



ANNEE 2009

THESE N° 3160/11

**APPORT DE L'IRM DANS LA
DELINAEATION DE LA PROSTATE EN
RADIOTHERAPIE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2009

Par

Pierre AUBERDIAC

Né le 12 Septembre 1978 à Toulouse



EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Pierre CLAVEREPrésident
M. le Professeur Pierre COLOMBEAUJuge
M. le Professeur Jean-Philippe DUMASJuge
M. le Professeur Jacques MONTEILJuge

UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGNON Pierre (Sunombre 31/08/2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE ;
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel
MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MONTEIL Jacques
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (Surnombre 31/08/2010) (C.S)
ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (C.S)
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

CHIRURGIE DIGESTIVE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)
BOURTHOMIEU Sylvie
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
FUNALOT Benoît
JULIA Annie (Départ le 01/01/2009)
LE GUYADER Alexandre
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

Parasitologie et Mycologie
 Physiologie
 Cytologie et Histologie
 Parasitologie - Mycologie
 Biochimie et Biologie Moléculaire
 Médecine et Santé au Travail
 Anatomie – Chirurgie Digestive
 Biologie Cellulaire
 Biochimie et Biologie Moléculaire
 Hématologie
 Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
 Bactériologie – Virologie – Hygiène Hospitalière
 Anatomie et Cytologie Pathologiques
 Pharmacologie Fondamentale
 Biophysique et Médecine Nucléaire
 Biologie Cellulaire
 Thérapeutique
 Physiologie

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

Anglais

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

Médecine générale
 Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie
PREVOST Martine

Médecine Générale
 Médecine Générale

A notre président de Jury

Monsieur le Professeur Pierre Clavère,
Professeur des universités de Cancérologie et de Radiothérapie,
Praticien Hospitalier, Chef de Service.

Vos enseignements et votre confiance, m'ont guidé tout au long de mes études.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A nos Juges

Monsieur le Professeur Pierre Colombeau,

Professeur des universités d'Urologie, Chirurgien des Hôpitaux.

Nous sommes honorés de votre présence dans notre jury de thèse et nous vous en remercions.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Dumas,

Professeur des universités d'Urologie, Chirurgien des Hôpitaux.

Votre enseignement, votre gentillesse m'ont marqué pendant mon internat.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jacques Monteil,

Professeur des universités de Biophysique et traitement de l'image. Praticien Hospitalier.

Au cours de mes études j'ai pu apprécier votre entrain, votre disponibilité et votre simplicité.

Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apporté pour ce travail, et je suis très honoré que vous ayez accepté de le juger.

A ma famille.

A mon père.
Pour m'avoir amené là. Pour avoir tout pris sur les épaules. Parce qu'on s'en est finalement bien sorti malgré «le psychisme particulier» des ours & des ânes à pattes.
Et pour tout le reste qui ne se dit pas.

A ma grand-mère.
Pour les oeufs à la coque et malgré les dictées.
Et sans qui je ne serais pas là.

A Me Peneau, sans qui tout aurait été beaucoup, beaucoup plus compliqué.

A Michel & Michelle Lagente pour avoir été là quand il fallait.

A Julie, pour (m')avoir supporté cet été sans vacances. Pour ces deux belles années & 1/2. Et pour la suite.

A mes amis.

A Christophe(r !), pour le mémoire de DU, les siestes des DESC, les «head shot» ratés, les glissements de doigt, les cuissardes de pêche, les cafés de Jack, le 4ème étage, la primeur de la mente, du citron vert et des rumeurs. Is the White Knight still alive ?
Pour avoir servi de base arrière pendant 6 mois et avoir soulagé mon petit sac du dernier semestre. En attendant la suite.

Au CCA le plus poilu du département, pour les poutres d'humour, les repas et le vin sans étiquette qui ont fait du bien (et parfois) du mal à la tête. Merci pour ta générosité, ta capacité à faire trembler certains vieux machins (à défaut de les faire bouger, ne rêvons pas) et ton souci permanent de l'économie hospitalière (combien de fibro pour une collo ?).

A Franck N. qui montre tous les jours que l'on peut être né en Limousin et avoir moins de 87 ans (d'âge mental ?). Pendant ces six mois de nutrition féline en milieu de journée, j'ai apprécié ta capacité d'adaptation, ton intérêt pour les moeurs locales (mise à jour du QBQ 2009) un peu moins ton anglais. Ça aura été un peu court.
Un grand merci, sans toi cette thèse aurait vu le jour en 2010-2011.

A Princesse THE-ouche, avec qui j'ai partagé (pas toujours avec le sourire !) la monobrosse, notamment quand certains chats étaient malades. Ce sera malheureusement mon premier semestre hivernal sans commentaires de mode, sans appel à l'aide pour vaincre «le PC», et sans chaussures improbables.
J'espère vraiment qu'on retrouvera un bunker (rose) à partager.

A l'ex-interne la plus chevelue du département pour les caisses de rigolade (opaque ?!) pour le presque un an de coloc (ça a été dur !). Madame Plus, donc tu fais des biopsies ?

A Sébastien M. pour les rôtis, les cèpes, les bordeaux, les analyses Freudiennes sur la couleur des petits pois/l'économie de la luzerne en Ouzbékistan/le choix de sa nouvelle chemise et sur le reste. Merci pour les relectures.

A Marc pour tout ce qu'il y a eu entre mes premiers tours de grandes roues sans les petites sur les cotés et maintenant. Et ça fait beaucoup. Merci.

A Bob, pour avoir réussi sa greffe utérine. Le plus dur reste à faire...

A Mathieu, parce qu'il aura toujours la plus grosse. Patientelle.

A Philippe pour les martynades, les virages coupés et les moments plus sérieux.

A ceux dont j'ai croisé la route qui ont participé à ma croissance de petit scarabée. Dans le désordre :

Au Dr Bouillet, réalisateur-interprète des IRMs nécessaires à cette étude.

A Mr Gaillard qui montre tous les jours qu'il n'est pas impossible de travailler, ni d'enseigner dans un CHU (sans téléphone, Danièle).

A J-J Martín para el sentido común y del humor. Por que fuiste mi guía durante mis primeros pasos oncológicos. Por las videos du tu mobil, (¡ Aun que me hacen falta algunas fotos !) Por los proverbios (des)conocidos. Para las visitas (cortas) del domingo.

«...pero nunca de rodilla.»

A Valérie Lebrun, parce qu'elle prouve qu'il existe des oncologues intelligents.

A J-LeuLeu (118-218) pour désamorcer des bombes en faisant un grand écart de 3/4 face, pied sur le lit, chaîne sur le torse, blouse sur l'épaule.

A Chantal Phan Van Ho Ping-Pong de Croisette pour tous les conseils (extra)professionnels. Merci pour ces 6 mois ou tu as attaqué (la piste) et les UCP on l'on «a le même chien», quand on n'est pas «un type remarquable».

A Magalie, parce qu'il existe aussi des pneumologues intelligents avec des talons qui claquent.

Au Dr Bouvier pour m'avoir appelé au bloc.

A Mr Leduc, Isabelle Sillet-Bach, Mme Delpy et Laure Vayre pour m'avoir tenu la main pendant mon premier semestre, pour montrer l'exemple et pour avoir rallumé la flamme éteinte après 3 ans d'externat. C'est grâce à vous que les photons sont devenus mes amis.

A Nicolas parce que tu m'a appris à couturer mes premières prostates, mes premiers oesophages, mes premiers poumons, mes premiers ORL & qu'il fallait 7 faisceaux, 5 mm de gap et 10 Gy de chaque coté parce que, tu comprends, c'est des e⁻ (!!!!!) Parce que j'ai doublé ma conso de Xanax® quand t'es parti. J'espère vraiment que tu vas te planter dans ta nouvelle clinique. Il y a le bunker (rose) de Ziou(e)che à partager.

A Elsa grâce à qui j'ai su centrer un sein, valider mes HDVs et ne plus avoir peur du pelvis féminin (enfin presque). Merci pour ta rigueur et pour la pub (qui n'était pas en bois) de l'autre coté du massif central.

A Julien, sans qui ce semestre d'anapath ne ce serait jamais terminé.

Aux Drs Chauvet, Pourel, Alfonsi, Meige, Mineur et De Rauglaudre pour le bol d'air (chaud) & l'ouverture des yeux & de l'esprit. (ou l'inverse ?).

A François Cessot qui ne fait pas ses 60 ans. Pour avoir supporté tant & tant de blagounettes maintes fois répétées pendant et hors du staff. Pour votre professionnalisme, votre humour et votre inaptitude au squash et au VTT.

Aux coronaires de Mr Barussaud qui ont toujours bien fonctionné malgré mes agressions fréquentes, mes questions débiles et mes commentaires acerbes. Elles vont enfin pouvoir souffler !

A Christian, pour les dosis et le «chaperonnage physique» de la thèse en particulier et de mon parcours en général. Merci pour ta bonne humeur, ta disponibilité, ton ouverture d'esprit et pour avoir ringardisé les sabots d'hôpital AVANT l'arrivée des Croks.

A Sophie et Nicolas pour les balistiques supplémentaires. (L'un des 2 a des lunettes de secrétaire...)

A Hao et Djamel pour les contours. (L'un des 2 a des histoires...)

A Nicole et Maryse, pour les premières simulations mouvementées mais formatrices.

A Marie Claude pour ta patience, ta gentillesse, et tes obsessionssss.

A Florence pour le dynamisme et les idées... Et malgré les lunettes.

A Fabienne pour avoir supporté presque toutes mes blagues.

A Fred, Olivier, Nathalie et Florence M. pour la mise au point freelance de la simu virtuelle et l'implication nécessaire.

A Jean-Philippe et Eric, existe-t-il une vie après l'atelier ?

Aux secrétaires d'onco & de thérapie qui répondent au téléphone entre midi & deux et mettent de l'huile autour de beaucoup de grains de sables des engrenages hospitaliers.

A Mme Rodríguez, Muriel, Audrey, Amandine, Paméla, Virginie, Aurélie et Mamie Campo pour ce bon semestre en Patho 2, placé sous le signe de l'humour glacé et sophistiqué. Merci de ce que vous faites, la-bas, de l'autre côté de la route, au pays des prescriptions VIP, des fenêtres qui claquent et des soins intensipoussifs.

A Jean-Paul, parce qu'après 5 ans en onco tu restes encore sous le quintal.

Aux autres qui trouvent quand même le temps de manger.

Aux aides soignant(e)s d'oncologie parce qu'il n'y a pas d'escarre.

A Franck G. pour la passion.

A Me Darré pour les contre-de-sixtes et les contre-les-c.

A Alchemy pour la PI.

...aux petits suisses, que je vais enfin pouvoir recommencer à écraser.

Introduction	14
Généralités	16
1. Anatomie	16
2. Epidémiologie	18
3. Systèmes de stratification des risques et classement	20
4. Imagerie de la prostate	22
4.1. Echographie transrectale	22
4.2. La Tomodensitométrie	22
4.3. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	23
5. Options thérapeutiques pour un cancer localisé	25
5.1. Prostatectomie radicale	25
5.2. Curiethérapie	27
5.3. Radiothérapie	27
5.3.1 Radiothérapie conventionnelle ou en Deux Dimensions (2D)	27
5.3.2. Radiothérapie Conformationnelle en Trois Dimensions (RC3D)	28
5.3.2.1. Immobilisation, Simulation	30
5.3.2.2. Balistique et plan de traitement	31
5.3.2.3. Délinéation du volume cible et des organes à risque	31
5.3.2.4. Déroulement du traitement	32
5.3.3. Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité	33
5.3.4. Prescription de doses pour la RC3D et la RCMI	34
5.3.5. Séquelles de la radiothérapie conventionnelle	37
5.3.6. Séquelles de la RC3D	38
Le recalage d'image	41
1. Principes	43
2. Acquisition de l'image de référence et de l'image flottante	44
3. Définition de la région d'intérêt	45

3.1. Approche Géométrique	45
3.2. Approche iconique	46
4. Définition du type initial de transformation	46
5. Interpolation de l'image flottante sur l'image de référence	47
6. Calcul des mesures de similitudes	48
7. Optimisation	50
8. Vérification visuelle du résultat : validation	54
Matériels et méthodes	56
1. Sélection des patients	56
2. Acquisition des images	56
3. Traitement des images	58
4. Délinéation, balistique	59
5. Analyse des contours	60
Résultats	63
1. Volumes	63
2. Variabilité	64
3. Dosimétrie	66
Discussion	67
1. Comparaison des résultats avec la littérature	67
1.1. Volumes, Contours et Doses	67
1.2. Diminution de la variabilité	73
2. Critique des résultats et biais	73
3. Perspective thérapeutique	75
Conclusion	77
Annexes	78

ANNEXE 1	78
ANNEXE 2	79
Bibliographie	82

Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme.

Le dépistage a modifié la présentation clinique des malades, qui souffrent le plus souvent d'une maladie localisée.

Le taux de guérison est désormais élevé pour cette maladie et la place de la radiothérapie est majeure dans l'arsenal thérapeutique actuel. Ces quinze dernières années, la radiothérapie a connu une véritable révolution : le radiothérapeute peut maintenant réaliser une irradiation sélective, passant ainsi de la réalisation de grands champs avec de faibles doses à des champs plus petits avec des irradiations plus intenses. Les progrès en informatique, en imagerie médicale et des accélérateurs linéaires réalisant le traitement permettent d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie. La radiothérapie moderne n'étant plus «gouvernée» par la peur de passer à côté du volume cible, les volumes peuvent diminuer et les doses augmenter.

La problématique de la détermination du volume cible devient donc cruciale dans l'exécution d'un traitement de plus en plus précis. Dans le traitement de la prostate, le volume à irradier fait l'objet d'un consensus, du moins pour les tumeurs de pronostic bon à intermédiaire. Toutefois, sa détermination exacte reste difficile.

Avec l'avènement de la radiothérapie guidée par l'image et la généralisation de la radiothérapie adaptative, il est possible de vérifier de façon très précise, au moment même du traitement, non plus la position du patient mais la position de la prostate dans le patient.

Il devient donc nécessaire pour le radiothérapeute de déterminer avec beaucoup plus de précision que par le passé le volume à irradier, puisqu'il est maintenant possible de déterminer sa position dans l'espace et dans le temps.

La délimitation de la prostate sur le scanner (TDM) réalisé pendant le centrage et qui permet la planimétrie en radiothérapie reste problématique, notamment au niveau de l'apex. Ceci pour deux raisons essentielles : d'une part le scanner ne rend pas un assez bon contraste pour les tissus mous, d'autre part il existe d'assez grandes variations de contours entre différents radiothérapeutes.

De nos jours, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue l'imagerie de référence dans l'exploration du pelvis. Elle a acquis une place majeure dans le diagnostic et l'évaluation de l'extension des tumeurs prostatiques.

Notre travail pour but d'apprécier l'apport de l'imagerie remnographique de la prostate pour le radiothérapeute. Cette évaluation a porté sur les éléments suivants :

La précision de la segmentation de la prostate par rapport à une imagerie 3D de tomодensitométrie (TDM).

Les variations entre les contours réalisés par différents médecins, en particulier parmi les internes en formation.

Généralités

1. Anatomie

La prostate est une glande de forme ovoïde, située dans le pelvis, adjacente au rectum et à la vessie. Sa face postérieure est concave. Elle se moule sur la paroi antérieure du rectum. Elle est encapsulée par une fine membrane fibreuse qui est en fait structurellement en continuité avec le stroma de la glande. L'apex repose sur le diaphragme génito-urinaire qui surmonte le sphincter membraneux et dont l'épaisseur peut varier.

En arrière, l'aponévrose de Denonvilliers sépare la prostate du rectum. Latéralement, les marges sont habituellement délimitées par le muscle releveur de l'anus. En avant, elle est limitée par le fascia péri-prostatique qui contient les structures neuro-vasculaires incluant le plexus veineux de Santorini.

Figure 1. Appareil génital masculin.

1. Vessie
2. Pubis
3. Pénis
4. Corps caverneux
5. Gland
6. Prépuce
7. Méat Urétral
8. Colon sigmoïde
9. Rectum
10. Vésicules séminales
11. Canal éjaculateur
12. Prostate
13. Glande de Cowper
14. Anus
15. Canal Déférent
16. Epididyme
17. Testicule
18. Scrotum



Il n'existe pas de capsule prostatique au niveau de l'apex. Il n'existe pas d'interface entre la fin de la prostate au niveau de l'apex et le début du sphincter prostatique. Cette absence de capsule contribue à la difficulté à discriminer la glande du diaphragme génito-urinaire (DGU) sur les coupes scanographiques au moment de la planimétrie. Toutefois, le DGU est assez facilement identifiable sur des coupes axiales en IRM, ce qui n'est pas le cas sur des coupes

scanographiques. Il est donc relativement aisé de déterminer l'apex prostatique grâce à l'IRM, en se basant sur DGU. Il est important de savoir que la hauteur du DGU par rapport au bulbe peut varier (1) (Fig. 2).

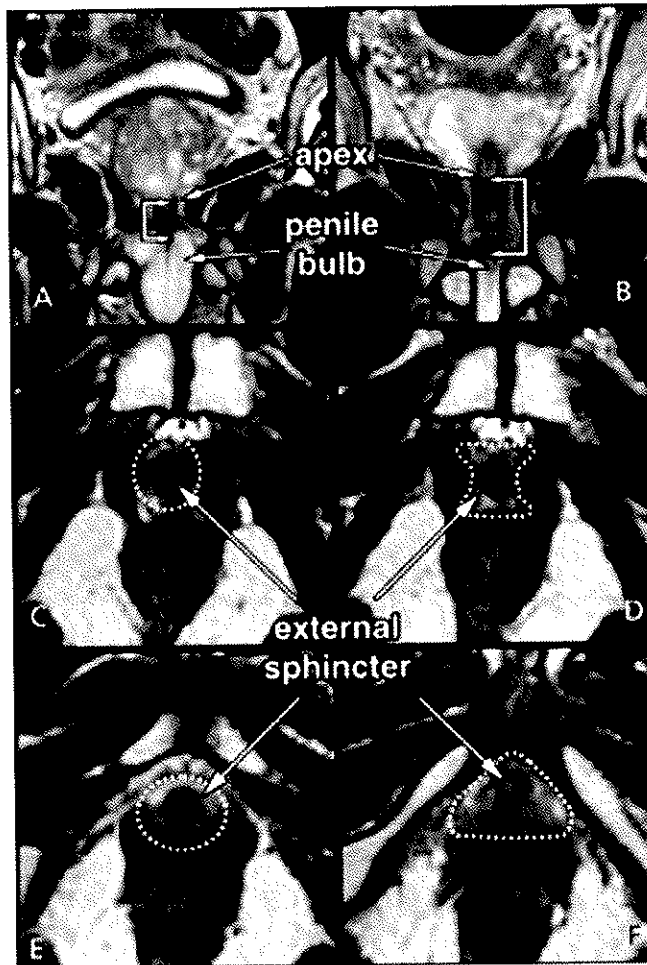


Figure 2. Variations dans l'épaisseur du DGU (1)

La délimitation des bandelettes neuro-vasculaires est aussi sujette à controverses. Elles ne sont pas identifiables sur coupes scanographiques mais peuvent être identifiées sur IRM. Compte tenu des marges pratiquées lors de l'irradiation de la prostate, il n'est pas possible, avec les techniques actuelles de les épargner lors du traitement en radiothérapie.

2. Epidémiologie

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme après 50 ans (2). Premier cancer en France avec 62 245 cas en 2005, il l'est aussi aux Etats-Unis avec 189 000 cas en 2002. C'est un cancer de l'homme âgé : 95% des cas de cancer de prostate surviennent entre 45 et 89 ans ; et sa fréquence augmente avec l'âge. L'âge médian de diagnostic est de 72 ans en France et 68 ans aux Etats-Unis. Sur des séries autopsiques, plus de la moitié des hommes de plus de 80 ans ont un cancer de la prostate méconnu.

Au cours de la vie, le risque de développer un cancer de la prostate détectable histologiquement est de 42%, celui d'avoir une maladie clinique est de 9,5% et celui d'en mourir de 3,2%.

Depuis le début des années 1990, l'utilisation du Prostate Specific Antigen (PSA) dans un dépistage plus ou moins «sauvage» a largement contribué à l'augmentation de son incidence. Elle a doublée en 10 ans aux Etats-Unis. Parallèlement, la mortalité n'a cessé de baisser depuis 1993.

Il reste tout de même en 2005 la deuxième cause de mortalité par cancer en France (9202 décès) après le cancer broncho-pulmonaire.

De nos jours, la majorité des nouveaux cas de cancer de la prostate sont asymptomatiques. Les découvertes de cancer sur des globes urinaires ou des symptômes dus aux métastases (os, poumon) sont devenues rares. La plupart des cancers de la prostate sont découverts grâce au dépistage, diagnostiqués à un stade précoce de la maladie (3). En 2002, 47% des cancers de la prostate aux Etats Unis sont des tumeurs de faible risque.

La place des traitements locaux (radiothérapie, curiethérapie et chirurgie) est donc primordiale dans le cancer de la prostate.

Les facteurs de risque reconnus sont l'âge, les antécédents familiaux, la race et l'origine géographique. L'alimentation et certains facteurs hormonaux pourraient avoir un rôle dans le développement des tumeurs de prostate. Le manque actuel de connaissances concernant ces facteurs de risque rend la prévention primaire impossible.

Le dépistage, avec le toucher rectal et le dosage du PSA sérique, permet de dépister le cancer prostatique à un stade précoce. Si son taux est supérieur à 10 ng/ml, il existe un risque important de cancer qui nécessite d'effectuer des biopsies (spécificité de 80%). Si son taux

reste entre 4 et 10 ng/ml, l'indication des biopsies est posée en fonction du rapport PSA libre/ PSA total. Les taux de sensibilité et de spécificité du toucher rectal sont respectivement de 70% et 50%. Quarante pour cent des cancers détectés par le PSA sont impalpables. L'utilisation du PSA dans le dépistage de masse reste controversée. Les sociétés scientifiques des urologues français et américains recommandent son utilisation tous les ans dès 50 ans, associée au toucher rectal si l'espérance de vie du patient est supérieure à 10 ans. Toutefois, même si le PSA est essentiellement fabriqué dans le tissu prostatique qu'il soit normal, hyperplasique ou tumoral ; il n'est pas exclusivement synthétisé dans les cellules prostatiques.

Le PSA est aussi utilisé en pratique courante lors de la surveillance des cancers de la prostate. C'est clairement un marqueur de la récurrence. La récurrence est ainsi basée uniquement sur une rechute biologique : une deuxième élévation du PSA. Ce cas de figure est fréquent en pratique clinique.

Il a été difficile pour la communauté scientifique de se mettre d'accord sur la définition de cette récurrence : à partir de quel taux ? De quelle vitesse ? Au bout de combien de temps après la première élévation du PSA ?

En 1996, l'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) a défini des règles afin de déterminer chez les patients ayant reçu une radiothérapie externe seule, le groupe de patients qui présentait une récurrence biologique. Cette définition a été aussi utilisée afin de caractériser une rechute chez des patients sous hormonothérapie. Pour l'ASTRO en 1996, un patient présentait une rechute biologique après trois élévations successives du PSA, sur un délai d'au moins six mois. La date de rechute biologique était la date de la première élévation du PSA. Cette définition a ensuite été critiquée du fait du manque de corrélation avec la progression clinique, et de sa complexité (antidatage ou backdating).

En 2005, le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et l'ASTRO ont développé une nouvelle définition, dite de Phoenix, qui consiste à considérer une rechute biologique si le PSA est supérieur à 2 ng/ml de plus que le nadir. La date d'échec biologique est la date du dosage de la première élévation supérieure de 2 ng/ml du PSA et n'est plus antidatée.

Dans 95% des cas, le cancer prostatique est un adénocarcinome. Il est quasiment toujours multifocal et souvent hétérogène.

3. Systèmes de stratification des risques et classement

Ils sont basés sur le stade TNM de la tumeur, sur le PSA initial (avant tout traitement), le score de Gleason (SG) et le nombre de biopsies positives. Il existe plusieurs systèmes de stratification. Ils servent à estimer le risque de récurrence, à comparer les résultats des différents traitements et permettent de proposer un traitement adapté aux recommandations (4).

Groupe à risque	Bas	Intermédiaire	Elevé
Seattle/MSKCC	PSA \leq 10 ng/ml & SG [2-6] et stade T1-T2b	PSA > 10 ng/ml ou SG \geq 7 ou stade \geq T2c	2 ou 3 des facteurs de risque intermédiaire
Mt. Sinai	PSA < 10 ng/ml et SG [2-6] et stade T1-T2a	PSA 10,1-20 ng/ml ou SG 7 ou stade T2b	2 ou 3 des facteurs de risque intermédiaire ou PSA > 20 ng/ml et/ou SG [8-10] et/ou stade \geq T2c
D'Amico	PSA < 10 ng/ml et SG [2-6] et stade T1-T2a	PSA 10,1-20 ng/ml et/ou SG 7 et/ou stade T2b	PSA > 20ng/ml et/ou SG [8-10] et/ou stade \geq T2c

Tableau 1 : Définition des groupes à risque (5).

Roach a proposé plusieurs nomogrammes, tous basés sur le Gleason et le taux du PSA avant traitement, afin de prédire un risque d'envahissement de la capsule prostatique, des vésicules séminales ou des ganglions pelviens (6).

La classification TNM a été revue en 2003 par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) pour mieux prendre en compte les effets du dépistage (stade infra clinique jusqu'au T1) et des nouvelles techniques d'imagerie (7).

Stade TNM de l'American Joint Committee pour le cancer de la prostate (2003)	
<p>Tumeur primaire T</p> <p>Tx</p> <p>T0 Pas de preuve de tumeur.</p> <p>T1 : Tumeur non palpable et non visible à l'imagerie</p> <p>T1a : ≤ 5% du tissu réséqué.</p> <p>T1b : > 5% du tissu réséqué.</p> <p>T1c : Découverte par élévation PSA</p> <p>T2 : Tumeur limitée à la prostate.</p> <p>T2a : Tumeur contenant la moitié d'un lobe ou moins.</p> <p>T2b : Tumeur contenant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteinte des 2 lobes.</p> <p>T2c : Tumeur contenant les 2 lobes.</p>	<p>T3 : Extension au-delà de la capsule.</p> <p>T3a : Extension extracapsulaire.</p> <p>T3b : Extension aux vésicules séminales.</p> <p>T4 : Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter, rectum, paroi pelvienne).</p>
<p>Nx : Ganglions régionaux non évaluables.</p> <p>N0 : Absence de métastase ganglionnaire.</p> <p>N1 : Atteinte ganglionnaire régionale.</p>	<p>M1 : Métastase(s) à distance</p> <p>M1a : Ganglions non régionaux.</p> <p>M1b : Os.</p> <p>M1c : Autres sites.</p>

Tableau 2. Stade TNM

4. Imagerie de la prostate

4.1. Echographie transrectale

Elle est utilisée en routine pour la réalisation de biopsies et pour l'implantation en curiethérapie. Elle est assez sensible mais peu spécifique pour la détection d'une lésion cancéreuse. Elle n'a pas d'application dans la détermination du volume cible en radiothérapie externe (8),(9).

4.2. La Tomodensitométrie

C'est LA technique de choix en radiothérapie.

D'un point de vue pratique, elle est maintenant largement répandue et beaucoup moins onéreuse que par le passé. Des solutions commerciales existent maintenant et sont entièrement dédiées à l'utilisation en radiothérapie de la tomodensitométrie (TDM), notamment pour la simulation virtuelle.

D'un point de vue technique, l'image acquise au scanner ne présente pas de distorsion spatiale. Elle permet donc de calculer facilement un plan de traitement, rendant ainsi possible un positionnement fiable du patient et une localisation précise du volume cible dans le patient. De plus, il existe une bonne corrélation entre les unités Hounsfield fournies par l'image scanner et la densité d'électrons dans les tissus, ce qui permet de prévoir grâce aux différents algorithmes de calculs disponibles sur le marché une répartition de la dose délivrée au patient.

D'un point de vue diagnostique, la TDM manque de résolution au niveau des tissus mous et il est difficile de déterminer une effraction capsulaire ou une invasion des vésicules séminales. L'atteinte ganglionnaire est très difficile à mettre en évidence et la corrélation entre la taille des ganglions et l'envahissement métastatique est faible (10). La possibilité de réaliser (sans reconstruction) uniquement des coupes dans le plan transverse limitent aussi l'intérêt du scanner pour le diagnostic.

4.3. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

C'est la technique de choix dans l'exploration du pelvis. Il existe maintenant des critères précis permettant le diagnostic d'une effraction de la capsule prostatique. Son interprétation reste toutefois assez opérateur dépendante et il existe une courbe d'apprentissage (11).

En coupe axiale pondérée en T1, la prostate apparaît homogène et l'anatomie zonale n'est pas bien appréciée. Mais le champ de vue (Field Of View ou FOV) est beaucoup plus large et permettrait la détection d'adénopathies locorégionales. L'hémorragie post-biopsie est facilement identifiable car hyper intense en T1. Elle peut être confondue avec une tumeur sur des images pondérées en T2.

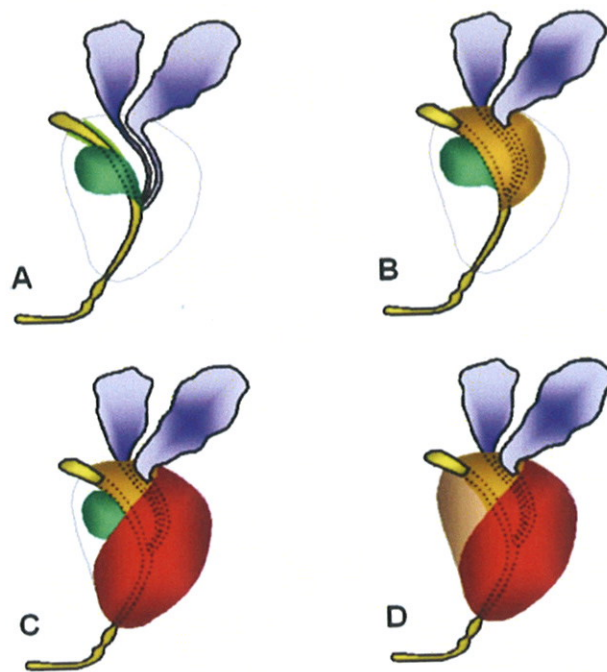


Figure 3 . Anatomie zonale de la prostate. (A) L'urètre en jaune, les vésicules séminales en bleu. Les glandes peri-urétrale en vert. La zone centrale (B) orange, borde la face postérieure de la zone transitionnelle et contient les canaux éjaculateurs. La zone périphérique (C) rouge est la partie postérieure de la glande. En avant, la prostate est couverte par une fine membrane fibromusculaire (D) en brun (12).

L'anatomie zonale est bien identifiée en coupes axiales pondérées en T2. Le bulbe pénién est mieux identifié que sur le TDM et bien identifié en T2 en coupes sagittales. La zone centrale s'hypertrophie avec l'âge. Cette hypertrophie, selon qu'elle s'effectue à partir du tissu glandulaire ou stromal, apparaîtra hyper ou hypo-intense en T2. La zone périphérique apparaît en hypersignal alors que la tumeur est en hyposignal, de même que les hémorragies, la prostatite, l'hormonothérapie ou les séquelles de radiothérapie.

La capsule prostatique apparaît comme un mince film très hypo-intense en T2, elle est surtout visible dans la partie postéro-latérale de la glande (13). En avant, la prostate est couverte par une fine membrane fibromusculaire en hyposignal T2. Au niveau de l'apex, la démarcation se fait moins distincte. Les fibres de la capsule fibromusculaire se mêlent au sphincter de l'urètre.

Comme 70% des cancers se situent dans la zone périphérique, ils sont aisément identifiables en hyposignal sur un fond en hypersignal (14). Ce signe n'est toutefois pas spécifique. De plus, l'hormonothérapie, en diminuant l'intensité de la zone périphérique, diminue la sensibilité de l'IRM. Il est plus difficile d'identifier une tumeur localisée dans la zone centrale, surtout si celle-ci est le siège d'une hypertrophie stromale, apparaissant moins intense en T2.

Dans une méta-analyse récente, la sensibilité et la spécificité de l'IRM étaient évaluées à 71% pour le staging de la tumeur (entre un T2 ou un T3 clinique), 64% pour l'invasion capsulaire et 82% pour l'invasion des vésicules séminales (15).

L'utilisation d'une antenne endorectale ne fait pas l'unanimité. Elle augmente la résolution spatiale mais crée des artefacts, le FOV est restreint. Dans le cadre expérimental, il a été développé des méthodes informatiques qui permettent de s'affranchir des déformations induites par l'utilisation de l'antenne. En radiothérapie quotidienne, pour le recalage d'image l'antenne endorectale reste inutilisable car elle modifie la place des organes internes et ne permet pas un traitement reproductible (16).

La spectrométrie par IRM permet d'identifier différentes molécules. Utilisable avec les mêmes machines réalisant les IRM «classiques», elle permet de regrouper ces informations sur une coupe remnographique et de la localiser dans l'espace. Dans la prostate, cette technique a été étudiée car le tissu tumoral contient plus de choline que le tissu sain. Ces différences de concentrations en choline permettent d'améliorer la sensibilité et la spécificité de l'IRM (17-19). Toutefois, cette technique demande beaucoup de temps machine, ce qui rend en pratique la disponibilité de la spectro-IRM aléatoire. De plus, la résolution spatiale de la spectroscopie nécessite l'utilisation de plusieurs voxels pour l'échantillonnage, ce qui complique le recalage (20). Pour ces raisons il n'a pas été possible d'utiliser les informations de la spectro-IRM pour ce travail.

L'IRM dynamique consiste en l'injection de bolus de produit de contraste qui permet, sur des images pondérées en T1, de mettre en avant l'hyper-vascularisation des tumeurs et de mieux les identifier. Elle est en cours d'évaluation.

En radiothérapie, l'IRM est donc utile pour mieux délimiter la prostate, mais aussi d'identifier un volume tumoral à l'intérieur de l'organe cible. L'échec de la radiothérapie provient habituellement d'une radiorésistance intrinsèque de certains clones tumoraux (21). Il paraît alors justifié d'augmenter la dose à l'intérieur de la prostate au niveau de la tumeur elle-même.

5. Options thérapeutiques pour un cancer localisé

Il s'agit d'un traitement à visée curatrice.

La stratégie thérapeutique est difficile à choisir et doit être décidée en concertation avec le patient. Le choix est non univoque car il existe plusieurs traitements disponibles avec des effets secondaires différents. Même s'il existe des règles communes, la stratégie demeure donc individuelle. L'approche thérapeutique se fait en tenant compte de l'âge, de l'état général du patient, de ses antécédents médicaux et de son choix personnel. L'espérance de vie qu'a le patient (sans cancer) est aussi une donnée importante dans le choix du traitement. Il peut s'agir soit d'une prostatectomie radicale, soit d'une radiothérapie, soit d'une curiethérapie. Un cancer prostatique peu agressif peut même relever d'une surveillance rapprochée (22).

Pour les cancers de la prostate de bas risque, en terme de maladie sans récurrence biologique (élévation du PSA), il n'y a pas de différence significative entre la prostatectomie, la radiothérapie externe et la curiethérapie (23-25).

5.1. Prostatectomie radicale

Décrite initialement en 1905(26), elle reste en 2007 le traitement de référence pour l'Association Française d'Urologie (AFU) lorsque le cancer est confiné à l'organe. Toutefois, la prostatectomie, dans cette indication, est une option thérapeutique aux Etats-Unis. Deux approches sont utilisées pour la prostatectomie radicale : par voie sus-pubienne ou par coelioscopie. Elle consiste en l'exérèse de la prostate, de sa capsule, des vésicules séminales et des canaux déférents. La prostate est enlevée complètement avec excision de l'urètre au niveau de sa jonction prostato-membraneuse sans laisser de tissu prostatique au niveau de l'apex.

Depuis le début des années 1990, des techniques de préservation des nerfs érecteurs ont permis de conserver les fonctions sexuelles (jusqu'à 73% des patients selon les équipes), chez

des patients jeunes, l'âge au moment de la chirurgie étant corrélé à la conservation de l'érection (27)(28).

La coelioscopie s'est développée ces dernières années. Les avantages de cette technique sont une meilleure visualisation de l'anatomie, moins de perte de sang, moins de douleur et une meilleure récupération en post-opératoire. Les résultats fonctionnels et carcinologiques préliminaires semblent favorables à la coelio-chirurgie comparée à la voie sus-pubienne (2) (29).

L'approche robotisée est en cours d'évaluation (2). L'utilisation du système Da Vinci permet une vue tri-dimensionnelle du champ opératoire avec un agrandissement jusqu'à dix fois. Le tremblement physiologique est éliminé, ce qui permet des gestes plus fins et précis.

Il n'existe pas d'essai prospectif randomisé comparant la radiothérapie et la chirurgie.

A la Clinique de Cleveland, il a été comparé les résultats à 8 ans entre chirurgie et radiothérapie externe (30). De 1990 à 1998, 1054 patients ont été traités par chirurgie et 628 par radiothérapie, le suivi médian était de 51 mois. Les deux groupes n'étaient pas homogènes. Le groupe « chirurgie » était plus jeune, avait un Gleason, un stade TNM et un PSA initial plus faibles. La survie sans récurrence biologique à 8 ans était respectivement de 72% et 70% dans le groupe « chirurgie » et « radiothérapie » ($p=0,01$). En analyse multivariée, le stade, le score de Gleason, le niveau du PSA, l'année de traitement et l'utilisation d'un traitement néoadjuvant étaient tous des facteurs indépendants pronostiques de la récurrence biologique, alors que les modalités de traitement (radiothérapie ou chirurgie) n'influaient pas sur le risque de récurrence.

Il est souvent noté que si les résultats entre chirurgie et radiothérapie sont comparables jusqu'à dix ans de suivi, il existe une décroissance rapide de la probabilité de la survie globale et de la survie sans récurrence en défaveur de la radiothérapie externe. Toutefois, il faut garder à l'esprit que les patients qui bénéficient d'une radiothérapie sont plus vieux et ont des facteurs pronostiques moins favorables que ceux qui bénéficient d'une chirurgie. De plus, les patients inclus dans les essais de radiothérapie n'ont, pour la plupart, pas de statut ganglionnaire histologiquement prouvé et ces essais incluent donc des patients qui peuvent présenter un envahissement ganglionnaire microscopique, patients qui seraient exclus d'une série chirurgicale.

5.2. Curiethérapie

Elle a sa place pour les malades de bon pronostic si la taille et la fonction urinaire des malades le permettent. Ses indications sont : un stade inférieur au T2c, un volume inférieur à 60 cm³, un PSA inférieur à 10 ng/ml, un Gleason inférieur à 8 et l'absence d'antécédent de résection prostatique (31). Deux techniques sont actuellement utilisées.

La plus ancienne est en train d'être abandonnée. Elle consiste en une implantation en deux temps. Le premier permet une acquisition en 3D du volume prostatique, sur laquelle le physicien calcule une dosimétrie. Le malade revient ensuite pour l'implantation proprement dite, où l'on essaye le plus possible de positionner les grains radioactifs à l'endroit précédemment défini sur la dosimétrie.

La technique de dosimétrie en temps réel est la plus utilisée. Le malade n'est convoqué qu'une seule fois. Une implantation au niveau de la périphérie de la prostate est alors effectuée, puis, à l'aide d'acquisitions répétées de la prostate et des grains déjà en place, la dosimétrie est affinée en temps réel. Cette technique a l'avantage d'être plus rapide et plus reproductible.

Deux types de grains sont disponibles : des grains d'Iode (¹²⁵I) ou de Palladium (¹⁰³Pd). La demi-vie de l'iode est de 60 jours contre 17 pour le palladium. Les deux émettent un rayonnement de basse énergie (23 et 27 Kev) ce qui rend la radioprotection assez aisée.

La dose prescrite au volume cible est habituellement avec les grains d'iode de 145 Gy contre 125 Gy pour les grains de palladium.

Il n'y a pas de différence significative d'efficacité de l'un de ces deux radioéléments. La survie sans récurrence biologique à 5 ans est, pour des patients avec un PSA < 10 ng/ml, un Gleason < 6 et un stade < T2a, de 80%(32). La survie sans rechute biologique est en fait corrélée au D90 : la dose reçue par 90% du volume cible.

5.3. Radiothérapie

5.3.1 Radiothérapie conventionnelle ou en Deux Dimensions (2D)

La plupart des données sur la survie et l'évolution à long terme des cancers de la prostate après radiothérapie datent des années 1970. A cette époque, la taille et la configuration des champs étaient basées sur des repères anatomiques osseux. Les limites de la prostate étaient définies sur des films radiologiques, avec l'incertitude qui en découle. Les techniques

reposaient souvent sur deux champs opposés antéropostérieurs, de 6x6 cm ou 8x8 cm, qui, s'ils étaient assez bien adaptés à une maladie peu évoluée, n'étaient pas assez étendus pour prendre en compte une extension aux vésicules séminales.

Lors de l'utilisation d'une technique à quatre champs (nommée judicieusement «box technique» par les Américains), le pelvis recevait 45 Gray (Gy), (pour les patients présentant un risque d'envahissement ganglionnaire) avec un «boost» au niveau de la prostate à hauteur de 70 Gy. Pour les champs antéropostérieurs, la limite supérieure se situait au niveau du disque vertébral de L4-L5, la limite inférieure, au niveau des tubérosités ischiatiques, les limites latérales, 1 à 2 cm en dehors du détroit supérieur. Pour les champs latéraux, la limite antérieure se situait 1 à 1,5 cm en arrière de la symphyse pubienne, la limite postérieure au niveau des vertèbres S3 ou S1 selon que l'on veuille ou pas prendre en compte les aires ganglionnaires pré-sacrées. Des caches étaient nécessaires afin d'épargner le rectum et le plus d'intestin grêle possible.

5.3.2. Radiothérapie Conformationnelle en Trois Dimensions (RC3D)

A la fin des années 80, la disponibilité des scanners a permis d'améliorer le repérage de la prostate. Les principes fondamentaux restent identiques à la radiothérapie 2D mais l'utilisation d'images scanographiques associée à une position reproductible du patient ont permis de générer des reconstructions du patient et de sa prostate de bonne qualité. Au cours du «centrage», le patient bénéficie d'une simulation en position de traitement et la mise en place de faisceaux d'irradiation. Les directions des champs de traitement sont choisies en utilisant une vue du champ de traitement ou beam-eye-view (BEV), qui place virtuellement l'oeil du radiothérapeute au centre du champ de traitement délivré par l'accélérateur. La forme des champs est adaptée à celle des volumes cibles, permettant une optimisation du traitement en diminuant le volume des organes à risque (OARs) compris dans les champs d'irradiation. La conformation de la simulation et du plan de traitement permet de diminuer les incertitudes de positionnement et augmente la reproductibilité.

L'utilisation de la RC3D a nécessité la mise en place de définitions afin de déterminer les volumes à prendre en compte dans le champ d'irradiation.

Le rapport 62 de l'ICRU (International Commission on Radiation Units), définit (33):

Un GTV (Gross Tumor Volume) ou volume tumoral macroscopique qui n'est pas toujours identifiable.

Un CTV (Clinical Target Volume) ou volume cible clinique qui correspond au GTV lorsqu'il existe, additionné de l'extension microscopique de la tumeur, ou des zones à risque de cette extension (comme une aire ganglionnaire par exemple). Le CTV est souvent déterminé en fonction de l'histoire naturelle des tumeurs.

Un PTV (Previsional Target Volume) ou volume cible prévisionnel qui est obtenu à partir du CTV en rajoutant des marges dans les six directions de l'espace (tête-pieds, antéro-postérieur, droite-gauche). Ces marges tiennent compte des erreurs de positionnement, des mouvements du patient, des mouvements internes des organes (vessie, rectum et par conséquent prostate), qu'ils soient inter ou intra-fraction, c'est-à-dire entre chaque traitement ou bien pendant la séance d'irradiation. Ces erreurs et incertitudes sont classées en deux catégories : les erreurs aléatoires ou incertitudes (random errors) et systématiques ou erreurs «vraies» (systematic errors).

Ces trois volumes sont définis par un médecin. Ils induisent un quatrième volume, le volume traité, qui, en fonction de la localisation de la tumeur dans le patient, de la balistique choisie et de la technicité de la machine utilisée, sera plus ou moins proche du PTV.

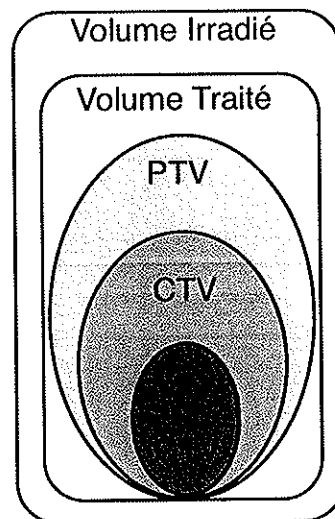


Figure 4. Représentation des différents volumes d'intérêt en radiothérapie.

Depuis le début des années 2000, la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), est un «raffinement» de la RC3D qui permet, grâce à une importante hétérogénéité de dose dans les champs de traitement, d'obtenir de très forts gradients de doses sur de petites distances. La RCMI permet aussi d'adapter les isodoses à des contours concaves. Dans le cas du traitement de la prostate, elle permet une meilleure épargne du

rectum tout en conservant une irradiation convenable du volume cible. La RCMI est la technique majeure dans le développement de l'escalade de dose au niveau du volume cible.

Les hétérogénéités de doses sont obtenues grâce à des systèmes particuliers dits de «dosimétrie inverse» ou «d'optimisation» (34),(35). Dans la radiothérapie conventionnelle, la taille, l'orientation et le poids des faisceaux sont déterminés à l'avance par le physicien ou le radiothérapeute de façon à obtenir une couverture convenable du volume cible tout en diminuant l'irradiation des OARs. En RCMI, le radiothérapeute détermine des contraintes de doses et de volumes ou des objectifs, que le système de planification inverse essaye d'atteindre en fonction du poids prédéfini par le radiothérapeute des différentes priorités sur les différents volumes.

Cette optimisation n'est possible que si elle est associée à un accélérateur moderne pourvu d'un collimateur «multilames» ou MLC (multi leaf collimator). Un MLC permet une adaptation dynamique en cours d'irradiation de la forme des champs d'irradiation, réalisant ainsi une distribution hétérogène de la dose dans un même champ d'irradiation (36).

Les problématiques de la radiothérapie sont :

Déterminer de façon fiable et reproductible le volume cible au cours du traitement. Pour cela, le CTV déterminé au centrage doit être le plus proche possible de la position moyenne du CTV au cours des différentes séances.

Délivrer le maximum de dose au volume cible et le minimum aux OARs.

Nous allons décrire les différentes techniques connues mises en place pour essayer d'atteindre ces résultats.

5.3.2.1. Immobilisation, Simulation

Le «centrage», ou séance de simulation, doit permettre une mise en place reproductible, fiable et confortable pour le patient et permettre une balistique appropriée. A l'issue de cette séance, les manipulateurs placent des repères cutanés sur le patient (tatouages, fuchsine).

Certaines études mettent en évidence une meilleure épargne du rectum en procubitus mais elle est moins bien reproductible, nécessite une contention adaptée et une mise en place du patient plus longue et compliquée, ce qui la rend difficile à réaliser en pratique courante (37) (38-42).

Aucun régime n'a permis d'obtenir un volume rectal reproductible et il n'est pas possible pour des raisons pratiques d'organisation ainsi que pour le confort du patient de réaliser une insufflation rectale à chaque séance de façon à obtenir un volume rectal identique pour la simulation et pour chaque traitement.

5.3.2.2. Balistique et plan de traitement

La caractéristique de la radiothérapie 3D, ou conformationnelle, est l'utilisation d'une combinaison de plusieurs champs dont l'ouverture est déterminée par des projections du «beam's-eye-view» qui sont adaptées à la forme du PTV, protégeant ainsi les organes à risque.

Plusieurs balistiques sont utilisées. Dans la littérature, il n'a pas été possible de mettre en évidence de différences significatives permettant de faire émerger un type de balistique plus efficace qu'une autre (43-46). Certains plans de traitement ont un avantage pour des cas particuliers (utilisations de faisceaux obliques de façon à éviter une prothèse de hanche par exemple) et la technique classique de 4 faisceaux coplanaires dits «en boîte» reste d'actualité. La balistique doit être adaptée à chaque patient, en fonction de la présence de prothèse de hanche, des positions de la vessie, du rectum et du bulbe pénien. En France, des balistiques à 5 et 6 faisceaux coplanaires sont principalement utilisées (45).

La forme des champs est obtenue grâce au collimateur à lames largement répandu sur les machines modernes. Les marges prises autour du PTV et qui sont nécessaires à une bonne irradiation du volume prévisionnel dépendent des caractéristiques physiques de chaque accélérateur et varient de 6 à 9 mm.

5.3.2.3. Délimitation du volume cible et des organes à risque

Compte-tenu des techniques actuelles d'imagerie de la prostate, il reste difficile de mettre en évidence un volume tumoral macroscopique (GTV).

Le volume cible clinique (CTV) correspond donc à la prostate en entier.

Le volume cible prévisionnel (PTV) est obtenu à partir du CTV en rajoutant des marges dans les six directions de l'espace.

Il est quasi mondialement admis pour obtenir le PTV d'une prostate de prendre un centimètre de marge à partir du CTV dans toutes les directions sauf en arrière (vers le rectum) où la marge est de 0,5 cm. Cliniquement, ces marges permettent une couverture satisfaisante

du volume «CTV prostate» sur des coupes scanographiques réalisées pendant un traitement de RC3D (47).

Les organes à risques (vessie, rectum, têtes fémorales) sont délimités selon le guide des procédures de radiothérapie externe (48).

La délimitation (ou segmentation) de la prostate et en particulier de son apex a fait l'objet de nombreuses controverses.

L'urétrographie au moment de la simulation a été plébiscitée par de nombreuses équipes comme une méthode fiable pour déterminer l'apex prostatique (49-52). Les conclusions de ces études sont que la localisation de l'apex sur urétrogramme seul apparaît en moyenne 6 millimètres plus bas que sur une IRM et seulement 3 à 4 mm plus bas si l'apex est déterminé à partir d'un urétrogramme couplé à un scanner. Algan propose de déterminer l'apex 12 mm au-dessus du sommet de l'urétrogramme (jonction urètre prostatique-membraneuse) ; il correspond alors à l'apex tel qu'il est défini sur IRM (49). Cette technique est cependant mise en cause car, indépendamment de la tolérance du patient et de la difficulté de réalisation quotidienne en pratique clinique, elle induirait une rétraction de la prostate vers le haut et ne permettrait donc pas de définir de façon reproductible l'apex prostatique (53)(54).

L'opacification barytée du rectum, si elle est beaucoup utilisée outre-atlantique afin de faciliter la segmentation de la prostate, induit cependant un décalage de la prostate qui doit être corrigé à chaque séance de traitement par un remplissage du rectum, ce qui rend cette technique difficile à utiliser en pratique courante (55). Elle n'est pas pratiquée dans le service.

L'IRM permet d'augmenter la précision et la reproductibilité de la localisation de la prostate (56-62). L'étude de Roach en particulier a montré que le volume prostatique déterminé sur TDM sans injection était 32% plus grand que celui déterminé sur IRM (56). Les zones de « désaccord » se situaient surtout au niveau de l'apex, dans sa partie postérieure et postéro-inférieure et au niveau des bandelettes neuro-vasculaires.

5.3.2.4. Déroulement du traitement

Les mouvements de la prostate pendant et entre les séances de radiothérapie ont fait l'objet de très nombreuses études (39, 63-70). La majorité d'entre elles ont comparé la position de la prostate par rapport à l'anatomie osseuse, la position de la prostate étant estimée grâce à des marqueurs internes (billes d'or ou d'argent placées sur la prostate) ou, pour les études les plus récentes, grâce à des techniques d'imagerie embarquée sur l'accélérateur (imagerie portale

orthogonale, tomographie conique ou cone-beamCT (CBCT)). D'autres études ont mesuré l'influence de la réplétion vésicale ou rectale sur la prostate. Même si les mouvements et positions relatives des organes ont variés selon les études, elles ont toutes retrouvé de faibles déplacements latéraux et d'importants déplacements le long de l'axe cranio-caudal et antéro-postérieur, de l'ordre du centimètre.

Crook a montré chez 50 patients grâce à des billes d'or implantées dans la prostate que les mouvements latéraux de la prostate étaient minimes (de 10 à 50 mm) (71). Par contre, dans les axes supéro-inférieur et antéro-postérieur, les mouvements prostatiques étaient importants, de 5 à 10 mm. Les déplacements moyens des implants placés au niveau des vésicules séminales, de la paroi postérieure de la prostate et de l'apex, étaient respectivement de 7,2 mm, 6,2 mm et 4,6 mm. Dans cette même étude, près d'un tiers des patients avait un déplacement antéro-postérieur de la base de la prostate supérieur à 10 mm.

Roeske a mis en évidence à partir de quatre scanners réalisés pendant le traitement de 10 patients que le barycentre (centre de gravité de la prostate) se déplaçait en moyenne de 3,2 mm; 7,3 mm et 4,1 mm en moyenne sur les axes droit-gauche, antéro-postérieur et inféro-supérieur respectivement (72). Le volume vésical influait peu sur ces mouvements.

Dans une étude récente, la radiothérapie guidée par l'image (Image Guided RadioTherapy ou IGRT) par cone-beam a validé les marges actuelles utilisées pour les incertitudes (10 mm sauf en arrière 5 mm) et a clairement montré qu'il était possible dans le cas d'une irradiation de la prostate seule (sans les vésicules séminales) de les diviser par 2, au prix d'un repositionnement quotidien du patient (73). Cette réduction des marges autorisait évidemment une épargne du rectum et de la vessie et permettrait même, selon les auteurs, une escalade de dose.

5.3.3. Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

Contrairement à la radiothérapie conformationnelle classique (RC3D) où l'on définit préalablement le nombre, la forme et la position des faisceaux et où l'on vérifie sur des histogrammes dose-volume (HDV) la conformité de ce plan de traitement en fonction des critères dosimétriques ; en RCMI, le radiothérapeute définit préalablement les critères de dose et de volume qu'il souhaite obtenir. Ces contraintes consistent en un minimum et un maximum de dose que l'on désire sur les organes à risque et le volume cible. A chaque volume correspond un «poids» qui donne ainsi au système un ordre de priorité quant aux

contraintes qu'il doit (tenter de) réaliser. Un logiciel dit de «planification inverse» essaye ensuite grâce à la multiplication de faisceaux de s'approcher le plus possible de la distribution de dose désirée. En pratique, la RCMI rend obligatoire l'utilisation d'un logiciel de planification inverse afin de gérer le très grand nombre de faisceaux induits par les mouvements des lames. Elle permet d'obtenir des isodoses concaves et ainsi de mieux sculpter les isodoses au PTV.

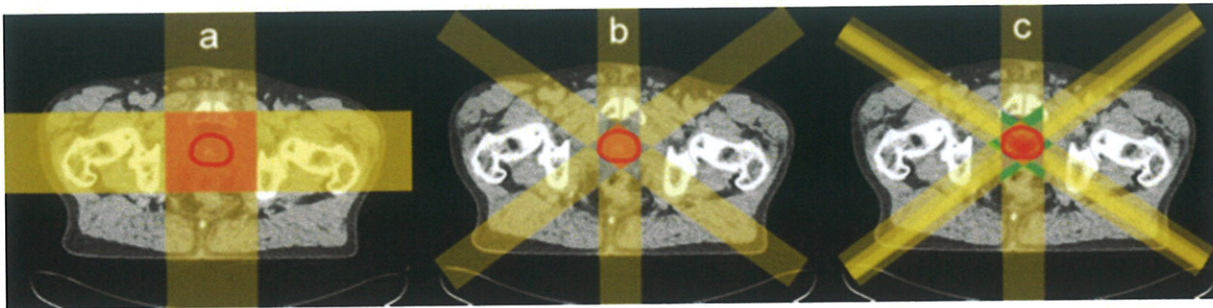


Figure 5. Evolution de la radiothérapie externe. (a) le CTV (en rouge) est irradié avec des champs rectangulaires (jaune) ce qui amène un «carré» de haute dose (orange). (b) Utilisation de la radiothérapie conformationnelle à la forme du CTV. (c) RCMI, la modulation des champs mène à une distribution de dose hétérogène (13).

5.3.4. Prescription de doses pour la RC3D et la RCMI

Il est devenu clair que la radiothérapie «traditionnelle» ne permettait pas d'obtenir un contrôle local suffisant et ainsi d'éradiquer la maladie localisée à la prostate chez la majorité des patients. De plus, une étude par irradiation conventionnelle au M.D. Anderson a démontré qu'une baisse continue de la survie sans rechute biologique était observée même chez les patients avec un PSA < 10 ng/ml et sans que les courbes atteignent un plateau (74). C'est spécialement vrai pour les patients irradiés avec les doses les plus faibles.

Avec l'utilisation quasi-ubiquitaire maintenant de la RC3D et l'utilisation croissante de la RCMI dans le traitement de la prostate en radiothérapie externe, les doses peuvent être plus précisément délivrées à la prostate et permettre ainsi un meilleur contrôle local.

Plusieurs essais ont montré l'intérêt d'une escalade de dose.

L'essai du M.D. Anderson a comparé la survie sans rechute biologique chez 301 patients du T1 au T3 : 150 patients traités par radiothérapie conventionnelle à hauteur de 70 Gy et 151 par RC3D à hauteur de 78 Gy (75). La survie sans récurrence biologique pour les bras 78 Gy et 70 Gy était respectivement de 70% et 64% (p=0,03). La différence était encore plus

significative chez les patients ayant un PSA initial > 10 ng/ml : la survie sans récurrence biologique était alors respectivement de 68% et 43% (p=0,01).

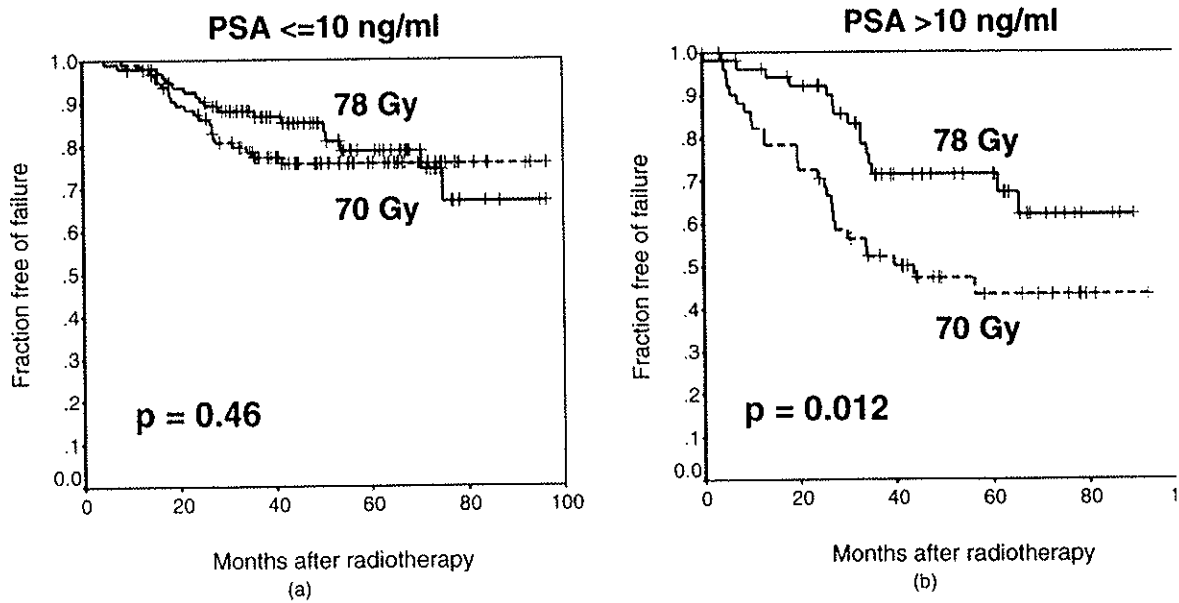


Figure 6. Courbes de Kaplan-Meier de survie sans rechute chez les patients avec un PSA initial < 10 ng/ml et > 10 ng/ml en fonction de la randomisation selon la dose (70Gy et 78Gy). (75)

Un essai réalisé dans plusieurs centres néerlandais a comparé la survie sans récurrence biologique à 5 ans chez 669 patients (du T1 au T4) ayant reçu au niveau de la prostate soit 68 Gy, soit 78 Gy (76). Avec un suivi médian de 51 mois, la survie sans récurrence biologique à 5 ans était supérieure dans le groupe 78 Gy (64% contre 54% ; p=0,02). Là-aussi, ces différences étaient plus significatives dans les groupes à haut risque et à risque intermédiaire. Elles n'étaient pas significatives dans le sous-groupe à faible risque, mais le suivi médian faible de 4 ans ne permettait peut-être pas de les mettre en évidence pour ce sous-groupe.

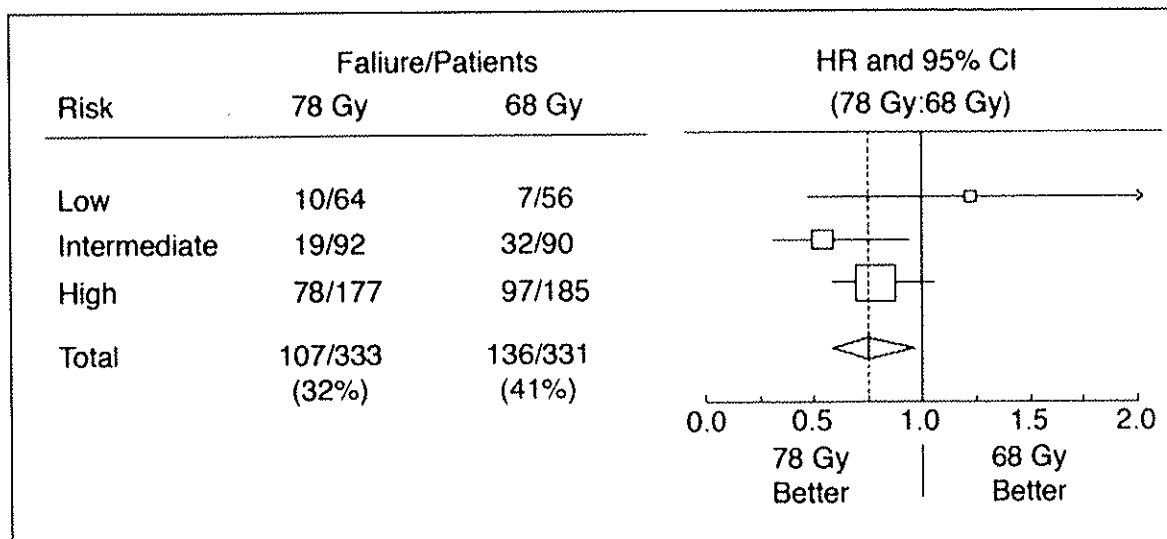


Figure 7. Nombre d'échecs (biochimique/clinique) et Hazard Ratios (HRs ; avec 95% confiance) montrant les effets du traitement sur la survie sans récidence pour les patients à bas- intermédiaire et haut risque ainsi que pour les patients dans leur globalité. (76)

Au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), une étude rétrospective a classé un total de 1100 patients en 4 groupes en fonction de la dose reçue : de 64,8 Gy à 70,2 Gy, de 70,2 à 75,6 Gy, de 75,6 à 81 Gy et plus de 81 Gy (77). Parmi ces 1100 patients, le contrôle local était validé par des biopsies prostatiques systématiques à 35 mois (médiane) chez 220 patients ainsi que par l'absence de rechute biologique. Le taux de biopsies négatives était de 91%, 76%, 66% et 48% dans les groupes recevant 81 Gy ; 75,6 Gy ; 70,2 Gy et 64,8 Gy respectivement. Le taux de survie sans rechute biologique à 5 ans était significativement plus élevé pour les patients à risque faible et intermédiaire s'ils avaient reçu plus de 75,6 Gy. Pour les patients de mauvais pronostic, la survie sans rechute biologique à 5 ans était meilleure pour le groupe ayant reçu plus de 81 Gy (résultats significatifs). Les résultats de cette étude ont été confirmés plus récemment (78). 1530 patients traités par RC3D ont été classés en 4 groupes, < 70 Gy, de 70 à 76 Gy, de 75 à 80 Gy et > 80 Gy. En utilisant la définition de l'ASTRO, la survie sans récidence biologique à 5 ans était respectivement de 60%, 68%, 76% et 84% dans les quatre groupes. En utilisant la définition de Phoenix (2 ng/ml + nadir des PSA), elle était de 70%, 81%, 83% et 89%.

Dans une autre étude monocentrique de 839 patients avec un suivi médian de 63 mois, les patients étaient classés en trois groupes en fonction de la dose reçue : 72 Gy, de 72 à 75,9 Gy et plus de 76 Gy (79). En analyse multivariée, la dose reçue ressortait comme le principal facteur pronostique de contrôle biologique, suivie par le score de Gleason et le stade TNM. En analyse de sous-groupe, là aussi, les patients à risque faible ne bénéficiaient pas d'une irradiation supérieure à 72 Gy.

Symon et al. avec une cohorte de 1473 patients, ont montré que chez les patients à risque intermédiaire, pour chaque Gray supplémentaire, il y a avait une diminution de 8% de la probabilité de rechute biologique à 3 ans (80).

Les données sur l'absence de rechute biologique à long terme chez des patients traités par RCMI sont moins nombreuses. De 1996 à 2000, 561 patients ont été traités par RCMI à une dose supérieure à 81 Gy (81). Avec la définition de Phoenix, le taux de contrôle biochimique à 8 ans pour les groupes à faible, intermédiaire et haut risque était respectivement de 85%, 76% et 72% ($p < 0,025$). Pour les mêmes groupes, le taux de contrôle biochimique était, selon la définition de l'ASTRO, de 89%, 78% et 67% respectivement.

Malheureusement, cette escalade de dose au niveau de la prostate a aussi pour conséquence une escalade de dose au niveau des organes adjacents.

5.3.5. Séquelles de la radiothérapie conventionnelle

La radiothérapie conventionnelle est assez bien tolérée. Des toxicités rectales (inconfort, ténesme, diarrhée) et urinaires (polyurie, nycturie, impériosités, dysurie) de grade 2 ou supérieur, c'est-à-dire nécessitant une prise en charge, surviennent chez approximativement 60% des patients. Ces symptômes surviennent en général à la troisième semaine de traitement et s'amendent dans les jours ou les semaines qui suivent la fin de la radiothérapie.

La survenue de complications tardives (plus de 6 mois après la fin du traitement) est beaucoup plus rare et les complications nécessitant une prise en charge chirurgicale sont alors exceptionnelles. Une analyse de 1020 patients traités dans deux grands essais du RadioTherapy Oncology Group (RTOG) a montré que l'incidence de séquelles chroniques urinaires (cystite, hématurie, sténose urétrale ou fibrose vésicale) nécessitant une prise en charge chirurgicale était de 0,5% (82). La majorité des complications urinaires étaient des sténoses urétrales, survenant en grande partie chez des patients ayant bénéficié auparavant d'une résection trans-urétrale de la prostate (RTUP). L'incidence de séquelles chroniques digestives (diarrhées chroniques, sténose anale ou rectale, rectite, rectorragies ou perforation) nécessitant une hospitalisation était de 3,3% avec 0,6% de sténoses ou perforations rectales. Les complications mortelles s'élevaient à 0,2%.

La majorité des complications disparaissent après 5 ans. Le risque de ces complications augmente pour des doses supérieures à 70 Gy. Le risque de complication rectale est clairement corrélé au le volume irradié de la paroi rectale antérieure.

5.3.6. Séquelles de la RC3D

Michalski a revu les toxicités des différents groupes à risques de l'essai du RTOG 9406. Deux niveaux de dose ont été évalués : 68,4 Gy et 73,8 Gy (83). Le suivi médian de ces 2 groupes a été de 2,2 à 3,4 ans. L'incidence des toxicités aiguës rectales de grade 2 était de 16 à 25%. L'incidence des toxicités tardives était de 2 à 8%. Avec un suivi médian de 2,5 ans, l'incidence des toxicités gastro-intestinales de grade 2 et 3 pour les patients traités à 78 Gy était de 22% et 2% respectivement.

Storey et al. ont recueilli les toxicités à partir d'une étude de phase 3 du M.D. Anderson, (84). A 5 ans, le risque de présenter une toxicité rectale de grade 2 pour le bras 70 Gy et 78 Gy était de 14% et 21% respectivement. Dans cet article, des histogrammes dose-volume ont été analysés pour les patients ayant reçu plus de 78 Gy afin de retrouver des facteurs prédictifs de toxicité tardive. Il existait une relation entre le pourcentage de rectum recevant plus de 70 Gy et le risque de survenue de toxicité. Les patients qui avaient plus de 25% de paroi rectale recevant 70 Gy ou plus avaient 37% de risque de présenter une toxicité rectale de grade 2, alors que ce risque descendait à 13% chez les patients qui avaient moins de 25% de paroi rectale irradiée à 70 Gy ou plus.

Zelefski et al. ont colligé les toxicités chez les patients traités par des doses élevées au MSKCC (85). A 5 ans, le taux de toxicité rectale de grade 2 était de 6% dans le groupe 64,8-70,2 Gy et de 17% dans le groupe traité à plus de 75,6 Gy. Le taux de toxicité de grade 3 était de 1,2%. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de toxicité tardive rectale retrouvés étaient : des doses supérieures à 75,6 Gy, un diabète et la présence de toxicités gastro-intestinales aiguës durant le traitement de radiothérapie. Pour les toxicités tardives urinaires, les facteurs prédictifs retrouvés étaient une dose supérieure à 75,6 Gy et la présence de toxicités urinaires aiguës durant le traitement.

Peeters et al. ont colligé l'incidence des toxicités aiguës et tardives dans un essai multicentrique comparant 68 et 78 Gy en RC3D (86). Le suivi médian était de 31 mois. L'incidence à 3 ans de toxicité urinaire de grade 2 et de grade 3-4 dans le bras 68 Gy était respectivement de 23% et 28,5%. Dans le bras 78 Gy, elle était de 26,5% et 30%. Ces différences n'étaient pas significatives. Toutefois, l'incidence à 3 ans de toxicité rectale de grade 3 (rectorragies) était de 2% dans le bras 68 Gy contre 10% dans le bras 78 Gy (différence significative). Cette étude retrouvait, comme facteurs prédictifs de toxicité

rectale, des antécédents de chirurgie abdominale et la présence de toxicités gastro-intestinales aiguës durant le traitement de radiothérapie. Les facteurs prédictifs de toxicité urinaire étaient : la présence de toxicités urinaires aiguës durant le traitement, l'utilisation d'une hormonothérapie néo-adjuvante et des antécédents de RTUP.

La RCMI a été beaucoup étudiée dans l'idée d'augmenter la résolution spatiale des hautes doses délivrées au niveau de la prostate et ainsi de diminuer les toxicités sans péjorer le contrôle local. La RCMI a été comparée à la radiothérapie conformationnelle (77)(87-89). Bien que les résultats ne soient pas significatifs quant aux toxicités aiguës et tardives urinaires, les taux combinés des toxicités aiguës rectales de grade 1 et 2 ainsi que le risque de toxicités rectales tardives de grade 2 sont significativement plus faibles chez les patients traités en RCMI (2% en RCMI contre 10% en RT3D ; $p = 0,001$).

Dans une mise à jour récente, chez 561 patients traités par 81 Gy en RCMI, le risque de développer une toxicité rectale de grade 2 était de 1,6%, le risque de grade 3 de 0,1% (81). Pour les toxicités urinaires, le risque de grade 2 était de 9% et de grade 3 de 3%. Parmi ceux qui étaient puissants avant le traitement, 49% ont présenté des troubles érectiles.

Les taux de troubles de l'érection en radiothérapie conformationnelle 3D varient de 6% à 84% (90). Dans une étude effectuée à Chicago, avec un suivi médian de 34 mois, la proportion de patients ne présentant pas de trouble érectile était à 1, 20, 40 et 60 mois de 96%, 75%, 59% et 53% respectivement (91). Les facteurs prédictifs de troubles érectiles étaient : un diabète, la préexistence de troubles érectiles, une coronaropathie et une privation androgénique.

En plus des troubles érectiles, il peut exister une diminution du volume de l'éjaculat, une absence d'éjaculat, une baisse de la libido et une baisse de l'intensité de l'orgasme (85). Les troubles érectiles restent toutefois très difficiles à quantifier. Les données sont souvent recueillies de façon rétrospective à l'aide de questionnaires non validés. Des études prospectives suggèrent des chiffres plus élevés, de l'ordre de 60-70%. De plus, les troubles de l'érection chez l'homme sont souvent multifactoriels.

La physiopathologie des troubles de l'érection induits par la radiothérapie est très souvent vasculaire. Soixante trois pour cent des patients évalués pour impuissance après radiothérapie présentaient des troubles vasculaires (92). Seulement 3% souffraient d'une impuissance

neurogène. L'utilisation du sildénafil a permis de retrouver une fonction érectile chez 74% des patients (93),(94).

Comme nous venons de le rappeler, diminuer et mieux cibler le volume prostatique permet une augmentation de la dose délivrée à la prostate, cette augmentation étant directement corrélée à la survie. Pour être réalisée, elle nécessite une radiothérapie moderne afin de garder les toxicités du traitement dans des limites acceptables.

A l'heure actuelle, les incertitudes sur la position de la prostate au cours du traitement de radiothérapie sont de l'ordre du centimètre et vont très prochainement diminuer de moitié. Les incertitudes sur les contours de la prostate et la détermination du CTV sont elles aussi de l'ordre du centimètre (apex et paroi antérieure). L'utilisation de l'IRM dans la délimitation de la prostate permet-elle de les réduire ?

Le recalage d'image

L'idée d'utiliser l'IRM dans la segmentation de la prostate n'est pas neuve (95, 96). En radiodiagnostic, dans le pelvis, l'IRM est plus performante que le scanner (97). Khoo et al. ont montré la supériorité de l'IRM dans la délimitation des OARs pelviens dans le cadre du traitement d'une tumeur prostatique (98). En radiothérapie, l'intérêt de l'IRM a crû avec l'apparition de la RCMI. Il devenait alors possible de réaliser un surdosage (ou boost) à l'intérieur de la prostate. Le volume tumoral (GTV) est très difficile à déterminer en TDM, ce qui n'est pas le cas sur l'IRM, notamment en pondération T2. Meerleer et al. ont montré qu'il était possible de réaliser une escalade de dose dans la prostate en visualisant le GTV en T2 IRM et en réalisant une planification inverse et une RCMI (99).

L'IRM fonctionnelle (IRMf), et notamment la spectro IRM, permet aussi d'authentifier un foyer cancéreux à l'intérieur de la prostate. Son intérêt a été évalué en radiothérapie (20). Plusieurs études ont montré qu'il était possible, en cumulant tous les raffinements techniques actuellement connus (RCMI, \pm curiethérapie, Recalage CT/IRM, IRMf et RCMI) de réaliser un boost de 90 Gy sur une région localisée de la prostate identifiée comme le GTV sur l'IRM ou l'IRMf (100-102).

Le principal problème technique posé par l'utilisation de l'IRM en radiothérapie était la résolution spatiale de l'IRM. Il existe un phénomène de distorsion de l'image dans sa périphérie. Cette incertitude pouvait compromettre l'apport de l'IRM et rendre les volumes déterminés grâce au recalage inutilisables par le logiciel permettant l'exécution du plan de traitement en radiothérapie (Treatment Planning System ou TPS) et la réalisation de la balistique. La distorsion est bien évaluée par la littérature (62) (59, 98, 103-106). Elle doit être corrigée par traitement informatique pour des aimants de 0,2 Tesla (cas des IRM ouvertes, et de certaines IRM dédiées à la radiothérapie). Il n'est pas nécessaire de le prendre en compte sur des aimants de plus de 1 Tesla.

Kagawa et al. ont montré qu'il était possible d'utiliser l'image remnographique en réalisant un recalage de celle-ci sur l'image scanner sans perdre la localisation spatiale du scanner (57). Sur une IRM de 1 Tesla et à l'aide d'un fantôme (une colonne d'eau de 207 mm de diamètre), ils ont montré que les distorsions de l'IRM n'excédaient pas un millimètre en périphérie du fantôme. Roach et al. ont eux aussi validé la technique de fusion d'image avec IRM (56).

Une autre utilisation de l'IRM dans la radiothérapie de la prostate est de permettre une segmentation automatique du bassin. Encore en cours de développement, ces outils réalisent une délimitation de la prostate et des organes à risque (vessie, rectum, bulbe pénien) uniquement à partir d'images remnographiques (107, 108). La segmentation automatique a deux avantages. Le premier, évident, est l'économie de temps médecin. La prostate représente une part importante de l'activité des services de radiothérapie, la délimitation du CTV et des OARs nécessite de 15 à 30 minutes selon les observateurs, et les radiothérapeutes se font rares. La segmentation supprime la variabilité inter-(et intra) individuelle des contours. A l'échelle d'un établissement, elle permet d'homogénéiser les pratiques (109). Les contours doivent bien entendu être validés par un médecin, et nécessitent par la suite un recalage sur le scanner de dosimétrie, recalage qui lui aussi devra être vérifié. Plusieurs solutions commerciales existent déjà dans d'autres localisations (tête et cou). Il est presque certain qu'elles existeront dans la prostate dans les prochaines années. L'IRM sera alors indispensable à leur utilisation.

A titre expérimental, il est même possible de s'affranchir du scanner dans l'exécution du plan de traitement. La planification sur IRM seule pose plusieurs problèmes (110) : la nécessité d'obtenir une plage d'acquisition plus importante afin de déterminer les doses reçues par les organes à risque. Le FOV doit être large, et une exploration du bassin dans sa totalité est nécessaire. Dans ce cas, les phénomènes de distorsion ne sont plus négligeables. Mah et al. ont validé la faisabilité d'un plan de traitement réalisé entièrement sur IRM, et ont mesuré sur une machine de 0,23 Tesla une distorsion moyenne de 1,6 cm à 40 cm de l'isocentre de la machine, nécessitant une correction logicielle de l'image remnographique à des fins dosimétriques (111). Le calcul de la distribution de la dose à l'intérieur du patient est faisable mais nécessite de nombreuses manipulations (112-114). Il faut affecter un coefficient d'atténuation pour différentes densités de protons. De même, la réalisation de DDR à partir de l'IRM reste un processus long et compliqué (115).

Le scanner reste donc indispensable pour planifier le traitement en radiothérapie.

L'utilisation des informations de l'IRM nécessite donc une fusion ou recalage des deux modalités IRM et TDM.

1. Principes

Il permet de mettre en correspondance les informations contenues sur deux (ou plusieurs) images. Disposant de deux images, l'une de référence dite «fixe», l'autre dite «flottante», les méthodes de recalage calculent une transformation qui sera appliquée à l'image flottante pour qu'elle soit superposable à l'image de référence (116). La fusion d'images s'effectue après le recalage : elle consiste à mettre en commun les informations obtenues selon les différentes modalités, c'est-à-dire mélanger ou remplacer sur une même image des voxels (unité volumique) contenant des informations différentes. La fusion correspond au recalage puis à la visualisation. Par abus de langage, les termes recalage et fusion sont parfois confondus.

Il existe plusieurs situations (117) :

Le recalage intrasujet-unimodal.

Il consiste, pour évaluer l'efficacité d'un traitement, à réaliser une deuxième planification suite à une modification du volume cible ou un amaigrissement du patient. Cela peut être le cas des tumeurs bronchiques, avec réalisation d'un deuxième scanner à mi traitement afin de profiter d'une diminution du volume tumoral (ou shrinkage) et d'obtenir ainsi une meilleure dosimétrie. Dans les tumeurs ORL, l'amaigrissement du patient peut imposer une deuxième simulation et la réalisation d'une deuxième contention, avec un nouveau plan de traitement afin de tenir compte de la modification des contours externes.

Le recalage intrasujet-multimodal.

C'est le cas le plus fréquent. Il s'agit d'un recalage IRM-TDM dans les tumeurs cérébrales, prostatiques, pelviennes ou TDM-TEP pour les tumeurs ORL, bronchiques, du col utérin.

C'est le type de recalage qui est utilisé pour ce travail.

Le recalage intersujet-unimodal.

En radiothérapie, il permet la réalisation d'atlas de segmentation et sert de base à certains systèmes de délinéation automatique (107, 108, 118, 119).

Le recalage intersujet-multimodal n'a pas pour l'instant d'application en radiothérapie.

D'une manière générale, tous les recalages d'images suivent la même démarche (120) :

1 Acquisition de l'image de référence et de l'image flottante.

2 Définition de la région d'intérêt.

3 Définition du type initial de transformation.

4 Interpolation de l'image flottante sur l'image de référence.

5 Calcul des mesures de similitude.

6 Optimisation (nouvelle transformation jusqu'à convergence)

7 Vérification visuelle du résultat.

2. Acquisition de l'image de référence et de l'image flottante

Le scanner reste l'élément indispensable à toute réalisation d'un plan de traitement en radiothérapie. Il constitue l'image de référence.

Les images scanographiques sont obtenues à partir de la mesure d'atténuation de photons produits par un tube à rayons X, ayant traversé le corps humain. L'image de la coupe d'un objet est obtenue grâce à la détermination d'un grand nombre de mesures d'atténuation prises selon différentes incidences. L'informatique permet ensuite de calculer pour chaque voxel sa mesure d'atténuation. En fait, il est attribué à chaque voxel une valeur de gris obtenue grâce au rapport de l'atténuation mesurée sur le rapport d'atténuation des photons X dans l'eau. Cette valeur de gris (ou unité Hounsfield) correspond à la densité d'électron du voxel examiné. Toutefois, la valeur de l'atténuation des photons dans l'eau est à déterminer pour chaque appareil, et une mesure expérimentale par l'équipe de physique est nécessaire. L'information de densité d'électrons étant ensuite directement utilisée par les systèmes de calcul de dosimétrie, elle doit être précisée et vérifiée régulièrement.

La TDM permet ensuite dans la plupart des cas, avec ou sans adjonction de produit de contraste, la définition des volumes anatomiques, contours externes, organes critiques et volume tumoral.

Avec les scanners modernes multi-barrettes, il est possible de réaliser rapidement (quelques dizaines de secondes) une exploration de toute la région d'intérêt du patient, en coupes millimétriques jointives (en général de 1,5 à 3 mm d'épaisseur). Cette précision améliore grandement la qualité des images radiographiques reconstruites (DRR), nécessaires au repositionnement du patient et au contrôle des faisceaux en RC3D. Si la multiplication des

coupes améliore la délinéation et la dosimétrie, elle augmente aussi le temps de délinéation ainsi que le temps de calcul.

L'image flottante peut être anatomique, (TDM injecté, tomographie conique, (Cone-Beam CT : CBCT), IRM) ou bien fonctionnelle (TEP, IRMf). Dans notre travail, l'image flottante est l'image remnographique.

3. Définition de la région d'intérêt

Il existe deux grands types d'approche : l'approche géométrique et l'approche iconique.

3.1. Approche Géométrique

L'approche géométrique nécessite l'extraction de points visibles sur les images étudiées. Cette extraction reste source de grandes incertitudes car elle est dépendante du mode de segmentation, qu'il soit manuel ou automatique.

Cette approche est particulièrement efficace lorsqu'on dispose de marqueurs externes (cadre de stéréotaxie par exemple). Le recalage s'effectue sur les marqueurs externes. La transformation qui permet un recalage des points correspondant aux marqueurs externes est ensuite appliquée à tous les voxels de l'image. Trois points non coplanaires suffisent. Ce recalage est facilement vérifiable. L'incertitude majeure porte alors sur la fiabilité de repositionnement des marqueurs sur le patient. En imagerie cérébrale, sans forcément disposer d'un cadre rigide, les moyens de contention permettent une bonne reproductibilité, ce qui n'est pas le cas pour des pathologies thoraciques ou abdominales.

Cette méthode permet aussi à l'opérateur de «forcer la main» du module de fusion du TPS lorsqu'il ne parvient pas à obtenir un recalage satisfaisant ou lorsqu'il est nécessaire de recalibrer parfaitement les images sur une région d'intérêt particulière, et ce au détriment de la qualité globale du recalage. Il faut pour cela disposer de points visibles (il est difficile de recalibrer une image anatomique sur une image fonctionnelle), facilement identifiables par l'opérateur.

Cette méthode a deux inconvénients majeurs : le temps et la reproductibilité. Elle nécessite un contour ou une sélection de points sur les deux modalités ce qui peut s'avérer difficile et long à réaliser et le résultat est bien évidemment opérateur-dépendant en fonction des points qu'il a sélectionnés.

Cette méthode a été utilisée lorsque le logiciel de recalage d'images de notre TPS ne parvenait pas à une solution convenable.

3.2. Approche iconique

L'approche iconique ne fait pas intervenir d'étape de segmentation préalable. Elle se base sur le degré de similarité entre les pixels (niveaux de gris) géographiquement correspondants.

Dans la plupart des cas, le logiciel procède d'abord à une dégradation importante de la qualité des images devenant ainsi plus faciles à comparer (il diminue le nombre de pixels de chaque coupe, par exemple 32x32). Il recale ces images de mauvaise qualité et procède ensuite à la même opération avec une image moins dégradée (par exemple 64x64). Il répète ces opérations pour obtenir un recalage avec l'image non dégradée. Cette méthode est appelée recalage en multirésolution.

4. Définition du type initial de transformation

La transformation rigide est la plus utilisée dans les TPS de radiothérapie. Elle consiste à appliquer des translations et/ou des rotations. Cette transformation possède donc six degrés de liberté, trois translations et trois rotations selon les trois axes de l'espace.

Elle ne tient pas compte des mouvements physiologiques (respiration au cours de la TEP), des modifications de contention (concavité des tables d'IRM) ou des modifications des structures internes du patient (amaigrissement, diminution du volume tumoral en cours de radiothérapie, volume vésical ou rectal différent lors de la simulation).

Pour palier à ce problème, certains systèmes permettent de découper le volume étudié en plusieurs volumes d'intérêt qui feront l'objet de transformations rigides différentes.

La transformation rigide simple (6 paramètres) est limitée. La plupart des TPS actuels utilisent une transformation rigide avec changement d'échelle (ou rescaling). Il peut être isotropique : identique dans trois axes de l'espace (il correspond alors à un simple agrandissement ou réduction de l'image) ou anisotropique : il existe un coefficient d'échelle pour chaque direction (x, y et z) permettant une déformation de l'image différente dans selon chaque axe Euclidien.

Enfin, certains TPS utilisent une transformation rigide à 12 paramètres (3 rotations, 3 translations, 3 paramètres d'échelle, 3 «screw») appelée transformation affine. Les

paramètres de skew correspondent à une distorsion que le logiciel est capable de calculer pour chaque axe. Cette transformation est le préalable à une transformation non rigide ou élastique.

Les transformations élastiques restent encore au stade expérimental mais elles pourraient avoir une application en radiothérapie dans le traitement de la prostate. Elles permettraient d'utiliser, pour le recalage, les séquences remnographiques réalisées avec une antenne endorectale (121). En modifiant les contours du rectum et de la prostate sur l'IRM il est ainsi possible de simuler une image remnographique réalisée sans sonde puis de recalcr cette image modifiée avec le scanner de planimétrie réalisé rectum vide.

5. Interpolation de l'image flottante sur l'image de référence

La première étape nécessaire au recalage automatique iconique est la constitution d'un histogramme conjoint aux deux images (119, 122). Pour ce faire, l'algorithme sélectionne une coupe de pixels et construit un histogramme pour chaque image (Fig. 8). Il construit alors l'historgramme conjoint qui représente le nombre de pixels géographiquement correspondants ayant la même intensité. Le logiciel peut quantifier ainsi la qualité du recalage. Plus les points de l'historgramme sont regroupés, plus le recalage est précis. En réalisant des itérations successives et en mesurant le regroupement des points des différents histogrammes, l'algorithme améliore pas à pas la qualité du recalage.

Le calcul des histogrammes conjoints représente 90% du temps de calcul nécessaire au recalage.

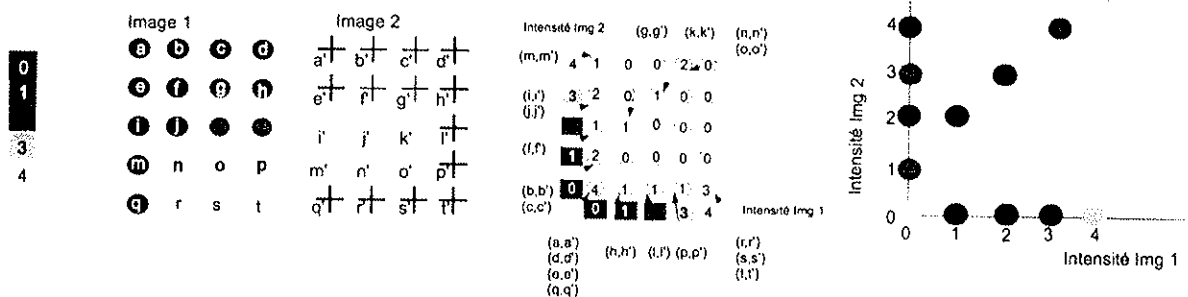
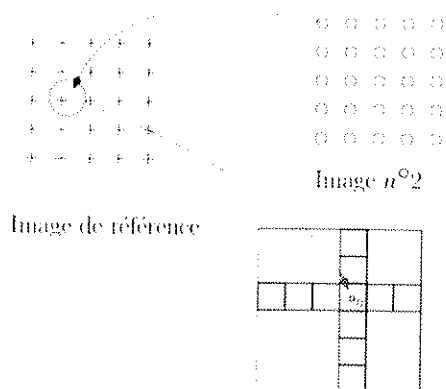


Figure 8. Exemple de construction d'un histogramme conjoint

L'histogramme conjoint n'est construit que sur la partie commune des images :



Le point de départ du recalage s'effectue en général en superposant le zéro de l'image de référence (le scanner de simulation) avec le zéro de l'image flottante (123). Il existe plusieurs méthodes pour rechercher des points conjoints : la recherche itérative des points les plus proches (ICP) a beaucoup été utilisée. Elle consiste, à partir d'un voxel de l'image de référence, à rechercher le point le plus proche ayant la même intensité. Par passes successives, l'histogramme commun est amélioré. Cette méthode est bien adaptée au recalage unimodal.

6. Calcul des mesures de similitudes

Il existe de nombreuses méthodes. Les premières, bien adaptées au recalage unimodal sont basées sur le fait qu'il existe une conservation d'intensité des pixels des deux images. D'autres cherchent la relation fonctionnelle qu'il existe entre les pixels deux images (cas des recalages d'images ultrasonographiques et remnographiques). Les dernières sont basées sur l'existence d'une relation statistique entre les entre les différents pixels conjoints des deux images. Elles sont plus globales et particulièrement adaptées au recalage multimodal (Fig. 10).

Actuellement la méthode la plus répandue dans les TPS (Eclipse® de Varian, Oncentra masterplan® de Nucletron, Advange Fusion® de General Electrics, ISOgray® de DOSIsoft), est la méthode dite «de l'information mutuelle». L'information mutuelle est un concept permettant d'évaluer la quantité d'information que contient une variable au sujet d'une autre variable. Elle utilise le calcul de la probabilité d'avoir une information sur une variable, en fonction de la connaissance de sa variable conjointe. Appliquées au recalage, les informations mutuelles sont optimales lorsque le recalage géographique est parfait. C'est-à-dire, lorsque la

probabilité que l'information de l'image flottante apporte une information sur l'image de référence est égale à 1 (cas du recalage idéal).

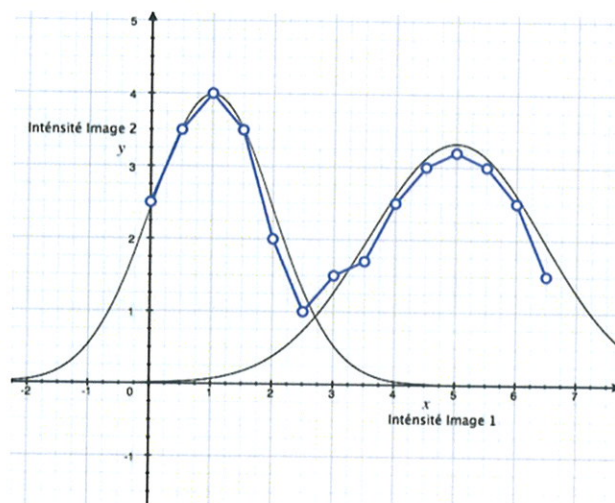


Figure 10. Exemple d'histogramme conjoint montrant une relation statistique. Les nuages de pixels correspondent à une distribution gaussienne sur les deux images.

Cette méthode repose sur la théorie de l'entropie de Shannon. Elle est assimilable à l'entropie en thermodynamique microscopique, où elle représente le désordre ou l'agitation moléculaire.

Dans la théorie de l'information, elle correspond au «bruit». Elle est liée à la probabilité qu'un signal soit porteur d'une information.

Elle est maximale si le signal que l'on reçoit n'apporte aucune information, comme la neige sur un écran de télévision : il n'y a pas d'information dans l'apparition des pixels blancs ou noirs. Dans le cadre de la fusion d'images, les deux images ne sont pas recalées et l'image qui en résulte est un «brouhaha» de pixels sans signification.

L'entropie est nulle si le signal que l'on reçoit est bien porteur d'une information : l'image sur l'écran de télévision est nette. Dans le cas du recalage d'images, cela signifie que pour un pixel de l'image fixe qui correspond à du tissu osseux, la probabilité que le pixel conjoint de l'image flottante corresponde à du tissu osseux est égale à 1. Le recalage est parfait quand cette loi s'applique à tous les pixels de l'image de référence. Dans le recalage d'images, l'entropie trouve son application dans l'analyse de l'histogramme conjoint.

Si les points des histogrammes sont distribués de manière univoque, créant un nuage de points (ie. les images ne sont pas recalées), l'entropie mutuelle sera maximale. Si l'histogramme montre des nuages de points regroupés (suivant une loi statistique ou fonctionnelle), l'entropie mutuelle sera plus faible.

Ainsi, pour chaque pixel i correspond la probabilité $p(i)$ qu'il soit porteur d'informations (intensité du signal). L'entropie mutuelle qui en résulte pour les différents histogrammes conjoints peut être :

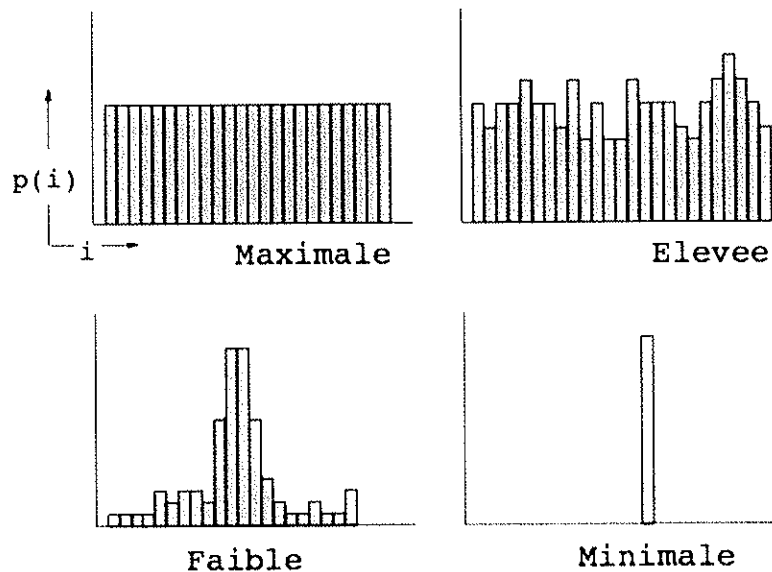


Figure 9. Histogrammes conjoints ayant différentes valeurs d'entropie.

Le recalage sera optimum lorsque le calculateur aura obtenu une valeur minimale de la fonction entropie.

7. Optimisation

Il existe de nombreuses méthodes mathématiques qui sont souvent utilisées de façon séquentielle dans les algorithmes de recalage.

Un principe commun à toutes ces méthodes est la multirésolution. L'image fixe et l'image flottante sont dégradées par le calculateur, nécessitant ainsi un recalage sur des images contenant moins d'informations. Les histogrammes conjoints sont moins complexes à analyser.

Par exemple, pour une image en 8 bits (256 niveaux de gris) une matrice de 256x256 pixels contient 65536 cases. Un volume de 40x40x40 contient 64 000 voxels, soit à peu près un échantillon par case. Pour une image en 16 bits, il faut près de plus de 4 milliards de cases, soit plus de 60 000 cases par échantillon (Fig. 11).

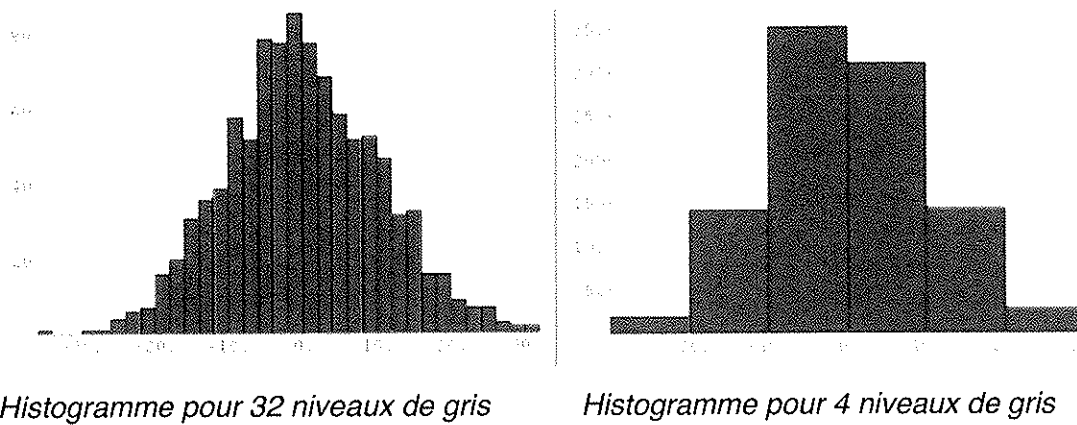


Figure 11. Histogrammes conjoints de différentes résolutions.

Par itérations successives en améliorant à chaque fois la qualité, le recalage est obtenu sur les images avec leur qualité originale.

Un autre principe commun est celui d'utiliser une résolution légèrement supérieure pour l'image fixe que pour la flottante.

Les algorithmes nécessaires à l'optimisation du recalage reposent tous sur des fonctions de coût. Il faut ici minimiser le coût ou le temps de calcul. Toutes ces méthodes ont un même travers : le risque de converger vers un minimum local, c'est-à-dire de donner une solution aberrante.

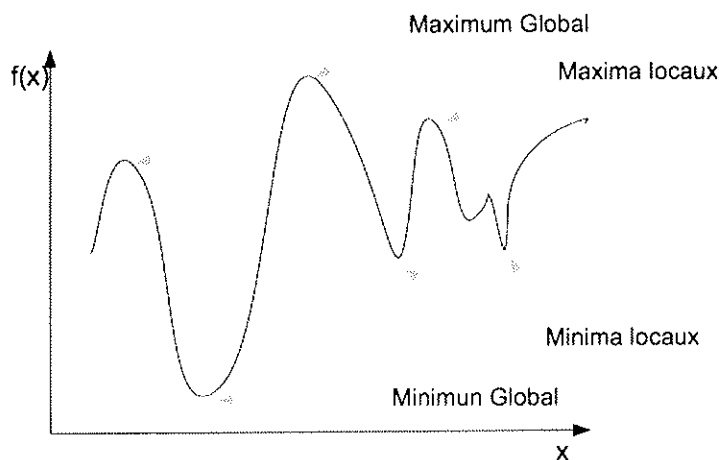


Figure 12. Représentation schématique d'une fonction de coût.

L'échantillonnage et la multirésolution ont aussi pour but d'éviter cet écueil. Pour l'expliquer, un modèle peut être celui de la carte de géographie avec des lignes de niveaux. Si l'on cherche à savoir quelle vallée est la plus profonde (minimum global), alors que l'on est déjà dans une vallée (minimum local), il faudrait remonter un col (maximum local) et explorer la vallée suivante. Le calculateur, lorsqu'il se trouve dans une vallée, va chercher le

minimum de la vallée. Si l'on reste en altitude (dégradation de la résolution), l'observateur ne pourra voir que les vallées les plus profondes, les autres seront lissées par le manque de résolution (Fig. 13). Le temps de calcul et le risque d'erreur sont ainsi diminués.

Lorsqu'il existe une relation fonctionnelle entre l'image fixe et l'image flottante, un moyen assez simple est d'utiliser des approximations polynomiales de degré croissant pour trouver le minimum de cette fonction.

Pour les recalages multimodaux, cette approche n'est pas efficace. Les méthodes utilisées actuellement sont celles du simplexe de Powel ou du gradient conjugué (Fig. 13 et 14).

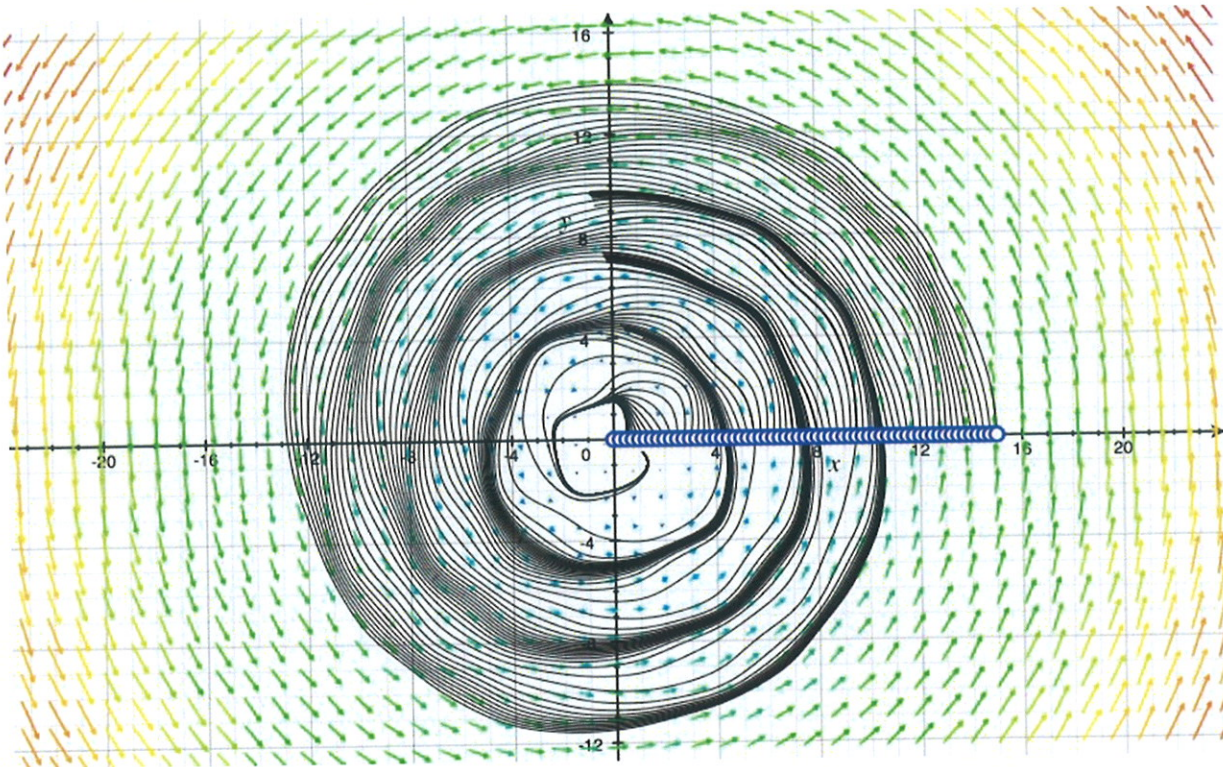


Figure 13. Représentation graphique d'un minimum (centre du cratère). Les flèches représentent les vecteurs tangents aux lignes de niveaux (équation différentielle). Les méthodes utilisant le gradient (descente du gradient ou gradient conjugué) consistent à partir d'une ligne de niveau, à choisir la ligne de niveau inférieure la plus proche, c'est-à-dire à calculer la perpendiculaire au vecteur tangent et chercher son intersection avec une équation ayant une solution inférieure.

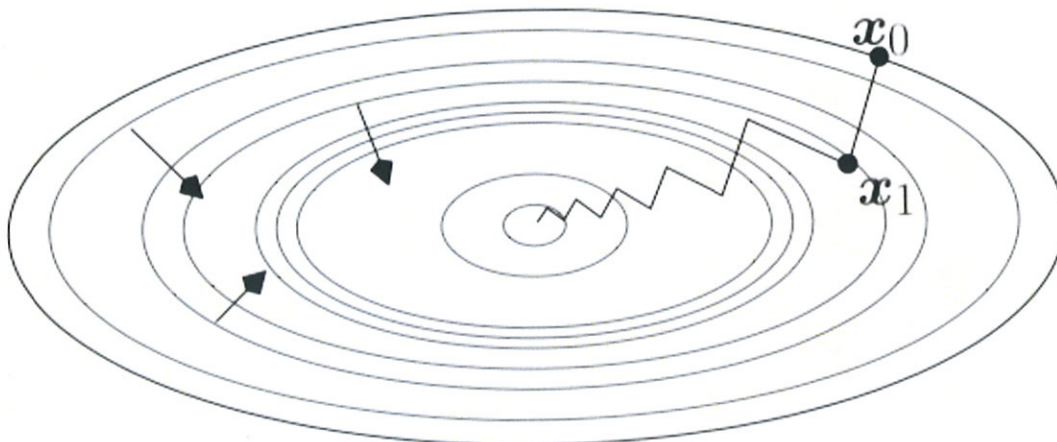


Figure 14. Représentation graphique de résolution par la méthode de descente du gradient.

8. Vérification visuelle du résultat : validation

Trois contraintes inhérentes aux différentes modalités d'acquisition sont à prendre en compte.

La première contrainte est valable pour toutes les applications de fusion : les images sont acquises à des instants différents.

Même s'il est souvent possible d'obtenir un examen en position de traitement, les déplacements ne sont pas nuls. Les mouvements physiologiques (respiration) sont obligatoires pendant les examens scintigraphiques (124).

La seconde contrainte n'est valable que pour le recalage multimodal. Elle est liée au fait que les mesures de similarité sont effectuées sur des voxels contenant des informations de nature différente : mesure d'atténuation en TDM, densité de protons en IRM, intensité de fixation au TEP. Cette information est recueillie soit quasi instantanément (TDM, certaines séquences remnographiques), soit sur plusieurs dizaines de minutes (TEP, IRM), ce qui peut rendre la mesure de similarité difficile.

La troisième contrainte est liée à la différence des résolutions spatiales des examens. Si l'IRM et le TDM ont des résolutions similaires, de l'ordre du millimètre, la TEP a une résolution de l'ordre de 5 mm. L'interpolation nécessaire à la construction des histogrammes conjoints nécessite alors une dégradation de l'image la plus résolue. Le résultat du recalage sera à interpréter en tenant compte de la plus mauvaise résolution des deux examens recalés.

Les systèmes commerciaux de recalage doivent d'abord subir une phase de test afin de prouver leur fiabilité (125). Ces tests consistent à vérifier à l'aide de fantômes physiques l'exactitude des résultats (126). Ces mesures doivent être prises pour chaque modalité (IRM, TEP) et chaque solution commerciale (127-131). Elles doivent prendre en compte l'utilisation des différents traceurs grâce à l'utilisation d'inserts dans les fantômes (131, 132). La robustesse du système est testée avec différentes positions du fantôme (par exemple différentes rotations dans un plan axial) (132).

En pratique clinique, la phase de vérification correspond à la validation par le praticien de l'exactitude (ou d'une approximation acceptable) du recalage. C'est une étape primordiale afin de ne pas obtenir des contours aberrants. L'opérateur doit tenir compte, lors de la

délinéation, des approximations qu'il a acceptées sur le recalage. Il doit être capable de juger de la pertinence de son recalage et modifier son contour en conséquence. A titre d'exemple, sur des fusions TDM/IRM, l'oeil humain ne peut déceler sur le recalage une différence inférieure à 2 mm.

Certains auteurs ont proposé des méthodes de validation pour différentes localisations (encéphale, ORL, prostate) (57, 62, 131). Soit en utilisant des marqueurs externes, soit en vérifiant l'exactitude de certains points. Pour les localisations cérébrales, certains auteurs ont proposé d'évaluer plus spécialement l'extrémité de l'artère cérébrale moyenne, la partie distale du nerf optique et la partie antérieure de la corne du ventricule latéral (132). D'autres ont proposé des méthodes basées sur une segmentation automatique des structures osseuses (133).

En pratique, à l'heure actuelle, la validation du recalage est effectuée par l'opérateur. Tous les TPS proposent des outils, souvent similaires : il peut s'agir d'un damier, d'une croix ou d'une loupe, permettant de faire apparaître alternativement les contours de l'image fixe et de l'image flottante recalée ou de l'image fixe et de l'image fusionnée.

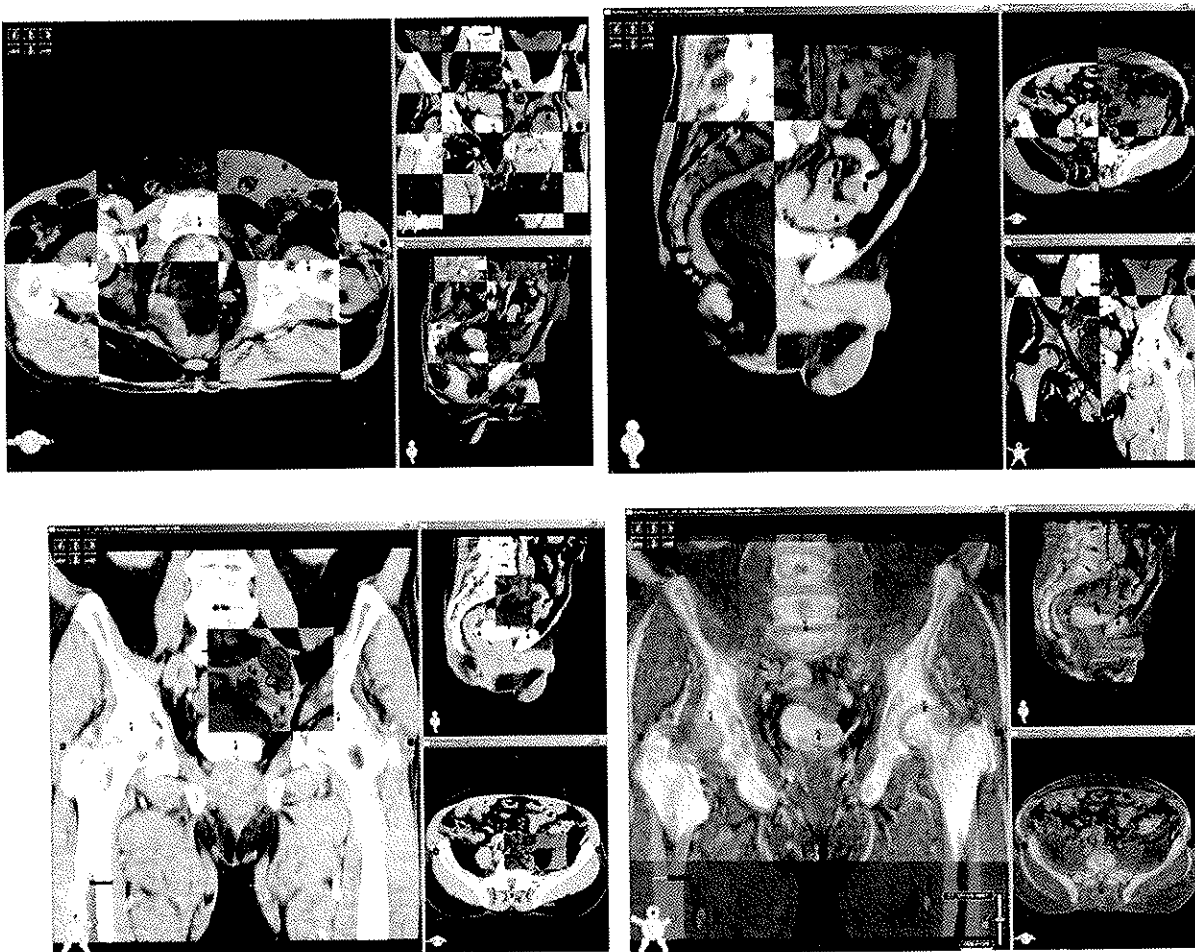


Figure 15. Exemples d'outils de visualisations de la qualité du recalage.

Matériels et méthodes

1. Sélection des patients

Ce travail se base sur douze patients consécutifs (de février 2009 à juin 2009), non porteurs de prothèse de hanche, traités dans le service de radiothérapie pour un adénocarcinome prostatique, de faible risque, ne nécessitant pas d'hormonothérapie.

Un seul patient présentait une contre-indication à l'IRM (corps étranger).

2. Acquisition des images

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner balistique (PHILIPS big bore) réalisé lors de la simulation virtuelle. Conformément au protocole en cours dans le service (Annexe 2), l'acquisition TDM était réalisée sans injection de produit de contraste en acquisition hélicoïdale puis reconstruction en coupes jointives de 2 mm d'épaisseur. Les limites de l'acquisition se situaient en haut au niveau du disque L4-L5, en bas 2 cm en dessous de la tubérosité ischiatique. Le FOV permettait d'acquérir les contours externes du patient ainsi que la table du scanner. Les patients étaient traités en décubitus dorsal. L'immobilisation était réalisée par le système knee-fit® d'Arplay® qui consiste en une cale sous les genoux et au niveau des pieds (Fig. 16).



Figure 16. Mise en place et moyen de contention utilisé au cours du scanner simulation.

Lors de la consultation d'annonce, habituellement une dizaine de jours avant la séance de simulation, les patients devaient suivre une préparation vésicale afin d'obtenir un remplissage vésical reproductible. Il leur était demandé de vider leur vessie une heure avant la simulation, puis de boire deux verres d'eau. Ce protocole est poursuivi pour chaque séance de traitement de façon à obtenir un volume vésical aussi reproductible que possible. En plus d'un régime pauvre en fibres, il est demandé au patient d'aller à la selle avant la séance. Il n'est pas mis en place de protocole particulier pour obtenir une vidange rectale.

Les volumes rectaux et vésicaux des patients pris en compte pour ce travail ont été jugées satisfaisantes selon les habitudes de traitement du service et aucun n'a nécessité un second scanner pour étude balistique.

En fonction de la disponibilité de l'IRM, les patients ont ensuite bénéficié d'une IRM de la prostate. Elles ont été réalisées sur deux machines Philips différentes Achieva 1,5 Tesla et Intera 3 Teslas. L'organisation des services de radiologie et de radiothérapie n'a pas permis aux manipulateurs responsables de la simulation de réaliser la mise en place des patients sous IRM. Nous avons donc décidé de ne pas mettre en place de repères cutanés sur les patients lors de l'IRM (2 tubulures en croix remplies avec du gel d'échographie) placés sur les points de tatouages (tatoués lors de la simulation), et qui auraient pu servir de points de repères lors de la fusion d'image. Il n'a pas été possible d'utiliser les moyens de contention de radiothérapie ni de plan dur lors de la réalisation des IRM.

On a demandé aux patients de suivre les mêmes consignes hygiéno diététiques lors de la réalisation de l'IRM que lors de la simulation. Le délai moyen d'obtention de l'IRM après la simulation est de 3,5 semaines (2 à 7 semaines). Un des patients a eu son IRM pendant son traitement de radiothérapie. Il a donc été exclu. Les IRM réalisées comportaient au mois une série axiale transverse en pondération T2 centrée sur la prostate (du bulbe jusqu'au sommet des vésicules séminales), et une acquisition en pondération T1, avec injection de gadolinium, effectuée avec un Field Of View large, permettant la visualisation des contours externes et du disque L5-S1 jusqu'au petit trochanter inclus.

3. Traitement des images

La contrainte du FOV large est source d'une importante perte d'informations et de temps. Malheureusement, le module de fusion d'images utilisé ne permet pas de déterminer des volumes d'intérêt à l'intérieure des acquisition 3D. Il exige les contours externes du patient pour réaliser un recalage, qu'il soit automatique ou manuel. Cette contrainte logicielle ne nous a pas permis de recalibrer des images en pondération T2, réalisées avec un FOV restreint. Tous les recalages ont été effectués avec des images en pondération T1, avec produit de contraste.

Les coupes scanographiques avaient une résolution de 512x512 pixels. Les coupes remnographiques T1 avec injection de Gadolinium étaient d'une résolution de 400x400 pixels sur la matrice de reconstruction utilisée par le TPS, jointives, de 3 mm d'épaisseur.

Le recalage des images remnographiques et scanographiques a été réalisé par le logiciel Isogray® de Dosisoft. Le recalage était effectué en premier lieu en mode automatique. Si le résultat n'était pas satisfaisant, les images étaient recalées en «forçant» le logiciel à l'aide de 4 points. Ils étaient choisis sur la symphyse pubienne, le sommet de la tête fémorale gauche, la tubérosité ischiatique droite et le milieu de la face supérieure de la première vertèbre sacrée. Ces points étaient déterminés par le médecin ou le physicien, sur chaque modalité d'image TDM & IRM. Le logiciel calculait, grâce à la correspondance de ces 4 couples de points une matrice de translation, une de rotation et une matrice de changement d'échelle, dans les trois axes de l'espace.

Le logiciel utilisé met en place un recalage rigide à 9 paramètres. C'est-à-dire qu'il traite les images sans les déformer. Il réalise des translations et des rotations selon les trois axes, antéro-postérieur, latéral et vertical, de façon à faire coïncider les contours osseux. Le recalage est considéré comme satisfaisant lorsque les contours osseux du petit bassin se superposent. Cette superposition ou «matching» est vérifiée par le médecin ou le physicien grâce aux outils de vérification (image en mosaïque, transparence...) livrés dans le TPS.

4. Délimitation, balistique

Les contours ont ensuite été réalisés en premier sur le TDM de simulation puis sur l'image recalée (TDM/IRM). Nous avons essayé de garder un délai minimum d'une semaine entre deux contours d'un même médecin, sur un même patient, pour deux modalités différentes, de façon à éliminer les influences d'une mémoire immédiate (Annexe 2).

En fonction des internes présents, 4 à 5 contours ont été réalisés en aveugle par les radiothérapeutes en formation. Le volume cible était la prostate seule.

Les volumes ainsi obtenus CTV_{TDM} et CTV_{IRM} , pour chaque patient ont fait l'objet d'une étude balistique classiquement utilisée dans le service pour le traitement des cancers de prostate de faible risque.

Le volume CTV_{TDM} était délimité sur le scanner uniquement. Le logiciel utilisé permettait de réaliser un contour dans les trois plans de l'espace. Il était laissé à la discrétion des médecins de réaliser ou non les contours sur des coupes sagittales ou frontales de façon à obtenir le meilleur contour possible.

Le CTV_{IRM} était délimité sur le scanner et modifié en fonction de l'IRM au niveau où l'opérateur rencontrait des difficultés dans la détermination du volume (bord postérieur, apex...). Celui-ci pouvait aussi être réalisé dans les trois plans de l'espace. Là aussi, aucune consigne particulière n'a été donnée dans l'utilisation ou non du navigateur 3D.

A partir de ces volumes ont été calculés les PTV_{TDM} et PTV_{IRM} par expansion automatique des contours. L'expansion communément admise est de 1 cm vers l'avant, le haut, le bas, la droite et la gauche et de 0,5 cm en arrière.

Ces volumes (PTVs) ont été pris en compte afin de réaliser un plan de traitement. Pour chaque patient, il existait donc (en fonction du nombre de médecins disponibles) 8 à 10 plans de traitement, soit deux (TDM et IRM) par médecin.

Les organes à risque (vessie, rectum et têtes fémorales) ont été délimités selon le consensus national de la Société Française de Radiothérapie et d'Oncologie (SFRO) (Annexe 2). Ils ont été vérifiés par le radiothérapeute senior et importés (ou copiés) dans chaque plan de traitement. Il n'y a donc pas de variabilité dans la délimitation des Organes à Risque (OARs).

La balistique utilisée était la balistique classique en RC3D à quatre faisceaux : un antérieur, un postérieur et deux faisceaux latéraux respectivement pondérés à 30%, 30%, 20% et 20%, avec une énergie de 25 MV. Elle était adaptée à chaque patient et les pondérations pouvaient être modifiées en fonction de la dosimétrie. Les plans de traitement ainsi obtenus ont été

validés par un physicien en fonction des résultats de la dosimétrie et des histogrammes dose-volume (Fig.17), selon les recommandations nationales de la SFRO (Annexe 2).

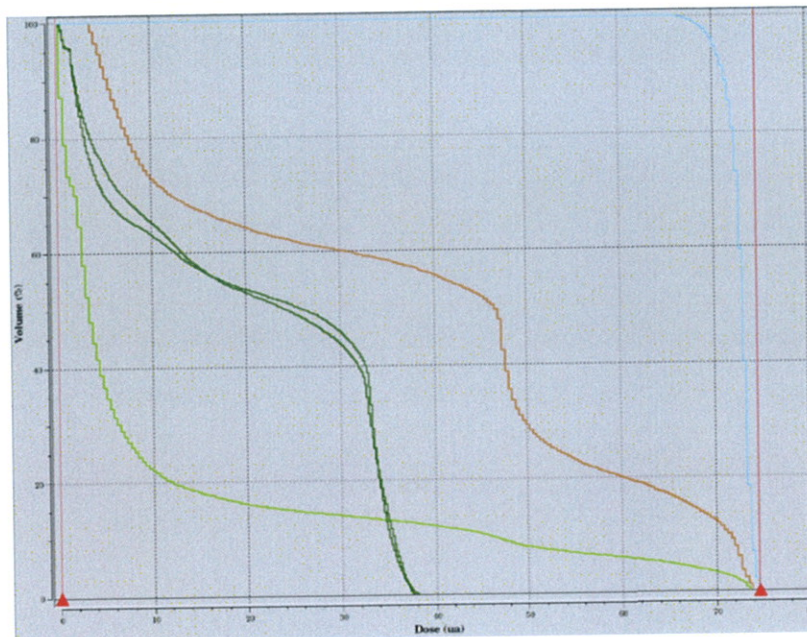


Figure 17. Exemple d'HDV. En bleu, le PTV, en marron, la paroi rectale, en vert foncé, les têtes fémorales, en vert clair, la vessie.

5. Analyse des contours

Nous avons ensuite comparé pour chaque plan de traitement l'influence de l'IRM sur le volume du PTV ainsi que sur sa position. Nous avons regardé si ces différences avaient une signification en dosimétrie et si elles étaient plus importantes pour les radiothérapeutes en formation que pour le médecin senior.

Les données recueillies sur dix patients ont pu être interprétées.

Par convention, le point de référence à partir duquel sont calculées les coordonnées est l'isocentre des faisceaux d'irradiation. C'est le point où se croise l'axe des différents faisceaux nécessaires à la réalisation de la balistique. Il a donc pour coordonnées ($x = 0$, $y = 0$, $z = 0$). Il est déterminé au moment de la simulation virtuelle, réalisée sur le TDM de centrage du service. La plupart du temps, il se trouve dans la prostate du patient.

Pour évaluer les différences obtenues dans la segmentation de la position de la prostate, nous avons comparé les coordonnées du barycentre du PTV ($X_{\text{barycentre}}$, $Y_{\text{barycentre}}$, $Z_{\text{barycentre}}$) ainsi que les coordonnées des coupes extrêmes du PTV (X_{max} , X_{min} ; Y_{max} , Y_{min} ; Z_{max} , Z_{min}) dans les 3 plans de l'espace. Pour chaque patient, il existe donc 5 à 6 ensembles (en fonction du nombre de médecins ayant réalisé un contour) de neuf coordonnées pour les contours

déterminés sur le TDM et 5 à 6 ensembles de neuf coordonnées pour les contours réalisés sur l'IRM recalée.

Pour évaluer les doses reçues par le PTV, le rectum et la vessie, nous avons utilisé la dose moyenne. Elle correspond à l'aire sous la courbe de l'histogramme dose-volume. Nous avons comparé la dose moyenne reçue par le rectum sur les plans de traitement réalisés à partir des contours déterminés sur le scanner avec les plans de traitement effectués à partir des contours déterminés sur IRM.

Pour évaluer les variations inter-individuelles, nous avons utilisé la même méthode que Debois et al. mais sur plusieurs points (59). Debois n'avait analysé que le bord antérieur du rectum. Nous avons regardé les variations individuelles sur ce qui représentait le mieux possible le volume irradié, à savoir le barycentre du PTV, ainsi que sur la coupe la plus basse de la prostate, censée représenter l'apex prostatique, et sur la coupe la plus postérieure.

Par exemple, pour la distance à l'isocentre sur les abscisses, nous avons relevé la valeur

$X_{barycentre, j}^i$ i allant de 1 à 5 (nombre d'observateurs) et j allant de 1 à 10 (nombre de patients).

Nous avons calculé :

$$X_{barycentre, j} = 1/10. (| X_{barycentre, j}^{(1)} - X_{barycentre, j}^{(2)} | + | X_{barycentre, j}^{(1)} - X_{barycentre, j}^{(3)} | + | X_{barycentre, j}^{(1)} - X_{barycentre, j}^{(4)} | + | X_{barycentre, j}^{(1)} - X_{barycentre, j}^{(5)} | + | X_{barycentre, j}^{(2)} - X_{barycentre, j}^{(3)} | + | X_{barycentre, j}^{(2)} - X_{barycentre, j}^{(4)} | + | X_{barycentre, j}^{(2)} - X_{barycentre, j}^{(5)} | + | X_{barycentre, j}^{(3)} - X_{barycentre, j}^{(4)} | + | X_{barycentre, j}^{(3)} - X_{barycentre, j}^{(5)} | + | X_{barycentre, j}^{(4)} - X_{barycentre, j}^{(5)} |)$$

Ceci pour chaque patient. Puis la moyenne et l'intervalle de confiance en prenant :

$$X_{barycentre}^{moyen} = \frac{1}{10} \cdot \left(\sum_{j=1}^{10} X_{barycentre, j} \right)$$

Nous avons répété ceci pour les coordonnées Y et Z du barycentre, ainsi que pour les coupes extrêmes dans les trois axes ($X_{max}, X_{min}; Y_{max}, Y_{min}; Z_{max}, Z_{min}$).

Nous avons considéré que l'apex prostatique se situait au niveau de la coupe la plus basse du PTV, il a été assimilé à Y_{\min} de chaque étude.

L'interface vessie/prostate a été considérée comme se situant au niveau de la coupe la plus haute du PTV : Y_{\max} .

La paroi postérieure de la prostate a été assimilée à la coordonnée la plus postérieure : Z_{\min} .
La paroi antérieure, a été assimilée à Z_{\max} .

Résultats

1. Volumes

Les volumes des PTV prostate délinés sur TDM (V_{TDM}) sont en moyenne de 1,15 [1,11 à 1,28] fois plus gros que ceux délinés sur IRM (V_{IRM}). Pour le radiothérapeute senior, cette variation est moins importante : le V_{TDM} étant 1,11 [1 à 1,28] fois supérieur au V_{IRM} .

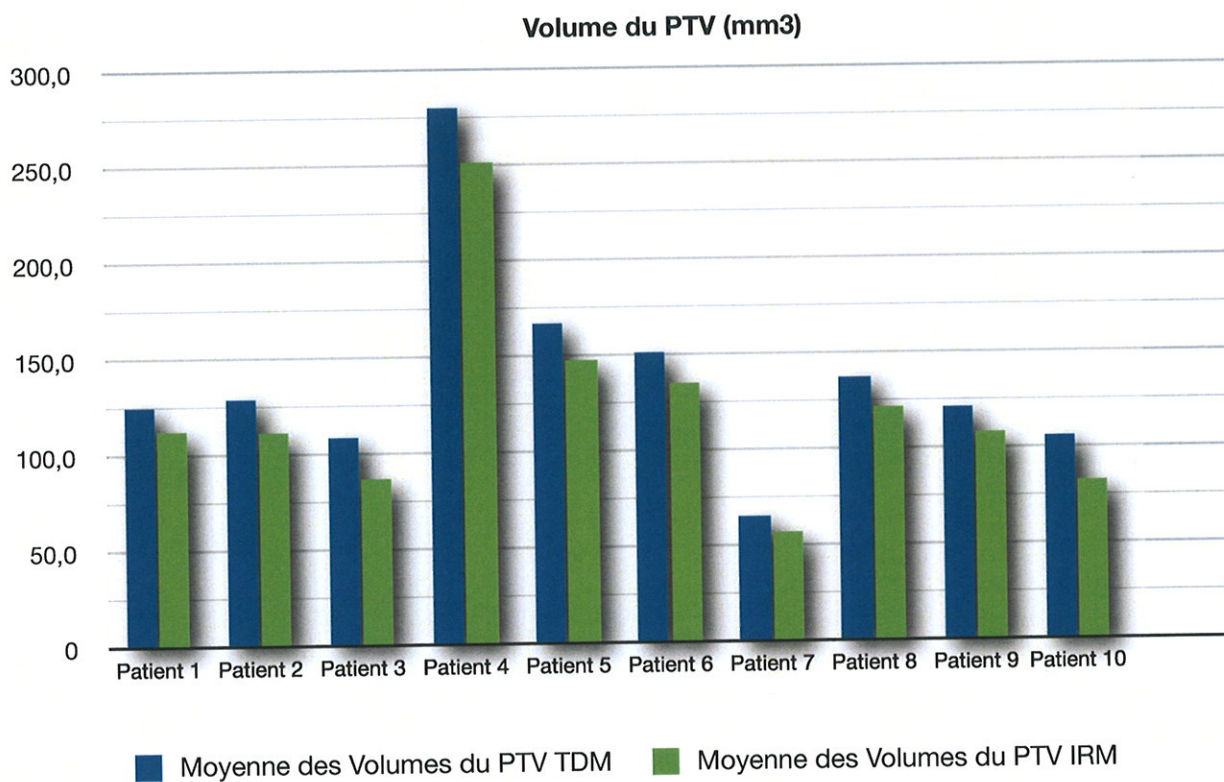


Figure 18. Volumes des PTV délinés au TDM et à l'IRM.

L'apex prostatique est identifié plus caudalement sur le scanner, en moyenne de 4,6 mm [1,6 à 9,4]. Le bord postérieur de la prostate est déterminé en moyenne 4 mm plus postérieurement sur le scanner.

2. Variabilité

L'utilisation de l'IRM a permis une diminution de la variabilité des contours de la prostate dans les trois plans de l'espace.

Au niveau de l'apex, les variations inter-individuelles moyennes passent de 6,8 mm (contours réalisés sur TDM) à 3,3 mm (contours réalisés sur IRM). Le graphique suivant montre les différences moyennes de hauteur de contour de l'apex pour les dix patients entre chaque observateur (Obs.). Les valeurs sont exprimées en millimètres. Les barres d'erreur ont été calculées pour un intervalle de confiance de 95%.

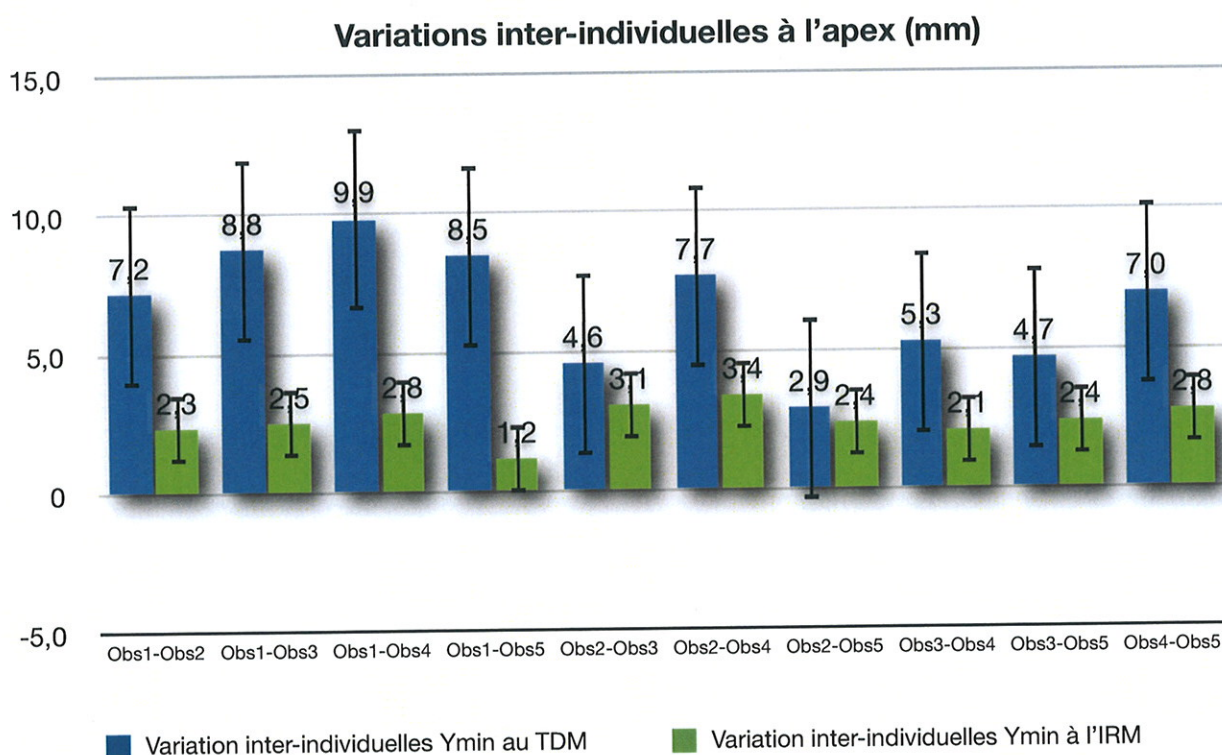


Figure 19. Variations individuelles au niveau de l'apex prostatique.

En moyenne, le radiothérapeute senior détermine l'apex prostatique sur le TDM une coupe (2 mm) plus haut que les radiothérapeutes en formation. Ceci est en partie retranscrit avec le graphique où les variations entre l'observateur 1 (le radiothérapeute senior) et les autres observateurs sont les plus importantes.

Au niveau de l'interface vessie/prostate, l'IRM a permis de diminuer les variations inter-individuelles, mais de manière non significative, les mesures d'incertitudes se recoupent toutes.

Variations Inter-individuelles de l'interface Vessie/Prostate (mm)

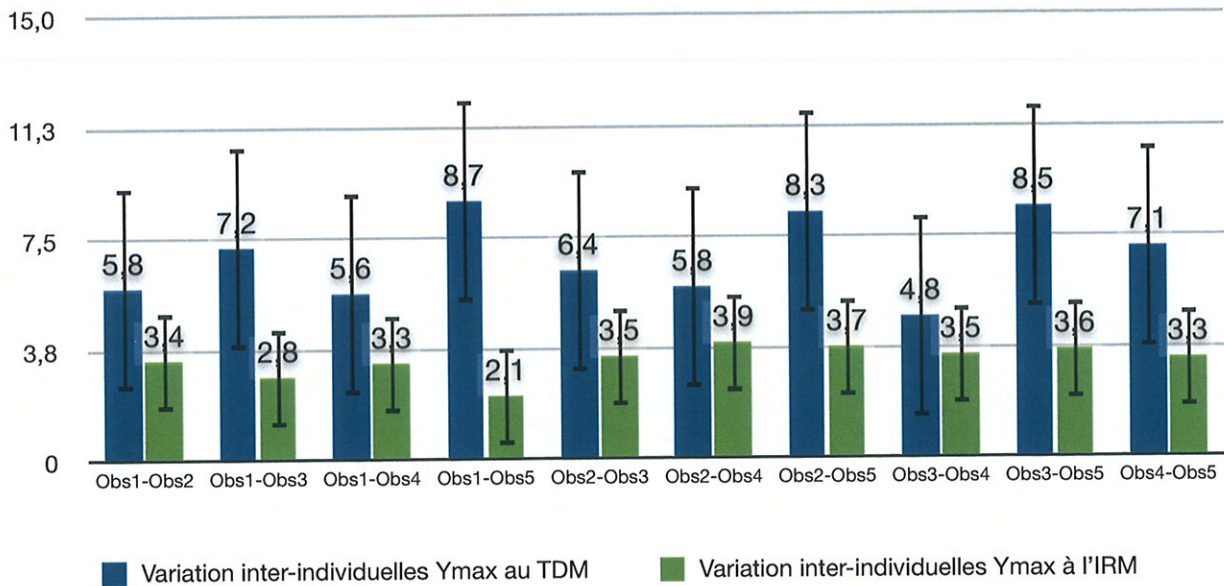


Figure 20. Variations individuelles au niveau de l'interface vessie/prostate.

La paroi postérieure est, avec l'apex, l'endroit où les différences entre le radiothérapeute senior et les médecins en formation sont les plus importantes. Sur les coupes TDM, le radiothérapeute senior délimite en moyenne la paroi postérieure de la prostate 2,5 mm plus postérieurement que les autres observateurs. Sur les contours réalisés avec l'aide de l'IRM, ce décalage disparaît, ce qui est en partie la raison de la diminution des variations inter-individuelles à ce niveau.

Variations Inter-individuelles paroi postérieure (mm)

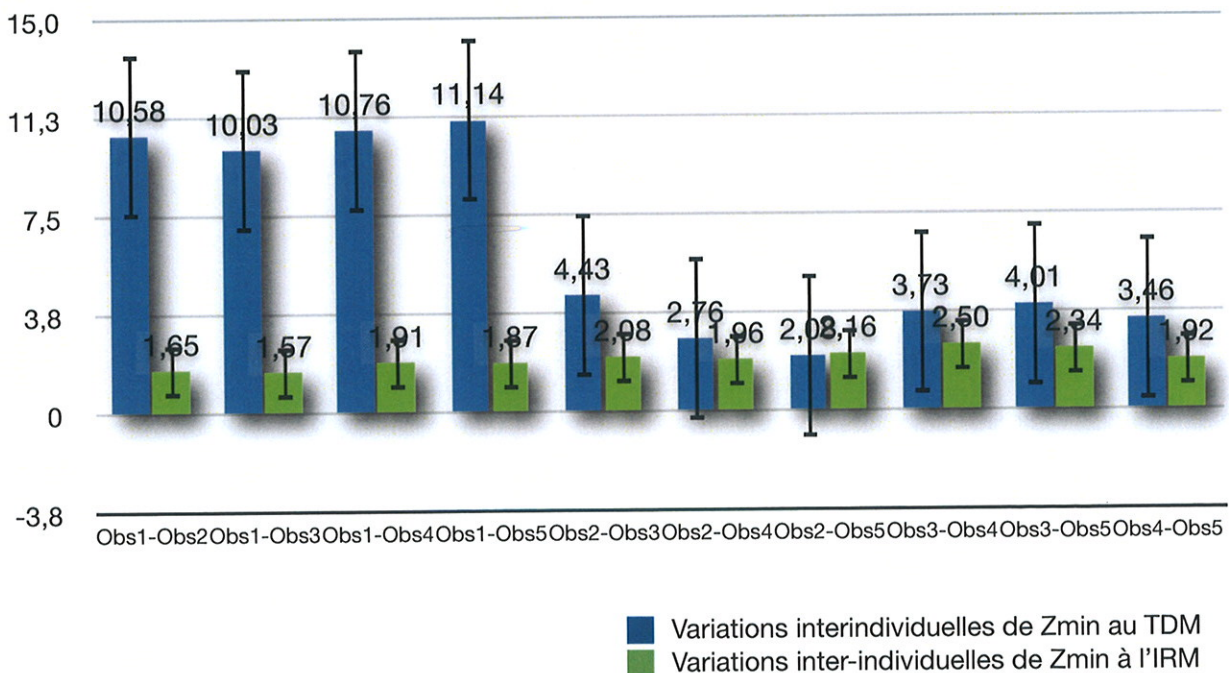


Figure 21. Variations individuelles au niveau de la paroi postérieure.

3. Dosimétrie

Sur les plans de traitement calculés à partir des contours réalisés avec recalage, la dose rectale moyenne est inférieure de 8% à la dose rectale moyenne obtenue avec les plans de traitement utilisant les contours réalisés sans recalage.

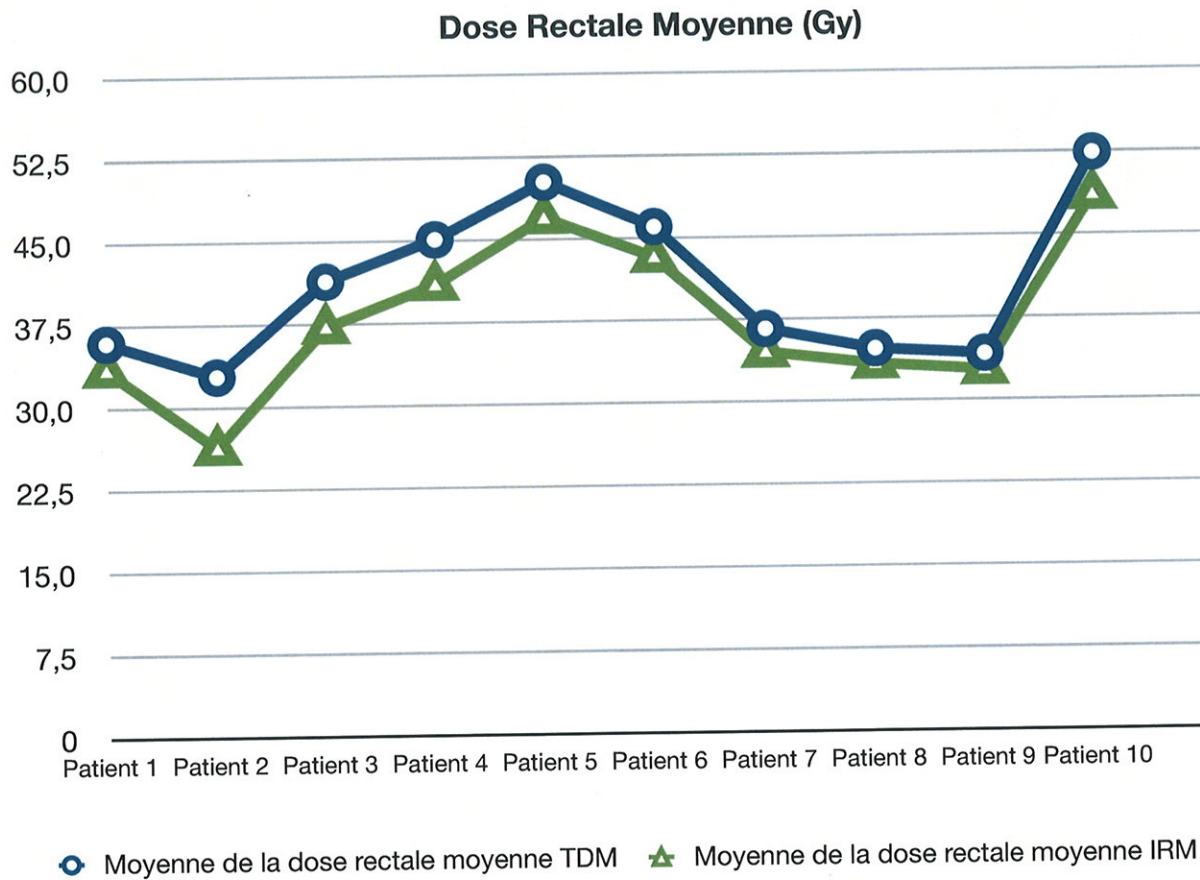


Figure 22. Doses moyennes rectales.

La dose moyenne reçue par la vessie n'est pas modifiée de manière significative, de même que la dose moyenne délivrée aux têtes fémorales.

Discussion

1. Comparaison des résultats avec la littérature

1.1. Volumes, Contours et Doses

Six études ont évalué l'intérêt de l'IRM couplée au TDM dans la délinéation et l'exécution du plan de traitement en radiothérapie externe (56-60, 134). Elles ont étudié les différences de contour, de volume et parfois les conséquences dosimétriques qui en résultent.

En 1996, Roach et al. ont comparé chez dix patients les délinéations de la prostate réalisées par un seul opérateur (56). La simulation comportait un TDM avec un urétrogramme en procubitus. Les séquences remnographiques recalées étaient des coupes axiales réalisées en T1 et T2. Le temps moyen d'obtention des IRM de 3, 6 jours (de 0 à 10 jours). Le volume déterminé sur TDM était en moyenne supérieur de 32% à celui déterminé sur IRM.

En 1997, Kagawa a fusionné, chez 22 patients, l'IRM avec les coupes TDM. Les patients bénéficiaient des 2 imageries en position de traitement, avec leur contention. La majorité des patients (16/22) ont eu IRM et scanner le même jour (57). Le scanner était réalisé avec une urétrographie rétrograde, en coupe jointive de 3 mm. Les images reposaient sur une matrice de 512x512 pixels. L'IRM était réalisée avec un aimant de 1 Tesla, en coupes jointives de 4 mm sur une matrice de 256x256 pixels. Des coupes axiales et coronales en pondération T2 ont été réalisées. Le recalage était rigide, réalisée à partir de trois points identifiés par l'observateur sur les coupes scanographiques et remnographiques : la symphyse pubienne et les deux échancrures sciatiques. Les contours étaient déterminés sur les coupes axiales scanographiques pendant la simulation et sur les coupes axiales remnographiques reconstruites d'après le volume obtenu par les coupes coronales et axiales. Là aussi, le CTV obtenu d'après les coupes remnographiques était inférieur à celui obtenu d'après les coupes scanographiques : 50,9 cm³ contre 63 cm³. Les différences de contours les plus importantes se situaient au niveau de l'apex et des limites antérieures de la prostate, avec la difficulté d'individualiser les bandelettes neuro-vasculaires sur le TDM. Du fait de l'urétrogramme systématique, l'apex apparaissait 15 mm plus bas en moyenne sur le TDM par rapport à l'IRM. Mc Laughlin et al. dans une étude plus tardive et sur cinq patients seulement, ont remarqué que l'apex était déterminé 12 mm plus bas sur scanner (135).

Debois et al. sur une étude comportant 10 patients délinés par trois médecins, ont montré que l'utilisation de l'IRM permettait une meilleure corrélation des volumes (59). Les variations de contours entre les médecins étaient diminuées grâce à l'IRM. L'apex était localisé sur des coupes axiales TDM 8 à 10 mm plus bas que sur des coupes axiales remnographiques. Sur des plans de traitement calculés avec les contours effectués sur l'IRM, le volume rectal recevant 80% de la dose prescrite était diminué de 23,8% (+/- 11,2%). Ils ont également montré que le volume de la prostate déterminé sur IRM était inférieur à celui déterminé sur TDM.

Il était demandé aux patients de vider leur vessie avant la simulation, et ils bénéficiaient d'un lavement. Les auteurs ont utilisé un recalage rigide automatique, avec une optimisation basée sur l'information mutuelle.

En 1999, Rasch et al. ont étudié chez dix-huit patients la segmentation de la prostate effectuée par trois experts (58). Les auteurs ont comparé les volumes déterminés sur IRM selon plusieurs modalités : en séquence T1, en coupes axiales, sagittales et coronales. Une segmentation sur TDM servait de référence. A chaque patient correspondaient donc 12 volumes différents. Le recalage était rigide, effectué par segmentation automatique des structures osseuses. Le volume de la prostate déliné avec le TDM était supérieur de 40% à celui déterminé sur IRM pour tous les plans de coupes. Ces différences se situaient principalement au niveau de l'apex et de l'implantation des vésicules séminales. L'IRM, quelle que soit la modalité, permettait une diminution de la variabilité inter-individuelle, sauf au niveau de l'apex où l'IRM en coupe coronale permettait une similarité des contours sensiblement plus élevée que l'IRM en coupe axiale ou le scanner.

Krempien et al. ont validé l'utilisation d'une IRM ouverte avec un faible champ. De 1998 à 2001, ils ont utilisé le recalage TDM-IRM sur 243 patients dont 155 patients traités pour une tumeur de la prostate (62). Les auteurs disposaient d'une IRM de 0,2 Tesla, dédiée à la radiothérapie, équipée d'une table plane, de lasers orthogonaux et des contentions nécessaires. Ils ont d'abord validé la distorsion de l'image avec un aimant de faible puissance. A l'aide d'un fantôme «maison», cubique, ne disposant pas d'insert, ils ont montré qu'avec ce type d'IRM il était nécessaire d'utiliser un algorithme de correction. Les distorsions étaient de 15 mm à 20 cm du centre de l'aimant, sans correction et de 2,4 mm avec correction. Ils ont ensuite essayé différentes séquences sur les 15 premiers patients traités pour une tumeur de la prostate. Ils ont déterminé une séquence particulière T1-T2 (TE 380 TR 14) que les auteurs ont considéré comme étant celle offrant le meilleur compromis pour effectuer à la fois la

segmentation du CTV et des organes à risque. La simulation était effectuée sur l'IRM puis une heure après sur le scanner. Les images étaient recalées par une transformation rigide géographique basée sur 5 points (que les auteurs n'ont pas listés) dont certains étaient des marqueurs externes cutanés.

Dans cette étude, l'observateur segmentait la prostate et les vésicules séminales. L'IRM permettait de diminuer le volume du CTV ainsi que la dose moyenne au rectum de 74,9% à 64,2% de la dose prescrite.

En 2002, Sannazzari et al. ont utilisé une IRM de 1 Tesla pour comparer la segmentation (60). Les patients étaient traités en procubitus avec une contention thermoformée. Les patients étaient simulés vessie et rectum vides. Le recalage rigide géographique était effectué à partir d'un échantillon de 9 à 15 points (non listés dans l'étude) déterminés par un seul opérateur. L'IRM permettait d'éviter d'irradier 10% du volume rectal par rapport au plan de traitement réalisé avec le TDM.

Steenbackers et al. se sont en plus intéressés aux doses reçues par le bulbe pénien (61). Il existe en effet une relation entre la dose reçue par le bulbe pénien et la conservation d'une érection de bonne qualité (136),(137). Fisch et al. ont montré que si 70% du bulbe recevaient moins de 40 Gy, les patients conservaient leur fonction érectile (136). Dix-huit patients ont participé à l'étude. Les segmentations de la prostate étaient réalisées par trois experts, d'abord sur TDM puis sur IRM. Un quatrième opérateur réalisait la délimitation des organes à risque (vessie, paroi rectale et bulbe pénien). Sur les 18 patients de l'étude, neuf ont eu une IRM dans les 24 heures, cinq dans les 48 heures, les autres aux jours 3, 5 et 11 après la simulation. Les patients étaient traités en procubitus. Le recalage était effectué sur l'image remnographique pondérée en T2. L'irradiation était réalisée par une balistique classique à 4 faisceaux. Le volume prostatique segmenté sur le scanner était 40% supérieur à celui déterminé sur l'IRM. Les différences majeures étaient retrouvées à l'apex qui était identifié en moyenne 7 mm plus haut sur l'IRM que sur la TDM, ainsi qu'au niveau de l'implantation des vésicules séminales. En utilisant la segmentation de la prostate réalisée sur IRM, la dose moyenne au rectum était diminuée de 9 Gy, et la dose moyenne au bulbe pénien de 11,6 Gy. Il n'a pas été retrouvé de diminution de la variabilité inter-individuelle des contours par l'utilisation de l'IRM. Les auteurs ont conclu en montrant que pour des doses rectales identiques, il était possible de délivrer 2 Gy supplémentaires au PTV.

Parker et al. ont associé au recalage l'implantation de marqueurs intra-prostatiques (138). Ils ont d'abord validé l'utilisation de marqueurs en alliage Or/Cuivre, montré l'absence de

distorsion d'image avec de tels marqueurs, puis comparé les différents contours. Les séquences remnographiques étaient particulières à cette étude : une séquence T1 en écho de gradient avec un temps d'excitation précoce afin de mieux visualiser les billes intraprostatiques, puis un T2 tardif pour effectuer les contours. Leurs résultats diffèrent un peu des autres séries mais leur étude porte sur un faible effectif, et les buts de cette étude étaient multiples (Tableau 3).

Une seule communication a porté sur l'utilisation de l'IRM chez les patients porteurs de 2 prothèses de hanche (139). Sans donner de valeurs quantitatives, les auteurs ont validé la faisabilité d'un recalage rigide géographique sur des images pondérées en T2, permettant une meilleure segmentation du CTV.

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'IRM dans le calcul dosimétrique en curiethérapie (140-142). Smith et al. ont comparé chez 10 patients, 30 jours après l'implantation, les contours de 7 intervenants réalisés d'après le scanner, l'IRM et l'échographie (142). Les auteurs ont montré que l'IRM diminuait la variabilité inter individuelle dans le repérage des grains. Le repérage de l'apex était aussi facilité, même après l'implantation.

Etude	Date	Nbr pts	Obs	Simulation	CTV	Séquence IRM	Délai moyen IRM
Roach (56)	1996	10	1	Procubitus Urétrogramme	P	T1, T2 axial	3,6 jours [0 ; 10] jours
Kagawa (57)	1997	22	1	Procubitus Urétrogramme	P ±VS	T2 Axial Coronal	0,9 jours [0 ; 7] jours
Rash (58)	1999	18	3	Procubitus Urétrogramme	P	T1 Axial coronal sagittal	1 jour
Debois (59)	1999	10	3	Procubitus Urétrogramme	P	T2 Axial, Coronal	20 min
Krempien (62)	1998- 2001	135	1		P +VS	T1 tardif Axiale	- 1 heure
Sannazzari (60)	2002	8	1	Procubitus Coque thermoformée	P ±VS	T2 Axial	
Parker (138)	2003	6	3		P	T1 (TR/TE 50/4) T2 tardif (TR/TE 4700/40)	2 semaines
Steenbackers (134)	2003	18	3	Procubitus	P	T2 Axial	2,1 jours
Smith (142)	2007	10	7		P	T2 Axial	
Limoges	2009	10	6	Décubitus	P	T2 Axial	3,5 semaines

P = Prostate VS = Vésicules Sémniales

Tableau 3 Récapitulatif des résultats des différentes études retrouvées dans la littérature.

Etude	Volume IRM/TDM	Réduction de dose Au rectum IRM/TDM	Position de l'apex IRM-TDM	Position paroi postérieure IRM-TDM
Roach (56)	1,35		-4,5 mm [-2 ; -12] mm	-7 mm [-2 ; -12] mm
Kagawa (57)	1,23		-15 mm [-11 ; -19] mm	
Rash (58)	1,4		-6 mm [-2 ; -10] mm	-7 mm [-1 ; -13] mm
Debois (59)	1,4	Volume > V80 -23,8%	[-8 ; -10] mm	
Krempien (62)	1,6	Dmoyenne -10% de la dose prescrite		
Sannazzari (60)	1,34		-6 mm	
Parker (138)			Pas de différence	-2,8 mm [-5,6 ; 0,6] mm
Steenbackers (134)	1,4	Dmoyenne -8%	-7mm	
Smith (142)	1,16			
Limoges	1,15	Dmoyenne -8%	-4,5 mm [-2 ; -9] mm	

Tableau 3 (suite) Récapitulatif des résultats des différentes études retrouvées dans la littérature.

1.2. Diminution de la variabilité

La délimitation de la prostate n'est pas si aisée. Plusieurs études ont mis en évidence les variabilités des contours de la prostate par différents médecins (109, 143-145). Les différences de volume pour un même patient, déterminées par différents radiothérapeutes, varient entre 10 et 18% selon les études.

La prise en compte de ces incertitudes dans le contour de la prostate est responsable d'une partie des marges nécessaires à prendre en compte pour irradier correctement le volume cible (146, 147).

Notre étude a montré que l'IRM permettait d'homogénéiser les contours de la prostate au niveau de l'apex, et probablement au niveau de la paroi postérieure et de l'interface vessie/prostate. Ceci correspond aux résultats de la littérature (59, 148) (Tableau 3).

2. Critique des résultats et biais

Le choix d'effectuer un recalage manuel seulement en cas d'échec du recalage automatique est lié à deux contraintes : la reproductibilité et le temps. Dans le souci d'amener la technique de fusion IRM en routine, il est difficile d'effectuer un recalage «forcé» pour chaque patient, ce dernier pouvant nécessiter sur notre TPS jusqu'à 30 minutes. En cas d'échec du recalage automatique, l'utilisation de points pré-définis permettait d'assurer à tous les plans de traitement le même recalage, nécessaire à une comparaison dosimétrique des différents plans. Il n'était pas optimal pour tous les patients. Il n'était pas possible avec la version de notre logiciel d'effectuer un recalage totalement manuel personnalisé pour chaque patient, parfois plus rapidement obtenu par l'oeil humain que par le calcul informatique.

Un des biais majeur dans ce type de travail est le délai entre la simulation et l'IRM. Idéalement, il devrait être nul. Cela pose de gros problèmes de logistique. Krempien disposait d'une IRM ouverte dédiée (62). La simulation était d'ailleurs réalisée avec l'IRM dans cette étude. Seul Debois a réussi à obtenir un délai correct (1 heure) (59). Dans toutes les autres études les patients ont dû suivre des consignes hygiéno-diététiques afin de minimiser les déplacements de la prostate. Les mouvements prostatiques, principalement dus à la contenance du rectum, sont difficiles à prévoir. A moins de réaliser l'IRM immédiatement après la simulation, les seules techniques dont nous disposons sont l'observance d'un régime visant à limiter le volume des selles et la quantité de gaz.

Stennbackers a utilisé un protocole d'hydratation classique et similaire au nôtre : il était demandé aux patients d'aller à la selle, d'avoir vidé leur vessie et bu 0,5 litre d'eau 30 minutes avant la réalisation du scanner (61). La validation visuelle du recalage par le médecin est principalement réalisée grâce aux structures osseuses. Il ne tient pas compte des variations du volume rectal et vésical responsables de la variation de position de la prostate. Nous avons demandé aux patients de poursuivre un régime pauvre en fibres avant l'IRM, de vider leur vessie une heure avant l'examen puis de boire 400 cc. Nous avons effectué une deuxième simulation en cas de rectum trop distendu (gaz, selles) ou de vessie trop vide. Nous n'avons pas retenu une valeur maximale du diamètre rectal au-delà de laquelle la simulation devait être refaite.

L'utilisation d'un ballon, ou d'un lavement du rectum est une idée séduisante sur le plan dosimétrique, et permet certainement d'obtenir de «belles images», mais il est illusoire en pratique d'imaginer un patient qui recevrait 35 lavements en l'espace de 7 semaines en cours d'irradiation.

Dans notre étude, le délai moyen entre la simulation et l'IRM est de 3,5 semaines. L'utilisation de plus en plus fréquente d'une hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie impose de réaliser une IRM rapidement après la simulation, sous peine de voir un volume prostatique fondre sous à la blocage androgénique. Aucun patient ne suivait une hormonothérapie dans notre étude.

Un autre biais est l'absence d'utilisation de moyen de contention lors de la réalisation de l'IRM. Là aussi deux contraintes nous y ont poussé. Premièrement, la difficulté d'obtenir un créneau horaire fixe hebdomadaire pendant lequel les manipulateurs de radiothérapie pourraient mettre en place la contention. Deuxièmement, l'idée était aussi de voir si l'on pouvait utiliser des IRM diagnostiques pour le recalage, sans avoir à réaliser un nouvel examen. Les principales erreurs de «matching» sont principalement dues à la présence ou non de selles dans le rectum. La bascule éventuelle du bassin était assez facilement compensable, de même que l'absence de table d'IRM plane. Le respect des consignes de vidange rectale et du protocole de boisson est primordial. La qualité du recalage dépend surtout de la bonne compliance des patients.

Ces erreurs de recalage sont à tempérer par le fait qu'elles existent aussi lors du repositionnement du patient. Ce ne sont donc pas tant des «erreurs» mais une manifestation des incertitudes dans la localisation de la prostate et le scanner de simulation ne reste qu'un instantané pris à un moment M.

Il appartient donc au médecin d'utiliser l'IRM comme une aide à la délimitation, et non pas de segmenter directement la prostate sur l'IRM. Il doit utiliser le recalage lorsque le scanner ne lui permet pas de distinguer des interfaces au niveau des tissus mous. C'est cette interprétation qui laisse encore une part de variabilité importante dans les contours réalisés à partir d'une image recalée. L'examen de référence reste le scanner, c'est à partir de cet examen qu'est réalisée la balistique puis le repositionnement en cours de traitement.

La différence de volume entre les contours réalisés sur le scanner et l'IRM est moins importante dans notre série. Elle tient au fait que nous avons comparé les volumes des PTVs et non des CTVs. L'adjonction de marges automatiques diminue la différence proportionnelle des volumes. Mais la comparaison des PTV est la plus juste car c'est le PTV qui est pris en compte au moment de la balistique.

La balistique utilisée dans le service (quatre faisceaux) ne permet pas vraiment de profiter de la diminution du volume du PTV. Toutefois, dans la perspective future d'un traitement par RCMI, la possibilité d'adapter la forme du champ à la concavité rectale permet une traduction dosimétrique plus directe sur le rectum lorsque la définition entre bord postérieur de la prostate et paroi antérieure du rectum se fait plus précise. Lorsque le module de calcul de RCMI sera mis en place, une dosimétrie «virtuelle» pourrait montrer une différence encore plus importante.

Un autre biais est l'importance relative que prennent les contours du seul radiothérapeute senior. C'est ce qui a rendu non significative la réduction de la variabilité des contours au niveau de la paroi postérieure, et a probablement majoré cette même diminution au niveau de l'apex. L'expérience acquise par le radiothérapeute permettant un repérage plus efficace à ce niveau, l'IRM a probablement eu plus d'influence pour les médecins en formation quand il leur a fallu déterminer l'apex prostatique (109).

3. Perspective thérapeutique

La RCMI est en train de devenir la technique standard dans l'irradiation de la prostate. Elle permet une meilleure conformation des isodoses au volume cible. Le radiothérapeute ne peut plus se «cacher» derrière les lacunes de sa technique et la RCMI implique donc une détermination plus fine et sûre du volume cible (149). Dans le traitement de la prostate, l'IRM permet de réduire les incertitudes au niveau de la délimitation (147). La RCMI implique aussi

une reproductibilité importante dans le positionnement du patient. Il ne sert à rien d'être précis dans l'exécution du traitement si le volume cible n'est pas déterminé avec exactitude. La réduction des marges doit se faire à tous les niveaux. A ce titre, l'utilisation de l'IRM dans la délimitation de la prostate fait partie d'un ensemble de méthodes visant à augmenter la précision de l'irradiation.

Le recalage d'images, la mise en place de TPS performants (planification inverse, prise en compte des hétérogénéités des tissus) et l'utilisation d'accélérateurs disposant d'une imagerie embarquée 3D, permettent une radiothérapie plus précise, donc moins délétère, et ouvrent la voie vers un traitement plus efficace.

Il existe déjà des solutions logicielles qui permettent à partir d'une image remnographique de planimétrie, d'effectuer une segmentation automatique de certains organes à risques pelviens (vessie, rectum et têtes fémorales) de bonne qualité, sans qu'il existe une différence en terme de dosimétrie avec les planifications réalisées à partir des délimitation effectuées manuellement (107, 108). Compte tenu du nombre de traitement à réaliser en radiothérapie, cette solution est amenée à se développer.

Conclusion

Les progrès de l'imagerie médicale et de l'informatique ont révolutionné la radiothérapie il y a dix ans. La radiothérapie conformationnelle 3D est maintenant un standard. Ce gain de précision a permis une escalade de dose sur volume cible. Cette augmentation de dose est corrélée, au moins pour le traitement du cancer de la prostate, à une augmentation de survie sans récurrence biologique.

Cette quête de précision n'a cessé d'être améliorée depuis, que ce soit dans la planification du traitement avec l'utilisation de la fusion IRM ou dans la modélisation de l'irradiation avec la RCMI ou dans l'exécution quotidienne du traitement avec le développement de l'IGRT.

Nous avons montré que le recalage scanner-IRM dans le traitement de la prostate améliorait la précision et diminuait les erreurs de délimitation. Il permet à lui seul d'épargner une partie du rectum et rend ainsi le traitement moins toxique.

Dans un souci de cohérence, si l'on souhaite mettre en place des techniques innovantes (RCMI, IGRT par imagerie embarquée ou marqueurs intra prostatiques) dans un service de radiothérapie, le recalage scanner-IRM est une étape préalable indispensable, sous peine de briser la chaîne de précision. Si le volume cible n'est pas déterminé avec précision en premier lieu, l'amélioration de la dosimétrie et du repositionnement sera inutile compte tenu des incertitudes de départ.

Nous avons choisi une méthode de recalage simple et peu contraignante (pas de contention, pas de centrage sur des marqueurs externes) en vue d'une utilisation en routine de la fusion d'image dans la prostate. L'utilisation de l'IRM dans le traitement de la prostate reste malgré tout faible à cause de la difficulté d'accessibilité à cet examen. Avec quelques précautions préalables il est possible d'utiliser l'imagerie remnographique diagnostique pour la planimétrie et ainsi diminuer le nombre d'examens.

Dans le traitement du cancer prostatique par radiothérapie, le recalage scanner-IRM améliore la détermination du volume cible et diminue l'irradiation du rectum en planimétrie. Couplé aux autres techniques modernes de traitement, il participe à l'amélioration de la tolérance et de l'efficacité de la radiothérapie externe.

Annexes

ANNEXE 1

Classification des Toxicités Gastro-intestinales, incluant le pelvis, du RTOG. (Radiation Therapy Oncology Group)

Grade 0	Pas de changement.
Grade 1	Augmentation de fréquence ou changements des habitudes digestives, ne nécessitant pas de médication, ou inconfort rectal ne nécessitant pas d'antalgiques.
Grade 2	Diarrhée nécessitant la prise de parasymphicolitiques, ou de serviettes hygiéniques, ou douleurs rectales nécessitant la prise d'antalgiques.
Grade 3	Diarrhée nécessitant une prise en charge parentérale ou mise en évidence de niveaux hydro-aériques à l'ASP.
Grade 4	Occlusion ou sub-occlusion, fistule, rectorragies nécessitant une transfusion, douleur abdominale ou ténésme nécessitant une exsufflation.

Classification des toxicités génito-urinaires du RTOG

Grade 0	Pas de changement.
Grade 1	Fréquence des mictions diurnes et nocturnes multipliées par 2. Impériosités ne nécessitant pas la prise de médicament.
Grade 2	Fréquence des mictions ne dépassant pas une heure. Impériosités, spasmes vésicaux nécessitant la prise d'anesthésiques locaux.
Grade 3	Fréquence des mictions supérieure à une heure. Dysurie, impériosités, spasmes vésicaux, douleurs pelviennes nécessitant la prise d'antalgiques morphiniques. Hématurie avec ou sans caillot.
Grade 4	Hématurie nécessitant une prise en charge transfusionnelle. Obstruction vésicale (non secondaire à un caillotage).

ANNEXE 2

Protocole utilisé dans le service pour cette étude auquel pouvaient se référer les manipulateurs et physiciens et radiothérapeutes.

Préambule à tout traitement par radiothérapie

On demande au patient pour la simulation, comme pour les séances de traitement, de respecter un protocole de boisson, afin d'obtenir un remplissage vésical similaire de jour en jour.

- Vidange de la vessie une heure avant la simulation puis boire 400 ml.
- Vidange du rectum avant la simulation et le traitement.

Position du patient

- La simulation est réalisée en position de traitement, patient en décubitus dorsal, mains sur la poitrine
- La contention utilisée dans le service knee-fit d'ARPLAY qui consiste en une cale sous les genoux et les pieds.

Acquisition des données

- L'acquisition TDM, s'est déroulée dans le service de radiothérapie à l'aide du TDM dédié, PHILIPS BIG BORE, PHILIPS MEDICAL SYSTEM. Toute scannographie qui retrouvait un rectum anormalement plein ou une vessie trop vide, est refaite.
- L'acquisition TDM est réalisée sans injection de produit de contraste ou opacification vésicale, par des coupes jointives de 2 mm.
- Les limites de l'acquisition se situent :
 - en haut au niveau du disque L4-L5,
 - en bas, en dessous du petit trochanter. Vessie pleine (règle des 2 verres d'eau 1 heure avant le RDV)
- Le FOV permettaient d'acquérir les contours externes du patient ainsi que la table du scanner.
- Les contours externes sont obtenu automatiquement sur la console de contourage ISOGRAY de DOSIsoft®, qui sert à la simulation virtuelle et permet sur DRR de placer un isocentre prévisionnel qui est tatoué sur le patient à l'issue de la simulation.
-
- Vessie pleine (règle des 2 verres d'eau 1 heure avant le RDV)

Volumes d'intérêt.

Les volumes des organes à risque sont déterminées sur le scanner uniquement selon le guidé des procédures externes de la SFRO :

- **Organes critiques :**
 - Tête fémorale : du haut de la tête fémorale jusqu'au petit trochanter exclu.

- Rectum : la portion comprise entre le muscle releveur de l'anus jusqu'à la jonction recto-sigmoïdienne ; seule la paroi rectale est prise en compte, pour ce faire on délimite l'extérieur de la paroi rectale et on réalise une extension automatique négative de 5 mm.

- Vessie : on segmente l'organe, jusqu'au sphincter.

- **Volume cible :**

- GTV : pas de volume tumoral macroscopique au TDM.

- CTV : le volume cible clinique est la prostate. Les vésicules séminales ne sont pas délinéées. La prostate est segmentée de la base d'implantation des vésicules séminales jusqu'à l'apex prostatique.

- PTV est obtenu par une extension automatique du volume CTV de 10 mm dans toutes les directions, sauf en arrière, où l'extension est de 5 mm.

Fusion et contour avec IRM

Seule la prostate fait l'objet d'une délinéation sur TDM et IRM. La fusion de l'image remnographique sur celle du scanner est effectuée par le système de fusion rigide du TPS du service ISOgray® de DOSIsoft.

Le recalage est effectué en premier lieu en mode automatique. Si le résultat n'est pas satisfaisant, les images sont recalées manuellement à l'aide de 4 points, choisis sur la symphyse pubienne, le sommet de la tête fémorale gauche, la tubérosité ischiatique droite et le milieu de la face supérieure de la première vertèbre sacrée.

Nous avons demandé aux médecins et internes du service de déterminer sur les coupes acquises au scanner, puis avec un délai de 7 jours, les coupes acquises sur l'IRM. Les médecins ne savaient pas à l'avance quel dossier ils délinéaient. Ceci de façon à essayer le plus possible de diminuer l'influence de l'imagerie antérieure à laquelle les médecins avaient été confrontés.

Rayonnement

Photons X de haute énergie de 25 MV, produit par un accélérateur linéaire.

Prescription

Il a été prescrit une dose de 74 Gray en 37 fractions de 2 Gy au point ICRU du PTV décrit selon le guide des procédures en radiothérapie externe.

Etude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation

Les organes à risques sont protégés grâce aux lames du collimateur, mises en place soit automatique par le TPS, soit manuellement par le physicien ou le dosimétriste. Leur position est vérifiée sur DDR en utilisant la fonction mode beam eye view du TPS.

Les volumes ainsi délimités, les physiciens réalisent un plan de traitement selon le protocole du service, à savoir quatre champs dits "en boîte", deux champs antéro-postérieurs opposés et deux champs latéraux opposés.

D'une manière générale les champs antéro-postérieurs apportent 60% de la dose (30% par le faisceau antérieur et 30% par le faisceau postérieur) et les faisceaux latéraux contribuent au 40% restants (20 + 20).

Validation du plan de traitement

L'étude dosimétrique et la représentation graphique des doses calculées s'effectuent grâce à un tracé de la distribution de la dose résultante par le TPS dans les trois plans orthogonaux principaux.

Le plan de traitement est validé sur la base des représentations des calculs de dosimètre sur des histogrammes dose-volume. Nous avons appliqué les contraintes de doses recommandées par la SFRO dans le guide des procédures de la radiothérapie externe :

- **Rectum :**

- La dose de 74 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 5% du volume rectal : $V_{74} \leq 5\%$.

- La dose de 70 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 25% du volume rectal : $V_{70} \leq 25\%$.

- La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume rectal : $V_{60} \leq 50\%$.

- Dose maximale de 60 Gy au niveau de la totalité de la circonférence rectale.

- **Vessie :**

- La dose de 70 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 25% du volume vésical : $V_{70} \leq 25\%$.

- La dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume vésical, $V_{60} \leq 50\%$.

- **Têtes, cols fémoraux et grands trochanters :**

- La dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 10% : $V_{50} \leq 10\%$.

- **PTV :**

- 100% du volume doit recevoir 95% de la dose prescrite, moins de 5% du volume doit recevoir plus de 107% de la dose prescrite.

Bibliographie

1. McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, *et al.* Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:479-491.
2. Edward C. Halperin CAP, Luther W. Brady. Principles and practice of radiation oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, *et al.* The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004;171:1393-1401.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280:969-974.
5. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, *et al.* Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:944-952.
6. Roach M. Equations for predicting the pathologic stage of men with localized prostate cancer using the preoperative prostate specific antigen. *J Urol* 1993;150:1923-1924.
7. Greene FL PD FI, eds. American Joint Committee on Cancer. Prostate Cancer: Springer-Verlag; 2003.
8. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, *et al.* Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990;323:621-626.
9. Chodak GW, Wald V, Parmer E, *et al.* Comparison of digital examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostatic cancer. *J Urol* 1986;135:951-954.
10. Flanigan RC, McKay TC, Olson M, *et al.* Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996;48:428-432.
11. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, *et al.* Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997;202:697-702.
12. Villeirs GM, L Verstraete K, De Neve WJ, *et al.* Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: a guide for radiotherapists. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005;76:99-106.
13. Villeirs GM, De Meerleer GO. Magnetic resonance imaging (MRI) anatomy of the prostate and application of MRI in radiotherapy planning. *Eur J Radiol* 2007;63:361-368.
14. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, *et al.* Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;12:897-906.
15. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, *et al.* Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12:2294-2302.

16. Schreibmann E, Xing L. Narrow band deformable registration of prostate magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopic imaging, and computed tomography studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:595-605.
17. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, *et al.* The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. *Radiol Clin North Am* 2000;38:115-138, viii-ix.
18. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, *et al.* Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999;213:481-488.
19. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, *et al.* Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213:473-480.
20. Payne GS, Leach MO. Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* 2006;79 Spec No 1:S16-26.
21. Cellini N, Morganti AG, Mattiucci GC, *et al.* Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:595-599.
22. Shimizu F, Igarashi A, Fukuda T, *et al.* Decision analyses in consideration of treatment strategies for patients with biochemical failure after curative therapy on clinically localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:763-774.
23. Kupelian P, Katcher J, Levin H, *et al.* External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores. *Cancer J Sci Am* 1997;3:78-87.
24. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, *et al.* Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:517-522.
25. D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, *et al.* Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment prostate specific antigen of > 4-20 ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1053-1058.
26. Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 1975;2:105-124.
27. Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy with reduced morbidity: an anatomic approach. *NCI Monogr* 1988:133-137.
28. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983;4:473-485.
29. Hoznek A, Samadi DB, Salomon L, *et al.* Laparoscopic radical prostatectomy: published series. *Curr Urol Rep* 2002;3:152-158.
30. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, *et al.* Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.
31. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon J, *et al.* The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. 2002.
32. Beyer DC, Priestley JB, Jr. Biochemical disease-free survival following 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:559-563.
33. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy *ICRU journal*; ICRU report 62.

34. Bortfeld T. Optimized planning using physical objectives and constraints. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:20-34.
35. Webb S. The physical basis of IMRT and inverse planning. *Br J Radiol* 2003;76:678-689.
36. Spirou SV, Chui CS. Generation of arbitrary intensity profiles by combining the scanning beam with dynamic multileaf collimation. *Med Phys* 1996;23:1-8.
37. Zelefsky MJ, Happersett L, Leibel SA, *et al.* The effect of treatment positioning on normal tissue dose in patients with prostate cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:13-19.
38. Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, *et al.* A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;70:37-44.
39. Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, *et al.* Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1117-1123.
40. Malone S, Crook JM, Kendal WS, *et al.* Respiratory-induced prostate motion: quantification and characterization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:105-109.
41. McLaughlin PW, Wygoda A, Sahijdak W, *et al.* The effect of patient position and treatment technique in conformal treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:407-413.
42. Stroom JC, Koper PC, Korevaar GA, *et al.* Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment position. *Radiother Oncol* 1999;51:237-248.
43. Ten Haken RK, Perez-Tamayo C, Tesser RJ, *et al.* Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:193-200.
44. Perez CA, Michalski JM, Mansur D, *et al.* Three-dimensional conformal therapy versus standard radiation therapy in localized carcinoma of prostate: an update. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:97-104.
45. Leibel SA, Kutcher GJ, Zelefsky MJ, *et al.* 3-D conformal radiotherapy for carcinoma of the prostate. Clinical experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Front Radiat Ther Oncol* 1996;29:229-237.
46. Lee WR, Hanks GE, Hanlon AL, *et al.* Lateral rectal shielding reduces late rectal morbidity following high dose three-dimensional conformal radiation therapy for clinically localized prostate cancer: further evidence for a significant dose effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:251-257.
47. Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, *et al.* Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;50:225-234.
48. Guide des procédures de radiothérapie externe *Cancer Radiother* 2008;12:143-313.
49. Algan O, Hanks GE, Shaer AH. Localization of the prostatic apex for radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:925-930.
50. Cox JA, Zagoria RJ, Raben M. Prostate cancer: comparison of retrograde urethrography and computed tomography in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1119-1123.
51. Sadeghi A, Kuisk H, Tran L, *et al.* Urethrography and ischial intertuberosity line in radiation therapy planning for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 1996;38:215-222.

52. Wilder RB, Fone PD, Rademacher DE, *et al.* Localization of the prostatic apex for radiotherapy treatment planning using urethroscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:737-741.
53. Roberge D, Corns R, Souhami L. [Prostate and seminal vesicle displacement following urethrography: a computed tomography-based study]. *Cancer Radiother* 2005;9:148-151.
54. Mah D, Freedman G, Movsas B, *et al.* To move or not to move: measurements of prostate motion by urethrography using MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:947-951.
55. Malone S, Donker R, Dahrouge S, *et al.* Treatment planning aids in prostate cancer: friend or foe? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:49-55.
56. Roach M, 3rd, Faillace-Akazawa P, Malfatti C, *et al.* Prostate volumes defined by magnetic resonance imaging and computerized tomographic scans for three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1011-1018.
57. Kagawa K, Lee WR, Schultheiss TE, *et al.* Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:319-325.
58. Rasch C, Barillot I, Remeijer P, *et al.* Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observer study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:57-66.
59. Debois M, Oyen R, Maes F, *et al.* The contribution of magnetic resonance imaging to the three-dimensional treatment planning of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:857-865.
60. Sannazzari GL, Ragona R, Ruo Redda MG, *et al.* CT-MRI image fusion for delineation of volumes in three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Br J Radiol* 2002;75:603-607.
61. Steenbakkers RJ, Deurloo KE, Nowak PJ, *et al.* Reduction of dose delivered to the rectum and bulb of the penis using MRI delineation for radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1269-1279.
62. Krempien RC, Schubert K, Zierhut D, *et al.* Open low-field magnetic resonance imaging in radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1350-1360.
63. Alasti H, Petric MP, Catton CN, *et al.* Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:869-884.
64. Aubry JF, Beaulieu L, Girouard LM, *et al.* Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:30-39.
65. Chung PW, Haycocks T, Brown T, *et al.* On-line aSi portal imaging of implanted fiducial markers for the reduction of interfraction error during conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:329-334.
66. Huang E, Dong L, Chandra A, *et al.* Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:261-268.
67. Lattanzi J, McNeely S, Hanlon A, *et al.* Daily CT localization for correcting portal errors in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1079-1086.
68. Nederveen AJ, Dehnad H, van der Heide UA, *et al.* Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials. *Radiother Oncol* 2003;68:81-88.

69. Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, *et al.* Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:800-811.
70. Wu J, Haycocks T, Alasti H, *et al.* Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers. *Radiother Oncol* 2001;61:127-133.
71. Crook JM, Raymond Y, Salhani D, *et al.* Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother Oncol* 1995;37:35-42.
72. Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, *et al.* Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1321-1329.
73. Hammoud R, Patel SH, Pradhan D, *et al.* Examining margin reduction and its impact on dose distribution for prostate cancer patients undergoing daily cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:265-273.
74. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, *et al.* Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;294:1233-1239.
75. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, *et al.* Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.
76. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, *et al.* Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-1996.
77. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, *et al.* High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-881.
78. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, *et al.* What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:682-689.
79. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, *et al.* Prostate cancer radiotherapy dose response: an update of the fox chase experience. *J Urol* 2004;171:1132-1136.
80. Symon Z, Griffith KA, McLaughlin PW, *et al.* Dose escalation for localized prostate cancer: substantial benefit observed with 3D conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:384-390.
81. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, *et al.* Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415-1419.
82. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, *et al.* Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:935-939.
83. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, *et al.* Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:706-713.
84. Storey MR, Pollack A, Zagars G, *et al.* Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:635-642.

85. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, *et al.* Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999;85:2460-2468.
86. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, *et al.* Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1019-1034.
87. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, *et al.* Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:241-249.
88. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, *et al.* High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116.
89. Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:229-237.
90. Incrocci L, Slob AK, Levendag PC. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:681-693.
91. Mantz CA, Nautiyal J, Awan A, *et al.* Potency preservation following conformal radiotherapy for localized prostate cancer: impact of neoadjuvant androgen blockade, treatment technique, and patient-related factors. *Cancer J Sci Am* 1999;5:230-236.
92. Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:129-133.
93. Valicenti RK, Choi E, Chen C, *et al.* Sildenafil citrate effectively reverses sexual dysfunction induced by three-dimensional conformal radiation therapy. *Urology* 2001;57:769-773.
94. Zelefsky MJ, McKee AB, Lee H, *et al.* Efficacy of oral sildenafil in patients with erectile dysfunction after radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Urology* 1999;53:775-778.
95. Yanke BR, Ten Haken RK, Aisen A, *et al.* Design of MRI scan protocols for use in 3-D, CT-based treatment planning. *Med Dosim* 1991;16:205-211.
96. Khoo VS, Dearnaley DP, Finnigan DJ, *et al.* Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 1997;42:1-15.
97. Herrlin K, Ling LB, Pettersson H, *et al.* Gadolinium-DTPA enhancement of soft tissue tumors in magnetic resonance imaging. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 1990;31:233-236.
98. Khoo VS, Padhani AR, Tanner SF, *et al.* Comparison of MRI with CT for the radiotherapy planning of prostate cancer: a feasibility study. *Br J Radiol* 1999;72:590-597.
99. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gerssem WR, *et al.* Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:639-648.
100. van Lin ENJT, Fütterer JJ, Heijmink SWTPJ, *et al.* IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and 1H-spectroscopic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:291-303.
101. Xia P, Pickett B, Vigneault E, *et al.* Forward or inversely planned segmental multileaf collimator IMRT and sequential tomotherapy to treat multiple dominant intraprostatic lesions of prostate cancer to 90 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:244-254.

102. Pouliot J, Kim Y, Lessard E, *et al.* Inverse planning for HDR prostate brachytherapy used to boost dominant intraprostatic lesions defined by magnetic resonance spectroscopy imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1196-1207.
103. Mizowaki T, Nagata Y, Okajima K, *et al.* Development of an MR simulator: experimental verification of geometric distortion and clinical application. *Radiology* 1996;199:855-860.
104. Mah D, Steckner M, Hanlon A, *et al.* MRI simulation: effect of gradient distortions on three-dimensional prostate cancer plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:757-765.
105. Petersch B, Bogner J, Fransson A, *et al.* Effects of geometric distortion in 0.2T MRI on radiotherapy treatment planning of prostate cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2004;71:55-64.
106. Petersch B, Bogner J, Fransson A, *et al.* Effects of geometric distortion in 0.2T MRI on radiotherapy treatment planning of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:55-64.
107. Pasquier D, Lacornerie T, Betrouni N, *et al.* [Dosimetric evaluation of an automatic segmentation tool of pelvic structures from MRI images for prostate cancer radiotherapy]. *Cancer Radiother* 2008;12:323-330.
108. Pasquier D, Lacornerie T, Vermandel M, *et al.* Automatic segmentation of pelvic structures from magnetic resonance images for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:592-600.
109. Nakamura K, Shioyama Y, Tokumaru S, *et al.* Variation of clinical target volume definition among Japanese radiation oncologists in external beam radiotherapy for prostate cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2008;38:275-280.
110. Pasquier D, Betrouni N, Vermandel M, *et al.* MRI alone simulation for conformal radiation therapy of prostate cancer: technical aspects. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:160-163.
111. Mah D, Steckner M, Hanlon A, *et al.* MRI simulation: effect of gradient distortions on three-dimensional prostate cancer plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:757-765.
112. Lee YK, Bollet M, Charles-Edwards G, *et al.* Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone. *Radiother Oncol* 2003;66:203-216.
113. Chen L, Price RA, Jr., Nguyen TB, *et al.* Dosimetric evaluation of MRI-based treatment planning for prostate cancer. *Phys Med Biol* 2004;49:5157-5170.
114. Chen L, Price RA, Jr., Wang L, *et al.* MRI-based treatment planning for radiotherapy: dosimetric verification for prostate IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:636-647.
115. Chen L, Nguyen T, Jones E, *et al.* Magnetic Resonance-Based Treatment Planning for Prostate Intensity-Modulated Radiotherapy: Creation of Digitally Reconstructed Radiographs. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics* 2007;68:903-911.
116. Betrouni N, Lacornerie T, Vermandel M. [Image registration: Principles, validation and routine practice.]. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2009.
117. Hutton BF, Braun M, Thurfjell L, *et al.* Image registration: an essential tool for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:559-577.
118. Isambert A, Dhermain F, Bidault F, *et al.* Evaluation of an atlas-based automatic segmentation software for the delineation of brain organs at risk in a

- radiation therapy clinical context. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2008;87:93-99.
119. Bondiau PY, Malandain G, Chanalet S, *et al.* [Image processing and radiotherapy]. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2004;8:120-129.
 120. Van Herk M. Image Registration for IGRT. ESTRO teaching Course on Image guided radiotherapy in clinical practice; 2009.
 121. Wu X, Dibiase SJ, Gullapalli R, *et al.* Deformable image registration for the use of magnetic resonance spectroscopy in prostate treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1577-1583.
 122. Roche A, Malandain G, Ayache N. Unifying Maximum Likelihood Approaches in Medical Image Registration. *International Journal of Imaging Systems and Technology* 2000;Special Issue on 3D Imaging:71-80.
 123. Manuel de référence des algorithmes Eclipse. 2008.
 124. Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, *et al.* Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med* 2003;44:240-243.
 125. Fei B, Wheaton A, Lee Z, *et al.* Automatic MR volume registration and its evaluation for the pelvis and prostate. *Physics in medicine and biology* 2002;47:823-838.
 126. Isambert A, Bonniaud G, Lavielle F, *et al.* A phantom study of the accuracy of CT, MR and PET image registrations with a block matching-based algorithm. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2008;12:800-808.
 127. Eberl S, Kanno I, Fulton RR, *et al.* Automated interstudy image registration technique for SPECT and PET. *J Nucl Med* 1996;37:137-145.
 128. Turkington TG, Hoffman JM, Jaszczak RJ, *et al.* Accuracy of surface fit registration for PET and MR brain images using full and incomplete brain surfaces. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:117-124.
 129. Daisne J-F, Sibomana M, Bol A, *et al.* Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003;69:247-250.
 130. Mutic S, Dempsey JF, Bosch WR, *et al.* Multimodality image registration quality assurance for conformal three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:255-260.
 131. Daisne J-F, Sibomana M, Bol A, *et al.* Evaluation of a multimodality image (CT, MRI and PET) coregistration procedure on phantom and head and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003;69:237-245.
 132. Bonniaud G, Isambert A, Dhermain F, *et al.* [Image registration for radiation therapy: Practical aspects and quality control]. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2006;10:222-230.
 133. Pappas IP, Styner M, Malik P, *et al.* Automatic method to assess local CT-MR imaging registration accuracy on images of the head. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:137-144.
 134. Steenbakkens RJHM, Deurloo KEI, Nowak PJCM, *et al.* Reduction of dose delivered to the rectum and bulb of the penis using MRI delineation for radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1269-1279.
 135. McLaughlin PW, Narayana V, Meirovitz A, *et al.* Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal

- pubdental artery and corpus cavernosum) defined by MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:20-31.
136. Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, *et al.* Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;57:955-959.
 137. Merrick GS, Wallner K, Butler WM, *et al.* A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:597-604.
 138. Parker CC, Damyanovich A, Haycocks T, *et al.* Magnetic resonance imaging in the radiation treatment planning of localized prostate cancer using intra-prostatic fiducial markers for computed tomography co-registration. *Radiother Oncol* 2003;66:217-224.
 139. Charnley N, Morgan A, Thomas E, *et al.* The use of CT-MR image registration to define target volumes in pelvic radiotherapy in the presence of bilateral hip replacements. *Br J Radiol* 2005;78:634-636.
 140. Pickett B, Vigneault E, Kurhanewicz J, *et al.* Static field intensity modulation to treat a dominant intra-prostatic lesion to 90 Gy compared to seven field 3-dimensional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:921-929.
 141. McLaughlin P, Narayana V, Pan C, *et al.* Comparison of day 0 and day 14 dosimetry for permanent prostate implants using stranded seeds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:144-150.
 142. Smith WL, Lewis C, Bauman G, *et al.* Prostate volume contouring: a 3D analysis of segmentation using 3DTRUS, CT, and MR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1238-1247.
 143. Livsey JE, Wylie JP, Swindell R, *et al.* Do differences in target volume definition in prostate cancer lead to clinically relevant differences in normal tissue toxicity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1076-1081.
 144. Cazzaniga LF, Marinoni MA, Bossi A, *et al.* Interphysician variability in defining the planning target volume in the irradiation of prostate and seminal vesicles. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1998;47:293-296.
 145. Fiorino C, Reni M, Bolognesi A, *et al.* Intra- and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1998;47:285-292.
 146. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, *et al.* The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121-1135.
 147. van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1407-1422.
 148. Milosevic M, Voruganti S, Blend R, *et al.* Magnetic resonance imaging (MRI) for localization of the prostatic apex: comparison to computed tomography (CT) and urethrography. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1998;47:277-284.
 149. Cazoulat G, de Crevoisier R, Simon A, *et al.* [Quantification of the volumetric benefit of image-guided radiotherapy (IGRT) in prostate cancer: margins and presence probability map]. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2009;13:365-374.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3160

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

APPORT DE L'IRM DANS LA DELINEATION DE LA PROSTATE EN RADIOTHERAPIE

Dans le traitement du cancer de la prostate, l'escalade de dose augmente la survie sans récurrence biologique. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) permet de mieux sculpter la dose au volume cible. Les appareils de traitement possédant une imagerie 3D embarquée assurent un repositionnement précis.

La délimitation de la prostate par le radiothérapeute doit donc être la plus juste possible. Sur dix patients traités pour un adénocarcinome de la prostate, nous avons comparé les contours réalisés avec puis sans recalage de l'image remnographique par plusieurs médecins. Le recalage ainsi effectué d'image permet de diminuer les variations de contours entre différents médecins, de mieux situer l'apex prostatique, de diminuer le volume cible prostatique et de diminuer la dose reçue par le rectum.

Il est important d'intégrer cette technique dans l'ensemble des moyens modernes de traitement en radiothérapie.

ADVANTAGES OF MRI IN DELINEATION OF THE PROSTATE FOR RADIOTHERAPY TREATMENT

A dose escalation in the treatment of prostate cancer by radiotherapy has been shown to increase local control. Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) improves dose conformity to the PTV, and accelerators equipped with on-board imaging enable on-line evaluation and correction of patient positioning. The delineation of the prostate should therefore be as accurate as possible.

For 10 patients treated for prostate adenocarcinoma, we have compared the prostate structure drawn on the CT scan by several physicians both before and after registration with magnetic resonance images. The MRI fusion decreases the inter-observer variation and allows a better delineation of the prostate apex. It also decreases the PTV volume, and therefore allows dose sparing of the rectum.

It is therefore important to fully exploit MRI images for treatment planning in prostate cancer.

DISCIPLINE : Radiothérapie

MOTS CLES : Délimitation Prostate Recalage IRM
