

GdR Stic-Santé
Lyon, le 02/12/2013

La radiothérapie assistée par l'imagerie ultrasonore

Marie Fargier-Voiron

Doctorante CIFRE ELEKTA France,
CREATIS INSA Lyon

Benoît Presles

Post-doctorant, CLB Lyon

Alexandre Munoz

Dosimétriste, CLB Lyon

Marie-Claude Biston

Physicienne médicale, CLB Lyon

David Sarrut

Directeur de thèse, CREATIS INSA Lyon

Pascal Pommier

Radiothérapeute, CLB Lyon



Creatis



1. Cancer de la prostate et radiothérapie
2. Les mouvements interfraction
 - La sonde TA
 - Validation clinique de la sonde TA
 - Autres études sonde TA
3. Les mouvements intrafraction
 - Mouvements intrafraction
 - La sonde TP
 - Premières observations et enjeux cliniques

1. Cancer de la prostate et radiothérapie
2. Les mouvements interfraction
 - La sonde TA
 - Validation clinique de la sonde TA
 - Autres études sonde TA
3. Les mouvements intrafraction
 - Mouvements intrafraction
 - La sonde TP
 - Premières observations et enjeux cliniques

■ Le cancer de la prostate

○ Quelques chiffres

- Cancer masculin le plus répandu en France: 1 homme sur 9 en sera atteint au cours de sa vie. Augmentation de l'incidence de 100% depuis 2006 [*Drouin 2009, progrès en urologie*]
- 3^{ème} cause de décès par cancer
- 95% des patients sont âgés entre 57 et 88 ans (moyenne: 73 ans)

○ Traitement

- Prostatectomie
- **Radiothérapie en première intention ou post-opérative**
- Curiethérapie
- Hormonothérapie
- Ultrasons focalisés de haute intensité (Ablatherm®)

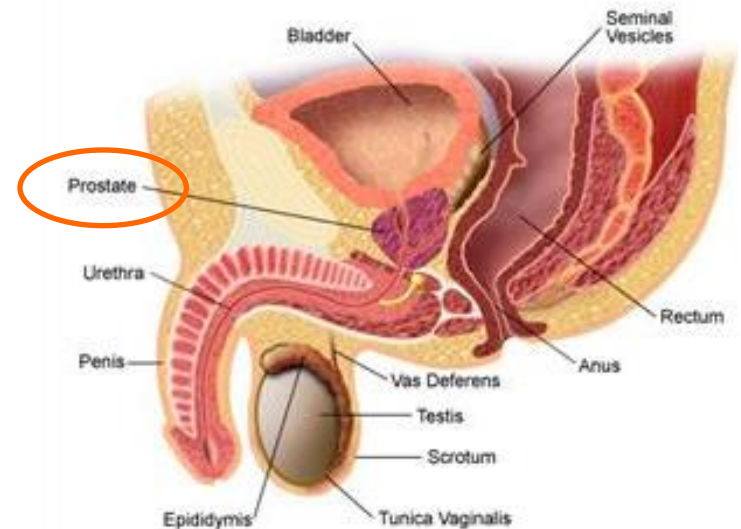
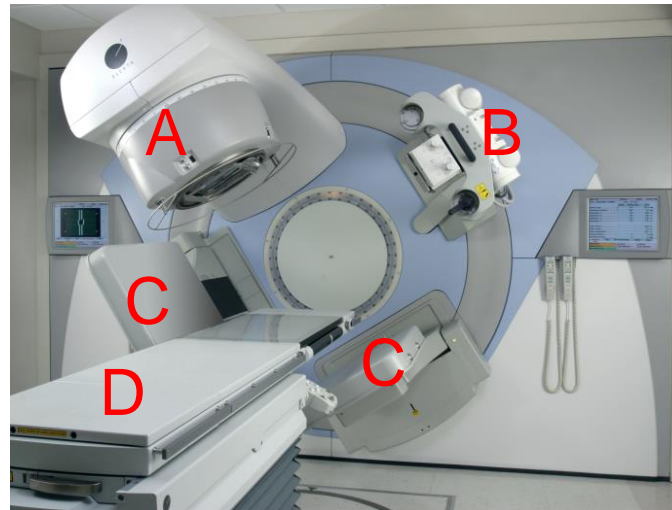


Fig 1. Anatomie pelvienne

1. Cancer de la prostate et radiothérapie

■ La radiothérapie:

- Utilisation médicale de rayonnements ionisants pour le traitement des cancers
- Objectif: Stériliser les cellules cancéreuses tout en épargnant au mieux les tissus sains
- Dose totale délivrée sur plusieurs fractions
 - Prostate: 74 à 78 Gy, 2 Gy/fraction
 - Post-prostatectomie: 66 Gy, 2 Gy/fraction



- A: Source rayon MV
- B: Source rayon kV
- C: Détecteurs
- D: Table de traitement

Fig 2. Accélérateur linéaire

■ Marges

- Prendre en compte les extensions microscopiques de la maladie (CTV), et les incertitudes de repositionnement, géométriques etc...
- Méthodologie: Van Herk 2000, IJROBP

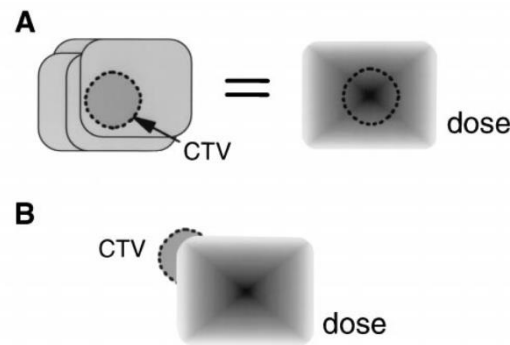
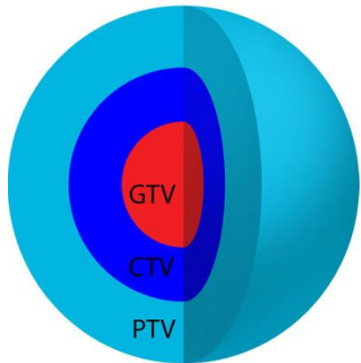


Fig 5. impact des décalages géométriques

$$M = \alpha \Sigma + \beta \sqrt{\sigma^2 + \sigma_p^2} - \beta \sigma_p$$

Σ : écart-type des erreurs systématiques

σ : écart-type des erreurs aléatoires

σ_p : modélisation de la pénombre de la dose

α : détermine la part de population correctement traitée au niveau de dose prescrit (niveau de confiance)

β : détermine le niveau de dose couvrant correctement la tumeur

- PTV = volume cible + 5 à 10 mm

■ Volume cible et organes à risques en localisation prostatique

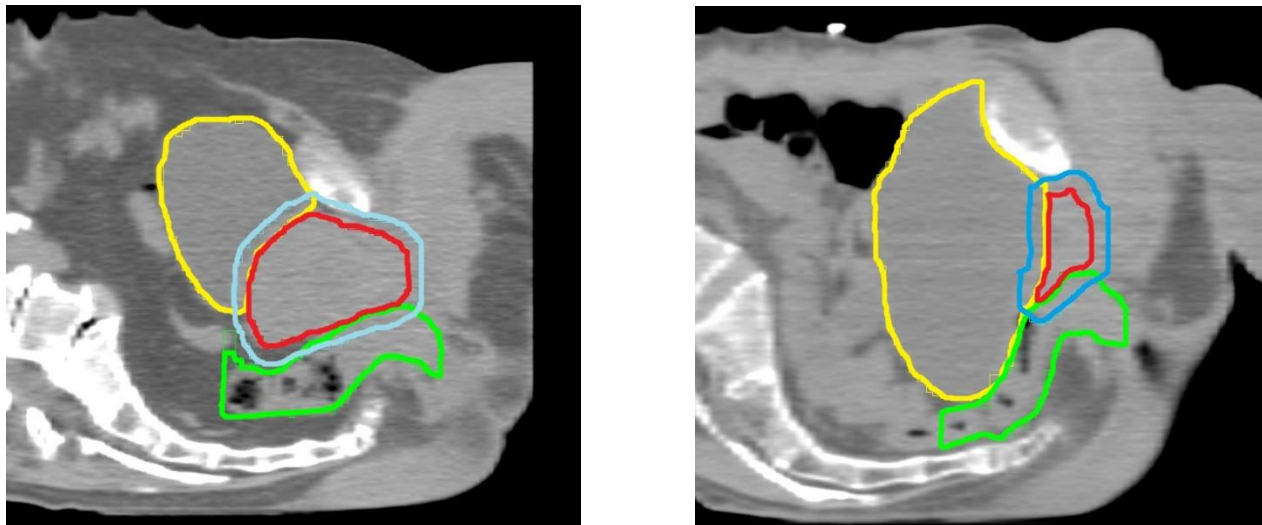


Fig 6 et 7. CT pelviens prostate en place et post-prostatectomie. jaune: vessie, vert: rectum, rouge : CTV, bleu : PTV.

■ Problématique:

- Dose au PTV limitée à cause des effets secondaires sur les tissus sains
- Escalade de dose: nécessite la diminution des marges
- Hypofractionnement: nécessite d'augmenter la précision dans la délivrance de la dose

=> Radiothérapie guidée par l'image (IGRT)

- Etapes d'un traitement en RT:
 - Préparation du traitement:
 - Acquisition des données anatomiques: Scanner volumétrique
 - Calcul de dose
 - Imagerie de référence
 - Délinéation des volumes cibles et des organes à risque, prescription de la dose sur les différents volumes
 - Planification du traitement: balistique, optimisation et calcul de la dose

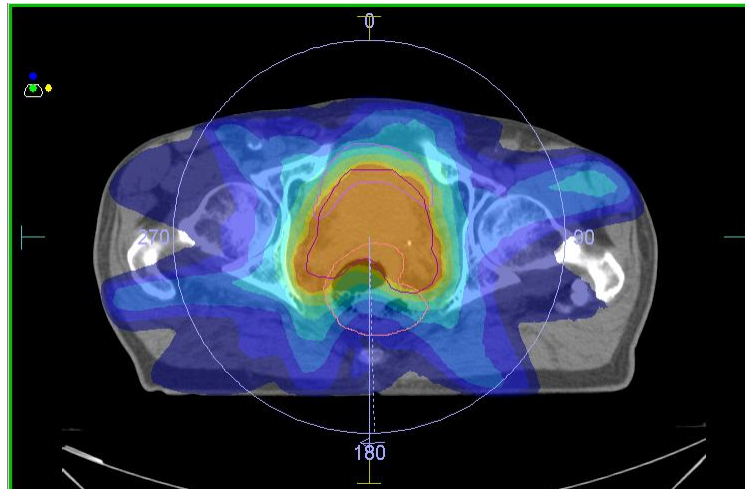


Fig 3. Carte de dose VMAT

1. Cancer de la prostate et radiothérapie

○ Traitement:

- Positionnement du patient (lasers-marques à la peau)
- Imagerie pré-séance (au CLB: Cone Beam CT – CBCT)
- Recalage avec l'image de référence
- Déplacement du patient
- Délivrance du traitement



- Incertitudes sur la localisation de la cible
 - Mouvements interfraction
 - Repositionnement du patient en début de séance
 - Mouvements intrafraction
 - Suivi de la tumeur au cours de l'irradiation

- Localisation :
 - Cancers pelviens traités par IMRT ou VMAT
 - Prostate en place
 - Prostatectomie
 - Utérus

1. IGRT par ultrasons

- Installation en mai 2012 en salle de simulation et dans une salle avec accélérateur équipé d'un CBCT
- Equipement
 - Une sonde transabdominale (TA) et une autre transpérinéale (TP), un système de repérage (caméra polaris), un échographe



1. Cancer de la prostate et radiothérapie

2. Les mouvements interfraction

- La sonde TA
- Validation clinique de la sonde TA
- Autres études sonde TA

3. Les mouvements intrafraction

- Mouvements intrafraction
- La sonde TP
- Premières observations et enjeux cliniques

■ Repositionnement du patient en début de séance

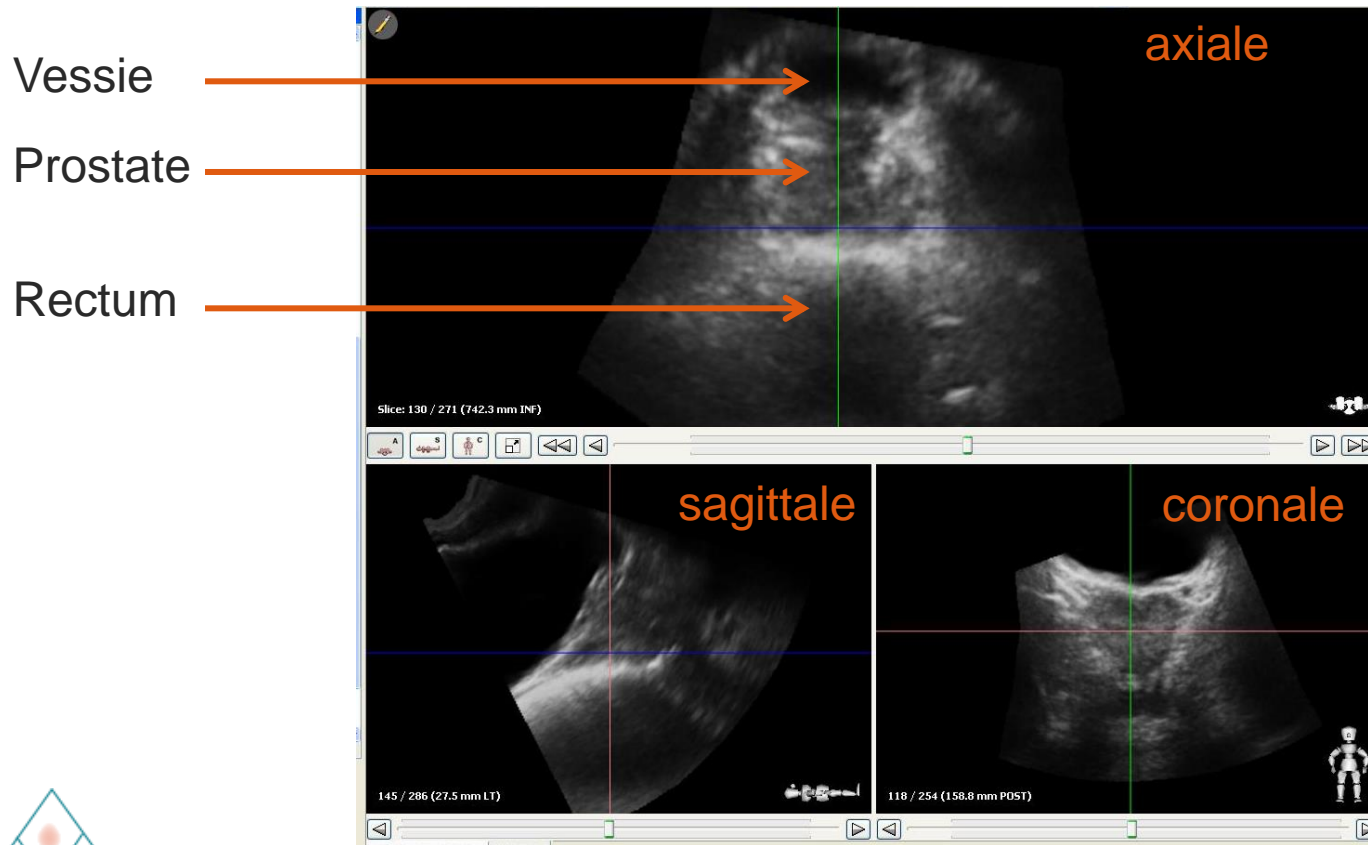
	Imageur portal	Cone Beam CT	Imagerie US
Technologies	2 radiographies orthogonales 2D MV	Reconstruction 3D de radiographies kV	Sonde TA
Avantages	Tous les accélérateurs équipés	Image volumétrique	Non-irradiant Non-invasif Images volumétriques
Inconvénients	Irradiant Repositionnement sur tissus mous impossible (→ fiduciaires)	Irradiant Qualité de l'image médiocre dans la région pelvienne (→ fiduciaires)	Patient-dépendant Qualité de l'image

■ Les systèmes US disponibles

	SonArray® (VARIAN)	BAT® (NOMOS)	Clarity® (ELEKTA)
Technologies	Sonde TA	Sonde TA	Sonde TA
Recalage	Recalage intermodalité : Recalage de l'image US de traitement sur l'image CT de référence		Recalage intramodalité : Recalage de l'image US de traitement sur une image US de référence ^[1]

2. La sonde TA

■ Vues de la prostate en US avec la sonde TA



Rappel US :
- Eau → noire
- Pas de transmission à travers l'air et les os

Fig.10 : Prostate

2. La sonde TA

- Vues de la loge prostatique en US : recalage sur le col vésical

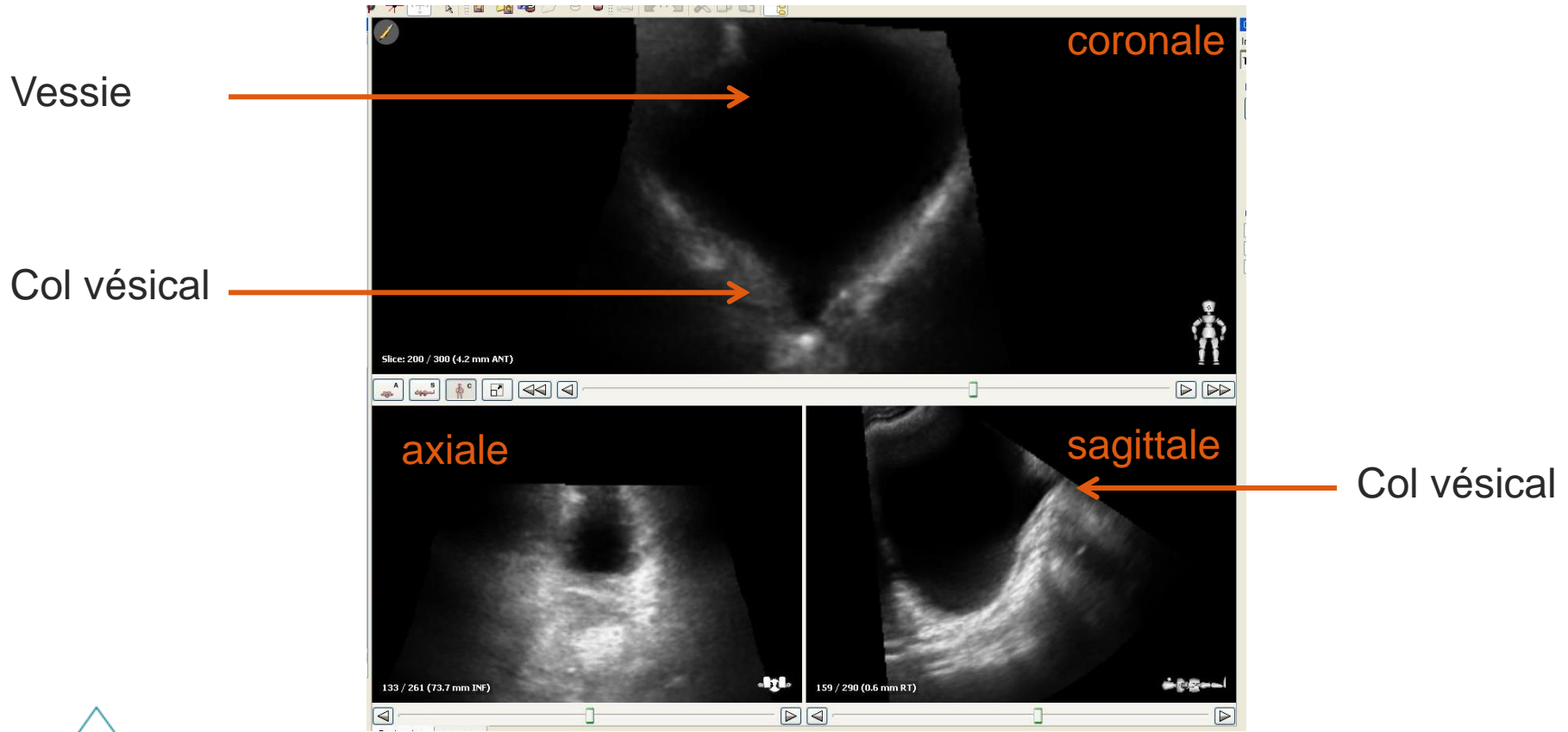


Fig.11 : Loge prostatique

■ Vues de l'utérus en US

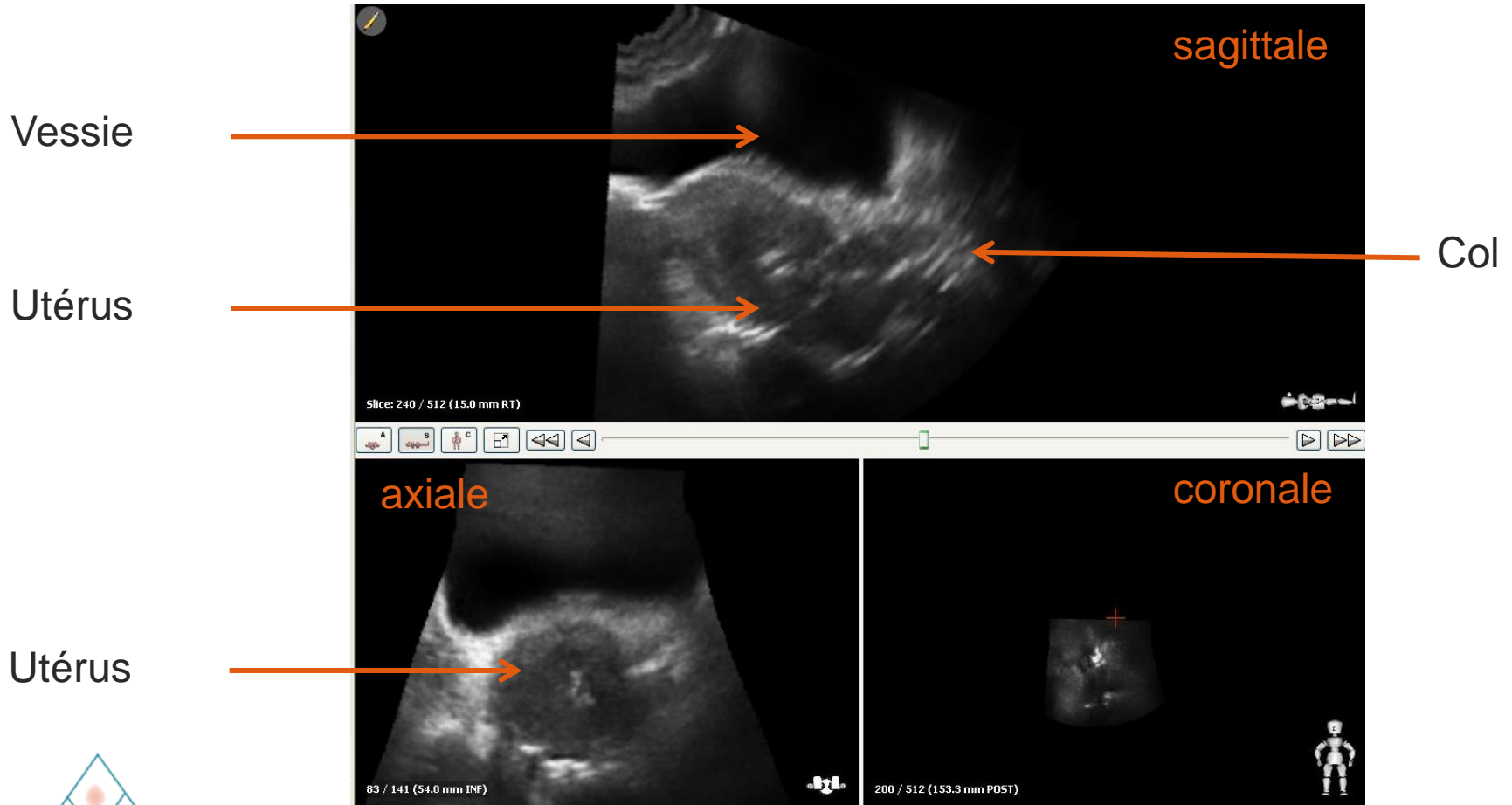


Fig.12 : Utérus



ELEKTA 2. La sonde TA

- Procédure TA
 - Etape de simulation
 - Acquisition de référence US avec le patient dans la même position que le CT
 - Fusion automatique entre l'image US et l'image CT grâce à la calibration
 - Etape de planification
 - Délimitation du volume de référence (figures 3 et 4)
 - Etape de traitement
 - Alignement du patient aux lasers
 - Acquisition US puis recalage entre l'US de référence et l'US du jour

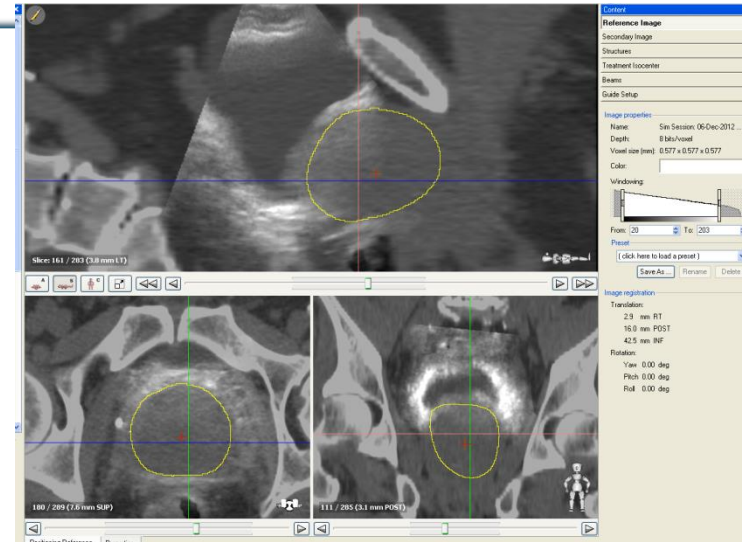


Fig.13 : Volume de référence pour une prostate

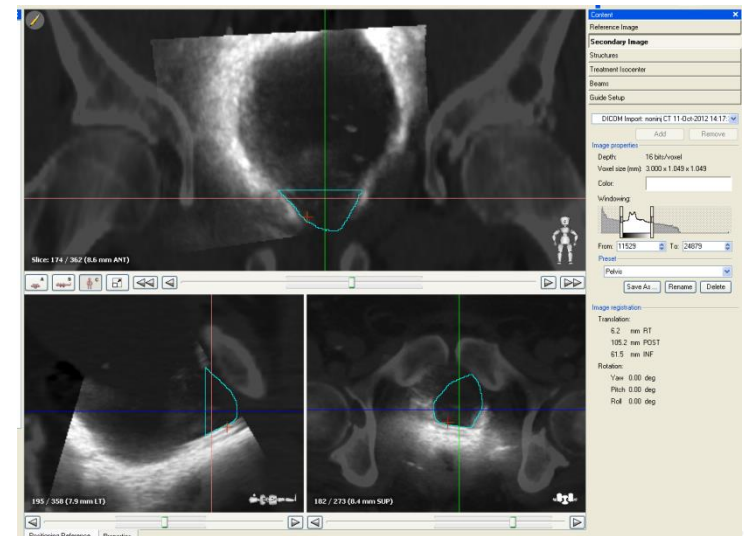


Fig.14 : Volume de référence pour une loge prostatique

1. Cancer de la prostate et radiothérapie
2. Les mouvements interfraction
 - La sonde TA
 - Validation clinique de la sonde TA
 - Autres études sonde TA
3. Les mouvements intrafraction
 - Mouvements intrafraction
 - La sonde TP
 - Premières observations et enjeux cliniques

■ IGRT au CLB pour les cancers pelviens

- Imagerie : Cone Beam Computed Tomography (CBCT)
- Logiciel de recalage : XVI® (ELEKTA)
- Pas de fiduciaires
- Recalage automatique sur les os puis recalage manuel sur les tissus mous, pas de rotations
- Protocole : 4 images au début du traitement puis une image hebdomadaire
- Notre référence actuelle : le CBCT

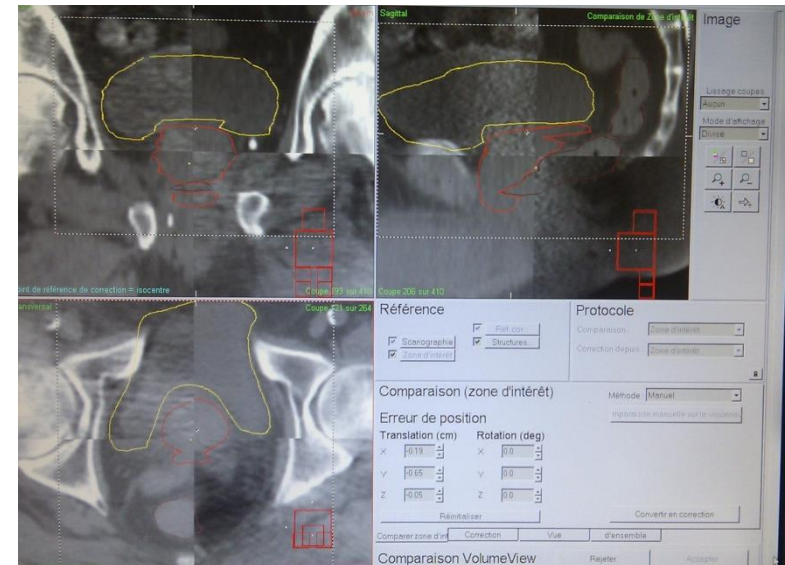


Fig. 15 : Recalage CBCT/CT sur XVI®

■ Protocole

- Pré-positionnement du patient sur les lasers
- Acquisition et recalage US
- Acquisition et recalage CBCT
- Repositionnement du patient avec les décalages donnés par le CBCT

=> Comparaison des recalages US et CBCT pour chaque direction sans prise en compte des rotations

- Prostate : 25 patients, 281 paires de décalages
- Post-prostatectomie : 11 patients, 106 paires de décalages

■ Résultats

○ Prostate en place

(mm)	Ant-Post	Sup-Inf	Lt-Rt
Delta (CBCT-US)	2,8 ± 4,1 (p<0,05)	-0,8 ± 4,3 (p<0,05)	-1,2 ± 3,5 (p<0,05)
% décalages concordants +/- 5 mm	70,5	78,3	87,2
Limites d'agrément à 95% (méthode de Bland-Altman)	[-5,4 ; 10,9]	[-9,1 ; 7,2]	[-5,9 ; 6,9]

2. Validation clinique de la sonde TA

○ Post-prostatectomie

(mm)	Ant-Post	Sup-Inf	Lt-Rt
Delta (CBCT-US)	1,3 ± 5,0 (p<0,05)	-2,3 ± 4,6 (p<0,05)	-0,5 ± 2,9 (p=0,06)
% décalages concordants +/- 5 mm	71,7	74,5	91,5
Limites d'agrément à 95% (méthode de Bland-Altman)	[-8,4 ; 11,0]	[-11,3 ; 6,7]	[-5,1 ; 6,2]

■ Limitations

- Le CBCT n'est pas une référence absolue
 - [Barney 2011, IJROBP] : CBCT tissus mous vs 2D kV fiduciaires
 - [Van Der Meer 2013, Medical Physics] : MV EPI fiduciaires vs US tissus mous
 - Nous : CBCT tissus mous vs US tissus mous

% de décalages concordants à ± 5 mm (prostate en place)	Ant-Post	Sup-Inf	Lt-Rt
Barney	72,4	72,7	97,2
Van Der Meer	77	73	74
Nous	70,5	78,3	87,2

- Etudes publiées sur Clarity[®] :
 - [Johnston 2008, Medical Physics] : comparaison recalage fiduciaires vs recalage US (ancienne version de Clarity[®])
 - [Robinson 2012, JACMP] : comparaison recalage CT hebdomadaire sur CT de référence vs recalage US
 - [Mayyas 2013, Medical physics] : comparaison recalage CBCT fiduciaires vs US : pour des marges de 10 mm (6 mm côté rectum), le repositionnement US est équivalent au repositionnement CBCT.
 - [Van Der Meer 2013, Medical physics]: comparaison recalage fiduciaires MV-EPI vs recalage US.

1. Cancer de la prostate et radiothérapie
2. Les mouvements interfraction
 - La sonde TA
 - Validation clinique de la sonde TA
 - Autres études sonde TA
3. Les mouvements intrafraction
 - Mouvements intrafraction
 - La sonde TP
 - Premières observations et enjeux cliniques

2. Impact de la pression de la sonde

- Objectif : évaluer l'impact de la variabilité de la pression de la sonde TA sur la position de la prostate

- Méthodologie :

- Acquisitions US sur 16 volontaires sains et 8 patients

- 3 acquisitions sur chaque volontaire avec augmentation graduelle de la pression

Image 1 : référence, image 2 : pression + ,
image 3 : pression ++

- 1 seule manipulatrice

- Contourage et recalage entre les images 1-2 et 1-3 par trois opérateurs

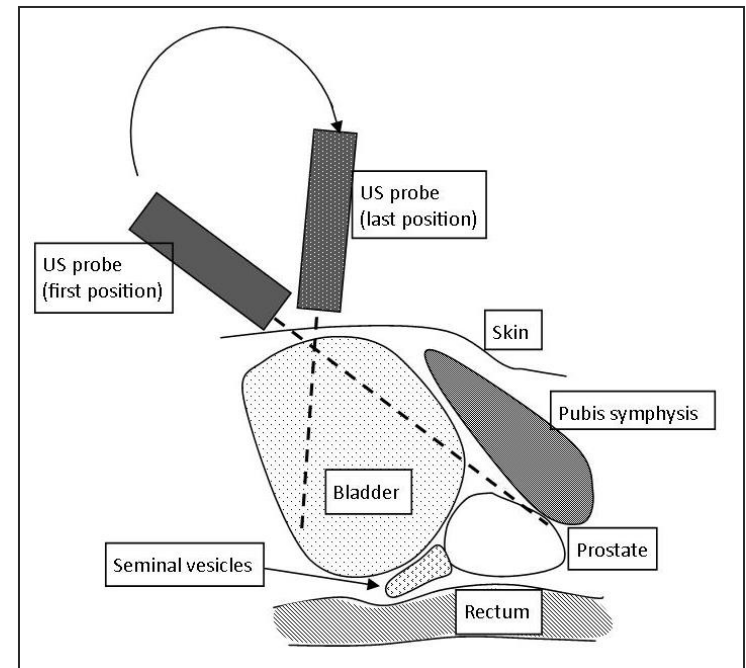


Fig.16 : Position de la sonde TA sur l'abdomen

2. Impact de la pression de la sonde

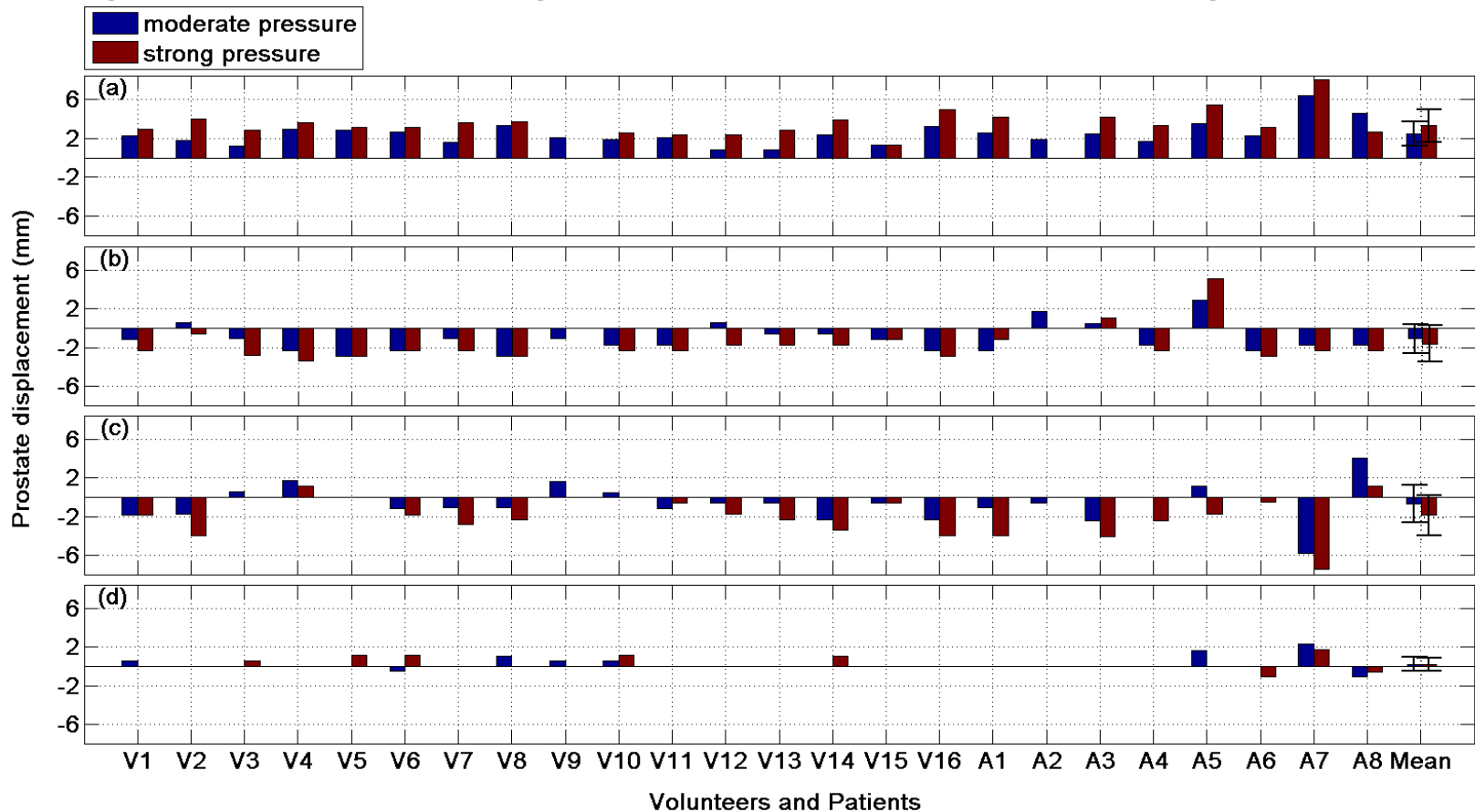


Fig.17 : Images 1 et 3 pour un volontaire
Bleu : volume de référence sur l'image 1
Rouge : volume recalé sur l'image 3



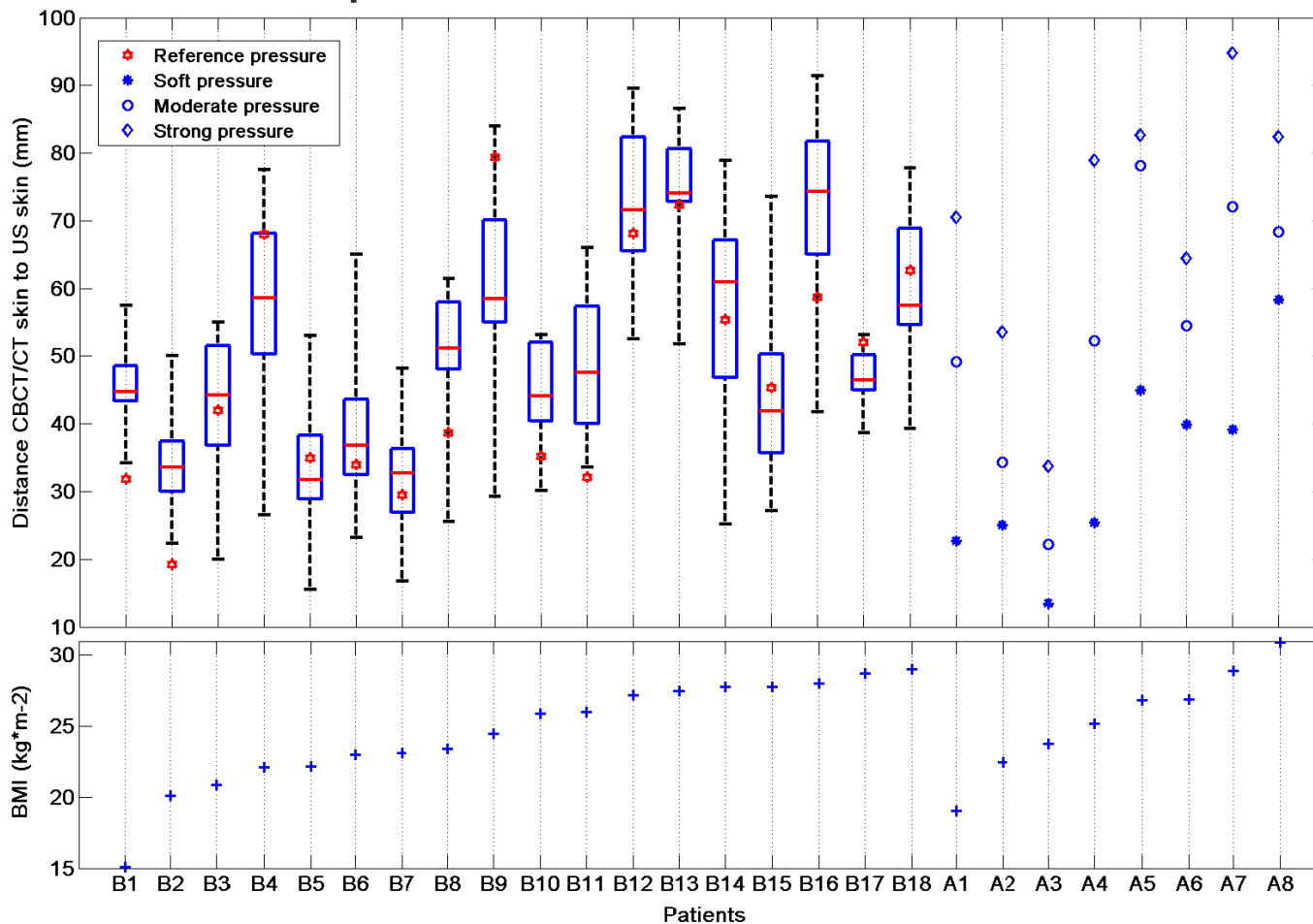
Fig.18 : Images 1 et 3 pour un autre volontaire
Bleu : volume de référence sur l'image 1
Rouge : volume recalé sur l'image 3

■ Déplacement de la prostate en fonction de la pression



a: Vecteur 3D, b: Ant-Post, c: Sup-Inf, d: Lt-Rt

■ Variabilité de la pression au cours d'un traitement



Article soumis au journal Radiotherapy and Oncology

2. Incertitudes inter-opérateurs

- Incertitude inter-opérateurs de recalage des deux modalités
 - Objectif : Evaluer les incertitudes liées au recalage manuel
 - 3 manipulateurs + un référent pour chaque modalité
 - Prostate en place: 4 patients.
 - 106 paires d'images US de référence/US de traitement
 - 74 paires d'images CBCT/CT de référence
 - Post-prostatectomie: 7 patients.
 - 62 paires d'images US de référence/US de traitement
 - Etude en cours sur le recalage CBCT/CT de référence

■ Résultats

		Ant-Post (mm)	Sup-Inf (mm)	Lt-Rt (mm)
Prostate en place	US	2,1	2,6	2,2
	CBCT	2,0	1,8	1,1
Post-prostatectomie	US	3,5	2,5	2,5
	CBCT

1. Cancer de la prostate et radiothérapie
2. Les mouvements interfraction
 - La sonde TA
 - Validation clinique de la sonde TA
 - Autres études sonde TA
3. Les mouvements intrafraction
 - Mouvements intrafraction
 - La sonde TP
 - Premières observations et enjeux cliniques

- Volumes cible mobiles à cause de :
 - Mouvement respiratoire
 - Cyclique
 - Affecte les tumeurs pulmonaires, du foie etc...
 - Changements anatomiques internes:
 - Déplacement de structure avoisinante
 - Remplissage vessie
 - Déplacement de la paroi rectale (gaz)
 - **Non prévisible**



3. Mouvements intrafraction

- **Prostate en place:** [Kupelian 2007, IJROBP] (41 patients, 1157 fractions)
 - Mouvements > 5 mm après environ 11 min [Xie 2008, IJROBP]
 - Déplacements > 3 mm et > 5 mm pendant au moins 30 s sur respectivement 41 % et 15 % des fractions

- **Post-prostatectomie:** [Klayton 2012, IJROBP] (20 patients, 487 fractions, monitoring time : \approx 10 min)
 - Décalages > 5 mm dans 32% des fractions, 90 % des patients ont eu au moins une session avec un décalage > à 5 mm
 - Décalages > 1 cm pour 2% des fractions

1. Cancer de la prostate et radiothérapie
2. Les mouvements interfraction
 - La sonde TA
 - Validation clinique de la sonde TA
 - Autres études sonde TA
3. Les mouvements intrafraction
 - Mouvements intrafraction
 - La sonde TP
 - Premières observations et enjeux cliniques

■ Solutions technologiques



Fig.19 : Les systèmes Cyberknife®, Calypso® et Clarity®

	Exactrac® (BRAINLAB)	Calypso® (VARIAN)	Clarity® (ELEKTA)
Technologies	Fiduciaires 2 radiographies orthogonales 2D	Transpondeurs électromagnétiques	Sonde US transpérinéale
Avantages	Qualité de l'image Corrections immédiates	Non irradiant	Non-irradiant Non-invasif Images volumétriques
Inconvénients	Invasif (chirurgie) Irradiant Suivi du PTV seulement time-consuming	Invasif (chirurgie) Suivi du PTV seulement	Patient-dépendant Qualité de l'image



■ Protocole clinique

- Début octobre 2013
- 3 patients inclus à ce jour : 1 prostate en place, 2 post-prostatectomie

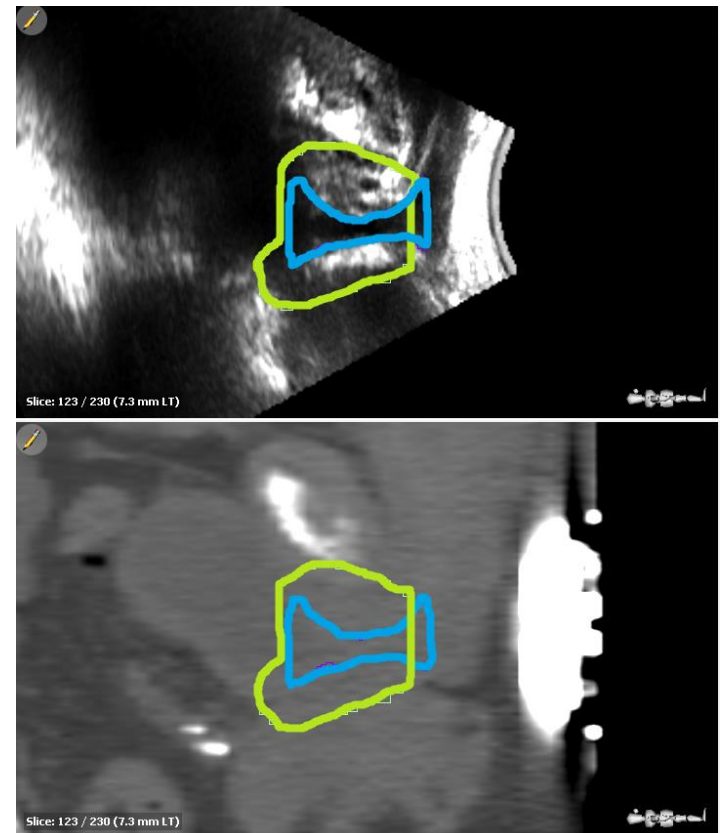
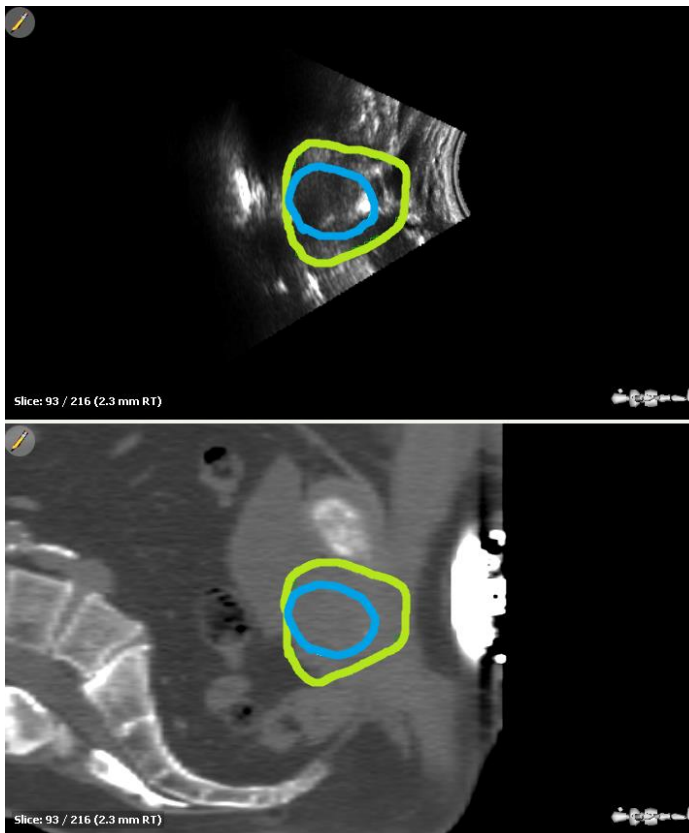


Fig.20 et 21 : Images TP-US et CT d'une prostate, d'une loge prostatique



■ Procédure TP

○ Etape de simulation

- Installation du patient avec le système de contention TP et la sonde en place sur le périnée
- Acquisition US de référence
- Acquisition du CT avec la sonde en place

○ Etape de planification

- Délimitation du volume de référence
- Définition de seuils de tolérance géométrique et temporel

○ Etape de traitement

- Installation du patient avec le système de contention TP et la sonde en place sur le périnée
- Alignement du patient aux lasers
- Acquisition US puis recalage entre l'US de référence et l'US du jour
- ⇒ Correction des mouvements interfraction
- ⇒ Monitoring: suivi des mouvements intrafraction

■ **Mouvements interfraction:**

○ **CBCT quotidien après le recalage US**

■ **Prostate : 1 patient. 20 paires CBCT/TP-US**

(mm)	Ant-Post	Sup-Inf	Lt-Rt
Delta (CBCT-US)	-0,7 ± 1,9	0,2 ± 2,2	-1,8 ± 2,3
% décalages concordants +/- 5 mm	100	100	100

■ **Post-prostatectomie: 2 patients. 22 paires CBCT/TP-US**

(mm)	Ant-Post	Sup-Inf	Lt-Rt
Delta (CBCT-US)	0,8 ± 2,1	1,0 ± 2,5	-1,2 ± 1,9
% décalages concordants +/- 5 mm	100	90,9	95,5

1. Cancer de la prostate et radiothérapie
2. Les mouvements interfraction
 - La sonde TA
 - Validation clinique de la sonde TA
 - Autres études sonde TA
3. Les mouvements intrafraction
 - Mouvements intrafraction
 - La sonde TP
 - Premières observations et enjeux cliniques

3. Premières observations

- Pas de déplacement notable à chaque séance mais ponctuellement:

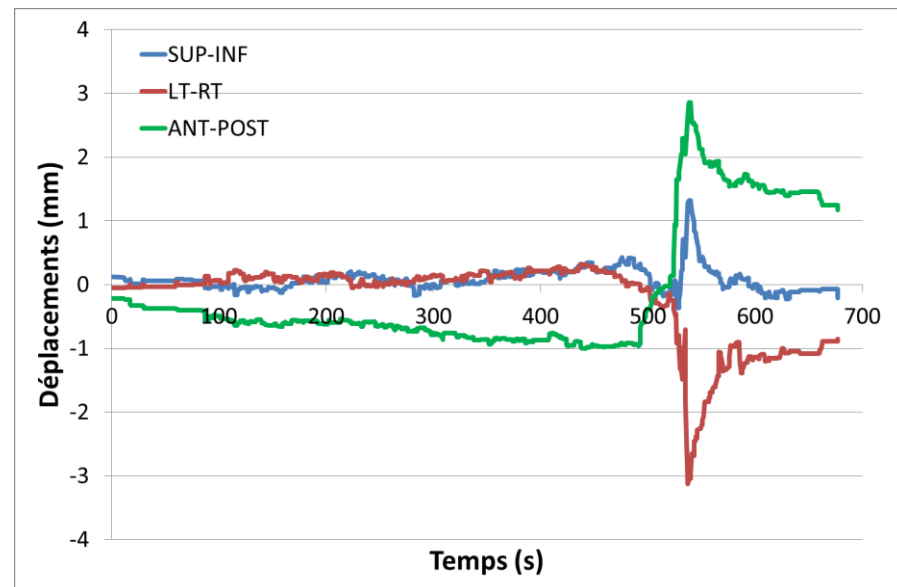
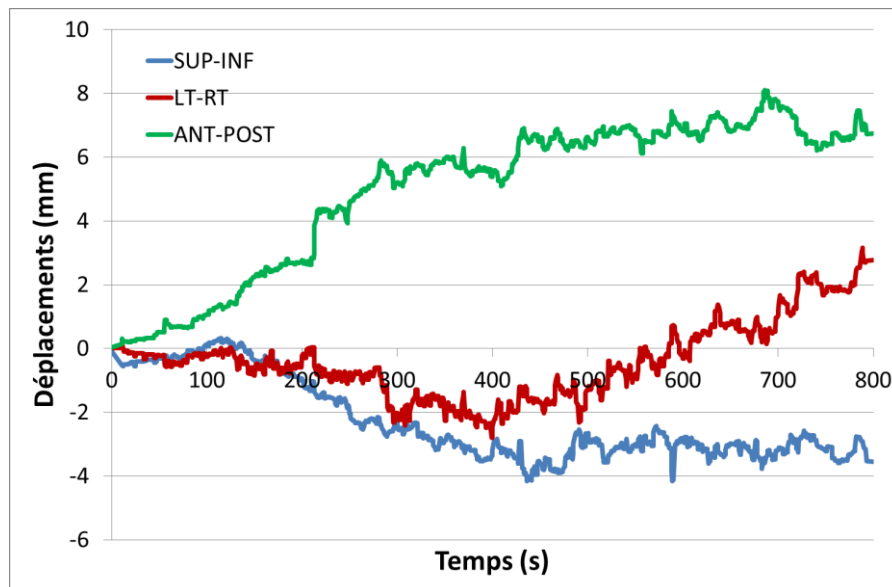


Fig 22. Mouvements observés lors de 2 séances d'irradiation d'un même patient en post-prostatectomie

■ Les stratégies envisagées

○ Gating

- Définition de seuils de tolérance géométrique et temporel
- Si dépassement du seuil géométrique pendant une durée supérieure au seuil temporel :
 - Arrêt du traitement
 - Repositionnement du patient
 - Reprise du traitement

○ Tracking

- Adaptation du traitement en temps réel aux mouvements observés
- Déplacement de la table
- Changement de la position de la source de rayonnement

3. Enjeux cliniques

- Quel est l'impact dosimétriques de ces mouvements?
 - Calcul complexe: information incomplète, effet « interplay »
 - Sur le volume cible
 - Marges: Litzenberg 2012 (Prostate Cancer)

Marges	Ant-Post	Sup-Inf	Lt-Rt
Repositionnement Calypso	4,7	4,8	2,4
Idem + corrections si > 5 mm	2,2	2,1	1,1
Idem + corrections si > 3 mm	1,5	1,4	1,0

- Dosimétrie: Langen 2012 (IJROBP):
 - Pas de différence significative de la dose reçue par 95% du volume cible sur l'ensemble d'un traitement
 - Effet important du fractionnement
- Sur les organes à risque ?

■ Sonde TA

- Article en cours d'écriture
- Inclusion jusqu'à avoir au moins 20 patients post-prostatectomie

■ Sonde TP

- Inclusion des patients en cours
- Post-prostatectomie: quel volume est le plus pertinent ?

■ Perspectives:

- Etude de l'impact dosimétrique des mouvements intrafraction sur les organes à risque
- Hypofractionnement

Merci pour votre attention !

*Et un grand merci à nos
manipulateurs !*



Lyon by night !