

3

Reproductibilité du blocage respiratoire

Sommaire

3.1	Introduction	54
3.2	Matériel et méthodes	54
3.2.1	Acquisitions des données	54
3.2.2	Comparaison des volumes pulmonaires	57
3.2.3	Estimation de mouvement avec recalage déformable	58
3.3	Résultats	61
3.3.1	Volume pulmonaire	61
3.3.2	Déformation des poumons	64
3.4	Discussion	68
3.4.1	Analyse du volume	68
3.4.2	Déformation des poumons	69
3.5	Conclusion	70

3.1 Introduction

L'objectif de l'étude présenté dans ce chapitre a été de développer une méthode de recalage non-rigide (déformable) afin d'évaluer de manière systématique la reproductibilité interfraction (changements de la position des organes et de la tumeur d'un jour à l'autre) du blocage respiratoire avec un appareil Active Breath Coordinator (ABC). Il s'agit d'estimer le déplacement 3D de points entre différentes acquisitions TDM 3D afin de quantifier le déplacement résiduel de la tumeur et, à terme, de personnaliser les marges internes du plan de traitement.

3.2 Matériel et méthodes

3.2.1 Acquisitions des données

Patients Depuis juin 2002, 11 patients avec un cancer des poumons non à petites cellules (CPNPC) et insuffisance respiratoire ont été inclus dans un protocole clinique de phase II. Le traitement par radiothérapie a été conseillé à cause du type de tumeurs observées (T1-T4, N0-N1, M0 CPNPC) qui ne pouvaient pas être traitées par chirurgie. Tous les patients ont fourni leur consentement explicite en concordance avec la législation française et avec les procédures du Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRBP).

Appareil ABC L'appareil ABC proposé par Wong et al [125] permet l'immobilisation temporaire du mouvement par blocage respiratoire à un niveau prédéfini de l'expiration ou de l'inspiration. L'irradiation est déclenchée pendant la durée du blocage. A notre connaissance, il existe plusieurs études qui ont utilisé l'ABC pour le traitement du cancer de foie [28], du sein [88, 87, 89, 3, 5, 110] et des poumons [19, 124, 125, 114].

Blocage respiratoire avec l'ABC Nous avons utilisé deux appareils ABC fabriqués par la société ELEKTA : un dans la salle de traitement et l'autre dans la pièce du scanner. Les deux appareils ont été calibrés au préalable avec une seringue de 3L. La respiration des patients a été bloquée à un même niveau de blocage (à 70%-75% de la capacité vitale maximale). La durée de l'apnée a été de 12s à 20s en fonction des capacités des patients. Dans d'autres études, les niveaux de blocage sont de 80% ([125]) ou 75% ([88, 124]), la durée du blocage de 20s dans [19, 124, 29, 125] ou plus longue (30-45s) pour des cas de cancer Hodgkin[125, 114] et de cancer du foie[5]. Pour chaque patient, une étape préalable d'entraînement est nécessaire pour déterminer le niveau et la durée maximale de l'apnée supportable. La séance d'entraînement et de préparation dure environ 90min. Chaque patient bénéficie d'une contention personnalisée sur la table de traitement à l'aide d'un α -cradle [88]. L' α -cradle (voir figure 3.1), fabriqué en polyuretane (mousse expansée), est moulé et rigidifié à la forme du patient. Il assure une précision de repositionnement moyen de 3mm entre les séances d'irradiation.

Etudes blocage respiratoire De nombreux travaux ont étudié la reproductibilité du blocage respiratoire à partir de différents types d'images : images portales numériques, film portal, images TDM 3D. Dans le cadre des méthodes de blocage respiratoire, on peut être confronté à des mouvements intra-blocage respiratoire en plus des mouvements interfraction (entre deux blocages successifs sans repositionnement du patient). Les mouvements intra-blocage-respiratoire ont été étudiés par Dawson et al. [29, 28] par fluoroscopie (radiographie en temps réel, au cours de laquelle des séries rapides d'images projectives 2D

FIG. 3.1 – Moule de contention de type α -cradle

sont prises et transmises à un écran de télévision). Ils n'ont pas observé de mouvements du diaphragme ou des implants opaques de localisation (taille des grains, longueur : 5mm, diamètre 0.43mm). Dans les travaux [88, 29, 124] le mouvement intra-fraction moyen estimé a été compris entre 1mm et 2.5mm. Dans l'étude de Dawson et Balter [28], 90% des différences entre les positions des implants entre deux blocages différents ont été inférieures à 4.8mm. La reproductibilité inter-fraction varie en fonction de la position à laquelle on effectue le blocage respiratoire : pour certains auteurs, elle est meilleure en fin d'inspiration ou d'expiration par rapport à une inspiration profonde [29, 76], d'autres auteurs attestent le contraire [56]. Les différentes études sur la reproductibilité inter-fraction des blocages respiratoires sont synthétisées dans le tableau 3.1.

TAB. 3.1 – Synthèse des résultats obtenus par les études portées sur des images 2D ou 3D de la reproductibilité inter-fraction du blocage respiratoire. Les valeurs de la différence interfraction sont exprimées en mm, en pourcentage du volume référence ou des dimensions des images ou films radiographique. Les abréviations suivantes sont utilisées : Rx= Radiographie; FLx = Fluoroscopie; TDM = acquisition tomodensitométrie; CC = Cranio-Caudal; AP = Antéro-Postérieur; ML = Medio-Latéral; ABC = Active Breath Control; BV = Blocage volontaire; DIBH = Blocage respiratoire en inspiration profonde; mDIBH = DIBH moyen; NE = proche de la fin de l'expiration normale; NI = proche de la fin de l'inspiration normale; DE = expiration profonde; EPID = Imageur portale numérique; DTA (terme anglais : Distance to Agreement) = Distance au point le plus proche.

Dim	Référence	Différence interfraction (écart-type)	Élément évalué	Blocage- Niveau	Cancer	Support
2D	Remouchamps et al. [87], 2003	CC=3.2; ML=2.4; rot=1° CC=3.1; ML=2.4; rot=1°	Projections frontales Projections latérales	ABC- mDIBH	Seins	EPID
2D	Balter et al. [5], 2002	AP=2.3; ML=2.1; CC=2.5	Squelette Diaphragme	ABC- NE	Foie	TDM/ film Rx
2D	Dawson et al. [29], 2001	CC=6.6; AP=3.2; ML=3.2 CC=4.4	Marquers Diaphragme	ABC- NE	Foie	Rx
2D	Kim et al. [56], 2001	CC<5	Diaphragme	BV- NE/NI DE/DI	CPNAPC	FLx, film, video
2D	Mah et al. [67], 2000	-12 à 11 (5.3) 0.2±1.4	Diaphragme Centre GTV	BV-DI	CPNAPC	Film portal
2D	Hanley et al. [45], 1999	2.5(1.6)	Diaphragme	BV-DI	CPNAPC	FLx
3D	Cheung et al. [19], 2003	CC=1.1(3.5); AP=1.2 (2.3); ML=0.3 (1.8)	Centre GTV	ABC- DI	CPNAPC	TDM
3D	Onishi et al. [77], 2003	CC=2.2(1.1); AP=1.4(0.6); ML=1.3(0.5)	Tumeur	BV- DI	CPNAPC	TDM
3D	Remouchamps et al. [89], 2003	1.4 (1.7) 1.4 (1.0) 1.9 (2.2)	Surface poumons Trachée Diaphragme	ABC- mDIBH	Seins	TDM
3D	Onishi et al. [78], 2003	CC=2.1; AP=1.4; ML=1.3 CC=3.1; AP=2.4; ML=2.2	Tumeur Tumeur	BV-DI (actif) BV-DI (pasif)	Poumons	TDM TDM
3D	Wilson et al. [124], 2003	0.2 à 8.7%, max=13.2%	Volume pulmonaire	ABC- mDIBH	CPNAPC	TDM
3D	Stromberg et al. [114], 2000	4.0%	Volume pulmonaire	ABC-DI	Hodkin	TDM

Tableau 3.1 - suite sur la page suivante

Tableau 3.1 - suite de la page précédente

Dim	Référence	Différence interfraction (écart-type)	Élément évalué	Blocage- Niveau	Cancer	Support
3D	Wong et al. [125], 1999	6.0%	Volume pulmonaire	ABC-NE/DI	Poumons Foie Hodkin	TDM
3D	Hanley et al. [45], 1999	Largeur=1.1%; hauteur-AP=1.5%; surface poumon = 3%	Superposition des coupes	BV-DI	CPNAPC	TDM

Acquisitions TDM Pour cette étude, nous avons disposé de huit ensembles de données patient sur onze (un patient a été exclu et pour deux autres les données ont été incomplètes à cause de problèmes de stockage) dans le cadre du protocole clinique “Respi2000” (trois images TDM 3D/patient acquises en blocage respiratoire et une image TDM 3D acquises en respiration libre). Le protocole clinique et les images dont on dispose sont décrits dans les sections 1.5 page 13. Après chaque acquisition en blocage respiratoire, les patients ont quitté la salle. Cela a donc permis des comparaisons inter-fraction. Le terme d’inter-fraction est utilisé soit pour désigner les variations des positions des organes et tumeurs d’un jour à l’autre. Des changements dans la position des organes et de la tumeur peuvent aussi intervenir pendant une même séance de traitement (ou d’acquisitions d’images), on parle alors de mouvement intra-fraction. Ce terme peut sous-entendre aussi les variations entre deux acquisitions successives quand le patient reste sur la table d’acquisition. Une image TDM 3D a une résolution de 512x512x(60-70) avec la taille de voxel de 0.9375x9.375x5mm³

Traitement Le traitement par radiothérapie conformationnelle 3D des patients a été décomposé en deux étapes. Dans la première étape, six faisceaux incidents statiques coplanaires avec collimateur multilames ont été utilisés pour délivrer une dose de 40-50Gy à la tumeur. Dans la deuxième étape, six faisceaux focalisés (boost) ont été utilisés pour atteindre une dose finale délivrée de 70Gy (un accélérateur linéaire ELEKTA SL20 avec un collimateur multilames). Chaque faisceau d’irradiation a été délivré aux patients en blocage respiratoire à un seuil prédéterminé. Les traitements ont été divisés en 35 séances (une fraction par jour) avec six blocages par séance. Le temps additionnel pour chaque séance de traitement a été compris entre 5min et 10min. Cela est en corrélation avec les temps mentionnés dans d’autres rapports (10min dans [28] et <20min dans [88]).

3.2.2 Comparaison des volumes pulmonaires

Notre premier objectif a été de développer une méthode permettant d’évaluer automatiquement de manière reproductible les volumes pulmonaires (gauche/droit/poumons entiers). Les masques du thorax et des poumons sont extraits lors d’une étape de segmentation. Le schéma général d’implémentation et les outils mathématiques auquel on fait appel sont détaillés dans la section 2.7.2.1 page 40. Le volume pulmonaire mesuré dépend du seuil choisi. Le choix du seuil, dans le cadre de cette étude, n’est pas problématique puisqu’on compare seulement des volumes mesurés sur des images d’un même patient acquises à un même niveau de blocage. Au lieu d’utiliser un seuil fixé, nous avons comparé les volumes obtenus pour 10 seuils compris entre -150 et -600 unités Hounsfield, centrés autour d’un seuil automatique calculé par la technique proposée par [49]. 240 segmentations

ont été calculées (8 patients \times 3 TDM \times 10 seuils). La différence du volume pulmonaire (DVP) entre deux images TDM (A et B) d'un même patient peut-être exprimée soit en centimètres cubes soit en pourcentage calculé avec la formule 3.1

$$DVP_p(A, B) = \frac{[Vol(A) - Vol(B)] \cdot 100}{Vol(A)} \quad (3.1)$$

avec $Vol(A)$, $Vol(B)$ sont les volumes pulmonaires calculés dans les images A et B.

Analyse de la variation du volume obtenu par segmentation Tout d'abord nous avons évalué l'influence du seuil sur le DVP. Nous avons analysé la relation seuil - volume pulmonaire segmenté pour les trois images TDM de chaque patient. Le seuil a été choisi tel que la relation soit quasi-linéaire. Nous avons calculé et comparé entre patients les pentes de ces relations linéaires et aussi les valeurs extrêmes de volumes obtenus.

Analyse des différences de volumes pulmonaires La DVP a été calculée pour chaque couple d'images de chaque patient. Nous avons étudié la distribution de cette différence pour le poumon droit et gauche dans les cas où $DVP_p > 7\%$. Nous avons utilisé des outils de morphologie mathématique afin d'obtenir la séparation des poumons.

3.2.3 Estimation de mouvement avec recalage déformable

Le déplacement de chaque point des poumons entre deux acquisitions TDM 3D a été estimé avec la méthode de "démons" proposée par Thirion [116] et modifiée après par Cachier et al. [16] C'est une méthode itérative permettant d'estimer des déformation faible et larges. Elle a été décrite en détail dans la partie 2.4.

Validation Nous avons demandé à un médecin de sélectionner des points significatifs dans les poumons et nous avons comparé les positions de ces points avec les positions obtenues avec les vecteurs de déplacement. Une telle technique demande un temps important et est propice aux erreurs[95]. Nous ne l'avons utilisée que pour trois patients et nous n'avons pas remarqué de différences significatives. Nous avons évalué aussi la consistance de la transformation en évaluant la symétrie (le champ obtenu après recalage avec A comme référence et B comme objet devrait, idéalement, être l'inverse du champ obtenu avec B référence et A objet). L'étude de la consistance des champs estimés est développée dans le chapitre 4 page 72.

Erreur résiduelle Le champ de déformation obtenu après recalage est composé de deux parties : une déformation rigide globale qui correspond à l'éventuel mauvais alignement initial des deux acquisitions TDM et une déformation non-rigide que nous avons appelée erreur résiduelle qui représente la différence entre deux blocages respiratoires. Le champ rigide a été calculé avec l'algorithme proposé dans [64, 122] et adapté afin de privilégier les structures osseuses. Nous avons validé visuellement le recalage rigide. Le recalage déformable appliqué ensuite utilise comme champ de déformation de départ le champ rigide obtenu à l'étape précédente. Une autre solution aurait été de déformer l'image objet avec le champ de déformation rigide et ensuite de passer à l'étape de recalage non-rigide avec le champ nul comme champ de départ. Ici, nous n'avons pas approfondi les deux approches. Nous avons favorisé le première approche afin d'éliminer une étape supplémentaire d'interpolation d'image qui intervient lors de la déformation.

Calcul des champs Chaque acquisition est alternativement image objet et image référence dans l'algorithme de recalage. Pour chaque patient nous avons calculé 6 champs de déformation rigide et 6 champs de déformation non-rigide, au total 48 champs. Chaque champ de vecteur est composé de $256 \times 256 \times 70 = 4.6$ millions de vecteurs et occupe une taille disque de 52.5 Mb (chaque vecteur est encodé sur 12 octets, 4 octet/composante). En fonction du patient, nous avons entre 870000 et 2 millions de vecteurs correspondant aux poumons. Nous avons divisé les poumons en six régions, tel qu'il est décrit dans [88]. La hauteur des poumons H_p est mesurée entre les points extrêmes inférieur et supérieur de poumons en direction craniale-caudale. Par rapport à cette hauteur, la première région est composée des points se situant jusqu'à 10% de la hauteur en partant du bas. Les quatre régions suivantes ont chacune une hauteur de 20% de H_p et la dernière est de nouveau de 10% de H_p . L'image 3.2 illustre sur une coupe coronale cette décomposition.

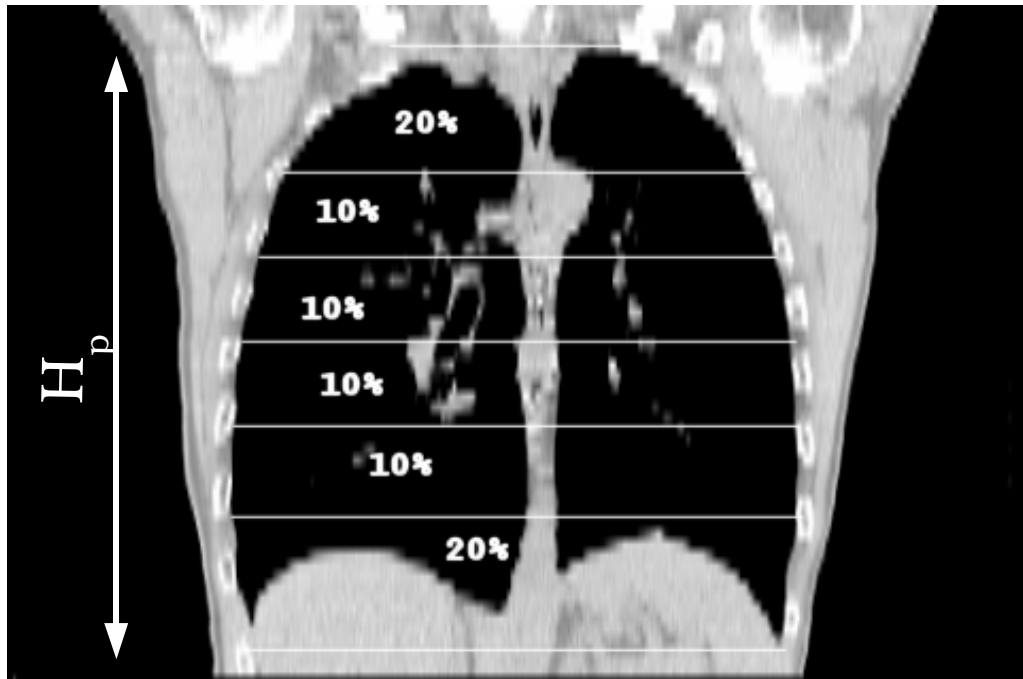


FIG. 3.2 – Décomposition des poumons en 6 régions pour l'évaluation des champs de déformation. La hauteur de chaque région est exprimée en pourcentage de la hauteur maximale H_p des poumons (distance entre le point le plus haut et le plus bas dans la direction tête-pieds).

Nous avons calculé les moyennes et les écarts types de déplacements des points appartenant au volume pulmonaire et à la surface des poumons.

Afin de pouvoir comparer nos résultats avec ceux obtenu par Remouchamps,[88] nous avons développé un algorithme de calcul de point le plus proche (DTA). Pour chaque point de la surface des poumons dans l'image A on calcule le point le plus proche situé sur la surface des poumons dans la deuxième image B . Le DTA est la moyenne de toutes les distances ainsi calculées. Pour le calcul du DTA, nous avons utilisé l'algorithme de calcul d'une carte de distance euclidienne d'une image proposé par [27] 3D. La carte de distance de l'image A est obtenue en calculant en chaque voxel de l'image A , la distance au plus proche point de surface des poumons. Si on superpose cette carte de distances sur l'image B , calculer le DTA entre les points du surface de A et les points de surface de B , revient à calculer la moyenne des valeurs de la carte de distance se situant sur la surface des poumons dans l'image B . Dans l'image 3.3 nous avons illustré un exemple en 2D de calcul du DTA sur des contours schématisés de poumons. Les contours de l'image A sont représentés en

bleu. Le DTA est la moyennes des valeurs couvertes par le contour des poumons de l'image B (points représentés en rouge ou en rouge et bleu s'il s'agit des points des deux contours qui se superposent).

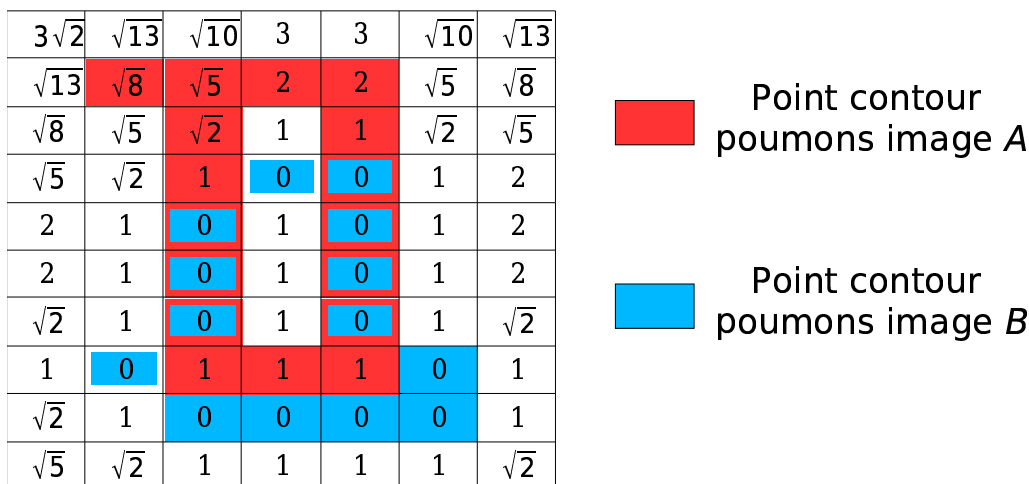


FIG. 3.3 – Illustration 2D de calcul DTA entre les contours des poumons des deux images A et B . Le DTA est la moyenne des valeurs des distances (calculées sur l'image A) superposée sur le contour des poumons de l'image B .

Le temps total de calcul pour un recalage entre deux images (segmentation, champ de déformation rigide et non-rigide, mesure) a pris environ 70 minutes, les images originales ayant une taille $512 \times 512 \times 70$.

Visualisation La visualisation des champs denses de déformation est difficile à cause de la quantité importante d'information. Nous avons généré trois types d'images pour une meilleure visualisation et interprétation de l'erreur résiduelle. La figure 3.4 est la projection du champ de vecteurs du poumon droit d'un patient sur une coupe axiale. L'erreur résiduelle est représentée par les flèches qui indiquent les déplacements des points. Le fenêtrage de la coupe TDM a été adapté afin de voir les points de faible densité (intérieur des poumons) aussi que les points de forte densité (structures rigides). La projection 2D des champs de vecteurs ne permet pas d'avoir la troisième dimension : le déplacement normal à la surface de chaque vecteur.

Sur la même coupe axiale, dans la figure 3.5 nous avons représenté le déplacement crano-caudal (CC). Le vert correspond aux déplacements vers la tête du patient et le bleu vers les pieds. Les différents niveaux d'intensité des deux couleurs sont en fonction de la norme de déplacement. Dans la figure 3.6 nous avons illustré sur la même coupe axiale les normes de vecteurs de déplacement (plus le rouge est clair, plus le déplacement est grand).

Mouvement résiduel du volume tumoral macroscopique (GTV) Les champs de vecteurs peuvent être utilisés pour quantifier le mouvement à l'intérieur et autour de la tumeur. Nous avons modélisé la zone tumorale par une ellipsoïde paramétrisée par un centre et trois axes. Nous avons choisi l'ellipsoïde de telle manière qu'elle soit centrée sur la tumeur et qu'elle englobe le GTV, donc relativement proche du contourage de la tumeur effectué par le médecin. Le mouvement résiduel du GTV est donné par l'ensemble des vecteurs appartenant à la zone sélectionnée, notamment l'ellipsoïde.

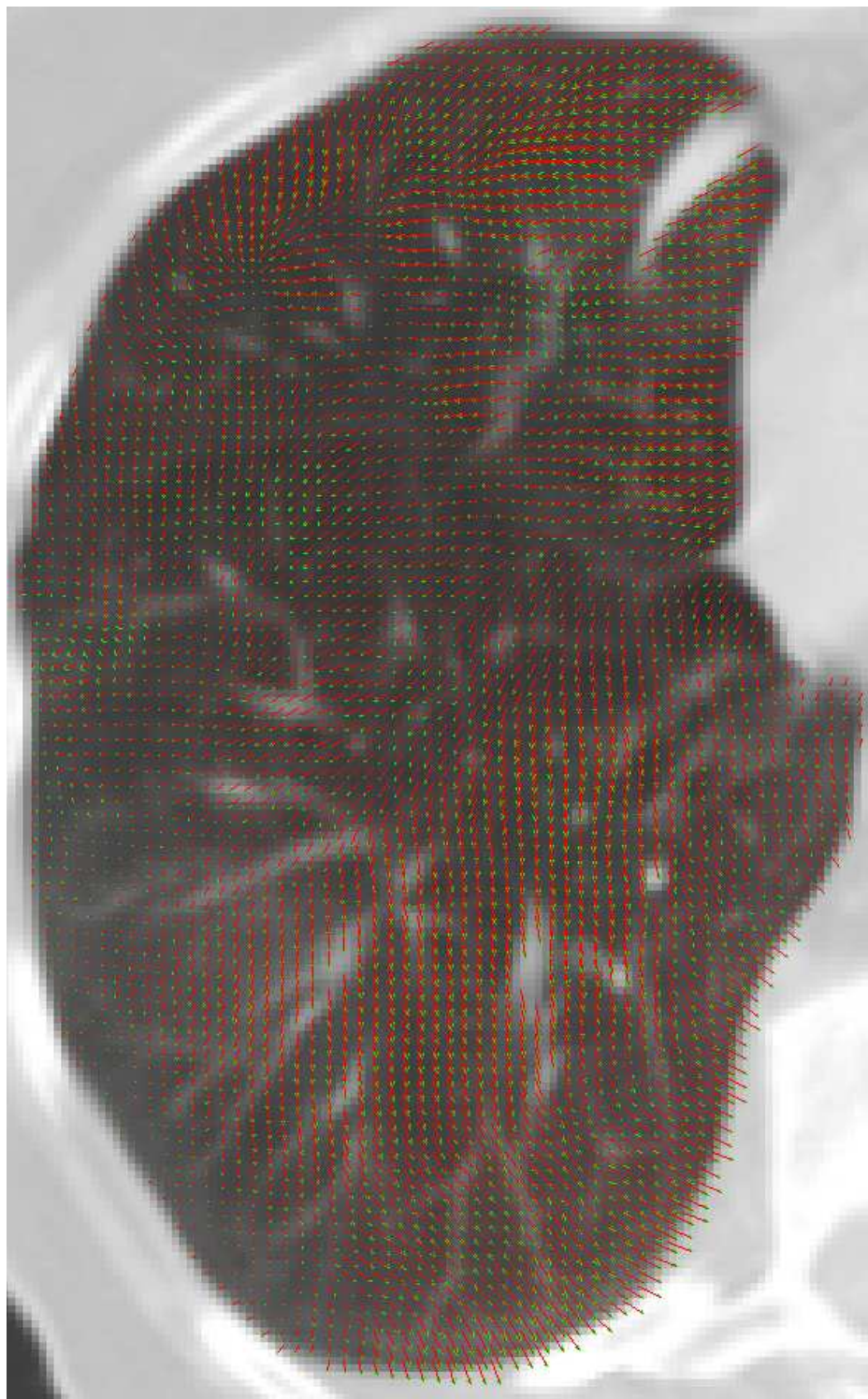


FIG. 3.4 – Exemple de projection 2D du champ de vecteur sur une coupe axiale (échantillonnage de 4mm pour une meilleure visualisation). Le déplacement de chaque point est représenté par un vecteur rouge avec une flèche verte au bout.

3.3 Résultats

3.3.1 Volume pulmonaire

Analyse de la variation du volume obtenu par segmentation Le volume pulmonaire varie linéairement en fonction du seuil choisi pour la segmentation (la moyenne des

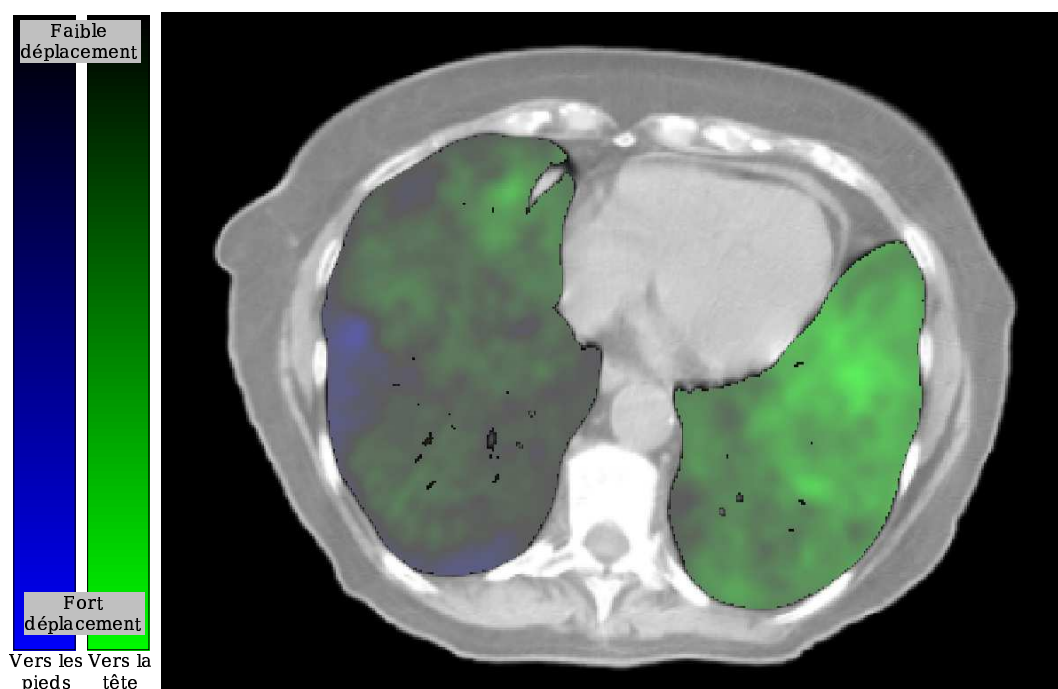


FIG. 3.5 – Déplacement cranio-caudal sur une coupe transversale. Le vert correspond à un déplacement vers la tête du patient et le bleu vers les pieds.



FIG. 3.6 – Normes de vecteurs 3D de déplacement sur une coupe axiale. Plus le rouge est foncé, moins le déplacement est important.

erreurs asymptotiques $<0.3\%$). Sur le graphique dans la figure 3.7 on peut voir les volumes pulmonaires mesurés en fonction du seuil de segmentation. Pour les trois acquisitions d'un même patient, nous avons calculé des volumes pour 10 valeurs de seuil différentes comprise entre -150 et -600 unité Hounsfield. On remarque la variation linéaire du volume en fonction du seuil choisi.

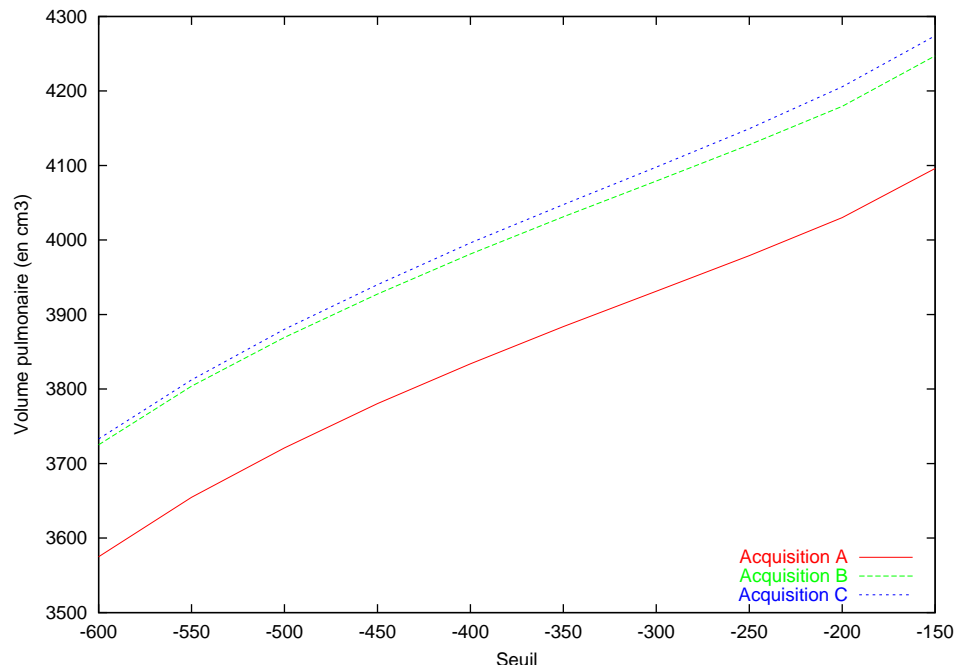


FIG. 3.7 – Volumes pulmonaires calculés pour différentes valeurs de seuils de segmentation pour les trois acquisitions TDM (A, B, C) d'un même patient. On observe une variation linéaire du volume en fonction du seuil.

Pour chaque patient, nous avons une très faible variation du volume segmenté pour un même seuil entre les acquisitions : une différence maximale volumique $<60\text{cm}^3$ ce qui représente une variation d'environ 4% entre deux images. En ce qui concerne la pente de la relation linéaire seuil-volume, nous avons des différences d'un patient à l'autre. Elle varie entre 1.1 et 2.0.

Nous avons obtenu des variations volumiques consistants pour les différents seuils testés. Pour chaque patient, l'écart type (pour les 10 segmentations) entre les DVP_p (exprimés en pourcentage par rapport au premier volume comme l'indique l'équation 3.1) varie entre 0.1% et 1.2% ce qui suggère que le DVP reste quasi-constant dans l'intervalle des seuils considérés.

Analyse de la DVP La DVP varie de 8 (0.2%) à $>1000\text{ cm}^3$ ($>16\%$). Les valeurs des DVP pour chaque patient et pour chaque couple d'images comparées ($A-B$, $B-C$, $A-C$) sont présentées dans le tableau 3.2. Les valeurs sont exprimées en cm^3 et en pourcentage du volume de la première image de chaque comparaison. Par exemple, pour le cas $A-B$, le volume de référence est le volume de A . Pour les patients 3 et 4 nous avons obtenu une très grande variation volumique d'une image à l'autre, nous avons donc considéré séparément les poumons droit et gauche. Le tableau 3.3 présente les valeurs moyennes des différences de volume pulmonaire (poumons entiers, poumon droit et poumon gauche) entre les trois acquisitions de chaque patient.

La valeur moyenne de la densité pulmonaire a été de $0.17\text{g}/\text{cm}^3$ (écart-type de 0.02) pour toutes les images acquises avec l'ABC et de $0.33\text{g}/\text{cm}^3$ (écart-type 0.15) pour toutes les

No. patient	A-B (cm^3)	B-C (cm^3)	A-C (cm^3)	A-B (%)	B-C (%)	A-C (%)
1	148.6	16.5	165.1	3.9%	0.4%	4.1%
2	159.5	80.8	78.7	1.8%	0.9%	0.9%
3	343.2	638.8	309.9	6.6%	13.1%	5.6%
4	603.4	1015.5	412.1	8.9%	16.4%	5.7%
5	134.3	261.4	395.7	1.6%	3.2%	4.8%
6	27.1	72.6	96.6	0.5%	1.3%	1.8%
7	157.9	117.1	40.8	2.8%	2.1%	0.7%
8	47.1	105.7	58.6	0.7%	1.6%	0.9%

TAB. 3.2 – Différence des volume pulmonaires (DVP) pour les trois acquisitions TDM (notées A , B et C) de chacun des 8 patients. Les valeurs sont exprimées en cm^3 et en % par rapport au volume initial.

Patient	Poumons entiers		Poumon droit		Poumon gauche	
	(cm^3)	(%)	(cm^3)	(%)	(cm^3)	(%)
3	431.2	8.5%	284.2	8.5%	146.5	8.4%
4	698.2	10.6%	196.8	4.2%	506.6	28.1%

TAB. 3.3 – Différence du volume pulmonaire (DVP) pour les poumons droit et gauche, (exprimée en cm^3 et en %) pour les deux patients avec un grand DVP.

TDM acquises en respiration libre. Ces mesures apparaissent dans le tableau 3.4. L'augmentation du volume pulmonaire des images en blocage respiratoire varie de 7.7% à 34.5%. [45] utilise aussi des images acquises en inspiration profonde en blocage respiratoire. Les deux dernières lignes du tableau 3.4 contiennent ces valeurs afin de pouvoir les comparer avec les nôtres.

Patient	Libre (g/cm^3)	Blocage (g/cm^3)	Changement densité	Augmentation volumique
1	0.47	0.20	-57,5%	20.3%
2	0.20	0.15	-22,1%	25.4%
3	0.51	0.16	-68,5%	18.9%
4	0.41	0.17	-58,3%	7.7%
5	0.15	0.13	-10,5%	15.4%
6	0.23	0.18	-21,5%	34.5%
7	0.44	0.18	-60,2%	19.5%
8	0.21	0.15	-27,3%	32.7%
Moyenne	0.33	0.17	-40,8%	21.8%
Ecart-type	0.15	0.02	22,5%	8.8%
Moyenne [45]	0.26	0.19	-26%	n.a.
Ecart-type [45]	0.07	0.04	16%	n.a.

TAB. 3.4 – Valeurs moyennes des densités pulmonaires des 8 patients mesurées à partir des TDM en respiration libre et en blocage respiratoire. A titre de comparaison, les deux dernières lignes présentent les résultats d'Hanley et al. [45]

3.3.2 Déformation des poumons

Dans le tableau 3.5 sont présentées les mesures statistiques (moyenne, médiane, écart-type) calculées sur les déplacements de tous les points appartenant aux poumons. Chaque valeur du tableau a été calculée selon la moyenne de six champs de déformation (U_{AB} ,

$U_{BA}, U_{AC}, U_{CA}, U_{BC}, U_{CB}$.

Patient	Moyenne (mm)	Médiane (mm)	écart-type (mm)	5% max (mm)
1	3.4	2.9	2.0	9.0
2	2.3	1.9	1.4	6.2
3	4.3	3.3	3.3	13.7
4	6.8	5.2	5.1	21.9
5	4.7	4.2	2.5	11.0
6	2.8	2.3	1.8	7.4
7	2.3	1.8	1.7	7.0
8	2.7	2.3	1.5	6.4
Moyenne	3.6	2.9	2.5	10.3
Médiane	3.1	2.6	1.9	8.2

TAB. 3.5 – Moyenne, médiane, écart-type des normes de déplacement pour tous les points à l'intérieur des poumons (en fonction de patient, il y a 870,000 à 2 million de points). La quatrième colonne contient les moyennes des 5% des points ayant les plus grands déplacements. Chaque calcul prend en compte six champs de vecteurs.

Les valeurs (moyennes, écart-types, déplacements maximales) dans le tableau 3.6 correspondent aux points appartenant aux ellipsoïdes qui englobent le GTV. Les dimensions et la position des tumeurs sont aussi indiquées.

Patient	Champ	Moyenne (écart-type)	Max	Dimension (cm^3)	Localisation
1	U_{BA}	5.9 (0.7)	8.8	4.8	Lobe inférieur gauche
	U_{BC}	1.3 (0.3)	2.7		
2	U_{BA}	2.5 (0.8)	5.5	27.0	Para-trachéale inférieur
	U_{BC}	0.9 (0.4)	2.8		
3	U_{BA}	7.1 (1.6)	10.8	5.3	Lobe inférieur droit
	U_{BC}	7.6 (1.4)	11.4		
4	U_{BA}	5.1 (1.1)	9.5	190.1	Lobe supérieur droit
	U_{BC}	11.8 (4.0)	31.9		
5	U_{CA}	3.9 (1.4)	8.9	87.1	Hilaire gauche
	U_{CB}	2.9 (1.3)	8.1		
6	U_{AB}	2.0 (1.2)	6.3	73.6	Lobe supérieur droit
	U_{AC}	2.5 (0.9)	6.1		
7	U_{BA}	2.0 (1.2)	4.9	22.8	Lobe supérieur gauche
	U_{BC}	1.4 (0.4)	2.9		
8	U_{AB}	2.3 (0.7)	5.1	251.3	Lobe moyen gauche
	U_{AC}	3.0 (1.3)	8.9		

TAB. 3.6 – Moyenne (écart-type), valeurs maximales des normes de déplacement (en mm) pour tous les points situés à l'intérieur de l'ellipsoïde centré sur le GTV (en fonction du patient il y a entre 1,000 et 40,000 points). Le champ de déformation utilisé dans l'évaluation est indiqué dans la deuxième colonne. (U_{AB} signifie recalage entre l'acquisition TDM A et B , A étant image référence). La 5^{eme} contient la dimension de l'ellipsoïde englobant le GTV (en cm^3) et la dernière colonne la localisation de la tumeur.

La figure 3.8 illustre le déplacement moyen des points des poumons pour chaque patient suivant les trois directions : antéro-postérieur, médio-latéral, cranio-caudal) et la norme 3D du déplacement.

Le tableau 3.7 synthétise les moyennes des déplacements pour chacune des six régions

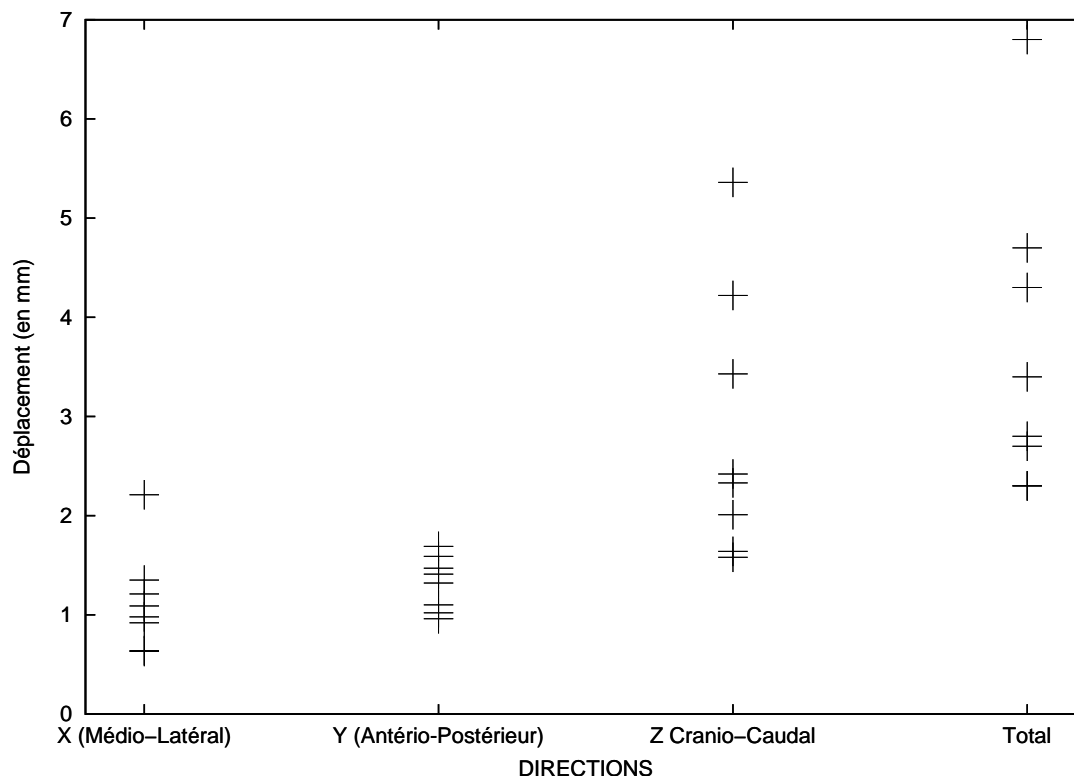


FIG. 3.8 – Déplacement moyen des points (en mm) pour chaque patient suivant les trois directions : X - antéro-postérieur, Y - médio-latéral, Z - cranio-caudal et la norme 3D des vecteurs de déplacement.

verticales successives des poumons : une région supérieure et inférieure avec une hauteur égale à 10% de la hauteur maximale des poumons et quatre régions intermédiaires égales à 40% de la hauteur maximale. Dans l'évaluation, nous avons séparé le poumon droit du poumon gauche. Pour chaque région nous avons calculé les déplacements à l'intérieur des poumons, ainsi que sur la surface des poumons et la DTA. En fonction des résultats précédents, nous avons distingué deux groupes de patients : les patients 1,2,5,6,7,8 qui présentent des faibles déplacements et les patient 3, 4 avec des déplacements importants. Les valeurs du tableau sont des moyennes calculées pour tous les patients de chaque groupe.

Région	Patients 1,2,5-8		Patients 3 et 4		Remouchamps et al. [88]	
	gauche	droit	gauche	droit	gauche	droit
Déplacement mesuré dans les poumons						
1 (supérieur 10%)	2.0(0.7)	1.8(0.7)	2.7(1.0)	2.4(0.8)		
2 (suivant 20%)	2.7(1.7)	2.1(1.0)	3.9(2.0)	3.1(1.6)		
3 (suivant 20%)	2.7(1.3)	2.5(1.3)	6.1(3.4)	4.2(2.3)		
4 (suivant 20%)	3.2(1.6)	3.0(1.6)	7.9(4.1)	4.8(2.8)		
5 (suivant 20%)	3.9(2.0)	3.7(1.8)	8.1(4.5)	8.2(4.5)		
6 (inférieur 10%)	4.1(1.9)	4.0(1.6)	8.5(3.5)	9.4(4.2)		
Déplacement mesuré sur la surface des poumons						
1 (supérieur 10%)	2.0(0.8)	1.9(0.8)	2.7(1.2)	2.3(0.9)		
2 (suivant 20%)	2.6(1.7)	2.2(1.1)	3.8(2.1)	2.9(2.1)		
3 (suivant 20%)	2.5(1.2)	2.4(1.3)	6.1(3.6)	4.3(3.1)		
4 (suivant 20%)	2.7(1.5)	2.8(1.6)	7.6(4.2)	4.3(3.2)		
5 (suivant 20%)	3.4(1.9)	3.5(1.9)	8.0(4.7)	6.1(4.5)		
6 (inférieur 10%)	3.9(2.1)	4.1(1.8)	8.2(3.5)	8.2(4.5)		
DTA						
1 (supérieur 10%)	0.7(1.1)	1.0(1.4)	0.8(1.1)	1.1(1.3)	1.6(1.1)	1.4(1.2)
2 (suivant 20%)	0.7(1.2)	1.0(1.7)	1.0(1.6)	1.6(2.2)	1.1(1.1)	1.2(1.1)
3 (suivant 20%)	0.6(1.2)	1.0(1.7)	0.7(1.3)	2.1(2.7)	1.0(1.1)	1.0(1.1)
4 (suivant 20%)	0.7(1.3)	1.1(1.7)	0.7(1.4)	2.5(2.9)	1.1(1.2)	1.3(1.3)
5 (suivant 20%)	1.2(1.9)	2.3(3.3)	1.0(1.5)	3.4(3.5)	1.9(2.2)	1.7(1.9)
6 (inférieur 10%)	3.6(2.9)	4.4(4.0)	1.5(1.8)	4.7(3.3)	2.1(2.1)	2.0(1.8)

TAB. 3.7 – Les poumons droit et gauche sont divisés en six régions consécutives : une supérieure et une inférieure chacune égales à 10% de la hauteur maximale des poumons et 4 intermédiaires de 20%. Pour chaque région, le tableau présente la moyenne des déplacements des points du poumon, les points n'appartenant qu'à la surface des poumons et les valeurs moyennes des DTA. Les valeurs des DTA sont comparées aux résultats obtenus par [88].

3.4 Discussion

Les études précédentes sur le blocage respiratoire ont montré la nécessité d'avoir une bonne reproductibilité mais aussi la difficulté d'évaluation de cette reproductibilité [88, 124, 125, 114]. Dans ce but, des méthodes 2D et 3D peuvent être utilisées. Les méthodes 2D font appel à des films radiographiques [29, 5] ou à des images portales numériques ou images fluoroscopiques [87, 67]. L'évaluation est basée sur des mesures spécifiques comme par exemple la position de la projection de la partie supérieure du diaphragme par rapport aux structures rigides (squelette) supposées être fixes [121, 29, 5, 56]. [29] se sert de marqueurs radio opaques pour évaluer la reproductibilité du blocage. Avec les techniques 3D, on peut comparer des TDM acquises à des niveaux équivalents du cycle respiratoire. Certains comparent des DVP [125, 114, 124] ou les surfaces des poumons [125, 88] ("A not B ; B not A" ou DTA), d'autres utilisent des points de contrôle particuliers (par exemple la trachée, la carène, le centre de la tumeur, le diaphragme) sélectionnés manuellement par un spécialiste sur chaque TDM [45, 77, 78].

Les résultats sont exprimés en terme de déplacement antéro-postérieur, médio-latéral, cranio-caudal dans les études 2D et en terme de différence de volume pulmonaire ou moyennes des déplacements dans les études 3D. La reproductibilité du blocage varie de 1.0mm [67] à 6.6mm [29].

Le tableau 3.1 page 55 synthétise les résultats obtenus dans des études qui ont évalué la reproductibilité inter-fraction du blocage respiratoire à l'aide ou non d'un appareil de type ABC.

3.4.1 Analyse du volume

Les patients ont été classés en deux catégories (un test de Student entre les deux classes a montré une différence significative) : la première avec les patients 1, 2, 5, 6, 7, 8 avec une bonne reproductibilité du blocage respiratoire comparée à la deuxième, les patients 3 et 4.

Dans le premier groupe de patients, les résultats obtenus sont comparables à ceux des études précédentes (DVP <4% ou en terme de volume 170cm³). Stromberg et al. [114] a trouvé une différence volumique moyenne (en inspiration profonde) de 4% pour une même ou entre différentes sessions de traitement. Wong et al. ([125]) a trouvé des variation intra-fraction du volume pulmonaire (à intervalle de 30min) de l'ordre de 6% pour 3 patients. Wilson et al. [124] a trouvé une variation intra-fraction des DVP comprise entre 0.2% et 8.7% (<186cm³) pour le poumon droit ou gauche (les différences ne sont pas statistiquement différentes pour les 10 patients).

Nous avons obtenu des différences plus importantes pour le deuxième groupe de patients (6-16%). Wilson et al. [124] ont un patient avec une DVP de 13.2% (289cm³) pour le poumon gauche (les auteurs précisent que la différence est probablement due à la réponse de la tumeur au traitement plutôt qu'à un mauvais blocage respiratoire avec l'ABC). Si pour le patient 3, la différence observée (8.4%) est proportionnellement répartie pour les deux poumons, pour le patient 4 la différence a été localisée dans le poumon gauche (28%).

Pour ces deux patients, les anomalies observées peuvent avoir des causes cliniques. Le patient 3 a une bulle large d'emphysème¹ (environ 512cm³) dans le poumon gauche et plusieurs autres bulles plus petites au niveau de l'apex. En plus, ce patient a eu une effusion pleurale² qui a augmenté entre les acquisitions et aussi une atélectasie³ du lobe

¹Augmentation de volume (dilatation) des alvéoles pulmonaires avec destruction de leur paroi élastique. Cela entraîne l'impossibilité de se vider complètement, à l'expiration, de l'air qu'elles contiennent.

²Accumulation de liquide à proximité des poumons qui ne peuvent plus se dilater complètement.

³Effondrement de tissu du poumon affectant une partie ou tout un poumon, empêchant ainsi l'absorption

droit inférieur. Le patient 4 a aussi une atélectasie et une effusion pleurale décroissante. Les patients avec une effusion pleurale ou avec une atélectasie ne doivent pas être traités avec l'ABC.

Dans notre étude, le volume pulmonaire des patients en blocage respiratoire est plus grand que le volume en respiration libre. Cela est comparable aux résultats présentés par Hanley et al. dans [45], mais reste inférieur aux niveaux rapportés par Cheung et al. [19] (en moyen 42%, sur un intervalle 23-66%). La faible augmentation de volume entre le blocage et la respiration est probablement due au fait que les patients présentent des insuffisances respiratoires sévères mais aussi due aux blocages effectués en inspiration moyennement profonde et non pas en inspiration profonde.

3.4.2 Déformation des poumons

Comme attendu, nous avons une corrélation entre la variation de DVP et les déplacements : la moyenne des déplacements augmente/diminue avec dilatation/contraction du volume pulmonaire. Cependant, deux patients (patient 3 et 5) ont des moyennes de déplacements similaires (4.3mm) mais les DVP sont différentes (4.8% contre 8.4%).

Nous avons calculé des déplacements plus importants dans la partie basse des poumons par rapport à la partie supérieure (voir tableau 3.7), fait également observé par Remouchamps et al. [88]. Cependant, les déplacements obtenus dans notre étude sont plus grands par rapport à [88] et les différences entre les parties supérieures et inférieures des poumons aussi (1.9mm à 4mm contre 1.5mm à 2.1mm). Par contre, notre approche possède deux différences majeures par rapport à celui de Remouchamps et al. Premièrement, nous évaluons les déplacements des points dans tout le volume pulmonaire et non pas uniquement sur la surface. Deuxièmement, nous avons calculé les déplacements pour chaque point en non pas uniquement la distance au point le plus proche. Cette technique permet d'éviter l'inconvénient du DTA qui tend à sous estimer le mouvement (par exemple dans le cas d'un déplacement sur la verticale). Dans le tableau 3.7 les valeurs de DTA sont plus faibles que les déplacements calculés par recalage déformable.

Les déplacements résiduels déduits à partir des champs de vecteurs à l'intérieur de l'ellipsoïde GTV présentent un réel intérêt clinique. Les déplacements sont un peu plus faibles que ceux observés pour les poumons entiers dans le cas du premier groupe de patients. Cependant, pour le patient 1 nous avons obtenu une bonne reproductibilité du volume respiratoire pour les poumons, mais, pour le GTV nous avons eu un mouvement de 5.9(0.7)mm, entre les TDM B et C. Par conséquent, une bonne reproductibilité du volume pour les poumons n'implique pas forcément une bonne reproductibilité pour la zone tumorale. Nous n'avons pas remarqué une corrélation claire entre la localisation de la tumeur et le mouvement résiduel du GTV. Cette information de mouvement fait l'objet actuellement d'études menés par des physiciens médicaux.

Notre méthode présente quelques inconvénients. En effet, la précision de la méthode dépend de la résolution spatiale des images. Les acquisitions TDM ont une distance de 5mm entre les coupes ce qui peut impliquer une surestimation des déplacements dans la direction cranio-caudale lors de l'algorithme de recalage. Pour interpoler des coupes intermédiaires nous avons utilisé une interpolation linéaire. Une distance inter-coupe plus faible ou des méthode d'interpolation d'ordre supérieur (splines cubique par exemple) pourraient améliorer la précision. Nous ne savons pas si les déplacements calculés sont dues à des différences de blocage ou à des modifications anatomiques survenues entre les acquisitions (rétrécissement de la tumeur). Quelques études ont évalué l'influence des mouvements cardiaques sur les tumeurs situées à côté du coeur. Les résultats ([108, 99, 106, 109]) montrent

normale de l'oxygène par les tissus sains.

que les battements du coeur peuvent ne pas avoir un impact statistiquement significatif sur le mouvement de tumeur. Ici, nous n'avons pas étudié cet effet.

La méthode que nous proposons a aussi des avantages significatifs. Il s'agit d'une méthode automatique qui ne nécessite pas la sélection des points de contrôle dans les acquisitions TDM. L'estimation des déplacements se fait en 3D, pour tout le volume, ce qui permet d'étudier le comportement de la zone environnante de la tumeur. Connaître le mouvement résiduel permet d'adapter les marges internes et de comparer l'efficacité de la procédure d'irradiation à un traitement en respiration libre.

3.5 Conclusion

Les techniques de blocage respiratoire sont très prometteuses mais l'évaluation de la reproductibilité est un prérequis pour une définition précise des marges internes. Dans cette étude nous avons proposé une méthode originale d'évaluation de la reproductibilité inter-fraction à partir des trois TDM 3D par patient acquises en blocage respiratoire à l'aide de l'ABC. Cette méthode fait appel au recalage rigide et non-rigide permettant le calcul des déplacements 3D de chaque point entre les TDM et estime ainsi le mouvement "résiduel". Nous avons analysé les DVPs et la compliance des patients.

Le blocage respiratoire a été globalement bien toléré même par les patients ayant une insuffisance respiratoire sévère. Seul un patient a été exclu du protocole parce qu'il n'a pas pu comprendre et se soumettre à la procédure ABC. Pour deux autres patients, nous n'avons pas eu de données TDM complètes à cause d'une défaillance du système de stockage. Pour six patients, le blocage respiratoire a été efficace et les résultats obtenus sur la reproductibilité inter-fraction sont comparables à ceux de la littérature. Deux patients ont eu une mauvaise reproductibilité du blocage, cela étant due à des anomalies fonctionnelles des poumons. Les résultats préliminaires sur le mouvement résiduel du GTV montrent qu'il est difficile de déduire une corrélation entre la localisation de la tumeur et son mouvement résiduel.

Les outils de calcul automatiques 3D présentés ici, comme la mesure du volume pulmonaire et le calcul de champ de déformation, permettent une évaluation personnalisée de la reproductibilité inter-fraction du blocage respiratoire. Une extension de ce travail pourrait être l'évaluation de la reproductibilité intra-fraction, basée par exemple sur des coupes chevauchantes tel que cela a été fait dans le travail de Hanley et al. [45]. Les inconvénients sont : la nécessité d'acquérir plusieurs TDM 3D (plus de dose délivrée au patient), grande quantité de données à traiter et aussi, pour l'instant (au centre Léon Bérard nous ne disposons pas encore d'un scanner rapide) l'épaisseur de coupe dans la direction cranio-caudale (5mm).

Les résultats de cette étude ont montré l'importance et la nécessité de quantifier les déplacements internes qui varie d'un patient à l'autre en fonction de la capacité respiratoire de chacun. Compte tenu de l'information fournie, les outils décrits ici peuvent être utilisés afin d'adapter les marges internes. Si des TDM sont acquises régulièrement (par exemple 1 fois par semaine), ces outils peuvent aussi être utilisés pour quantifier l'évolution anatomique du patient pendant la durée du traitement.

La majeure partie de ce chapitre a été publiée dans [98].