

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<sup>ème</sup> 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®)

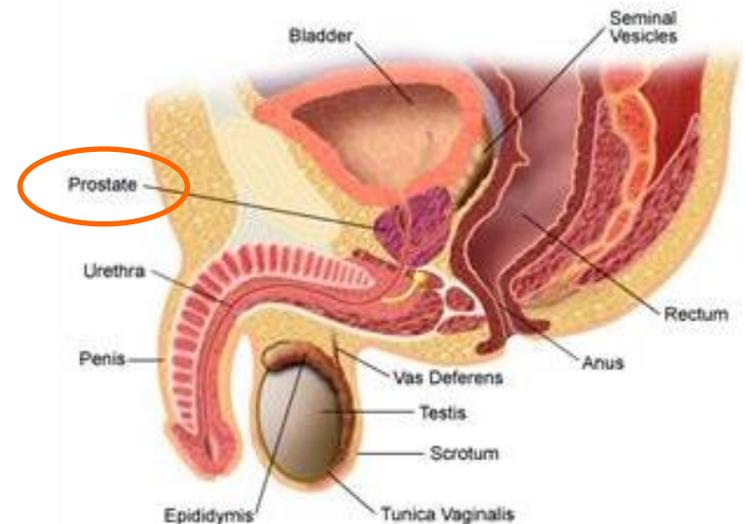
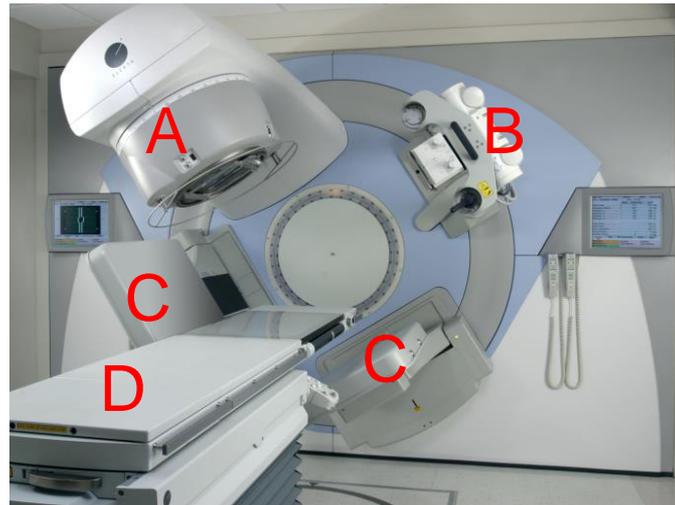


Fig 1. Anatomie pelvienne

## ■ 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

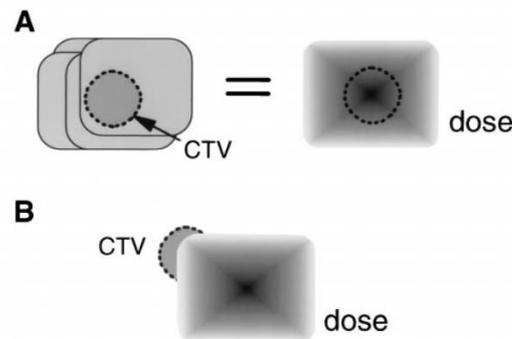
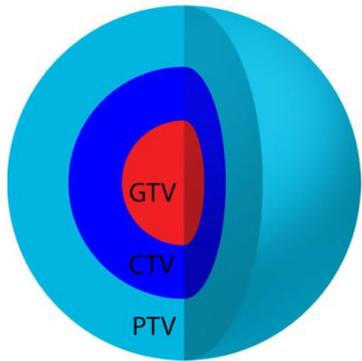


Fig 5. impact des décalages géométriques

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

$\Sigma$ : écart-type des erreurs systématiques

$\sigma$ : écart-type des erreurs aléatoires

$\sigma_p$ : modélisation de la pénombre de la dose

$\alpha$  : détermine la part de population correctement traitée au niveau de dose prescrit (niveau de confiance)

$\beta$  : 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

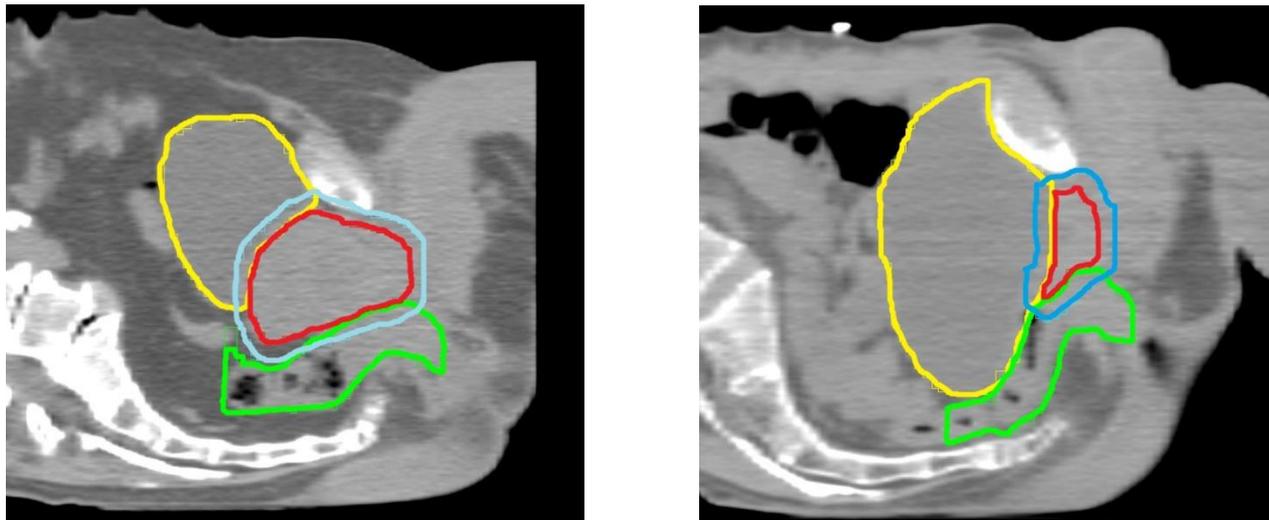


Fig 6 et 7. CT pelviens prostate en place et post-prostatectomie. jaune: vessie, vert: rectum, rouge : CTV, bleu : PTV.

## ■ 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

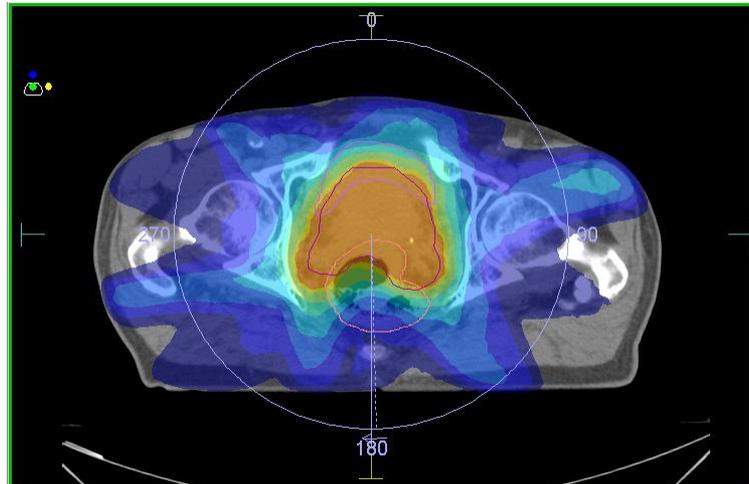


Fig 3. Carte de dose VMAT

# 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

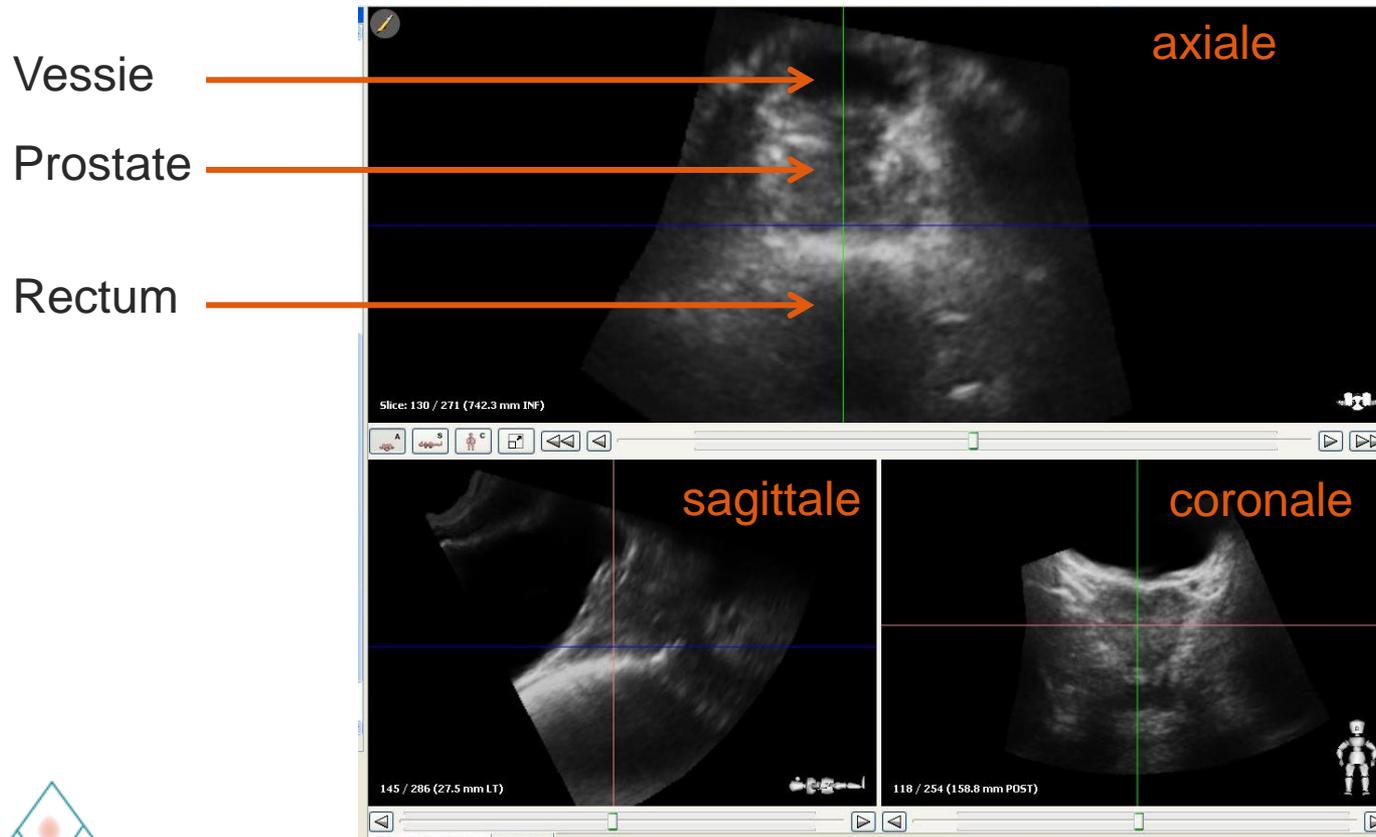
|               | Imageur portal                                                           | Cone Beam CT                                                                      | Imagerie US                                          |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------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

### ■ Les systèmes US disponibles

|              | SonArray® (VARIAN)                                                                           | BAT® (NOMOS) | Clarity® (ELEKTA)                                                                                             |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Technologies | Sonde TA                                                                                     | Sonde TA     | Sonde TA                                                                                                      |
| Recalage     | Recalage intermodalité :<br>Recalage de l'image US de traitement sur l'image CT de référence |              | Recalage intramodalité :<br>Recalage de l'image US de traitement sur une image US de référence <sup>[1]</sup> |

## 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

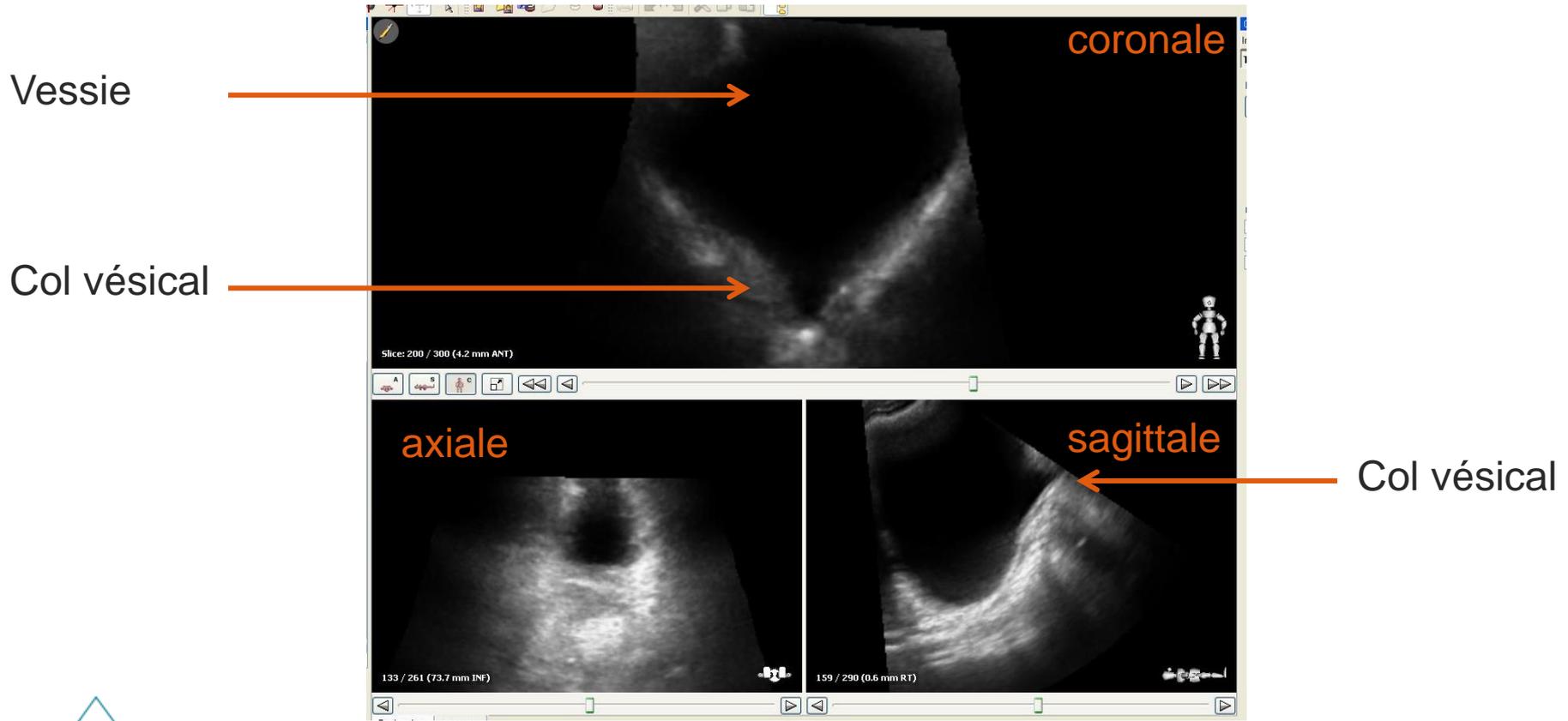


Fig.11 : Loge prostatique

### ■ Vues de l'utérus en US

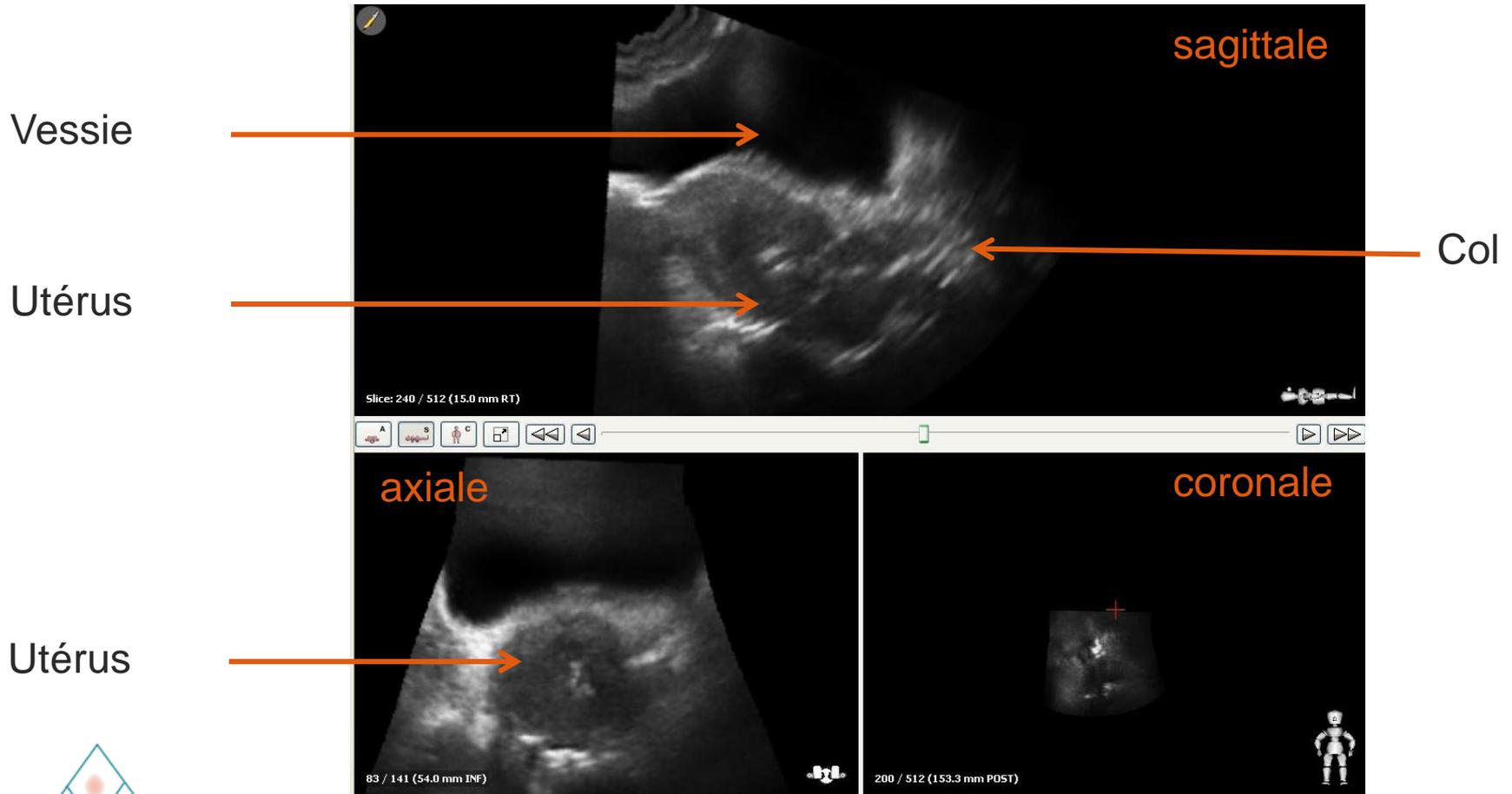


Fig.12 : Utérus

- 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

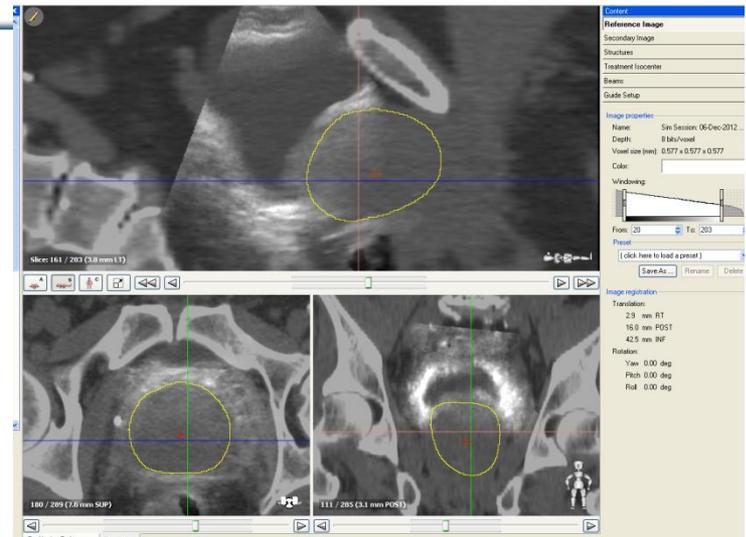


Fig.13 : Volume de référence pour une prostate

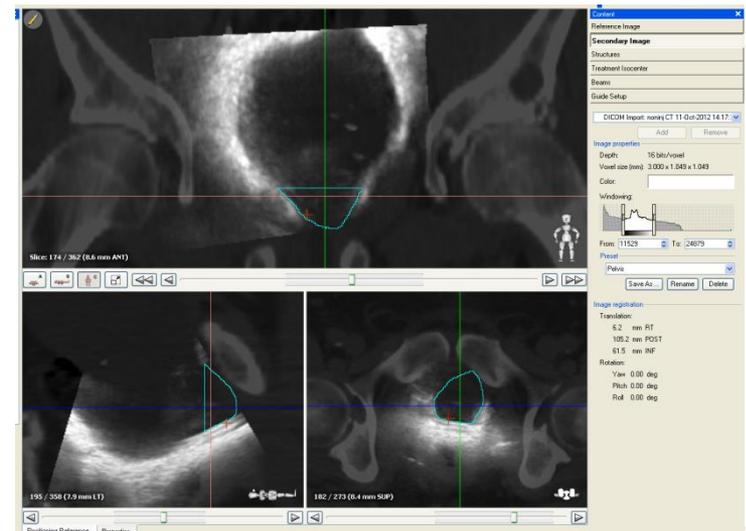


Fig.14 : Volume de référence pour une loge prostatique

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

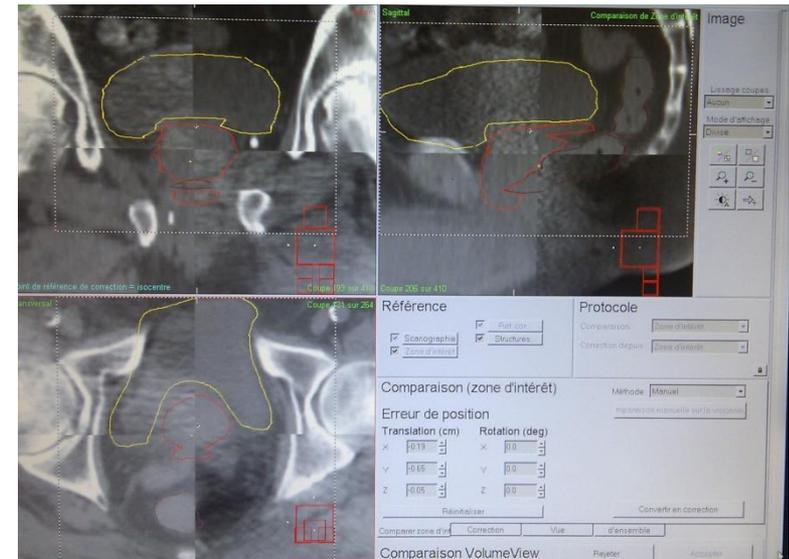


Fig. 15 : Recalage CBCT/CT sur XVI®

### ■ 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 $\pm 5$ 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<sup>®</sup> :
  - [Johnston 2008, Medical Physics] : comparaison recalage fiduciaires vs recalage US (ancienne version de Clarity<sup>®</sup>)
  - [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

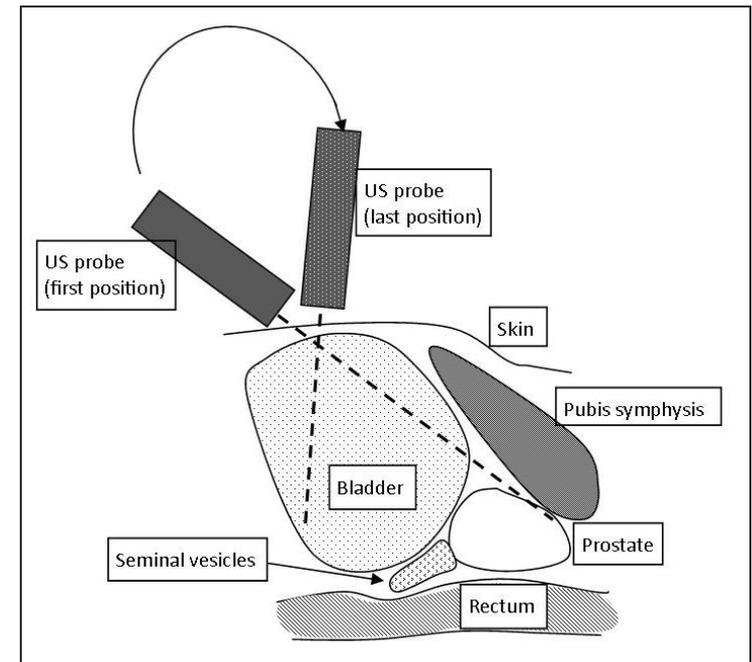


Fig.16 : Position de la sonde TA sur l'abdomen

## 2. Impact de la pression de la sonde

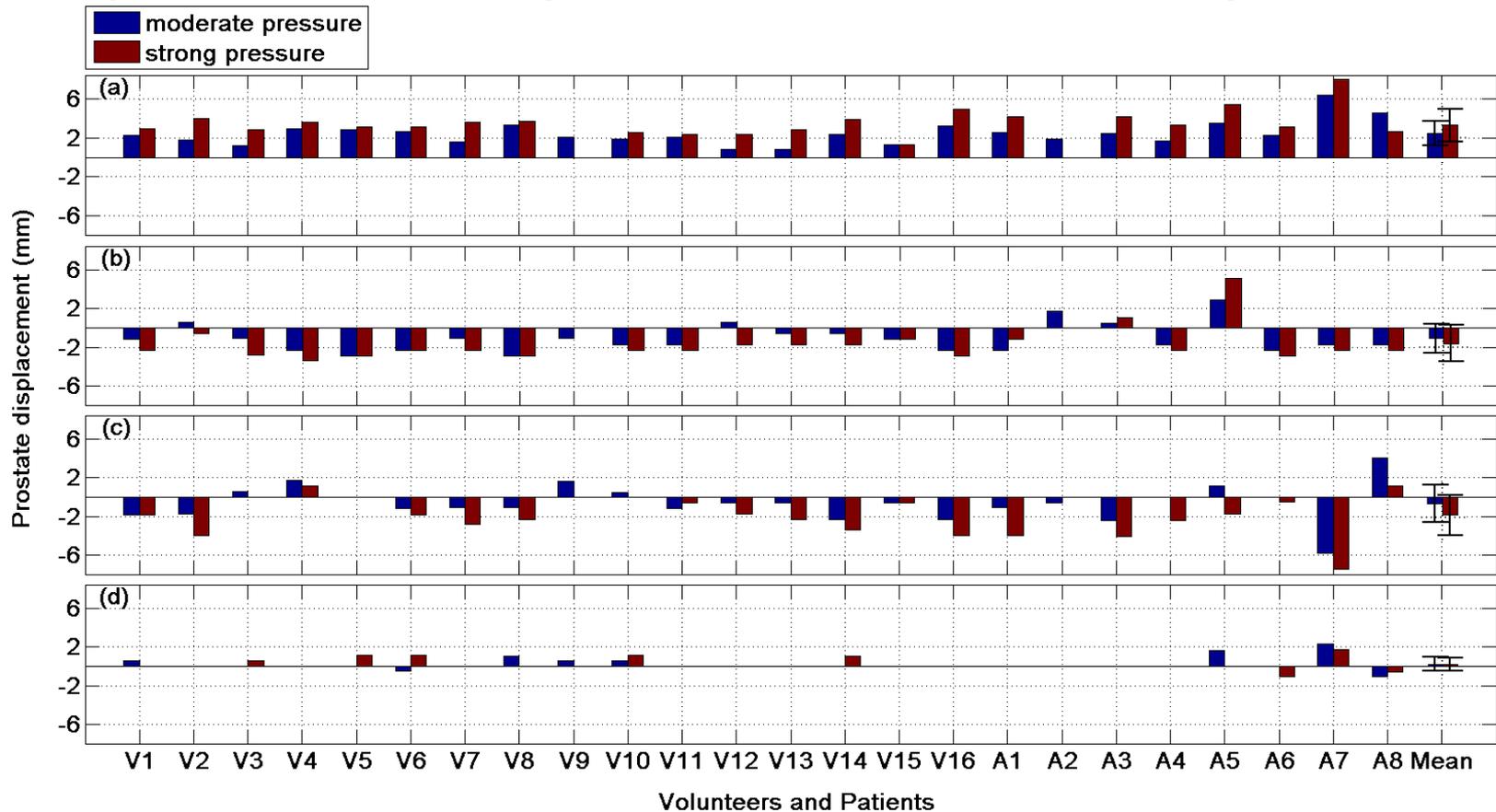


*Fig.17 : Images 1 et 3 pour un volontaire  
Bleu : volume de référence sur l'image 1  
Rouge : volume recalé sur l'image 3*



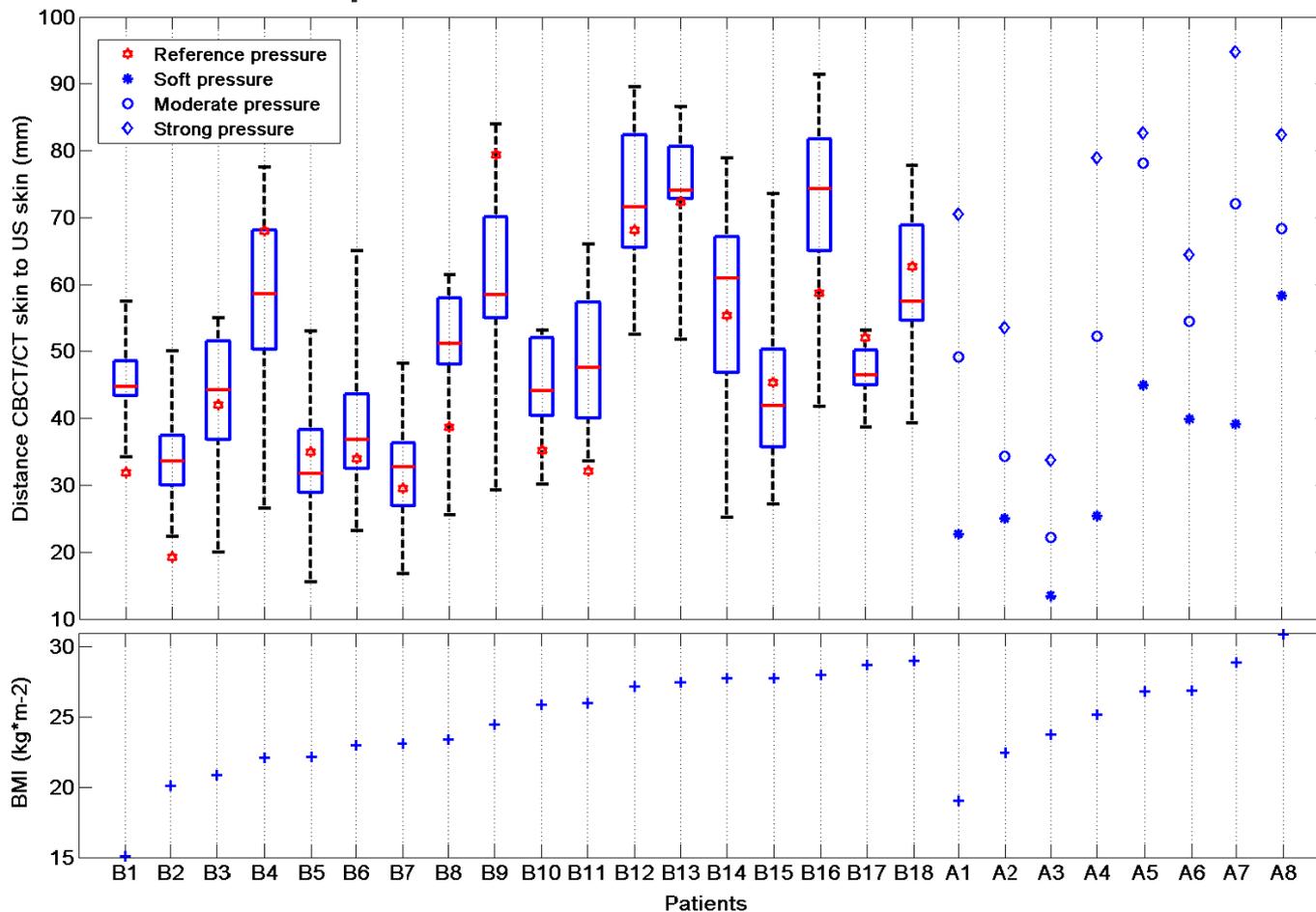
*Fig.18 : Images 1 et 3 pour un autre volontaire  
Bleu : volume de référence sur l'image 1  
Rouge : volume recalé sur l'image 3*

### ■ 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

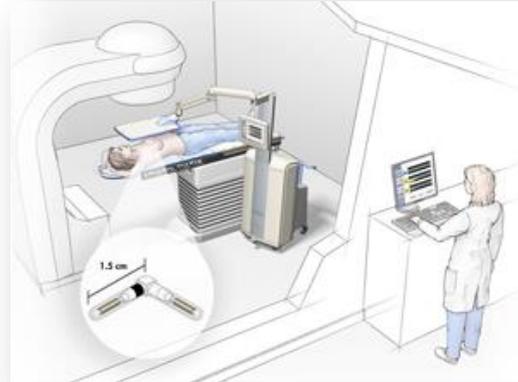


Fig.19 : Les systèmes Cyberknife®, Calypso® et Clarity®

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



# 3. La sonde TP

## ■ Protocole clinique

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

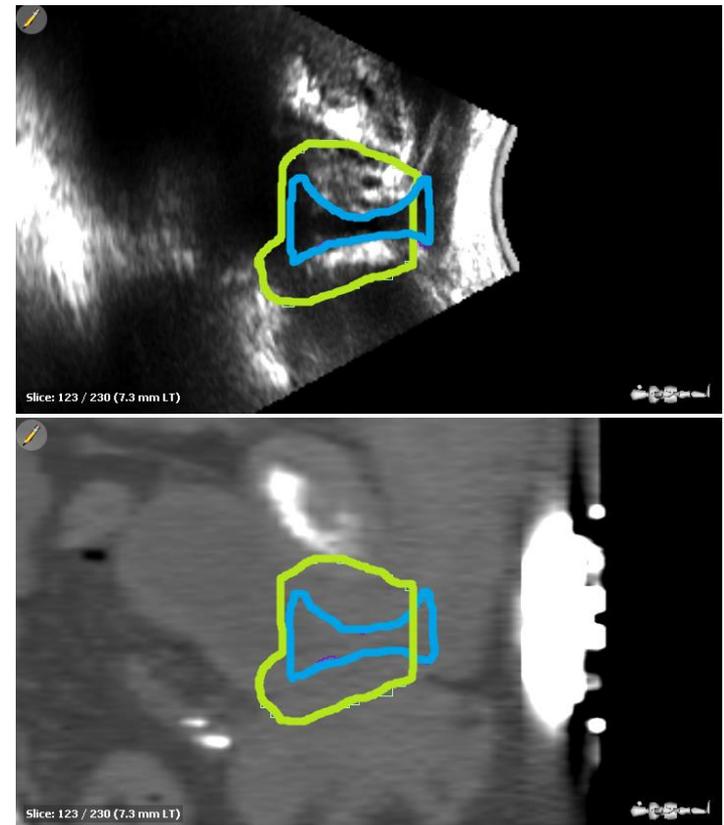
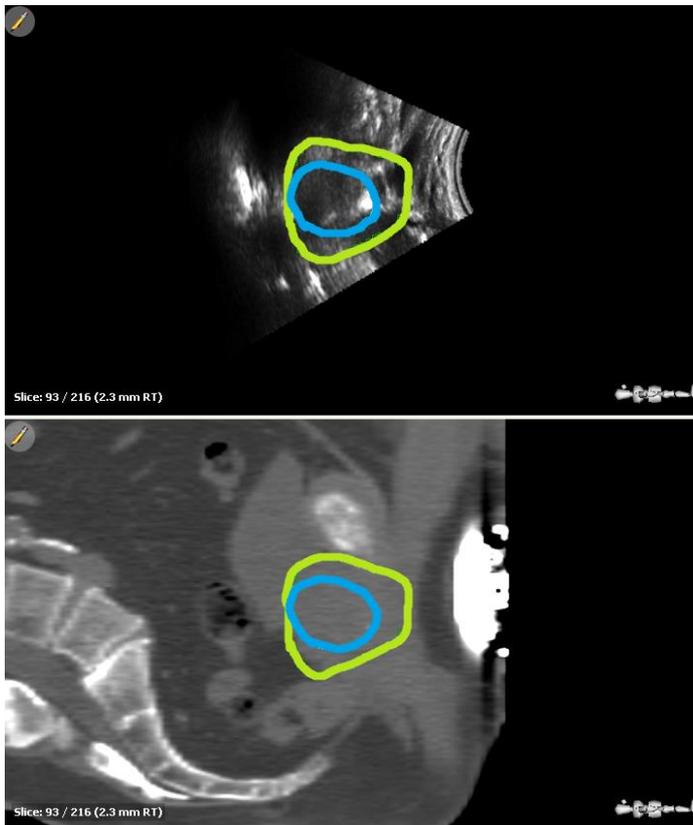


Fig.20 et 21 : Images TP-US et CT d'une prostate, d'une loge prostatique



## ■ 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

## 3. La sonde TP

### ■ 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:

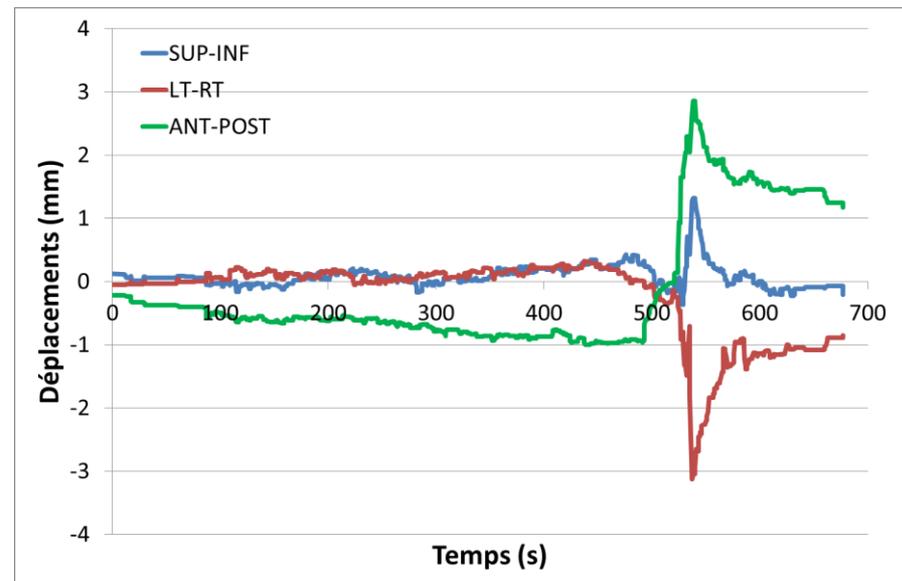
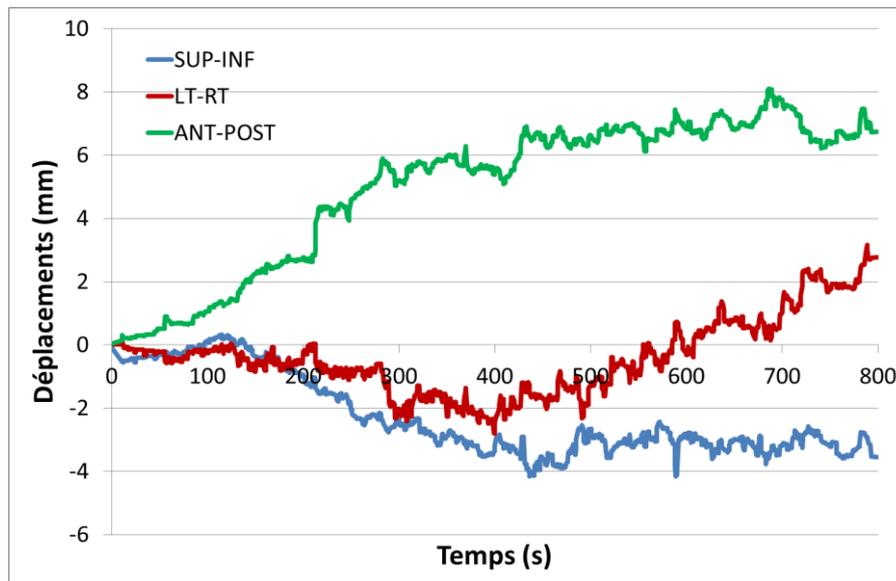


Fig 22. Mouvements observés lors de 2 séances d'irradiation d'un même patient en post-prostatectomie

### ■ 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 !*