

1

Contexte médical

Sommaire

1.1	Introduction	4
1.2	Radiothérapie guidée par l'image	4
1.3	Plan de traitement	7
1.4	Problématique du mouvement des organes en radiothérapie	9
1.4.1	Le poumon - physiologie	9
1.4.2	Prise en compte du mouvement	9
1.4.3	Ajout de marges de sécurité et dosimétrie adaptée	10
1.4.4	Blocage respiratoire, reproductibilité, appareil ABC	11
1.4.5	Synchronisation respiration libre	12
1.5	Données utilisées dans cette thèse	13
1.5.1	Protocole "Respi2000"	13
1.5.2	Protocole "Optim"	16
1.5.3	Protocole TDM 4D Boston	19
1.6	Conclusion	22

1.1 Introduction

L'article *Eine Neue Art von Strahlen*¹ publié par Wilhelm Conrad Röntgen² en décembre 1895, allait faire le tour de l'Europe très rapidement (compte tenu de l'importance de la découverte) après son apparition, même si d'habitude les rapports de la société physico médicale de Würzburg avaient toujours un caractère très confidentiel. Il s'agissait d'un nouveau type de rayonnement - baptisé "rayons X", X comme une inconnue en mathématique. A partir de ce moment, les rayons X entreront dans l'histoire de la médecine du nouveau siècle comme partie indispensable dans le monde entier pour le diagnostic et ensuite pour leur effet thérapeutique utilisé notamment pour le traitement de cancer.

Actuellement, la radiothérapie est l'une des trois principales modalités de traitement du cancer avec la chirurgie et la chimiothérapie, avec lesquelles elle est souvent associée. Le rapport paru en janvier 2003 de la *commission d'orientation sur le cancer* [1] remis aux ministres de la santé et de la recherche, montre l'importance de la radiothérapie dans le traitement du cancer. Environ deux tiers des malades cancéreux bénéficient d'une radiothérapie (sur 278.000 nouveaux cancers contre 160 000 en 1980) ; sur 100 malades guéris, 30 à 40 le sont grâce à la radiothérapie [39]. Au niveau régional, il existe 32 accélérateurs linéaires (Linacs) en Rhône-Alpes, utilisés pour traiter plus de 15.000 malades par an [39]. Dix centres possèdent des chambres curiethérapie (10 chambres au CLB). La radiothérapie joue également un rôle important dans le traitement de la douleur. Elle ne représente qu'environ 450 millions euros sur 7.6 milliards euros dépensés pour les cancers par l'assurance maladie (chiffre 2001). Le taux d'évolution du nombre de séances de radiothérapie sur les quatre dernières années est de +28% (1.295.904 séances en établissements sous dotation globale et 1.320.018 en établissements et centres privés).

1.2 Radiothérapie guidée par l'image

La radiothérapie est une technique thérapeutique consistant à exposer une tumeur (volume cible) à des radiations ionisantes (par exemple rayons X ou rayons gamma). L'objectif est de délivrer la dose³ prescrite par le médecin au bon endroit (volume cible). Technique complexe de traitement, la radiothérapie est en évolution et amélioration continues grâce aux apports technologiques dans les domaines de l'imagerie médicale, de la dosimétrie tridimensionnelle et du matériel et outils informatiques.

La radiothérapie classique a évolué vers une radiothérapie conformationnelle (RTC), méthode de traitement de haute précision balistique qui s'adapte à la forme du volume cible. La RTC est une technique de traitement du cancer qui consiste à envelopper la tumeur avec la dose prescrite en épargnant au maximum les tissus sains environnants. Par rapport à la radiothérapie conventionnelle, cette technique passe par l'utilisation d'accélérateurs linéaires munis de collimateur multi-lames (permettant de collimater le faisceau d'irradiation au contour projectif de la tumeur, voir figure 1.1) et l'utilisation d'un système de planimétrie simulant en 3D l'irradiation. Le collimateur est asservi à la console de dosimétrie et permet, en variant la disposition des lames, l'adaptation optimale du champ d'irradiation à la forme de la tumeur, telle qu'elle est vue sous les différents angles de tir décidés lors du plan de traitement. Ce système permet de définir précisément le nombre, la position, l'énergie et la pondération des différents faisceaux nécessaires.

Imager le patient avec différentes modalités d'acquisition d'image est à la base d'un trai-

¹"Un nouveau genre de rayons"

²Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) - Prix Nobel pour la Physique en 1901

³Quantité d'énergie de rayonnement délivrée par unité de masse de tissus. L'unité de mesure est le Gray (1 Gy = 1 joule par kg de matière irradiée).

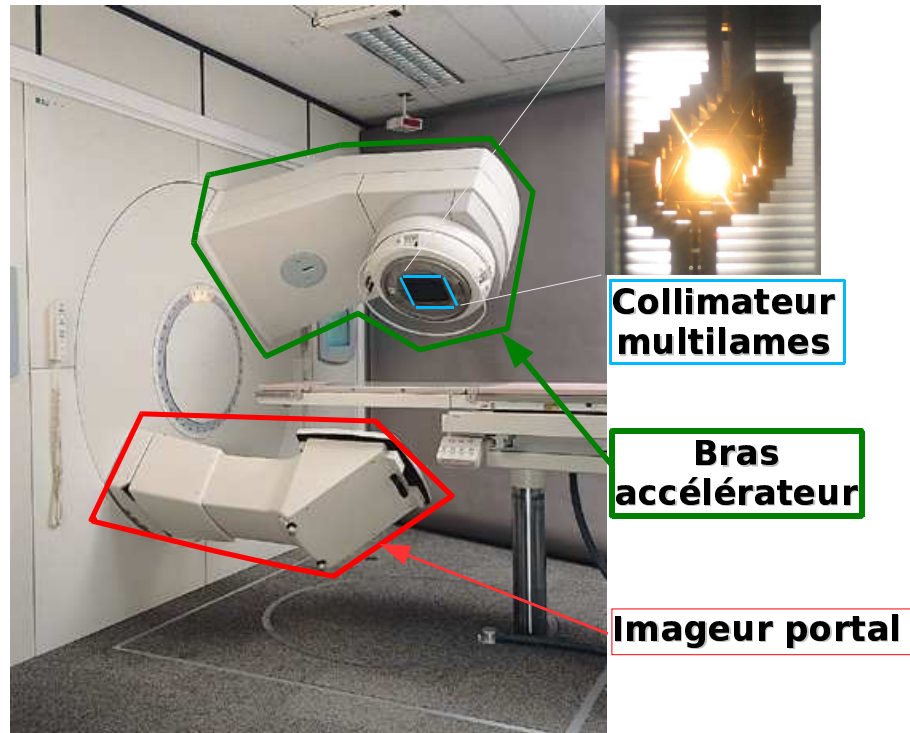


FIG. 1.1 – Accélérateur linéaire avec collimateur multi-lames.

tement efficace en radiothérapie, permettant une meilleure localisation de la tumeur et plus de précision dans la dose délivrée. Pendant la durée du traitement, la position et la forme de la tumeur peuvent varier à cause des facteurs physiologiques (respiration, contraction musculaires, péristaltisme digestif), du positionnement du patient sur la table de traitement, du changement de l'anatomie du patient (souvent perte de poids), d'où l'intérêt d'une radiothérapie guidée par l'image (IGRT⁴) avant et pendant les séances de traitement. Des images issues de multiple modalités d'acquisitions sont utilisées pour apporter des informations complémentaires du patient. Les radiographies 2D, les images portales acquises lors des séances de traitement pour contrôler le positionnement du patient, les acquisitions tomodensitométriques 3D (TDM 3D) et tout récemment (voire section 1.4.5) les acquisitions TDM 4D (3D+temps) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fournissent des informations anatomiques du patient. Les tomographies par émission de positons (TEP), apportent des informations fonctionnelles. La figure illustre 1.2 une radiographie frontale 2D (a), une image portale frontale obtenu par double exposition (première exposition avec les lames ouvertes et la deuxième exposition avec les lames en position de traitement) afin de vérifier d'un part la position du patient sur la table de traitement et d'autre part la position du faisceau incident par rapport aux structures anatomiques du patient (b), une radiographie reconstruite numériquement à partir du volume TDM (DRR⁵) (c), une vue axiale d'une acquisition TDM 3D (d), d'une acquisition TEP (e) et d'une acquisition IRM 3D (f) du thorax. Les DRR sont générées par un algorithme spécifique de rendu volumique appliqué sur une image TDM 3D[42, 103, 58, 7]. Ces images miment la physique des rayons X de façon à reproduire virtuellement à partir de n'importe quel angle de visée, une radiographie. Les DRR sont des images de références auxquelles on compare les images portales prises avant les séances de traitement pour vérifier le positionnement du patient sur la table de traitement.

⁴Terme anglais : Image Guided Radiotherapy

⁵Terme anglais : Digitally Reconstructed Radiographs

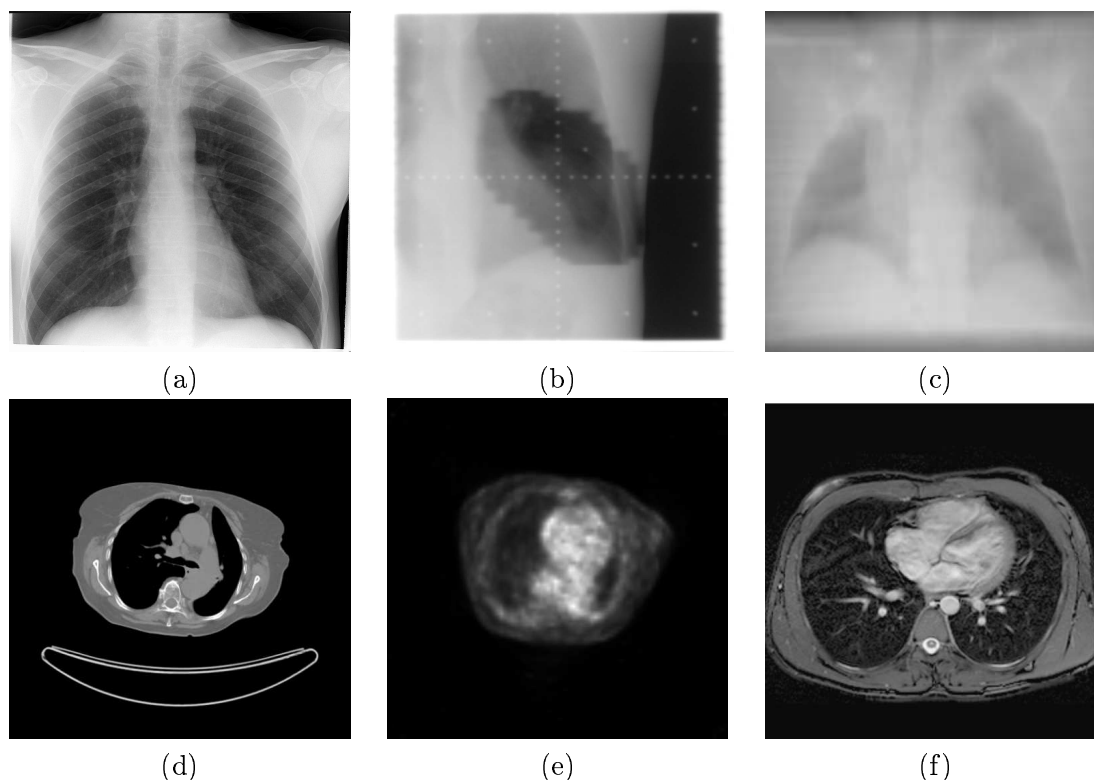


FIG. 1.2 – Images issues de différentes modalités d’acquisitions utilisées en radiothérapie : (a) Radiographie classique des poumons, (b) Image portale frontale, (c) DRR, (d) Coupe axiale d’une acquisition TDM, (e) coupe axiale d’une image TEP, (f) coupe axiale d’une image IRM.

En outre, grâce aux développements récents de la radiobiologie, l’irradiation est aussi optimisée sur des bases physiques et biologiques.

Dans la radiothérapie conventionnelle (sans imagerie 3D) on se trouve dans l’impossibilité d’avoir une anatomie exacte de la tumeur vu que l’évaluation se fait suivant un plan simple (transversal et central), d’où la nécessité d’approximer la zone cancéreuse par un volume englobant pour la dosimétrie. Par contre, cela empêche l’administration d’une dose élevée au volume cible, en raison de la tolérance des tissus sains du poumon qui interviennent dans le champ de l’irradiation.

La toxicité pulmonaire radique représente la toxicité limitante et potentiellement létale de l’irradiation thoracique. L’expérimentation animale et les études cliniques chez l’homme ont clairement montré que l’expression clinique, radiologique et fonctionnelle du poumon radique était grossièrement proportionnelle aux doses, mais aussi à la taille des champs d’irradiation. Dans le cas particulier du cancer bronchique, l’utilisation de l’IGRT laisse espérer une diminution de la toxicité des poumons sains : la pneumopathie et la fibrose radique.

La radiothérapie évolue et de nouvelles technologies apparaissent pour des traitements plus efficaces. Parmi les évolutions actuelles, en cours de développement, on peut citer : la *radiothérapie adaptative* (consistant à adapter le traitement à la suite de chaque séance, suivant les modifications observées), la *radiothérapie avec modulation d’intensité* (IMRT⁶) et l’*hadronthérapie*. En hadronthérapie l’irradiation se fait avec des ions carbone ou avec des protons. Grâce à l’IMRT, l’intensité des faisceaux peut être modulée suivant la zone de

⁶Terme anglais : Intensity-Modulated Radiation Therapy

traitement. Cela permet de créer des iso-doses se conformant précisément à la tumeur (en particulier il est actuellement impossible sans IMRT de générer des iso-doses “concaves”). Cette technique très prometteuse requiert cependant une précision et un contrôle accru quant au positionnement et au suivi de la dose effectivement recue par le patient.

1.3 Plan de traitement

Pour chaque patient, après une étape de détection de la maladie consistant en un diagnostic basé sur un examen biologique (prise de sang, biopsie), clinique (histoire de la maladie, antécédents du patient, poids, taille, examen physique), un bilan d’imagerie (acquisition images de différentes modalités) une décision thérapeutique est prise. Le traitement le plus adéquat entre la chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie ou une combinaison des deux (par exemple une chimiothérapie couplé à une radiothérapie), voire des trois, est choisi pour chaque patient atteint d’un cancer de poumon.

Lors d’un traitement par radiothérapie, la prescription du traitement est faite par un médecin radiothérapeute en fonction de volumes tumoraux à traiter. Les rapports ICRU⁷ 50 et 62 [50, 51] précisent les différents marges de sécurité qui doivent être définies autour de la tumeur lors d’un traitement par radiothérapie.

Le **volume tumoral macroscopique (GTV⁸)** est contouré par le médecin après des examens cliniques et visualisation des images de diagnostic de différentes modalités (essentiellement TDM et TEP).

Le **volume cible anatomoclinique (CTV⁹)** est obtenu après avoir ajouter des marges au GTV afin de prendre en compte les éventuelles proliférations tumorales microscopiques, invisibles sur les images. La marge autour de GTV est fixe ou variable (par exemple $CTV = GTV + 1cm$), parfois même le CTV est composé de plusieurs volumes non continus ou, aussi bien, le CTV peut-être identique au GTV (par exemple dans le cas où il y a eu une chirurgie).

Afin de prendre en compte les mouvements, les déformations de la tumeur pendant l’irradiation le **volume cible interne (ITV¹⁰)** est défini en ajoutant des marges au CTV, tel qu’il est précisé dans ICRU 62 [51] (par exemple $ITV = CTV + 1cm$).

Le volume final auquel on applique le plan de traitement approprié est le **volume cible prévisionnel (PTV¹¹)**. On souhaite délivrer 95% de la dose prescrite. Il est obtenu en ajoutant des marges à l’ITV (par exemple $PTV = ITV + 1cm$) afin de prendre en compte les éventuelles erreurs de positionnement du patient sur la table de traitement, les erreurs mécaniques liées à l’accélérateur et les erreurs dosimétriques.

Il faut prendre en compte aussi les organes très sensibles à l’irradiation pour lesquels la dose délivrée pendant les séances ne doit pas dépasser leur tolérance. On les appelle organes à risque (**OAR**). L’irradiation est délicate quand un organe à risque se trouve au voisinage proche de la tumeur. Dans le cas du cancer du poumon, la moelle épinière et le poumon sain sont des organes à risque.

En fonction des volumes cibles, on crée la balistique d’irradiation : nombre, position, direction de faisceaux d’irradiation. A partir des volumes définis, l’image TDM, grâce à la simulation virtuelle on peut définir les faisceaux d’irradiation et ensuite calculer la distribution de la dose 3D. La simulation virtuelle est possible grâce à un module spécial

⁷International Commission on Radiation Units - <http://www.icru.org>.

⁸Terme anglais : **Gros Target Volume**

⁹Terme anglais : **Clinical Target Volume**

¹⁰Terme anglais : **Internal Target Volume**

¹¹Terme anglais : **Planning Target Volume**

disponible dans les logiciels de planification de traitement. Le médecin radiothérapeute valide le plan de traitement sur les coupes axiales, sagittales et coronales ou apparaissent les courbes d'isodoses reliant les points qui reçoivent la même dose. Grâce à la simulation virtuelle on peut ajuster les paramètres de faisceaux d'irradiation.

Dans l'image 1.3 en haut à gauche on peut voir sur une coupe scanner axiale les contours des volumes GTV (en rouge), CTV (en vert), PTV (en orange). Dans l'image en haut à droite sont présents les contours et les faisceaux d'irradiation. Grâce aux lames du colimateur multi-lames on peut changer la largeur de chaque faisceau. Sur l'image les lames apparaissent grisées. Dans l'image en bas à gauche, on voit les contours et les courbes d'isodoses calculées par simulation virtuelle. L'image en bas à droite regroupe toutes ces informations sur la même coupe axiale. La coupe axiale avec ces informations a été extraite d'une image TDM 3D utilisée pour l'établissement du plan de traitement d'un patient atteint de cancer de poumon.

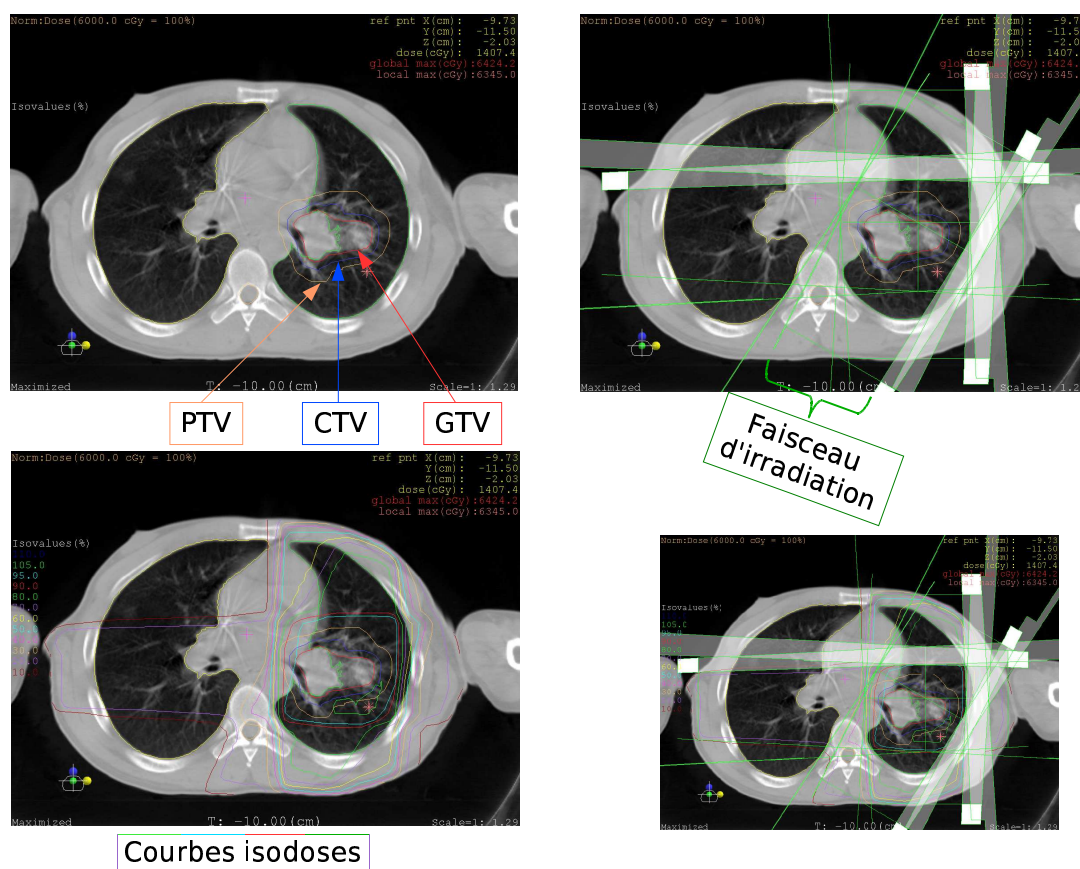


FIG. 1.3 – Une même coupe axiale extraite d'une image TDM avec les informations suivantes : contours volumes GTV, CTV, PTV, faisceaux d'irradiations, courbes d'isodoses.

La durée totale du traitement, l'étalement, est définie en fonction de la dose prescrite. Il a été démontré que les tissus sains ont un pouvoir de régénération supérieur aux cellules tumorales, d'où la notion d'effet différentiel entre tissus sain et tissu tumoral sur lequel se base l'efficacité de la radiothérapie. Il a été démontré aussi que la survie cellulaire est inférieure lorsqu'on délivre une dose en une seule séance d'irradiation que lorsqu'on délivre la même dose en plusieurs séances d'irradiations. Donc, afin de préserver les tissus sains la dose est administrée en plusieurs séances (fractions). Un exemple de prescription de traitement pour un cancer de poumon est le suivant : Dose prescrite = 70Gy, fractionnement=35 séances, étalement=7 semaines, avec 5séances/semaine et dose/fraction=2Gy).

1.4 Problématique du mouvement des organes en radiothérapie

1.4.1 Le poumon - physiologie

Processus d'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone entre l'organisme et le milieu extérieur, la respiration est un mécanisme complexe. Les poumons sont les organes principaux de la respiration. La ventilation pulmonaire est composée de cycles respiratoires d'inspiration et d'expiration qui permettent, grâce aux muscles respiratoires, le mouvement de l'air de l'extérieur vers l'intérieur des poumons et inversement. Les poumons sont couverts par une membrane, appelée la plèvre. La plèvre est composée de deux feuilles fines : pariétale (couvre les parois internes du thorax) et viscérale (couvre les poumons). Entre ces deux feuilles se trouve la cavité pleurale rempli de liquide pleurale. Ainsi, les poumons sont attachés en permanence à la cage thoracique. Lors d'une inspiration normale, la cage thoracique augmente de volume ce qui crée une dépression dans la cavité intrapleurale. Cela induit une expansion pulmonaire due à une diminution de la force exercée sur la surfaces des poumons, La rapport entre le changement de volume et le changement de pression est la compliance pulmonaire C_P : $C_P = \frac{\Delta V}{\Delta P}$

Les poumons possèdent quatre volumes principaux dont la somme est le volume total que peut atteindre une expansion pulmonaire (voir figure 1.4). Le volume courant (**VT**) est le volume d'air inspiré et expiré pendant la respiration normale. Le volume de réserve inspiratoire (**VRI**) est le volume d'air qui peut-être inspiré au-dessus du volume courant. Le volume de réserve expiratoire (**VRE**) est la quantité d'air qui peut-être expiré lors d'une expiration forcée, après l'expiration du volume courant. Le volume résiduel (**VR**) est la quantité d'air qui reste dans les poumons même après une expiration forcée. Ces volumes pulmonaires sont mesurés lors d'une exploration fonctionnelle respiratoire. Les capacités pulmonaires (CRF, CV) sont la somme de deux ou plusieurs volumes pulmonaires.

Pour plus de détails sur la physiologie pulmonaire on peut consulter [73].

1.4.2 Prise en compte du mouvement

En radiothérapie, le mouvement des organes dû à la respiration est une source d'incertitude dans le traitement des cancers du poumons [41]. D'une séance à l'autre ou pendant une même séance de traitement, la position et l'anatomie du patient peuvent varier par rapport à la position de référence sur laquelle le plan de traitement a été établi. Les mouvements inter-fractions (entre deux séances de traitement) sont dus aux évolutions anatomiques et/ou modifications physiologiques (par exemple rétrécissement de la tumeur suite à l'irradiation, perte de poids du patient, remplissement des intestines, de la vessie), aux modifications du positionnement sur la table de traitement. Les mouvements intra-fraction (pendant une même séance de traitement) sont dus principalement à la respiration qui induit des mouvements et déformations des organes internes, aux battements du coeur, à des contractions ou relâchements musculaires.

Prendre en compte les mouvements et les déformations des organes en radiothérapie pour le traitement de cancer de poumons est un défi. Cela permet de potentiellement augmenter la dose délivrée à la tumeur tout en épargnant mieux les tissus sains environnants. Le mouvement 3D des tumeurs de poumons a fait l'objet de plusieurs études [108, 107, 105, 81, 99, 33, 112, 40, 106] qui ont mis en évidence la complexité du problème. Le défi majeur en radiothérapie de cancer du poumon non à petites cellules (CPNAPC) est d'épargner au maximum les tissus sains tout en délivrant la dose prescrite à la tumeur.

Actuellement, les stratégies de prise en compte de ces mouvements dans le traitement

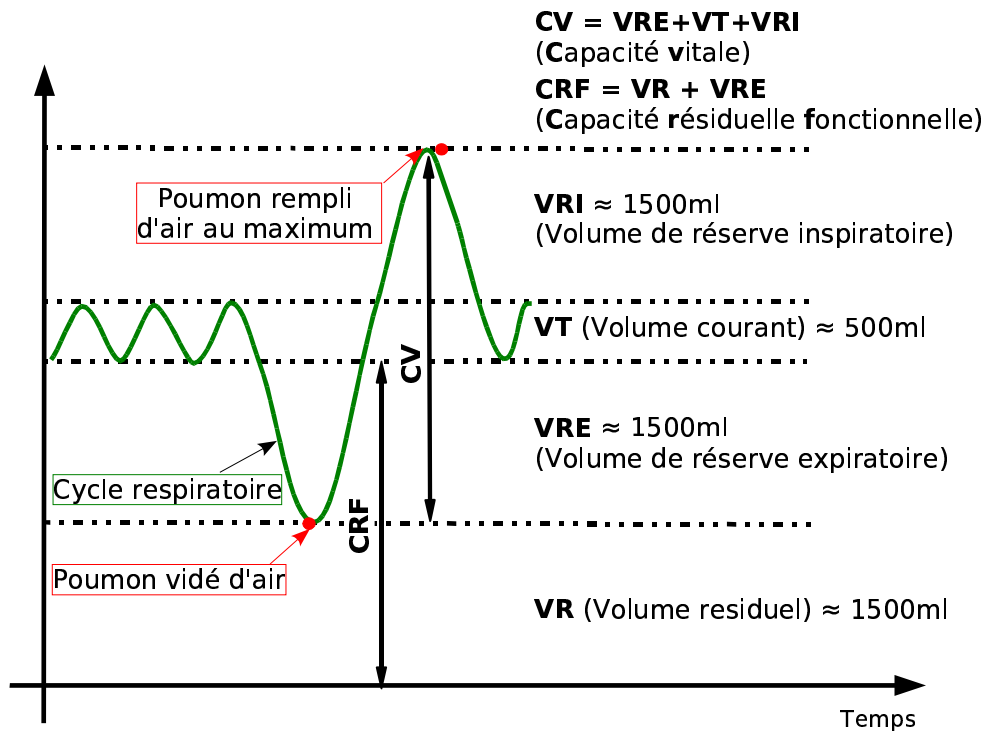


FIG. 1.4 – Volumes pulmonaires et capacités pulmonaires mesurés lors d’une exploration fonctionnelle respiratoire.

peuvent être regroupées en cinq classes :

- Ajout de marges de sécurité (pas forcément satisfaisant sur le plan de la conformité au volume cible mais simple à mettre en place)
- Dosimétrie adaptée en fonction d’une probabilité de présence de tumeur (calcul du dépôt de dose pondéré par la probabilité de présence; repose sur un modèle de mouvements périodiques)
- Blocage respiratoire (relativement simple à mettre en oeuvre, mode actif ou passif, limite les mouvements, pose des problèmes de reproductibilité et de tolérance)
- Synchronisation (asservissement de l’irradiation aux mouvements respiratoires - le terme anglo-saxon dans la littérature est “gating”)
- Suivi en temps-réel (le terme anglo-saxon employé dans la littérature est “tracking”) : technique la plus ambitieuses, demande d’importants développements technologiques.

1.4.3 Ajout de marges de sécurité et dosimétrie adaptée

Actuellement, un plan de traitement s’appuie sur une acquisition TDM 3D faite avant de démarrer les séances d’irradiation. Une acquisition prise à un instant t n’est pas le reflet de ce qui se passe durant le traitement en terme de déplacement et déformations d’organes. Ces mouvements sont donc sources d’incertitudes dans la distribution de dose durant le traitement. Idéalement il faudrait produire autant de dosimétries que des cas possibles de déplacement et adapter le traitement en fonction de la déformation. Cela n’est pas encore réalisable mais reste tout à fait possible dans un futur proche grâce aux avancés technologiques. Afin de palier ce problème, l’ICRU 50 [50] mise à jour par la suite par l’ICRU 62 [51] préconise la définition de marges de sécurité autour du volume tumoral à irradier. Au final on obtient un volume cible prévisionnel (voir la section 1.3 page 7) à partir duquel le plan de traitement est établi.

1.4.4 Blocage respiratoire, reproductibilité, appareil ABC

Limiter le mouvement des organes peut-être accompli par un blocage respiratoire passif (blocage volontaire de la part du patient) ou actif (à l'aide d'un appareil).

DIBH

Dans le cas d'un blocage volontaire, le patient passe en apnée respiratoire à un certain moment de la respiration. Le plus souvent, l'instant choisi est à la fin d'une inspiration profonde (DIBH¹²) puisque à cet instant l'augmentation du volume pulmonaire induit une diminution de densité des tissus pulmonaire et donc une diminution du pourcentage de tissus sains irradiés. Des repères externes peuvent être utilisés pour améliorer la reproductibilité du blocage volontaire. Par exemple, un spiromètre (mesure en temps réel la quantité d'air inspirée et expirée) permet au patient de suivre son cycle respiratoire et de bloquer sa respiration de manière plus précise.

ABC

Une autre technique d'asservissement respiratoire fait appel à un système externe permettant de bloquer la respiration du patient à des instants précis du cycle respiratoire, que ce soit en inspiration ou en expiration. Au Centre Léon Bérard nous disposons de l'appareil ABC (**A**ctive **B**reathing **C**oordinatorTM) fabriqué par la société Elekta (<http://www.elekta.com>). Le système ABC a été développé par John Wong [125] à l'hôpital William Beaumont, Michigan, USA. C'est un appareil dérivé d'un servo-ventilateur Siemens. La figure 1.5 présente un patient traité à l'aide de l'ABC. Le patient respire dans l'embout buccal relié au spiromètre. Un pince nez permet d'éviter au patient de respirer par le nez. Les mesures des flux sont détectées par le spiromètre et sont ensuite envoyées au système de gestion de l'appareil : le servo-ventilateur. Celui-ci effectue des corrections du signal et affiche la courbe de la respiration sur un écran afin qu'elle puisse être visualisée par le patient. Pour être le plus précis possible, le système a besoin de cycles réguliers avant chaque blocage. La vitesse de montée en inspiration (ou de descente s'il s'agit d'un blocage effectué en expiration) doit également être constante et peu élevée. A l'aide du miroir placé au dessus de la tête, le patient est capable de suivre la courbe de son cycle respiratoire affiché sur un écran. Une fois que la respiration est régulière, le patient active le système en appuyant sur la poignée prévue à cet effet et passe en une phase d'inspiration forcée. Dès qu'on atteint un certain seuil (par exemple 75% de la capacité vitale), on bloque la respiration et on déclenche l'irradiation. Le processus est répété à chaque faisceau d'irradiation pendant une même séance de traitement. Pour chaque patient, une période d'apprentissage et d'adaptation préalables sont nécessaires pour éviter toute angoisse ou réaction non contrôlée pendant la période de blocage du respirateur. La période d'apnée complète (correspondant à un volume aérique pulmonaire préalablement défini) est contrôlable par l'ordinateur et une valve sur le respirateur. Cette période d'apnée contrôlable varie de 8" à 25" suivants les patients.

Afin d'éliminer des dérives liées d'une part à la non linéarité de la réponse de l'appareil aux variations de débit expiratoire et inspiratoire, et d'autre part aux différences de calibration des débits dans les flux expiratoires et inspiratoires, la ligne de référence pour chaque cycle respiratoire est représentée par la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF - voir figure 1.4). La CRF représente le volume pulmonaire à la fin d'une expiration normale. Elle est généralement considérée comme le volume pulmonaire le plus stable.

¹²Terme anglais : **D**eep **I**nspiration **B**reath-**H**old

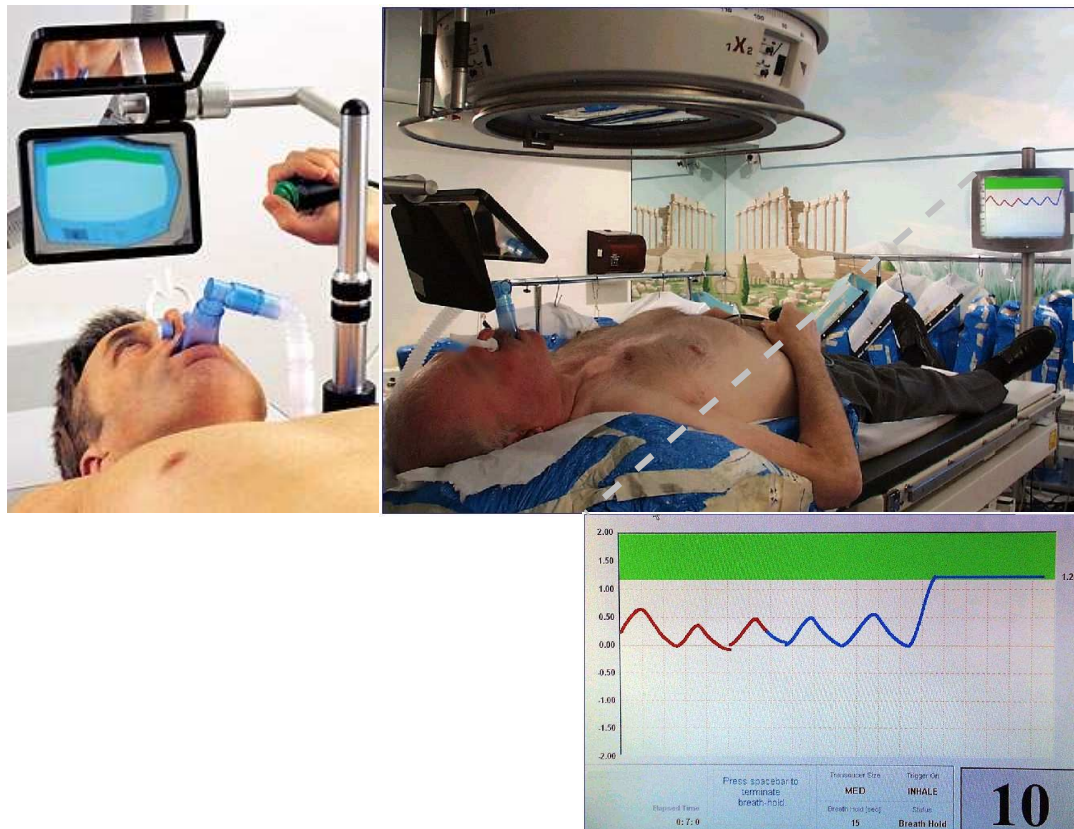


FIG. 1.5 – Patient traité en radiothérapie à l’aide de l’appareil l’appareil ABC (Active Breathing CoordinatorTM)

L’ABC enregistre les courbes de flux respiratoire avec une discrétisation des points tous les 1/50^{ème} de seconde. Un exemple de courbe ABC d’un patient pendant une séance de traitement est illustré dans la figure 1.6. Le seuil de blocage est fixé préalablement (ici, 1.5l). Le spiromètre et la valve qui permettent le passage de flux d’air ont une certaine inertie de réponse lors d’une modification de la vitesse de l’inspiration ou d’expiration. Cela peut expliquer les faibles variations de niveau de blocage qu’on observe sur l’image autour du seuil de blocage prédéfini [25].

1.4.5 Synchronisation respiration libre

Un traitement en respiration libre est plus confortable pour les patients. Il s’agit alors de corrélérer la respiration avec l’irradiation. Le traitement est effectué en asservissement respiratoire. Pendant que le patient respire librement, l’irradiation est déclenchée à des instants précis et pendant une durée prédéterminée du cycle respiratoire [102, 65, 81, 37, 121, 31, 106]. Dans la littérature anglosaxonne le terme employé pour désigner une telle technique est le “gating”¹³. La respiration du patient est suivie à l’aide d’un signal externe ou des marqueurs implantés à l’intérieur du patient.

Un défi majeur en radiothérapie est d’avoir un suivi en temps réel de la tumeur pendant les séances d’irradiation et d’adapter en permanence le faisceau d’irradiation fonction du changement de position de la tumeur. Une telle technique nécessite une connaissance parfaite de la localisation de la tumeur à chaque instant de la respiration, de la déformation de poumons et de la position des organes et structures à risque au cours de la respiration.

¹³Terme anglo-saxonne : gate=porte/ouverture.

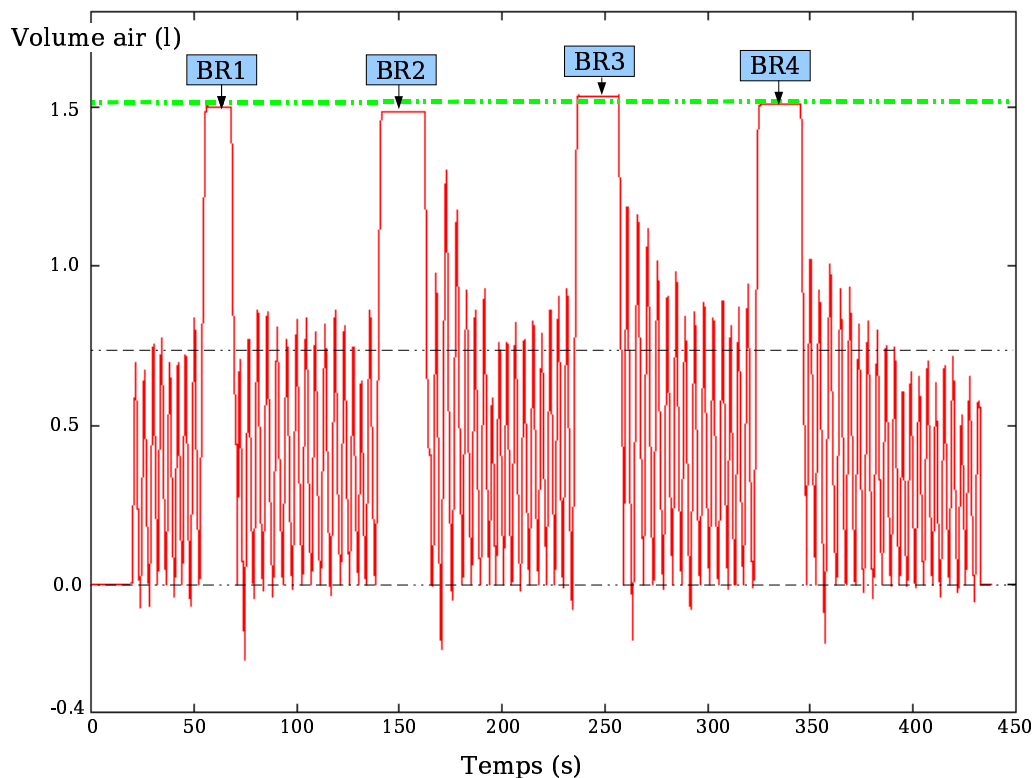


FIG. 1.6 – Courbe ABC d’un patient lors d’une séance de traitement. On distingue les quatre blocages respiratoires (BR1, BR2, BR3 et BR4) à un seuil préalablement fixé (environ 75% de la capacité vitale maximale). Les faibles variations qu’on observe autour du seuil de blocage prédefini (ligne horizontale sur le graphique) sont dues à l’inertie de réponse du spiromètre, de la valve et la vitesse d’inspiration du patient [25].

Le suivi en temps réel de la tumeur synchronisée avec la respiration permettrait de réduire les marges de sécurité ajoutées autour de la tumeur, tout en délivrant la bonne dose.

1.5 Données utilisées dans cette thèse

Les travaux présentés dans cette thèse s’inscrivent dans le cadre d’un projet en étroite collaboration avec le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard. Les protocoles cliniques sur lesquels nous avons travaillé traitent par radiothérapie des cancers du poumon "non à petites cellules" à l’aide de l’ABC. Dans le cadre d’une collaboration avec l’équipe de recherche en physique médicale du département oncologie de l’hôpital Massachusetts General Hospital (MGH), Boston, US, nous avons disposé des acquisitions TDM 4D.

Par la suite nous décrivons brièvement les protocoles cliniques et les données images dont nous disposons pour les différentes études menées.

1.5.1 Protocole “Respi2000”

1.5.1.1 Principe

L’étude a pour but de faire bénéficier aux patients souffrant d’insuffisance respiratoire d’une radiothérapie conformationnelle à visée curative en travaillant sur deux paramètres :

l'immobilisation de la tumeur pendant une phase du cycle respiratoire prédéterminée (inspiration bloquée) et l'expansion du parenchyme pulmonaire afin d'écarter au maximum le poumon sain de la zone irradiée à pleine dose. Le principe est de bloquer le patient en inspiration pendant de courtes périodes de 15 secondes (en moyenne) et de ne délivrer l'irradiation que pendant ces périodes (Gating). Entre chaque tir une période de 1 à 2 minutes en respiration libre est ménagée. Les conséquences sont doubles : la tumeur se trouve toujours dans l'axe de tir de l'accélérateur à condition que les acquisitions anatomiques aient été faites pendant ce temps inspiratoire et un maximum de poumon sain se retrouve en dehors de la zone d'irradiation.

1.5.1.2 Données

Pour chaque patient nous disposons de quatre acquisitions TDM : trois acquises à un même instant du blocage (environ 75% de la capacité vitale) et une acquise en respiration libre qui sert de référence pour le plan de traitement.

Toutes les TDM ont été acquises avec un Picker PQ 2000 (Picker International Inc., Tampa, FL) (voir figure 1.7).



FIG. 1.7 – Appareil scanner dédié à la radiothérapie utilisé pour l'acquisition des images TDM 3D.

Les TDM en respiration libre ont été acquises en mode axial avec un temps moyen de rotation de 4s [104] afin d'avoir une image floue de la tumeur qui est supposée couvrir tout l'intervalle de mouvement de la tumeur[18]. Les TDM en blocage respiratoire sont acquises en mode spiralé en plusieurs étapes de blocage (pour chaque acquisition nous avons eu besoin de sept ou huit blocages différents en fonction des capacités du patient)[19]. A

chaque blocage respiratoire environ 10 coupes sont acquises. La superposition de chaque ensemble de 10 coupes (au total environ 60 - 70 par patient) forme l'image TDM 3D. La distance entre deux coupes axiales est de 5mm. La cohérence entre deux ensembles de coupes successifs (pas d'artefact de superposition de coupe ou une distance plus grande que 5mm) a été vérifiée par inspection visuelle. Dans ces conditions, une acquisition 3D en blocage respiratoire nécessite environ 45min. Les images TDM 3D acquises ont une résolution de $512 \times 512 \times (60-70)$ avec la taille de voxel de $0.9375 \times 0.9375 \times 5 \text{mm}^3$.

Chaque voxel d'une image TDM 3D est caractérisé par une valeur (niveau de gris) exprimé en unité Hounsfield¹⁴ (HU) correspondant à la densité radiologique de chaque point du volume. Pour le corps humain, les valeurs s'étendent sur une large échelle de -1024 HU à +3071 HU (l'air : -1000, graisse : 50, l'eau : 0, tissus mous : 40, os : 1000). Un écran d'ordinateur ne pouvant afficher que 256 niveaux de gris différents, il est donc impossible d'afficher en même temps toutes les densités distinctes de tissus. En fonction de type des tissus auxquels on s'intéresse, on ne visualise qu'une partie de l'échelle de gris totale, procédé appelé fenêtrage. La fenêtre de la plage de densités étudiée est caractérisée par deux paramètres : centre et largeur. Par exemple, une fenêtre centrée en -500 et d'une largeur de 1000, ce qui correspond à l'échelle de gris [-1000, 0], met en avant les tissus pulmonaires.

Une image TDM 3D est visualisée habituellement par des coupes 2D suivant trois axes : tête-pieds (coupe axiale ou transversale), antéro-postérieure (coupe coronale ou frontale) et droite-gauche (coupe sagittale ou latérale). Dans la figure 1.8 nous avons illustré trois coupes (axiale, coronale et sagittale) d'une acquisition TDM 3D acquise en blocage respiratoire et en respiration libre d'un patient du protocole "Respi2000". Nous avons utilisé deux échelles de gris différentes afin de mettre en évidence d'un part les tissus mous et les os (images à gauche) et d'autre part les structures pulmonaires (images à droite). Sur les coupes coronales et sagittales nous avons mis en évidence les artéfacts d'acquisition au niveau de la trachée et des deux bronches principales droite et gauche (région mise en évidence en rouge sur les coupes), au niveau du diaphragme (en jaune) et au niveau des deux régions pulmonaires (en bleu) dans les images en respiration libre par rapport à celles en blocage respiratoire. A cause du mouvement et du temps d'acquisition long (environ 4s/coupe) des images en respiration libre, la trachée et les deux bronches principales n'ont plus une forme tubulaire, des fortes striations apparaissent au niveau de leur parois. Le même phénomène est observé au niveau des deux régions pulmonaires. Sur les coupes axiales on n'observe pas d'artefact dû à la respiration. L'ABC permet d'éliminer ces artéfacts d'acquisition dus aux mouvements. Pendant le traitement radiothérapeutique le mouvement induit de la tumeur dû à la respiration est réduit d'une manière significative permettant un meilleur ciblage [66]. Un faible changement des densités pulmonaires est visible dans le poumon droit (la région est entourée en vert) entre les deux types d'acquisitions. La densité pulmonaire varie en fonction de la quantité d'air dans les poumons. Les images TDM 3D en blocage respiratoire sont acquises à un niveau bien au-dessus de la respiration libre (environ 75% de la capacité vitale). A cette position du cycle respiratoire, les poumons contiennent une quantité plus importante d'air, d'où une diminution des densités pulmonaires. Dans la figure 1.9 nous avons affiché les distributions des niveaux de gris des images TDM acquises à un même instant de blocage respiratoire et celle acquise en respiration libre d'un patient traité dans le cadre du protocole "Respi2000". On remarque les distributions similaires des intensités dans les acquisitions en blocage respiratoire et la différence par rapport à l'acquisition en respiration libre. Pour ce patient, les moyennes des intensités pulmonaires calculées pour les acquisitions en blocage sont : -843.6, -846.6, -848.4 et les écarts type des intensités : 100.3, 98.8, 98.2. La moyenne des intensités pulmonaires

¹⁴Godfrey Hounsfield, ingénieur anglais, prix Nobel de médecine en 1979 pour le développement de la technique de tomographie axiale (scanner)

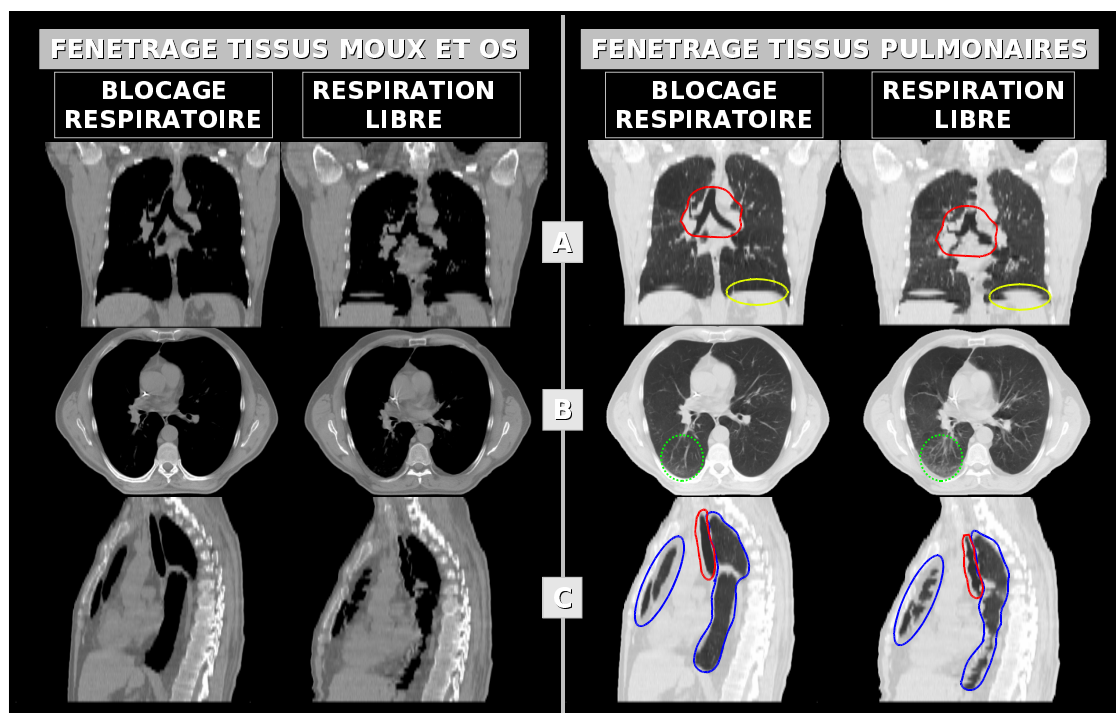


FIG. 1.8 – Coupes coronales (A), axiales (B), sagittales (C) d’une acquisition TDM 3D en blocage respiratoire (à gauche) et en respiration libre (à droite) d’un patient du protocole “Respi2000”. Deux fenêtrage sont utilisées afin de mettre en évidence différentes structures dans les images : les tissus moux et les os d’un part (images de gauche) et les structures à l’intérieur des poumons d’autre part (images de droite). Les artefacts d’acquisition en respiration libre sont visibles sur les coupes coronales au niveau de la trachée et des bronches souches droite et gauche (entouré en rouge) et du diaphragme (en jaune), sur la coupe sagittale au niveau de la trachée (en rouge) et des deux régions pulmonaires (en bleu). Sur les coupes axiales on peut observer un faible changement de densités pulmonaire (régions entourées en vert) dû à une quantité d’air différentes dans les poumons pendant la respiration libre par rapport au blocage respiratoire.

pour l’acquisition en respiration libre est de -782 (écart type : 145.7).

1.5.2 Protocole “Optim”

1.5.2.1 Principe

L’objectif principal de ce protocole clinique est d’adapter la planimétrie et l’irradiation au meilleur instant du cycle respiratoire soit en ventilation libre, soit en contrôle respiratoire non invasif. Deux groupes de patients sont définis. Les patients qui font partie du premier groupe sont ceux qui ont un déplacement tumoral limité, permettant une RTC de qualité avec une marge de sécurité raisonnable et irradiation en ventilation libre. Dans le deuxième groupe sont inclus les patients ayant des mouvements tumoraux tels que les marges de sécurité nécessaires soient incompatibles avec une radiothérapie à visée curative. Ces derniers, suite à un bilan clinique (histoire de la maladie, antécédents du patient, poids, taille, examen physique) et à une exploration fonctionnelle respiratoire complète (exploration des volumes pulmonaires avec mesure de la CV en position couchée¹⁵ et avec les bras

¹⁵La CV est mesurée dans la même position que celle dans laquelle se fait l’acquisition des images TDM et le traitement, car il y a parfois des variations importantes entre la position couchée et debout.

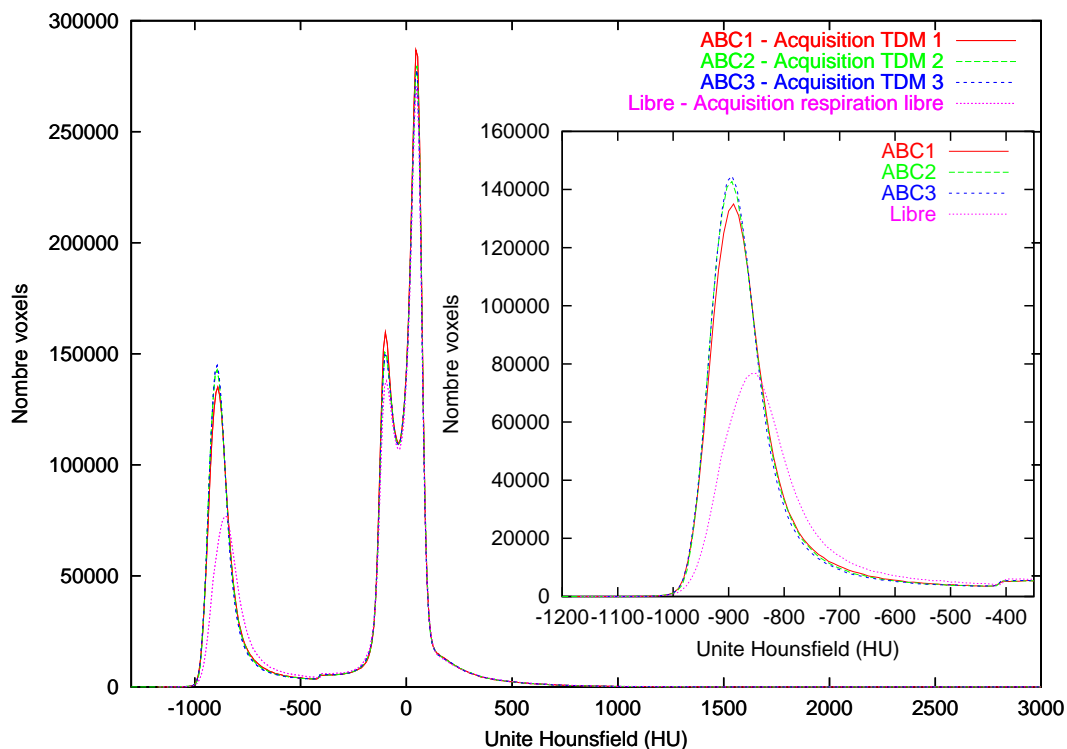


FIG. 1.9 – Histogramme des densités Hounsfield des quatre acquisitions (ABC1, ABC2, ABC3, Libre) d'un patient à un même niveau de blocage (à environ 75% de la capacité vitale maximale) et en respiration libre. L'agrandissement est fait sur les régions des histogrammes correspondant aux poumons. On remarque des distributions similaires des intensités dans les trois TDM acquises en blocage.

relevés au-dessus de la tête) devront alors être traités sous asservissement respiratoire par le système ABC.

Pour chaque patient traité en blocage respiratoire, quatre images TDM 3D sont acquises avant le traitement : une TDM en respiration libre et trois TDM à trois instants différents du cycle respiratoire. L'acquisition TDM en respiration libre correspond à ce qui se fait actuellement au quotidien dans la majorité des centres qui traitent le cancer de poumon. Elle est indispensable car elle constitue la référence à laquelle on compare les autres plans de traitement calculés sur les acquisitions en blocage.

Les trois images TDM 3D acquises avec l'ABC permettent de savoir si le traitement en blocage respiratoire est mieux qu'en respiration libre et, si ce premier point est réalisé, de déterminer à quel moment du cycle respiratoire le bénéfice est optimal pour le patient et aussi d'avoir des informations quantitatives et spécifiques à chaque patient. La première image TDM (ABC 1) est acquise à un niveau de blocage respiratoire (BH1) situé à $-0.2l$ sous le volume courant. Cela correspond au tout début d'une phase d'expiration profonde. Nous sommes donc proche de la zone de respiration libre. Cette acquisition TDM est intéressante pour évaluer le bénéfice de l'immobilisation de la tumeur indépendamment du gain lié à l'augmentation du volume pulmonaire total. La deuxième image TDM (ABC 2) est acquise à un niveau de blocage respiratoire (BH2) situé à $+0.2l$ au-dessus du volume courant. Cela correspond au début de la phase d'inspiration profonde. Cette position paraît intéressante pour le patient et facile à maintenir. La troisième acquisition (ABC 3) est effectuée à un niveau de blocage (BH3) autour de 75% de la capacité vitale (CV). Cela correspond à une zone proche du maximum de l'inspiration profonde. A priori, le bénéfice maximale est supposé être à cet instant puisqu'on épargne au maximum les tissus sains. Le niveau de

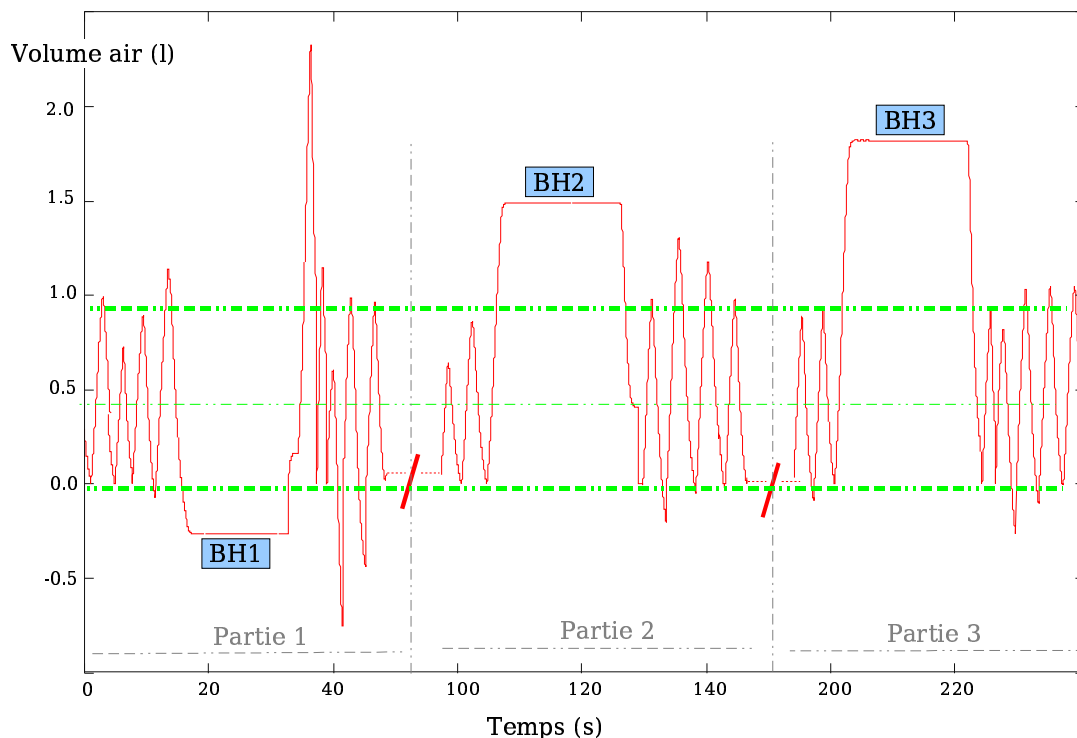


FIG. 1.10 – Concaténation des trois parties de courbes ABC de trois blocages différents. Chaque partie est délimitée par un trait vertical. Chaque partie est composée d'une période de respiration normale, suivie par un blocage d'environ 20 secondes. Le premier blocage (BH1) est situé à environ $-0.2l$ sous le volume courant. Le deuxième blocage respiratoire est effectué à environ $+0.2l$ au-dessus du volume courant et le troisième blocage est fait à environ 75% de la capacité vitale.

blocage à 100% de la CV n'a pas été retenu pour deux raisons principales. A ce niveau le risque de barotraumatisme¹⁶ n'est pas exclu. D'autre part, il n'est pas certain que le patient soit capable d'atteindre 100% de sa CV tout au long du traitement qui dure 7 semaines (la majorité des patients avec un cancer de poumon présentent des insuffisances respiratoires).

Dans la figure 1.10 nous avons concaténé trois parties des courbes respiratoires issues de l'ABC afin d'illustrer les trois niveaux de blocage (BH1, BH2, BH3) par rapport à la respiration normale. Chaque partie de la courbe est composée d'une période de respiration libre suivie par un blocage respiratoire (dans l'ordre, BH1, BH2, BH3) d'environ 20 secondes et de nouveau une période de respiration libre.

Pour chaque patient traité en blocage respiratoire, quatre plans de traitement sont établis à partir des quatre acquisitions TDM. Le traitement avec bénéfice maximal pour le patient est défini. Cette étude clinique est résumé dans le schéma 1.11.

1.5.2.2 Données

Comme dans le cadre du protocole précédent ("Respi2000"), les TDM ont été acquises avec le Picker PQ 2000 (Picker International Inc., Tampa, FL) (voir figure 1.7).

Dans l'image 1.12 nous avons illustré des coupes d'une acquisition TDM 3D suivants les trois vues (coronale, axiale et sagittale) des trois acquisitions TDM 3D acquises à trois

¹⁶Accidents liés aux déséquilibre entre la pression de l'air dans les poumons et la pression ambiante.

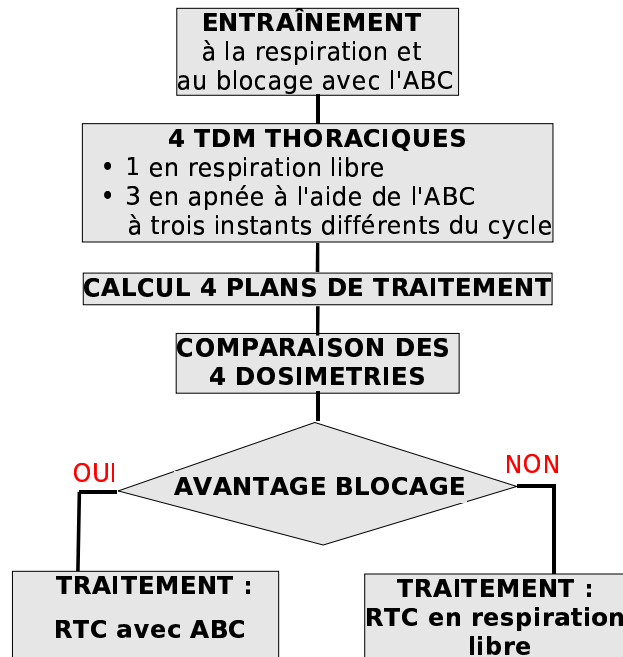


FIG. 1.11 – Schéma du protocole clinique “Optim”. Pour chaque patient traité en blocage respiratoire, quatre plans de traitement sont établis à partir des quatre acquisitions TDM. Le traitement avec bénéfice maximal pour le patient est choisi.

niveaux de blocage différents ($-0.2l$ au-dessous de la respiration normale, $+0.2l$ au-dessus de la respiration normale et à environ 75% de la capacité vitale) d’un patient traité dans le cadre du protocole clinique “Optim”. Nous avons utilisé un fenêtrage mettant en évidence les structures pulmonaires afin de mieux visualiser les différences de dilatation pulmonaire entre les acquisitions.

La figure 1.13 présente les distributions des niveaux de gris des trois acquisitions à trois instants différents de blocage respiratoire et celle en respiration libre d’un patient traité dans le cadre du protocole “Optim”. On remarque les variations des densités pulmonaires entre les trois instants différents de blocage et aussi par rapport à l’acquisition en respiration libre. Pour ce patient, les moyennes des intensités pulmonaires calculées pour les acquisitions en blocage sont : -757.3 (à $-0.2l$), -827.8 (à $+0.2l$), -835.2 (à 75%) et les écarts type des intensités : 102.0 (à $-0.2l$), 97.4 (à $+0.2l$), 99.4 (à 75%). La moyenne des intensités pulmonaires pour l’acquisition en respiration libre est de -750.2 (écart type : 147.7).

1.5.3 Protocole TDM 4D Boston

1.5.3.1 Principe

En plus de l’acquisition d’images en blocage respiratoire, une autre solution prometteuse qui permet d’avoir des images TDM de qualité en présence de la respiration est l’acquisition TDM 4D. Une acquisition TDM 4D est composée d’un ensemble d’images 3D TDM acquises à des instants différents du cycle respiratoire. Cette technique est très sensible aux variations de mouvement pendant l’acquisition. Pour qu’une image TDM 4D soit d’une qualité suffisante, il faudrait que l’acquisition de chaque *instant* 3D se fasse en moins de 0.5 seconde, voire 50 ms pour n’avoir aucun artéfact [17]. Les appareils scanners actuels ne permettent pas encore d’atteindre des telles performances. Afin de palier ce problème, les solutions apportées peuvent être divisées en deux grandes classes : méthodes conventionnelles et méthode de type cone-beam.

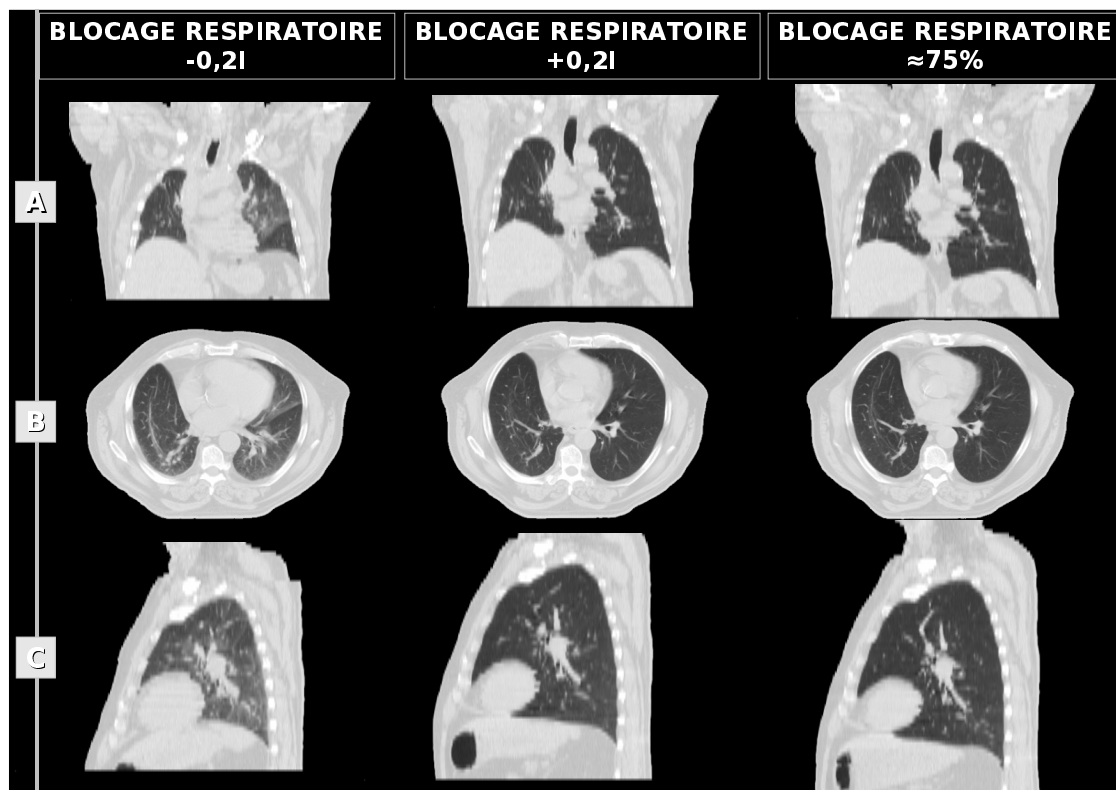


FIG. 1.12 – Coupes coronales (A), axiales (B), sagittales (C) de trois images TDM 3D acquises en blocage à trois instant différents du cycle respiratoire ($-0.2l$ au-dessous de la respiration normale, $+0.2l$ au-dessus de la respiration normale et à environ 75% de la capacité vitale) d'un patient du protocole "Optim". Nous avons utilisé un fenêtrage mettant en évidence les structures pulmonaires pour une meilleure visualisation de la différence des dilatation des poumons entre les trois acquisitions.

Une acquisition cone-beam est un ensemble de projections 2D prises séquentiellement tout autour du patient à l'aide d'une source ponctuelle de rayons X et d'un capteur plan. Une étape de tri est nécessaire afin de grouper les projections en fonction de la position du cycle respiratoire à laquelle elles correspondent. L'algorithme de tri se base sur un signal respiratoire qui corrèle chaque projection avec un instant du cycle. Le signal respiratoire est obtenu grâce à un repère externe (thermomètre positionné à la sortie du nez [26]). Le signal respiratoire peut-être extrait directement à partir de données images [128, 111, 93]. Au final, on obtient donc un ensemble de "paquets" de données. A partir de chaque paquet, une image TDM 3D est reconstruite [36].

Les méthodes conventionnelles d'acquisition d'une image TDM 4D utilisent un appareil scanner. Le but est d'avoir une acquisition TDM corélée à la respiration. Pendant que le patient respire normalement, on acquière simultanément les données et le signal respiratoire. Ainsi, à chaque coupe axiale peut-être associée un instant du cycle respiratoire. Le signal respiratoire est enregistré grâce à un appareil externe : spiromètre [62] ou caméra infrarouge mesurant la position de marqueurs positionnés sur le thorax [117, 54, 82]. Une fois l'acquisition terminée, les coupes axiales sont triées en fonction de la position du cycle à laquelle elles correspondent : pour chaque instant considéré, une image TDM 3D est obtenue.

Le protocole d'acquisition des images TDM 4D[82, 92] proposé par l'équipe de recherche en physique médicale du département oncologie de l'hôpital Massachusetts General Hospital (MGH), Boston, US est une méthode conventionnelle, utilisant un appareil scanner GE

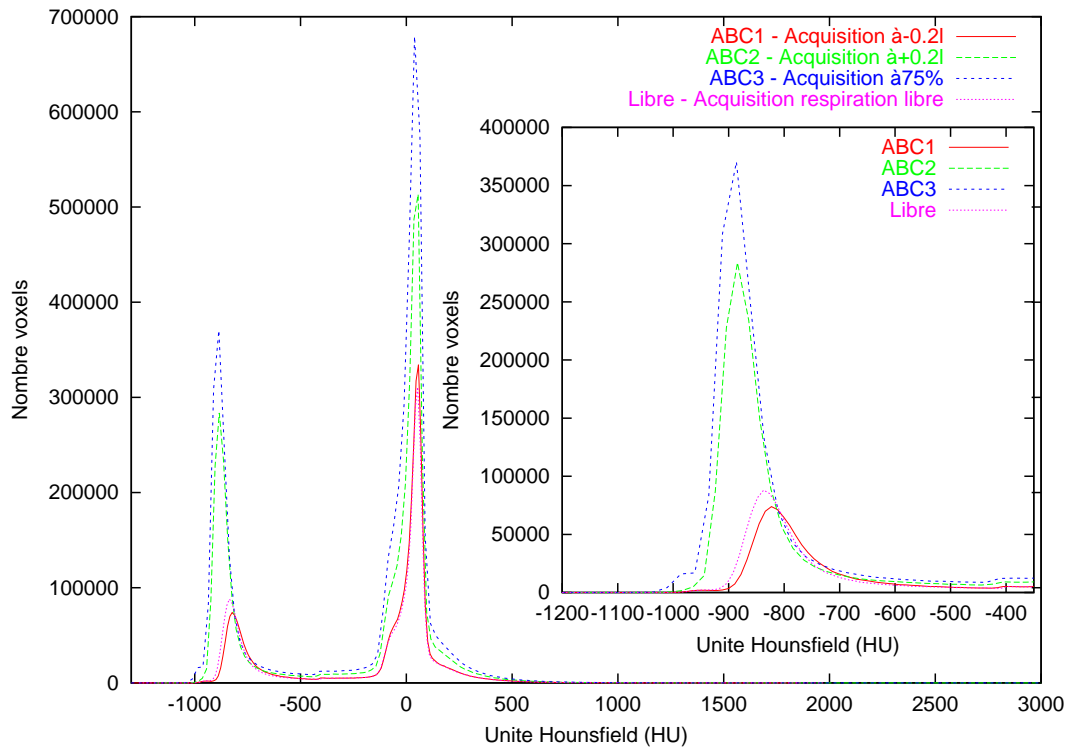


FIG. 1.13 – Histogramme des densités Hounsfield des quatre acquisitions (ABC1, ABC2, ABC3, Libre) d'un patient à trois niveaux de blocage différents (-0.21, +0.21 et 75% de la capacité vitale) et en respiration libre. L'agrandissement est fait sur les régions des histogrammes correspondant aux poumons. On remarque les différences des distributions des intensités pulmonaires entre les quatre images dues aux différentes quantités d'air dans les poumons.

LightSpeed QX/i couplé à l'appareil RPM (abréviation du terme anglais : Real-Time Position Management) fabriqué par l'entreprise Varian Medical Systems. Cet appareil composé d'un cube radio-transparent équipé de 2 réflecteurs est placé sur le thorax du patient (bas du sternum). Ces réflecteurs renvoient la lumière d'un illuminateur infrarouge sur une caméra CCD reliée à un ordinateur. Le système permet d'acquérir la position de la surface de l'abdomen au cours de la respiration. En fonction de l'amplitude du mouvement mesurée, on associe une phase respiratoire à chaque instant du cycle respiratoire. Les phases sont exprimées en pourcentage. Ainsi, la phase de 0% correspond à la fin d'inspiration normale et la phase de 50% à la fin de l'expiration normale. Le scanner permet plusieurs modes de fonctionnement. Dans le cadre de ce protocole TDM 4D, le scanner fonctionne en mode axial cine. A chaque position de la table on acquiert 10-15 ensembles de quatre coupes scanner (voir figure 1.14). Au total on acquiert 1000-1500 coupes. Le temps d'acquisition d'un ensemble de quatre coupes est de 0.8s. Chaque coupe scanner a une résolution axiale de 2.5mm. On n'acquiert pas d'images pendant le déplacement de la table d'une position à l'autre. Chaque coupe axiale est associée à un instant du cycle respiratoire grâce au signal RPM. Pour un instant respiratoire, une image TDM 3D est construite après un tri des coupes scanner acquises. Dans le cas où des coupes manquent pour reconstruire un volume 3D complet, l'algorithme de tri permet d'avoir une certaine tolérance plus ou moins large pour choisir les coupes les plus proches de la phase souhaitée.

Lors du traitement, l'irradiation n'aura lieu que pendant un instant du cycle respiratoire, donc en pulses successifs d'irradiation (gating). Avec ce procédé, on ne suit pas directement la tumeur mais on assimile les amplitudes thoraciques aux mouvements tumo-

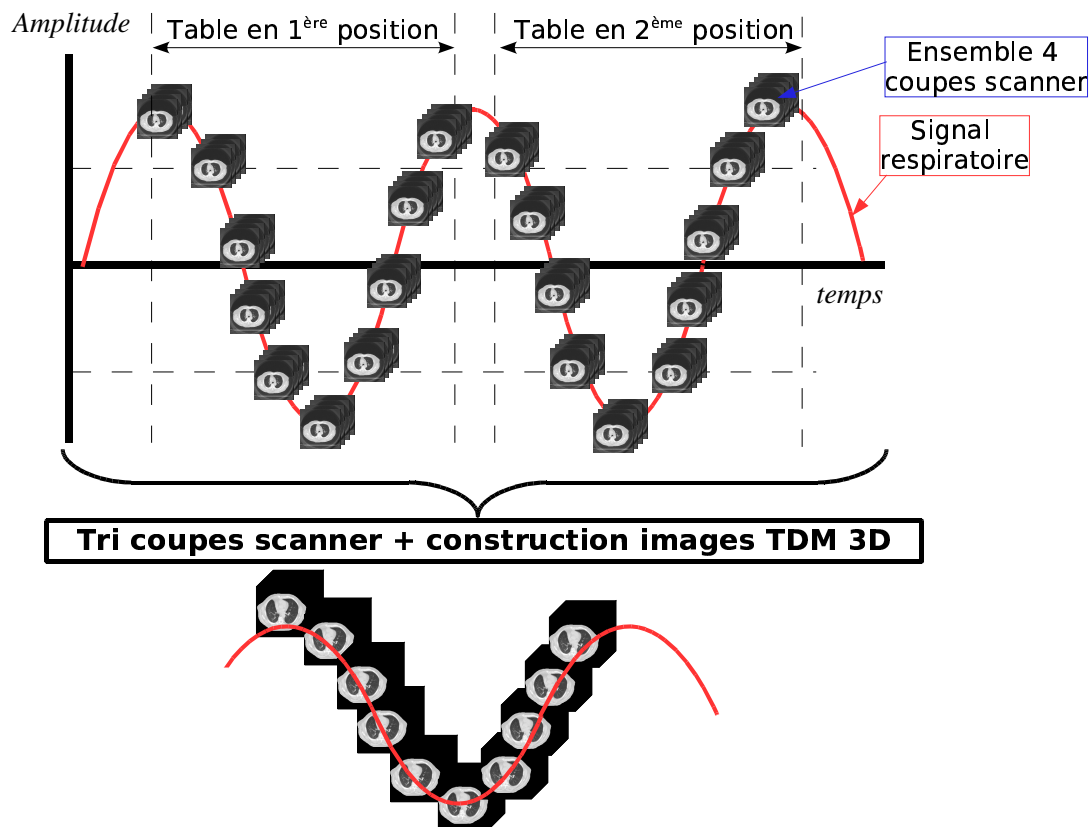


FIG. 1.14 – Schéma d’acquisition d’une image TDM 4D composée de 10 images TDM 3D couvrant le cycle respiratoire normal. A chaque position de la table on acquière entre 10-15 ensembles de quatre coupes scanner. Chaque ensemble est associé à un instant du cycle respiratoire grâce au signal respiratoire capté par l’appareil RPM. A chaque instant prédéfini du cycle respiratoire, une image TDM 3D est construite après le tri des coupes scanner. L’ensemble des images TDM 3D donne l’image TDM 4D.

raux. L’inconvénient majeur de cette technique est que la relation liant la position de la tumeur à l’amplitude détectée n’est pas forcément linéaire.

1.5.3.2 Données

Dans le cadre de ce protocole clinique, nous disposons des images TDM 4D composées de dix images TDM 3D de dix instants différents du cycle respiratoire normale. Une image TDM 3D correspond à la fin d’inspiration normale, une autre à la fin de l’expiration normale. Entre ces deux phases on a quatre images TDM 3D pour l’expiration et quatres images TDM 3D pour l’inspiration. La resolution des images TDM 3D est de $512 \times 512 \times (80-130)$ avec une taille de voxel de $0.977 \times 0.977 \times 2.5 \text{mm}^3$

1.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons introduit des notions de terminologie et de procédures spécifiques au traitement par radiothérapie du cancer du poumon. Nous avons exposé la problématique du mouvement en radiothérapie.

Nous avons présenté les deux protocoles du Centre Léon Bérard utilisant l’ABC comme appareil d’asservissement respiratoire aussi que le protocole clinique TDM 4D de l’hôpital MGH, Boston, USA. Ces protocoles servent à des études cliniques. Nous utilisons les

données images issues de ces protocoles cliniques pour des études plus prospectives. Le chapitre 3 page 54 présente notre étude sur la reproductibilité du blocage respiratoire à partir des trois acquisitions TDM des patients en utilisant une méthode de recalage déformable d'images. Les données TDM 4D nous ont permis de faire une première étude de mouvement au cours de la respiration libre (voir chapitre 5 page 84). Dans le cadre du protocole clinique "Optim", notre objectif est d'étudier les déformations des tissus au cours de la respiration ; l'information de mouvement extraite pourra être utilisée par la suite pour une modélisation détaillée du poumon, du déplacement et déformation de la tumeur et dans des études de dosimétrie dynamique. Un premier modèle de simulation d'acquisition 4D est proposé dans le chapitre 6 page 96. L'objectif à long terme est de pouvoir fournir une modélisation détaillée (permettant le suivi de la tumeur et l'irradiation synchronisée avec la respiration) du poumon afin d'optimiser et d'individualiser le traitement curatif par radiothérapie du cancer du poumon. La figure 1.6 illustre cet objectif.

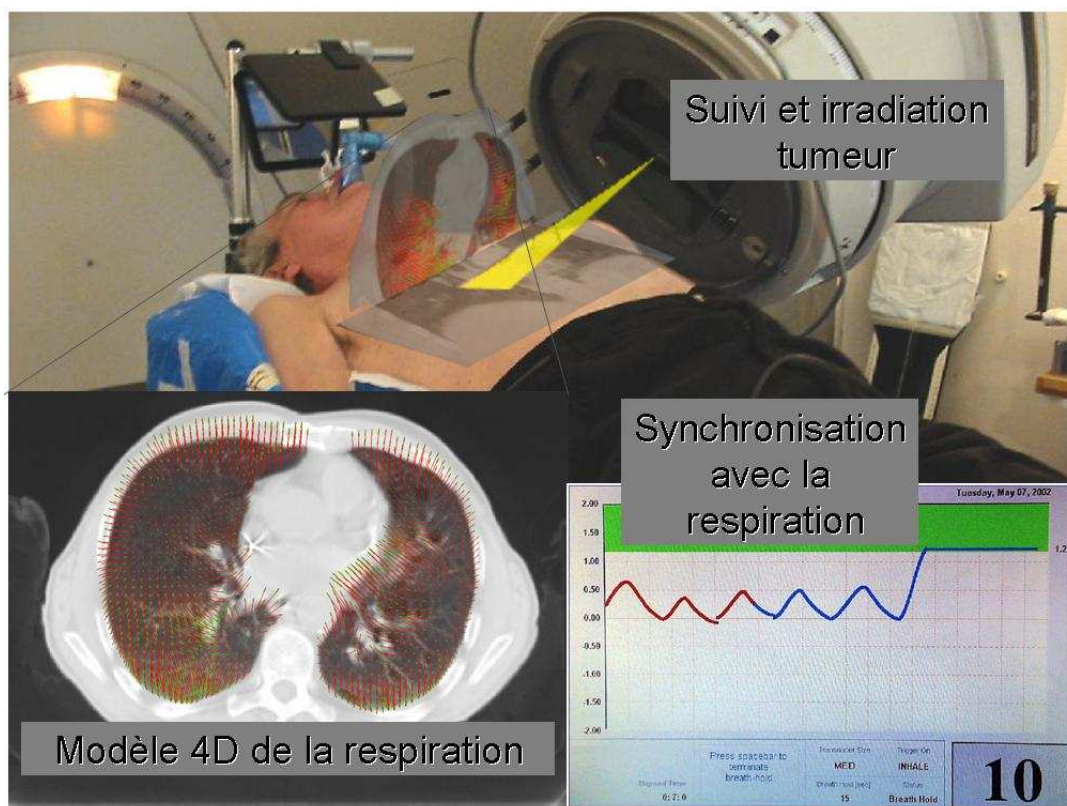


FIG. 1.15 – Synchronisation de l'irradiation avec la respiration grâce à un modèle de respiration 4D (images TDM + modèle de déformation 4D) qui permet le suivi de la tumeur pendant les séances de traitement du cancer du poumon en radiothérapie.