

De nouvelles modalités de traitement avec de nouvelles modalités d'imagerie

A. NOËL^{1,2}, C. DAUL², P. ALETTI^{1,2}, D. WOLF², C. IUNG²

(Manuscrit reçu le 6 novembre 2006, accepté le 28 février 2007)

RÉSUMÉ Cet article présente les projets de recherche menés ces dix dernières années dans le service de radiothérapie du Centre Alexis Vautrin à Nancy. Radiodiagnostic, planification et optimisation des traitements, Radiothérapie Conformationnelle Modulée en Intensité et contrôle de qualité sont les sujets abordés. Une analyse prospective sur l'introduction des nouvelles modalités d'imagerie et notamment la Tomographie par Émission de Positons (TEP) trace la voie des futurs axes de recherche.

ABSTRACT New treatment modalities issuing from new imaging modalities.

This paper presents the research projects treated during the last decade in the radiotherapy department of the Centre Alexis Vautrin of Nancy. Radio-diagnosis, planning, and treatment optimisation, Intensity Modulation in RadioTherapy (IMRT) and quality control are the topics discussed here. A prospective analysis concerning the use of new image modalities (notably Positron Emission Tomography, PET) prepares the way of the research directions for the future.

Keywords: planning / optimization / intensity modulation in radiotherapy (IMRT) / quality control

1. Historique et introduction

La radiothérapie a débuté avec les découvertes des physiciens Curie, Becquerel et Röntgen. La radiothérapie comporte deux modalités d'irradiation bien distinctes. La première consiste à implanter dans ou au contact de la lésion des sources radioactives naturelles puis artificielles, il s'agit de la curiethérapie, la seconde utilise des systèmes externes au patient qui produisent des rayons X ou des rayonnements gamma, on parle alors de radiothérapie externe. Depuis le début du 20^e siècle, tous ces systèmes d'irradiation ont considérablement évolué.

- En curiethérapie, les sources radioactives naturelles comme le radium ont été remplacées par des sources radioactives artificielles comme le césium-137, l'iridium-192, l'iode-125, etc.
- En radiothérapie externe, les générateurs à rayons X de 250 kV ont été supplantés par les accélérateurs Van de Graaff, les bêtatrons, les unités de

¹ CAV, Centre Alexis Vautrin, avenue de Bourgogne, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

² CRAN, Centre de Recherche en Automatique de Nancy (UMR 7039 CRAN CNRS-UHP-INPL), 2 avenue de la Forêt de Haye, 54516 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

télécobalthérapie, ou encore les accélérateurs linéaires délivrant des rayons X et des faisceaux d'électrons. Ces derniers, apparus dans les années 90, sont équipés de systèmes de collimation pouvant se conformer facilement au contour de la tumeur.

Parallèlement, les modalités d'imagerie ont considérablement évolué avec l'apport des techniques numériques. Il y eut d'abord le scanner (CT) qui révolutionna l'image radiologique classique (de l'image projective sur film, on passait à une image numérique transverse), puis l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et enfin l'imagerie TEP. Les images CT et IRM sont des images anatomiques, alors que l'imagerie TEP est une image fonctionnelle sur laquelle on peut évaluer l'activité de la lésion tumorale. Avec ces différentes images, le volume tumoral pourra être dessiné par le radiothérapeute d'une manière plus précise en tenant compte de l'anatomie mais aussi de l'activité tumorale.

L'imagerie TEP constitue une nouvelle évolution dans le dessin du volume cible, mais aussi dans la visualisation de l'activité différentielle de la tumeur avec des zones de plus ou moins forte activité. On peut penser que pour éradiquer une zone tumorale d'activité forte, il faudra une dose d'irradiation plus élevée. Ainsi pour détruire une tumeur par radiothérapie, elle devrait être irradiée avec des doses différentes suivant le degré d'activité. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI ou IMRT pour l'abréviation anglo-saxonne) rend possible cette irradiation dans des zones limitées. Le problème sous-jacent mais crucial devient alors l'évaluation des mouvements de la tumeur et des organes à risque environnants. De plus, comme les zones les plus fortement irradiées peuvent être de petites dimensions, le positionnement (ou repositionnement) du patient devient critique et il peut être nécessaire de considérer les mouvements physiologiques des organes.

La radiothérapie est donc au centre d'une activité de recherche pluridisciplinaire. Un service de radiothérapie d'un centre de lutte contre le cancer (centre Alexis Vautrin CAV) se doit d'être à l'avant-garde des nouvelles approches permettant d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie. Le succès d'un traitement dépend de nombreux facteurs, et la défaillance d'un seul maillon de la chaîne d'irradiation peut conduire à l'échec même si les autres maillons sont très performants. Il est donc primordial d'avoir une vision globale intégrative et de recenser puis d'étudier attentivement chaque point faible. Les actions de recherche menées ces dix dernières années au CAV ont été orientées dans ce but et traitées en collaboration étroite avec des laboratoires de recherche universitaires (CRAN). Plusieurs thèses, résumées par la suite, ont été soutenues sur les thèmes suivants :

- radiodiagnostic : reconstruction 3D des foyers de microcalcifications mammaires ;

- optimisation et planification en radiothérapie externe et en curiethérapie ;
- étude et mise en œuvre de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ;
- étude, analyse et mise en œuvre de techniques de positionnement ou d'estimation des mouvements des organes.

Ces travaux ont permis une application et une maîtrise des avancées technologiques les plus innovantes. Aujourd'hui, les nouvelles techniques d'imagerie couplées aux nouvelles possibilités des machines d'irradiation permettent d'envisager encore des avancées significatives à moyen terme (par exemple Cyberknife début 2007 au CAV utilisant un accélérateur monté sur un bras robotisé à six degrés de liberté et qui permettra de réaliser des irradiations stéréotaxiques extra-craniennes guidées par l'image en temps réel et le suivi dynamique du mouvement de la tumeur pendant l'irradiation).

Ainsi, au centre Alexis Vautrin, de nouveaux sujets de recherche sont en cours pour évaluer :

- l'apport de l'imagerie TEP et IRM sur la détermination du volume cible indexé sur l'activité biologique, particulièrement pour la prostate, les localisations ORL et pulmonaires ;
- l'optimisation de la répartition de la dose d'irradiation par radiothérapie par modulation d'intensité sur des zones tumorales limitées, particulièrement pour les régions à hyperactivité biologique ;
- pour chaque localisation, la maîtrise des mouvements des organes et du repositionnement du patient obtenus par la mesure et la modélisation.

Cet article relate les sujets de recherche traités ces dix dernières années et suggère quelques nouvelles pistes. Une attention particulière est donnée à l'introduction de l'imagerie TEP pour piloter la radiothérapie.

2. Les nouvelles méthodes d'imagerie

2.1. Introduction de l'imagerie fonctionnelle dans les traitements

L'objectif de la radiothérapie est de détruire les cellules tumorales en épargnant autant que possible les organes sains avoisinants. Les techniques modernes de radiothérapie permettent de personnaliser le traitement en conformant l'irradiation non seulement à l'extension tumorale (extension visible à l'imagerie et extension infraclinique prévisible, facteurs pronostiques de radiorésistance selon le grade histologique, la biologie), mais aussi à l'anatomie de chaque patient (Radiothérapie Conformationnelle Tri-dimensionnelle (RTC-3D), et Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI)). Ces techniques permettent de délivrer une

dose aussi homogène que possible dans un volume traité adapté au volume cible reconstruit en trois dimensions. Pour ce faire, il faut disposer d'une imagerie morphologique tridimensionnelle de la totalité des volumes irradiés. La scanographie constitue la méthode d'imagerie de référence mais elle peut être complétée par l'IRM et la TEP utilisant le Fluoro-Desoxi-Glucose (FDG) marqué au fluor-18 (^{18}F) pour détecter les tumeurs ou évaluer leur métabolisme. Aujourd'hui, en dépit de son coût, la TEP-FDG associée au scanner est en cours d'évaluation pour déterminer sa place dans le processus de planification du traitement pour délinéer le volume tumoral macroscopique (GTV).

En radiothérapie conformationnelle, la nécessité de disposer d'une représentation tridimensionnelle des organes et structures de la région irradiée est un processus long et complexe. Le médecin doit à partir de l'imagerie morphologique, habituellement scanographique, tracer le contour des différentes structures anatomiques sur l'ensemble des coupes transverses à sa disposition couvrant le volume irradié. À partir de ces contours, il est possible d'effectuer une reconstruction tri-dimensionnelle qui sera utilisée au cours du processus de planification. En plus du temps « médecin » nécessaire à la délinéation de l'ensemble des structures, il faut considérer les variations intra et inter-opérateurs. Le principe d'utiliser un atlas anatomique par une reconnaissance et une segmentation automatiques des différentes structures anatomiques présente un grand intérêt. Il pourrait permettre de gagner un temps précieux pour le tracé des contours et de limiter la variabilité inter et intra-opérateurs. Pour les différentes localisations retenues (par exemple ORL, Pelvis, etc.), le processus est complexe et implique plusieurs étapes. Après le recalage et la fusion tri-dimensionnelle automatique d'un examen multimodalité (imagerie morphologique par CT et IRM), une segmentation automatique des organes et structures de la localisation retenue est réalisée à partir d'un atlas anatomique. Avant l'utilisation clinique, il sera nécessaire d'évaluer la précision de cette délinéation automatique. Les résultats préliminaires sont encourageants et il devrait être possible de bénéficier de cette avancée sur les systèmes de planification des traitements dans un avenir proche.

Grâce à l'apport de la RCMI et de l'imagerie fonctionnelle, il est aujourd'hui envisageable de moduler le flux de l'irradiation dans les volumes cibles traités en fonction des hétérogénéités biologiques, morphologiques et fonctionnelles des tumeurs ou des tissus sains avoisinants. En effet, l'hypermétabolisme peut être le reflet de l'agressivité tumorale. L'imagerie métabolique peut mettre en évidence une hétérogénéité au sein du volume cible visualisée par l'imagerie anatomique et donc suggérer un niveau de dose hétérogène au volume cible adapté à cette hétérogénéité.

La RCMI permet de faire varier l'intensité (la fluence) des faisceaux en cours d'irradiation en chaque point des champs d'irradiation. Elle permet de moduler la distribution de dose pour obtenir une homogénéité plus grande ou une inhomogénéité prédéterminée au sein du volume cible anatomo-clinique (CTV). La RCMI, associée à un logiciel de planification inverse, fournit de nouvelles méthodes pour délivrer une distribution de dose inhomogène ou pour la modeler, ce qui est pratiquement impossible à obtenir avec les techniques classiques d'irradiation.

L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle en radiothérapie est grandissante ces dernières années. L'imagerie fonctionnelle peut être utilisée soit comme un facteur de réponse tumorale, soit comme une aide pour la planification du traitement ou comme un outil d'évaluation de la fonction d'un organe après un traitement. La plupart des recherches ont considéré les techniques d'imagerie basées sur l'utilisation d'un traceur radioactif telle la TEP ou la tomographie d'émission mono-photonique (SPECT).

Le développement de nouveaux traceurs de caractérisation de la biologie des tissus pourrait permettre d'objectiver des facteurs de radiorésistance (pour la tumeur) ou de radiosensibilité (pour les tissus sains) tels le métabolisme cellulaire, l'hypoxie, l'expression de gènes, la cinétique cellulaire ou tumorale, dont certains pourraient être localisés par l'imagerie. Les marqueurs suivants pourraient avoir un intérêt particulier :

- marqueurs du métabolisme cellulaire : des traceurs autres que le FDG et marqués au carbone-11 (^{11}C : $T_{1/2} = 20$ min), à l'azote-13 (^{13}N : $T = 10$ min) ou à l'oxygène-15 (^{15}O : $T = 2$ min) et dont la détection se ferait par TEP-CT ou par imagerie *in vivo* par micro sondes (ex : pression partielle en oxygène) pourraient être utilisés ;
- marqueurs tissulaires de l'hypoxie et de la radiorésistance des cellules tumorales ;
- marqueurs du potentiel de repopulation (de la prolifération) tumorale ;
- marqueurs d'angiogenèse tumorale ;
- imagerie fonctionnelle d'organes critiques.

À côté de ces modalités d'imagerie utilisant des traceurs radioactifs, il faut mentionner les techniques IRM avec produit de contraste ou IRM spectroscopiques et le scanner de perfusion/diffusion, qui présentent un potentiel qui devra être évalué. La première étape de ces modalités d'imagerie fonctionnelle sera de montrer qu'il existe une corrélation entre la caractérisation tissulaire obtenue et une propriété biologique locale du tissu ou de l'organe.

De telles informations associées à la RCMI pourraient être utilisées pour « sculpter » la distribution de dose en identifiant les hétérogénéités au sein de micro-régions du volume cible qui nécessitent de recevoir une dose plus élevée et les zones fonctionnelles critiques d'organes à risque qui devraient être épargnées.

Ces nouvelles imageries fonctionnelles permettent alors d'apprécier le risque d'irradier certains tissus sains et de limiter les doses au niveau de ces organes critiques. Ces facteurs identifiés pour chaque patient permettraient d'adapter la dose physique et la dose biologique (selon l'étalement et le fractionnement) pour chaque tumeur et les tissus sains avoisinants selon les hétérogénéités biologiques et fonctionnelles. On passe donc d'un objectif de dose homogène sur un volume cible homogène obtenu en imagerie standard à une dose hétérogène avec des niveaux de dose adaptés aux hétérogénéités au sein du volume cible caractérisées par une imagerie fonctionnelle. Ce principe thérapeutique pourrait passer du stade de la recherche à une phase précoce d'essai clinique dans les cinq années à venir.

2.2. Une nouvelle méthode d'imagerie pour l'aide au diagnostic : reconstruction 3D des foyers de microcalcifications

Les foyers de microcalcifications sont des indicateurs qui autorisent une détection précoce du cancer du sein. Les caractéristiques de ces foyers, à savoir la topologie et la quantité de microcalcifications ainsi que le type et la taille des calcifications, sont analysées par les radiologues sur au moins deux radiographies du même sein acquises sous des incidences différentes. Les radiologues basent donc leur diagnostic sur des caractéristiques 2D. Or ces mêmes radiologues pensent qu'il existe également un lien entre la forme 3D du foyer et le type de la lésion qui est bénigne ou maligne (Lanyi, 1986). Très peu de travaux ont été consacrés à l'obtention d'une représentation 3D du foyer (Yam *et al.*, 2001 ; Gresson, 1998 ; Gresson *et al.*, 1998 ; Maidment *et al.*, 1996). L'ensemble de ces travaux ont conduit à des solutions souvent partielles, non utilisables durant un examen clinique car ne respectant pas les protocoles standard d'acquisition et/ou applicables qu'à un type de système mammographique dont la géométrie est supposée être exactement connue (ce qui n'est souvent pas le cas). Cette section présente le principe d'une méthode de reconstruction 3D des foyers qui peut être utilisée pour des systèmes mammographiques numériques de géométrie non connue et dont les principes physiques d'acquisition peuvent être très différents. Des reconstructions de foyers ont notamment été effectuées avec des données acquises dans des conditions cliniques standard avec un mammographe (Mammomat 3000 de Siemens) et un système stéréotaxique de chirurgie mammaire (LORAD corporation).

2.2.1. Modélisation des systèmes mammographiques

Quel que soit le système, la projection d'une microcalcification sur une mammographie est une tache blanchâtre. Celle-ci se trouve sur la droite 3D qui joint la source de photons X à la microcalcification présente dans le sein. Lorsque

l'on réalise deux mammographies pour des positions différentes de la source de photons X, on obtient alors deux droites 3D (une pour chaque mammographie). L'intersection de ces deux droites permet la localisation de la microcalcification dans un référentiel 3D. La difficulté réside dans la détermination de ces droites et ceci indépendamment du type du système mammographique numérique. Dans le cas de la lumière visible, un problème similaire doit être résolu si un objet doit être reconstruit en 3D à partir de ses projections dans deux images acquises avec des caméras CCD (Charge Coupled Device) sous des incidences différentes. Or, pour les caméras CCD, il existe des méthodes d'étalonnage précises qui permettent de déterminer les paramètres extrinsèques (position et orientation de la caméra dans un repère 3D) et intrinsèques (liés à l'optique et aux capteurs CCD) à partir desquels les droites 3D peuvent être calculées.

La méthode de reconstruction proposée est basée sur l'hypothèse suivante : pour chaque position de la source à rayons X, il est possible de déterminer les paramètres d'une caméra CCD virtuelle qui a le même comportement que le système mammographique. Ainsi, un photon visible virtuel qui aurait la même trajectoire 3D qu'un photon X doit tomber sur le même pixel que ledit photon X. En d'autres termes, la fonction de transfert (FT) réelle est modélisée par une FT virtuelle, les deux FT faisant correspondre une même sortie à une même entrée. La caméra est dite virtuelle puisqu'elle ne modélise pas le comportement physique réel des systèmes mammographiques (les photons X ne sont pas focalisés par une lentille).

Les équations régissant le modèle (caméra CCD) sont données par la relation (1). Les paramètres extrinsèques sont les neuf coefficients r_i d'une matrice de rotation et les trois paramètres t_j d'un vecteur de translation qui définissent respectivement la position et l'orientation de la caméra dans un repère 3D (O_{3D} , \vec{x}_{3D} , \vec{y}_{3D} , \vec{z}_{3D}). Les paramètres intrinsèques comprennent la distance focale f , les coordonnées (C_x , C_y) de la projection du centre optique dans l'image et la largeur S_x et la hauteur S_y des capteurs CCD. Le point 3D de coordonnées (x_{3D} , y_{3D} , z_{3D}) se projette sur le pixel de coordonnées (x_{im} , y_{im}) dans l'image. α est un coefficient dont la valeur dépend de la position de la microcalcification sur la droite 3D.

$$\begin{pmatrix} \alpha x_{im} \\ \alpha y_{im} \\ \alpha \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f \frac{r_1}{S_x} + C_x r_7 & f \frac{r_2}{S_x} + C_x r_8 & f \frac{r_3}{S_x} + C_x r_9 & f \frac{t_x}{S_x} + C_x t_z \\ f \frac{r_4}{S_y} + C_y r_7 & f \frac{r_5}{S_y} + C_y r_8 & f \frac{r_6}{S_y} + C_y r_9 & f \frac{t_y}{S_y} + C_y t_z \\ r_7 & r_8 & r_9 & t_z \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{3D} \\ y_{3D} \\ z_{3D} \end{pmatrix}. \quad (1)$$

2.2.2. Étapes de la reconstruction

Les quatre étapes de reconstruction qui découlent du modèle choisi sont celles d'un problème classique de stéréo-vision.

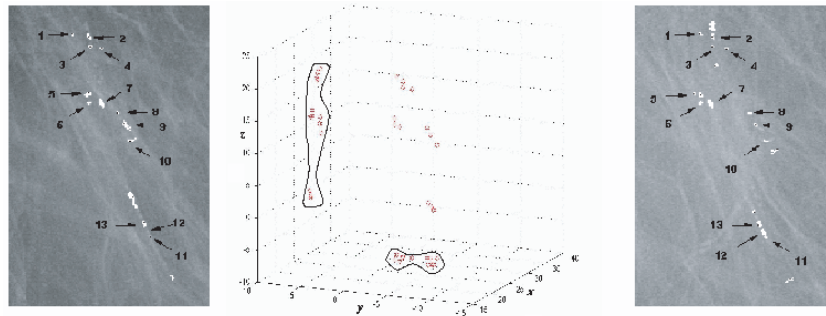


Figure 1 – Exemple de reconstruction d'un foyer. Images de gauche et de droite : détection et mise en correspondance des microcalcifications (un même label dans les deux images indique des projections homologues). Au centre, le foyer reconstruit.
At the center a reconstructed cluster. Left and right: detection and matching of microcalcifications.

2.2.2.1. Étalonnage

Une pièce d'étalonnage fournit une centaine de points de coordonnées (x_{im}, y_{im}) extraits des images et leurs correspondants 3D de coordonnées (x_{3D}, y_{3D}, z_{3D}) connues par construction. Les paramètres de la caméra sont déterminés pour chaque position de la source à rayons X en résolvant un système sur-déterminé formé d'une centaine de relations (1).

2.2.2.2. Détection des microcalcifications

Une étape de segmentation permet de localiser les microcalcifications dans les images et délivre pour chaque calcification des caractéristiques de forme et de taille.

2.2.2.3. Mise en correspondance des microcalcifications

Des contraintes liées à la géométrie du modèle et les caractéristiques délivrées par l'étape de segmentation sont utilisées pour mettre en correspondance les projections issues d'une même microcalcification.

2.2.2.4. Reconstruction 3D

La connaissance des paramètres du modèle et des projections homologues permettent respectivement de calculer les trajectoires 3D et de localiser les microcalcifications en 3D par le calcul de l'intersection des droites. Cette méthode est détaillée dans (Daul *et al.*, 2005 ; Tiedeu *et al.*, 2005). Un exemple de reconstruction est donné figure 1.

2.2.3. Résultats et conclusion

Deux fantômes ont été utilisés, d'une part, pour déterminer la précision inhérente de la localisation 3D des microcalcifications dans des conditions idéales et, d'autre part, pour tester la capacité de notre méthode à reconstruire des formes 3D justes dans des situations simulant précisément la réalité. Des tests effectués avec ces fantômes montrent que l'algorithme a une très bonne précision inhérente (qui vaut 16,25 μm) et qu'il est capable de restituer des formes justes de foyers dans des conditions réalistes. Les tests réalisés sur des données réelles ont également démontrés l'adéquation de la méthode pour une utilisation en condition clinique (Daul, 2005).

3. Les nouvelles modalités de traitements

3.1. L'optimisation

3.1.1. En radiothérapie externe

Dans le domaine de l'optimisation, les recherches ont toutes le même objectif : maximiser les doses d'irradiation sur la tumeur cancéreuse cible tout en minimisant l'irradiation des organes sains. La technique classique consiste à pointer plusieurs faisceaux sur la cible afin de répartir la dose d'irradiation sur les trajets des différents faisceaux.

Les premiers équipements ne permettaient que le positionnement des faisceaux avec une intensité fixée. L'optimisation portait alors sur la balistique de l'irradiation, c'est-à-dire sur le meilleur positionnement possible de ces faisceaux par rapport à la tumeur et aux tissus sains. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), apparue il y a quelques années, offre un réglage beaucoup plus fin puisqu'en plus de la position, on peut régler l'intensité des faisceaux.

L'apparition de cette nouvelle possibilité a conduit à repenser complètement l'ensemble du processus d'optimisation.

En effet, en radiothérapie classique, un processus d'optimisation basé sur une modélisation pertinente conduit généralement à la détermination d'un plan de traitement optimal, car la connaissance du domaine est intuitivement incluse dans la modélisation. Avec la modulation d'intensité, il semble que « tout devient réalisable ». Cependant, il s'avère rapidement que les solutions déterminées correspondent certes aux critères posés, mais que toute lacune ou imprécision dans la modélisation du problème à résoudre engendre la détermination d'une solution aberrante du point de vue de la radiothérapie.

La prise en compte des contraintes de réalisation technique des faisceaux est donc primordiale.

La possibilité théorique d'augmenter l'irradiation dans les zones à traiter tout en minimisant l'irradiation des organes à risque (OAR) rend le traitement beaucoup plus sensible à toute erreur dans l'évaluation de la dose effectivement appliquée, donc dans le modèle qui l'évalue comme dans le positionnement des organes.

C'est en partant de ces considérations que le travail de thèse de Sabine Elles a été conduit (Elles, 2003).

L'accent a été mis sur la robustesse des solutions obtenues et sur la possibilité de fournir aux radiothérapeutes non pas une solution supposée être optimale mais un ensemble de solutions répondant aux contraintes exprimées et minimisant les divers critères qu'ils proposent. Le problème a donc été posé comme un problème d'optimisation multicritères sous contraintes et non comme la recherche d'une optimisation globale d'un pseudo-critère.

Ceci a orienté les travaux vers l'utilisation d'algorithmes génétiques pour conduire l'optimisation. Ces méthodes sont en effet bien adaptées aux problèmes multi-objectifs puisqu'elles fournissent naturellement des familles de solutions qui sont bien adaptées aux problèmes à très grand nombre de variables et aux problèmes pour lesquels les calculs de gradients sont très lourds, voire impossibles. Enfin, pour assurer un « lissage naturel » et ne pas obtenir des solutions donnant des dosimétries à dérivées trop élevées (donc à la fois irréalistes et non robustes), il a été choisi d'optimiser directement une approximation polynomiale des fonctions de doses. L'effort a largement porté sur les problèmes liés à la modélisation de la distribution de dose sous forme d'un ensemble de contraintes et de critères.

Aujourd'hui, la problématique de l'optimisation en radiothérapie a évolué. Initialement elle était centrée sur des méthodes mathématiques d'optimisation, dorénavant elle se pose plus en terme de modélisation des objectifs à atteindre et de contraintes à respecter. Un équilibre doit être trouvé entre une approche basée sur des contraintes trop souples issues des connaissances de dosimétrie classique et des contraintes trop idéalistes.

3.1.2. En curiethérapie

L'imagerie 3D couplée à la technique d'irradiation à débit de dose pulsé (PDR) a offert la possibilité d'optimiser la distribution de dose de curiethérapie et d'évaluer cette distribution en relation avec l'anatomie du patient. L'optimisation assure alors une couverture complète et homogène du volume cible par la dose de traitement tout en préservant les tissus sains et les organes à risque adjacents.

Le travail de thèse de Faten Ahmad (Ahmad, 2005 ; Ahmad *et al.*, 2004) a consisté à mettre en place un système de dosimétrie fondé sur l'utilisation des images scanner en curiethérapie PDR. Des fantômes simulant des géométries d'implantation régulières et irrégulières et des cas cliniques gynécologiques et ORL ont été définis pour étudier les potentialités de ce système de dosimétrie.

Il a ainsi été montré que la règle du système de Paris concernant la géométrie d'implantation assure une couverture homogène du volume cible. Cependant, cette règle est parfois difficile à appliquer, ce qui nécessite une optimisation de la distribution de dose.

Les différentes méthodes d'optimisation et les paramètres spécifiques nécessaires pour l'application de chaque méthode ont été analysés, en particulier les capacités et les limites des méthodes fondées sur la géométrie d'implantation (optimisation directe). Une méthode d'optimisation basée sur l'anatomie est indispensable lorsqu'un système de dosimétrie 3D complet est choisi. La méthode de la planification inverse (IPSA) a été étudiée soigneusement et a abouti à la définition d'un système de dosimétrie 3D applicable dans tous les cas cliniques. Le système de dosimétrie a été complété par l'établissement d'une procédure d'évaluation de la distribution de dose prenant en compte les informations anatomiques et d'homogénéité de la distribution de dose.

Cette étude a montré la possibilité de déposer une distribution de dose conformée au volume cible tout en préservant les tissus sains et les organes à risque. Un système de dosimétrie s'appuyant sur des critères anatomiques est applicable dans tous les cas cliniques et adaptable à chaque anatomie du patient. Cependant, le succès de la dosimétrie nécessite une haute précision dans la définition du volume cible et des organes à risque, ce qui peut être réalisé grâce aux méthodes modernes d'imagerie.

3.2. La précision du traitement

3.2.1. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)

En 1999, la modulation d'intensité est une technique très innovante faisant appel à une technologie complexe. La chaîne de traitement est constituée d'un ensemble de modules adaptés à la modulation d'intensité :

- planification des traitements par méthode inverse ;
- calcul des faisceaux dynamiques ou segmentés à partir des fluences optimisées ;
- transfert des données vers la machine de traitement ;
- réalisation des faisceaux modulés ;
- vérification de la réalisation des faisceaux.

L'objectif des travaux de thèse effectués par Vincent Marchesi (2003) a été de permettre la mise en route des traitements par modulation d'intensité avec les garanties suffisantes de précision balistique, de contraintes dose-volume et de précision dosimétrique. Pour cela, un protocole de contrôle de qualité rigoureux a été élaboré. Les contrôles réalisés portent sur les différentes parties de la chaîne de traitement : collimateur multilame et méthodes d'irradiation, logiciel de segmentation des lames, logiciel de planification inverse, moyens et méthodes de mesure et, enfin, mise en traitement de patients et contrôles associés.

La réflexion de base a conduit à une analyse détaillée de deux méthodes d'irradiation possibles (dynamique et segmentée) avec collimateur multilame (Marchesi *et al.*, 2001). La comparaison de ces deux techniques a porté sur des faisceaux théoriques puis sur des cas cliniques. Afin de simuler plus précisément la séquence complète d'irradiation, des fantômes anatomiques (pelvis, tête et cou) ont été mis au point, permettant de réaliser des mesures avec différents détecteurs. À partir des résultats obtenus, le choix de la méthode dynamique a été justifié et des recommandations pour l'utilisation de cette méthode ont été édictées. Du fait de la complexité de mise en œuvre de la RCMI, une attention particulière a été portée à la vérification de la dose délivrée : mesure de la dose absolue réalisée dans des fantômes géométriques simples et mesure de la distribution de dose relative dans des fantômes anatomiques. Pour cette étude, deux fantômes ont été conçus. Le premier, « fantôme pelvis », est destiné à l'étude de la localisation pelvienne et le second, « fantôme tête et cou PIGG (Physics Imrt Gortec Group) », a été élaboré dans le cadre du groupe de travail GORTEC (Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou) IMRT Physique pour simuler les traitements de la région de la tête et du cou. Les mesures sur fantôme ont permis de contrôler la dose calculée avant traitement et de montrer que l'écart sur la dose absolue par faisceau est compris entre $-2,0\%$ et $+1,5\%$, sur la dose cumulée est inférieur à 1% et sur la distribution de dose relative étudiée par le gamma index est inférieur à 4% ou 4 mm .

Par ailleurs, une analyse critique des moyens de détection existants ainsi que l'élaboration de méthodes originales pour le contrôle de qualité en modulation d'intensité a été menée. Cette étude a montré la nécessité de disposer de nouveaux outils de mesure, plus performants et plus rapides d'utilisation que le film radiographique en particulier, pour permettre un développement de cette technique. C'est pourquoi une partie de ce travail s'est porté sur le développement de la mesure de dose *in vivo* des faisceaux modulés à l'aide d'un système d'imagerie portale. Une étude approfondie de ce nouveau système de détection ainsi que l'élaboration d'un nouvel algorithme de prédiction de la dose mesurée ont été réalisées.

Grâce à ces travaux, le centre Alexis Vautrin a été l'un des premiers centres français à traiter des patients avec des faisceaux modulés en intensité. De juillet

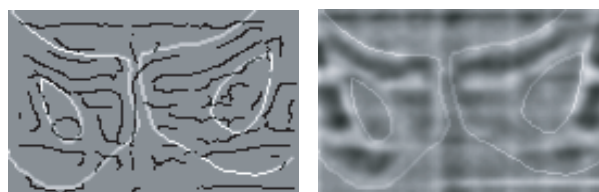


Figure 2 – Image portale de pelvis segmentée. À gauche l'image des contours, à droite la superposition des contours sur l'image portale.

Segmentation of pelvic-organ portal image. Left: image of edges. Right: superposition of edges on portal image.

2000 à juillet 2003, 35 patients ont pu bénéficier de cette technique pour, majoritairement, des localisations prostate, tête et cou (Zefkili, 2004). Un protocole de contrôle systématique (Zefkili *et al.*, 2004) de l'irradiation par faisceaux modulés a permis de déterminer la bonne capacité du matériel à réaliser de tels faisceaux.

3.2.2. Vérification du positionnement du pelvis sous la machine de traitement

Cette étude réalisée dans le cadre des doctorats de Jean-Claude Pennequin (1995) et de Gisèle Hilt (Hilt, 2000 ; Hilt *et al.*, 1999) a porté sur la vérification automatique de la position de la région pelvienne au début des séances d'irradiation.

Les images de traitement, ou images portales, obtenues pendant le traitement sont comparées à une image de référence pouvant être une radiographie ou une DRR (radiographie numérique reconstruite à partir des coupes scanner). La position du pelvis est vérifiée en 3D par la mesure du décalage entre les structures anatomiques dans les images de traitement et de référence.

L'obstacle majeur à l'automatisation de cette tâche a été la très mauvaise qualité des images portales : faible contraste et bruit important (aujourd'hui cette qualité tend à s'améliorer). Le premier objectif fut donc l'amélioration de la qualité des images portales par filtrage et restauration. Un modèle générique des formes pouvant être visibles à la fois dans les images de traitement et de référence a été introduit comme connaissance *a priori* pour la segmentation des images de simulation, puis un algorithme de reconnaissance de forme fondé sur une approche par recalage déformable d'un modèle a été construit. Les formes (contours) ainsi obtenues constituent la connaissance *a priori* introduite pour la segmentation (détermination des structures osseuses) des images portales. Sachant que la position du patient est proche de la référence, la superposition des structures de référence sur l'image portale permet, à l'aide d'un intervalle simulant les décalages

possibles, l'élimination des segments n'appartenant pas aux formes recherchées dans l'image portale.

La position du patient est déterminée par un recalage rigide des images segmentées de traitement et de référence. Les résultats ont montré qu'il était possible d'atteindre une précision de recalage inférieure au pixel en translation et à 1° en rotation.

3.2.3. Positionnement de la tête sous la machine de traitement sans cadre stéréotaxique

Une méthode de positionnement de la tête a été conçue pour le traitement de lésions intracrâniennes. La méthode développée dans la thèse de Ruben Posada (Posada, 2004 ; Posada *et al.*, 2004) se fonde sur un positionnement non-invasif, donc sans cadre stéréotaxique. Des données liées à la tête du patient (nuage de points situés sur la surface cutanée de la tête) et à la lésion (position et forme 3D) sont obtenues de façon standard *via* une scanographie X.

Un capteur surfacique fixé dans la salle de traitement délivre des points situés à la surface du visage du patient, ce dernier remplaçant le cadre. La lésion peut être ramenée précisément sur l'isocentre de la machine de traitement grâce à la détermination de deux transformations géométriques. La première, obtenue par une étape d'étalonnage, donne la position du capteur 3D dans le système de coordonnées de la machine de traitement. La seconde transformation (lien géométrique entre le repère de scanographie X et celui du capteur 3D) est obtenue par un recalage de données 3D des deux modalités (tomographie X et lumière visible). La mesure de similitude entre les nuages de points utilise la minimisation de la distance directe de Hausdorff à l'aide d'un algorithme d'optimisation utilisant successivement le gradient descendant et le simplex.

La transformation globale ainsi calculée permet d'estimer la position de la lésion dans la salle de traitement en appliquant les deux transformations à la position de la tumeur exprimée dans le repère scanographique. Grâce aux mouvements de la table de traitement, le patient peut ensuite être déplacé pour amener la lésion à l'isocentre. Un fantôme simulant des lésions intra-craniennes a montré que les tumeurs peuvent être positionnées avec une erreur moyenne de 0,3 mm. Cette précision est supérieure à celle de la meilleure méthode invasive connue.

3.2.4. Évaluation des mouvements et des interactions des organes de la région pelvienne

L'adénocarcinome prostatique est un cancer très fréquent pour lequel on a souvent recours à la radiothérapie. Compte tenu de la taille et de la position de la prostate,

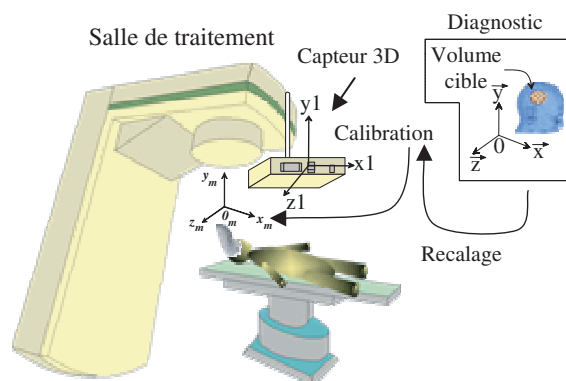


Figure 3 – Grâce à un processus de calibration, le référentiel du capteur 3D $(0_1, x_1, y_1, z_1)$ est connu dans le référentiel de la machine de traitement $(0_m, x_m, y_m, z_m)$. La surface de la tête du patient dans la salle de traitement est donc connue dans le référentiel de la machine de traitement (via le capteur 3D). Un algorithme de recalage entre la surface de la tête du patient saisie dans la salle de traitement à l'aide du capteur 3D avec la même surface relevée en scannographie X permet de positionner la région à irradier à l'isocentre de la machine de traitement (la région à irradier est définie sur les images scanner).

With the calibration process, the 3D referential sensor is known in the referential of the machine's treatment. The 3D sensor gives the coordinates of the face of the patient in the 3D-referential machine. A registration algorithm between the face of the patient in two modalities (3D sensor and CT) places the head at the isocenter of the treatment machine.

l'appréhension et la compréhension de l'influence des mouvements des organes adjacents sur les mouvements de la prostate et donc sur la distribution de dose sont essentiels pour le succès du traitement. Cette problématique a constitué le travail de thèse de Laurent Keros (2005).

Pour évaluer les facteurs influençant le mouvement de la prostate, ainsi que l'impact de ces facteurs sur la distribution de dose, des expérimentations sur une personne défunte ont été menées pour différents plans d'irradiation. Ces expérimentations ont été réalisées selon un protocole médical très précis permettant l'extrapolation des résultats aux patients. Deux classes de solutions ont été apportées pour prendre en compte les mouvements. La première vise à recalibrer la tumeur à chaque séance de traitement à l'aide de grains d'or intra-prostatiques, la seconde utilise une modélisation prédictive de la mécanique des interactions des organes pelviens.

Il a été montré que l'amplitude des mouvements de la prostate (13 mm au maximum) varie avec la direction et l'amplitude des forces de pression associées aux variations de volume de la vessie, du rectum et du poumon. La distribution de

la dose à la tumeur et aux organes adjacents peut être directement corrélée aux mouvements des organes pelviens. La technique des grains d'or intra-prostatiques, substitués pour suivre les mouvements de la prostate, doit permettre de réduire les incertitudes sur la position de la prostate (4 mm au maximum). La modélisation prédictive de la mécanique d'interaction est envisageable, à condition de préciser les conditions aux limites ainsi que les propriétés visco-élastiques des organes pelviens.

La mécanique des interactions des organes de la région pelvienne ainsi que les facteurs influençant le mouvement de la prostate sont compris. Une étude statistique du mouvement de la prostate à l'aide de grains d'or intra-prostatiques doit permettre de connaître le gain thérapeutique apporté par une telle technique.

4. Conclusion

Les techniques d'imagerie associées à la radiothérapie par modulation d'intensité et au calcul numérique moderne ont permis une rationalisation et un contrôle de qualité de haut niveau dans les traitements. Cette dynamique devrait se poursuivre et de nombreux sujets de recherche vont déboucher sur des innovations cliniques marquantes dans les années à venir. L'imagerie TEP et la radio-chirurgie montrent combien les gains attendus sont importants. Cette nouvelle ère de la radiothérapie va être passionnante ! Espérons que la France saura être actrice de ces progrès, elle en a les moyens scientifiques et techniques.

Remerciements. Les auteurs remercient la Ligue contre le cancer d'avoir financé en partie ces travaux.

RÉFÉRENCES

- Ahmad F. (2005) Définition d'un système de dosimétrie tridimensionnel en curiethérapie à débit de dose pulsé, Thèse de doctorat de l'INPL, 1-190.
- Ahmad F., Aletti P., Charra-Brunaud C., Van der Laarse R., Lapeyre M., Hoffstetter S., Peiffert D., Noël N. (2004) Influence of dose point and inverse optimization on interstitial cervical and oropharyngeal carcinoma brachytherapy, *Radiotherapy and Oncology* **73**, 331-337.
- Daul Ch., Graebing P., Tiedeu A., Wolf D. (2005) 3D-reconstruction of microcalcification clusters using stereo-imaging: algorithm and mammographic unit calibration, *IEEE Trans. Biomed. Engineer.* **52-12**, 2058-2073.
- Elles S. (2003) Dosimétrie inverse en radiothérapie : détermination des profils d'intensité des faisceaux par méthodes d'optimisation mathématique, Thèse de doctorat de l'INPL, 1-189.
- Gresson R. (1998) Segmentation et reconstruction tridimensionnelle du foyer de microcalcifications mammaires, Thèse de doctorat de l'INPL, 1-231.
- Gresson R., Wolf D., Stinès J. (1998) 3-D reconstruction of clusters of mammary microcalcifications, in *Digital Mammography, Proc. 4th. Int. workshop Digital Mammography* (N. Karssemeijer, M. Thissen, J. Hendriks, L. van Erning, Eds), vol. 13, pp. 497-498, Nijmegen, Netherlands.

DE NOUVELLES MODALITÉS DE TRAITEMENT

- Hilt G. (2000) Vérification automatique de la position d'un patient pendant les traitements en radiothérapie externe par recalage d'images, Thèse de doctorat de l'INPL, 1-244.
- Hilt G., Wolf D., Aletti P. (1999) Preprocessing of Control Portal Images for Patient Setup Verification During the Treatment in External Radiotherapy, *Med. Phys.* **26-12**, 2539-2549.
- Keros L. (2005) Évaluation du mouvement et des interactions des organes de la région pelvienne, conséquences dosimétriques en radiothérapie externe et modélisation, Thèse de doctorat de l'université Paul Sabatier, 1-195.
- Lanyi M. (1986) *Diagnosis and differential diagnosis of breast calcifications*. Springer Verlag, Berlin, Germany.
- Maidment A., Albert M., Conant E., Feig S. (1996) Three-dimensional mammary calcification reconstruction from a limited number of views, *Proc. SPIE medical imaging: physics of medical imaging* **2708**, 378-389.
- Marchesi V. (2003) La problématique et l'évolution du contrôle de qualité pour la mise en œuvre de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, Thèse de doctorat de l'INPL, 1-189.
- Marchesi V., Aletti P., Madelis G., Marchal C., Bey P., Wolf D. (2001) Dosimetry study of two methods of intensity modulation performed on the same accelerator, *Cancer/Radiothérapie* **4**, 443-454.
- Pennequin J.C. (1995) Reconnaissance automatique de formes dans des images de simulation et de traitement en radiothérapie, Thèse de doctorat INPL, 1-193.
- Posada Gomez R. (2004) Recalage d'images 3D. Application au positionnement non-invasif pour la radiothérapie intracrâniale, Thèse de doctorat de l'INPL, 1-195.
- Posada R., Daul Ch., Wolf D., Aletti P., Miranda R. (2004) Towards A Fractionated Treatment In Conformal Radiotherapy Using 3D-Multimodal Data Registration, *IEEE International Conference on Image Processing*, Singapore.
- Tiedeu A., Daul Ch., Graebing P., Wolf D. (2005) Correspondences between Microcalcifications projections on two mammographic views acquired with digital systems, *Computerized Medical Imaging and Graphics* **29-7**, 543-553.
- Yam M., Brady M., Highnam R., Behrenbuch C., English R., Kita Y. (2001) Three-dimensional reconstruction of microcalcification clusters from two mammographic views, *IEEE Trans. Med. Imag.* **20-6**, 479-489.
- Zefkili S., Tomsej M., Aletti P., Bidault F., Bridier A., Marchesi V., Marcié S. (2004) Recommandations pour un protocole d'assurance de qualité de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers de la tête et du cou, *Cancer/Radiothérapie* **8**, 364-379.