délivrée dans les structures déformées en cours de traitement est né le concept de cumul de la dose (Yan, Jaffray, & Wong, 1999). Le cumul de dose aspire à devenir un outil d'assurance qualité permettant d'estimer la dose reçue et donc mettre en évidence d'éventuelles différences avec la dose planifiée pour mieux prédire le risque de toxicité (Jaffray, Lindsay, Brock, Deasy, & Tomé, 2010). L'estimation de la dose délivrée dans des structures déformables est cependant une question complexe. Les processus de cumul de dose reposent sur l'acquisition d'images en cours de traitement de façon à représenter l'anatomie du patient avant chaque irradiation. Nous pouvons présenter l'ensemble des méthodes envisagées en les divisant en 3 étapes (Figure 2.1).

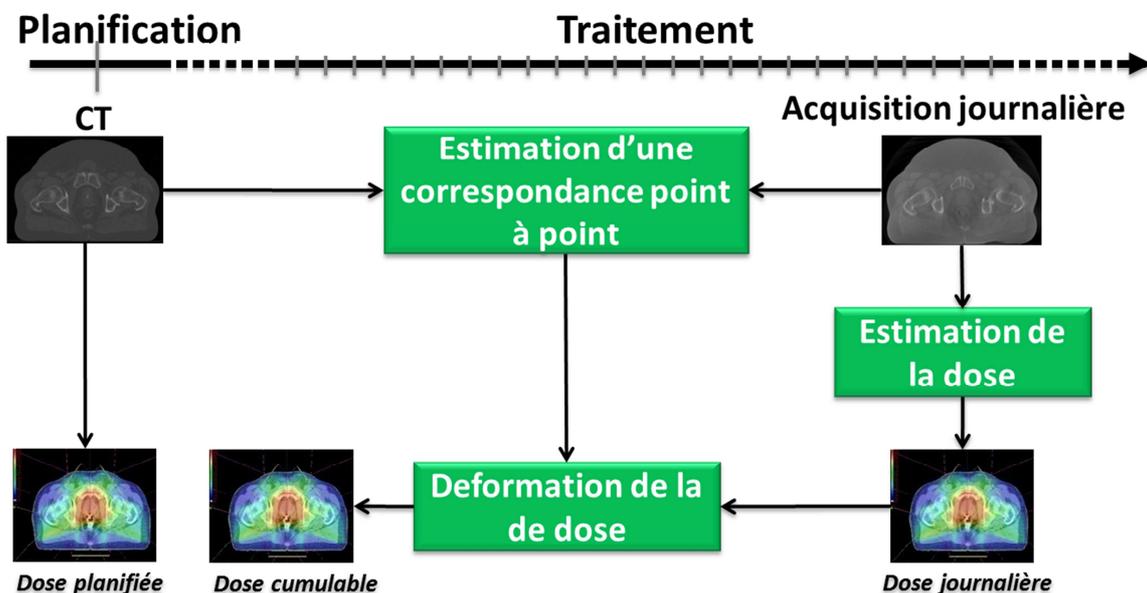


Figure 2.1 : Etapes du cumul de la dose

La première étape consiste à estimer la dose reçue dans l'anatomie « journalière » correspondant à l'anatomie du patient sur une image acquise en cours de traitement. La seconde étape consiste à estimer une correspondance entre chaque point de l'anatomie journalière et chaque point de l'anatomie de planification. Cette étape est réalisée par le recalage déformable de l'image journalière sur l'image de planification. La dernière étape consiste à déformer la dose journalière afin de la

placer dans le référentiel de l'anatomie de planification. Ainsi les doses cumulables obtenues pour chaque séance, et correspondant au même référentiel anatomique, peuvent être sommées afin de fournir une estimation de la dose délivrée appelée dose cumulée.

Différentes modalités d'imagerie ont été utilisées pour le suivi anatomique, et pour chacune des trois étapes décrites, différentes solutions ont été envisagées.

2.2.1 IMAGES CONSIDEREES

L'estimation de la dose cumulée peut être envisagée en utilisant les images TDM ou CBCT acquises en cours du traitement pour l'IGRT.

Les images TDM présentent un contraste correct pour les tissus mous facilitant le recalage (cf. 2.2.3) et permettent le calcul de la dose à partir de la balistique de traitement (cf. 2.2.2). Cependant, leur utilisation dans un contexte d'IGRT reste relativement rare, et se limite généralement à une acquisition hebdomadaire à cause de la dose induite. Ainsi, la plupart des études réalisées pour comparer la dose cumulée à la dose planifiée (cf. 2.4) en se basant sur des acquisitions TDM se sont limitées à un suivi hebdomadaire avec des images TDM acquises hors de la salle de traitement. Si ce suivi hebdomadaire est valide pour les localisations ayant des variations anatomiques régulières (ORL), le caractère aléatoire des variations anatomiques dans le cas de la prostate nécessite d'évaluer l'impact de la fréquence d'acquisition des images (autrement dit son échantillonnage) sur l'estimation de la dose cumulée durant le traitement.

Le suivi par image CBCT quant à lui permet par la faible dose induite un suivi quotidien et présente l'avantage d'être largement répandu. Cependant, le faible contraste et l'absence d'échelle de densité électronique rendent le recalage (cf. 2.2.3) et l'estimation de la dose (cf. 2.2.2) complexes. Ainsi, très peu de travaux ont considéré ces images CBCT (Wen et al., 2012).

2.2.2 ESTIMATION DE LA DOSE A LA SEANCE

La première étape du processus de cumul consiste à estimer la distribution de dose journalière sur l'image de repositionnement. Si le plan de traitement est toujours le même d'une séance à l'autre, les variations anatomiques et l'éventuel repositionnement du patient sont potentiellement responsables de variations dans la distribution de dose. En toute rigueur, la dose devrait donc être recalculée sur chaque image de suivi à partir des paramètres balistiques et du repositionnement du patient. Ce calcul de la dose délivrée au patient nécessite de connaître les densités électroniques des tissus.

Si le processus repose sur des images TDM, ces valeurs sont connues et le calcul peut être réalisé directement. Cependant, comme évoqué ci-dessus, les méthodes de cumul s'orientent vers

l'exploitation des images CBCT. Il faut alors réaliser une conversion des unités Hounsfield (UH) des images CBCT en densités électroniques. La courbe de correspondance entre UH et densité électroniques est définie au préalable à l'aide de fantômes spécifiques possédant des inserts de densité connue (J. Hatton, McCurdy, & Greer, 2009). Il est donc essentiel pour la précision du calcul de la dose journalière d'avoir une stabilité des UH des images, ce qui n'est généralement pas le cas pour les images CBCT (Rong, Smilowitz, Tewatia, Tomé, & Paliwal, 2010). Ainsi, bien que plusieurs stratégies aient été développées pour le calcul de dose sur image CBCT (Fotina et al., 2012), celui-ci reste en pratique encore limité.

Cependant, dans le cas d'une irradiation prostatique, la distribution de dose varie peu du fait de l'homogénéité des tissus et de leur faible variation de profondeur par rapport au contour externe du patient. Pour cette raison, une hypothèse « d'invariance de la dose à la déformation » a précédemment été proposée (Baum, Alber, Birkner, & Nüsslin, 2004; Craig, Battista, & Van Dyk, 2003), permettant d'approximer la distribution de dose journalière par la distribution de dose planifiée translatée. *Sharma et al.* (Sharma, Weiss, & Siebers, 2012) ont ainsi démontré que les erreurs dosimétriques dues à cette approximation sont en moyenne inférieures à 2 %. Les erreurs sont essentiellement liées à l'apparition ou la disparition de gaz dans le rectum. Par ailleurs, il est important de noter que cette hypothèse ne pourrait être admise pour des images d'autres localisations telles que le poumon ou l'ORL où sont présentes d'importantes inhomogénéités de densités et/ou des variations des contours externes des patients.

2.2.3 RECALAGE DEFORMABLE D'IMAGES

La seconde étape consiste à établir une correspondance entre l'image de suivi acquise au cours du traitement et la TDM de planification. Pour cette étape primordiale, le recalage d'images déformables est utilisé. Le recalage d'images a pour objectif de déterminer la transformation géométrique qui fait correspondre des points homologues entre deux images A et B. Dès lors que les transformations permettant de passer de l'espace anatomique défini par B à celui représenté par A ont été estimées, il est possible de les utiliser pour déformer des objets représentés dans l'espace de B. Ces objets peuvent être des délimitations de structures anatomiques, des distributions de dose ou encore des images d'une modalité différente.

L'utilisation du recalage non-rigide pour l'estimation de la dose cumulée a tout d'abord été envisagée par *Yan et al.* (Yan et al., 1999) qui ont proposé une méthode de cumul de dose dans des sous-volumes d'organes à partir d'images TDM. Le recalage proposé repose sur la modélisation du rectum par un maillage en éléments finis associés à un comportement élastique. Des points de correspondances sont spécifiés interactivement entre les surfaces du rectum à la planification et sur des TDM acquises pendant le traitement. Ces correspondances sont utilisées pour appliquer des forces au maillage élastique et simuler numériquement le déplacement de chaque sous-volume. Pour chaque sous-volume, les doses reçues aux différents instants sont additionnées.

Schaly *et al.* (Schaly, Kempe, Bauman, Battista, & Van Dyk, 2004) ont également considéré des TDM per-traitement et les ont recalées grâce à une méthode reposant sur des splines « plaques minces ». Le résultat du recalage est alors un champ dense de déformation, défini en chaque voxel, qui est appliqué à l'ensemble de la distribution de dose du jour pour la propager dans le référentiel de la TDM de planification.

Depuis, plusieurs équipes ont appliqué cette approche sur images TDM et publié des résultats de comparaison entre dose planifiée et dose cumulée pour de petites séries de patients (Battista *et al.*, 2013; Godley, Ahunbay, Peng, & Li, 2012; Rijkhorst, Van Herk, Lebesque, & Sonke, 2007) (cf. section 2.4).

Par ailleurs, peu de solutions utilisant des CBCT ont été proposées pour le recalage déformable. Ce recalage pose en effet plusieurs difficultés liées : (i) aux déformations importantes de la vessie et du rectum ; (ii) au contraste faible, entre les différents tissus mous ; (iii) aux artefacts spécifiques à l'imagerie par CBCT causés par le bruit et le rayonnement diffusé ; (iv) à la modification du contenu des organes avec par exemple l'apparition et la disparition de gaz intestinaux. La Figure 2.2 montre un exemple de coupes de la TDM de planification et les coupes correspondantes observées sur une image CBCT per-traitement.

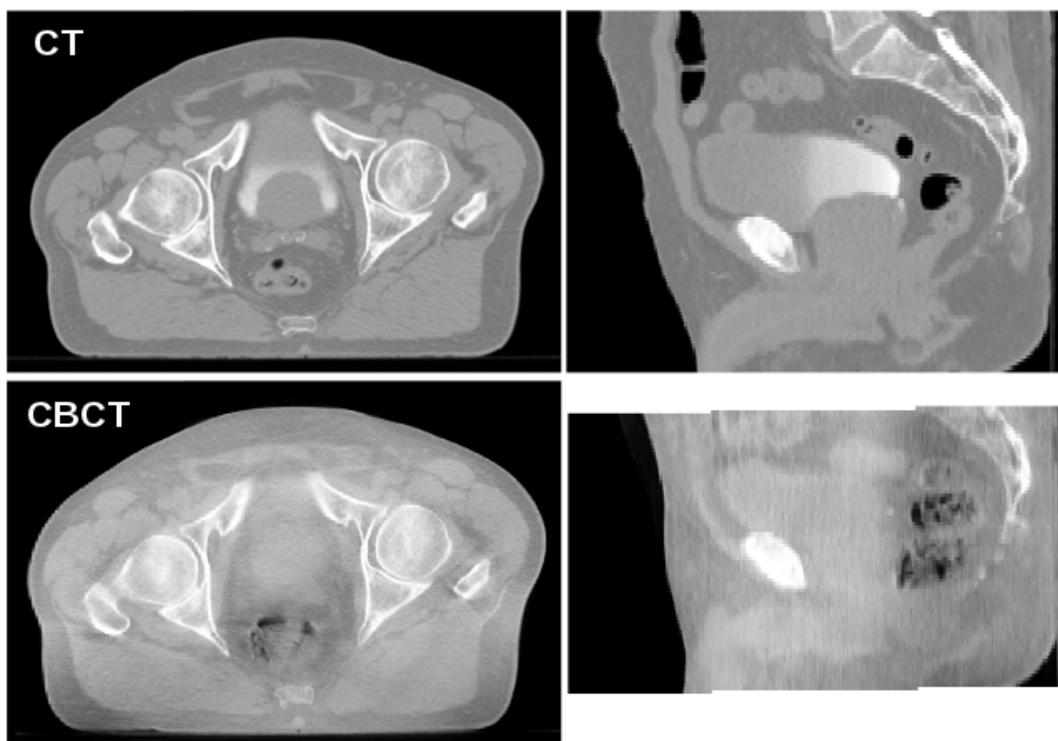


Figure 2.2 : En haut : Coupes axiales et sagittales d'un exemple de TDM de planification. En bas : Les mêmes coupes d'une image per-traitement CBCT recalée rigidement (d'après (Cazoulat 2014))

Pour surmonter ces difficultés, des approches reposant sur l'ajout d'information (en plus des intensités des images) ont été proposées. *Greene et al.* (Greene et al., 2009) ont ainsi développé une méthode basée sur une transformation B-spline pour laquelle des contraintes sur les points de contrôle au niveau des organes et les os étaient ajoutés. Cette méthode nécessite donc une délimitation préalable sur toutes les images à recaler. *Lu et al.* (Lu et al., 2011) ont amélioré cette approche en intégrant une segmentation automatique des structures.

Toujours dans un objectif de recalage d'images CBCT, des travaux menés au LTSI (Cazoulat et al., 2014) ont proposé d'adapter la méthode des démons dans le cadre d'une stratégie de recalage déformable guidée par différents niveaux de contraintes. L'exploitation des délimitations des organes (prostate, rectum, vessie) a été envisagée au moyen de la génération puis du recalage de cartes de distance. Le guidage du recalage a aussi été abordé par la sélection de couples de points homologues, ou au moyen de la reformulation des forces liées aux démons suivant l'information mutuelle en l'absence de contrainte géométrique. La méthode reposant sur les délimitations d'organes a été utilisée dans les travaux présentés ici (chapitres 3 et 5) et est décrite plus en détail dans le chapitre suivant.

2.2.4 DEFORMATION DE LA DOSE

La déformation de la dose journalière suivant la transformation géométrique résultant du recalage, permet de ramener cette dose journalière à l'anatomie de la planification. La méthode la plus généralement utilisée pour la déformation de la dose est l'interpolation linéaire. Cependant, la déformation d'une distribution de dose peut générer des erreurs car les variations de volume des voxels ne sont pas prises en compte. *Zhong et al.* (Hualiang Zhong & Siebers, 2009) ont proposé des méthodes suggérant de déformer des cartes de masse ou de dépôts d'énergie à la place de la dose. Ces méthodes nécessitent de simuler les dépôts d'énergie dans chaque voxel avec des algorithmes de Monte Carlo et la faisabilité sur CBCT n'a pas encore été démontrée. A l'aide d'un fantôme numérique, *Zhong et al.* (Hualiang Zhong & Siebers, 2009) ont cependant montré que les erreurs commises par une simple déformation de la distribution de dose avec une interpolation linéaire étaient faibles dans les régions relativement uniformes en densité. En cas d'irradiation prostatique, compte tenu des faibles variations de densités des tissus dans la région pelvienne, l'utilisation de l'interpolation linéaire semble donc raisonnable.

2.3 EVALUATION DES METHODES DE SUIVI DE DOSE

Les stratégies de cumul de dose restent sujettes à certaines réserves (Schultheiss & Tomé, 2012) quant à leur intégration dans un schéma clinique, notamment de par leur manque d'évaluation. Cette question de l'évaluation reste un élément central compte tenu du manque d'outils adaptés à l'estimation des incertitudes et la complexité de ces méthodes. La plupart des travaux proposés,

reposant sur l'observation de repères anatomiques sur des patients ou sur l'utilisation de fantômes physiques ou numériques, se sont concentrés sur l'évaluation, suivant des critères géométriques, de l'étape de recalage déformable. Ces différentes méthodes sont décrites ci-dessous.

2.3.1 METHODE REPOSANT SUR DES REPERES ANATOMIQUES

Deux approches reposant sur l'observation anatomique ont été développées afin de fournir une estimation géométrique de l'incertitude liée au recalage d'images. La première approche repose sur l'utilisation d'indices globaux permettant de comparer la délimitation manuelle des organes considérés à leurs délimitations réalisées sur l'image de référence propagée suivant la déformation estimée par le recalage déformable (Lawson, Schreiber, Jani, & Fox, 2006; Wang et al., 2005). Différents indices de recouvrement peuvent alors être utilisés pour comparer les deux délimitations. Les plus fréquents sont l'indice de Dice (Dice, 1945) et la distance de Hausdorff (Hausdorff, 1918). Le cumul de dose repose cependant sur l'estimation des correspondances locales des voxels décrivant les organes au cours des différentes fractions. Une bonne valeur de recouvrement de délimitation peut ainsi cacher de mauvaises correspondances point à point (Rohlfing, 2012) et donc une dose cumulée erronée.

La seconde approche proposée consiste à établir manuellement des correspondances locales, par la sélection de points anatomiques se correspondant dans l'image de référence et l'image déformée (Brock, Sharpe, Dawson, Kim, & Jaffray, 2005; Vandemeulebroucke, Rit, Kybic, Clarysse, & Sarrut, 2011). Bien que la sélection de points soit réalisée par un expert, cette méthode manque de précision à cause du manque de repères facilement identifiables dans la région pelvienne et de la nature des organes considérés (tissu mou). Enfin, les deux approches proposées n'évaluent que l'étape du recalage déformable d'image, puisqu'aucune référence dosimétrique n'est utilisée.

2.3.2 FANTOMES PHYSIQUES DEFORMABLES

Différentes études visant à évaluer le recalage déformable d'image à l'aide de fantômes physiques ont été développées pour la localisation pulmonaire puis pelvienne. Dans ces études quelques points du fantôme étaient sélectionnés dans le but d'évaluer géométriquement le recalage. Une éponge (Serban, Heath, Stroian, Collins, & Seuntjens, 2008) ou un ballon de latex (Chang, Lee, & Suh, 2009) plus ou moins comprimés ont ainsi simulé le comportement physique du poumon. Pour le pelvis, différents matériaux élastiques ont été utilisés (Wang et al., 2005) montrant des incertitudes géométriques de recalage inférieures à 1.5 mm pour les 23 implants. *Kashani et al.* (Kashani et al., 2008) ont également développé un fantôme déformable dans lequel 48 inserts en plastique permettent de fournir une référence géométrique, montrant des erreurs moyennes de recalage comprises entre 1.5 mm et 3.9 mm. D'autres études utilisant le même type de fantôme (Zhong et al., 2016; H Zhong et al., 2012), ont permis de compléter l'évaluation en fournissant une référence

dosimétrique grâce à des dosimètres (TLD) insérés dans le fantôme, mettant en évidence des écarts entre la dose cumulée calculée et mesurée en quelques points variant de 5.8 % à 13.2 % en fonction des algorithmes utilisés. De même, (Janssens et al., 2009) ont quantifié à l'aide de fantômes physiques déformables (cubique et cylindrique) les erreurs dosimétriques en quelques points dont la valeur médiane était de 1.8 %.

Néanmoins, la mesure à l'aide de détecteurs solides, en quelques points de structures déformables reste peu représentative de la distribution de dose, particulièrement dans les régions à fort gradient. L'utilisation de dosimètres tridimensionnels, déformables, composés de gel (Niu et al., 2012; Yeo et al., 2012) paraît plus appropriée. En effet ces dosimètres polymérisables peuvent être directement placés dans la structure se déformer et ainsi fournir une mesure globale de la dose cumulée dans la structure.

2.3.3 FANTOMES NUMERIQUES DEFORMABLES

Afin de lever les difficultés liées à la mesure sur fantôme physique, des fantômes numériques ont été développés. *Zhong et al.* (Zhong, Kim, & Chetty, 2010) ont généré une image synthétique simplifiée du pelvis puis l'ont déformée suivant une modélisation par éléments finis. Ce modèle a été utilisé pour évaluer des méthodes de recalage élastiques faisant ressortir des erreurs moyennes de recalage comprises entre 1.6 mm et 1.9 mm en fonction des méthodes. *Li et al.* (Li et al., 2012), ont appliqué le même principe de déformation à des images scanners réelles, présentant une erreur moyenne de recalage de 0.9 mm. *Stanley et al.* (Stanley, Zhong, Glide-Hurst, Chetty, & Movsas, 2012) ont ajouté du bruit pour simuler des acquisitions CBCT mettant en évidence des erreurs moyennes de recalage inférieurs à 2.6 mm. Ces fantômes permettent également d'évaluer le recalage déformable d'image grâce à une référence géométrique, mais n'évaluent pas l'ensemble du processus de cumul de dose car ils ne fournissent pas de référence dosimétrique.

2.4 COMPARAISON ENTRE DOSES PLANIFIEES ET DELIVREES

Suite à la proposition de cette approche de cumul de dose (cf. section 2.2), des études ont proposé de comparer la dose reçue par le patient, c'est-à-dire cumulée au cours de l'ensemble du traitement, à la dose initialement planifiée (Andersen et al., 2012; Godley et al., 2012; Schaly et al., 2004; Schulze, Liang, Yan, & Zhang, 2009; Varadhan, Hui, Way, & Nisi, 2009; Wen et al., 2012). Un résumé de ces différentes études est présenté dans le Tableau 2.3. Ces études reposent sur un nombre très limité de patients (de 1 à 10) et montrent d'importants écarts entre la dose planifiée et la dose cumulée, atteignant 40 % pour la vessie et 12 % pour le rectum (Schaly et al., 2004). Les écarts observés sont en moyenne 15 % plus élevés pour la vessie que pour le rectum. Ces résultats, quoique préliminaires, montrent que l'impact dosimétrique des incertitudes géométriques du rectum et de la vessie ne peut être ignoré et justifient leur approfondissement.

Tableau 2.3 : Résumé des études comparant la dose planifiée à la dose cumulée

Etude	Nombre de patients	Modalité de suivi	Méthode de recalage	Principaux résultats
(Yan et al., 1999)	1	TDM	modèle éléments finis	Etude de faisabilité uniquement
(Schaly et al., 2004)	1	TDM bihebdomadaire	splines « plaques minces »	Ecart (%) max par rapport à la dose plan : 23 % rectum 32 % vessie 18 % vésicules séminales
(Schulze et al., 2009)	9	TDM hebdomadaire	modèle éléments finis	Ecart type de la différence entre la dose cumulée et la dose planifiée 5 % rectum 15 % vessie
(Varadhan et al., 2009)	10	MV-CT hebdomadaire	semi-automatique maximisation information mutuelle	Excès relatif (maximum) du volume recevant la dose prescrite. 12 % rectum 40 % vessie
(Andersen et al., 2012)	9	TDM hebdomadaire	semi-automatique surfacique guidage par marqueurs placés manuellement	Différence entre indices dosimétriques pour la vessie (cumulée - plan) $D_{2\%}$: 0.5 – 2.3 Gy D_{mean} : -9.4 – 13.5 Gy
(Godley et al., 2012)	5	TDM quotidien	démon guidée par délinéations	Intervalle des différences (%) entre la D_{moyenne} cumulée et planifiée : Rectum : -11.1 – 11.1 % Vessie : -7.2 – 16.7 %

CONCLUSION

Bien que plusieurs travaux aient étudié la possibilité de cumuler la dose en cours de traitement et aient montré d'importants écarts entre la dose planifiée et la dose reçue, le développement de ces méthodes reste très marginal et se heurte à certaines limites.

Tout d'abord, les images considérées pour décrire l'anatomie du patient durant le traitement sont généralement des images TDM acquises hebdomadairement. Si cette approche a permis de montrer qu'il existe des différences importantes entre doses délivrée et planifiée, elle ne peut en elle-même être intégrée à un réel suivi dosimétrique en cours de traitement. En effet, l'acquisition d'images TDM représentatives de l'anatomie du patient lors des fractions de traitement est limitée aux scanners sur rail et, étant donnée la nature aléatoire des déformations du pelvis, l'utilisation d'un échantillonnage hebdomadaire doit être évaluée.

De plus, ces stratégies sont sujettes à des réserves notamment de par leur manque d'évaluation. En effet, si certaines études ont partiellement répondu à la question de l'incertitude liée au recalage, aucune n'a fourni une évaluation dosimétrique de l'ensemble du processus permettant d'en évaluer le gain au vu des écarts dosimétrique observés sur patient. La précision dosimétrique du cumul de dose reste une donnée indispensable à son intégration dans un schéma clinique.

Le chapitre suivant vise donc à quantifier cette incertitude dosimétrique et la comparer aux différences entre la dose planifiée et cumulée observés sur une population de patients.

REFERENCES

- Adamson, J., & Wu, Q. (2009). Inferences about prostate intrafraction motion from pre-and posttreatment volumetric imaging. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 75(1), 260-267.
- Andersen, E., Muren, L., Sørensen, T. S., Noe, K. Ø., Thor, M., Petersen, J., . . . Tanderup, K. (2012). Bladder dose accumulation based on a biomechanical deformable image registration algorithm in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. *Physics in medicine and biology*, 57(21), 7089.
- Battista, J. J., Johnson, C., Turnbull, D., Kempe, J., Bzdusek, K., Van Dyk, J., & Bauman, G. (2013). Dosimetric and Radiobiological Consequences of Computed Tomography–Guided Adaptive Strategies for Intensity Modulated Radiation Therapy of the Prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 87(5), 874-880.
- Baum, C., Alber, M., Birkner, M., & Nüsslin, F. (2004). Treatment simulation approaches for the estimation of the distributions of treatment quality parameters generated by geometrical uncertainties. *Physics in medicine and biology*, 49(24), 5475.
- Brock, K., Sharpe, M., Dawson, L., Kim, S., & Jaffray, D. (2005). Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration. *Medical physics*, 32(6), 1647-1659.
- Budiharto, T., Slagmolen, P., Haustermans, K., Maes, F., Junius, S., Verstraete, J., . . . Van den Heuvel, F. (2011). Intrafractional prostate motion during online image guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 98(2), 181-186.
- Byrne, T. E. (2005). A review of prostate motion with considerations for the treatment of prostate cancer. *Medical Dosimetry*, 30(3), 155-161.
- Cazoulat, G., Simon, A., Dumenil, A., Gnep, K., De Crevoisier, R., Acosta, O., & Haigron, P. (2014). Surface-constrained nonrigid registration for dose monitoring in prostate cancer radiotherapy. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 33(7), 1464-1474.
- Chang, J., Lee, D., & Suh, T. (2009). *Development of a deformable lung phantom for the evaluation of deformable registration*. Paper presented at the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany.
- Craig, T., Battista, J., & Van Dyk, J. (2003). Limitations of a convolution method for modeling geometric uncertainties in radiation therapy. I. The effect of shift invariance. *Medical physics*, 30(8), 2001-2011.
- Crook, J., Raymond, Y., Salhani, D., Yang, H., & Esche, B. (1995). Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiotherapy and Oncology*, 37(1), 35-42.
- de Crevoisier, R., Tucker, S. L., Dong, L., Mohan, R., Cheung, R., Cox, J. D., & Kuban, D. A. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(4), 965-973.
- Deurloo, K. E., Steenbakkers, R. J., Zijp, L. J., de Bois, J. A., Nowak, P. J., Rasch, C. R., & van Herk, M. (2005). Quantification of shape variation of prostate and seminal vesicles during external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 61(1), 228-238.

- Dice, L. R. (1945). Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*, 26(3), 297-302.
- Forman, J., Mesina, C., He, T., Devi, S., Ben-Josef, E., Peliuari, C., & Chen, G. (1993). Evaluation of changes in the location and shape of the prostate and rectum during a seven week course of conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 27, 222.
- Fotina, I., Hopfgartner, J., Stock, M., Steininger, T., Lütgendorf-Caucig, C., & Georg, D. (2012). Feasibility of CBCT-based dose calculation: comparative analysis of HU adjustment techniques. *Radiotherapy and Oncology*, 104(2), 249-256.
- Ghilezan, M. J., Jaffray, D. A., Siewerdsen, J. H., Van Herk, M., Shetty, A., Sharpe, M. B., . . . Brabbins, D. S. (2005). Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(2), 406-417.
- Godley, A., Ahunbay, E., Peng, C., & Li, X. A. (2012). Accumulating daily-varied dose distributions of prostate radiation therapy with soft-tissue-based kV CT guidance. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 13(3).
- Greene, W. H., Chelikani, S., Purushothaman, K., Knisely, J., Chen, Z., Papademetris, X., . . . Duncan, J. S. (2009). Constrained non-rigid registration for use in image-guided adaptive radiotherapy. *Medical Image Analysis*, 13(5), 809-817.
- Hatton, J., McCurdy, B., & Greer, P. B. (2009). Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, 54(15), N329.
- Hatton, J. A., Greer, P. B., Tang, C., Wright, P., Capp, A., Gupta, S., . . . Denham, J. W. (2011). Does the planning dose-volume histogram represent treatment doses in image-guided prostate radiation therapy? Assessment with cone-beam computerised tomography scans. *Radiotherapy and Oncology*, 98(2), 162-168.
- Hausdorff, F. (1918). Dimension und äußeres Maß. *Mathematische Annalen*, 79(1-2), 157-179.
- Heemsbergen, W. D., Hoogeman, M. S., Witte, M. G., Peeters, S. T., Incrocci, L., & Lebesque, J. V. (2007). Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 67(5), 1418-1424.
- Huang, E., Dong, L., Chandra, A., Kuban, D. A., Rosen, I. I., Evans, A., & Pollack, A. (2002). Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(2), 261-268.
- Jaffray, D. A., Lindsay, P. E., Brock, K. K., Deasy, J. O., & Tomé, W. (2010). Accurate accumulation of dose for improved understanding of radiation effects in normal tissue. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(3), S135-S139.
- Janssens, G., de Xivry, J. O., Fekkes, S., Dekker, A., Macq, B., Lambin, P., & van Elmpt, W. (2009). Evaluation of nonrigid registration models for interfraction dose accumulation in radiotherapy. *Medical physics*, 36(9), 4268-4276.

- Kashani, R., Hub, M., Balter, J. M., Kessler, M. L., Dong, L., Zhang, L., . . . Schnabel, J. A. (2008). Objective assessment of deformable image registration in radiotherapy: A multi-institution study. *Medical physics*, 35(12), 5944-5953.
- Kitamura, K., Shirato, H., Seppenwoolde, Y., Onimaru, R., Oda, M., Fujita, K., . . . Miyasaka, K. (2002). Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(5), 1117-1123.
- Kupelian, P., Willoughby, T., Mahadevan, A., Djemil, T., Weinstein, G., Jani, S., . . . Liu, D. (2007). 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.
- Kupelian, P. A., Langen, K. M., Zeidan, O. A., Meeks, S. L., Willoughby, T. R., Wagner, T. H., . . . Olivera, G. H. (2006). Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 66(3), 876-882.
- Langen, K. M., Willoughby, T. R., Meeks, S. L., Santhanam, A., Cunningham, A., Levine, L., & Kupelian, P. A. (2008). Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 71(4), 1084-1090.
- Lawson, J. D., Schreibmann, E., Jani, A. B., & Fox, T. (2006). Quantitative evaluation of a cone-beam computed tomography-planning computed tomography deformable image registration method for adaptive radiation therapy. *Journal of applied clinical medical physics/American College of Medical Physics*, 8(4), 2432-2432.
- Lebesque, J. V., Bruce, A. M., Kroes, A. G., Touw, A., Shouman, T., & van Herk, M. (1995). Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 33(5), 1109-1119.
- Li, S., Lu, M., Kim, J., Glide-Hurst, C., Chetty, I., & Zhong, H. (2012). MO-F-BRA-04: Voxel-Based Statistical Analysis of Deformable Image Registration Error via a Finite Element Method. *Medical physics*, 39(6), 3875-3875.
- Little, D. J., Dong, L., Levy, L. B., Chandra, A., & Kuban, D. A. (2003). Use of portal images and BAT ultrasonography to measure setup error and organ motion for prostate IMRT: implications for treatment margins. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 56(5), 1218-1224.
- Litzenberg, D. W., Balter, J. M., Hadley, S. W., Sandler, H. M., Willoughby, T. R., Kupelian, P. A., & Levine, L. (2006). Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 65(2), 548-553.
- Lu, C., Chelikani, S., Papademetris, X., Knisely, J. P., Milosevic, M. F., Chen, Z., . . . Duncan, J. S. (2011). An integrated approach to segmentation and nonrigid registration for application in image-guided pelvic radiotherapy. *Medical Image Analysis*, 15(5), 772-785.
- Mah, D., Freedman, G., Milestone, B., Hanlon, A., Palacio, E., Richardson, T., . . . Hanks, G. E. (2002). Measurement of intrafractional prostate motion using magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 54(2), 568-575.

- McPartlin, A., Li, X., Kershaw, L., Heide, U., Kerkmeijer, L., Lawton, C., . . . van Herk, M. (2016). MRI-guided prostate adaptive radiotherapy—A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*.
- Miralbell, R., Taussky, D., Rinaldi, O., Lomax, A., Canales, S., Escude, L., . . . Rouzaud, M. (2003). Influence of rectal volume changes during radiotherapy for prostate cancer: a predictive model for mild-to-moderate late rectal toxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 57(5), 1280-1284.
- Muren, L. P., Smaaland, R., & Dahl, O. (2003). Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 69(3), 291-304.
- Niu, C. J., Foltz, W. D., Velec, M., Moseley, J. L., Al-Mayah, A., & Brock, K. K. (2012). A novel technique to enable experimental validation of deformable dose accumulation. *Medical physics*, 39(2), 765-776.
- O'Doherty, Ú. M., McNair, H. A., Norman, A. R., Miles, E., Hooper, S., Davies, M., . . . Dearnaley, D. P. (2006). Variability of bladder filling in patients receiving radical radiotherapy to the prostate. *Radiotherapy and Oncology*, 79(3), 335-340.
- Peng, C., Ahunbay, E., Chen, G., Anderson, S., Lawton, C., & Li, X. A. (2011). Characterizing interfraction variations and their dosimetric effects in prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 79(3), 909-914.
- Reddy, N. M., Nori, D., Sartin, W., Maiorano, S., Modena, J., Mazur, A., . . . Sampath, S. (2009). Influence of volumes of prostate, rectum, and bladder on treatment planning CT on interfraction prostate shifts during ultrasound image-guided IMRTa). *Medical physics*, 36(12), 5604-5611.
- Rijkhorst, E.-J., Van Herk, M., Lebesque, J. V., & Sonke, J.-J. (2007). Strategy for online correction of rotational organ motion for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 69(5), 1608-1617.
- Roeske, J. C., Forman, J. D., Mesina, C. F., He, T., Pelizzari, C. A., Fontenla, E., . . . Chen, G. T. (1995). Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 33(5), 1321-1329.
- Rohlfing, T. (2012). Image similarity and tissue overlaps as surrogates for image registration accuracy: widely used but unreliable. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 31(2), 153-163.
- Rong, Y., Smilowitz, J., Tewatia, D., Tomé, W. A., & Paliwal, B. (2010). Dose calculation on kV cone beam CT images: an investigation of the Hu-density conversion stability and dose accuracy using the site-specific calibration. *Medical Dosimetry*, 35(3), 195-207.
- Rudat, V., Schraube, P., Oetzel, D., Zierhut, D., Flentje, M., & Wannemacher, M. (1996). Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 35(5), 1027-1034.
- Schalj, B., Kempe, J., Bauman, G., Battista, J., & Van Dyk, J. (2004). Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. *Physics in medicine and biology*, 49(5), 791.

- Schultheiss, T. E., & Tomé, W. A. (2012). 2.7. It is not appropriate to “deform” dose along with deformable image registration in adaptive radiotherapy. *Controversies in Medical Physics: a Compendium of Point/Counterpoint Debates Volume 2*, 80.
- Schulze, D., Liang, J., Yan, D., & Zhang, T. (2009). Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. *Radiotherapy and Oncology*, 90(3), 367-376.
- Serban, M., Heath, E., Stroian, G., Collins, D. L., & Seuntjens, J. (2008). A deformable phantom for 4D radiotherapy verification: design and image registration evaluation. *Medical physics*, 35(3), 1094-1102.
- Shah, A. P., Kupelian, P. A., Willoughby, T. R., Langen, K. M., & Meeks, S. L. (2011). An evaluation of intrafraction motion of the prostate in the prone and supine positions using electromagnetic tracking. *Radiotherapy and Oncology*, 99(1), 37-43.
- Sharma, M., Weiss, E., & Siebers, J. V. (2012). Dose deformation-invariance in adaptive prostate radiation therapy: Implication for treatment simulations. *Radiotherapy and Oncology*, 105(2), 207-213.
- Stanley, N., Zhong, H., Glide-Hurst, C., Chetty, I., & Movsas, B. (2012). MO-F-BRA-06: Systematic Evaluation of a Deformable Image Registration Algorithm from a Commercial Software Package. *Medical physics*, 39(6), 3876-3876.
- Ten Haken, R., Forman, J., Heimbürger, D., Gerhardsson, A., McShan, D., Perez-Tamayo, C., . . . Lichter, A. (1991). Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 20(6), 1317-1324.
- Tong, X., Chen, X., Li, J., Xu, Q., Lin, M.-H., Chen, L., . . . Ma, C.-M. (2015). Intrafractional prostate motion during external beam radiotherapy monitored by a real-time target localization system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16(2).
- Trichter, F., & Ennis, R. D. (2003). Prostate localization using transabdominal ultrasound imaging. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 56(5), 1225-1233.
- Turner, S. L., Swindell, R., Bowl, N., Marrs, J., Brookes, B., Read, G., & Cowan, R. A. (1997). Bladder movement during radiation therapy for bladder cancer: implications for treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 39(2), 355-360.
- van Herk, M., Bruce, A., Kroes, A. G., Shouman, T., Touw, A., & Lebesque, J. V. (1995). Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 33(5), 1311-1320.
- Vandemeulebroucke, J., Rit, S., Kybic, J., Clarysse, P., & Sarrut, D. (2011). Spatiotemporal motion estimation for respiratory-correlated imaging of the lungs. *Medical physics*, 38(1), 166-178.
- Varadhan, R., Hui, S. K., Way, S., & Nisi, K. (2009). Assessing prostate, bladder and rectal doses during image guided radiation therapy—need for plan adaptation? *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 10(3).
- Vigneault, E., Pouliot, J., Laverdière, J., Roy, J., & Dorion, M. (1997). Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during

- megavoltage irradiation: a clinical study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 37(1), 205-212.
- Wang, H., Dong, L., O'Daniel, J., Mohan, R., Garden, A. S., Ang, K. K., . . . Cheung, R. (2005). Validation of an accelerated 'demons' algorithm for deformable image registration in radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, 50(12), 2887.
- Wen, N., Glide-Hurst, C., Nurushev, T., Xing, L., Kim, J., Zhong, H., . . . Movsas, B. (2012). Evaluation of the deformation and corresponding dosimetric implications in prostate cancer treatment. *Physics in medicine and biology*, 57(17), 5361.
- Yan, D., Jaffray, D., & Wong, J. (1999). A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 44(3), 665-675.
- Yeo, U., Taylor, M., Dunn, L., Kron, T., Smith, R., & Franich, R. (2012). A novel methodology for 3D deformable dosimetry. *Medical physics*, 39(4), 2203-2213.
- Zeleftsky, M. J., Crean, D., Mageras, G. S., Lyass, O., Happersett, L., Ling, C. C., . . . Kooy, H. M. (1999). Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 50(2), 225-234.
- Zhong, H., Adams, J., Glide-Hurst, C., Zhang, H., Li, H., & Chetty, I. J. (2016). Development of a deformable dosimetric phantom to verify dose accumulation algorithms for adaptive radiotherapy. *Journal of Medical Physics*, 41(2), 106.
- Zhong, H., Glide-Hurst, C., Li, H., Nurushev, T., Movsas, B., & Chetty, I. (2012). WE-E-BRB-03: Development of a Deformable Dosimetric Phantom for Verification of 4D Dose Calculation Algorithms. *Medical physics*, 39(6), 3956-3956.
- Zhong, H., Kim, J., & Chetty, I. J. (2010). Analysis of deformable image registration accuracy using computational modeling. *Medical physics*, 37(3), 970-979.
- Zhong, H., & Siebers, J. V. (2009). Monte Carlo dose mapping on deforming anatomy. *Physics in medicine and biology*, 54(19), 5815.

3 QUANTIFICATION DE LA DERIVE DOSIMETRIQUE ET DE L'INCERTITUDE DOSIMETRIQUE LIEE AU CUMUL DE LA DOSE

CONTENU

Introduction.....	58
3.1 Constat et motivation de l'étude	58
3.1.1 Méthode de cumul de dose	59
3.1.2 Evaluation dosimétrique du cumul	60
3.2 Article : « Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT »	63
Introduction.....	64
3.2.1 Materials and Methods	65
3.2.2 Results	70
3.2.3 Discussion	76
Annex A.....	80
Annex B.....	81
References.....	83
Résultats supplémentaires	87
Conclusion	90
Références.....	91

INTRODUCTION

La question de l'évaluation des méthodes de cumul de dose reste une question ouverte limitant l'utilisation de ces méthodes dans un contexte clinique. L'absence d'outil permettant d'obtenir une mesure ou une valeur de référence du cumul de dose, ne permet pas d'évaluer la précision de ces méthodes. Bien que quelques approches visant à estimer l'incertitude liée au recalage d'images aient été proposées, aucune n'a fourni une quantification globale des incertitudes liées au processus de cumul en termes de dose.

Afin de déterminer l'intérêt que pourraient avoir les méthodes de cumul de dose dans un contexte clinique, leurs incertitudes doivent être comparées aux dérives dosimétriques (entre la dose planifiée et la dose réellement délivrée), observées sur patients.

Ce troisième chapitre est dédié à la quantification des incertitudes dosimétriques d'un algorithme de cumul de dose récemment développé au LTSI (Cazoulat et al., 2014). L'objectif est de comparer les dérives de dose observées sur une population de patients aux incertitudes liées au processus de cumul de dose calculées grâce à un fantôme numérique. La question de la précision de la dose cumulée en fonction du nombre de CBCT acquis en cours de traitement est également évaluée afin d'estimer l'échantillonnage nécessaire pour une évaluation de la dose reçue lors du traitement.

La première partie de ce chapitre positionne notre étude et présente les principales caractéristiques de l'algorithme de cumul évalué, tandis que la seconde partie reproduit l'article « *Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT* » publié dans le journal « *Radiotherapy and Oncology* ». Enfin, une synthèse est proposée.

3.1 CONSTAT ET MOTIVATION DE L'ETUDE

Bien que les stratégies de cumul de dose pourraient présenter un outil pertinent pour l'évaluation de la délivrance du traitement, peu de travaux ont envisagé l'élaboration de stratégies de traitement reposant sur le guidage par la dose (Wu, Liang, & Yan, 2006). L'intégration de telles stratégies dans un contexte clinique requiert en effet une évaluation des méthodes de cumul mais également une étude de leur intégration dans une stratégie de monitoring de dose.

Ainsi, ce travail propose d'évaluer dosimétriquement la précision d'une méthode de cumul de dose récemment développée au LTSI (Cazoulat et al., 2014). Cette méthode possède la particularité de permettre un suivi morphologique basé sur les images CBCT obtenues pour l'IGRT contrairement à la plupart des méthodes proposées nécessitant des images TDM. Le suivi basé CBCT est possible grâce à l'utilisation d'un recalage déformable basé sur la méthode des démons intégrant des contraintes de délinéations (*cf. section suivante*). Trois étapes permettent d'obtenir une estimation de la dose cumulée. Tout d'abord, le protocole de repositionnement du patient est pris en compte pour calculer la distribution de dose quotidienne. Un recalage rigide CBCT sur TDM est ensuite réalisé pour

initialiser le recalage déformable. Puis, le recalage déformable permet d'estimer les déformations qui sont utilisées pour propager la distribution de dose journalière vers l'anatomie de la planification. Chaque étape de ce processus est résumée ci-dessous.

3.1.1 METHODE DE CUMUL DE DOSE

Repositionnement du patient - Estimation de la dose journalière

Tout d'abord, l'IGRT par CBCT est simulée, permettant un positionnement prostatique par translation de table (dans les trois directions de l'espace). Ainsi une translation T_S est calculée entre les barycentres de la prostate sur la TDM et sur le CBCT. D'après l'hypothèse d'invariance de la matrice de dose (cf. chap. 2, section 2.2.1), la distribution de dose D_n du jour n est obtenue en translatant la distribution de dose planifiée D_0 selon le déplacement T_S :

$$Dn(x) = D_0(x + T_S)$$

Recalage rigide

Une transformation rigide R qui aligne globalement la TDM et le CBCT est appliquée afin d'obtenir une meilleure initialisation du recalage déformable. Les paramètres de translation et de rotation de R sont trouvés en optimisant l'information mutuelle entre les deux images avec une descente de gradient classique. La transformation rigide est ensuite utilisée pour obtenir le CBCT aligné et la distribution de dose journalière alignée D_n^a .

Recalage déformable

L'étape de recalage déformable est ensuite réalisée entre la TDM et le CBCT aligné à l'aide de l'algorithme proposé par *Cazoulat et al.* (Cazoulat et al., 2014). Cet algorithme utilise la méthode des démons en intégrant des contraintes liées aux délimitations des organes sous forme de cartes de distances permettant d'obtenir un champ de déformation U .

Une carte de distance γ_{TDM} est calculée dans l'espace de la TDM à partir des surfaces de la prostate, du rectum et de la vessie délimitées sur le TDM de planification. Cette carte représente la distance euclidienne au carré signée au point de surface le plus proche. L'algorithme utilisé pour ce calcul de distances est celui proposé par *Maurer et al.* (Maurer Jr, Qi, & Raghavan, 2003), basé sur la réduction de dimension et la construction de diagrammes de Voronoi partiels. Il permet un calcul exact des distances tout en étant relativement rapide. La même représentation est calculée pour les organes délimités sur l'image CBCT : γ_{CBCT} .

La carte de distance γ_{CBCT} est recalée non-rigidement sur γ_{TDM} avec l'algorithme des démons. Cet algorithme de recalage non-paramétrique repose sur des forces externes inspirées du flux optique qui permettent de définir la mise à jour $u(x)$ d'un champ de déformation global $U(x)$:

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

où $R(x)$ désigne l'image de référence, $M'(x)$ l'image mouvante déformée avec le champ global $U(x)$ et $\nabla R(x)$ le gradient de l'intensité dans l'image de référence.

Une variante de l'algorithme qui converge plus vite puisque reposant sur le gradient des deux images, proposée par *Wang et al.* (Wang et al., 2005) a été adoptée :

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

La mise à jour du champ global $U(x)$ par $u(x)$ est réalisée itérativement avec, à chaque itération, une régularisation du champ global par un filtre gaussien d'écart-type σ .

Déformation de la dose

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

3.1.2 EVALUATION DOSIMETRIQUE DU CUMUL

Comme décrit dans le second chapitre, différents types de variations anatomiques peuvent survenir au cours du traitement, et concerner la prostate ainsi que les organes avoisinant (rectum, vessie, vésicules séminale...). Ces variations anatomiques sont complexes et entraînent des glissements, des variations de formes, de positions et de volumes des différents organes. Une modélisation réaliste de telles variations anatomiques est donc très difficile, poussant la plupart des études réalisées à représenter ces variations anatomiques de manière très simplifiée à l'aide de modèles physiques et numériques.

Des approches reposant sur la mesure de la dose (Zhong et al., 2016; H Zhong et al., 2012) ont ainsi permis une estimation ponctuelle de la dose cumulée limitée à quelques points sans fournir d'évaluation globale. Des modélisations numériques (Zhong, Kim, & Chetty, 2010) ont également été proposées pour l'évaluation de l'étape de recalage déformable, sans fournir de référence dosimétrique. Chacune des approches (physique et numérique) présente des avantages et des limites.

La mesure physique possède pour principal avantage d'être considérée dans le domaine de la physique médicale comme la « vérité terrain ». En effet la mesure absolue fournit une mesure répétable dont l'incertitude est relativement faible. Plusieurs détecteurs de petites tailles peuvent être envisagés pour une mesure quasi-ponctuelle comme les chambres d'ionisation de petit volume (ex: *pinpoint*), les TLD ou encore les dosimètres basés sur la radio-luminescence du nitrure de gallium (DorGaN) dont le détecteur peut être introduit dans une fibre optique (Pittet et al., 2013). La mesure ponctuelle à l'aide de détecteurs solides dans des structures déformables reste néanmoins peu représentative de la distribution de dose globale dans l'ensemble de la structure particulièrement dans les régions à fort gradient de dose. Cette limite peut être contournée par l'utilisation de dosimètres tridimensionnels déformables composés de gels polymérisables permettant une mesure relative de la dose dans l'ensemble d'une structure. Bien que le développement de ces gels ait connu de très fortes améliorations au cours des 5 dernières années et ait fait l'objet d'études (Niu et al., 2012; Yeo et al., 2012), leur commercialisation demeure marginale et leur génération nécessite des compétences et du matériel spécifiques. Une autre difficulté majeure de l'évaluation par la mesure physique est le développement d'un fantôme physique réaliste, possédant une composition proche de celle du pelvis et la capacité de simuler des déformations répétables et plausibles (c'est-à-dire un remplissage de la vessie et du rectum entraînant un glissement de la prostate). Les seuls fantômes déformables disponibles sur le marché sont ceux dédiés à l'entraînement des médecins lors des interventions guidées par l'image (implantation de grains, cryochirurgie, biopsie à l'aiguille...) qui ne sont pas prévus pour une application où la déformation doit être contrôlée. L'évaluation par la mesure nécessite donc une étape de conception d'un nouveau fantôme.

La seconde approche envisageable consiste à évaluer le cumul de dose à l'aide d'un fantôme numérique. Cette approche possède l'avantage d'éviter l'ensemble des difficultés techniques liées à la mesure sur fantôme (incertitudes du détecteur, conception du fantôme...). De plus la modélisation permet d'obtenir un modèle plus réaliste qu'un fantôme physique où les détails en termes d'anatomies, de densités ou de déformations sont très difficile à concevoir. Les principales difficultés restent alors de réaliser un modèle numérique réaliste et de lui intégrer une référence dosimétrique. En effet, les différents fantômes numériques développés (S Li et al., 2012; N Stanley, Zhong, Glide-Hurst, Chetty, & Movsas, 2012; Zhong et al., 2010) ne possédaient aucune référence dosimétrique et ne se limitaient qu'à évaluer le recalage déformable d'image avec des critères géométriques.

L'ensemble des difficultés techniques liées au développement d'un fantôme physique réaliste, de même que les améliorations potentielles des travaux reposant sur des fantômes numériques, nous ont poussés à privilégier ce dernier type d'approches. En effet, une amélioration du réalisme des fantômes proposés, que ce soit au niveau de l'anatomie ou des images générés, de même que l'intégration d'une référence dosimétrique, sont deux éléments permettant d'envisager une évaluation plus robuste du processus de cumul de dose.

Un fantôme basé sur un modèle biomécanique obtenu par la méthode des éléments finis a été réalisé au sein du LTSI, représentant les principales structures pelviennes que sont la prostate, les

vésicules séminales, la vessie et le rectum. Il permet notamment de modéliser des mouvements et déformations réalistes proches de ceux observés sur patients. Des pressions appliquées au rectum et à la vessie permettent d'obtenir des déformations de ces organes entraînant des déplacements de la prostate. Ainsi différentes configurations anatomiques peuvent être modélisées. Ce fantôme possède pour principal avantage de fournir une correspondance point à point de chaque maillage représentant les différents organes du modèle. A partir de chaque configuration morphologique, des images CT et CBCT sont générées. Des planifications dosimétriques sont réalisées et un traitement est simulé à l'aide des images CBCT. La carte de dose et les champs de déformation issus de la modélisation permettent alors de générer une référence dosimétrique permettant de quantifier les incertitudes liées au monitoring de la dose.

Ainsi, le fantôme généré permet d'établir une référence dosimétrique pour l'évaluation du cumul de dose. Fournissant des images CT et CBCT simulées avec des champs de déformations de référence, il permet d'évaluer localement sa précision dosimétrique. Les déformations simulées restent cependant simplifiées et ne peuvent être considérées comme représentatives de l'ensemble des déformations potentielles. Les résultats de l'évaluation devront donc être considérés avec prudence, fournissant une limite basse de l'incertitude, telle que l'on pourrait l'observer dans des situations favorables.

La suite du chapitre est consacrée la description de l'étude réalisée pour évaluer l'incertitude dosimétrique liée au processus de cumul de la dose et sa comparaison à la dérive dosimétrique observée sur une population de 24 patients. Elle correspond à l'article « *Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT* » publié dans le journal « *Radiotherapy and Oncology* ».

3.2 ARTICLE : « QUANTIFICATION OF DOSE UNCERTAINTIES IN CUMULATED DOSE ESTIMATION COMPARED TO PLANNED DOSE IN PROSTATE IMRT »

Mohamed Nassef^{a,b}, Antoine Simon^{a,b}, Guillaume Cazoulat^{a,b}, Aurélien Duménil^{a,b}, Christophe Blay^c, Lafond^{a,b,c}, Oscar Acosta^{a,b}, Jacques Balosso^d, Pascal Haigron^{a,b}, Renaud de Crevoisier^{a,b,c}

^a Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, F-35000, France

^b INSERM, U1099, Rennes, F-35000, France

^c Centre Eugène Marquis, Département de Radiothérapie, F-35000, France

^d Université Joseph Fourier, Grenoble, F-38041, France

M. Nassef, A. Simon, G. Cazoulat, A. Duménil, C. Blay, C. Lafond, O. Acosta, J. Balosso, P. Haigron and R. de Crevoisier (2016). "Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT." *Radiotherapy and Oncology*, 119(1), 129-136.

Background and purpose: In prostate IMRT, the objectives were to quantify, for the bladder and the rectum: (i) the dose difference (DD) between the planned dose (PD) and the estimated cumulated dose (ECD) by deformable image registration (DIR); (ii) the dose accumulation uncertainties (DAU).

Materials and Methods: A series of 24 patients receiving 80 Gy in the prostate was used to calculate the ECD_{pts} and the DD_{pts} . To evaluate the DAU, a numerical phantom (ph) simulating deformations of main pelvic organs was used to calculate the ECD_{ph} using the same DIR method. A reference cumulated dose (RCD_{ph}) was calculated, based on the simulated deformations. The DAU_{ph} was defined by the differences between RCD_{ph} and ECD_{ph} .

Results: For the mean dose to the bladder, the standard deviation of DD_{pts} was 6.9 Gy (18.1 Gy maximum) with a DAU_{ph} of 2.7 Gy. For the rectum wall, it was 2.0 Gy (4.2 Gy maximum) with a DAU_{ph} of 1.2 Gy. Volume differences between PD_{pts} and ECD_{pts} , along the dose-volume histogram, ranged from -30% to +37% and -14% to +14% for the bladder and rectum, respectively. The corresponding uncertainties ranged from -23 % to +7 % and -4 % to +7 % for the bladder and rectum, respectively.

Conclusions: Large differences between planned and delivered doses to the bladder have been quantified and are higher than the uncertainties of the DIR method. For the rectum, the differences are smaller and close to the DIR uncertainties

INTRODUCTION

Several anatomical variations, such as prostate displacement and bladder or rectum volume variations occur during prostate IMRT. The planned optimized IMRT dose may therefore not correspond to the actual delivered dose, potentially affecting patient outcome (de Crevoisier et al., 2005). With recent IGRT devices, such as CBCT, the pelvic anatomical structures can be visualized at each fraction, enabling to compensate for prostate displacements by target repositioning and thus improving prostate coverage (O'Daniel et al., 2006). Organ at risk (OAR) volume and shape variations are, however, far more complex to compensate. Estimating the cumulated dose actually received by these structures along the treatment by deformable image registration (DIR) may be particularly useful for the purpose of guiding a replanning based adaptive radiotherapy strategy (Castadot et al., 2008; Godley, Ahunbay, Peng, & Li, 2009; W. Lu et al., 2006; Wen et al., 2012; Wu et al., 2006). However, although the differences between the planned dose and the actual delivered dose to the rectum and bladder have been already estimated in the literature (Akino et al., 2013; Andersen et al., 2012; Godley, Ahunbay, Peng, & Li, 2012; Hatton et al., 2011; Peng et al., 2011; Schaly, Kempe, Bauman, Battista, & Van Dyk, 2004), the uncertainties related to the dose accumulation process are always missing and the DIR methods for dose accumulation appear insufficiently validated for clinical use (Schultheiss & Tomé, 2012). Though few studies quantified the geometric uncertainties related to DIR in realistic anatomies (Shunshan Li et al., 2013; Nick Stanley et al., 2013; Hualiang Zhong et al., 2012), these studies didn't estimate the related dosimetric uncertainties. To our knowledge the dosimetric uncertainty of dose accumulation has not been quantified so far on a plausible anatomy.

This study on prostate IMRT sought therefore, for the rectum and the bladder:

- to quantify the difference between the planned and cumulated doses using a DIR-based dose accumulation method in a series of patients;
- to quantify the dose accumulation uncertainties using a numerical pelvic phantom.

3.2.1 MATERIALS AND METHODS

The dose difference between planned and estimated cumulated doses was first assessed in a series of 24 patients. Dose accumulation uncertainties were then quantified using a numerical phantom (Figure 3.1). Patients and phantom CTs and CBCTs were non-rigidly registered to estimate a deformation field which was subsequently used to compute the estimated cumulated dose (ECD); this cumulated dose was then compared to the planned dose (PD) to obtain the dose difference (DD). Using the phantom only, the reference deformation field resulting from the mechanical deformation was used to compute the reference cumulated dose (RCD). Comparing this RCD to the ECD provided the dose accumulation uncertainty (DAU).

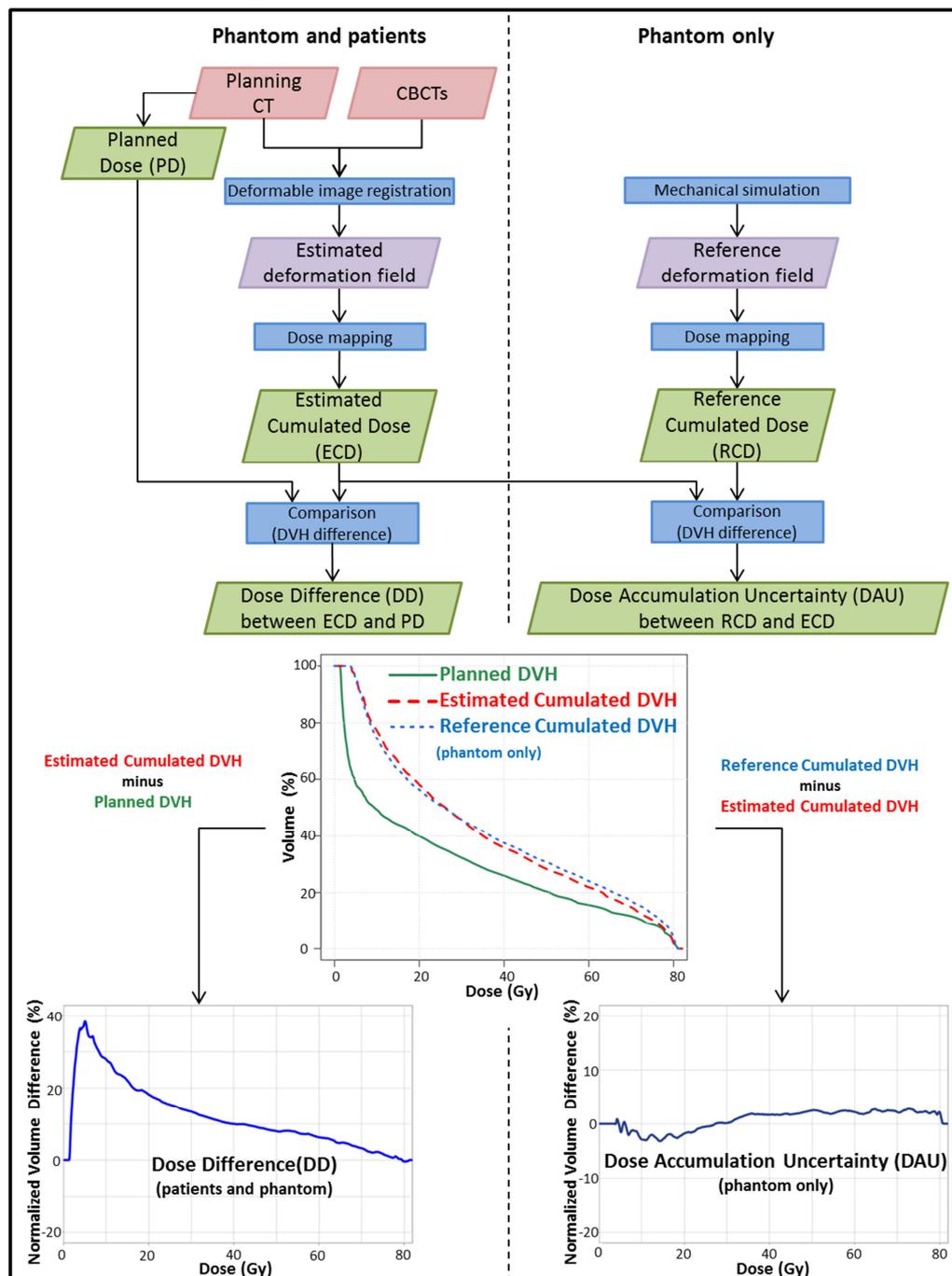


Figure 3.1: Study framework

3.2.1.1 Images acquisition

3.2.1.1.1 Patient study

Twenty four patients with localized prostate cancer underwent a planning CT using a rectal catheter and intravenous iodine contrast. The planning CT-scans covered the sacroiliac joints to the lower edge of the lesser trochanters, with 3 mm slice thickness. CBCT images were acquired during the 8 weeks of treatment, once per week for 21 patients and daily for 3 patients.

3.2.1.1.2 Phantom study

A finite element method (FEM)-based numerical phantom was generated, consisting of a set of synthetic organ contours (prostate, rectum and bladder) simulating plausible deformations, as described previously (Cazoulat et al., 2014), in the annex. A total of 16 phantom configurations were simulated. For each configuration, the organ meshes were provided by the simulation, such as the exact displacements of the organ mesh nodes between two organ configurations, which were used as a reference in the rest of the study. To generate the 16 CT images corresponding to the 16 phantom configurations, the CT-scan of the template patient (which was used to model the organs, cf. annex) was deformed according to the reference deformations. Finally, the sixteen CT-scans were converted into CBCT images in two steps: (i) simulating 2D x-ray projections from the CT images, adding noise and blurring; (ii) reconstructing the 3D images to obtain CBCT images using the FDK algorithm implemented in the Reconstructing ToolKit (RTK).

In order to consider different planning anatomies (e.g. empty to full bladder), 16 phantom datasets were generated by considering in turn, for the planning CT, each one of the 16 simulated CTs. Each dataset was thus composed of one CT image, corresponding to the planning anatomy, and of the 15 CBCT corresponding to the other anatomical configurations (Figure 3.2).

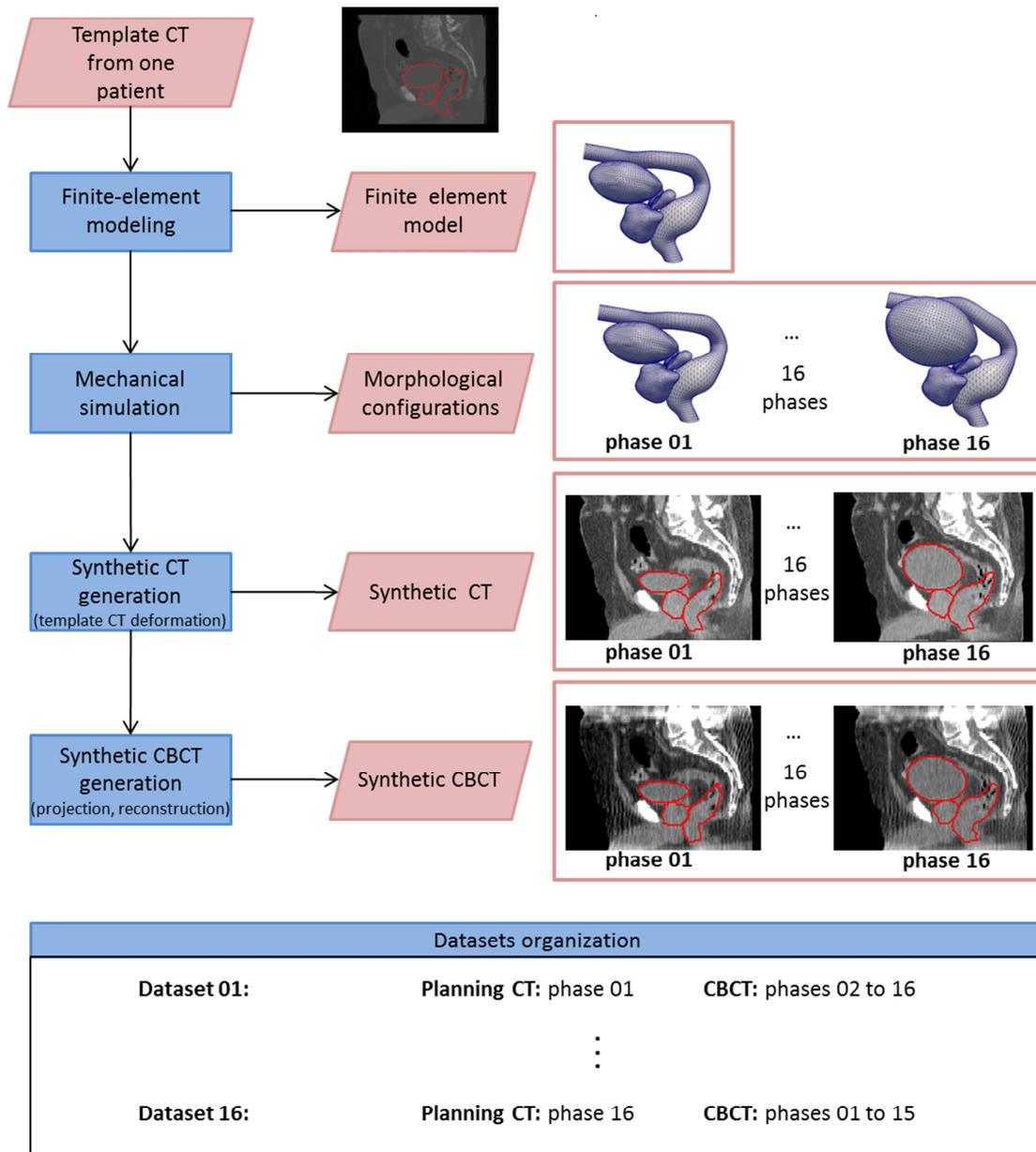


Figure 3.2: Generation of the phantom, of the synthetic CTs and CBCTs, and organization of the datasets

3.2.1.2 Organ delineation and planning dose distribution (PD)

Philips Pinnacle® Treatment Planning System (TPS) Version 9.4 was used to generate a step-and-shoot IMRT planning dose distribution in the 24 patients planning CT-scans (PD_{pts}) and for each of the 16 CT of the numerical phantom (PD_{ph}). Organ delineation was set to meet GETUG group recommendations (Beckendorf et al., 2004). Rectum and bladder walls were derived from a 5 mm and 7 mm negative expansion from the manually delineated contours, respectively. The rectal length was defined as 1 cm below the planning target volume (PTV). Two clinical target volumes (CTVs) were delineated, CTV1 including the prostate and seminal vesicles and CTV2 including the prostate only. Planning target volumes (PTVs) were generated from the CTVs by adding a 1 cm margin in all directions, except for the posterior direction, where 5 mm were added. The total dose was 46 Gy in PTV1, followed by a boost of 34 Gy to deliver 80 Gy in PTV2, at 2 Gy per fraction. Five 18 MV photon beams were used. GETUG dose-volume constraints were respected throughout: $V70 \text{ Gy} \leq 50 \%$ and $D_{max} \leq 80 \text{ Gy}$ for the bladder wall, and $V50 \text{ Gy} \leq 50 \%$, $V72 \text{ Gy} \leq 25 \%$, and $D_{max} \leq 76 \text{ Gy}$ for the rectum wall (Beckendorf et al., 2004). Patients were asked to have a full bladder at the time of treatment.

The CBCT images of the patients and phantom were also delineated using the same recommendations. To estimate the accuracy of the manual delineation on phantom CBCT images for the bladder and rectum, the reference delineations obtained by the simulation were compared to the manual delineations. The comparison was realized using organ volumes and Dice scores (Dice, 1945) computed on outside walls. The Dice score was 0.90 ± 0.01 for the rectum and 0.96 ± 0.01 for the bladder. The volume difference was $1.67 \pm 1.75 \text{ cm}^3$ for the rectum and $3.19 \pm 3.91 \text{ cm}^3$ for the bladder, corresponding respectively to 2.49 % and 1.92 % of the volumes.

3.2.1.3 Estimated cumulated dose distribution (ECD)

The estimated cumulated dose (ECD) was computed for each patient and each phantom dataset using four steps: (i) computation of the dose at the fraction (i.e. on each CBCT image); (ii) estimation of the geometrical transformation between the planning anatomy (CT image) and the fraction anatomy (CBCT image) using DIR; (iii) mapping of the fraction dose to the planning anatomy by deforming the fraction dose with the deformation field resulting from DIR; and (iv) summing of the mapped doses to obtain the ECD. The dose at the fraction was assessed for each CBCT (patients and phantom) by translating the PD according to the prostate isocenter, since the patients had a prostate registration (IGRT) and on the assumption of invariant dose distributions between the planning and the fractions (Sharma, Weiss, & Siebers, 2012). In order to provide a good registration of the considered organs, the DIR process was not applied to the original grayscale images but to images resulting from the manual delineations of the prostate, rectum and bladder on the CT and CBCT images. For this purpose, for both the CT and CBCT images, distance maps were computed, representing for each voxel the signed squared Euclidean distance from the organ surface. Distance maps obtained from CT and CBCT delineations were then registered with a variant of Demons

algorithm (Wang et al., 2005) providing the estimated deformation fields. Dice scores (Dice, 1945) were computed between the outside walls of CT delineations and of CBCT delineations propagated using the estimated deformation fields. Patient Dice scores (Dice, 1945) (mean and standard deviation values) were 0.95 ± 0.01 and 0.97 ± 0.02 for the rectum and bladder, respectively. Phantom Dice scores were 0.98 ± 0.01 and 0.97 ± 0.01 for the rectum and bladder, respectively. Registrations providing Dice score < 0.90 for rectum or bladder were excluded from the analysis, representing less than 2 % of the total number of fractions. The DIR-calculated deformation fields were finally applied to the per-treatment fraction dose distributions, using trilinear interpolation to resample the dose distributions (Rosu et al., 2005). The ECD was then calculated on the planning CT by adding each propagated fraction dose distribution, both for the patient (ECD_{pts}) and the numerical phantom (ECD_{ph}) studies. For the patient study, the ECD_{pts} was calculated from 8 weekly CBCT for 21 patients and from 35 daily CBCT for 3 patients.

3.2.1.4 Estimation of the dose difference (DD_{pts})

The dose differences were studied in terms of DVH differences. Rectum wall and bladder wall DVHs were calculated from the PD_{pts} and the ECD_{pts} . The DD_{pts} was defined, for each DVH bin, as the difference between the DVH of ECD_{pts} and the DVH of PD_{pts} . Reference RTOG/QUANTEC rectum wall and bladder wall DVH points were also analyzed (Marks et al., 2010). Correlations between the DD_{pts} values and the OAR volume variations were searched.

3.2.1.5 Estimation of dose accumulation uncertainty (DAU_{ph}) in the phantom study

As a result of the mechanical simulation of the phantom, the exact displacements of the organ mesh nodes between two organ configurations were known, and thus the reference deformation fields. The reference deformation fields were compared to the deformation fields estimated using the DIR method. A reference cumulative dose distribution (RCD_{ph}) was then calculated by replacing, in the dose accumulation process, the deformation field estimated by DIR by the reference deformation field. The dose accumulation uncertainty was studied in terms of DVH differences. Rectum and bladder DVHs were calculated from RCD_{ph} . The DAU_{ph} was defined, for each DVH bin, as the difference between the DVH of RCD_{ph} and ECD_{ph} . Reference RTOG/QUANTEC rectum wall and bladder wall DVH points were also analyzed (Marks et al., 2010). Correlations between the DAU_{ph} and the OAR volume variations were searched.

3.2.1.6 Impact of the number of CBCTs to estimate the cumulated dose

The impact of the number of CBCTs used to compute the ECD_{pts} was assessed by considering the images of the 3 patients with daily CBCT. For each of the three patients, the ECD_{pts} was calculated firstly using all the 35 CBCTs, thus giving the most precise estimation. The ECD_{pts} was also computed with a growing number of CBCTs (from 1 to 34 CBCTs) and compared, in terms of D_{mean} and V_{70} , to the values obtained with all the CBCT. Considering a 95 % confidence interval, the numbers of CBCTs required to obtain an accuracy of 2 Gy and 1 Gy for D_{mean} and 5 %, 3 % and 2 % for V_{70} were estimated.

Organs inter-fraction variations were considered as being randomly distributed, thus the CBCT images were randomly picked while maintaining a representation of the whole treatment duration. For each number of CBCT and for each patient, ten image sets were generated. For each resulting ECD_{pts} , D_{mean} and V_{70} were calculated and subtracted to the D_{mean} and V_{70} values of the estimation based on 35 CBCTs.

3.2.2 RESULTS

3.2.2.1 Patient study: Evaluation of dose differences (DD_{pts})

Table 3.1 and Table 3.2 represent the DD_{pts} considering the RTOG/QUANTEC reference DVH points for the 24 patients for the rectum and bladder walls respectively. Figure 3.3-a represent the DD_{pts} for the full DVH by interquartile ranges, for the rectum and bladder walls, respectively. For the rectum wall, the DD_{pts} values along the full DVH ranged from -10 % to +7 % for 75 % of patients, and from -14 % to +14 % as minimal and maximal values in all the patients. For the bladder wall, the corresponding DD_{pts} values ranged from -4 % to +27 % for 75 % of patients, and from -30 % to +37 % as minimal and maximal values in all the patients.

For both OAR, the average volume variations between the fractions and the planning were correlated with DD_{pts} . For the rectum $R2 > 0.39$ was observed for V_{70} . For the bladder $R2 > 0.83$ was observed for V_{70} .

3.2.2.2 Dose accumulation uncertainty (DAU_{ph}) using the numerical phantom

Table 3.1 and Table 3.2 present the DAU_{ph} for the RTOG/QUANTEC reference DVH points from the 16 phantom datasets, for the rectum and bladder walls, respectively. Figure 3.3-b represents the DAU_{ph} distribution for the full DVH by interquartile ranges for the rectum and bladder walls, respectively. For the rectum, the DAU_{ph} along the full DVH ranged from -2 % to 5 % for 75 % of the 16 datasets, and from -4 % to +7 % as minimal and maximal values in all the datasets. For the bladder wall, the corresponding DAU_{ph} values ranged from -18 % to +3 % for 75 % of the dataset, and from -23 % to

+7 % as minimal and maximal values in all the datasets. A significant correlation was observed between DD_{ph} and OAR average volume variations between the fractions and the planning. For the rectum $R^2 > 0.36$ was observed for V_{70} and, for the bladder, $R^2 > 0.94$ was obtained for V_{70} . A very significant correlation was also observed between DAU_{ph} and OAR average volume variation. For the rectum, $R^2 > 0.92$ was observed for V_{70} and, for the bladder, $R^2 > 0.88$ was observed for V_{70} . For all surface points of the numerical phantom and for all phases, the mean registration error (mean and standard deviation values) was 2.4 ± 1.2 mm for the rectum and 3.8 ± 2.8 mm for the bladder. Figure 3.4 provides an example of the registration errors between the reference and the estimated deformation fields, with the corresponding DAU_{ph} .

Table 3.1: Planned dose distribution (PD), dose difference (DD), and dose accumulation uncertainty (DAU) for the RTOG/QUANTEC reference rectum wall DVH points.

The DD was defined by the difference between the estimated cumulated dose (ECD) and the PD. The DAU_{ph} was defined by the difference between the reference cumulated dose (RCD_{ph}) and the ECD_{ph} . SD: standard deviation

		GETUG reference points (rectum wall)					
			V50 (%)	V65 (%)	V70 (%)	V75 (%)	Dmean (Gy)
Patient study	PD_{pts}	mean	32.0	17.0	13.1	6.4	40.5
		(min-max)	(18.3;64.7)	(9.3;25.2)	(6.4;19.1)	(2.5;9.6)	(32.9;55.4)
	DD_{pts}	mean	-1.0	-3.3	-4.6	-3.7	-0.1
		SD	4.0	5.0	4.8	3.0	2.0
		(min-max)	(-10.4;5.4)	(-13.8;6.6)	(-13.5;4.9)	(-9.1;5.0)	(-4.2;3.8)
Phantom study	PD_{ph}	mean	27.4	16.8	13.2	5.8	38.6
		(min-max)	(26.6;29.2)	(15.9;18.2)	(12.4;14.3)	(5.0;6.7)	(38.0;39.4)
	DD_{ph}	mean	-2.0	-1.4	-1.5	-2.3	-0.7
		SD	2.1	1.3	1.0	0.6	1.4
		(min-max)	(-4.1;3.7)	(-2.8;2.3)	(-2.5;1.3)	(-3.0;-1.0)	(-2.7;2.5)
	DAU_{ph}	mean	2.3	0.9	0.5	1.7	0.8
		SD	2.8	2.5	2.5	2.7	1.2
		(min-max)	(-2.3;6.6)	(-3.6;5.1)	(-4.0;4.6)	(-2.2;6.8)	(-1.3;2.6)

Table 3.2: Planned dose distribution (PD), dose difference (DD), and dose accumulation uncertainty (DAU) for the RTOG/QUANTEC reference bladder wall DVH points.

The DD was defined by the difference between the estimated cumulated dose (ECD) and the PD. The DAU_{ph} was defined by the difference between the reference cumulated dose (RCD_{ph}) and the ECD_{ph} . SD: standard deviation

			GETUG reference points (bladder wall)				
			V65 (%)	V70 (%)	V75 (%)	V80 (%)	Dmean (Gy)
Patient study	PD_{pts}	mean	29.1	25.7	21.2	6.6	41.4
		(min-max)	(12.2;59.0)	(10.3;54.0)	(8.6;45.8)	(0.1;18.8)	(24.9;61.7)
	DD_{pts}	mean	0.5	-0.1	-0.7	-1.1	2.2
		SD	7.2	6.7	5.4	2.1	6.9
		(min-max)	(-23.6;12.8)	(-24.2;9.9)	(-21.8;5.6)	(-8.8;4.2)	(-18.1;17.0)
Phantom study	PD_{ph}	mean	19.9	16.3	11.9	3.6	32.7
		(min-max)	(13.3;27.2)	(10.7;22.4)	(7.7;16.7)	(2.3;5.8)	(22.1;43.7)
	DD_{ph}	mean	-0.1	-0.2	-0.4	-0.3	1.4
		SD	4.8	4.0	3.4	1.3	6.3
		(min-max)	(-7.6;5.6)	(-6.1;4.3)	(-5.7;3.3)	(-2.9;1.6)	(-8.6;8.4)
	DAU_{ph}	mean	-1.3	-1.2	-1.1	-0.9	-2.1
		SD	2.0	1.8	1.6	0.9	2.7
		(min-max)	(-4.1;2.0)	(-3.8;2.2)	(-3.4;1.9)	(-2.2;1.6)	(-5.7;2.5)

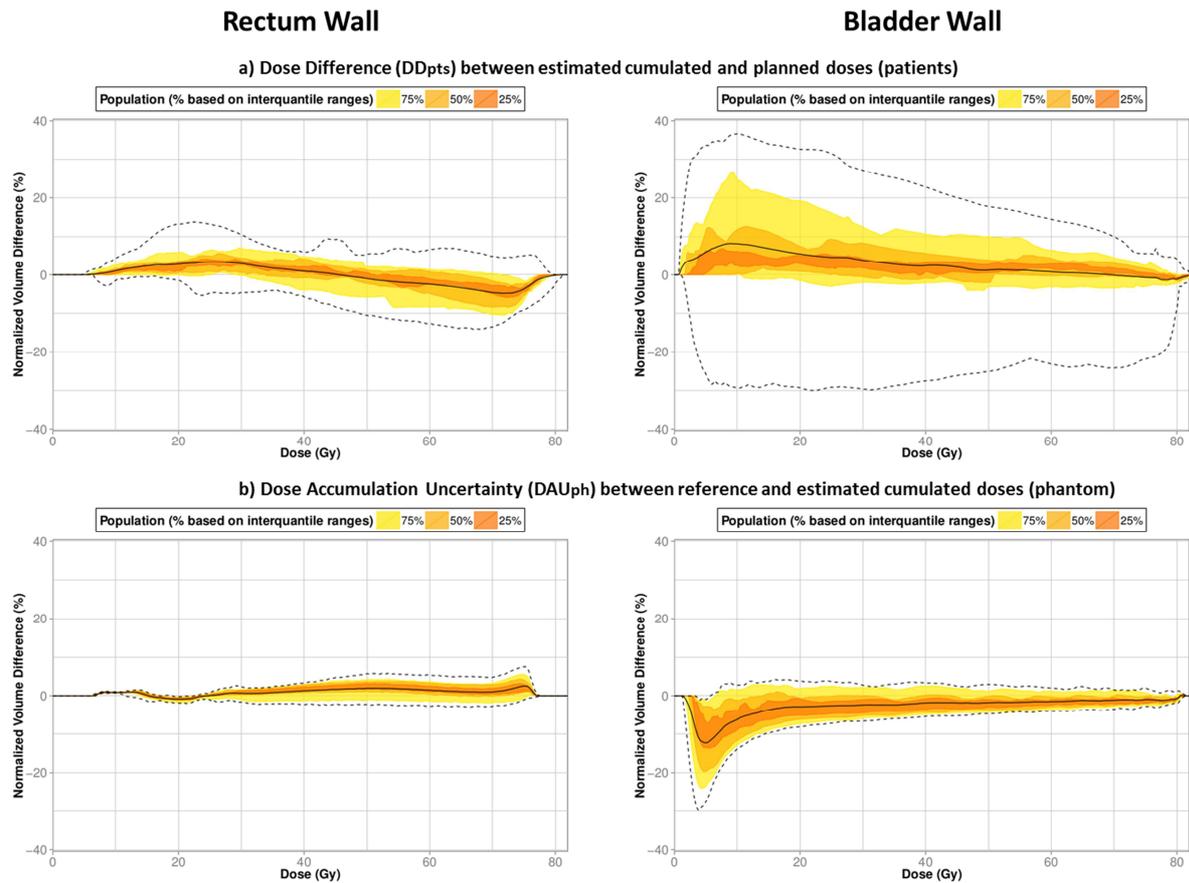


Figure 3.3: Dose difference (DD_{pts}) and dose accumulation uncertainty (DAU) for rectum and bladder wall

(2a) Dose difference (DD_{pts}) using point-by-point DVH differences between the estimated cumulated dose distribution (ECD_{pts}) and the planned dose distribution (PD_{pts}) for all patients for rectum (left) and bladder (right) wall. Three interquartile ranges are displayed, representing: 12.5-87.5 % (75 % of the population), 25-75 % (50 % of the population), and 37.5-62.5 % (25 % of the population). Mean DD_{pts}: solid black line; minimum and maximum values: black dotted line.

(2b) Dose accumulation uncertainty (DAU) using point-by-point DVH differences between reference cumulated dose distribution (RCD_{ph}) and estimated cumulated dose distribution (ECD_{ph}) from the 16 numerical phantom datasets for rectum (left) and bladder (right) wall.

Three interquartile ranges are displayed, representing: 12.5-87.5 % (75 % of the population), 25-75 % (50 % of the population), and 37.5-62.5 % (25 % of the population). Mean DAU_{ph}: solid black line; minimum and maximum values: black dotted line.

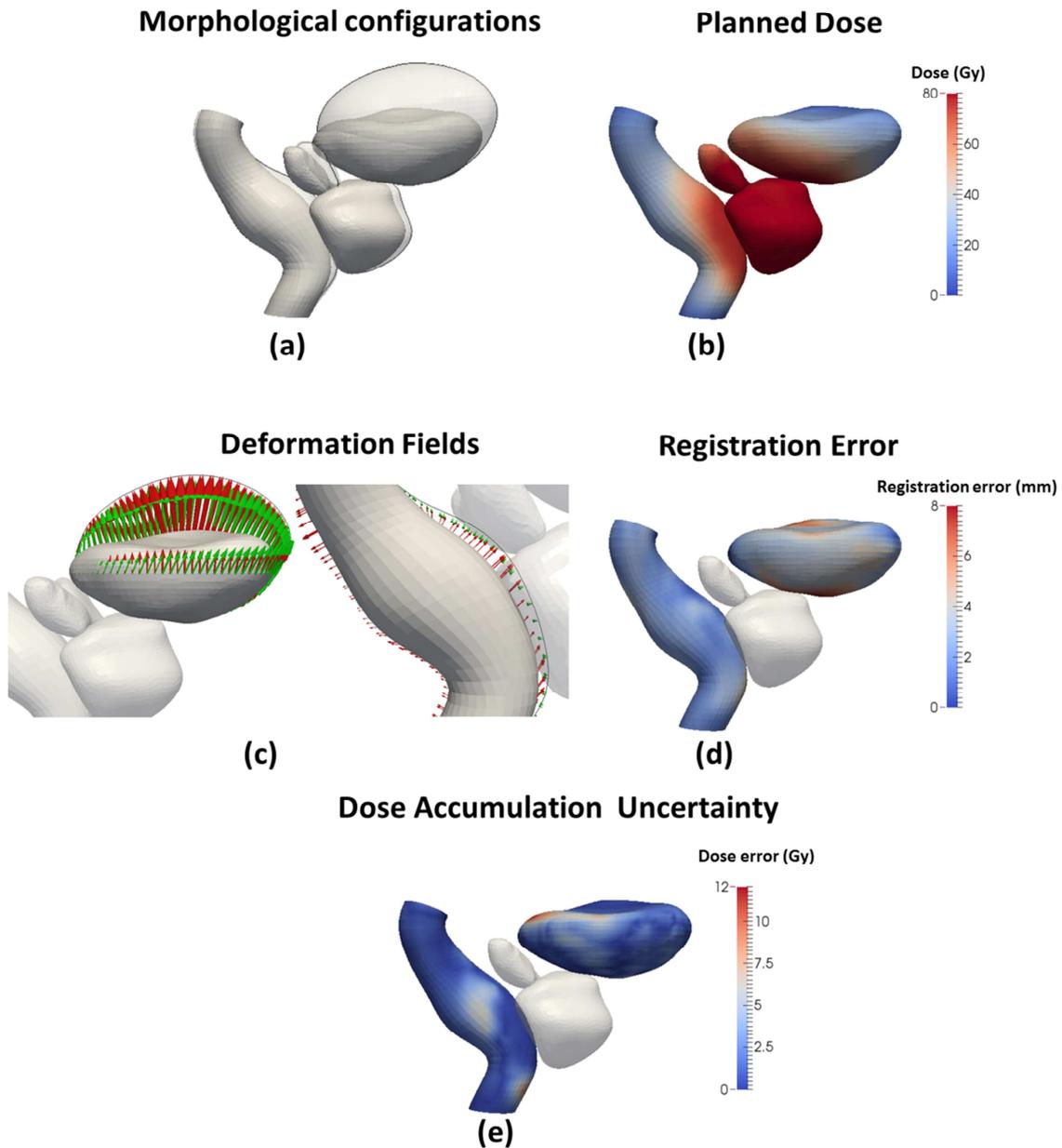
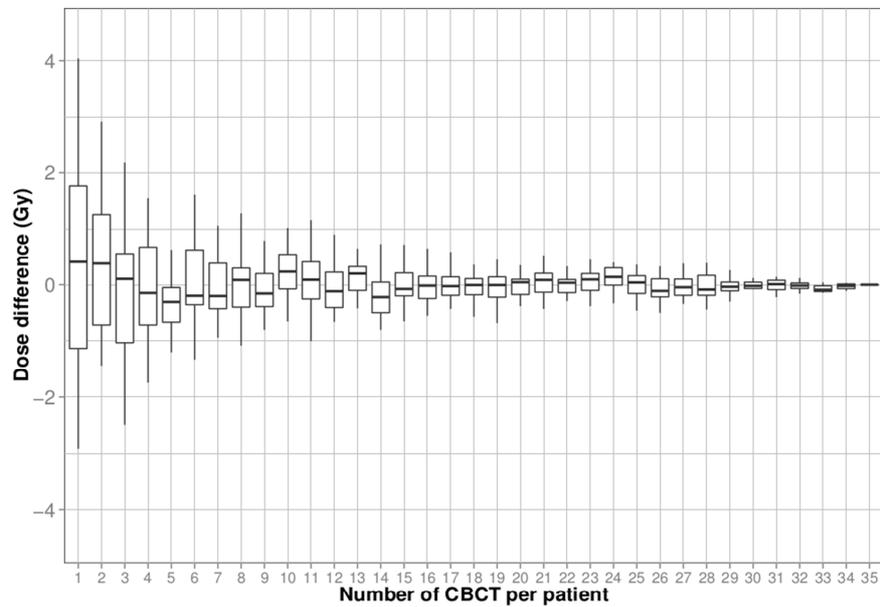


Figure 3.4: Impact of deformable image registration uncertainties of the dose gradient area on the dose accumulation uncertainty, using the phantom

(a) two anatomical configurations of the numerical phantom (b), planned dose in one of the configurations (c), reference deformation field (in green) calculated from the mechanical stimulation and estimated deformation field (in red) calculated with the deformable image registration method (d), registration errors defined as the difference between the estimated and reference deformation fields (e), dose accumulation uncertainty (DAU_{ph}) defined as the difference between the reference and the estimated cumulated doses.

3.2.2.3 Impact of the number of CBCTs on the cumulated dose

a) Rectum wall



b) Bladder wall

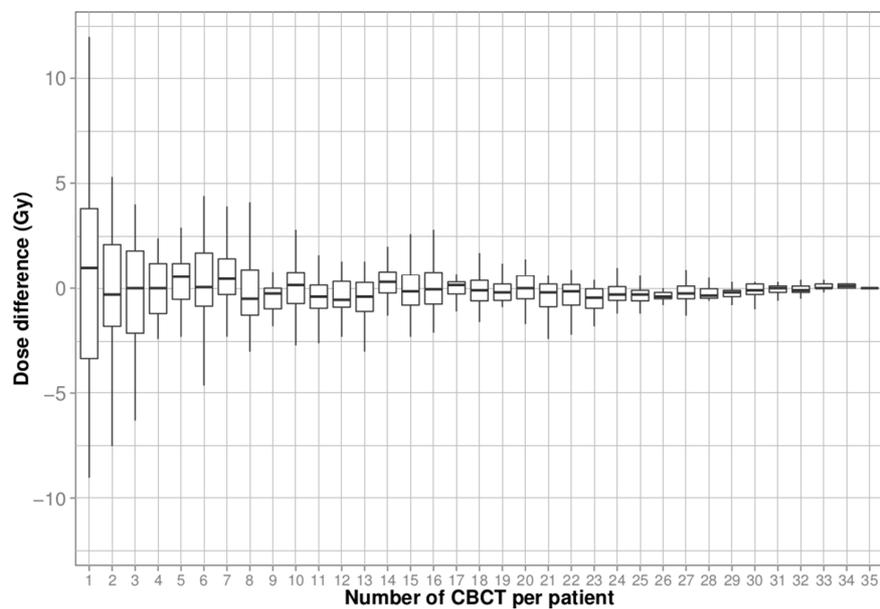


Figure 3.5: Impact of the number of CBCT

Figure 3.5 shows a boxplot representing, for the three patients with daily CBCT, the difference of the estimated cumulated mean dose (D_{mean}) using all the 35 CBCTs and using a growing number of CBCTs (from 1 to 34). Mean and standard deviations of the ECD_{pts} difference between using 8 CBCT and 35 CBCTs were, for the rectum wall: 0.03 ± 0.60 Gy for the D_{mean} and 0.37 ± 1.6 % for the V_{70} . For the bladder wall, they were -0.1 ± 1.8 Gy for the D_{mean} and 0.22 ± 1.5 % for the V_{70} . With 8 CBCTs, the

accuracy of D_{mean} ranged from -1.1 Gy to +1.3 Gy for the rectum wall and from 2.9 Gy to +4 Gy for the bladder wall, considering a 95 % confidence interval. The accuracy of V_{70} , with 8 CBCTs, ranged from -2.1 % to +1.9 % for the rectum wall and from -2.6 % to +3.4 % for the bladder wall.

The numbers of CBCTs required for an accuracy of 2 Gy and 1 Gy for D_{mean} were 4 and 12 for the rectum wall and 19 and 28 for the bladder wall, respectively (Figure 3.5). The numbers of CBCTs required to obtain an accuracy of 5 %, 3 % and 1 % for V_{70} were, 3, 11 and 28 for the rectum wall, and 4, 9 and 27 for the bladder wall, respectively.

3.2.3 DISCUSSION

Large inter-fraction OAR shape and volume variations potentially hamper the dose delivery accuracy of the IMRT treatment, thus indicating the need to estimate the dose actually delivered to those organs. The dosimetric uncertainties of dose accumulation, which were not quantified so far, have been studied and compared to the dose delivery drift estimated on patients. Our study showed that, even with instruction to maintain full bladder, important variation of volume occurs during treatment (relative variation reaching 39 % for bladder) involving large discrepancies between the planned and actual delivered doses (Table 3.1, Table 3.2, Figure 3.3) for bladder wall and limited discrepancies for the rectum wall. For the bladder wall mean dose, the DD_{pts} was 6.9 Gy (18.1 Gy maximum), relatively to the 41.4 Gy mean planned dose. The corresponding uncertainty, estimated on the numerical phantom, was 2.7 Gy. For the rectum, the DD_{pts} was 2.0 Gy (4.2 Gy maximum) with 1.2 Gy uncertainty, relatively to the 40.5 Gy mean planned dose. This dose drift needs to be considered, as the DVH (and the mean dose) has been clearly linked to toxicity (Fiorino, Valdagni, Rancati, & Sanguineti, 2009). The prostate was not included in the study since we considered an IGRT-based prostate repositioning and a “standard” CTV-to-PTV margin, ensuring a good coverage of the target (Figure 3.6).

Several studies have compared the planned dose to the dose received per fraction (Hatton et al., 2011; Peng et al., 2011; Schaly et al., 2004) or to the cumulated dose (Akino et al., 2013; Andersen et al., 2012; Godley et al., 2012; Peng et al., 2011; Schaly et al., 2004; Wen et al., 2012; Wu et al., 2006). The morphological monitoring was performed, in a limited number of patients (1 - 20), based on either CT-scan (Andersen et al., 2012; Godley et al., 2012; Peng et al., 2011; Schaly et al., 2004) or CBCT images (Akino et al., 2013; Hatton et al., 2011; Wen et al., 2012), with daily, twice weekly, or weekly acquisitions and without quantifying the impact of the number of images to estimate the cumulated dose. The use of a weekly CBCT appears reasonable since the standard deviation of the estimated mean dose was relatively small, being 0.60 Gy for the rectum and 1.8 Gy for the bladder.

While CBCT's great advantage is the visualization of the anatomical structures during treatment, calculating the dose received per fraction is complex. Nevertheless Sharma et al showed that the use of invariant dose distributions introduces less than 2 % error in evaluated dose volume metrics for

the pelvic region (Sharma et al., 2012). However, the total dose received by deformable structures cannot be estimated by considering only the fraction dose, since the DVHs cannot simply be added, highlighting the interest of DIR methods to accumulate the dose. Andersen et al. used a DIR-based cumulated dose process in per-treatment CT of nine patients (Andersen et al., 2012). In the bladder, the difference between the delivered and planned doses ranged from -9.4 Gy to 13.5 Gy for the D_{mean} and -6 % to 10 % for the V_{70} . Our study revealed a greater deviation ranging from -18.1 Gy to 17.0 Gy for D_{mean} and -24.2 % to -9.9 % for the V_{70} , probably due to a larger patient database and because we considered bladder wall while Andersen et al. used the whole organ. It must be pointed out however that none of these previous studies evaluated the uncertainties of their dose accumulation methods.

The evaluation of the dose accumulation accuracy is complex. Most evaluation methods are based on overlap measures, consisting primarily of comparing the manual reference delineation of a structure to its deformed contour according to the DIR algorithm (Wang et al., 2005). Different overlap indexes, such as the Dice index or Hausdorff distance, can therefore be used. However, cumulated dose methods aim to establish an accurate point-to-point correspondence within the deformable structure. An accurate volume overlap measure after registration does not ensure high dose accumulation accuracy. In other studies, experts manually established anatomical correspondence points between the two images (planning and per-treatment), which were compared to the point correspondences given by the DIR algorithm (Brock, Sharpe, Dawson, Kim, & Jaffray, 2005; Rigaud et al., 2015; Vandemeulebroucke, Rit, Kybic, Clarysse, & Sarrut, 2011). While this approach is interesting in other anatomical regions such as head and neck or lung, its implementation appears difficult in the pelvic region due to lack of anatomical landmarks.

Our numerical phantom of the main pelvic organs enabled both the assessment of DIR accuracy in establishing anatomical correspondences (i.e., measuring local registration errors) (Cazoulat et al., 2014) and an evaluation of the resulting dose accumulation accuracy. To measure solely the registration errors, an FEM-based numerical phantom has already been published, integrating simplified shapes of the rectum, bladder, and prostate (Shunshan Li et al., 2013; Nick Stanley et al., 2013; Hualiang Zhong et al., 2012). Our phantom presents a realistic anatomy and plausible deformations, such as volume variation and sliding structures (Cazoulat et al., 2014), which may prove particularly challenging for DIR methods. The volumes of the bladder and the rectum were comparable in the patient series and in the phantom. For all surface points of the numerical phantom and for all phases, the registration error (mean and standard deviation) was $2.4 \text{ mm} \pm 1.2 \text{ mm}$ for the rectum and $3.8 \text{ mm} \pm 2.8 \text{ mm}$ for the bladder. The corresponding DAU was (mean and standard deviation) $1.7 \text{ Gy} \pm 2.4 \text{ Gy}$ and $2.4 \text{ Gy} \pm 3.3 \text{ Gy}$ for the rectum and bladder, respectively. However, it should be noted that the highest cumulated dose errors were not localized in positions with the highest registration errors (Figure 3.4). The highest registration errors were localized in regions with important deformations, while cumulated dose errors were localized in high dose gradient regions, suggesting that the impact of registration errors is much more important in high dose gradient regions than in regions of constant dose.

Physical phantoms have also been proposed for evaluating the DIR in the pelvis, consisting of a rectal deformable balloon generating deformations (Wang et al., 2005). To evaluate the cumulated dose process, a cylindrical phantom has been used combined with Mosfet detectors (Janssens et al., 2009). Nevertheless, measuring cumulated doses in a deformable structure appears limited by the rigid nature of dosimeters. Recent studies have proposed the use of 3D deformable dosimeters (Niu et al., 2012; Yeo et al., 2012).

Using our phantom to estimate dose accumulation accuracy has some limitations. Firstly, deformations inside the organs, i.e. displacements of the voxels, were determined with interpolation from the displacement of the surface mesh nodes. As a consequence, the similarity between the deformations inside the organs and a real mechanical behavior may decrease as the distance from the organ surface increases. To minimize the effect of interpolation inside the organ, the dosimetric evaluation was performed on the organs walls. The second limitation is the use of trilinear interpolation to propagate the per-treatment dose distributions. The dose distribution deformation can lead to errors caused by voxel volume variation, unaccounted for in our method. Other methods used the determinant of the Jacobian of the transformation to compensate for the volume variation in the estimation of the cumulated dose distribution, without demonstrating the validity of this approach (C. Lu et al., 2011). More accurate methods have been proposed for propagating the mass or energy deposits in the images, instead of directly deforming the dose (Zhong & Siebers, 2009). These methods, however, require a simulation of energy deposits in each voxel using Monte Carlo methods, and its feasibility on CBCT has not yet been demonstrated. Using a numerical phantom, trilinear interpolation-related errors have been demonstrated to reach 10 % in high density gradient areas, though these errors were relatively low in low density gradient areas (Zhong & Siebers, 2009). In the pelvic region, density variations are relatively limited, and using trilinear interpolation for dose deformation seems reasonable. The process used to generate the CBCT images may also have some limitations, since they were simulated from CT images. However, the visual assessment of CBCT images showed an image quality close to the one of the patients and, since the considered DIR method relies on image delineations, the impact of CBCT image quality is limited. A further point is the impact on the DAU of the manual delineation of the CBCT images. Indeed, since our registration was based on organ delineations rather than gray-level images, the cumulated dose accuracy depends on the delineation accuracy. We compared DAU obtained using exact delineation with DAU obtained using manual delineation. The means and standard deviations of the differences were: -0.9 ± 0.2 Gy for D_{mean} and -0.7 ± 0.3 % for V_{70} for rectum wall, for bladder wall it was 1.5 ± 1.1 Gy for D_{mean} and 1.4 ± 1.0 % for V_{70} . A small systematic error due to the delineation uncertainty was observed for both organs. Another limitation is that, due to the anatomy of the template patient used to generate the phantom, the dose received by the bladder of the phantom is lower than for patients. Indeed, because of important anatomical differences between patients, the phantom cannot be representative of the whole population. However the dose differences between planned and cumulated dose of phantom and patients are very close. Lastly, this study did not consider the intra-fraction anatomical variations which may also impact the actual delivered dose. A perspective of this

study would be to propagate the dose accumulation uncertainties toward the data of a specific patient in order to provide, for this patient, the cumulated DVH with the associated confidence interval. This propagation could be performed by considering OAR sub-regions.

In conclusion, our study quantified not only the dose differences between planned and delivered doses in the rectum and bladder, but also provided an estimation of the dose accumulation uncertainty. The DAU_{ph} calculated with the phantom were much smaller than the dose difference (DD_{pt}) observed in the patients for bladder and were close for the rectum. Mean dose difference could exceed 20 Gy in the bladder and 5 Gy in the rectum, leading to an increased toxicity risk for patients. These findings support close monitoring of the cumulative dose in the bladder and rectum during prostate IMRT-IGRT treatment to guide the optimal adaptive radiotherapy strategy within a dose-guided framework.

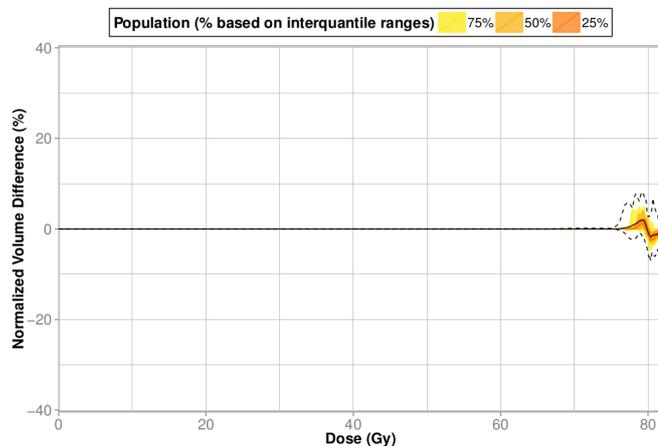
ANNEX A: Generation of the phantom and comparison of the simulated deformations to the observed deformations in the patients

The considered organs were the prostate, seminal vesicles (SV), bladder, and rectum. Based on delineations from a typical template patient with empty bladder and rectum, these structures were modeled in ANSYS Design Modeler® in the form of surface meshes for the bladder and rectum, and volume meshes for the prostate and SV. Mechanical properties were assigned to each organ based on clinician observations and simulation studies (Boubaker, Haboussi, Ganghoffer, & Aletti, 2009; Keros et al., 2006). Different contact properties were defined between each organ and its neighborhood as bounded, frictionless, or no separation. Stiffness in the form of an elastic support was added at the apex of the prostate that is actually maintained by the rigid pelvic muscles. Since the infero-anterior part of the bladder is near or in contact with the pelvic bone, additional stiffness was added to this zone to limit the bladder expansion in this direction. Because the lowest part of the rectum is assumed to have a very low mobility due to the surrounded sphincter muscle fibers, the inferior rectum edge was fixed and an elastic support was added to the first 2 cm of the rectal wall. Moreover, since the posterior part of the rectum is located close to the spine, stiffness was also added to this area in order to limit the expansion of the rectum in the posterior direction. The parameter values of the boundary conditions were adjusted to obtain a typical behavior of the organ deformations during a treatment course. Based on the literature (Constantinou et al., 1984; Haynes & Read, 1982), the OAR internal pressure varied, with values ranging from 0 to 5 kPa for the bladder, and from 0 to 2 kPa for the rectum. As a result of the simulation, bladder and rectum volumes ranged from 92.5 cm³ to 294.2 cm³ and 51.6 cm³ to 84.7 cm³, respectively. Due to the rectum and bladder deformations, a displacement of the prostate up to 9 mm in the anteroposterior direction was generated. A total of 16 organ configurations were finally simulated by the numerical phantom.

The absolute rectum and bladder volumes were not statistically different between the patients and the phantom ($p > 0.05$).

ANNEX B: Results obtained for the prostate

a) Prostate dose difference (DD_{pts}) between estimated cumulated and planned doses (patients)



b) Prostate dose accumulation uncertainty (DAU_{ph}) between estimated and reference cumulated doses (phantom)

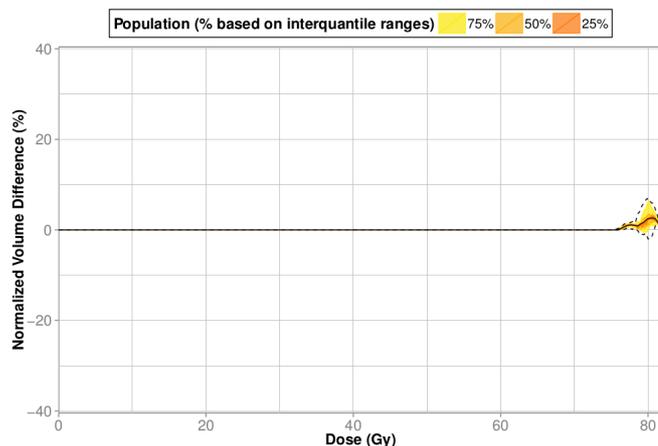


Figure 3.6: Dose difference (DD_{pts}) and dose accumulation uncertainty (DAU) for prostate

(6a) Dose difference (DD_{pts}) using point-by-point DVH differences between the estimated cumulated dose distribution (ECD_{pts}) and the planned dose distribution (PD_{pts}) for all patients for prostate. Three interquartile ranges are displayed, representing: 12.5-87.5 % (75 % of the population), 25-75 % (50 % of the population), and 37.5-62.5 % (25 % of the population). Mean DD_{pts} : solid black line; minimum and maximum values: black dotted line.

(6b) Dose accumulation uncertainty (DAU) using point-by-point DVH differences between reference cumulated dose distribution (RCD_{ph}) and estimated cumulated dose distribution (ECD_{ph}) from the 16 numerical phantom datasets for prostate.

Three interquartile ranges are displayed, representing: 12.5-87.5 % (75 % of the population), 25-75 % (50 % of the population), and 37.5-62.5 % (25 % of the population). Mean DAU_{ph} : solid black line; minimum and maximum values: black dotted line.

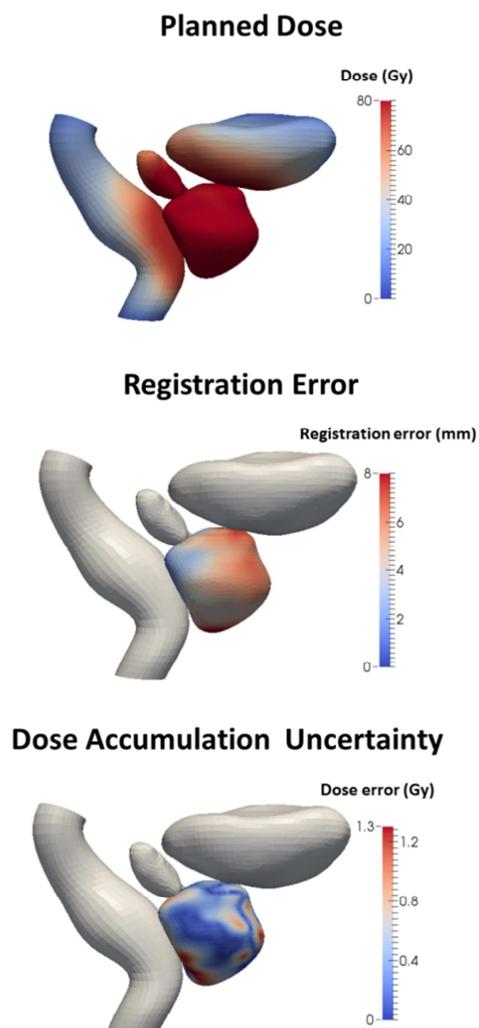


Figure 3.7: Impact of deformable image registration uncertainties of the dose gradient area on the dose accumulation uncertainty, using the phantom

(a), planned dose in one of the configurations (b), registration errors defined as the difference between the estimated and reference deformation fields (c), dose accumulation uncertainty (DAU_{ph}) defined as the difference between the reference and the estimated cumulated doses.

REFERENCES

- Akino, Y., Yoshioka, Y., Fukuda, S., Maruoka, S., Takahashi, Y., Yagi, M., . . . Ogawa, K. (2013). Estimation of rectal dose using daily megavoltage cone-beam computed tomography and deformable image registration. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *87*(3), 602-608.
- Andersen, E., Muren, L., Sørensen, T. S., Noe, K. Ø., Thor, M., Petersen, J., . . . Tanderup, K. (2012). Bladder dose accumulation based on a biomechanical deformable image registration algorithm in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. *Physics in medicine and biology*, *57*(21), 7089.
- Beckendorf, V., Guérif, S., Le Prisé, E., Cosset, J. M., Lefloch, O., Chauvet, B., . . . Bachaud, J. M. (2004). The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *60*(4), 1056-1065.
- Boubaker, M. B., Haboussi, M., Ganghoffer, J.-F., & Aletti, P. (2009). Finite element simulation of interactions between pelvic organs: Predictive model of the prostate motion in the context of radiotherapy. *Journal of biomechanics*, *42*(12), 1862-1868.
- Brock, K., Sharpe, M., Dawson, L., Kim, S., & Jaffray, D. (2005). Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration. *Medical physics*, *32*(6), 1647-1659.
- Castadot, P., Lee, J. A., Parraga, A., Geets, X., Macq, B., & Grégoire, V. (2008). Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiotherapy and Oncology*, *89*(1), 1-12.
- Cazoulat, G., Simon, A., Dumenil, A., Gnep, K., De Crevoisier, R., Acosta, O., & Haigron, P. (2014). Surface-constrained nonrigid registration for dose monitoring in prostate cancer radiotherapy. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, *33*(7), 1464-1474.
- Constantinou, C., Djurhuus, J., Silverman, D., Towns, A., Wong, L., & Govan, D. (1984). Isometric detrusor pressure during bladder filling and its dependency on bladder volume and interruption to flow in control subjects. *The Journal of urology*, *131*(1), 86-90.
- de Crevoisier, R., Tucker, S. L., Dong, L., Mohan, R., Cheung, R., Cox, J. D., & Kuban, D. A. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *62*(4), 965-973.
- Dice, L. R. (1945). Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*, *26*(3), 297-302.
- Fiorino, C., Valdagni, R., Rancati, T., & Sanguineti, G. (2009). Dose–volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiotherapy and Oncology*, *93*(2), 153-167.
- Godley, A., Ahunbay, E., Peng, C., & Li, X. A. (2009). Automated registration of large deformations for adaptive radiation therapy of prostate cancer. *Medical physics*, *36*(4), 1433-1441.
- Godley, A., Ahunbay, E., Peng, C., & Li, X. A. (2012). Accumulating daily-varied dose distributions of prostate radiation therapy with soft-tissue–based kV CT guidance. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, *13*(3).

- Hatton, J. A., Greer, P. B., Tang, C., Wright, P., Capp, A., Gupta, S., . . . Denham, J. W. (2011). Does the planning dose–volume histogram represent treatment doses in image-guided prostate radiation therapy? Assessment with cone-beam computerised tomography scans. *Radiotherapy and Oncology*, *98*(2), 162-168.
- Haynes, W., & Read, N. (1982). Ano-rectal activity in man during rectal infusion of saline: a dynamic assessment of the anal continence mechanism. *The Journal of physiology*, *330*(1), 45-56.
- Janssens, G., de Xivry, J. O., Fekkes, S., Dekker, A., Macq, B., Lambin, P., & van Elmpt, W. (2009). Evaluation of nonrigid registration models for interfraction dose accumulation in radiotherapy. *Medical physics*, *36*(9), 4268-4276.
- Keros, L., Bernier, V., Aletti, P., Marchesi, V., Wolf, D., & Noel, A. (2006). Qualitative estimation of pelvic organ interactions and their consequences on prostate motion: study on a deceased person. *Medical physics*, *33*(6), 1902-1910.
- Li, S., Glide-Hurst, C., Lu, M., Kim, J., Wen, N., Adams, J. N., . . . Zhong, H. (2013). Voxel-based statistical analysis of uncertainties associated with deformable image registration. *Physics in medicine and biology*, *58*(18), 6481.
- Li, S., Lu, M., Kim, J., Glide-Hurst, C., Chetty, I., & Zhong, H. (2012). MO-F-BRA-04: Voxel-Based Statistical Analysis of Deformable Image Registration Error via a Finite Element Method. *Medical physics*, *39*(6), 3875-3875.
- Lu, C., Chelikani, S., Papademetris, X., Knisely, J. P., Milosevic, M. F., Chen, Z., . . . Duncan, J. S. (2011). An integrated approach to segmentation and nonrigid registration for application in image-guided pelvic radiotherapy. *Medical Image Analysis*, *15*(5), 772-785.
- Lu, W., Olivera, G. H., Chen, Q., Ruchala, K. J., Haimerl, J., Meeks, S. L., . . . Kupelian, P. A. (2006). Deformable registration of the planning image (kVCT) and the daily images (MVCT) for adaptive radiation therapy. This work was in part presented at the AAPM meeting in Seattle, July 2005. *Physics in medicine and biology*, *51*(17), 4357.
- Marks, L. B., Yorke, E. D., Jackson, A., Ten Haken, R. K., Constine, L. S., Eisbruch, A., . . . Deasy, J. O. (2010). Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *76*(3), S10-S19.
- Maurer Jr, C. R., Qi, R., & Raghavan, V. (2003). A linear time algorithm for computing exact Euclidean distance transforms of binary images in arbitrary dimensions. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, *25*(2), 265-270.
- Niu, C. J., Foltz, W. D., Velec, M., Moseley, J. L., Al-Mayah, A., & Brock, K. K. (2012). A novel technique to enable experimental validation of deformable dose accumulation. *Medical physics*, *39*(2), 765-776.
- O’Daniel, J. C., Dong, L., Zhang, L., de Crevoisier, R., Wang, H., Lee, A. K., . . . Bonnen, M. D. (2006). Dosimetric comparison of four target alignment methods for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *66*(3), 883-891.
- Peng, C., Ahunbay, E., Chen, G., Anderson, S., Lawton, C., & Li, X. A. (2011). Characterizing interfraction variations and their dosimetric effects in prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *79*(3), 909-914.

- Pittet, P., Ismail, A., Ribouton, J., Wang, R., Galvan, J.-M., Chaikh, A., . . . Balosso, J. (2013). Fiber background rejection and crystal over-response compensation for GaN based in vivo dosimetry. *Physica Medica*, 29(5), 487-492.
- Rigaud, B., Simon, A., Castelli, J., Gobeli, M., Ospina Arango, J.-D., Cazoulat, G., . . . De Crevoisier, R. (2015). Evaluation of deformable image registration methods for dose monitoring in head and neck radiotherapy. *BioMed research international*, 2015.
- Rosu, M., Chetty, I. J., Balter, J. M., Kessler, M. L., McShan, D. L., & Ten Haken, R. K. (2005). Dose reconstruction in deforming lung anatomy: dose grid size effects and clinical implications. *Med Phys*, 32(8), 2487-2495.
- RTK. Reconstruction toolkit (rtk). <http://www.openrtk.org>.
- Schalj, B., Kempe, J., Bauman, G., Battista, J., & Van Dyk, J. (2004). Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. *Physics in medicine and biology*, 49(5), 791.
- Schultheiss, T. E., & Tomé, W. A. (2012). 2.7. It is not appropriate to “deform” dose along with deformable image registration in adaptive radiotherapy. *Controversies in Medical Physics: a Compendium of Point/Counterpoint Debates Volume 2*, 80.
- Sharma, M., Weiss, E., & Siebers, J. V. (2012). Dose deformation-invariance in adaptive prostate radiation therapy: Implication for treatment simulations. *Radiotherapy and Oncology*, 105(2), 207-213.
- Simon, A., Nassef, M., Cazoulat, G., Acosta, O., Lafond, C., Haigron, P., & De Crevoisier, R. (2014). Quantification of the Differences Between Planned and Delivered Doses in the Bladder in Prostate IGRT. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 90(1), S435.
- Stanley, N., Glide-Hurst, C., Kim, J., Adams, J., Li, S., Wen, N., . . . Zhong, H. (2013). Using patient-specific phantoms to evaluate deformable image registration algorithms for adaptive radiation therapy. *Journal of applied clinical medical physics/American College of Medical Physics*, 14(6), 4363.
- Stanley, N., Zhong, H., Glide-Hurst, C., Chetty, I., & Movsas, B. (2012). MO-F-BRA-06: Systematic Evaluation of a Deformable Image Registration Algorithm from a Commercial Software Package. *Medical physics*, 39(6), 3876-3876.
- Vandemeulebroucke, J., Rit, S., Kybic, J., Clarysse, P., & Sarrut, D. (2011). Spatiotemporal motion estimation for respiratory-correlated imaging of the lungs. *Medical physics*, 38(1), 166-178.
- Wang, H., Dong, L., O'Daniel, J., Mohan, R., Garden, A. S., Ang, K. K., . . . Cheung, R. (2005). Validation of an accelerated ‘demons’ algorithm for deformable image registration in radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, 50(12), 2887.
- Wen, N., Glide-Hurst, C., Nurushev, T., Xing, L., Kim, J., Zhong, H., . . . Movsas, B. (2012). Evaluation of the deformation and corresponding dosimetric implications in prostate cancer treatment. *Physics in medicine and biology*, 57(17), 5361.
- Wu, Q., Liang, J., & Yan, D. (2006). Application of dose compensation in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Physics in medicine and biology*, 51(6), 1405.
- Yeo, U., Taylor, M., Dunn, L., Kron, T., Smith, R., & Franich, R. (2012). A novel methodology for 3D deformable dosimetry. *Medical physics*, 39(4), 2203-2213.

- Zhong, H., Adams, J., Glide-Hurst, C., Zhang, H., Li, H., & Chetty, I. J. (2016). Development of a deformable dosimetric phantom to verify dose accumulation algorithms for adaptive radiotherapy. *Journal of Medical Physics*, *41*(2), 106.
- Zhong, H., Glide-Hurst, C., Li, H., Nurushev, T., Movsas, B., & Chetty, I. (2012). WE-E-BRB-03: Development of a Deformable Dosimetric Phantom for Verification of 4D Dose Calculation Algorithms. *Medical physics*, *39*(6), 3956-3956.
- Zhong, H., Kim, J., & Chetty, I. J. (2010). Analysis of deformable image registration accuracy using computational modeling. *Medical physics*, *37*(3), 970-979.
- Zhong, H., Kim, J., Li, H., Nurushev, T., Movsas, B., & Chetty, I. J. (2012). A finite element method to correct deformable image registration errors in low-contrast regions. *Physics in medicine and biology*, *57*(11), 3499.
- Zhong, H., & Siebers, J. V. (2009). Monte Carlo dose mapping on deforming anatomy. *Physics in medicine and biology*, *54*(19), 5815.

RESULTATS SUPPLEMENTAIRES

Une étude comparable avait été menée préalablement sur une autre population de 20 patients dont le suivi morphologique a été obtenu grâce à l'acquisition d'une TDM hebdomadaire durant les 8 semaines de traitement. Les principaux résultats (Table 3.3, Table 3.4, Figure 3.8), présentés à la conférence de l'ASTRO, sont résumés ci-dessous (Simon et al., 2014). Ils montrent également d'importantes dérives dosimétriques en comparaison aux incertitudes liées au cumul de dose et conduisent aux mêmes conclusions que l'étude précédente. Les dérives observées sont du même ordre pour le rectum et légèrement supérieures pour la vessie. Par ailleurs, la répartition des erreurs paraît symétrique entraînant une erreur moyenne presque nulle, laissant penser que l'erreur systématique observée dans l'étude précédente sur la dose moyenne, particulièrement pour la vessie à faible dose pourrait être liée à la délinéation sur CBCT.

Table 3.3: Dose planifié (PD), différence de dose (DD), et incertitude de cumul (DAU) pour les points DVH de référence du RTOG/QUANTEC.

			GETUG reference points (rectum wall)				
			V60 (%)	V65 (%)	V70 (%)	V75 (%)	Dmean (Gy)
Patient Study	PD_{pts}	mean	19.6	14.5	9.6	3.6	41.9
		(min-max)	(11.9;34.0)	(8.8;27.0)	(6.1;17.24)	(2.1;6.7)	(36.8;48.8)
	DD_{pts}	mean	-4.3	-3.6	-2.8	-1.0	-1.1
SD		6.8	5.3	4.3	2.3	2.5	
(min-max)		(-17.9;10.9)	(-13.4;6.4)	(-13.9;6.1)	(-4.5;5.0)	(-7.5;2.4)	
Phantom Study	PD_{ph}	mean	27.4	16.8	13.2	5.8	38.6
		(min-max)	(26.6;29.2)	(15.9;18.2)	(12.4;14.3)	(5.0;6.7)	(38.0;39.4)
	DD_{ph}	mean	-2.0	-1.4	-1.5	-2.3	-0.7
SD		2.1	1.3	1.0	0.6	1.4	
(min-max)		(-4.1;3.7)	(-2.8;2.3)	(-2.5;1.3)	(-3.0;-1.0)	(-2.7;2.5)	
	DAU_{ph}	mean	2.3	0.9	0.5	1.7	0.8
		SD	2.8	2.5	2.5	2.7	1.2
		(min-max)	(-2.3;6.6)	(-3.6;5.1)	(-4.0;4.6)	(-2.2;6.8)	(-1.3;2.6)

Table 3.4: Planned dose distribution (PD), dose difference (DD), and dose accumulation uncertainty (DAU) for the RTOG/QUANTEC reference bladder wall DVH points.

			GETUG reference points (bladder wall)				
			V65 (%)	V70 (%)	V75 (%)	V80 (%)	Dmean (Gy)
Patient study	PD_{pts}	mean	40.6	34.2	25.8	4.34	52.7
		(min-max)	(10.2;67.8)	(7.9;60.9)	(5.5;52.1)	(1.2;15.6)	(23.9;68.4)
	DD_{pts}	mean	-0.2	1.5	-3.1	-2.0	-0.2
SD		14.2	11.7	8.0	2.1	9.3	
(min-max)		(-22.4;29.2)	(-21.3;22.2)	(-18.9;12.5)	(-6.1;1.9)	(-12.3;16.0)	
Phantom study	PD_{ph}	mean	19.9	16.3	11.9	3.6	32.7
		(min-max)	(13.3;27.2)	(10.7;22.4)	(7.7;16.7)	(2.3;5.8)	(22.1;43.7)
	DD_{ph}	mean	-0.1	-0.2	-0.4	-0.3	1.4
		SD	4.8	4.0	3.4	1.3	6.3
		(min-max)	(-7.6;5.6)	(-6.1;4.3)	(-5.7;3.3)	(-2.9;1.6)	(-8.6;8.4)
	DAU_{ph}	mean	-1.3	-1.2	-1.1	-0.9	-2.1
		SD	2.0	1.8	1.6	0.9	2.7
		(min-max)	(-4.1;2.0)	(-3.8;2.2)	(-3.4;1.9)	(-2.2;1.6)	(-5.7;2.5)

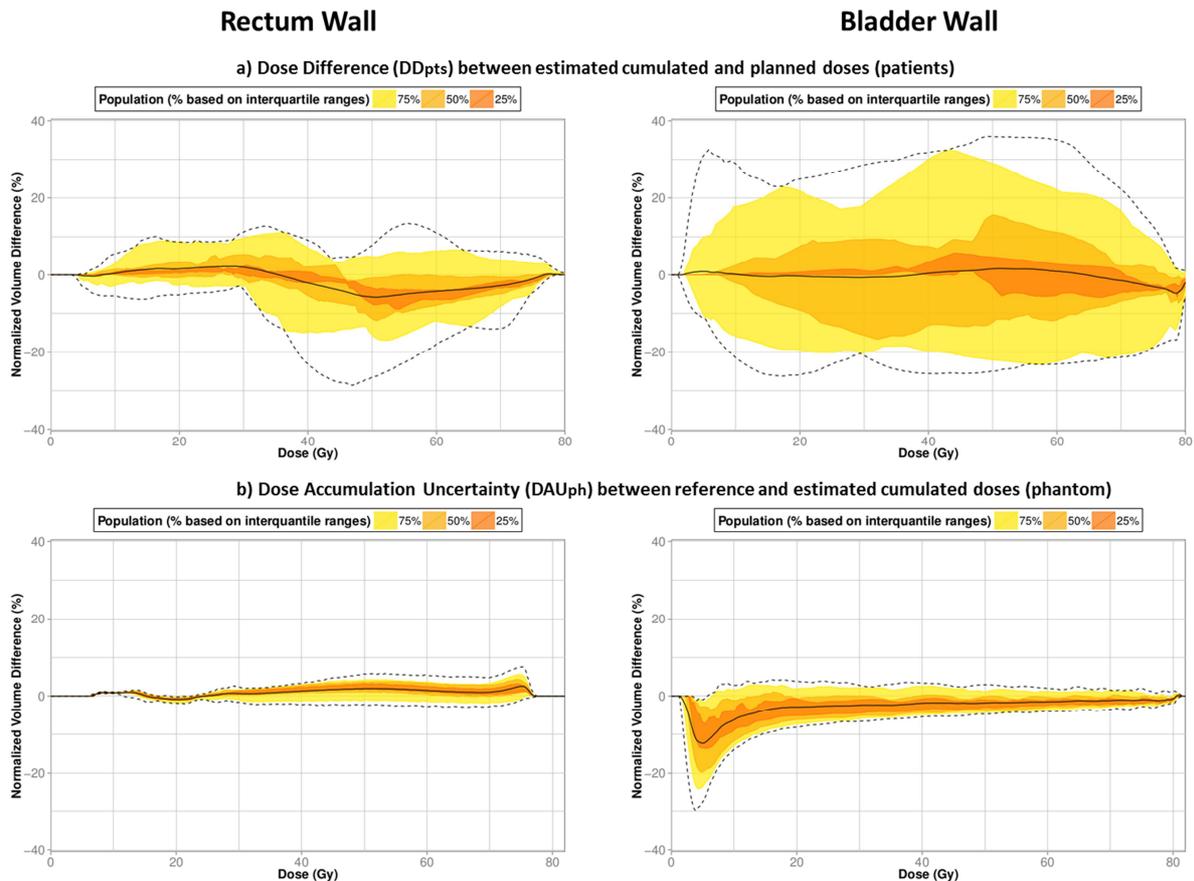


Figure 3.8: Dose difference (DD_{pts}) and dose accumulation uncertainty (DAU) for rectum and bladder wall

(2a) Dose difference (DD_{pts}) using point-by-point DVH differences between the estimated cumulated dose distribution (ECD_{pts}) and the planned dose distribution (PD_{pts}) for all patients for rectum (left) and bladder (right) wall. Three interquartile ranges are displayed, representing: 12.5-87.5 % (75 % of the population), 25-75 % (50 % of the population), and 37.5-62.5 % (25 % of the population). Mean DD_{pts}: solid black line; minimum and maximum values: black dotted line.

(2b) Dose accumulation uncertainty (DAU) using point-by-point DVH differences between reference cumulated dose distribution (RCD_{ph}) and estimated cumulated dose distribution (ECD_{ph}) from the 16 numerical phantom datasets for rectum (left) and bladder (right) wall.

Three interquartile ranges are displayed, representing: 12.5-87.5 % (75 % of the population), 25-75 % (50 % of the population), and 37.5-62.5 % (25 % of the population). Mean DAU_{ph}: solid black line; minimum and maximum values: black dotted line.

CONCLUSION

Cette première étude a ainsi permis de quantifier l'incertitude dosimétrique liée au cumul de dose et de la comparer à la dérive dosimétrique observée sur deux populations de patients (au total 44 patients). De plus l'impact du nombre d'acquisitions sur l'estimation de la dose cumulée a été évalué.

Les écarts entre la dose planifiée et cumulée apparaissent très variables d'un patient à l'autre. En effet, des écarts faibles (< 10 %) sont observés pour 2/3 des patients étudiés. Un tiers des patients présente en revanche des écarts importants (> 10 %) pour au moins l'un des deux organes à risque que sont la vessie et le rectum, entraînant un risque de complications. Ces écarts sont particulièrement élevés pour la vessie. En effet, en dose moyenne, l'écart entre la dose planifiée et la dose cumulée est de 6.9 Gy (atteignant 18.1 Gy) pour la paroi vésicale alors qu'il est de 2.0 Gy (atteignant 4.2 Gy) pour la paroi rectale.

L'incertitude dosimétrique liée au cumul apparait modérée en comparaison aux dérives observées, particulièrement pour les patients présentant des écarts importants (> 10 %). En effet, en dose moyenne, l'incertitude dosimétrique est de 2.7 Gy pour la paroi vésicale et 1.2 Gy pour la paroi rectale.

Concernant l'impact de l'échantillonnage, l'estimation du cumul réalisée à partir d'acquisitions CBCT hebdomadaires présente un écart relativement faible en comparaison à une acquisition quotidienne avec un écart type pour la dose moyenne de 0.60 Gy et 1.8 Gy respectivement pour la paroi rectale et la paroi vésicale.

Cette première étude montre l'intérêt de mettre en œuvre un processus de monitoring de dose, pour les patients présentant d'importantes dérives dosimétriques (> 10 %), soit environ un tiers de la population étudiée, et ainsi d'envisager une adaptation de la balistique en cours de traitement. Il s'agit alors de développer une stratégie de radiothérapie adaptative basée sur le monitoring de dose afin, si besoin, de compenser les éventuelles dérives dosimétriques observées.

Le chapitre suivant propose donc une synthèse des stratégies de radiothérapie adaptatives proposées pour le cancer de ta prostate.

REFERENCES

- Li, S., Lu, M., Kim, J., Glide-Hurst, C., Chetty, I., & Zhong, H. (2012). MO-F-BRA-04: Voxel-Based Statistical Analysis of Deformable Image Registration Error via a Finite Element Method. *Medical physics*, 39(6), 3875-3875.
- Niu, C. J., Foltz, W. D., Velec, M., Moseley, J. L., Al-Mayah, A., & Brock, K. K. (2012). A novel technique to enable experimental validation of deformable dose accumulation. *Medical physics*, 39(2), 765-776.
- Schultheiss, T. E., & Tomé, W. A. (2012). 2.7. It is not appropriate to “deform” dose along with deformable image registration in adaptive radiotherapy. *Controversies in Medical Physics: a Compendium of Point/Counterpoint Debates Volume 2*, 80.
- Simon, A., Nassef, M., Cazoulat, G., Acosta, O., Lafond, C., Haigron, P., & De Crevoisier, R. (2014). Quantification of the Differences Between Planned and Delivered Doses in the Bladder in Prostate IGRT. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 90(1), S435.
- Stanley, N., Glide-Hurst, C., Kim, J., Adams, J., Li, S., Wen, N., . . . Zhong, H. (2013). Using patient-specific phantoms to evaluate deformable image registration algorithms for adaptive radiation therapy. *Journal of applied clinical medical physics/American College of Medical Physics*, 14(6), 4363.
- Wu, Q., Liang, J., & Yan, D. (2006). Application of dose compensation in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Physics in medicine and biology*, 51(6), 1405.
- Yeo, U., Taylor, M., Dunn, L., Kron, T., Smith, R., & Franich, R. (2012). A novel methodology for 3D deformable dosimetry. *Medical physics*, 39(4), 2203-2213.
- Zhong, H., Adams, J., Glide-Hurst, C., Zhang, H., Li, H., & Chetty, I. J. (2016). Development of a deformable dosimetric phantom to verify dose accumulation algorithms for adaptive radiotherapy. *Journal of Medical Physics*, 41(2), 106.
- Zhong, H., Kim, J., & Chetty, I. J. (2010). Analysis of deformable image registration accuracy using computational modeling. *Medical physics*, 37(3), 970-979.

4 RADIOTHERAPIE ADAPTATIVE DU CANCER DE LA PROSTATE : ETAT DE L'ART

CONTENU

Introduction.....	94
4.1 Stratégies pour la prise en compte des variations inter-fractions de la cible.....	97
4.1.1 Adaptation « offline ».....	97
4.1.2 Adaptation « online ».....	98
4.1.3 Sélection de plan online	100
4.2 Stratégies pour la prise en compte des variations intra-fractions de la cible.....	100
4.2.1 Stratégie offline	101
4.2.2 Stratégie online	101
4.2.3 Suivi en continu de la cible (Real time tracking)	101
4.3 Compensation des incertitudes dosimétriques.....	102
Conclusion	103
Références.....	104

INTRODUCTION

Ce quatrième chapitre a pour but de présenter plus en détails le concept de la radiothérapie adaptative et ses applications pour le traitement du cancer de la prostate. Il fournit un état de l'art des principales approches développées au cours des dernières années et ayant été évaluées dans le cadre d'essais cliniques, telles que les approches reposant sur la construction d'un PTV personnalisé. En outre, les axes de recherche actuels, intégrant notamment les méthodes de replanification à la séance et les méthodes de guidage par cumul de la dose, sont présentés.

Les différentes sources d'incertitudes que sont notamment la mise en place du patient, les mouvements prostatiques inter-fractions (van Herk et al., 1995) ou intra-fractions (Kupelian et al., 2007) ont historiquement été compensées par l'utilisation de marges de sécurité. Par ailleurs, les progrès de l'imagerie en salle de traitement (CBCT, imageur portal...) ont permis le développement des stratégies d'IGRT (Jaffray, 2012), visant à réduire les incertitudes liées à la mise en place du patient d'une fraction à l'autre. Ainsi, la plupart des centres réalisent aujourd'hui des acquisitions permettant d'imager directement ou indirectement (à l'aide de marqueurs radio-opaques) la prostate (Jaffray, Siewerdsen, Wong, & Martinez, 2002), facilitant le positionnement du patient et permettant une réduction des marges (Bissonnette et al., 2008; Jaffray, 2012; Jaffray et al., 2002). Malgré ce guidage par l'image, les marges restent importantes et la dose aux OAR est un point bloquant pour envisager une escalade de dose dont les bénéfices thérapeutiques pour le contrôle tumoral ont été largement démontrés (Marina et al., 2014; Peeters et al., 2006; Pollack et al., 2002; Zelefsky et al., 1998).

La radiothérapie adaptative (ART) consiste en une adaptation du traitement, notamment de sa balistique, au cours de la délivrance. Elle se différencie ainsi d'un traitement standard pour lequel la balistique planifiée initialement est utilisée lors de l'ensemble des fractions de traitement. L'ART a d'abord été proposée en complément de l'IGRT comme une alternative aux marges standards (Yan, Vicini, Wong, & Martinez, 1997). Elle avait alors pour objectif d'adapter les marges CTV-PTV aux variations anatomiques de la cible spécifiques à chaque patient. Le concept de radiothérapie adaptative a ensuite évolué en se généralisant à différents niveaux d'adaptations dont la mise en œuvre diffère selon les approches, toujours dans un objectif de prise compte des variations anatomiques de la cible.

Plusieurs approches ont ainsi été proposées, généralement sans prise en compte des variations anatomiques affectant les OAR que sont la vessie et le rectum. Quelle que soit la stratégie envisagée, l'ART se compose d'une phase d'observation durant laquelle des images du patient sont acquises, suivie d'une phase d'adaptation. Les variations anatomiques considérées sont soit les variations inter-fractions (se produisant entre les fractions de traitement), soit les variations intra-fractions (se produisant au cours des fractions). Seule une étude a proposé un suivi dosimétrique de la cible (Liu & Wu, 2011).

L'adaptation du traitement a été mise en œuvre selon trois schémas comme décrit dans la Figure 4.1:

- Stratégie « offline » consistant à adapter le traitement entre les fractions.
- Stratégie « online » consistant à adapter le traitement entre le moment où l'acquisition journalière est réalisée et la délivrance du faisceau.
- Suivi en continu (« *Real time tracking* ») consistant à adapter le traitement pendant la délivrance.

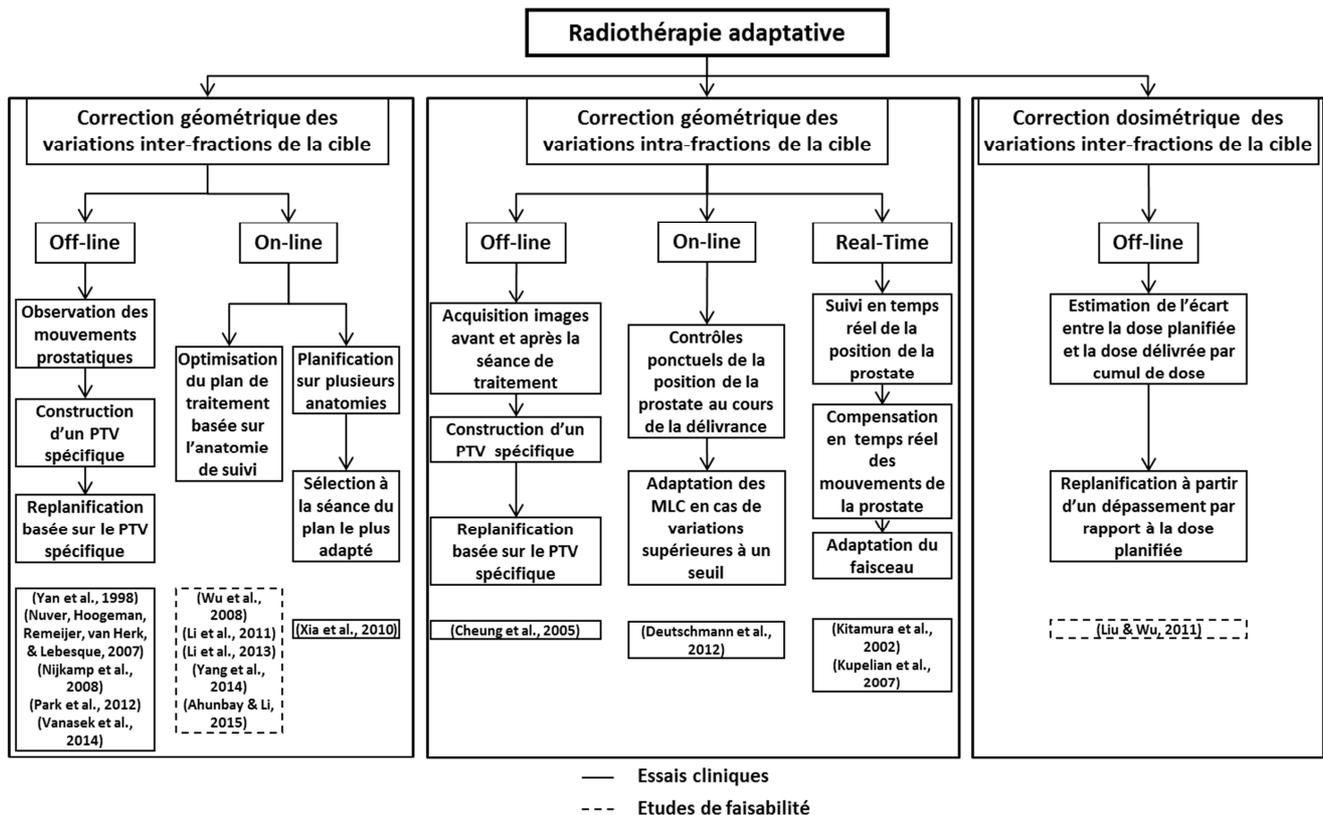


Figure 4.1 : Stratégies adaptatives pour le cancer de la prostate

Un récent article d'état de l'art (Thörnqvist et al., 2016) recense un total de 1269 patients traités par des approches de radiothérapie adaptative pour le cancer de la prostate. Plus de 94 % de ces patients ont été traités à l'aide d'approches visant à prendre en compte les variations inter-fractions de la cible, alors que moins de 6 % d'entre eux ont été traités par des approches visant à compenser ses mouvements intra-fractions (Figure 4.2).

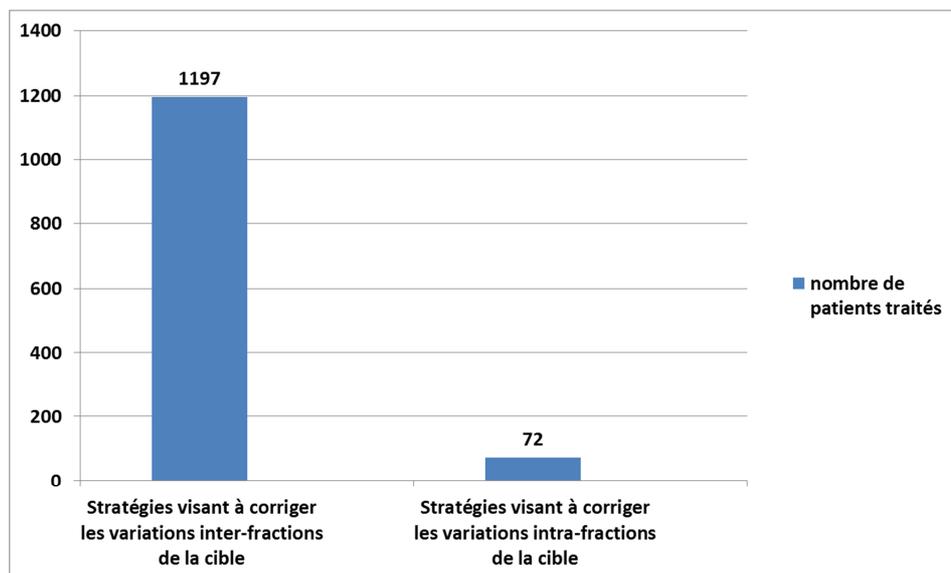


Figure 4.2 : Proportion de patients par type correction (d'après (Thörnqvist et al., 2016))

Différents types d'adaptations du traitement ont été proposés. Dans l'immense majorité des cas (96 % des patients), l'adaptation a consisté en une replanification optimisée entre deux fractions (« offline »). Dans 3.9 % des cas, un ajustement des faisceaux a été réalisé, soit « online », soit « offline ». De façon plus marginale, une adaptation par sélection de plans dans une librairie a été proposée (Figure 4.3).

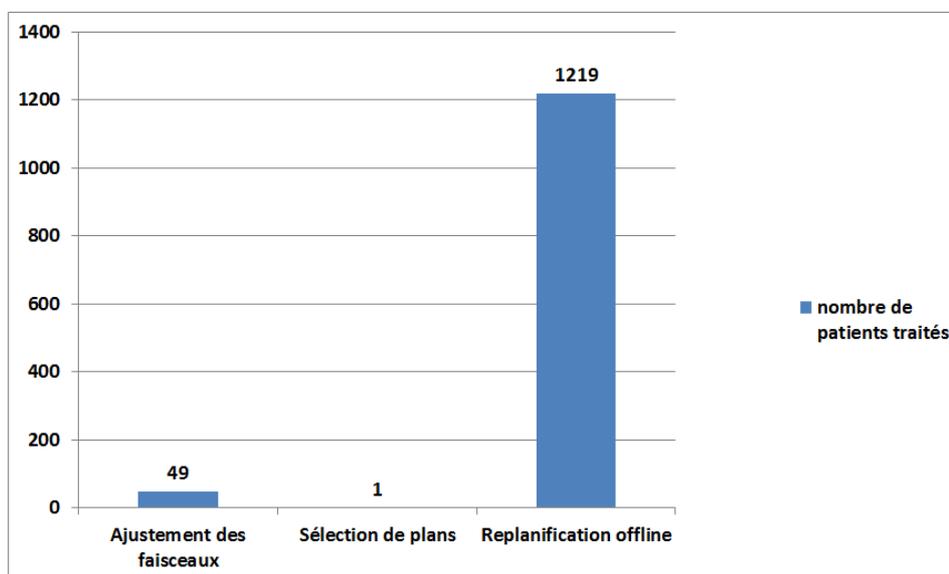


Figure 4.3 : Proportion de patients en fonction du type d'adaptation (d'après (Thörnqvist et al., 2016))

Les différentes approches développées sont détaillées dans les sections suivantes en fonction du type de variations anatomiques considérées (inter- ou intra-fractions).

4.1 STRATEGIES POUR LA PRISE EN COMPTE DES VARIATIONS INTER-FRACTIONS DE LA CIBLE

Comme il a été montré dans le chapitre 2, les variations anatomiques de plus grandes amplitudes en termes de déplacements de la prostate et de déformations des OAR surviennent entre les fractions (inter-fractions). La majorité des approches proposées ont eu pour objectif de prendre en compte les mouvements inter-fractions de la prostate dans le référentiel osseux grâce à l'estimation d'un PTV spécifique au patient (après 1 à 2 semaines de traitement) puis à une replanification « offline » du plan de traitement (Battista et al., 2013; M. Ghilezan, Yan, & Martinez, 2010; Van Herk, 2004; Vargas et al., 2005; Wong et al., 1995; Yan, Lockman, Brabbins, Tyburski, & Martinez, 2000; Yan, Vicini, et al., 1997; Yan, Wong, et al., 1997). D'autres approches d'adaptation, dites « online », dont la mise en œuvre est plus complexe ont consisté en une replanification / ré-optimisation du plan de traitement au début de chaque séance à partir de l'anatomie du jour (Ahunbay & Li, 2015; Ahunbay et al., 2008; Crijns et al., 2015; Crijns et al., 2014; N. Li et al., 2013; Li et al., 2011; X. Li et al., 2013; Q. J. Wu et al., 2008; Yang et al., 2014).

4.1.1 ADAPTATION « OFFLINE »

Seules deux études cliniques et une étude rétrospective proposant une replanification offline ont été recensées dans la littérature.

La première a été menée entre 1996 et 2006 (Park et al., 2012; Yan, Vicini, et al., 1997) à l'hôpital de Beaumont (Etats-Unis) où 962 patients ont été traités à l'aide d'une stratégie adaptative. Cette stratégie consistait à ses débuts à ajuster les faisceaux en se basant sur des images radiographiques afin de compenser les erreurs de positionnement de chaque patient (Yan et al., 1998). Par la suite, le protocole a évolué dans le but de prendre également en considération les variations de forme de la prostate en construisant un PTV spécifique à chaque patient (Park et al., 2012; Yan, Vicini, et al., 1997). Ce PTV spécifique à chaque patient, visant à compenser les mouvements prostatiques dans le référentiel osseux et les variations de forme de la prostate, consistait en l'union des délimitations de la prostate sur les quatre premières TDM, considérant que les mouvements et déformations de la prostate au cours de ces séances étaient représentatifs de l'ensemble du traitement. Une marge personnalisée calculée à partir des erreurs de repositionnement estimées à l'aide des images radiographiques était ensuite ajoutée. Enfin le nouveau plan de traitement était planifié à l'aide du nouveau PTV puis délivré jusqu'à la fin du traitement. Cette stratégie a permis de réduire le volume du PTV de 24% en moyenne (sur une cohorte de 150 patients).

Une étude similaire réalisée au NKI-AVL (Pays Bas) en 2005 (Nijkamp et al., 2008; Nuver, Hoogeman, Remeijer, van Herk, & Lebesque, 2007) sur une cohorte de 23 patients avait pour but de prendre en compte les variations inter-fractions de la prostate et du rectum. La stratégie consistait à délimiter sur les 5 premiers CBCT la prostate et le rectum pour en estimer une délimitation moyenne. L'adaptation

reposait sur une replanification optimisée en considérant les délinéations moyennes de ces deux organes. Cette stratégie permettait de réduire la marge entre le CTV et le PTV à 7 mm alors qu'elle était initialement à 10 mm en conservant une bonne couverture de la prostate. Grâce à cette réduction des marges et à une meilleure estimation du volume rectal, la toxicité au rectum était réduite.

Enfin *Vanasek et al.* ont évalué le gain d'une approche adaptative dans le cadre d'une étude rétrospective randomisée visant à comparer (en termes de marges) différentes stratégies de traitement. Cette étude fut menée sur une population de 434 patients traités initialement par IGRT (*Vanasek et al.*, 2014) entre 2008 et 2012 à l'hôpital de Pardubice (République Tchèque). L'approche adaptative consistait à prendre en compte les déplacements prostatiques à l'aide des CBCT obtenus au cours des 10 premières fractions. Un PTV spécifique était ensuite calculé en se basant sur l'écart-type des déplacements prostatiques dans le référentiel osseux alors que la position moyenne de la prostate était utilisée pour la mise en place du patient. Cette stratégie a également permis de réduire les marges CTV-PTV en comparaison aux marges standards sans compromettre la couverture du volume cible.

Ces différentes études ont montré qu'une meilleure connaissance des déplacements prostatiques associée à une adaptation spécifique au patient du PTV permettait de réduire l'impact des mouvements de la prostate, garantissant une meilleure couverture de la cible. De plus, dans certains cas une réduction du volume irradié pouvait être observée. Cependant ces différentes approches, basées sur un suivi géométrique des mouvements de la prostate, ne prennent pas en compte les variations anatomiques des organes voisins et ne permettent pas de réduire le risque de surdosage aux OAR.

4.1.2 ADAPTATION « ONLINE »

Les approches de replanification « online » consistent à optimiser/replanifier le traitement entre le moment où l'acquisition journalière est réalisée et la délivrance du faisceau. La réalisation d'une telle replanification « online » dans un temps acceptable (inférieur à 20 minutes) représente un défi complexe à cause notamment du temps et des ressources nécessaires. En effet, les étapes de délinéation des structures, d'optimisation du plan de traitement, de calcul de la dose et de contrôle du plan nécessitent une durée importante et l'intervention d'un expert.

Différents procédés ont été développés pour réduire le temps nécessaire à l'optimisation du plan et au choix des contraintes de dose en se basant sur des informations relatives au plan initial. Dans l'étude proposée par *Ahunbay et al.* (*Ahunbay & Li*, 2015), les gradients de dose entre le volume cible et les OAR obtenus lors de la planification initiale étaient utilisés pour guider la ré-optimisation. La méthode proposée par *Li et al.* (*N. Li et al.*, 2013) consistait à utiliser les HDV obtenus lors de la planification pour accélérer l'étape d'optimisation en minimisant la différence entre les HDV de la

planification et ceux de la ré-optimisation. L'approche proposée par *Wu et al.* (Q. J. Wu et al., 2008) reposait quant à elle sur la déformation de la distribution de dose planifiée grâce à un champ de déformation calculé entre l'anatomie de traitement et l'anatomie journalière. Les HDV issus de la dose déformée permettaient ensuite de guider l'optimisation. D'autres approches avaient pour but de réduire le nombre de replanifications. Ainsi *Yang et al.* (Yang et al., 2014) ont démontré (en se basant sur les données d'un patient) qu'une replanification toutes les cinq séances était suffisante pour obtenir des résultats proches d'une replanification quotidienne. *Li et al.* (Li et al., 2011) ont développé une méthode dont l'objectif était de choisir en fonction de l'anatomie journalière si une replanification était nécessaire ou si l'utilisation d'un plan optimisé lors d'une précédente fraction (stocké dans une librairie de plans) était suffisante. Cette dernière approche montra des résultats identiques à l'optimisation quotidienne tout en réduisant de 43% la fréquence de replanification. Dans le but de contourner les difficultés liées à une replanification sur l'anatomie journalière, d'autres études ont proposé un simple ajustement des faisceaux. Une étude réalisée par *Ahunbay et al.* (Ahunbay et al., 2008) réalisait dans un temps acceptable (<10 min) une propagation des contours issus de la planification puis une adaptation (en deux étapes) de la forme des segments de chaque faisceau par mouvement des MLC. La première étape consistait à adapter l'ouverture des faisceaux en fonction de la position de la cible pour chaque anatomie journalière. La seconde étape consistait en une ré-optimisation du poids de chaque faisceau. Des études similaires où l'étape d'adaptation des faisceaux était réalisée grâce aux positions des marqueurs radio-opaques implantés dans la prostate ont également été proposées (Crijns et al., 2015; Crijns et al., 2014; Deutschmann et al., 2012).

Cependant, si ces approches paraissent répondre aux difficultés liées aux incertitudes géométriques intra-fraction, le manque d'outil permettant d'automatiser l'ensemble des étapes de la planification a, à l'heure actuelle, empêché une réelle implémentation pratique de ces approches et la réalisation d'essais cliniques. Ainsi, grâce aux progrès technologiques dans le domaine du traitement d'images, des travaux portent sur l'automatisation de la replanification et la réduction du temps nécessaire à l'optimisation du traitement. En effet, grâce aux méthodes de recalage déformable d'images, la propagation des délinéations manuelles des structures d'intérêt de la TDM de planification vers l'image journalière est envisageable (X. Li et al., 2013). Des méthodes de délinéation automatique (Ghose et al., 2012) utilisant des modèles (Martínez et al., 2014; Pekar, McNutt, & Kaus, 2004) ou atlas (Acosta et al., 2011) d'organes ont en outre été proposées et pourraient être implémentées dans un contexte d'optimisation online (Godley, Olsen, Stephans, & Zhao, 2013). Le temps nécessaire à l'optimisation du plan et le calcul de la dose a également été réduit grâce aux progrès technologiques liés notamment aux processeurs graphiques (GPU) (Gautier et al., 2013; Gu, Jelen, Li, Jia, & Jiang, 2011; Hissoiny, Ozell, Bouchard, & Després, 2011; Jacques, Wong, Taylor, & McNutt, 2011; Men, Jia, & Jiang, 2010; Tian et al., 2015) et aux microprocesseurs multi-cœurs (Ziegenhein, Kamerling, Bangert, Kunkel, & Oelfke, 2013).

Bien que les approches de replanification « online » pourraient permettre de corriger l'ensemble des variations anatomiques pouvant survenir d'une fraction à l'autre pour le volume cible et les OAR, ces méthodes restent au stade de recherche, et leur mise en œuvre n'est pour le moment pas envisageable.

4.1.3 SELECTION DE PLAN ONLINE

Comme présenté dans le premier chapitre, certains stades avancés du cancer de la prostate peuvent présenter des envahissements ganglionnaires (ganglions lymphatiques). Ces régions font alors partie du volume à irradier. Afin de compenser les mouvements de la prostate non corrélés aux déplacements des ganglions lymphatiques, *Xia et al.* (Xia et al., 2010) ont proposé une méthode visant à prédire les positions de la prostate par rapport aux ganglions au cours du traitement. Ainsi, dans cette approche, une librairie de 5 plans de traitement est réalisée au début du traitement en translatant les contours de la TDM dans la direction supéro-inférieure d'une distance atteignant 1 cm. Puis, à chaque fraction une acquisition CBCT est réalisée et le plan qui s'en approche le plus est sélectionné et délivré au patient. Cette méthode a montré (sur un patient) une meilleure couverture des ganglions en réduisant cependant la dose délivrée à la prostate.

Cette approche de librairie de plans de traitement a aussi été appliquée pour le traitement du col de l'utérus (Bondar et al., 2012). Les différents plans de traitement sont alors générés en considérant différents niveaux de remplissage de la vessie qui ont un impact important sur la bascule du col de l'utérus.

Cette approche paraît cependant difficilement transposable à la compensation des variations du rectum et de la vessie dans le traitement de la prostate. En effet, la grande variabilité des déformations géométriques, en inter-patients mais aussi en intra-patient, rend très complexe la génération d'une bibliothèque présentant de façon exhaustive les configurations anatomiques potentielles.

4.2 STRATEGIES POUR LA PRISE EN COMPTE DES VARIATIONS INTRA-FRACTIONS DE LA CIBLE

Comme décrit dans le chapitre 2, les variations intra-fractions interviennent sur des périodes courtes (de l'ordre de 20 minutes) et leur amplitude reste assez faible (généralement inférieure à 3 mm) par rapport aux variations inter-fractions (Adamson & Wu, 2009; M. J. Ghilezan et al., 2005). Les études visant à corriger les variations intra-fractions sont limitées et peuvent être groupées en 3 catégories : les stratégies offline, online et en temps réel.

4.2.1 STRATEGIE OFFLINE

Dans le but de réduire les marges, *Cheung et al.* (Cheung et al., 2005) ont proposé une méthode visant à prendre en compte les mouvements intra-fractions de la prostate. Cette méthode évaluée sur 33 patients consistait à effectuer au cours des 9 premières fractions une acquisition à l'aide d'images radiographiques avant et après la délivrance du faisceau et à estimer les mouvements prostatiques survenus au cours de la séance à l'aide de marqueurs radio-opaques implantés dans la prostate. Les mouvements prostatiques intra-fractions observés ont ainsi permis de calculer un PTV personnalisé pour chaque patient. Une replanification était alors réalisée à partir de ce nouveau PTV. Les auteurs ont montré que cette stratégie a permis de réduire de 9% l'incidence de toxicité vésicale de grade 3.

4.2.2 STRATEGIE ONLINE

Une étude réalisée par *Deutschmann et al.* (Deutschmann et al., 2012) sur 39 patients présentait une stratégie « online » visant à corriger les mouvements intra-fractions de la prostate. Cette stratégie consistait dans un premier temps à repérer les positions des marqueurs radio-opaques implantés dans la prostate à l'aide d'images radiographiques puis à les translater pour les aligner à leur position lors de la planification. Ce déplacement était ensuite utilisé pour modifier la position des MLC définissant les différents segments du plan de traitement initial. La position des marqueurs radio-opaques étant ensuite contrôlée au cours la délivrance du traitement à l'aide d'un imageur portal MV. Si un déplacement des marqueurs de plus de 3 mm était détecté, la position des MLC était à nouveau adaptée. Cette stratégie a permis de réduire le volume du PTV en comparaison à une stratégie de traitement classique.

4.2.3 SUIVI EN CONTINU DE LA CIBLE (REAL TIME TRACKING)

La radiothérapie par suivi en temps réel a été développée dans le but de prendre en compte les mouvements intra-fractions de la prostate en les compensant en temps réel. Ces techniques avancées permettent ainsi d'améliorer la précision du traitement tout en augmentant la dose dans le volume cible. Plusieurs solutions sont envisageables pour compenser les mouvements de la prostate : le déplacement de la source de traitement, le déplacement du faisceau ou le déplacement du patient. La première solution commerciale développée pour la radiothérapie adaptative en temps réel fut le « Cyberknife Synchrony robotic tracking system » (Accuray, Incorporated, Sunnyvale, CA) datant de 2004 (Koong et al., 2004). La seconde fut le « MHI Vero tracking gimbaled linac system » (Mitsubishi Heavy Industries, Ltd., Japan and BrainLAB AG, Feldkirchen, Germany) datant de 2011 (Depuydt et al., 2014). Ces deux appareils permettent le suivi en temps réel (« tracking ») de la cible et la compensation de ses déplacements par mouvement de la source. D'autres techniques de suivi en temps réel adaptables à un accélérateur linéaire classique ont également été développées. La

première technique consiste à suivre la cible à l'aide de capteurs électromagnétiques et à adapter les MLC en fonction des déplacements des capteurs. Le premier essai clinique fut mené en 2013 (Keall et al., 2014). La seconde technique repose sur le même principe de suivi mais consiste à compenser les mouvements de la cible par des déplacements de la table. Le bénéfice de ces méthodes a été évalué dans plusieurs études (Colvill et al., 2016; Depuydt et al., 2011; Dieterich & Pawlicki, 2008; Falk et al., 2010; Fast, Nill, Bedford, & Oelfke, 2014; Keall et al., 2006; Lang et al., 2014; Menten et al., 2012; Mukumoto et al., 2012; Poels et al., 2013; Poels et al., 2014; Wilbert, Baier, Hermann, Flentje, & Guckenberger, 2013).

Ces méthodes permettent d'augmenter l'efficacité du traitement en augmentant la dose délivrée au volume tumoral. Cependant, ces technologies ne représentent qu'un très faible pourcentage des installations à ce jour.

4.3 COMPENSATION DES VARIATIONS DOSIMETRIQUES

Grâce au développement des méthodes de cumul de dose (présentées dans le chapitre 2), des études ont proposé de déclencher des replanifications pour corriger dosimétriquement les éventuels sous-dosages de la prostate survenant en cours de traitement. Ces études ne sont cependant qu'au nombre de deux. *Wu et al.* (Q. Wu, Liang, & Yan, 2006) ont ainsi proposé une stratégie reposant sur une méthode de cumul de la dose par modélisation par éléments finis et visant à compenser les sous-dosages pouvant survenir dans le volume cible. La replanification était réalisée soit de façon hebdomadaire, soit une unique fois en fin de traitement en considérant la dose déjà délivrée et en réalisant alors une ré-optimisation. Cette stratégie fut testée sur un patient ayant eu 16 TDM de suivi, avec une réduction du déficit observé sur le volume cible. Une étude similaire fut proposée par *Liu et al.* (Liu & Wu, 2011) consistant à déclencher une replanification si un sous-dosage de 2% sur D_{99} de la prostate était observé. Cette stratégie fut implémentée sur une série de 28 patients avec 15 TDM de suivi. Les résultats obtenus montraient une meilleure couverture du volume cible grâce à la stratégie de compensation de la dose. Le même type d'approches a aussi été considéré pour le traitement du col de l'utérus, mais toujours avec une focalisation sur la cible (Lim et al., 2014). Ainsi, ces études se sont limitées à la considération de la couverture de la prostate et n'ont pas étendu le concept de radiothérapie guidée par la dose à l'ensemble des structures d'intérêt.

Par ailleurs, toujours pour d'autres localisations que la prostate, des études ont considéré des replanifications réalisées au cours du traitement, de façon systématique. A titre d'exemples, pour le col utérin et l'ORL, des replanifications à mi-traitement ((Oh et al., 2014) pour le col utérin, (Wu et al., 2009) pour l'ORL) ou de façon hebdomadaire ((Stewart et al., 2010) pour le col utérin, (Castelli et al., 2015) pour l'ORL) ont été considérées. Cependant, ces approches paraissent adaptées au cas où des variations systématiques apparaissent en cours de traitement, comme une perte de poids du patient ou une fonte de la tumeur, ce qui est fréquent en col utérin ou en ORL, mais beaucoup moins observé pour la prostate.

CONCLUSION

Grâce aux avancées technologiques de l'imagerie en salle de traitement, des approches de radiothérapie adaptative ont été proposées au cours des dernières années afin de prendre en compte les variations anatomiques survenant au cours du traitement, ces dernières étant spécifiques à chaque patient.

La majorité des méthodes proposées reposent sur un suivi géométrique des déplacements de la prostate d'une fraction à l'autre au cours des premières séances de traitement. Un PTV spécifique au patient prenant en compte les variations observées permet une replanification « offline » du plan de traitement. Si ces méthodes permettent une meilleure couverture du volume cible, elles ne permettent pas la prise en compte des variations anatomiques liées aux OAR pouvant entraîner un risque de complications important et compromettre la qualité du traitement.

Des méthodes de replanifications « online » visant à optimiser le plan de traitement sur l'anatomie journalière ont également été développées dans un cadre de recherche, sans démontrer la possibilité de leur mise en œuvre dans un cadre clinique.

Enfin, le développement très récent des outils de cumul de dose a ouvert la voie au suivi, au cours du traitement, de la dose délivrée aux structures d'intérêt. L'information dosimétrique étant la référence quant à la qualité du traitement, la question de l'intégration de ce suivi dosimétrique à une approche de radiothérapie adaptative se pose naturellement. Cependant, seule une approche basée sur ce suivi dosimétrique a été proposée dans la littérature, et s'est limitée à la compensation des sous-dosages de la prostate.

Il ressort de cet état de l'art un manque de prise en compte de l'impact dosimétrique des variations anatomiques de la vessie et du rectum au cours du traitement. Ceci est particulièrement lié à la difficulté d'estimer la dose reçue par ces OAR. Cependant, le récent développement des méthodes de cumul de dose a fourni un outil adapté à ce suivi de la dose délivrée, justifiant le développement de stratégies adaptatives guidées par le cumul de dose considérant la dose délivrée à la fois au volume cible et aux OAR.

REFERENCES

- Acosta, O., Simon, A., Monge, F., Commandeur, F., Bassirou, C., Cazoulat, G., . . . Haigron, P. (2011). *Evaluation of multi-atlas-based segmentation of CT scans in prostate cancer radiotherapy*. Paper presented at the Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2011 IEEE International Symposium on.
- Adamson, J., & Wu, Q. (2009). Inferences about prostate intrafraction motion from pre-and posttreatment volumetric imaging. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 75(1), 260-267.
- Ahunbay, E. E., & Li, X. A. (2015). Gradient maintenance: A new algorithm for fast online replanning a). *Medical physics*, 42(6), 2863-2876.
- Ahunbay, E. E., Peng, C., Chen, G.-P., Narayanan, S., Yu, C., Lawton, C., & Li, X. A. (2008). An on-line replanning scheme for interfractional variations a). *Medical physics*, 35(8), 3607-3615.
- Battista, J. J., Johnson, C., Turnbull, D., Kempe, J., Bzdusek, K., Van Dyk, J., & Bauman, G. (2013). Dosimetric and Radiobiological Consequences of Computed Tomography–Guided Adaptive Strategies for Intensity Modulated Radiation Therapy of the Prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 87(5), 874-880.
- Bissonnette, J.-P., Moseley, D., White, E., Sharpe, M., Purdie, T., & Jaffray, D. A. (2008). Quality assurance for the geometric accuracy of cone-beam CT guidance in radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 71(1), S57-S61.
- Bondar, M., Hoogeman, M., Mens, J., Quint, S., Ahmad, R., Dhawtal, G., & Heijmen, B. (2012). Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 83(5), 1617-1623.
- Castelli, J., Simon, A., Louvel, G., Henry, O., Chajon, E., Nassef, M., . . . Jegoux, F. (2015). Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiation Oncology*, 10(1), 1.
- Cheung, P., Sixel, K., Morton, G., Loblaw, D. A., Tirona, R., Pang, G., . . . Pignol, J.-P. (2005). Individualized planning target volumes for intrafraction motion during hypofractionated intensity-modulated radiotherapy boost for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(2), 418-425.
- Colvill, E., Booth, J., Nill, S., Fast, M., Bedford, J., Oelfke, U., . . . Hansen, R. (2016). A dosimetric comparison of real-time adaptive and non-adaptive radiotherapy: A multi-institutional study encompassing robotic, gimbaled, multileaf collimator and couch tracking. *Radiotherapy and Oncology*, 119(1), 159-165.
- Crijns, W., Defraene, G., Van Herck, H., Depuydt, T., Haustermans, K., Maes, F., & Van den Heuvel, F. (2015). Online adaptation and verification of VMAT. *Medical physics*, 42(7), 3877-3891.
- Crijns, W., Van Herck, H., Defraene, G., Van den Bergh, L., Slagmolen, P., Haustermans, K., . . . Van den Heuvel, F. (2014). Dosimetric adaptive IMRT driven by fiducial points. *Medical physics*, 41(6), 061716.

- Depuydt, T., Poels, K., Verellen, D., Engels, B., Collen, C., Buleteanu, M., . . . Gevaert, T. (2014). Treating patients with real-time tumor tracking using the Vero gimbaled linac system: Implementation and first review. *Radiotherapy and Oncology*, *112*(3), 343-351.
- Depuydt, T., Verellen, D., Haas, O., Gevaert, T., Linthout, N., Duchateau, M., . . . Hoogeman, M. (2011). Geometric accuracy of a novel gimbaled based radiation therapy tumor tracking system. *Radiotherapy and Oncology*, *98*(3), 365-372.
- Deutschmann, H., Kametrisher, G., Steininger, P., Scherer, P., Schöller, H., Gaisberger, C., . . . Fastner, G. (2012). First clinical release of an online, adaptive, aperture-based image-guided radiotherapy strategy in intensity-modulated radiotherapy to correct for inter-and intrafractional rotations of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *83*(5), 1624-1632.
- Dieterich, S., & Pawlicki, T. (2008). Cyberknife image-guided delivery and quality assurance. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *71*(1), S126-S130.
- Falk, M., af Rosenschöld, P. M., Keall, P., Cattell, H., Cho, B. C., Poulsen, P., . . . Korreman, S. (2010). Real-time dynamic MLC tracking for inversely optimized arc radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, *94*(2), 218-223.
- Fast, M. F., Nill, S., Bedford, J. L., & Oelfke, U. (2014). Dynamic tumor tracking using the Elekta Agility MLC. *Medical physics*, *41*(11), 111719.
- Gautier, Q., Tian, Z., Graves, Y., Li, N., Zarepisheh, M., Sutterley, C., . . . Jiang, S. (2013). TH-C-137-10: Development of a GPU Research Platform for Automatic Treatment Planning and Adaptive Radiotherapy Re-Planning. *Medical physics*, *40*(6), 534-534.
- Ghilezan, M., Yan, D., & Martinez, A. (2010). *Adaptive radiation therapy for prostate cancer*. Paper presented at the Seminars in radiation oncology.
- Ghilezan, M. J., Jaffray, D. A., Siewerdsen, J. H., Van Herk, M., Shetty, A., Sharpe, M. B., . . . Brabbins, D. S. (2005). Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *62*(2), 406-417.
- Ghose, S., Oliver, A., Martí, R., Lladó, X., Vilanova, J. C., Freixenet, J., . . . Meriaudeau, F. (2012). A survey of prostate segmentation methodologies in ultrasound, magnetic resonance and computed tomography images. *Computer methods and programs in biomedicine*, *108*(1), 262-287.
- Godley, A., Olsen, L. J. S., Stephans, K., & Zhao, A. (2013). Combining prior day contours to improve automated prostate segmentation. *Medical physics*, *40*(2), 021722.
- Gu, X., Jelen, U., Li, J., Jia, X., & Jiang, S. B. (2011). A GPU-based finite-size pencil beam algorithm with 3D-density correction for radiotherapy dose calculation. *Physics in medicine and biology*, *56*(11), 3337.
- Hissoiny, S., Ozell, B., Bouchard, H., & Després, P. (2011). GPUMCD: a new GPU-oriented Monte Carlo dose calculation platform. *Medical physics*, *38*(2), 754-764.
- Jacques, R., Wong, J., Taylor, R., & McNutt, T. (2011). Real-time dose computation: GPU-accelerated source modeling and superposition/convolution. *Medical physics*, *38*(1), 294-305.
- Jaffray, D. A. (2012). Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *9*(12), 688-699.

- Jaffray, D. A., Siewerdsen, J. H., Wong, J. W., & Martinez, A. A. (2002). Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(5), 1337-1349.
- Keall, P. J., Cattell, H., Pokhrel, D., Dieterich, S., Wong, K. H., Murphy, M. J., . . . Mohan, R. (2006). Geometric accuracy of a real-time target tracking system with dynamic multileaf collimator tracking system. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 65(5), 1579-1584.
- Keall, P. J., Colvill, E., O'Brien, R., Ng, J. A., Poulsen, P. R., Eade, T., . . . Booth, J. T. (2014). The first clinical implementation of electromagnetic transponder-guided MLC tracking. *Medical physics*, 41(2), 020702.
- Koong, A. C., Le, Q. T., Ho, A., Fong, B., Fisher, G., Cho, C., . . . Mehta, V. K. (2004). Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 58(4), 1017-1021.
- Kupelian, P., Willoughby, T., Mahadevan, A., Djemil, T., Weinstein, G., Jani, S., . . . Liu, D. (2007). 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.
- Lang, S., Zeimet, J., Ochsner, G., Daners, M. S., Riesterer, O., & Klöck, S. (2014). Development and evaluation of a prototype tracking system using the treatment couch. *Medical physics*, 41(2), 021720.
- Li, N., Zarepisheh, M., Uribe-Sanchez, A., Moore, K., Tian, Z., Zhen, X., . . . Zhou, L. (2013). Automatic treatment plan re-optimization for adaptive radiotherapy guided with the initial plan DVHs. This work was originally presented at the 54th AAPM annual meeting in Charlotte, NC, July 29–August 2, 2012. *Physics in medicine and biology*, 58(24), 8725.
- Li, T., Thongphiew, D., Zhu, X., Lee, W. R., Vujaskovic, Z., Yin, F.-F., & Wu, Q. J. (2011). Adaptive prostate IGRT combining online re-optimization and re-positioning: a feasibility study. *Physics in medicine and biology*, 56(5), 1243.
- Li, X., Quan, E. M., Li, Y., Pan, X., Zhou, Y., Wang, X., . . . Kuban, D. A. (2013). A fully automated method for CT-on-rails-guided online adaptive planning for prostate cancer intensity modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 86(5), 835-841.
- Lim, K., Stewart, J., Kelly, V., Xie, J., Brock, K. K., Moseley, J., . . . Rehbinder, H. (2014). Dosimetrically triggered adaptive intensity modulated radiation therapy for cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 90(1), 147-154.
- Liu, H., & Wu, Q. (2011). Evaluations of an adaptive planning technique incorporating dose feedback in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Medical physics*, 38(12), 6362-6370.
- Marina, O., Gustafson, G. S., Kestin, L. L., Brabbins, D. S., Chen, P. Y., Ye, H., . . . Krauss, D. J. (2014). Comparison of dose-escalated, image-guided radiotherapy vs. dose-escalated, high-dose-rate brachytherapy boost in a modern cohort of intermediate-risk prostate cancer patients. *Brachytherapy*, 13(1), 59-67.

- Martínez, F., Romero, E., Dréan, G., Simon, A., Haigron, P., De Crevoisier, R., & Acosta, O. (2014). Segmentation of pelvic structures for planning CT using a geometrical shape model tuned by a multi-scale edge detector. *Physics in medicine and biology*, *59*(6), 1471.
- Men, C., Jia, X., & Jiang, S. B. (2010). GPU-based ultra-fast direct aperture optimization for online adaptive radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, *55*(15), 4309.
- Menten, M. J., Guckenberger, M., Herrmann, C., Krauß, A., Nill, S., Oelfke, U., & Wilbert, J. (2012). Comparison of a multileaf collimator tracking system and a robotic treatment couch tracking system for organ motion compensation during radiotherapy. *Medical physics*, *39*(11), 7032-7041.
- Mukumoto, N., Nakamura, M., Sawada, A., Takahashi, K., Miyabe, Y., Takayama, K., . . . Hiraoka, M. (2012). Positional accuracy of novel x-ray-image-based dynamic tumor-tracking irradiation using a gimbaled MV x-ray head of a Vero4DRT (MHI-TM2000). *Medical physics*, *39*(10), 6287-6296.
- Nijkamp, J., Pos, F. J., Nuver, T. T., De Jong, R., Remeijer, P., Sonke, J.-J., & Lebesque, J. V. (2008). Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *70*(1), 75-82.
- Nuver, T. T., Hoogeman, M. S., Remeijer, P., van Herk, M., & Lebesque, J. V. (2007). An adaptive off-line procedure for radiotherapy of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *67*(5), 1559-1567.
- Oh, S., Stewart, J., Moseley, J., Kelly, V., Lim, K., Xie, J., . . . Rehbinder, H. (2014). Hybrid adaptive radiotherapy with on-line MRI in cervix cancer IMRT. *Radiotherapy and Oncology*, *110*(2), 323-328.
- Park, S. S., Yan, D., McGrath, S., Dilworth, J. T., Liang, J., Ye, H., . . . Kestin, L. L. (2012). Adaptive image-guided radiotherapy (IGRT) eliminates the risk of biochemical failure caused by the bias of rectal distension in prostate cancer treatment planning: clinical evidence. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *83*(3), 947-952.
- Peeters, S. T., Heemsbergen, W. D., Koper, P. C., van Putten, W. L., Slot, A., Dielwart, M. F., . . . Lebesque, J. V. (2006). Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of Clinical Oncology*, *24*(13), 1990-1996.
- Pekar, V., McNutt, T. R., & Kaus, M. R. (2004). Automated model-based organ delineation for radiotherapy planning in prostatic region. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *60*(3), 973-980.
- Poels, K., Depuydt, T., Verellen, D., Engels, B., Collen, C., Heinrich, S., . . . Boussaer, M. (2013). A complementary dual-modality verification for tumor tracking on a gimbaled linac system. *Radiotherapy and Oncology*, *109*(3), 469-474.
- Poels, K., Depuydt, T., Verellen, D., Gevaert, T., Dhont, J., Duchateau, M., . . . Collen, C. (2014). Improving the intra-fraction update efficiency of a correlation model used for internal motion estimation during real-time tumor tracking for SBRT patients: Fast update or no update? *Radiotherapy and Oncology*, *112*(3), 352-359.

- Pollack, A., Zagars, G. K., Starkschall, G., Antolak, J. A., Lee, J. J., Huang, E., . . . Rosen, I. (2002). Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(5), 1097-1105.
- Stewart, J., Lim, K., Kelly, V., Xie, J., Brock, K. K., Moseley, J., . . . Rehbinder, H. (2010). Automated weekly replanning for intensity-modulated radiotherapy of cervix cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 78(2), 350-358.
- Thörnqvist, S., Hysing, L. B., Tuomikoski, L., Vestergaard, A., Tanderup, K., Muren, L. P., & Heijmen, B. J. (2016). Adaptive radiotherapy strategies for pelvic tumors—a systematic review of clinical implementations. *Acta Oncologica*, 1-16.
- Tian, Z., Peng, F., Folkerts, M., Tan, J., Jia, X., & Jiang, S. B. (2015). Multi-GPU implementation of a VMAT treatment plan optimization algorithm. *Medical physics*, 42(6), 2841-2852.
- Van Herk, M. (2004). *Errors and margins in radiotherapy*. Paper presented at the Seminars in radiation oncology.
- van Herk, M., Bruce, A., Kroes, A. G., Shouman, T., Touw, A., & Lebesque, J. V. (1995). Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 33(5), 1311-1320.
- Vanasek, J., Odrázka, K., Dolezel, M., Dusek, L., Jarkovsky, J., Hlavka, A., . . . Kolarova, I. (2014). Searching for an appropriate image-guided radiotherapy method in prostate cancer—implications for safety margin. *Cell*, 420, 602-151951.
- Vargas, C., Yan, D., Kestin, L. L., Krauss, D., Lockman, D. M., Brabbins, D. S., & Martinez, A. A. (2005). Phase II dose escalation study of image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer: Use of dose–volume constraints to achieve rectal isototoxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 63(1), 141-149.
- Wilbert, J., Baier, K., Hermann, C., Flentje, M., & Guckenberger, M. (2013). Accuracy of real-time couch tracking during 3-dimensional conformal radiation therapy, intensity modulated radiation therapy, and volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 85(1), 237-242.
- Wong, J., Yan, D., Michalski, J., Graham, M., Halverson, K., Harms, W., & Purdy, J. (1995). The cumulative verification image analysis tool for offline evaluation of portal images. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 33(5), 1301-1310.
- Wu, Q., Liang, J., & Yan, D. (2006). Application of dose compensation in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Physics in medicine and biology*, 51(6), 1405.
- Wu, Q. J., Thongphiew, D., Wang, Z., Mathayomchan, B., Chankong, V., Yoo, S., . . . Yin, F.-F. (2008). On-line re-optimization of prostate IMRT plans for adaptive radiation therapy Abstract and preliminary data presented at 49th AAPM Annual Meeting, Minneapolis, MN, USA, July 2007. *Physics in medicine and biology*, 53(3), 673.
- Wu, Q., Chi, Y., Chen, P. Y., Krauss, D. J., Yan, D., & Martinez, A. (2009). Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 75(3), 924-932.

- Xia, P., Qi, P., Hwang, A., Kinsey, E., Pouliot, J., & Roach III, M. (2010). Comparison of three strategies in management of independent movement of the prostate and pelvic lymph nodes. *Medical physics*, 37(9), 5006-5013.
- Yan, D., Lockman, D., Brabbins, D., Tyburski, L., & Martinez, A. (2000). An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 48(1), 289-302.
- Yan, D., Vicini, F., Wong, J., & Martinez, A. (1997). Adaptive radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, 42(1), 123.
- Yan, D., Wong, J., Vicini, F., Michalski, J., Pan, C., Frazier, A., . . . Martinez, A. (1997). Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 38(1), 197-206.
- Yan, D., Ziaja, E., Jaffray, D., Wong, J., Brabbins, D., Vicini, F., & Martinez, A. (1998). The use of adaptive radiation therapy to reduce setup error: a prospective clinical study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 41(3), 715-720.
- Yang, C., Liu, F., Ahunbay, E., Chang, Y.-W., Lawton, C., Schultz, C., . . . Li, X. A. (2014). Combined online and offline adaptive radiation therapy: A dosimetric feasibility study. *Practical radiation oncology*, 4(1), e75-e83.
- Zelevsky, M., Leibel, S., Gaudin, P., Kutcher, G., Fleshner, N., Venkatramen, E., . . . Fuks, Z. (1998). Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 41(3), 491-500.
- Ziegenhein, P., Kamerling, C. P., Bangert, M., Kunkel, J., & Oelfke, U. (2013). Performance-optimized clinical IMRT planning on modern CPUs. *Physics in medicine and biology*, 58(11), 3705.

5 VERS UNE STRATEGIE DE RADIOTHERAPIE ADAPTATIVE GUIDEE PAR LA DOSE POUR LA REDUCTION DE LA DOSE AUX OAR

CONTENU

Introduction.....	112
5.1 Constat et motivation de l'étude	113
5.2 Méthode de radiothérapie adaptative par cumul de dose.....	114
5.3 Article : « Toward a strategy of dose guided radiotherapy to decrease the dose in the OAR in prostate radiotherapy»	118
5.3.1 Introduction.....	119
5.3.2 Materials and Methods	121
5.3.3 Results	128
5.3.4 Discussion.....	131
References.....	133
Conclusion	138
Références.....	140

INTRODUCTION

L'étude décrite dans le chapitre 3 a montré le risque potentiel de dérives dosimétriques, notamment de surdosage des OAR, causé par les variations anatomiques survenant en cours de traitement. Elle a également montré que cette dérive peut être détectée grâce aux méthodes de cumul de dose, dont les incertitudes sont limitées en comparaison à l'amplitude des dérives. L'étape suivante est alors la mise en œuvre d'un processus permettant de corriger ces dérives grâce à l'adaptation du traitement reposant sur une ou plusieurs replanifications. Si, comme présenté au chapitre précédent, des approches ont été proposées pour cette adaptation, de nombreuses questions restent ouvertes se traduisant par un faible nombre d'études développées dans ce contexte.

En effet, bien que plusieurs approches aient été proposées pour adapter le traitement en fonction d'informations issues d'images acquises en cours de radiothérapie, elles connaissent certaines limites, notamment liées à leur difficulté d'implémentation pour les méthodes online, et au fait, pour les méthodes offline, qu'elles se concentrent généralement sur des critères géométriques décrivant uniquement la prostate.

Par ailleurs, grâce aux évolutions des dispositifs d'imagerie et des méthodes de traitement d'images, les méthodes de cumul de dose permettent d'envisager un suivi dosimétrique individuel, une détection des éventuelles dérives et, si besoin, le déclenchement d'une replanification. Cependant, si ce concept de radiothérapie adaptative guidée par la dose (*Dose Guided Adaptive Radiotherapy*, DGART) a été proposé dès 1997 (Yan, Vicini, Wong, & Martinez, 1997; Yan, Wong, et al., 1997), sa mise en œuvre se heurte à un manque de scénario pratique d'implémentation ainsi qu'à une absence d'évaluation de son bénéfice potentiel.

Ce chapitre est dédié à la proposition d'une approche complète de radiothérapie adaptative guidée par la dose permettant de détecter et de compenser d'éventuels écarts dosimétriques entre les doses planifiées et délivrées. Elle reposera sur l'algorithme de cumul de dose étudié au chapitre 3. Cette approche sera évaluée à la fois sur les données du fantôme présenté précédemment et sur celles de trois patients présentant une dérive pour au moins un OAR.

La première partie de ce cinquième chapitre situe notre travail alors que la seconde partie reproduit l'article « *Toward a strategy of dose guided radiotherapy to decrease the dose in the OAR in prostate radiotherapy* » qui doit être soumis au journal « *Physica Medica* ». Enfin, une synthèse est proposée pour clore ce chapitre.

5.1 CONSTAT ET MOTIVATION DE L'ETUDE

La nécessité de prendre en compte les variations anatomiques survenant en cours de traitement a largement été démontrée, de par les conséquences dosimétriques pouvant compromettre la réussite du traitement et accroître le risque de complications,(Andersen et al., 2012; de Crevoisier et al., 2005; Godley, Ahunbay, Peng, & Li, 2012; Heemsbergen et al., 2007; Schaly, Kempe, Bauman, Battista, & Van Dyk, 2004; Schulze, Liang, Yan, & Zhang, 2009; Varadhan, Hui, Way, & Nisi, 2009; Wen et al., 2012).

Comme décrit au chapitre précédent, des approches ont donc été proposées afin d'adapter le plan de traitement aux variations anatomiques du patient. La grande majorité de ces études, dites offline, ne s'intéressent cependant qu'au volume cible, sans considérer les variations anatomiques qui concernent les OAR. De plus les replanifications sont réalisées de manière systématique en considérant uniquement des informations géométriques dont la corrélation avec la dose n'est pas toujours évidente. Si ces approches peuvent être qualifiées d'adaptatives au sens où le plan de traitement est modifié, elles ne sont pas spécifiques au patient puisque leur variabilité individuelle n'est pas complètement prise en compte.

Dans ce contexte, le monitoring de dose au cours du traitement peut permettre d'adapter le plan de traitement sur des critères dosimétriques dont la corrélation à la réussite du traitement et/ou à la survenue de complications est plus évidente. Ce type d'approches reste néanmoins très peu développé.

Ce travail a pour objectif, dans un premier temps, de développer une stratégie de radiothérapie adaptative guidée par le monitoring de la dose considérant à la fois le volume cible et les OAR. Cette stratégie se veut être spécifique patient au sens où une replanification ne sera réalisée qu'en cas de dérive dosimétrique. L'algorithme de cumul de dose utilisé sera celui évalué au cours du chapitre 3. Dans un second temps, en considérant trois patients pour lesquels une dérive de dose a été observée, l'objectif est de quantifier le bénéfice dosimétrique potentiel de cette DGART, en comparaison aux modalités de traitement actuelles de référence que sont l'IGRT et le suivi en continu de la cible.

L'implémentation d'une telle approche de radiothérapie adaptative guidée par la dose nécessite un certain nombre de choix qui sont brièvement présentés ci-dessous.

5.2 METHODE DE RADIOTHERAPIE ADAPTATIVE PAR CUMUL DE DOSE

Suivi de la dose reçue

Comme il a été montré dans les chapitres précédents, la méthode de cumul de dose développée par Cazoulat et al. (Cazoulat et al., 2014) permet un monitoring de la dose à partir des images CBCT obtenues au cours du traitement. Ainsi, cette méthode de cumul de dose dont l'incertitude dosimétrique a été quantifiée servira au monitoring de la dose délivrée.

L'étude réalisée au cours du chapitre 3 a permis de quantifier l'impact du nombre de CBCT sur l'estimation de la dose cumulée sur l'ensemble du traitement. Il a été montré qu'un échantillonnage hebdomadaire permettait de fournir une estimation correcte de la dose cumulée, mais que l'augmentation du nombre de CBCT permettait de s'affranchir de l'incertitude liée à l'échantillonnage. Par ailleurs, l'objectif est ici d'effectuer un suivi au cours du traitement et pas uniquement une estimation de la dose totale délivrée. Ainsi, dans le cadre de cette étude visant à quantifier le gain potentiel de la stratégie proposée, le choix d'un échantillonnage quotidien a été fait.

Critères de suivi dosimétrique

Le cumul de la dose permet d'estimer la matrice de dose délivrée au cours du traitement, cependant le monitoring de la dose nécessite de choisir des critères de suivi afin de faciliter l'estimation de la dose délivrée aux principales structures d'intérêt. Comme il a été décrit dans le premier chapitre, plusieurs critères obtenus à partir de l'HDV peuvent être considérés pour évaluer la qualité du traitement. Les principaux critères sont :

- des points d'HDV ;
- des modèles biologiques de dose uniforme équivalente (EUD) ;
- des modèles prédictifs *Tumor Control Probability* (TCP) ou *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP).

Bien que les modèles (biologiques et mathématiques) fournissent des informations relatives aux effets biologiques sur les tissus, ils restent soumis à certaines incertitudes dont, dans un premier temps, il peut être souhaitable de s'affranchir dans le cadre de cette étude. De plus les dérives observées (cf. chapitre 3) concernent en particulier la vessie, pour laquelle les modèles biologiques classiques ont été bien moins investigués que pour le rectum (Fiorino, Valdagni, Rancati, & Sanguineti, 2009).

Il a donc été préféré le suivi à l'aide d'indices de l'HDV très prédictifs (Fiorino et al., 2003) du contrôle tumoral et de la toxicité aux OAR. Ainsi, la D_{99} pour la prostate (dose minimale dans 99% du volume), le V_{72} (volume recevant au moins 72 Gy) pour le rectum et le V_{70} (volume recevant au moins 70 Gy) pour la vessie ont été considérés.

Déclenchement d'une adaptation

La plupart des stratégies de radiothérapie adaptative proposées dans la littérature ont consisté à réaliser systématiquement une adaptation du traitement après une phase d'observation. L'étude menée dans le chapitre 3 a cependant montré que seul un tiers des patients était concerné (au moins pour un OAR) par une dérive dosimétrique supérieure à 10% par rapport à la dose planifiée (Figure 5.1). L'adaptation du traitement pour l'ensemble des patients ne paraît donc pas justifiée. Ainsi, pour l'approche proposée, les replanifications seront déclenchées en cas de dépassement d'un seuil.

Etant donné que la dose planifiée est considérée comme la dose de référence, validée par le radiothérapeute et devant être délivrée au patient, il paraît légitime d'appliquer le seuil de déclenchement par rapport à cette référence dosimétrique. Ce seuil a donc été fixé en fonction du sur-dosage des OAR et du sous-dosage de la prostate, par rapport à la dose planifiée, estimés par la dose cumulée après chaque fraction. L'observation des dérives dosimétriques obtenues pour les 24 patients étudiés dans le chapitre 3 a montré que les patients présentant les surdosages les plus importants dépassaient de plus de 10 % la dose planifiée. Cette observation nous a conduits à fixer un seuil de déclenchement en cas de sur-dosage des OAR de 10 % de la dose cumulée par rapport à la dose planifiée. Ainsi, le sous-groupe de patients concernés par l'adaptation représente 30 % de la population étudiée, ce qui limite les ressources nécessaires pour la mise en œuvre de l'approche proposée. Pour la prostate dont la couverture reste la priorité du traitement, le seuil de déclenchement a été réduit à 2 % en cas de sous dosage par rapport à la planification.

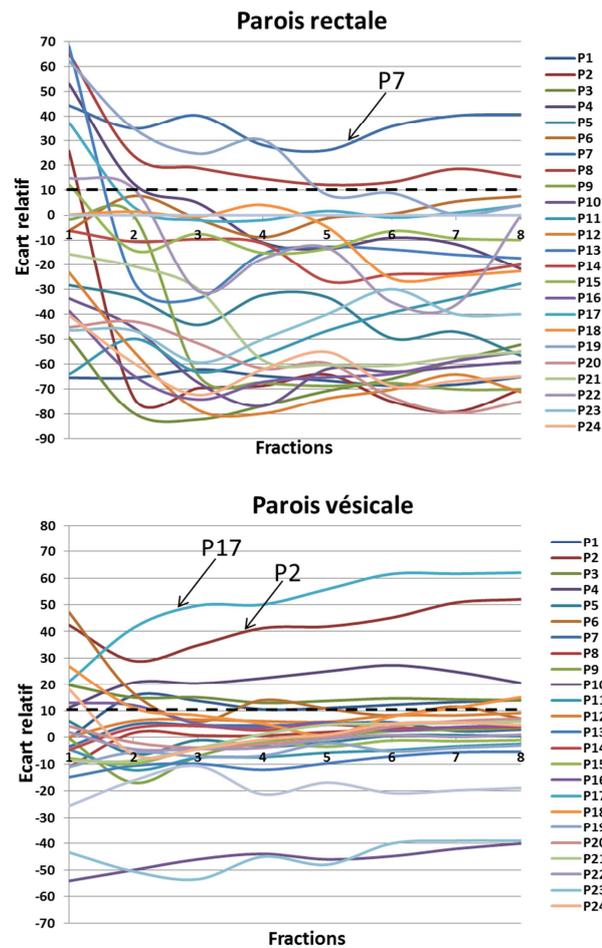


Figure 5.1 : Différence relative entre la dose reçue et la dose planifiée pour la paroi rectale (haut) et la paroi vésicale (bas) pour les 24 patients étudiés au chapitre 3. Les 3 patients considérés dans la suite sont les patients 2, 7, 17.

Adaptation du traitement

L'adaptation du traitement en cas de dépassement du seuil fixé consiste en une replanification du plan de traitement. Cette adaptation, réalisée entre deux fractions de traitement (stratégie « offline »), la question de la rapidité d'adaptation est moins cruciale que pour les approches « online ». Une optimisation complète du traitement ne pose alors pas de difficulté particulière en termes de ressources. La replanification (en opposition à une adaptation limitée au MLC) permet de faciliter la compensation des dérives dosimétriques en fournissant un maximum de solutions à l'algorithme d'optimisation du traitement.

La replanification est réalisée sur une des images CBCT utilisées pour le positionnement du patient et le cumul de dose. La planification sur image CBCT nécessite certaines précautions. En effet, les unités Hounsfield (HU) que fournies ne peuvent être directement utilisées par le TPS pour le calcul de la dose, car la relation entre HU et la densité électronique des tissus a tendance à varier. Face à cette limitation, une méthode faisant l'hypothèse que le patient est composé uniquement d'eau, d'air et d'os a été utilisée. Ainsi des valeurs de densité électronique ont été attribuées à ces trois types de

tissus afin de permettre une planification de la dose sur des images CBCT. Les résultats rapportés dans la littérature (Fotina et al., 2012) ont montré des écarts en termes de dose inférieurs à 1 % entre la dose obtenue avec les densités simplifiées et celle obtenue avec les densités réelles.

Par ailleurs, étant donné qu'un ensemble d'images CBCT est disponible, l'une d'elles doit être sélectionnée pour la replanification. De par la nature aléatoire des variations anatomiques, la dernière image acquise n'est pas forcément la plus adaptée. Par contre, il peut être pertinent de sélectionner l'image associée à la dérive la plus importante. En effet, en sélectionnant l'anatomie la plus défavorable, le risque qu'il y ait, dans la suite du traitement, une fraction avec une dérive supérieure, est limité. Cette sélection a été réalisée suivant un indice dosimétrique combinant les critères de déclenchement décrits ci-dessus.

Evaluation

Afin d'estimer le bénéfice dosimétrique de cette stratégie adaptative guidée par la dose, une comparaison à une IGRT « standard » et à une stratégie de guidage en temps réel a été réalisée.

La comparaison dosimétrique à une IGRT a été réalisée sur 3 patients, puis sur un traitement simulé à l'aide du fantôme numérique utilisé au chapitre 3. Ce fantôme numérique, permettant de modéliser aussi les variations intra-fraction, a permis de plus de comparer la stratégie adaptative à une approche de suivi en continu (« tracking ») et à estimer l'impact dosimétrique des variations anatomiques intra-fraction.

La suite du chapitre est consacrée à la description de la stratégie développée (suivi dosimétrique, déclenchement et mode d'adaptation) et à sa comparaison à l'IGRT et au suivi en continu de la cible. Elle correspond au projet d'article « Toward a strategy of Dose Guided radiotherapy to decrease the dose in the OAR in prostate radiotherapy ».

5.3 ARTICLE : « TOWARD A STRATEGY OF DOSE GUIDED RADIOTHERAPY TO DECREASE THE DOSE IN THE OAR IN PROSTATE RADIOTHERAPY »

Mohamed Nassef^{a,b}, Antoine Simon^{a,b}, ..., Pascal Haigron^{a,b}, Renaud de Crevoisier^{a,b,c}

^a Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, F-35000, France

^b INSERM, U1099, Rennes, F-35000, France

^c Centre Eugène Marquis, Département de Radiothérapie, F-35000, France

Background and purpose: In case of prostate radiotherapy, taken in account both intra- and inter-fraction anatomical variations, the objective of the study is to compare dosimetrically an original approach of Dose Guided Adaptive Radiotherapy (DGART) to other reference modalities which are IGRT (CBCT daily repositioning), and prostate real time tracking.

Materials and Methods: The DGART strategy consisted in replanning(s) triggered by the monitoring of the dose delivered to the prostate and the OAR. It was first implemented in three patients with daily CBCT. To consider the dosimetric impact of intra fraction anatomical variations, it was also applied to a numerical phantom. The DGART was compared to standard IGRT and real time tracking for different margin values.

Results: The DGART resulted to one or two replannings in the course of the treatment. For the rectum wall (V_{72}), the overdose was on average reduced of 50% (100% maximum) for the three patients. For the bladder wall (V_{70}), the overdose was on average reduced of 19% (37% maximum). And D_{99} was on average 0.5 Gy higher (0.7 Gy maximum) using DGART compared to IGRT only. These results were confirmed on the phantom data.

Conclusion: The obtained results support the interest of implementing this strategy on a larger population of patients to confirm these dosimetric benefits.

5.3.1 INTRODUCTION

Large differences between planned and delivered doses may be observed in prostate IMRT, resulting from anatomical variations such as prostate displacement and bladder or rectum volume and shape variations (Hatton et al., 2011; Nassef et al., 2016; Peng et al., 2011; Schaly et al., 2004). Historically, population-based PTV margins have been firstly proposed to compensate for prostate displacement, improving therefore prostate coverage, however increasing the volume of irradiated OAR (O'Daniel et al., 2006). IGRT consisting in a rigid prostate registration, thanks to fiducials and CBCT, is a more standard and recent approach allowing correcting for interfraction prostate displacement, but not for OAR anatomical variations. To compensate for intra-fraction target motions (Mah et al., 2002; Shah, Kupelian, Willoughby, Langen, & Meeks, 2011; Tong et al., 2015), real-time tracking tools have been developed (Depuydt et al., 2014; Keall et al., 2014; Koong et al., 2004) allowing to correct for intra-fraction prostate motion, also not correcting for OAR overdose.

Adaptive radiotherapy (ART) is a new attractive and complex approach consisting in adapting the treatment based on per-treatment patient imaging (Yan, Vicini, et al., 1997; Yan et al., 1998). In case of prostate irradiation, offline strategies were firstly developed and aimed to compensate for geometrical uncertainties of the target thanks to a replanning (or re-optimization) based on a specific patient PTV obtained after an observation phase. Thus, first ART strategies aimed mainly to compensate for patients setup errors (Yan, Vicini, et al., 1997; Yan, Wong, et al., 1997; Yan et al., 1998) and for the internal target motion relatively to the bony structures (Brabbins et al., 2005; Martinez et al., 2001; Nijkamp et al., 2008; Park et al., 2012; Vanasek et al., 2014; Vargas et al., 2005; Yan et al., 2000; Yan et al., 1998). Online strategies, i.e. an adaptation performed while the patient is on the treatment couch, have been also developed ranging from geometrical adaptation of beams to a re-optimization of the plan on daily morphology (Crijns et al., 2015; Deutschmann et al., 2012; T. Li et al., 2011; Q. J. Wu et al., 2008; Yang et al., 2014). Their clinical implementation is however particularly challenging because of the required time and resources. Another strategy consisted in selecting the plan to deliver in a library of plans (Xia et al., 2010) to compensate for lymph nodes motion uncorrelated with prostate motions.

Thanks to the rise of dose accumulation processes based on Deformable Image Registration (DIR) (Godley, Ahunbay, Peng, & Li, 2009; Lu et al., 2006; Wen et al., 2012), offline dose guided strategies based on the estimation of the delivered dose have also been very recently developed to compensate for dose discrepancies between the planned dose and the accumulated dose monitored in the course of the treatment (Liu & Wu, 2011; Q. Wu, Liang, & Yan, 2006). Nevertheless those strategies are sparsely developed, suffer of a lack of evaluation (Schultheiss & Tomé, 2012) and their benefice is not clearly quantified, especially for OAR.

This study sought therefore to propose an original Dose Guided Adaptive Radiotherapy (DGART), based on an evaluated dose accumulation process (Nassef et al., 2016), to correct for rectum and bladder overdose.

The two objectives of the study are, in case of prostate IMRT:

- To propose a new DGART approach to correct for rectum and bladder overdose;
- To compare dosimetrically this DGART strategy to a “standard” IGRT and to a tumor tracking approach.

This preliminary study will be based on one hand on three patients having received IMRT with a daily CBCT-based IGRT (Figure 5.2-a) and presenting an overdose for at least one OAR. On the other hand, a numerical phantom simulating a rectal overdose will provide both inter- and intra-fraction anatomical variations and an accurate dose accumulation in deformable OAR (Figure 5.2-b).

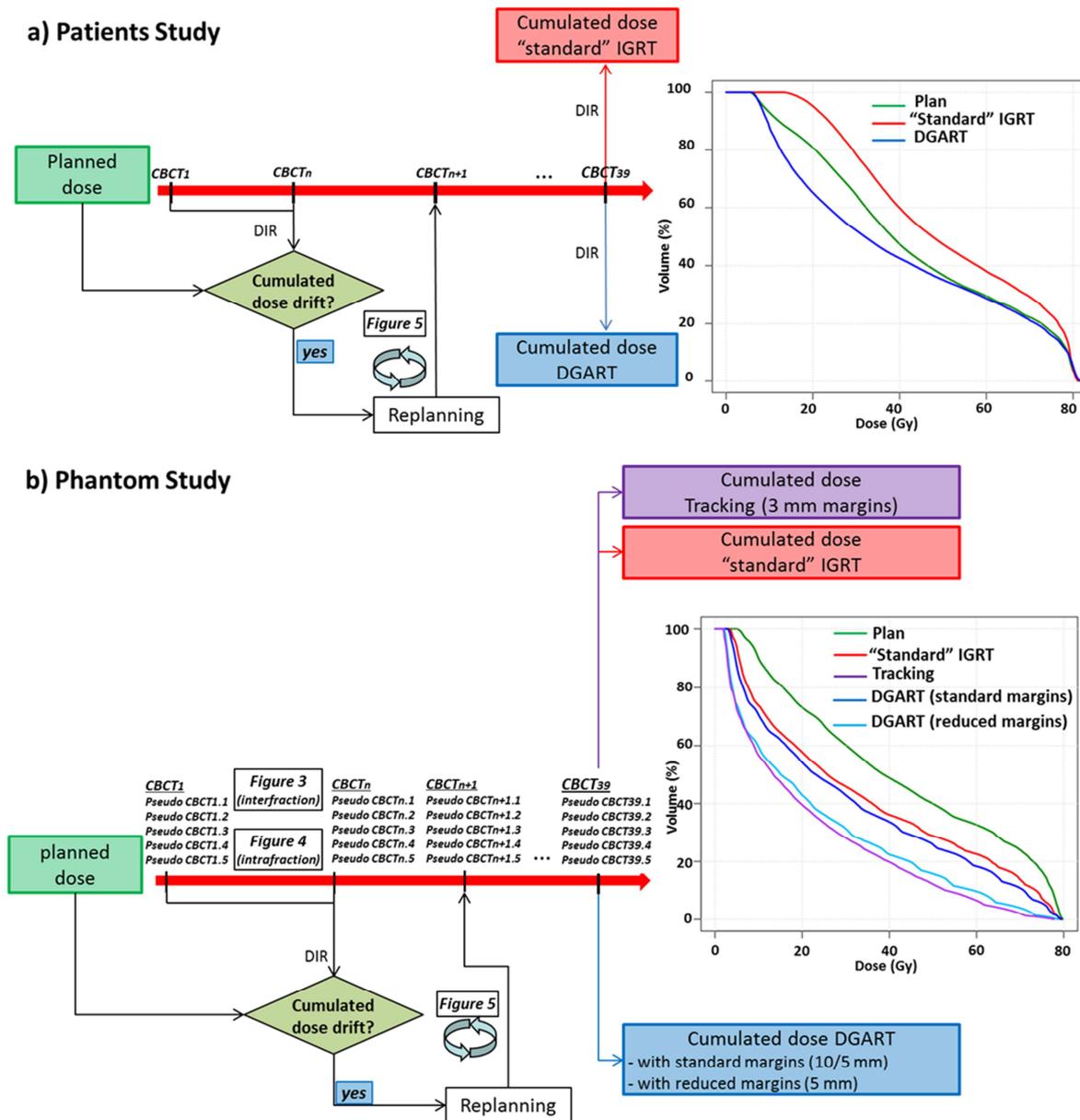


Figure 5.2: Workflow of the study

5.3.2 MATERIALS AND METHODS

5.3.2.1 Images acquisition

5.3.2.1.1 Patient study

Three patients with localized prostate cancer underwent a planning CT using a rectal catheter and intravenous iodine contrast. The planning CT-scans covered the sacroiliac joints to the lower edge of the lesser trochanters, with 3 mm slice thickness. Daily CBCT images were acquired during the 8 weeks of treatment.

5.3.2.1.2 Phantom study

A finite element method (FEM)-based numerical phantom was considered, consisting of a set of synthetic organ contours (prostate, rectum and bladder) simulating plausible deformations, as described previously (Cazoulat et al., 2014; Nassef et al., 2016). The simulation enabled to generate different anatomical configurations. It provided, for each configuration, the organ meshes and the exact displacements of the organ mesh nodes between two organ configurations, which were used to cumulate the dose in the phantom study. CT images were also generated (Figure 5.3) by deforming the CT-scan of a template patient (which was initially used to model the organs). The CT-scans were converted into CBCT images in two steps: (i) simulating 2D x-ray projections from the CT images, adding noise and blurring; (ii) reconstructing the 3D images to obtain CBCT images using the FDK algorithm implemented in the Reconstructing ToolKit (RTK).

Planning CT: empty bladder and full rectum



Numerical simulation

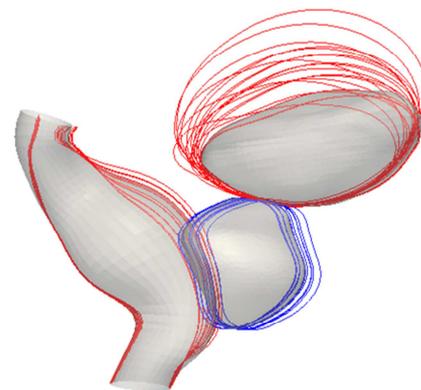


Figure 5.3: Planning CT for the phantom study and inter-fraction anatomical variations corresponding

A phantom dataset composed of one CT image (planning anatomy) and 20 CBCT images was generated. The dataset modelled a treatment in which, on the planning CT, the rectal volume was high potentially yielding to an overdose of the rectum wall in the course of the treatment. To account for intra-fraction motion, every fraction was decomposed into five sub-fractions with five different morphologies in accordance to the clinical observations (Heijkoop et al., 2015; Kitamura et al., 2002; Litzenberg et al., 2006; Tong et al., 2015) (Figure 5.4). The rectum filling was adjusted to obtain a prostate displacement >2 mm, >3 mm and >5 mm for 34%, 13.0% and 3% of the total treatment time, respectively.

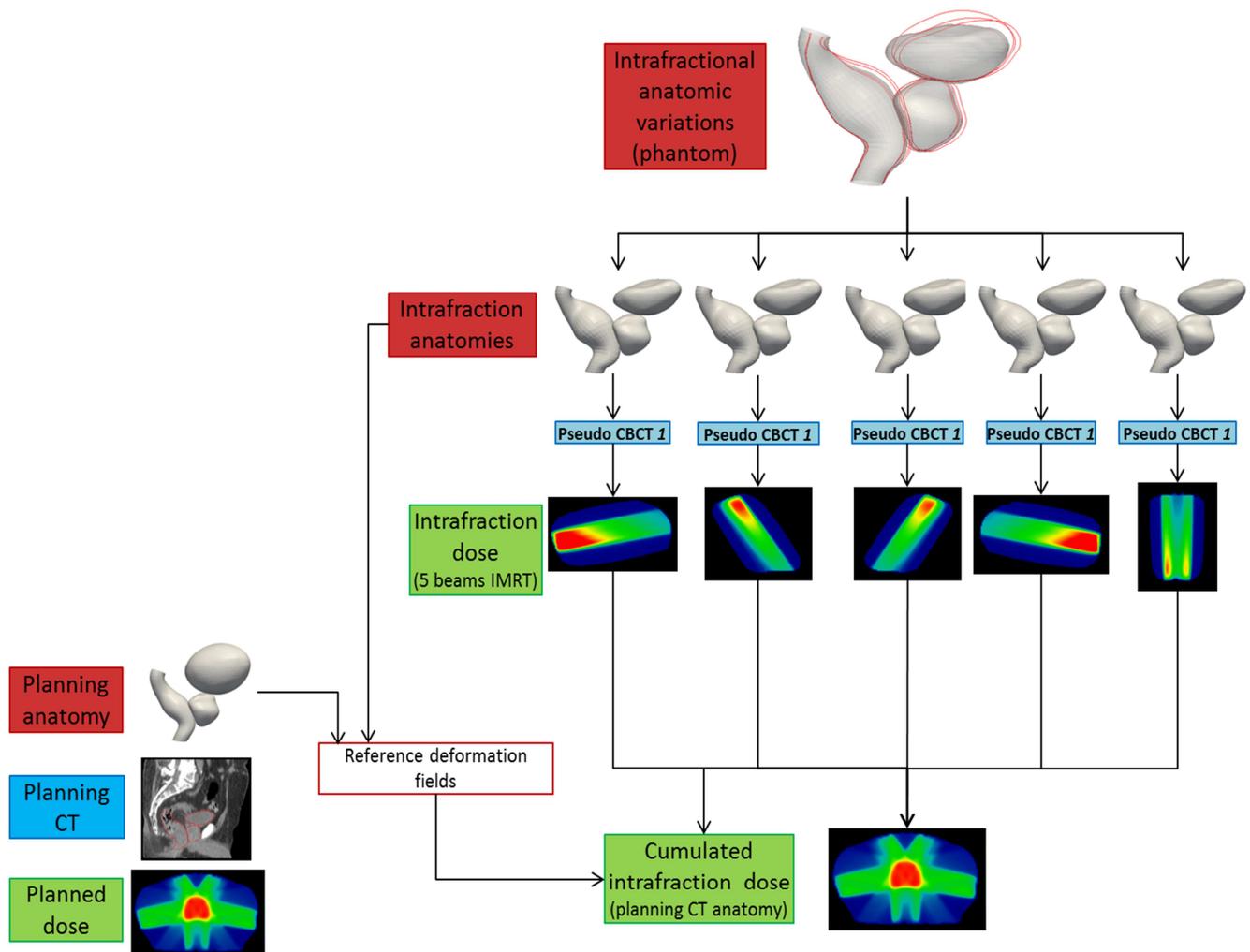


Figure 5.4: Phantom intra-fraction anatomical variations and corresponding dose accumulation process.

5.3.2.2 Organ delineation and PTV definitions

The CT-scans of the 3 patients and of the phantom dataset were delineated. Organ delineation was set to meet GETUG group recommendations (Beckendorf et al., 2004). Rectum and bladder walls were derived from a 5 mm and 7 mm negative expansion from the manually delineated contours, respectively. The rectal length was defined as 1 cm below the planning target volume (PTV). The CBCT images of the patients and phantom were also delineated using the same recommendations. Two clinical target volumes (CTVs) were delineated, CTV1 including the prostate and seminal vesicles and CTV2 including the prostate only.

For the patient study, planning target volumes (PTVs) were generated from the CTVs by adding a 1 cm margin in all directions, except for the posterior direction, where 5 mm were added (Figure 5.2-a).

For the phantom study, three planning target volumes (PTVs) were generated from the CTVs (Figure 5.2-b):

- Standard margins: by adding a 1 cm margin in all directions, except for the posterior direction, where 5 mm were added
- Reduced margins: 5mm in all directions,
- Tracking margins: 3mm in all directions

5.3.2.3 Planning dose distribution

Philips Pinnacle® Treatment Planning System (TPS) Version 9.8 was used to generate a step-and-shoot IMRT planning dose distribution in the 3 patients planning CT-scans and for the CT-scan of the numerical phantom. For all PTVs, the total dose was 46 Gy in PTV1, followed by a boost of 34 Gy to deliver 80 Gy in PTV2, at 2 Gy per fraction. Five 18 MV photon beams were used. GETUG dose-volume constraints were respected throughout: $V_{70 \text{ Gy}} \leq 50\%$ and $D_{\max} \leq 80 \text{ Gy}$ for the bladder wall, and $V_{50 \text{ Gy}} \leq 50\%$, $V_{72 \text{ Gy}} \leq 25\%$, and $D_{\max} \leq 76 \text{ Gy}$ for the rectum wall (Beckendorf et al., 2004).

5.3.2.4 Estimated cumulated dose distribution

The estimated cumulated dose was computed for each patient and the phantom dataset using four steps: (i) computation of the dose at the fraction (i.e. on each CBCT image); (ii) estimation of the geometrical transformation between the planning anatomy (CT image) and the fraction anatomy (CBCT image) using Deformable Image Registration (DIR) for patients and the reference deformation fields for the phantom; (iii) mapping of the fraction dose to the planning anatomy by deforming the fraction dose with the deformation field; and (iv) adding the mapped doses to obtain the cumulated dose.

For the patients study, the dose at the fraction was assessed for each CBCT by translating the planned dose according to the prostate isocenter, since the patients had a prostate registration (IGRT) and on the assumption of invariant dose distributions between the planning and the fractions (Sharma, Weiss, & Siebers, 2012). For the phantom study, in order to account for the 5 intra-fractions anatomies, the doses delivered by each of the five beams were considered (Figure 5.4). Thereby the dose delivered by each beam was translated to the prostate isocenter of the fraction.

For the patients study, to estimate the geometrical transformation between the planning CT and the fraction CBCT, and in order to obtain a good registration of the considered organs, the DIR process was not applied to the original grayscale images but to images resulting from the manual delineations of the prostate, rectum and bladder on the CT and CBCT images. For this purpose, for both the CT and CBCT images, distance maps were computed, representing for each voxel the signed squared Euclidean distance from the organ surface. Distance maps obtained from CT and CBCT delineations were then registered with a variant of Demons algorithm (Wang et al., 2005) providing the estimated deformation fields. For the phantom study, as a result of the mechanical simulation the exact displacements of the organ mesh nodes between two organ configurations were known, and thus the reference deformation fields.

The DIR calculated (patients study) and the reference (phantom study) deformation fields were finally applied to the per-treatment fraction (patients study) and per-treatment intra-fraction (phantom study) dose distributions, using trilinear interpolation to resample the dose distributions (Rosu et al., 2005). The cumulated dose was then calculated on the planning CT by adding all the propagated dose distributions, both for the patient and the numerical phantom studies.

5.3.2.5 DGART strategy

The DGART strategy (Figure 5.5) consisted firstly in estimating the relative excess of the cumulated dose compared to the planned dose for the rectum and bladder walls after every fraction to detect potential discrepancies. V_{72} for rectum wall and V_{70} for bladder wall were monitored and compared to the planned dose values, given that these DVH points have been proven to be linked to OAR toxicity (Fiorino, Valdagni, Rancati, & Sanguineti, 2009). After an observation phase of at least 5 fractions, the adaptation was triggered, i.e. a replanning was performed, if a 2 % underdose (i.e. a drift inferior to -2%) of D_{99} for prostate and/or an overdose of 10 % on V_{72} for the rectum or V_{70} for the bladder wall occurred:

$$\Delta D_{99}^{Prostate}_{cum(n)} = \frac{D_{99}^{Prostate}_{cum(n)} - D_{99}^{Prostate}_{Plan}}{D_{99}^{Prostate}_{Plan}} < -2\% \quad (1)$$

$$\Delta V_{72_{cum(n)}^{RW}} = \frac{V_{72_{cum(n)}^{RW}} - V_{72_{Plan}^{RW}}}{V_{72_{Plan}^{RW}}} > +10\% \quad (2)$$

$$\Delta V_{70_{cum(n)}^{BW}} = \frac{V_{70_{cum(n)}^{BW}} - V_{70_{Plan}^{BW}}}{V_{70_{Plan}^{BW}}} > +10\% \quad (3)$$

where n is the considered fraction ($n=5, \dots, 39$), $V_{72_{Plan}^{RW}}$ and $V_{72_{cum(n)}^{RW}}$ are, considering the rectal wall, the V_{72} of the planned dose and of the cumulated dose at fraction n , respectively, and $V_{70_{Plan}^{BW}}$ and $V_{70_{cum(n)}^{BW}}$ are, considering the vesical wall, the V_{70} of the planned dose and cumulated dose at fraction n , respectively.

When a replanning was triggered, the next step was to select the replanning anatomy corresponding to the CBCT image on which the replanning was performed. For every fraction x ($x=1..n$), a value *Index* $Index_{ind}(x)$ was calculated to pick out the morphology leading to the highest dose drift compared to the planned dose for the prostate, rectum and bladder walls:

$$Index(x) = \Delta V_{99Prostate}(x) + \Delta V_{72RW}(x) + \Delta V_{70BW}(x) \quad (4)$$

The fraction r_1 providing the highest value of $Index(x)$, corresponding to the higher dose drift, was selected for the first replanning:

$$r_1 = \operatorname{argmax}_{1 \leq x \leq n} Index(x) \quad (5)$$

The replanning consisted in a complete re-optimization of the plan using the CBCT corresponding to the fraction r_1 . The obtained treatment plan was applied to the following fractions. If the relative excess (Equation 1, 2, 3) was then compensated, no other adaption was needed, until another potential relative excess. If the relative excess was not compensated, the replanning process was repeated in case of a replanning favorable anatomy. If the morphology at the fraction r_i provided an $Index(r_i)$ superior to the one of the last replanning fraction r_{i-1} , another replanning was performed (Equation 6). An example of DGART implementation is provided in Figure 5.6 (corresponding to patient 2).

$$Index(r_i) > Index(r_{i-1}) \quad (6)$$

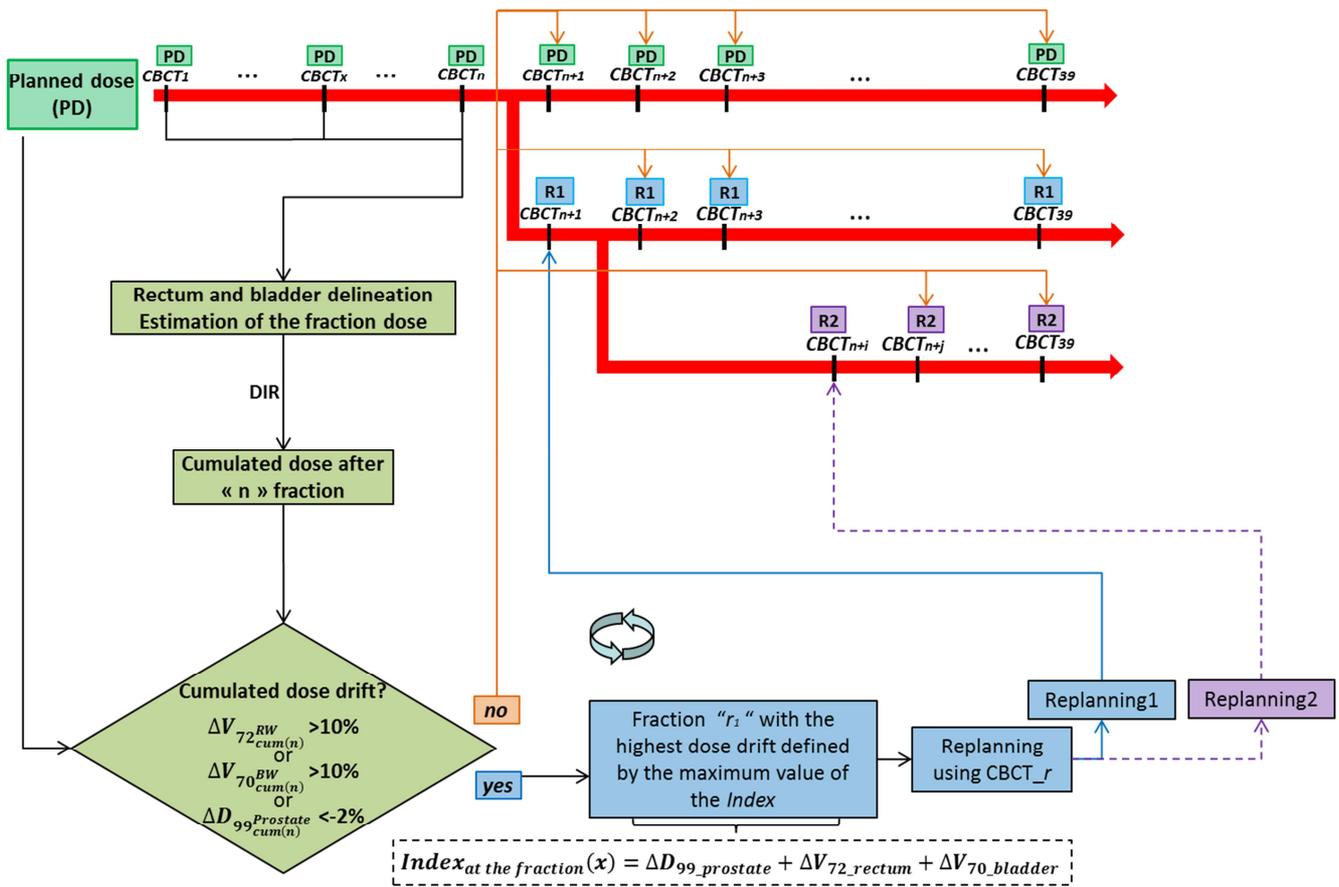


Figure 5.5: DGART strategy

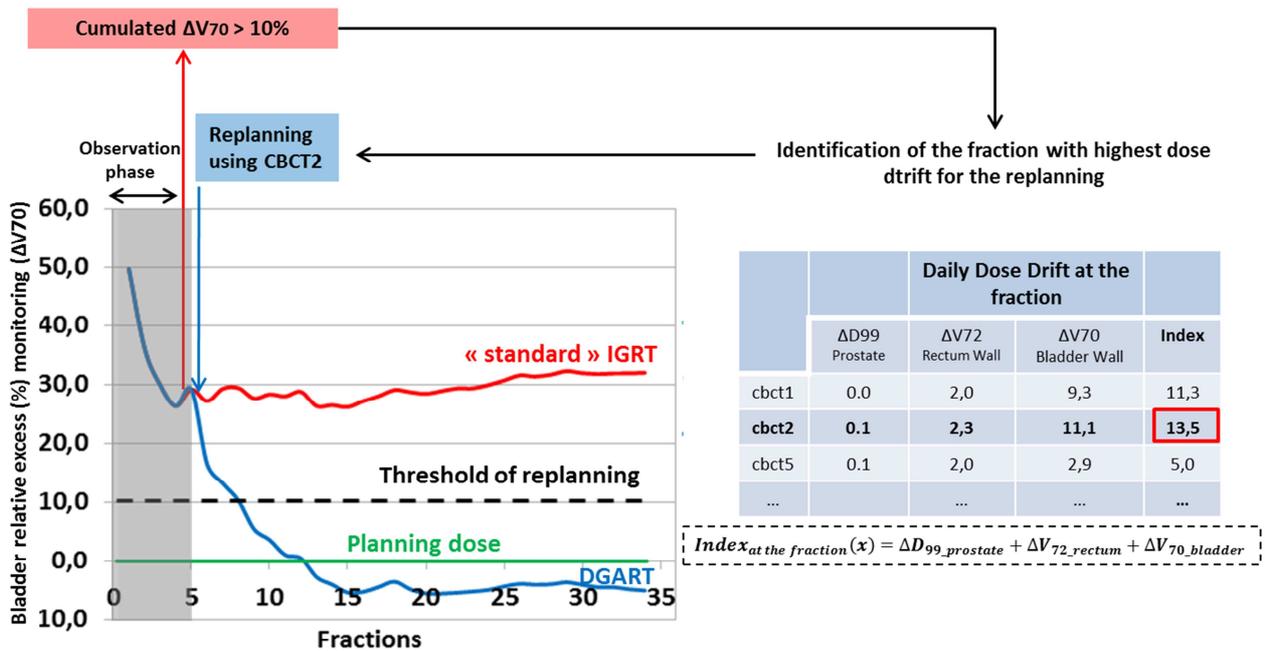


Figure 5.6: Illustration of the DGART strategy for an example

5.3.2.6 CBCT-based replanning

It is well known that kV-CBCT images do not provide correct Hounsfield units (HU) and cannot be directly used for dose calculation (Richter et al., 2008). To overcome this limitation, we used a density override technique named “Water-Air-Bone” (WAB) technique, as previously described (Fotina et al., 2012). Briefly, in this approach, the patient is assumed to be composed of water, except bones (femoral heads, spine and pelvis) or low density (air) regions. In the practical application of the WAB method, relevant bony and low density structures were segmented on CBCT and all other structures were assumed to be water-equivalent. The next step consisted in manually assigning fixed HU values to the ROIs on CBCT images. To adapt the WAB technique to every patient and to improve its accuracy, instead of assigning fixed HU values to the CBCT ROIs, corresponding ROIs were segmented on CT and their mean HU values were calculated and assigned to CBCT ROIs. The replanning was then performed on CBCT as described in the “Organ delineation and planning dose distribution” section.

5.3.2.7 Dosimetric comparison between the Radiotherapy strategies

Dosimetric comparison between planned and standard IGRT cumulated dose (i.e. estimation of the overdose): Using the three patients’ data and the numerical phantom dataset, standard IGRT cumulated dose was compared to the planned dose using bladder and rectum walls DVH, to estimate the dose drift.

Dosimetric comparison between DGART and standard IGRT strategies: Using the three patients’ data and the numerical phantom dataset, IGRT cumulated dose was compared to DGART cumulated dose using bladder and rectum walls DVH. The relative excess (to the planned dose) at the end of the treatment for both strategies was also quantified for prostate, bladder and rectum walls using reference DVH points.

Dosimetric comparison between DGART with standard and reduced margins to a tracking approach using the numerical phantom: Using the phantom dataset modelling intra-fraction anatomical variations, the real-time tracking (with 3 mm margins) cumulated dose was compared to the DGART cumulated dose with standard (10/5mm post) and reduced (5 mm) margins. The comparison was realized thanks to the full DVH and to the reference points.

5.3.3 RESULTS

Figure 5.7 presents, for the 3 patients, the mean DVH of the planned dose (green) and of the cumulated dose for standard IGRT (red) and DGART (dark blue). Figure 5.8 presents, for the phantom, the DVH of the planned dose (green) and of the cumulated dose for standard IGRT (red), for DGART using standard (dark blue) and reduced margins (light blue) and for the tracking strategy (violet). Considering these strategies, Figure 5.9 presents, for the phantom, prostate D_{99} , rectum wall V_{72} and bladder wall V_{70} absolute values. The relative excesses of standard IGRT and of DGART cumulated dose at the end of the treatment, compared to the planned dose, are presented in Table 5.1 for all the patients and for the phantom dataset.

5.3.3.1 Dosimetric comparison of planned and standard IGRT cumulated dose (i.e. estimation of the overdose)

Thanks to IGRT positioning, no important differences on prostate coverage were observed between planned and standard IGRT cumulated dose for patients and phantom studies. However, for the patients study, a dose drift between planned and standard IGRT cumulated doses was observed for both OAR while, for the phantom study, the dose drift was only observed for the rectum.

For the three patients, the mean planned rectum wall V_{72} was 7.0 %. The standard IGRT rectum wall V_{72} was on average 74 % (144 % maximum) higher than the planned value, corresponding to a mean absolute difference of 5.1 %. The mean planned bladder wall V_{70} was 25.4 %. The standard IGRT bladder wall V_{70} was on average of 19 % (32 % maximum) higher than the planned value, corresponding to a mean absolute difference of 4.8 %. For the phantom study, the planned rectum wall V_{72} was 16.9 %. The standard IGRT rectum wall V_{72} was 24 % higher than the planned value, corresponding to a mean absolute difference of 4.0 %.

5.3.3.2 Dosimetric comparison of DGART and standard IGRT strategies

For both studies the DGART strategy provided a better coverage of the prostate and a lower dose to the organ at risk compared to standard IGRT cumulated dose. The prostate D_{99} for the three patients was on average 0.5 Gy higher (0.7 Gy maximum) using DGART compared to standard IGRT. For the phantom study, D_{99} was 0.1 Gy higher.

Regarding OAR, the DGART strategy led to a lower delivered dose than standard IGRT for both OAR. For the rectum wall, for the three patients, the relative excess (i.e. overdose compared to the planned dose) was on average reduced of 50 % (100 % maximum) for V_{72} , corresponding to a mean absolute difference of 2.5 %. For the bladder wall, for the three patients, the relative excess (i.e. overdose) was on average reduced of 19 % (37 % maximum) for V_{70} , corresponding to a mean absolute difference of 4.7 %. For the phantom study, the relative dose excess was reduced of 47 %

for V_{72} of the rectum wall (mean absolute difference of 7.9 %). In terms of D_{mean} the mean absolute difference between DGART and IGRT was 4.5 Gy for rectum wall and 6.6 Gy for bladder wall.

5.3.3.3 Dosimetric comparison of DGART with standard and reduced margins to a tracking approach using numerical phantom

The real time tracking provided a better coverage of the prostate compared to DGART (with both margins). DGART strategies showed lower delivered dose to the rectum wall compared to the real time tracking. The real time tracking provided lower irradiation of the bladder wall compared to DGART strategies.

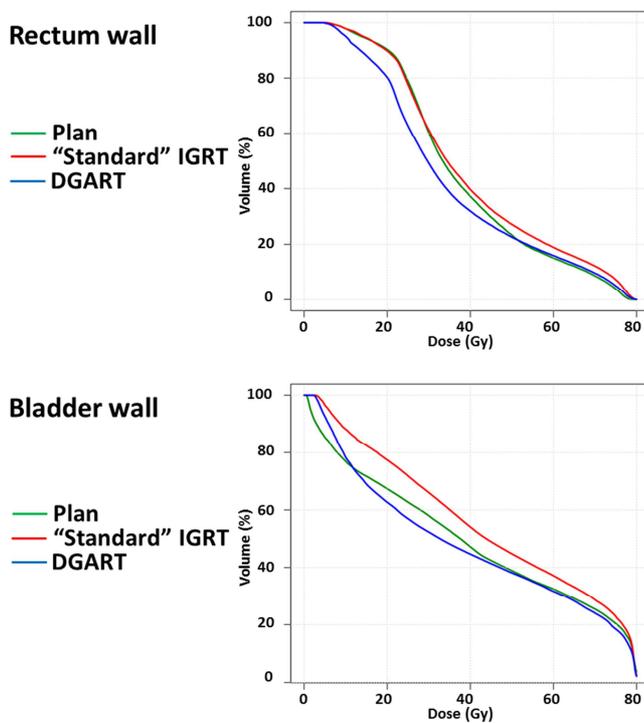


Figure 5.7: Patients mean DVH for rectum and bladder

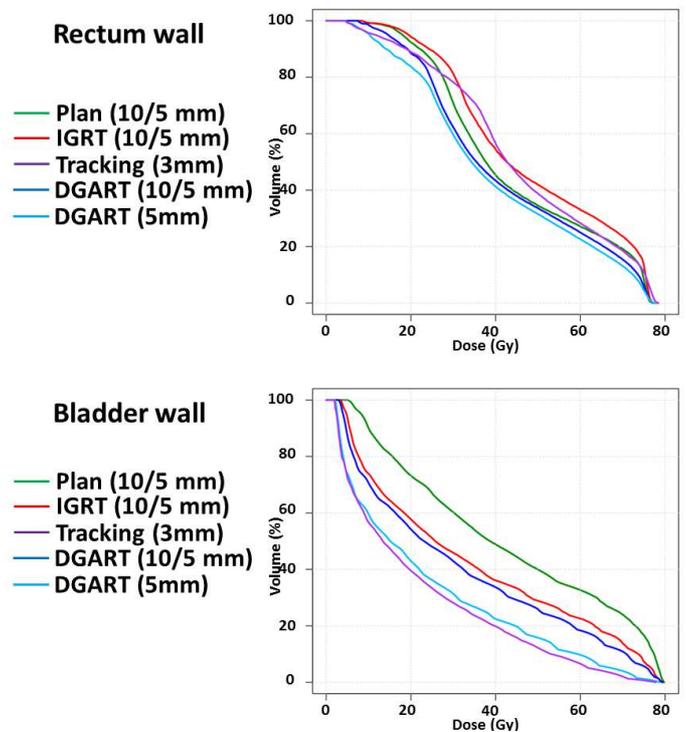


Figure 5.8: Phantom DVH for rectum and bladder walls

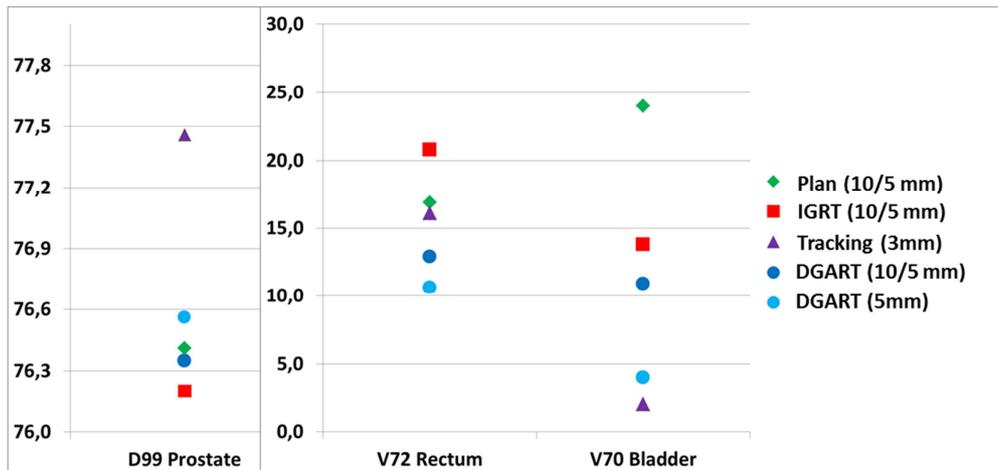


Figure 5.9: Comparison, using the numerical phantom, of the planned dose (10/5mm margins, green) and the delivered doses using standard IGRT (10/5 mm margins, red), real-time tracking (3mm margins, violet) and DGART with standard (10/5 mm, dark blue) and reduced (5 mm, light blue) margins

Table 5.1: Dosimetric comparison between standard IGRT and DGART cumulated doses for the prostate, rectum wall and bladder wall for the three patients and the phantom

		Relative excess of the delivered dose at the end of the treatment (%) compared to the planned dose							
Organs of interest	Reference DVH points	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Phantom	
		IGRT	DGART	IGRT	DGART	IGRT	DGART	IGRT	DGART
Prostate	D95	0,0	0,5	0,0	0,5	0,1	0,4	-0,2	-0,1
	D99	0,1	1,0	-0,1	0,5	0,2	0,6	-0,3	-0,1
Rectum	V30	-3,6	-15,2	6,2	-11,4	1,1	-29,6	14,7	-12,0
	V50	19,4	-19,4	-8,1	-8,9	62,2	26,5	21,4	-2,8
	V72	71,4	-28,5	6,5	6,5	144,4	94,9	23,6	-23,4
Bladder	V30	-2,5	-7,4	21,6	-19,2	33,1	2,0	-23,8	-28,8
	V50	-0,8	-7,9	28,7	-4,4	32,8	16,7	-27,8	-35,8
	V70	-3,9	-14,6	32,0	-5,1	28,4	18,4	-42,6	-54,7

5.3.4 DISCUSSION

Important inter- and intra-fraction anatomical variations hamper the dose delivery accuracy of the IMRT treatment, indicating the need to monitor and compensate those uncertainties in the course of the treatment. Though IGRT devices and previously presented ART strategies allow to compensate for prostate displacement, they do not take into account OAR variations (Andersen et al., 2012; Chen et al., 2010; Hatton et al., 2011; Kupelian et al., 2006; Peng et al., 2011; Schaly et al., 2004; Schulze et al., 2009; Varadhan et al., 2009). This study presented a new DGART approach which aims to monitor the delivered dose and, if needed, to compensate for prostate underdose and for rectum and bladder overdose by triggering a replanning. This DGART strategy was dosimetrically compared to a “standard” IGRT and to a tumor tracking approach. Compared to the standard IGRT, the DGART provided better prostate coverage. D_{99} for the three patients was on average 0.5 Gy higher (0.7 Gy maximum) using DGART compared to IGRT. For the phantom study, D_{99} was 0.1 Gy higher. Regarding OAR, the DGART strategy led to a lower delivered dose than standard IGRT for both OAR. For the rectum wall, for the three patients, the relative excess (i.e. overdose compared to the planned dose) was on average reduced of 50% (100% maximum) for the V_{72} of the rectum wall. For the bladder wall, for the three patients, the relative excess (i.e. overdose) was on average reduced of 19% (37% maximum) for the V_{70} bladder wall. For the phantom study, the relative dose excess was reduced of 47% for V_{72} of the rectum wall and 12.1% for V_{70} of the bladder wall. The phantom study has also shown that the dosimetric impact of the uncertainties related to the intra-fraction motion and to the dose accumulation process was small. Indeed, the dosimetric impact of the intra-fraction geometrical uncertainties (motion of the prostate and filling/deformation of the rectum and bladder walls) were negligible compared to the inter-fraction uncertainties. The average difference between IGRT considering or not intra-fraction was 0.1 Gy (maximum 0.2 Gy) for prostate D_{99} , 0.6% (maximum 0.8%) for rectum wall V_{72} and 0.8% (maximum 1%) for bladder wall V_{70} .

Those results intersect with other studies (H. S. Li et al., 2008) and validate the inter-fraction monitoring of the proposed DGART strategy. Indeed, based on 1267 tracking sessions of 35 patients, *Li et al.* showed that the dosimetric impact of intrafraction motion was very low when CTV-PTV margins were greater than 2 mm. The numerical phantom with the associated known deformation fields also showed that the DIR uncertainty was low compared to the DGART benefit. Considering the number of replannings, two patients and the numerical phantom dataset required one and the last patient required two replannings. Compared to real-time tracking the DGART provided good results using a 5mm margin for the rectum. However, the real-time tracking provided better results for the prostate coverage and bladder wall sparing.

Very few studies developed offline dose guided strategies based on a dose accumulation process. Wu et al. (Q. Wu et al., 2006) proposed a dose compensation strategy based on the estimation of the cumulated dose, implemented on a patient with one planning CT and 16 treatments CT. However this strategy aimed to compensate for prostate underdose without considering the delivered dose to the rectum and bladder. Liu et al. (Liu & Wu, 2011) proposed a similar strategy triggered when a

discrepancy of 2% of the cumulated D_{99} to the prostate was observed compared to the planned value. However this strategy did also not consider discrepancies of the OAR. To our knowledge, the proposed strategy is the first to trigger a replanning considering both the dose to the target and OAR.

While CBCT's great advantage is the visualization of the anatomical structures during treatment, calculating the dose received per fraction is not trivial. For this reason we used a variant of the "WAB" density override technique that introduced less than 1% error (Fotina et al., 2012). For the estimation of the daily received dose, we used the rigidly propagated planned dose, considering the invariant dose distribution assumption, which has been shown to introduce less than 2% error in evaluated dose volume metrics for the pelvic region (Sharma et al., 2012).

The main limitation of our study is the small number of cases studied (3 patients and 1 phantom datasets). Indeed, the important differences in anatomical variations between patients could lead to variable results of the DGART. This preliminary study should be extended on a larger population of patients to confirm the obtained results. Moreover, even if dose drifts were observed for the 3 patients, they were limited and did not exceed GETUG constrains for prostate and OAR. The DGART strategy should be evaluated with patients with larger dose drifts especially for OAR. Another limitation is the need, in the dose accumulation process, for the delineations of all the images, limiting the clinical use of the considered process. Integrating a delineation propagation process or a dose accumulation with limited manual interactions may reduce the required resources.

In conclusion, our study presented an original DGART strategy based on the triggering of a replanning in case of the detection of a dose drift on the target or the OAR. This strategy was tested on a series of three patients with daily CBCT and on a numerical phantom dataset. The gain of the DGART strategy was quantified compared to IGRT and real time tracking, showing a real benefice of DGART with a limited (1-2) number of replannings . The dosimetric impact of the intra-fraction motion was also quantified to validate the inter-fraction dose monitoring. The result obtained support the interest of implementing this strategy on a larger population of patients to confirm its dosimetric benefit.

REFERENCES

- Andersen, E., Muren, L., Sørensen, T. S., Noe, K. Ø., Thor, M., Petersen, J., . . . Tanderup, K. (2012). Bladder dose accumulation based on a biomechanical deformable image registration algorithm in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. *Physics in medicine and biology*, *57*(21), 7089.
- Battista, J. J., Johnson, C., Turnbull, D., Kempe, J., Bzdusek, K., Van Dyk, J., & Bauman, G. (2013). Dosimetric and Radiobiological Consequences of Computed Tomography–Guided Adaptive Strategies for Intensity Modulated Radiation Therapy of the Prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *87*(5), 874-880.
- Beckendorf, V., Guérif, S., Le Prisé, E., Cosset, J. M., Lefloch, O., Chauvet, B., . . . Bachaud, J. M. (2004). The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *60*(4), 1056-1065.
- Brabbins, D., Martinez, A., Yan, D., Lockman, D., Wallace, M., Gustafson, G., . . . Wong, J. (2005). A dose-escalation trial with the adaptive radiotherapy process as a delivery system in localized prostate cancer: analysis of chronic toxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *61*(2), 400-408.
- Cazoulat, G., Simon, A., Dumenil, A., Gnep, K., De Crevoisier, R., Acosta, O., & Haignon, P. (2014). Surface-constrained nonrigid registration for dose monitoring in prostate cancer radiotherapy. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, *33*(7), 1464-1474.
- Chen, L., Paskalev, K., Xu, X., Zhu, J., Wang, L., Price, R. A., . . . Pollack, A. (2010). Rectal dose variation during the course of image-guided radiation therapy of prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, *95*(2), 198-202.
- Crijns, W., Defraene, G., Van Herck, H., Depuydt, T., Haustermans, K., Maes, F., & Van den Heuvel, F. (2015). Online adaptation and verification of VMAT. *Medical physics*, *42*(7), 3877-3891.
- de Crevoisier, R., Tucker, S. L., Dong, L., Mohan, R., Cheung, R., Cox, J. D., & Kuban, D. A. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *62*(4), 965-973.
- Depuydt, T., Poels, K., Verellen, D., Engels, B., Collen, C., Buleteanu, M., . . . Gevaert, T. (2014). Treating patients with real-time tumor tracking using the Vero gimbaled linac system: Implementation and first review. *Radiotherapy and Oncology*, *112*(3), 343-351.
- Deutschmann, H., Kametrise, G., Steininger, P., Scherer, P., Schöller, H., Gaisberger, C., . . . Fastner, G. (2012). First clinical release of an online, adaptive, aperture-based image-guided radiotherapy strategy in intensity-modulated radiotherapy to correct for inter-and intrafractional rotations of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *83*(5), 1624-1632.
- Dice, L. R. (1945). Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*, *26*(3), 297-302.
- Fiorino, C., Valdagni, R., Rancati, T., & Sanguineti, G. (2009). Dose–volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiotherapy and Oncology*, *93*(2), 153-167.

- Fotina, I., Hopfgartner, J., Stock, M., Steininger, T., Lütgendorf-Caucig, C., & Georg, D. (2012). Feasibility of CBCT-based dose calculation: comparative analysis of HU adjustment techniques. *Radiotherapy and Oncology*, *104*(2), 249-256.
- Ghilezan, M., Yan, D., & Martinez, A. (2010). *Adaptive radiation therapy for prostate cancer*. Paper presented at the Seminars in radiation oncology.
- Godley, A., Ahunbay, E., Peng, C., & Li, X. A. (2009). Automated registration of large deformations for adaptive radiation therapy of prostate cancer. *Medical physics*, *36*(4), 1433-1441.
- Godley, A., Ahunbay, E., Peng, C., & Li, X. A. (2012). Accumulating daily-varied dose distributions of prostate radiation therapy with soft-tissue-based kV CT guidance. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, *13*(3).
- Hatton, J. A., Greer, P. B., Tang, C., Wright, P., Capp, A., Gupta, S., . . . Denham, J. W. (2011). Does the planning dose-volume histogram represent treatment doses in image-guided prostate radiation therapy? Assessment with cone-beam computerised tomography scans. *Radiotherapy and Oncology*, *98*(2), 162-168.
- Heemsbergen, W. D., Hoogeman, M. S., Witte, M. G., Peeters, S. T., Incrocci, L., & Lebesque, J. V. (2007). Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *67*(5), 1418-1424.
- Heijkoop, S. T., Langerak, T. R., Quint, S., Mens, J. W. M., Zolnay, A. G., Heijmen, B. J., & Hoogeman, M. S. (2015). Quantification of intra-fraction changes during radiotherapy of cervical cancer assessed with pre-and post-fraction Cone Beam CT scans. *Radiotherapy and Oncology*, *117*(3), 536-541.
- Keall, P. J., Colvill, E., O'Brien, R., Ng, J. A., Poulsen, P. R., Eade, T., . . . Booth, J. T. (2014). The first clinical implementation of electromagnetic transponder-guided MLC tracking. *Medical physics*, *41*(2), 020702.
- Kitamura, K., Shirato, H., Seppenwoolde, Y., Onimaru, R., Oda, M., Fujita, K., . . . Miyasaka, K. (2002). Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *53*(5), 1117-1123.
- Koong, A. C., Le, Q. T., Ho, A., Fong, B., Fisher, G., Cho, C., . . . Mehta, V. K. (2004). Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *58*(4), 1017-1021.
- Kupelian, P. A., Langen, K. M., Zeidan, O. A., Meeks, S. L., Willoughby, T. R., Wagner, T. H., . . . Olivera, G. H. (2006). Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *66*(3), 876-882.
- Li, H. S., Chetty, I. J., Enke, C. A., Foster, R. D., Willoughby, T. R., Kupelian, P. A., & Solberg, T. D. (2008). Dosimetric consequences of intrafraction prostate motion. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, *71*(3), 801-812.
- Li, T., Thongphiew, D., Zhu, X., Lee, W. R., Vujaskovic, Z., Yin, F.-F., & Wu, Q. J. (2011). Adaptive prostate IGRT combining online re-optimization and re-positioning: a feasibility study. *Physics in medicine and biology*, *56*(5), 1243.

- Litzenberg, D. W., Balter, J. M., Hadley, S. W., Sandler, H. M., Willoughby, T. R., Kupelian, P. A., & Levine, L. (2006). Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 65(2), 548-553.
- Liu, H., & Wu, Q. (2011). Evaluations of an adaptive planning technique incorporating dose feedback in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Medical physics*, 38(12), 6362-6370.
- Lu, W., Olivera, G. H., Chen, Q., Ruchala, K. J., Haimler, J., Meeks, S. L., . . . Kupelian, P. A. (2006). Deformable registration of the planning image (kVCT) and the daily images (MVCT) for adaptive radiation therapy. This work was in part presented at the AAPM meeting in Seattle, July 2005. *Physics in medicine and biology*, 51(17), 4357.
- Mah, D., Freedman, G., Milestone, B., Hanlon, A., Palacio, E., Richardson, T., . . . Hanks, G. E. (2002). Measurement of intrafractional prostate motion using magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 54(2), 568-575.
- Martinez, A. A., Yan, D., Lockman, D., Brabbins, D., Kota, K., Sharpe, M., . . . Wong, J. (2001). Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 50(5), 1226-1234.
- Nassef, M., Simon, A., Cazoulat, G., Duménil, A., Blay, C., Lafond, C., . . . de Crevoisier, R. (2016). Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT. *Radiotherapy and Oncology*, 119(1), 129-136.
- Nijkamp, J., Pos, F. J., Nuver, T. T., De Jong, R., Remeijer, P., Sonke, J.-J., & Lebesque, J. V. (2008). Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 70(1), 75-82.
- O'Daniel, J. C., Dong, L., Zhang, L., de Crevoisier, R., Wang, H., Lee, A. K., . . . Bonnen, M. D. (2006). Dosimetric comparison of four target alignment methods for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 66(3), 883-891.
- Park, S. S., Yan, D., McGrath, S., Dilworth, J. T., Liang, J., Ye, H., . . . Kestin, L. L. (2012). Adaptive image-guided radiotherapy (IGRT) eliminates the risk of biochemical failure caused by the bias of rectal distension in prostate cancer treatment planning: clinical evidence. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 83(3), 947-952.
- Peng, C., Ahunbay, E., Chen, G., Anderson, S., Lawton, C., & Li, X. A. (2011). Characterizing interfraction variations and their dosimetric effects in prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 79(3), 909-914.
- Rosu, M., Chetty, I. J., Balter, J. M., Kessler, M. L., McShan, D. L., & Ten Haken, R. K. (2005). Dose reconstruction in deforming lung anatomy: dose grid size effects and clinical implications. *Medical physics*, 32(8), 2487-2495.
- RTK. Reconstruction toolkit (rtk). <http://www.openrtk.org>.
- Schalj, B., Kempe, J., Bauman, G., Battista, J., & Van Dyk, J. (2004). Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. *Physics in medicine and biology*, 49(5), 791.

- Schultheiss, T. E., & Tomé, W. A. (2012). 2.7. It is not appropriate to “deform” dose along with deformable image registration in adaptive radiotherapy. *Controversies in Medical Physics: a Compendium of Point/Counterpoint Debates Volume 2*, 80.
- Schulze, D., Liang, J., Yan, D., & Zhang, T. (2009). Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. *Radiotherapy and Oncology*, 90(3), 367-376.
- Shah, A. P., Kupelian, P. A., Willoughby, T. R., Langen, K. M., & Meeks, S. L. (2011). An evaluation of intrafraction motion of the prostate in the prone and supine positions using electromagnetic tracking. *Radiotherapy and Oncology*, 99(1), 37-43.
- Sharma, M., Weiss, E., & Siebers, J. V. (2012). Dose deformation-invariance in adaptive prostate radiation therapy: Implication for treatment simulations. *Radiotherapy and Oncology*, 105(2), 207-213.
- Tong, X., Chen, X., Li, J., Xu, Q., Lin, M.-H., Chen, L., . . . Ma, C.-M. (2015). Intrafractional prostate motion during external beam radiotherapy monitored by a real-time target localization system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16(2).
- Van Herk, M. (2004). *Errors and margins in radiotherapy*. Paper presented at the Seminars in radiation oncology.
- Vanasek, J., Odrazka, K., Dolezel, M., Dusek, L., Jarkovsky, J., Hlavka, A., . . . Kolarova, I. (2014). Searching for an appropriate image-guided radiotherapy method in prostate cancer—implications for safety margin. *Cell*, 420, 602-151951.
- Varadhan, R., Hui, S. K., Way, S., & Nisi, K. (2009). Assessing prostate, bladder and rectal doses during image guided radiation therapy—need for plan adaptation? *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 10(3).
- Vargas, C., Yan, D., Kestin, L. L., Krauss, D., Lockman, D. M., Brabbins, D. S., & Martinez, A. A. (2005). Phase II dose escalation study of image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer: Use of dose–volume constraints to achieve rectal isototoxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 63(1), 141-149.
- Wang, H., Dong, L., O'Daniel, J., Mohan, R., Garden, A. S., Ang, K. K., . . . Cheung, R. (2005). Validation of an accelerated ‘demons’ algorithm for deformable image registration in radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, 50(12), 2887.
- Wen, N., Glide-Hurst, C., Nurushev, T., Xing, L., Kim, J., Zhong, H., . . . Movsas, B. (2012). Evaluation of the deformation and corresponding dosimetric implications in prostate cancer treatment. *Physics in medicine and biology*, 57(17), 5361.
- Wong, J., Yan, D., Michalski, J., Graham, M., Halverson, K., Harms, W., & Purdy, J. (1995). The cumulative verification image analysis tool for offline evaluation of portal images. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 33(5), 1301-1310.
- Wu, Q., Liang, J., & Yan, D. (2006). Application of dose compensation in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Physics in medicine and biology*, 51(6), 1405.
- Wu, Q. J., Thongphiew, D., Wang, Z., Mathayomchan, B., Chankong, V., Yoo, S., . . . Yin, F.-F. (2008). On-line re-optimization of prostate IMRT plans for adaptive radiation therapy Abstract and

preliminary data presented at 49th AAPM Annual Meeting, Minneapolis, MN, USA, July 2007. *Physics in medicine and biology*, 53(3), 673.

- Xia, P., Qi, P., Hwang, A., Kinsey, E., Pouliot, J., & Roach III, M. (2010). Comparison of three strategies in management of independent movement of the prostate and pelvic lymph nodes. *Medical physics*, 37(9), 5006-5013.
- Yan, D., Lockman, D., Brabbins, D., Tyburski, L., & Martinez, A. (2000). An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 48(1), 289-302.
- Yan, D., Vicini, F., Wong, J., & Martinez, A. (1997). Adaptive radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, 42(1), 123.
- Yan, D., Wong, J., Vicini, F., Michalski, J., Pan, C., Frazier, A., . . . Martinez, A. (1997). Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 38(1), 197-206.
- Yan, D., Ziaja, E., Jaffray, D., Wong, J., Brabbins, D., Vicini, F., & Martinez, A. (1998). The use of adaptive radiation therapy to reduce setup error: a prospective clinical study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 41(3), 715-720.
- Yang, C., Liu, F., Ahunbay, E., Chang, Y.-W., Lawton, C., Schultz, C., . . . Li, X. A. (2014). Combined online and offline adaptive radiation therapy: A dosimetric feasibility study. *Practical radiation oncology*, 4(1), e75-e83.
- Zhong, H., & Siebers, J. V. (2009). Monte Carlo dose mapping on deforming anatomy. *Physics in medicine and biology*, 54(19), 5815.

CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons proposé une approche de radiothérapie adaptative guidée par le monitoring de la dose. L'objectif de cette approche de DGART était de compenser les dérives dosimétriques aux principales structures d'intérêt grâce au déclenchement, en cas de besoin, d'une replanification.

Cette approche de DGART repose tout d'abord sur le cumul de la dose délivrée dans les structures d'intérêt après chaque fraction de traitement. La dose cumulée est alors comparée à la dose planifiée afin d'identifier d'éventuels sur-dosages des OAR ou sous-dosages du volume cible. Si un écart dosimétrique supérieur à un seuil de 10 % est observé, une replanification est déclenchée afin de le corriger. Cette replanification est alors réalisée sur l'image CBCT présentant la dérive la plus élevée. Le calcul de dose sur CBCT a été réalisé en attribuant des valeurs de densités électroniques au tissu délinéés sur CBCT, groupés en trois catégories (air, eau, os).

Contrairement aux méthodes présentées dans la littérature, l'approche proposée permet de prendre en compte la dose délivrée à la fois au volume cible et aux OAR. Ce point est important puisque la réussite du traitement repose non seulement sur le contrôle de la tumeur mais aussi l'absence d'événement de toxicité. L'approche proposée permet de plus de ne réaliser une replanification qu'en cas de dérive de dose. Contrairement à la plupart des approches qui reposent sur une replanification systématique (c'est-à-dire appliquée à l'ensemble des patients), ceci permet de limiter un processus couteux en temps et en ressources. Ainsi, si les patients considérés dans ce chapitre ont été sélectionnés car ils présentaient une dérive dosimétrique importante, les résultats obtenus au chapitre 3 montrent que des replanifications ne seraient déclenchées que pour environ 30% des patients. Par ailleurs, pour ces patients, le nombre de replanifications est limité puisque, sur les trois patients considérés, deux d'entre eux ont eu une unique replanification et le troisième en a eu deux. Ceci est notamment lié au fait que, dans le processus adopté, une nouvelle replanification n'est réalisée qu'en cas de dérive persistante et de configuration anatomique favorable.

Le bénéfice dosimétrique de cette stratégie a été comparé à une IGRT standard. Les résultats obtenus pour les 3 patients ont montré que la DGART permettait de réduire le surdosage en moyenne de 50 % pour le rectum (V_{72}) et de 20 % pour la vessie (V_{70}) tout en augmentant la dose à la prostate de 0.5 Gy en moyenne (D_{99}).

La validité du monitoring inter-fraction de la dose a été démontrée à l'aide d'un fantôme numérique modélisant les variations inter- et intra-fractions. En effet, la dose cumulée est très peu modifiée par la prise en compte des variations intra-fractions.

Enfin la DGART a été comparée, sur les données du fantôme, à une stratégie de suivi en continu de la cible utilisant des marges réduites à 3 mm. Si le suivi permet d'améliorer la couverture de la cible et de réduire l'irradiation de la vessie, la DGART fournit de meilleurs résultats pour le rectum. Il est ici à noter que ces différences sont dues non seulement aux stratégies considérées mais aussi aux valeurs de marges différentes (3 mm pour le suivi de la cible, 5 ou 10 mm pour la DGART). Par ailleurs, la disponibilité des équipements permettant le suivi de la cible reste aujourd'hui limitée, alors que la plupart des centres utilisent un suivi par CBCT.

Ces résultats préliminaires obtenus pour 3 patients montrent une réduction notable du surdosage aux OAR, justifiant la mise en place d'une étude sur une série plus importante visant à confirmer le bénéfice de cette approche. Une évaluation basée sur des indices biologiques permettrait de plus de traduire le bénéfice dosimétrique de la DGART en réduction du risque d'apparition d'effets secondaires indésirables et ainsi fournir une évaluation du bénéfice clinique potentiel.

REFERENCES

- Andersen, E., Muren, L., Sørensen, T. S., Noe, K. Ø., Thor, M., Petersen, J., . . . Tanderup, K. (2012). Bladder dose accumulation based on a biomechanical deformable image registration algorithm in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. *Physics in medicine and biology*, 57(21), 7089.
- Battista, J. J., Johnson, C., Turnbull, D., Kempe, J., Bzdusek, K., Van Dyk, J., & Bauman, G. (2013). Dosimetric and Radiobiological Consequences of Computed Tomography–Guided Adaptive Strategies for Intensity Modulated Radiation Therapy of the Prostate. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 87(5), 874-880.
- Cazoulat, G., Simon, A., Dumenil, A., Gnep, K., De Crevoisier, R., Acosta, O., & Haigron, P. (2014). Surface-constrained nonrigid registration for dose monitoring in prostate cancer radiotherapy. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 33(7), 1464-1474.
- de Crevoisier, R., Tucker, S. L., Dong, L., Mohan, R., Cheung, R., Cox, J. D., & Kuban, D. A. (2005). Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 62(4), 965-973.
- Depuydt, T., Poels, K., Verellen, D., Engels, B., Collen, C., Buleteanu, M., . . . Gevaert, T. (2014). Treating patients with real-time tumor tracking using the Vero gimbaled linac system: Implementation and first review. *Radiotherapy and Oncology*, 112(3), 343-351.
- Fiorino, C., Valdagni, R., Rancati, T., & Sanguineti, G. (2009). Dose–volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiotherapy and Oncology*, 93(2), 153-167.
- Fiorino, C., Sanguineti, G., Cozzarini, C., Fellin, G., Foppiano, F., Menegotti, L., . . . Valdagni, R. (2003). Rectal dose–volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 57(4), 953-962.
- Fotina, I., Hopfgartner, J., Stock, M., Steininger, T., Lütgendorf-Caucig, C., & Georg, D. (2012). Feasibility of CBCT-based dose calculation: comparative analysis of HU adjustment techniques. *Radiotherapy and Oncology*, 104(2), 249-256.
- Ghilezan, M., Yan, D., & Martinez, A. (2010). Adaptive radiation therapy for prostate cancer. Paper presented at the Seminars in radiation oncology.
- Godley, A., Ahunbay, E., Peng, C., & Li, X. A. (2012). Accumulating daily-varied dose distributions of prostate radiation therapy with soft-tissue–based kV CT guidance. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 13(3).
- Hatton, J. A., Greer, P. B., Tang, C., Wright, P., Capp, A., Gupta, S., . . . Denham, J. W. (2011). Does the planning dose–volume histogram represent treatment doses in image-guided prostate radiation therapy? Assessment with cone-beam computerised tomography scans. *Radiotherapy and Oncology*, 98(2), 162-168.
- Heemsbergen, W. D., Hoogeman, M. S., Witte, M. G., Peeters, S. T., Incrocci, L., & Lebesque, J. V. (2007). Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 67(5), 1418-1424.

- Keall, P. J., Colvill, E., O'Brien, R., Ng, J. A., Poulsen, P. R., Eade, T., . . . Booth, J. T. (2014). The first clinical implementation of electromagnetic transponder-guided MLC tracking. *Medical physics*, 41(2), 020702.
- Koong, A. C., Le, Q. T., Ho, A., Fong, B., Fisher, G., Cho, C., . . . Mehta, V. K. (2004). Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 58(4), 1017-1021.
- Liu, H., & Wu, Q. (2011). Evaluations of an adaptive planning technique incorporating dose feedback in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Medical physics*, 38(12), 6362-6370.
- Mah, D., Freedman, G., Milestone, B., Hanlon, A., Palacio, E., Richardson, T., . . . Hanks, G. E. (2002). Measurement of intrafractional prostate motion using magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 54(2), 568-575.
- Nassef, M., Simon, A., Cazoulat, G., Duménil, A., Blay, C., Lafond, C., . . . de Crevoisier, R. (2016). Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT. *Radiotherapy and Oncology*, 119(1), 129-136.
- O'Daniel, J. C., Dong, L., Zhang, L., de Crevoisier, R., Wang, H., Lee, A. K., . . . Bonnen, M. D. (2006). Dosimetric comparison of four target alignment methods for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 66(3), 883-891.
- Peng, C., Ahunbay, E., Chen, G., Anderson, S., Lawton, C., & Li, X. A. (2011). Characterizing interfraction variations and their dosimetric effects in prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 79(3), 909-914.
- Schalj, B., Kempe, J., Bauman, G., Battista, J., & Van Dyk, J. (2004). Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. *Physics in medicine and biology*, 49(5), 791.
- Schulze, D., Liang, J., Yan, D., & Zhang, T. (2009). Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. *Radiotherapy and Oncology*, 90(3), 367-376.
- Shah, A. P., Kupelian, P. A., Willoughby, T. R., Langen, K. M., & Meeks, S. L. (2011). An evaluation of intrafraction motion of the prostate in the prone and supine positions using electromagnetic tracking. *Radiotherapy and Oncology*, 99(1), 37-43.
- Tong, X., Chen, X., Li, J., Xu, Q., Lin, M.-H., Chen, L., . . . Ma, C.-M. (2015). Intrafractional prostate motion during external beam radiotherapy monitored by a real-time target localization system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16(2).
- Van Herk, M. (2004). Errors and margins in radiotherapy. Paper presented at the Seminars in radiation oncology.
- Varadhan, R., Hui, S. K., Way, S., & Nisi, K. (2009). Assessing prostate, bladder and rectal doses during image guided radiation therapy—need for plan adaptation? *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 10(3).
- Vargas, C., Yan, D., Kestin, L. L., Krauss, D., Lockman, D. M., Brabbins, D. S., & Martinez, A. A. (2005). Phase II dose escalation study of image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer: Use of dose-volume constraints to achieve rectal isototoxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 63(1), 141-149.

- Wen, N., Glide-Hurst, C., Nurushev, T., Xing, L., Kim, J., Zhong, H., . . . Movsas, B. (2012). Evaluation of the deformation and corresponding dosimetric implications in prostate cancer treatment. *Physics in medicine and biology*, 57(17), 5361.
- Wong, J., Yan, D., Michalski, J., Graham, M., Halverson, K., Harms, W., & Purdy, J. (1995). The cumulative verification image analysis tool for offline evaluation of portal images. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 33(5), 1301-1310.
- Wu, Q., Liang, J., & Yan, D. (2006). Application of dose compensation in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Physics in medicine and biology*, 51(6), 1405.
- Yan, D., Lockman, D., Brabbins, D., Tyburski, L., & Martinez, A. (2000). An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 48(1), 289-302.
- Yan, D., Vicini, F., Wong, J., & Martinez, A. (1997). Adaptive radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, 42(1), 123.
- Yan, D., Wong, J., Vicini, F., Michalski, J., Pan, C., Frazier, A., . . . Martinez, A. (1997). Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 38(1), 197-206.
- Yan, D., Ziaja, E., Jaffray, D., Wong, J., Brabbins, D., Vicini, F., & Martinez, A. (1998). The use of adaptive radiation therapy to reduce setup error: a prospective clinical study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 41(3), 715-720.

CONCLUSION & PERSPECTIVES

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans le contexte de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité du cancer de la prostate. Notre contribution porte plus spécifiquement sur la prise en compte des variations anatomiques pouvant survenir lors du traitement. Ces variations anatomiques sont principalement des déplacements de la prostate et des déformations des organes à risque (rectum, vessie) survenant entre les fractions. Elles peuvent entraîner d'importants écarts dosimétriques par rapport au plan de traitement initialement optimisé sur la TDM de planification, et validé par le radiothérapeute.

La prise en compte de ces variations anatomiques est une question cruciale dans la mesure où la précision de la délivrance du traitement est directement liée à la réussite du traitement, c'est-à-dire au contrôle de la tumeur et à l'absence de complications affectant la qualité de vie du patient. Ce constat est d'autant plus vrai lorsqu'il s'agit de la RCMI qui, grâce à la modulation des faisceaux, permet d'obtenir une distribution de dose très conformationnelle avec d'importants gradients de dose, augmentant le risque de dérives dosimétriques pouvant réduire l'intérêt clinique de cette méthode. Dans ce contexte, l'évaluation de la dose réellement reçue par les organes constitue un défi majeur. Elle doit tout d'abord permettre de fournir un retour sur la qualité de la délivrance du traitement, dans une démarche de contrôle qualité, pour ensuite envisager, si nécessaire, une adaptation du traitement. Grâce à l'évolution des dispositifs d'imagerie et des méthodes de traitement d'images, des méthodes permettant de cumuler la dose au cours du traitement ont été proposées. Elles restent cependant mal évaluées et leur intégration dans un schéma de radiothérapie adaptative suscite de nombreuses questions.

Ainsi, la première partie de ce travail a consisté à évaluer une méthode de cumul de dose développée récemment au LTSI, en vue de son intégration dans une stratégie adaptative basée sur le monitoring de dose. Cette évaluation a consisté à estimer, sur les données d'un fantôme numérique, les incertitudes dosimétriques liées à l'algorithme de cumul et à comparer ces incertitudes aux dérives de dose observées sur une série de patients. De plus, la précision de la dose cumulée sur l'ensemble du traitement a été quantifiée en fonction du nombre d'acquisitions CBCT. Les résultats obtenus (Nassef et al., 2016; Nassef et al., 2014; Simon et al., 2014) ont montré que les dérives dosimétriques étaient très variables d'un patient à l'autre et pouvaient atteindre des valeurs élevées augmentant considérablement le risque de complications. En outre, les incertitudes dosimétriques liées à l'algorithme de cumul de dose restent faibles par rapport aux dérives dosimétriques, particulièrement pour les patients présentant des dérives élevées, justifiant l'intégration de cette approche de cumul de dose dans une stratégie de radiothérapie adaptative.

Les dérives dosimétriques observées sur certains patients étant susceptibles d'influencer considérablement la réussite de leur traitement, l'adaptation de ce dernier doit être envisagée. Dans la littérature, des approches visant à adapter le traitement sur des critères géométriques, obtenus par le suivi des variations anatomiques de la prostate au cours des premières séances, ont

notamment été proposées. Cependant, si le bon positionnement de la prostate garantit sa couverture dosimétrique, aucune approche n'a été proposée pour la prise en compte des variations anatomiques des OAR et de leur impact dosimétrique.

La seconde partie de ce travail a consisté à proposer une stratégie de radiothérapie adaptative basée sur le monitoring de la dose (DGART), et à évaluer son bénéfice dosimétrique sur trois patients pour lesquels des dérives avaient été observées (M Nassef et al., 2015). Le principe de cette méthode est de détecter les dérives dosimétriques entre la dose planifiée et la dose réellement délivrée et, si besoin, de les compenser grâce à une ou plusieurs replanifications. Cette approche possède pour avantage d'être déclenchée uniquement en cas de dépassement d'un seuil prenant en compte la dérive dosimétrique aux principales structures que sont la prostate, le rectum et la vessie. Ainsi, l'ensemble des structures d'intérêt influençant la réussite du traitement sont considérées. De plus, les adaptations se limitent aux patients présentant une importante dérive dosimétrique, soit environ 30% d'entre eux dans notre cohorte de 24 patients. Ce point est d'importance étant donné le coût, en temps et en ressources, de ces replanifications. L'approche proposée a été comparée aux stratégies actuelles de référence que sont l'IGRT et le suivi en continu de la cible. Les résultats obtenus ont montré que l'approche de DGART proposée ne génère qu'un nombre limité de replanifications (une ou deux) permettant d'envisager une implémentation clinique à coût limité. L'approche proposée a permis une réduction de la dérive aux OAR, tout en augmentant la dose au volume cible en comparaison à un traitement standard par IGRT. En comparaison à une stratégie de suivi en continu de la cible, l'approche de DGART fournit des résultats assez proches particulièrement lorsque les marges sont réduites.

Les perspectives de ces travaux sont de différents ordres.

Tout d'abord, concernant le suivi de la dose délivrée, l'approche considérée nécessite la délimitation des structures d'intérêt sur l'ensemble des images, ce qui paraît difficilement réalisable manuellement en routine clinique. L'utilisation de méthodes de délimitation automatique ou d'une approche de recalage élastique reposant uniquement sur les niveaux de gris ou sur des interactions manuelles limitées (telles que présenté dans (Cazoulat et al., 2014)) pourra être investiguée.

Par ailleurs, dans le but d'obtenir une meilleure estimation du bénéfice de la stratégie de radiothérapie adaptative proposée, une validation sur une cohorte plus importante est nécessaire. En effet, les variations morphologiques sont très différentes d'un patient à l'autre, pouvant entraîner des résultats variables en fonction des cas.

Dans l'approche adoptée, le seuil de déclenchement d'une replanification a été fixé sur des critères dosimétriques de référence (points de l'HDV). Afin de considérer directement la probabilité de réussite du traitement, des adaptations basées sur des critères biologiques (EUD) ou des modèles

prédictifs tels que les NTCP/TCP peuvent également être envisagées, et leurs bénéfices comparés à celui obtenu avec les seuils de déclenchement basés sur critères dosimétriques.

La replanification visant à compenser les dérives dosimétriques du traitement a été réalisée sur la morphologie sensée entraîné la dérive la plus importante. Cette identification a été obtenue en sommant les dérives des 3 principales structures (prostate, rectum et vessie) avec un poids équivalent pour chacune des structures. L'utilisation de facteurs de pondération pourrait être envisagée afin de prendre en compte une dérive dosimétrique différente pour chacune des structures, par exemple en augmentant la pondération de l'organe ayant dépassé le seuil déclenchant l'adaptation. De même, la replanification avait pour but de compenser, pour chaque structure (prostate, rectum et vessie), l'écart entre la dose planifiée et la dose cumulée, représentées par leurs HDV. Chaque structure a ainsi été considérée dans sa globalité même si la dérive ne concernait qu'une sous-région localisée de la structure. Un axe d'amélioration de la stratégie consisterait en une replanification visant à compenser les dérives dosimétriques sur les sous-régions concernées, et ainsi augmenter potentiellement la compensation des écarts. Dans ce cadre, des sous-régions ayant montré une importance particulière pour le contrôle de la tumeur ou la survenue d'événements de toxicité (Dréan et al., 2016) pourraient être considérées prioritairement.

En conclusion, ce travail constitue une étape vers la prise en compte des dérives dosimétriques observées individuellement sur les patients présentant des variations anatomiques importantes au cours du traitement. Une approche de radiothérapie adaptative guidée par le monitoring de la dose a ainsi été proposée. Son évaluation doit encore être étendue à un nombre plus élevé de patients, mais les premiers résultats ont montré l'intérêt d'une telle approche. Les travaux présentés dans cette thèse ouvrent donc la voie à des études permettant l'amélioration et l'approfondissement des stratégies de radiothérapie adaptative permettant l'amélioration du contrôle tumoral et la réduction des événements de toxicité.

REFERENCES

- Cazoulat, G., Simon, A., Dumenil, A., Gnep, K., De Crevoisier, R., Acosta, O., & Haigron, P. (2014). Surface-constrained nonrigid registration for dose monitoring in prostate cancer radiotherapy. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 33(7), 1464-1474.
- Dréan, G., Acosta, O., Ospina, J. D., Fargeas, A., Lafond, C., Corrége, G., . . . Haigron, P. (2016). Identification of a rectal subregion highly predictive of rectal bleeding in prostate cancer IMRT. *Radiotherapy and Oncology*.
- Nassef, M., Simon, A., Cazoulat, G., Duménil, A., Blay, C., Lafond, C., . . . de Crevoisier, R. (2016). Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT. *Radiotherapy and Oncology*.
- Nassef, M., Simon, A., Cazoulat, G., Lafond, C., Acosta, O., Balosso, J., . . . de Crevoisier, R. (2015). Dose monitoring for prostate adaptive radiotherapy. *Cami Days Workshop*
- Nassef, M., Simon, A., Cazoulat, G., Lafond, C., Acosta, O., Balosso, J., . . . de Crevoisier, R. (2014). Quantification de la différence entre dose délivrée cumulée et dose planifiée dans la vessie et le rectum en cas radiothérapie guidée par l'image prostatique. *Cancer/Radiothérapie*, 18(5), 622-623.
- Simon, A., Nassef, M., Cazoulat, G., Acosta, O., Lafond, C., Haigron, P., & De Crevoisier, R. (2014). Quantification of the Differences Between Planned and Delivered Doses in the Bladder in Prostate IGRT. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 90(1), S435.

LISTE DES PUBLICATIONS

JOURNAUX

M. Nassef, A. Simon, G. Cazoulat, A. Duménil, C. Blay, C. Lafond, O. Acosta, J. Balosso, P. Haigron and R. de Crevoisier (2016). "Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT", *Radiotherapy and Oncology* 119(1): 129-136.

M. Nassef, A. Simon, B. Rigaud, F. Commandeur, C. Lafond, P. Haigron, R. de Crevoisier (2016). "Toward a strategy of dose guided radiotherapy to decrease the dose in the OAR in prostate radiotherapy", *Physica Medica* (**à soumettre**).

F. Commandeur, A. Simon, R. Mathieu, **M. Nassef**, J.D. Ospina Arango, Y. Rolland, P. Haigron, R. de Crevoisier and O. Acosta (2016). "MRI to CT prostate registration for improved targeting in cancer external beam radiotherapy", *Journal of Biomedical and Health Informatics*.

P. Zhang, A. Simon, R. de Crevoisier, P. Haigron, **M. Nassef**, B. Li and H. Shu (2014). "A new pencil beam model for photon dose calculations in heterogeneous media", *Physica Medica* 30(7): 765-773.

J. Castelli, A. Simon, G. Louvel, O. Henry, E. Chajon, **M. Nassef**, P. Haigron, G. Cazoulat, J. Ospina and R. de Crevoisier (2014). "Impact of Weekly Replanning to Spare the Parotid Glands in Head and Neck Cancer Radiation Therapy", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 90(1): S871.

J. Castelli, A. Simon, O. Acosta, P. Haigron, **M. Nassef**, O. Henry, E. Chajon and R. de Crevoisier (2014). "The role of imaging in adaptive radiotherapy for head and neck cancer", *IRBM* 35(1): 33-40.

P. Zhang, A. Simon, B. Rigaud, J. Castelli, J.D. Ospina Arango, **M. Nassef**, O. Henry, P. Haigron, B. Li, H. Shu and R. de Crevoisier (2016). "Optimal adaptive radiotherapy strategy in head and neck to spare the parotid gland", *Radiotherapy and Oncology*.

CONFÉRENCES

M. Nassef, A. Simon, G. Cazoulat, C. Lafond, O. Acosta, J. Balosso, R. de Crevoisier and P. Haigron (2014). "Analysis of dose monitoring uncertainties for prostate adaptive radiation therapy using a FEM-based pelvic numerical phantom", Annual International Conference of Surgetica.

M. Nassef, A. Simon, G. Cazoulat, C. Lafond, O. Acosta, J. Balosso, P. Haigron and R. de Crevoisier (2014). "Quantification de la différence entre dose délivrée cumulée et dose planifiée dans la vessie et le rectum en cas radiothérapie guidée par l'image prostatique", Congrès SFRO, Cancer/Radiothérapie 18(5): 622-623.

A. Simon, **M. Nassef**, G. Cazoulat, O. Acosta, C. Lafond, P. Haigron and R. De Crevoisier (2014). "Quantification of the Differences Between Planned and Delivered Doses in the Bladder in Prostate IGRT", ASTRO Congress, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 90(1): S435.

A. Simon, **M. Nassef**, B. Rigaud, G. Cazoulat, J. Castelli, C. Lafond, O. Acosta, P. Haigron and R. de Crevoisier (2015). "Roles of Deformable Image Registration in adaptive RT: From Contour propagation to dose monitoring", Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE, IEEE.

J. Castelli, A. Simon, O. Henry, J. A. Ospina, E. Chajon, **M. Nassef**, G. Louvel, F. Jegoux, B. Laguerre and R. de Crevoisier (2014). "PO-0881: Anatomical markers of parotid overdose during IMRT for locally advanced H&N guiding an adaptive RT strategy", ESTRO Congress, Radiotherapy and Oncology(111): S96.

J. Castelli, A. Simon, G. Louvel, O. Henry, E. Chajon, **M. Nassef**, P. Haigron, G. Cazoulat, J. Ospina and R. de Crevoisier (2014). "Impact of Weekly Replanning to Spare the Parotid Glands in Head and Neck Cancer Radiation Therapy", ASTRO Congress, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 90(1): S871.

J. Castelli, A. Simon, B. Rigaud, O. Henry, G. Louvel, E. Chajon, **M. Nassef**, P. Haigron, G. Cazoulat and R. de Crevoisier (2014). "Une radiothérapie adaptative permet-elle de diminuer la xérostomie lors d'une irradiation ORL?", 25e Congrès National de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO). Cancer/Radiothérapie 18(5): 590.

O. Henry, A. Simon, A. J. Castelli, J.P. Manens, C. Lafond, E. Chajon, G. Louvel, **M. Nassef**, and R. de Crevoisier (2013). "Adaptive radiotherapy in head and neck cancers." SFPM annual meeting, Physica Medica, Volume 29, Supplement 1, Page e1.