

Quantification of the volumetric benefit of image-guided radiotherapy (IGRT) in prostate cancer: margins and presence probability map

Guillaume Cazoulat, Renaud de Crevoisier, Antoine Simon, Guillaume Louvel, Jean-Pierre Manens, Caroline Lafond, Pascal Haigron

▶ **To cite this version:**

Guillaume Cazoulat, Renaud de Crevoisier, Antoine Simon, Guillaume Louvel, Jean-Pierre Manens, et al.. Quantification of the volumetric benefit of image-guided radiotherapy (IGRT) in prostate cancer: margins and presence probability map. Cancer/Radiothérapie, 2009, 13 (5), pp.365-74. 10.1016/j.canrad.2009.06.002 . inserm-00411411

HAL Id: inserm-00411411

https://inserm.hal.science/inserm-00411411

Submitted on 24 Sep 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Bénéfice volumétrique de la radiothérapie guidée par l'image dans les cancers prostatiques : marges et cartographies de probabilité de présence

Quantification of the volumetric benefit of image guided radiotherapy (IGRT) in prostate cancer : margins and presence probability map

G. Cazoulat (1,2), R. de Crevoisier (1,2,3), A. Simon (1,2), G.. Louvel (1,2,3), JP. Manens (1,2,3), C. Lafond (3), P. Haigron (1,2)

(1) INSERM, U 642, Rennes, F-35000, France
(2) Université de Rennes 1, LTSI, F-35000, France
(3) Département de Radiothérapie, Centre Eugène Marquis, Rennes, F-35000, France

Résumé

Objectifs. Quantifier les variations anatomiques de la prostate et des vésicules séminales pour proposer des marges appropriées intégrant les variations anatomiques intrapelviennes ; Quantifier sur le plan volumétrique l'apport d'un recalage prostatique en radiothérapie guidée par l'image (IGRT).

Matériels et Méthodes. Vingt patients, irradiés pour un cancer de la prostate à une dose totale de 70 Gy, ont eu chacun un examen tomodensitométrique de planification et huit tomodensitométries, une par semaine, en cours d'irradiation. Après délinéation manuelle, les tomodensitométries hebdomadaires ont été recalés sur la tomodensitométrie de planification selon 3 modalités : un recalage cutané (sur billes radioopaques), un recalage sur le squelette pelvien, et un recalage sur la prostate. Pour chaque patient et chaque modalité de recalage, les déplacements de la prostate ont été quantifiés et des matrices de probabilité de présence de la prostate et des vésicules séminales ont été établies. Les volumes englobant différentes probabilités minimales de présence ont été comparés entre les trois modalités de recalage.

Résultats. Pour la prostate, les déplacements intrapelviens (mesurés après recalage osseux) se traduisaient par une erreur systématique, une erreur aléatoire et une amplitude maximale respectivement de : 2,5 mm, 2,7 mm et 16,5 mm dans l'axe antéropostérieur ; 2,7 mm, 2,4 mm et 11,4 mm dans l'axe crâniospinal et 0,5 mm, 0,8 mm et 3,3 mm latéralement. Les marges correspondantes, calculées selon van Herk (probabilité que 90% des patients aient leur prostate inclus dans l'isodose 95%) étaient respectivement de : 8 mm, 8,3 mm et 1,9 mm. Pour la prostate, une certitude de présence (100%) correspondait en moyenne à 37%, 50% ou 61% du volume prostatique selon la modalité de recalage. Pour les vésicules séminales, ces volumes correspondaient à 8%, 14% et 18%.

Conclusion. Sans guidage par l'image, des marges prostatiques postérieures de 5 mm sont insuffisantes et devraient être supérieures à 8 mm. Le recalage prostatique par l'image permet de presque doubler le volume ayant une certitude de présence de la prostate et des vésicules séminales par rapport à un recalage cutané. Les déformations des vésicules séminales nécessiteraient soit un élargissement des marges (simple), soit une nouvelle planification (complexe, non réaliste).

Abstract

Purpose. To quantify the prostate and seminal vesicles (SV) anatomic variations in order to choose appropriate margins including intrapelvic anatomic variations. To quantify volumetric benefit of image guided radiotherapy (IGRT).

*Materials and methods***.** Twenty patients, receiving a total dose of 70 Gy in the prostate, had a planning CT scan and 8 weekly CT scans during treatment. Prostate and SV were manually contoured. Each weekly CT scan was registered to the planning CT scan according to 3 modalities: radiopaque skin marks, pelvis bone or prostate. For each patient, prostate and SV displacements were quantified. 3D maps of prostate and SV presence probability were established. Volumes including minimal presence probabilities were compared between the three modalities of registration.

*Results***.** For the prostate intrapelvic displacements, systematic and random variations and maximal displacements for the entire population were : 5 mm, 2,7 mm and 16,5 mm in anteroposterior axis; 2,7 mm, 2,4 mm and 11,4 mm in superoinferior axis and 0,5 mm, 0,8 mm and 3,3 mm laterally. Margins according to van Herk recipe (to cover the prostate for 90% of the patients with the 95% isodose) were: 8 mm, 8,3 mm et 1,9 mm, respectively. The 100% prostate presence probability volumes correspond to 37%, 50% and 61% according to the registration modality. For the SV, these volumes corresponds to 8%, 14% and 18% of the SV volume.

Conclusions. Without IGRT, 5mm prostate posterior margins are insufficient and should be at least 8 mm, to account for intrapelvic anatomic variations. Prostate registration almost doubles the 100% presence probability volume compared to skin registration. Deformation of SV required either to increase dramatically margins (simple), or new planning (not realistic).

Mots clés : radiothérapie guidée par l'image, marges, prostate, recalage

Keywords : image guided radiotherapy, margins, prostate, registration

1. Introduction

Les techniques récentes d'irradiation comme la radiothérapie par modulation d'intensité permettent d'optimiser fortement la distribution de dose, en délivrant une dose élevée dans la tumeur tout en limitant la dose dans les organes à risque de toxicité. Cet apport est particulièrement important dans le cas des cancers prostatiques où il existe une relation dose-effet, tant en terme de taux de contrôle tumoral, que de toxicité urinaire ou rectale [22,43]. La radiothérapie conformationnelle repose sur la délinéation du volume cible et des organes à risque classiquement à partir d'un unique examen tomodensitométrique de planification. Le bénéfice dosimétrique des techniques d'irradiation très conformationnelles peut se traduire cependant par un faible gain clinique. En effet, du fait des variations anatomiques survenant d'un jour à l'autre, la configuration géométrique des organes à chaque séance d'irradiation peut différer de celle sur la tomodensitométrie de planification. La dose délivrée ne correspond plus alors à la dose planifiée. De plus, une erreur de délinéation des organes à la planification et une erreur de positionnement (de setup) du patient sous l'accélérateur constituent des sources d'incertitudes géométriques supplémentaires. Des marges (volume cible prévisionnel [PTV]) sont clairement nécessaires autour du volume cible, dont le choix a cependant été souvent empirique. Plusieurs études suggèrent que ces incertitudes portant sur la forme et la position des organes à chaque séance d'irradiation auraient un impact clinique significatif, se traduisant par une diminution du taux de contrôle local et une augmentation de toxicité [12,18]. La radiothérapie guidée par l'image (IGRT) est une innovation technique majeure ayant pour objectif de minimiser ces incertitudes en contrôlant et en corrigeant la position du volume cible sous l'accélérateur (et non plus seulement la position du patient par imagerie portale), lors de la séance d'irradiation. Dans le cas d'irradiation prostatique, la radiothérapie guidée par l'image se réfère principalement à l'utilisation de la tomographie conique (Cone Beam CT [CBCT]) [31,34] et dans une moindre mesure de la tomothérapie, du CyberKnife® [17] ou du scanographe sur rails [11]. Le bénéfice clinique de ces techniques va dépendre en particulier de l'amplitude initiale des incertitudes géométriques et de la capacité à les minimiser.

Dans le cas d'un traitement du cancer de la prostate, trois modalités de repositionnement du patient sont classiquement possibles avec les accélérateurs linéaires :

- à partir de repères cutanés, en alignant trois points de tatouage avec des systèmes de centrage annexes (lasers).
- à partir de la structure osseuse pelvienne, en comparant un cliché obtenu par un système d'imagerie portale avec une image de référence générée numériquement à partir de la

tomodensitométrie de planification (digitally reconstructed radiograph [DRR]).

- à partir de la prostate, en comparant une image générée par l'appareil de traitement faisant apparaître les tissus mous (tomographie conique) avec la tomodensitométrie de planification.

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

Les deux objectifs de cette étude ont été d'une part la quantification des variations anatomiques survenant en cours d'irradiation (interfractions) et d'autre part la quantification du bénéfice volumétrique (diminution de la dispersion spatiale de la cible tumorale) du fait de l'utilisation de la radiothérapie guidée par l'image, en cas d'irradiation de la prostate et des vésicules séminales. Une méthode originale est présentée permettant de caractériser les déformations de structures et d'établir une cartographie tridimensionnelle de probabilité de présence des structures. Un choix rationnel de marges (volume cible prévisionnel) a également été proposé à partir de la quantification des déplacements.

2. Matériels et méthodes

2.1. Données « patient »

L'étude a inclus 20 patients irradiés par technique conformationnelle pour un cancer de la prostate à une dose totale de 70 Gy délivrée en sept semaines. Les patients ont eu une tomodensitométrie de planification et une tomodensitométrie hebdomadaire en position de traitement dans des conditions identiques (mêmes paramètres d'acquisition) à celles de la planification, soit un total de huit tomodensitométries par patient et de 157 TDM dans l'étude. Les patients étaient en décubitus dorsal, bras repliés sur la poitrine, un oreiller sous la tête et une cale sous les genoux. Le rectum et la vessie n'étaient pas opacifiés et les coupes tomodensitométriques étaient espacées de 3 mm. Sur chacunes de ces tomodensitométries, la prostate et les vésicules séminales ont été segmentées manuellement, ainsi que les principaux organes à risque que sont le rectum et la vessie. Trois points avaient été tatoués sur la peau du patient pour permettre son positionnement sous l'appareil de traitement. Avant chaque acquisition tomodensitométrique, des billes radioopaques avaient été placées sur ces trois points de tatouage pour que ceux-ci apparaissent à l'image.

2.2. Simulation des trois modalités de repositionnement par recalages rigides

Afin de reproduire les trois possibilités de repositionnement d'un patient sous l'accélérateur, toutes les tomodensitométries hebdomadaires de ce patient ont été recalés sur celle de planification selon trois modalités (Fig. 1):

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

Pour simuler un repositionnement à partir des repères cutanés, les coordonnées des trois billes radioopaques ont été relevées manuellement sur chaque scanographie. Entre les billes de chaque tomodensitométrie hebdomadaire et celle de planification, une transformation rigide tridimensionnelle (translation et rotation) a été calculée pour obtenir une correspondance au sens des moindres carrés. Toutes les tomodensitométries hebdomadaires ont ainsi été recalés sur le TDM de planification.

Pour simuler un repositionnement à partir de la structure osseuse, celle-ci a été extraite automatiquement de l'image sous forme de maillage triangulaire grâce à l'algorithme des Marching Cubes [25]. L'algorithme employé ensuite pour recaler la surface de la structure osseuse d'une tomodensitométrie hebdomadaire sur celle de planification a été l'« Iterative Closest Point » (ICP) [7]. Cet algorithme consiste à minimiser itérativement la distance entre les points de la surface à recaler et la surface de référence.

Pour simuler un recalage sur la prostate, la surface de la prostate sur chaque tomodensitométrie a tout d'abord été reconstruite sous forme de maillage triangulaire à partir de la segmentation manuelle. La méthode employée pour reconstruire cette surface à partir de contours planaires est décrite par Jones [20]. L'algorithme ICP a ensuite été employé pour effectuer un recalage prostate sur prostate de toutes les tomodensitométries hebdomadaires sur celle de planification.

2.3. Quantification des variations anatomiques et proposition de marges autour de la prostate et des vésicules séminales

Les variations du volume prostatique et du volume des vésicules ont été calculées pour chaque patient en cours d'irradiation puis exprimées par un coefficient de variation (écart-type divisé par la moyenne). Les déplacements du barycentre de la prostate ont été calculés, dans chacune des

directions de l'espace, en considérant comme référence le barycentre de la prostate sur la tomodensitométrie de planification. Ces déplacements ont été quantifiés, après recalage cutané et osseux, par calcul de l'amplitude maximale du déplacement, de l'erreur systématique (Σ) et de l'erreur aléatoire (σ) des déplacements. A l'échelle de la population, l'erreur systématique (Σ) correspond à l'écart-type des moyennes de déplacements de chaque patient. L'erreur aléatoire (σ) correspond à la moyenne quadratique (RMS) des écart-types des déplacements de chaque patient. A partir de ces valeurs d'erreurs, il a été calculé des marges (M) pour la prostate et les vésicules séminales selon la formule de van Herk, correspondant à une probabilité que 90% des patients aient leur volume cible anatomoclinique (CTV) inclus dans l'isodose 95% [38] . Le détail des calculs est présenté en annexe.

2.4. Matrices de probabilité de présence selon les trois modalités de recalage

Après que toutes les tomodensitométries d'un même patient aient été recalés sur celle de planification, la superposition des volumes tomodensitométriques binarisés représentant la prostate permet de construire simplement, une matrice de probabilité de présence. Cette matrice de probabilité de présence décrit un volume discret dont la valeur d'un voxel représente la probabilité pour la prostate de se situer à la position de ce voxel. La Fig. 2 montre, par exemple, la matrice de probabilité de présence de la prostate d'un patient dans le cas d'un recalage sur billes. Un volume englobant V_{Pm} est défini par l'ensemble des voxels dont la probabilité de présence P est supérieure à une probabilité minimale de présence P_m, celle-ci définissant une isosurface qui délimite le volume englobant. Le calcul des volumes englobant pour différentes probabilités minimales de présence permet de quantifier les incertitudes géométriques. Une diminution des incertitudes géométriques correspond ainsi à une diminution du volume englobant défini par une probabilité minimale de présence faible (région de dispersion), alors qu'elle correspond à une augmentation du volume englobant défini par une probabilité minimale de présence élevée (région de certitude de présence). Les probabilités de présence de la structure anatomique ont été représentées par un graphique exprimant le volume englobant normalisé (rapporté au volume moyen de l'organe) en fonction de la probabilité minimale de présence (Fig. 3). Les dispersions de structures ont été calculées selon les trois modalités de positionnement du patient (cutanée, osseuse et prostatique).

3. Résultats

3.1. Quantification des variations anatomiques et proposition de marges autour de la prostate

et des vésicules séminales

Les volumes moyens de la prostate et des vésicules séminales étaient respectivement de 42 cm^3 (18-86 cm^3) et 17 cm^3 (3-31 cm^3). Les coefficients de variation du volume en cours d'irradiation variaient selon les patients de 5% à 34% pour la prostate (en moyenne de 14% pour les 20 patients), et de 6% à 38% pour les VS (en moyenne de 18% pour les 20 patients).

La quantification du déplacement de la prostate et des VS, dans chacune des directions de l'espace, exprimée par calcul de l'erreur aléatoire et systématique, à l'échelle des patients ou de la totalité de la série, ainsi que l'amplitude maximale des déplacements sont présentées Tableaux I et II. Ces deux tableaux présentent également un modèle de marges selon van Herk de sorte que 90% des patients aient leur CTV inclus dans l'isodose 95% [38] . Les marges calculées en cas de recalage cutané sont de : 11,4 mm dans l'axe antéropostérieur ; 12,2 mm dans l'axe craniospinal et 3,4 mm dans l'axe droite-gauche. Elles diminuent en cas de recalage osseux à : 8,0 mm dans l'axe antér-postérieur, 8,3 mm dans l'axe craniospinal et 1,9 mm dans l'axe droite-gauche.

3.2. Bénéfice volumétrique apporté par la radiothérapie guidée par l'image

Pour chaque modalité de recalage et chaque patient, une matrice de probabilité de présence de la prostate et des vésicules séminales a été établie. Les volumes englobant pour différentes probabilités minimales de présence ont été calculés sur chacune de ces matrices. Les Fig. 3 et 4 représentent pour la prostate et les vésicules séminales ces volumes (normalisés par rapport au volume moyen de la cible sur l'ensemble des tomodensitométries pour un même patient) obtenus après chaque modalité de recalage.

Plus la modalité de recalage est précise, plus le volume de certitude de présence augmente et plus le volume de dispersion diminue. Pour la prostate, une certitude de présence (100% de présence) correspond en moyenne à 37% du volume prostatique en cas de recalage cutané, 50% en cas de recalage osseux et 61% en cas de recalage prostatique (Fig. 3). Pour les vésicules séminales, cette certitude de présence (100% de présence) correspond en moyenne à 8% du volume des vésicules séminales en cas de recalage cutané, 14% en cas de recalage osseux et 18% en cas de recalage prostatique (Fig. 4).

Pour la prostate, une probabilité de présence supérieure à 15% correspond en moyenne à 184% du volume prostatique en cas de recalage cutané, 161% en cas de recalage osseux et 144% en cas de recalage prostatique (Fig. 3). Pour les vésicules séminales, cette probabilité de présence de 15% correspond en moyenne à 302% du volume des VS en cas de recalage cutané, 269% en cas de

recalage osseux et 242% en cas de recalage prostatique (Fig. 4).

4. Discussion

Notre étude a quantifié les variations anatomiques intrapelviennes survenant en cours d'irradiation prostatique (entre les séances d'irradiation). Pour la prostate et les vésicules séminales, nous avons ainsi quantifié les déplacements, les variations de volume et surtout la dispersion spatiale de ces structures en établissant une cartographie tridimensionnelle de probabilité de présence. Cette méthodologie nous a permis de définir un choix de marges (volume cible prévisionnel) pour la prostate et les vésicules séminales, ainsi que de quantifier l'apport de la radiothérapie guidée par l'image en termes de dispersion du volume cible, par rapport à un repositionnement du patient selon des repères cutanés ou osseux (contrôle par imagerie portale).

4.1. Analyse des incertitudes de positionnement et des variations anatomiques

Le recalage « billes sur billes » simulant le placement du patient sous l'accélérateur selon les points de tatouage a permis de quantifier l'incertitude cumulée de setup et des variations anatomiques intrapelviennes. Le recalage osseux pelvien simulant l'utilisation d'une imagerie portale a permis de quantifier les variations anatomiques intrapelviennes. L'erreur de setup dépend de multiples facteurs : des points de tatouage, de la morphologie du patient (obésité, élasticité de la peau), de la qualité de la contention, de l'expérience des manipulateurs, de la calibration des faisceaux laser ou de la table de traitement, etc. Le déplacement prostatique est corrélé principalement aux variations de volume rectal [36,42] et dans une moindre mesure aux variations de volume vésical [26]. D'autres facteurs peuvent également générer un déplacement prostatique, tels que les mouvements respiratoires (intrafraction) ou les mouvements des membres inférieurs.

Nous avons montré dans cette étude que la prostate se déplace d'abord dans un axe antéropostérieur avec un déplacement intrapelvien pouvant atteindre, d'une séance à l'autre, jusqu'à 16,5 mm, et dans un axe craniospinal avec un déplacement intrapelvien allant jusqu'à 11,4 mm. Le déplacement latéral intrapelvien est beaucoup plus faible puisqu'il est toujours inférieur à 4 mm. Le déplacement prostatique est relativement simple à quantifier à partir du barycentre de la prostate. Ces amplitudes sont d'ailleurs conformes aux données de la littérature retrouvant dans ces différents axes un déplacement maximal respectif de 18 mm, 15 mm et 7 mm [2,16,19,21,23,24,27,28,32,36,37,39,40,42].

Les résultats de déplacement concernant les vésicules séminales doivent être interprétés de façon beaucoup plus prudente du fait des variations de volume et de forme beaucoup plus importantes de ces structures rendant le barycentre de ces volumes peu représentatif. Ce type de déformation a justifié en particulier notre cartographie de probabilité de présence dans la deuxième partie de l'étude.

Les déplacements doivent être quantifiés en erreurs systématiques et aléatoires, à l'échelle du patient (intrapatient) et de la population (interpatients). En effet, les incertitudes géométriques en radiothérapie proviennent au moins de deux types d'erreurs : les erreurs systématiques et les erreurs aléatoires. Les erreurs systématiques surviennent lors de la planification du traitement et sont reproduites par définition tout le long du traitement. Le premier risque d'erreur systématique se situe lors de la délinéation des structures sur la tomodensitométrie de planification. Plusieurs études ont eu ainsi pour but de quantifier ces erreurs en demandant à plusieurs observateurs de délimiter, sur un même examen tomodensitométrique, la prostate [4,8,13,29,30] ou le rectum [14,15]. Ces études montrent un écart-type dans la détermination du volume prostatique de l'ordre de 15 à 20%, mais avec une variation de volume maximale atteignant 40% du volume moyen. Le second risque d'erreur systématique est une différence de position entre le volume cible sur le TDM de planification et la position moyenne de ce volume cible au fil des séances du traitement. En visualisant la position de la prostate lors des premières séances d'irradiation, cette erreur peut être détectée et corrigée facilement en déplaçant le patient pour que la distribution de dose soit centrée sur la position moyenne de la prostate [5,6,41]. Dans notre étude, les erreurs systématiques de déplacements prostatiques étaient en moyenne de 0,5 à 3,9 mm selon les axes mais très variables selon les patients, variant de 0 jusqu'à plus de 11 mm dans un axe craniospinal (Tableau I). La cause de ces erreurs systématiques n'est pas évidente. Nous n'avons pas effectué d'opacification rectale lors du TDM de planification susceptible de générer ce type d'erreur. Le traitement ne génère pas non plus de variations anatomiques évidentes.

Les erreurs aléatoires sont définies comme des erreurs survenant d'une séance d'irradiation à l'autre. Elles correspondent aux incertitudes dans la bonne reproductibilité du positionnement du patient sous machine (setup) et aux variations anatomiques physiologiques intrapelviennes. L'erreur de setup peut être minimisée par des systèmes de contention et corrigée par imagerie portale. L'erreur aléatoire dans la position de la prostate, si elle est significative en amplitude, ne peut être corrigée que par un recalage prostatique par l'image à chaque séance d'irradiation. Dans notre étude, cette erreur aléatoire pour la prostate était très variable, en moyenne variant de 1 à 3 mm selon les axes de déplacements mais pouvant atteindre plus de 7 mm dans un axe craniospinal.

Compte tenu de ces données et du fait de la « lourdeur » des contrôles de positionnement prostatique (complexité/coût/dose délivrée), il n'est pas évident a priori d'imposer un contrôle par

l'image à chaque séance d'irradiation pour prendre en compte ces deux types d'erreurs plutôt qu'un contrôle lors des premières séances d'irradiation seulement, ne détectant et corrigeant que les erreurs systématiques. Une étude randomisée en cours compare ces deux fréquences de contrôle de positionnement prostatique (programme de soutien aux techniques innovantes coûteuses [programme STIC] « radiothérapie guidée par l'image prostate »).

Dans notre étude, les incertitudes géométriques ont également été quantifiées en terme de volume englobant une certaine probabilité minimale de présence. En cas de recalage sur billes, la combinaison des erreurs de setup et des variations anatomiques entraîne une forte dispersion de la prostate et des vésicules séminales. Cela se traduit sur les matrices de probabilité par un important volume de dispersion et un faible volume de certitude de présence. Un bénéfice volumétrique se traduit par la diminution du volume de dispersion et l'augmentation du volume de certitude de présence. Nous avons observé un tel bénéfice en cas de recalage osseux, s'expliquant par l'élimination de l'erreur de setup.

Notre cartographie tridimensionnelle de probabilité de présence montre par ailleurs que, quelles que soient les modalités de positionnement sous machine, les vésicules séminales présentent une dispersion spatiale très importante. Le volume correspondant à une certitude de 100% de présence est dans tous les cas de repositionnement en moyenne inférieur à 20% du volume des vésicules séminales. Ces résultats permettent de montrer que les variations anatomiques pour les vésicules séminales consistent principalement en des déformations et, dans une moindre mesure, en des déplacements.

4.2. Proposition d'un modèle de marges

Les marges (entres les volumes cibles anatomoclinique et prévisionnel) autour de la prostate et des vésicules séminales utilisées dans cette étude et recommandées par le groupe d'étude des tumeurs urogénitales (GETUG) sont égales à 10 mm, excepté dans la direction postérieure où elles sont égales à 5 mm. Sont-elles appropriées ?

Plusieurs équipes ont proposé un calcul de marges à partir des valeurs d'erreurs systématiques et aléatoires. Le rapport 62 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) a historiquement ainsi proposé un calcul de marges à partir de ces valeurs, en leur associant une pondération identique [1]. Ce modèle supposait que les effets de l'erreur systématique et de l'erreur aléatoire sur la distribution de dose et sur le plan clinique sont identiques, ce qui est discutable. D'autres études ont montré au contraire, à partir de simulations, que l'erreur systématique avait plus d'impact dosimétrique et secondairement probablement clinique que

l'erreur aléatoire [3,35,38]. De ce fait, des propositions de calcul de marges ont été faites, en donnant une pondération bien supérieure aux erreurs systématiques. Dans notre étude, nous avons utilisé la formule de van Herk présentée dans l'annexe, correspondant à une probabilité que 90% des patients aient leur volume cible anatomoclinque inclus dans l'isodose 95% [38]. Pour prendre en compte les seules variations anatomiques intrapelviennes, les marges calculées selon cette formule sont dans les axes antéropostérieur, craniospinal et droite-gauche, respectivement de 8 mm, 8,3 mm et 1,9 mm (Tableau I). En comparant ces données aux valeurs de marges utilisées en pratique quotidienne, il apparait que nos marges standards sont : excessives dans un axe droite-gauche, satisfaisantes dans les axes craniospinal et antérieur et insuffisantes dans le sens postérieur. L'insuffisance de marges dans le sens postérieur expose à un risque particulièrement élevé de sous-dosage tumoral et donc de récidive locale, du fait de la localisation tumorale principalement dans la zone périphérique postérieure de la prostate [9]. Ce calcul de marges ne prend par ailleurs pas en compte les autres incertitudes géométriques, tenant en particulier à la délinéation et au mouvement prostatique durant la séance d'irradiation elle-même (intrafraction). A condition de mettre en place des marqueurs intraprostatiques, une technique d'asservissement du faisceau guidé par l'image comme avec le CyberKnife®, permet de s'affranchir des variations anatomiques intrafraction. A l'inverse, la limitation des marges dans un sens postérieur s'explique par la nécessité de limiter les doses dans la paroi rectale antérieure, pour limiter la toxicité rectale. Du fait des déformations majeures les concernant, le calcul de marges selon van Herk pour les vésicules séminales est à considérer avec plus de prudence (Tableau II). Ces marges doivent dans tous les cas être bien supérieures à celles proposées pour la prostate, ce qui n'est pas le cas dans la pratique courante. Par ailleurs, nous n'avons pas proposé de marges après recalage rigide puisque la formule de van Herk propose un modèle de marges à partir du barycentre de la structure et que dans cette situation de recalage le déplacement des structures est par définition nul.

4.3. Quantification du bénéfice géométrique apporté par l'IGRT

Les Fig. 3 et 4 permettent de quantifier et de comparer le bénéfice géométrique des différentes modalités de recalage. Plus elles sont précises, plus le volume correspondant à une certitude de présence augmente et moins le volume de dispersion est important. Le recalage prostatique par l'image permet pratiquement de doubler le volume prostatique ayant une certitude de présence par rapport à un positionnement cutané (passant de 37% à 61%) et permet d'augmenter de 20% ce volume par rapport à un contrôle par imagerie portale (passant de 50% à 61%). Le volume de dispersion est aussi fortement diminué. Un recalage prostatique par l'image pourrait donc permettre

d'augmenter significativement la dose dans un volume prostatique ayant 100% de probabilité de présence, tout en diminuant significativement le volume d'irradiation du fait d'une diminution des marges grâce à la diminution de la dispersion du volume cible. Du fait des relations dose-effet portant sur le contrôle local et la toxicité, les conséquences cliniques d'une telle approche devraient être une augmentation du contrôle local et une diminution de la toxicité.

En cas de recalage sur prostate, le volume de dispersion se rapproche du volume de certitude de présence mais est toujours plus important que ce dernier, traduisant la persistance d'incertitudes géométriques. Ces incertitudes géométriques proviennent d'une éventuelle erreur de délinéation ou de variations de forme de la prostate, puisque les erreurs systématique et aléatoire de position ont été éliminées par le recalage rigide. Le repositionnement du patient sous l'accélérateur ne peut alors plus rien apporter en termes de diminution des incertitudes géométriques. Des marges autour de la prostate seront donc toujours nécessaires pour compenser les incertitudes géométriques.

Le recalage rigide prostatique conduit pour les vésicules séminales à un volume de certitude de présence en moyenne égal à seulement 18% de leur volume. Le bénéfice d'un simple recalage prostatique apparait donc particulièrement limité dans le cas des VS. La prise en compte des déformations des VS nécessite donc, soit un élargissement très significatif des marges (au risque d'augmenter la toxicité), soit une nouvelle planification qui est en pratique très complexe à réaliser [10,33].

5. Conclusions

Nous avons analysé les variations anatomiques survenant en cours d'irradiation de la prostate et des vésicules séminales. La prostate est un modèle simple présentant principalement des déplacements. Les VS présentent des déplacements mais aussi surtout des déformations qui sont difficilement quantifiables, l'analyse des variations de volume ne permettant de quantifier correctement ces variations. De ce fait, nous avons établi une cartographie tridimensionnelle de probabilité de présence des structures. Des courbes ont été établies permettant de quantifier le volume de dispersion des structures en fonction d'une probabilité de présence donnée. La formule de van Herk nous a permis de proposer des marges prenant en compte les déplacements intrapelviens non détectables par imagerie portale. Nous avons quantifié l'apport d'un recalage rigide sur tissus mous et nous sommes en cours d'établissement d'un modèle de marges prenant en compte les erreurs résiduelles après ce recalage, tenant aux déformations et aux incertitudes de délinéation. Ce modèle de marges ne pourra cependant être considéré meilleur que si l'augmentation de l'inclusion de la prostate dans le PTV s'accompagne d'une diminution de l'inclusion des organes à risque. Ces

approches, combinées aux différentes modalités d'IRM (spectroscopique ou en séquences dynamiques) permettant d'identifier la tumeur intraprostatique, devraient conduire à une augmentation du contrôle local et à une diminution de la toxicité.

Annexe : Calcul des erreurs systématique et aléatoires. Proposition de marges (PTV) [38]

On distingue 2 types d'erreurs, correspondant à une différence spatiale entre la planification et la réalité du traitement : l'erreur systématique et l'erreur aléatoire. Celles-ci peuvent se calculer à l'échelle du patient ou de l'ensemble de la population. Le calcul de ces erreurs est décrit ci-dessous.

Soit : n = nombre de patients dans la population
z_p = nombre de déplacements pour un patient p
$d_{p,i}$ = déplacement i pour un patient p

Erreur systématique pour un patient p : m_p

m_p = moyenne des z_p déplacements $d_{p,i}$ pour un patient p

$$m_p = \frac{1}{z_p}\sum_{i=1}^{z} d_{p,i}$$

Erreur aléatoire pour un patient p : DS_p

DS_p = écart-type des déplacements $d_{p,i}$ pour un patient p

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

Erreur systématique dans une population de n patients : Σ

M = moyenne des déplacements m_p des n patients

$$M = \frac{1}{n}\sum_{p=1}^{n} m_p$$

N = nombre total de déplacements dans la population

$$N = \sum_{p=1}^{n} z_p$$

L'erreur systématique (Σ) correspond à l'écart-type des moyennes m_p :

$$\Sigma = \sqrt{\frac{1}{(n-1)}\sum_{p=1}^{n}(m_p - M)^2}$$

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

Erreur aléatoire dans une population de n patients : σ

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{p=1}^{n} DS_p{}^2}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{(N-n)}\sum_{p=1}^{n}\sum_{i=1}^{z}(d_{p,i} - m_p)^2}$$

Calcul de marges selon van Herk [38]

La formule de van Herk permet de calculer des marges (M) correspondant à une probabilité que 90% des patients aient leur CTV inclus dans l'isodose 95% .

$$M = 2{,}5\Sigma_{tot} + 0{,}7\sigma_{tot}$$

Références

[1] Prescribing, recording and reportig photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements 1999;ICRU Report 62(Bethesda).

[2] Alasti H, Petric MP, Catton CN, Warde PR. Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49(3):869-84.

[3] Antolak JA, Rosen, II. Planning target volumes for radiotherapy: how much margin is needed? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44(5):1165-70.

[4] Beckendorf V, Bachaud JM, Bey P, Bourdin S, Carrie C, Chapet O, et al. Target-volume and critical-organ delineation for conformal radiotherapy of prostate cancer: experience of French dose-escalation trials. Cancer Radiother 2002;6 Suppl 1:78s-92s.

[5] Bel A, van Herk M, Bartelink H, Lebesque JV. A verification procedure to improve patient set-up accuracy using portal images. Radiother Oncol 1993;29(2):253-60.

[6] Bel A, Vos PH, Rodrigus PT, Creutzberg CL, Visser AG, Stroom JC, et al. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure, using portal imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35(2):321-32.

[7] Besl P, McKay N. A method for registration of 3-D shapes. IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence 1992;14(2):239-255.

[8] Cazzaniga LF, Marinoni MA, Bossi A, Bianchi E, Cagna E, Cosentino D, et al. Interphysician variability in defining the planning target volume in the irradiation of prostate and seminal vesicles. Radiother Oncol 1998;47(3):293-6.

[9] Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncoso P. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. Cancer 2000;89(8):1800-9.

[10] Court LE, Dong L, Lee AK, Cheung R, Bonnen MD, O'Daniel J, et al. An automatic CT-guided adaptive radiation therapy technique by online modification of multileaf collimator leaf positions for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62(1):154-63.

[11] de Crevoisier R, Lagrange JL, Messai T, M'Barek B, Lefkopoulos D. Dispositifs de repositionnement prostatique sous l'accélérateur linéaire. Cancer Radiother 2006;10(6-7):394-401.

[12] de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62(4):965-73.

[13] Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, Cattaneo GM, Calandrino R. Intra- and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning. Radiother Oncol 1998;47(3):285-92.

[14] Fiorino C, Vavassori V, Sanguineti G, Bianchi C, Cattaneo GM, Piazzolla A, et al. Rectum contouring variability in patients treated for prostate cancer: impact on rectum dose-volume histograms and normal tissue complication probability. Radiother Oncol 2002;63(3):249-55.

[15] Foppiano F, Fiorino C, Frezza G, Greco C, Valdagni R. The impact of contouring uncertainty on rectal 3D dose-volume data: results of a dummy run in a multicenter trial (AIROPROS01-02). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57(2):573-9.

[16] Gilhuijs KG, el-Gayed AA, van Herk M, Vijlbrief RE. An algorithm for automatic analysis of portal images: clinical evaluation for prostate treatments. Radiother Oncol 1993;29(2):261-8.

[17] Hannoun-Levi JM, Benezery K, Bondiau PY, Chamorey E, Marcie S, Gerard JP. Radiothérapie robotisée des cancers de prostate par CyberKnife Cancer Radiother 2007;11(8):476-82.

[18] Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters ST, Incrocci L, Lebesque JV. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67(5):1418-24.
[19] Hua C, Lovelock DM, Mageras GS, Katz MS, Mechalakos J, Lief EP, et al. Development of a semi-automatic alignment tool for accelerated localization of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55(3):811-24.
[20] Jones MW, Min C. A new approach to the construction of surfaces from contour data. Computer Graphics 1994;13(3):75-84.
[21] Kuban DA, Dong L, Cheung R, Strom E, De Crevoisier R. Ultrasound-based localization. Semin Radiat Oncol 2005;15(3):180-91.
[22] Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the m. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(1):67-74.
[23] Little DJ, Dong L, Levy LB, Chandra A, Kuban DA. Use of portal images and BAT ultrasonography to measure setup error and organ motion for prostate IMRT: implications for treatment margins. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56(5):1218-24.
[24] Litzenberg D, Dawson LA, Sandler H, Sanda MG, McShan DL, Ten Haken RK, et al. Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(3):699-703.
[25] Lorensen W, Cline H. Marching Cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. Computer Graphics 1987;21(4):163-70.
[26] Melian E, Mageras GS, Fuks Z, Leibel SA, Niehaus A, Lorant H, et al. Variation in prostate position quantitation and implications for three-dimensional conformal treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38(1):73-81.
[27] Naudy S, Peignaux K, Brenier JP, Crehange G, Arnaud A, Truc G, et al. [Implementation of transabdominal ultrasound image guided conformal intensity modulated radiotherapy]. Cancer Radiother 2006;10(6-7):388-93.
[28] Nederveen A, Lagendijk J, Hofman P. Detection of fiducial gold markers for automatic on-line megavoltage position verification using a marker extraction kernel (MEK). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(5):1435-42.
[29] Oozeer R, Chauvet B, Toy BJ, Berger C, Garcia R, Felix-Faure C, et al. [Definition of prostatic contours using tomodensitometric slices: study of differences among radiotherapists and between examinations]. Cancer Radiother 1999;3(4):333-40.
[30] Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan GG, Keyes M, Kwan W, et al. Testosterone recovery following prolonged adjuvant androgen ablation for prostate carcinoma. Cancer 2002;94(2):362-7.
[31] Pouliot J, Morin O, Aubin M, Aubry JF, Chen J, Speight J, et al. Mégavoltage Cone-Beam CT: Récents développements et applications cliniques pour la radiothérapie de modulation d'intensité. Cancer Radiother 2006;10(5):258-68.
[32] Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, Pisansky TM. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(3):800-11.
[33] Schulze D, Liang J, Yan D, Zhang T. Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. Radiother Oncol 2008.
[34] Sorcini B, Tilikidis A. Clinical application of image-guided radiotherapy, IGRT (on the Varian OBI platform). Cancer Radiother 2006;10(5):252-7.
[35] Stroom JC, Heijmen BJ. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. Radiother Oncol 2002;64(1):75-83.
[36] Ten Haken RK, Forman JD, Heimburger DK, Gerhardsson A, McShan DL, Perez-Tamayo C, et al. Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(6):1317-24.

[37] van Herk M, Bruce A, Kroes AP, Shouman T, Touw A, Lebesque JV. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33(5):1311-20.
[38] van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(4):1121-35.
[39] Verellen D, Soete G, Linthout N, Tournel K, Storme G. Optimal control of set-up margins and internal margins for intra- and extracranial radiotherapy using stereoscopic kilovoltage imaging. Cancer Radiother 2006;10(5):235-44.
[40] Wu J, Haycocks T, Alasti H, Ottewell G, Middlemiss N, Abdolell M, et al. Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers. Radiother Oncol 2001;61(2):127-33.
[41] Yan D, Wong J, Vicini F, Michalski J, Pan C, Frazier A, et al. Adaptive modification of treatment planning to minimize the deleterious effects of treatment setup errors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38(1):197-206.
[42] Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, Lyass O, Happersett L, Ling CC, et al. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. Radiother Oncol 1999;50(2):225-34.
[43] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J Urol 2001;166(3):876-81.

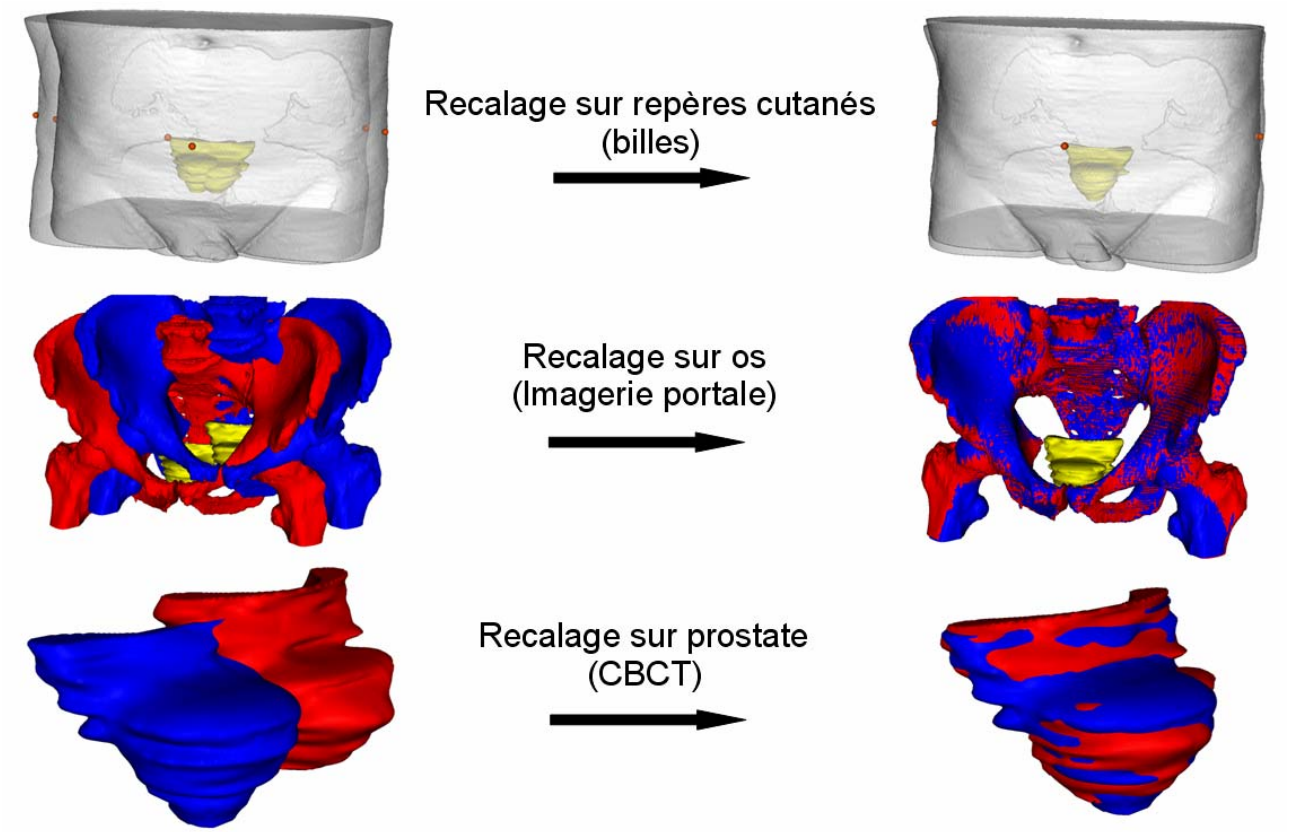


Fig. 1. Simulation des trois modalités de repositionnement du patient sous l'accélérateur linéaire par recalages rigides

Simulation of three modalities for patient repositioning under the linear accelerator by rigid registrations.

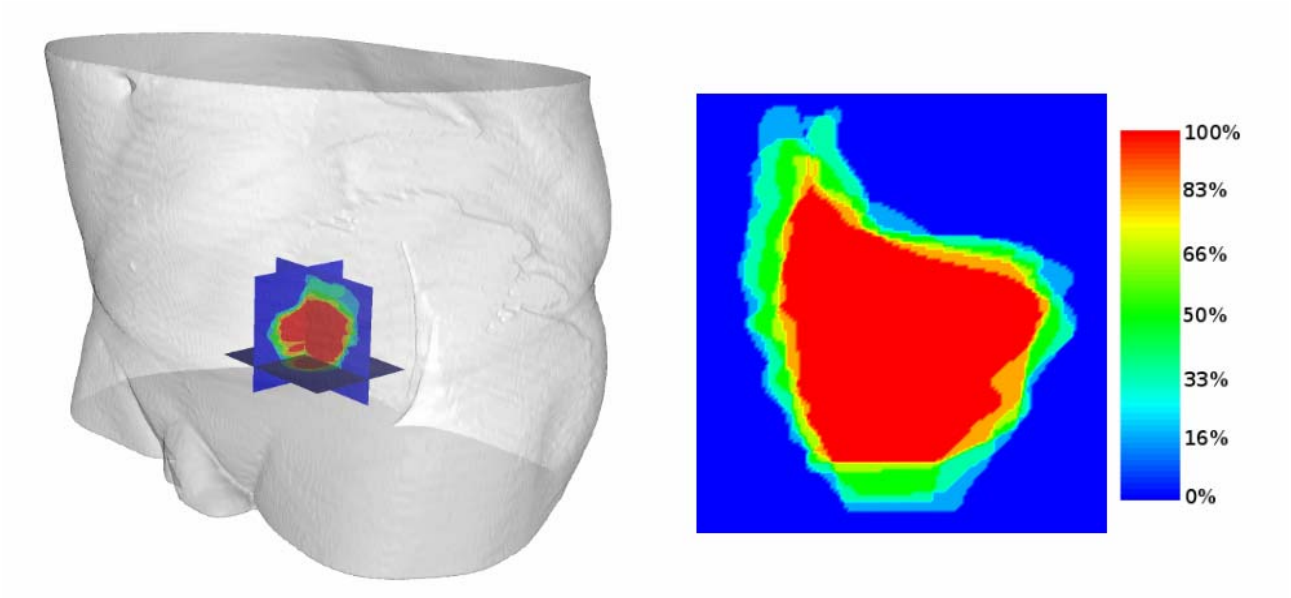


Fig. 2. Matrice de probabilité de présence de la prostate et des vésicules séminales d'un patient obtenue après recalage sur billes. Chaque voxel correspond à une probabilité de présence : représentation 3D (à gauche) et coupe 2D (à droite). La région en rouge correspond à une région où la prostate était présente sur tous les scanners de ce patient, et la région en bleu clair à des régions où la prostate est susceptible de se situer mais avec une faible probabilité.
Presence probability matrix of the prostate and SV established after a skin marks registration. Each voxel corresponds to a presence probability: 3D representation (figure 2a) and 2D slice (figure 2b). The red region is a region where the prostate was on all this patient's CT scans. The region in light blue is a region where the prostate may be located but with a low probability.

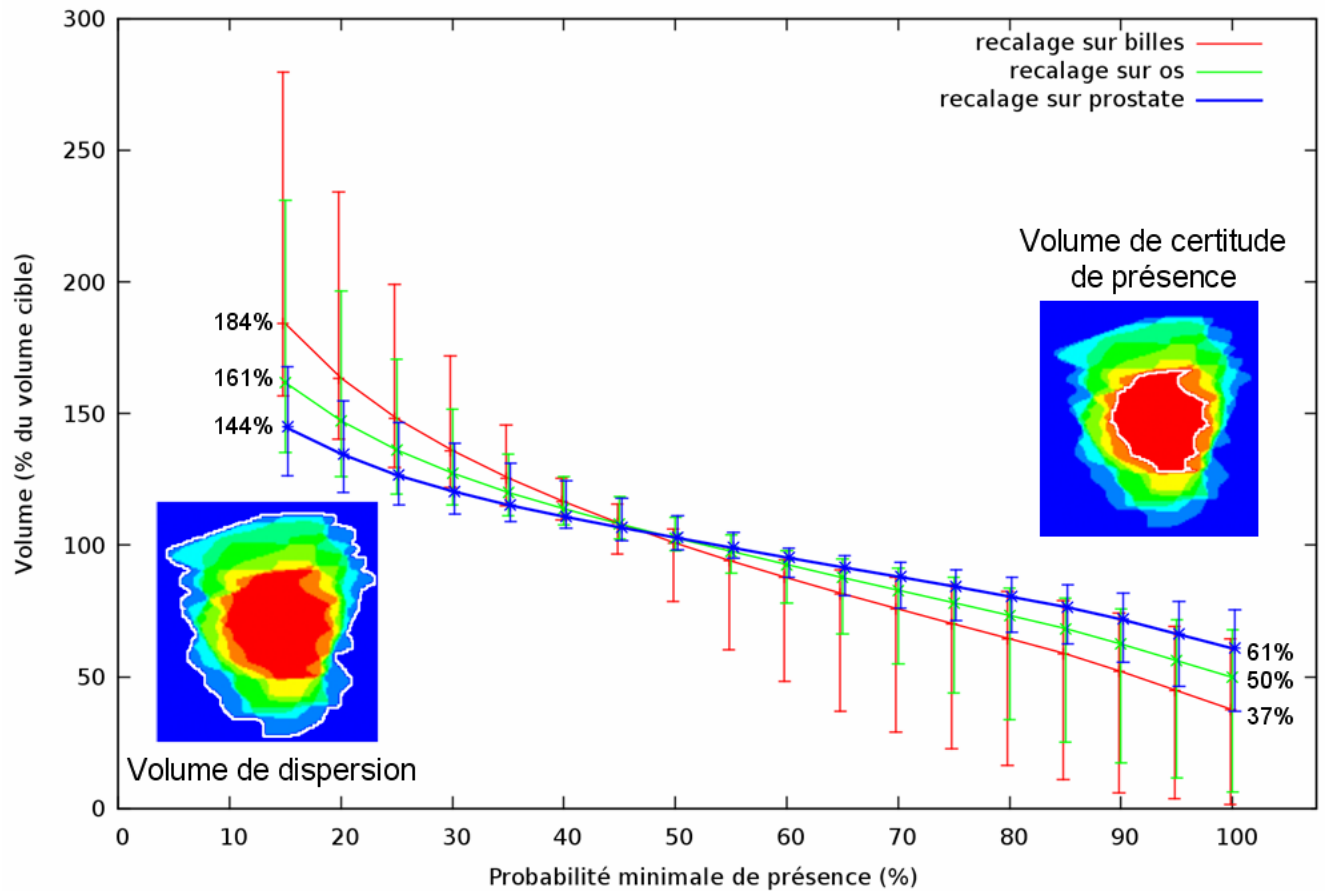


Fig. 3. Comparaison des volumes englobant différentes probabilités minimales de présence de la prostate pour trois modalités de recalage. Le volume de dispersion (probabilité de présence non-nulle) et le volume de certitude de présence (100% de probabilité) sont délimités par un trait blanc sur une coupe sagittale d'une matrice de probabilité de présence. En ordonnées, le volume cible est normalisé (100% = volume moyen de la prostate sur l'ensemble des tomodensitométries pour un même patient). Les barres verticales indiquent les valeurs extrêmes. Par exemple, en cas de recalage sur billes (cutané), le volume qui aurait été nécessaire pour couvrir intégralement la cible prostatique correspond en moyenne à un volume égal à presque deux fois (184%) le volume prostatique. Pour un patient, ce volume atteint 280%.

Comparison of volumes covering different minimum presence probabilities of the prostate for the three registration modalities. The volume of dispersion (non-zero presence probability) and the volume of certainty of presence (100% probability) are marked by a white line on a sagittal section of a presence probability matrix. On the Y axis, the volume is normalized (100% = average volume of the prostate on all CT of the same patient). The vertical bars indicate extreme values. For example, in case of skin registration, the volume needed to fully cover the prostate target is on average equal to almost twice (184%) the prostate volume. For one patient, the volume reached 280%.

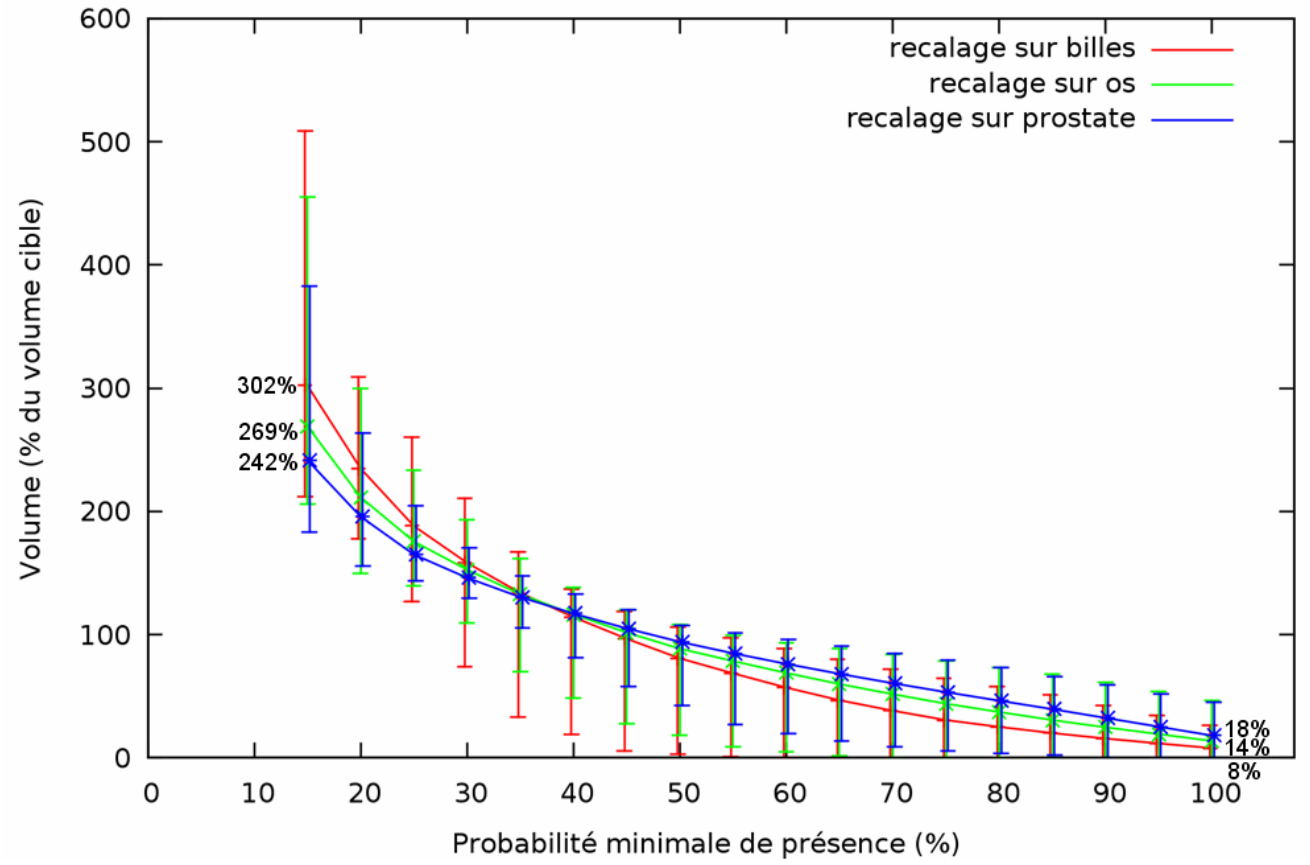


Fig. 4. Comparaison des volumes englobant différentes probabilités minimales de présence des vésicules séminales (VS) pour trois modalités de recalage. En ordonnées, le volume cible est normalisé (100% = volume moyen des VS sur l'ensemble des tomodensitométries pour un même patient). Les barres verticales correspondent aux valeurs extrêmes. Par exemple, en cas de recalage sur billes (cutané), le volume qui aurait été nécessaire pour couvrir intégralement les VS correspond en moyenne à un volume égal à trois fois (302%) le volume des VS. Pour un patient, ce volume est supérieur à 500%.

Comparison of volumes covering different minimum presence probabilities of the seminal vesicles for the three registration modalities. On the Y axis, the volume is normalized (100% = average volume of the VS on all CT of the same patient). The vertical bars correspond to extreme values. For example, in case of skin registration, the volume needed to fully cover the VS is on average equal to three times (302%) the VS volume. For one patient, the volume is superior to 500%.

Tableau I. Quantification du déplacement de la prostate dans chacune des directions de l'espace et proposition d'un choix de marges selon van Herk [38]

		Erreur systématique (Σ)* (mm)	Erreur aléatoire (σ)* (mm)	Amplitude maximale (mm)	marges selon van Herk** (mm)
recalage cutané	axe AP	3,5 (0,0-7,1)	3,8 (2,0-6,2)	16,4	11,4
	axe SI	3,9 (0,0-11,2)	3,5 (1,1-7,6)	18,9	12,2
	axe latéral	1,0 (0,0-2,1)	1,4 (0,5-2,8)	8,0	3,4
recalage osseux	axe AP	2,5 (0,0-6,1)	2,7 (0,9-6,5)	16,5	8,0
	axe SI	2,7 (0,1-6,1)	2,4 (1,0-4,3)	11,4	8,3
	axe latéral	0,5 (0,0-1,0)	0,8 (0,3-1,2)	3,3	1,9

AP : axe antéro-postérieur, SI : axe superieur-inférieur (cranio-spinal)
* les erreurs sont calculées à l'échelle de la population (Σ et σ) et à l'échelle des patients en « intrapatient » (entre parenthèses la dispersion de ces erreurs selon les patients)
** correspondant à une probabilité que 90% des patients aient leur CTV inclus dans l'isodose 95%

Tableau II. Quantification du déplacement des vésicules séminales dans chacune des directions de l'espace et proposition d'un choix de marges selon van Herk [38]

		Erreur systématique (Σ)* (mm)	Erreur aléatoire (σ)* (mm)	Amplitude maximale (mm)	Marges selon van Herk* * (mm)
recalage cutané	axe AP	3,8 (0,6-10,6)	5,1 (2,2-10,5)	27,7	13,1
	axe SI	5,7 (0,3-20)	3,9 (1,5-7,7)	23,9	17,0
	axe latéral	1,9 (0,0-7,2)	2,2 (0,6-5,5)	15,4	6,3
recalage osseux	axe AP	3,2 (0,2-7,4)	3,9 (1,5-10,7)	28,2	10,7
	axe SI	4,8 (0,2-16,5)	3,3 (1,0-7,9)	26,6	14,3
	axe latéral	1,6 (0,1-6,2)	1,9 (0,5-5,4)	17,9	5,3

AP : axe antéro-postérieur, SI : axe superieur-inférieur (cranio-spinal)
* les erreurs sont calculées à l'échelle de la population (Σ et σ) et à l'échelle des patients en « intrapatient » (entre parenthèses la dispersion de ces erreurs selon les patients)
** correspondant à une probabilité que 90% des patients aient leur CTV inclus dans l'isodose 95%