



**HAL**  
open science

Mise en correspondance inter-individus pour la  
prédiction de la toxicité en radiothérapie du cancer de la  
prostate  
Gaël Dréan

► To cite this version:

Gaël Dréan. Mise en correspondance inter-individus pour la prédiction de la toxicité en radiothérapie du cancer de la prostate. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Rennes, 2014. Français. NNT : 2014REN1S041 . tel-01077966

**HAL Id: tel-01077966**

**<https://theses.hal.science/tel-01077966v1>**

Submitted on 27 Oct 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne*

pour le grade de  
**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*Mention : Traitement du Signal et Télécommunications*

**Ecole doctorale Matisse**

présentée par

**Gaël DRÉAN**

Préparée à l'unité de recherche LTSI – INSERM U1099  
Laboratoire du Traitement du Signal et de l'Image  
ISTIC UFR Electronique et Informatique

---

**Mise en  
correspondance  
inter-individus  
pour la prédiction  
de la toxicité  
en radiothérapie  
du cancer de la  
prostate**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 17 juin 2014**

devant le jury composé de :

**Su RUAN**

PU, Université de Rouen / *rapporteur*

**Nacim BETROUNI**

CR1 INSERM, INSERM U703, Lille / *rapporteur*

**Fabrice MERIAUDEAU**

PU, Université de Bourgogne / *examineur*

**Renaud de CREVOISIER**

PU/PH, Université de Rennes 1 / *examineur*

**Pascal HAIGRON**

PU, Université de Rennes 1 / *directeur de thèse*

**Oscar ACOSTA**

MCU, Université de Rennes 1 / *co-directeur de thèse*







# REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent en premier lieu au jury de ma thèse. Merci à Fabrice Mériaudeau d'avoir accepté de le présider. Merci à Su Ruan et à Nacim Betrouni d'avoir accepté la lourde tâche de rapporter ce travail de thèse. Leurs conseils et leurs commentaires très pertinents lors de la soutenance m'ont beaucoup apporté et m'ont montré l'intérêt qu'ils portaient à ce travail. D'un point de vue plus personnel, la présence de Nacim Betrouni dans mon jury de thèse, lui déjà présent lors de ma première conférence, le RITS en 2011, m'a beaucoup touchée.

Je souhaite remercier tout particulièrement Oscar Acosta, co-directeur de ma thèse et instigateur du sujet, pour son encadrement, son dynamisme, sa patience, pour tous les conseils qu'il a pu m'apporter et pour son ouverture d'esprit, lui qui a accordé pour cette thèse sa confiance à un étudiant sortant d'un master de mathématiques n'ayant aucune connaissance en traitement de l'image. Je remercie également Pascal Haigron, directeur de ma thèse, pour son expérience, ses remarques pertinentes et constructives et son aide pour la rédaction de ce manuscrit. J'adresse un grand merci à Renaud de Crevoisier, examinateur de ma thèse. Son enthousiasme, son dynamisme, sa disponibilité, la passion qu'il a de son métier ont été précieux pour ces travaux de thèse. Nous avons pu tisser grâce à lui un lien étroit entre le pan méthodologique et celui des applications cliniques possibles.

Je remercie ceux qui sans qui je n'aurais peut-être pas fait de thèse. Merci à Fabrice Mahé, directeur de mon Master de mathématiques pour sa gentillesse et son soutien. Merci à Denis Roze pour m'avoir tant appris et fait découvrir le monde de la recherche à la Station Biologique de Roscoff au travers la génétique des algues rouges lors de mon premier stage. Je remercie enfin Yveline Lebreton qui m'a permis d'assouvir un rêve d'enfant en permettant de travailler pendant six mois dans le domaine de l'astrophysique sur la mission GAIA.

S'il est d'usage de supposer à réussite d'une thèse soumise au principe des trois « C », celui de « copain » se doit de s'y ajouter. Merci à Ahmed Oukili avec qui j'ai débuté cette thèse pour sa gentillesse, sa générosité et ses conversations toujours enrichissantes. Merci au docteur Jean-Charles Gesbert pour son humour et son soutien. Merci à Juan David pour son amitié et pour m'avoir appris l'espagnol. Merci à stagiaire numéro 1 et numéro 2, devenus Geoffrey Roman Jimenez et Auréline Fargeas et futurs docteurs. Vous ne pouvez même pas imaginer ce que vous avez pu m'apporter. Je vous aime les copains. Merci à Frédéric Commandeur pour son aide et les moments rigolos passés ensemble. Merci à Bastien et Camille : c'était génial de vous encadrer au début de votre parcours et de vous voir progresser. Merci Matthieu. Merci mon « pequeño vecino » Richard. Merci Ricardo. Merci Erwan. Merci Thomas. Merci Julian et Zulma. J'en oublie sûrement mais merci à tous.

N'en déplaise à certains, une thèse, c'est aussi les amis d'en-dehors. Merci mon Didou, tu étais toujours là pour moi. Ton soutien, ta présence furent très importants. Merci Fabien et Coline, votre amitié m'est très précieuse. Merci également à Hélène et Antoine. Merci aux trois mousquetaires Laurent, Evariste et Erwan. Merci à mon Toitoin, mon Tonio qui a su faire preuve d'une grande patience à mon égard. Je suis fier d'être ton ami. Merci

à « mon précieeeeeuuux » Nicolas, tu es génial. Merci mon Yannou. Tu as un peu subi les affres d'une fin de thèse. Merci à Geoffrey, Brice, Florian.

Je terminerai par ma famille. Papa, Maman, si vous saviez combien je tiens à vous deux. Merci à ma grande sœur, à Grégoire. Merci à mon Manec et à la petite Lison. Vous êtes une joie. Ma Mamie, mon grand-père, j'aurais toujours une pensée pour vous. J'aurais aimé partagé cette étape et encore







# TABLE DES MATIERES

Introduction .....	13
1 Contexte médical et problématique .....	15
1.1 Le cancer de la prostate.....	16
1.1.1 La prostate et le cancer .....	16
1.1.2 Classification.....	17
1.1.3 Dépistage et diagnostic .....	18
1.1.4 Différentes options thérapeutiques .....	19
1.2 La radiothérapie externe .....	22
1.2.1 Principe du traitement .....	22
1.2.2 Les techniques d'irradiation .....	23
1.2.3 Le guidage par l'image .....	25
1.2.4 Traitement de la prostate – Pratiques actuelles .....	27
1.2.5 La toxicité .....	30
1.3 Synthèse .....	37
1.4 Références.....	38
2 Contexte Méthodologique : état de l'art .....	43
2.1 Introduction.....	44
2.2 Recalage non-rigide anatomique inter-individus pour l'analyse de population.....	45
2.2.1 Principes généraux du recalage non-rigide .....	45
2.2.2 Validations.....	52
2.2.3 Mise en correspondance de la dose.....	54
2.2.4 Recalage inter-individu des CT de la région pelvienne.....	54
2.3 Choix du modèle anatomique de référence .....	55
2.4 Tests statistiques pour la comparaison de populations voxel par voxel .....	56
2.5 Synthèse .....	57
2.6 Références .....	58
3 Etude préliminaire.....	65
3.1 Introduction.....	66
3.2 Mise en correspondance anatomique et dosimétrique par recalages démons et FFD .....	68
3.2.1 Détails sur l'implémentation des recalages démons et FFD .....	69
3.2.2 Critères d'évaluation .....	71
3.2.3 Données et expériences .....	73
3.3 Résultats et Discussion .....	75
3.4 Synthèse .....	81
3.5 Références.....	82

4	Mise en Correspondance inter-individus de l'anatomie et de la dose.....	83
4.1	Introduction.....	84
4.2	Stratégies de recalage proposées.....	85
4.2.1	Recalage base sur les descripteurs structurels.....	85
4.2.2	Recalage basé sur la combinaison intensité-structure.....	93
4.2.3	Recalage exploitant les relations inter-structures.....	97
4.2.4	Synthèse des méthodes.....	101
4.3	Résultats et discussion.....	102
4.3.1	Expérimentations.....	102
4.3.2	Résultats du recalage de la région pelvienne.....	102
4.3.3	Résultats du recalage de la région rectale.....	106
4.4	Synthèse.....	107
4.5	Références.....	108
5	Etude de la toxicité.....	111
5.1	Introduction.....	112
5.2	Topographie de la sous-région à risque du rectum.....	113
5.2.1	Schéma global de la méthode.....	113
5.2.2	Modèle anatomique de référence et mise en correspondance.....	114
5.2.3	Analyse statistique par voxel.....	114
5.2.4	Données.....	115
5.2.5	Résultats.....	115
5.2.6	Discussion.....	117
5.3	Etude des capacités prédictives des sous-régions à risque.....	118
5.3.1	Schéma global de l'étude.....	118
5.3.2	Définition géométrique des différentes segmentations rectales.....	119
5.3.3	Définition anatomique de la SRR.....	119
5.3.4	Analyse des capacités prédictives des HDVs des différentes segmentations rectales.....	122
5.3.5	Résultats.....	122
5.3.6	Conclusion.....	124
5.4	Perspectives : vers une plateforme opérationnelle.....	127
5.4.1	Schéma global de la méthode.....	127
5.4.2	Construction de l'atlas.....	128
5.4.3	Segmentation multi-atlas de la SRRs pour un patient spécifique.....	130
5.4.4	Données.....	131
5.4.5	Résultats & Discussion.....	131
5.5	Conclusion & Perspectives.....	135
5.6	Synthèse.....	136

5.7	Références .....	137
Conclusion & Perspectives .....		139
	Contributions .....	139
	Perspectives .....	140
ANNEXE .....		143
A1	ALBA – Approche géométrique pour le recalage du rectum .....	143
A1.1	Principe de l’approche .....	143
A1.2	Calcul des trajectoires de correspondance .....	145
A1.3	Système de coordonnées rectales : définition .....	148
A1.3.1	L’abscisse curviligne $h$ .....	148
A1.3.2	La coordonnée radiale $r$ .....	149
A1.3.3	La coordonnée angulaire $\theta$ .....	149
A1.4	Détails sur l’implémentation de la méthode .....	151
A1.5	Expérimentations .....	153
A1.6	Résultats et Discussion .....	154
A1.7	Références .....	157
Acronymes .....		159
Table des figures .....		163
Liste des publications & Distinction .....		167
	Articles de journaux .....	167
	Articles de journaux soumis .....	167
	Brevet .....	167
	Chapitre de livre .....	168
	Articles de conférence avec comité de lecture .....	168
	Résumés de conférence avec comité de lecture .....	169
	Distinctions .....	169



## INTRODUCTION

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique de par son statut de cancer masculin le plus fréquent et de troisième cause de mortalité par cancer après celui des poumons et du colon. En 2011, en France, 71 000 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été recensés, soit 33% des cancers masculins cette année-là.

De nombreuses options thérapeutiques existent pour traiter cette maladie. Parmi elles, la radiothérapie est préconisée pour plus de deux tiers des patients atteints d'un cancer, en l'associant ou non à une chirurgie et/ou à une chimiothérapie. Elle correspond à l'usage médical de rayons ionisants afin de détruire les cellules malignes. Des faisceaux de photons, générés par un accélérateur linéaire, ciblent pour cela la tumeur, tout en épargnant au maximum les organes à risque avoisinants - la vessie et le rectum dans le cas du cancer prostatique - afin d'éviter de les léser. L'objectif de la radiothérapie impose donc un compromis entre la délivrance d'une dose maximale dans la tumeur afin d'augmenter le contrôle local et la curabilité, et d'une dose minimale dans les organes sains afin de limiter la toxicité. La stratégie de traitement dépend du stade du cancer. En cas de tumeurs de stade encore précoce, la dose totale et le volume d'irradiation sont limités afin de diminuer la toxicité. En revanche, pour un stade de cancer avancé, on cherche à accroître le contrôle local en augmentant la dose, en réduisant la durée du traitement ou en combinant la radiothérapie avec un traitement médicamenteux.

La radiothérapie est ainsi une technique de traitement complexe nécessitant une grande précision à la fois dans la définition de la cible tumorale et dans la délivrance de la distribution de dose. Les récentes améliorations technologiques (systèmes de traitement, d'imagerie et de calcul) ont permis d'améliorer le rapport bénéfices/risques lié à la thérapie. La planification préopératoire du traitement exploite désormais la capacité à délimiter en trois dimensions les tumeurs et les tissus sains grâce aux imageries tomodensitométrie et IRM ainsi que les performances des logiciels de calcul dosimétrique. La radiothérapie conformationnelle en trois dimensions consiste à optimiser les faisceaux de rayonnement pour les adapter au volume cible grâce à un collimateur multi-lames et un nombre variable de faisceaux. La radiothérapie avec modulation d'intensité constitue une avancée importante pour la délivrance d'une distribution de dose de haute précision. Elle permet notamment d'améliorer la conformation de l'irradiation à des formes tumorales complexes et concaves. La balistique de traitement est quant à elle calculée au moyen d'algorithmes permettant de simuler et d'optimiser la distribution de dose via une approche de planification inverse. L'objectif est d'optimiser le plan de traitement de façon à obtenir une dose de rayonnement élevée dans le volume tumoral mais aussi limitée que possible dans les organes à risque voisins.

Malgré les améliorations récentes dans la planification et la délivrance du plan du traitement, il n'est pas encore possible d'épargner totalement les organes à risques environnant la tumeur. Des effets secondaires liés à la toxicité du traitement sont toujours observés, en particulier dans les contextes d'escalade de dose. La compréhension de la survenue de tels événements est cruciale. Cette question conditionne l'optimisation de la distribution de dose en fonction des radiosensibilités locales des tissus et la décision quant à l'acceptation ou le rejet d'un plan de traitement par les cliniciens. La compréhension de la toxicité s'est améliorée du fait du recul

sur les techniques d'irradiations conformationnelles. Elle a conduit à une description clinique des effets secondaires plus objective. A partir des données cliniques et dosimétriques, des facteurs prédictifs de toxicité ont été recherchés, en particulier à partir des histogrammes dose-volume (HDV) représentant la proportion d'un organe recevant une dose donnée. Depuis les années 70, des modèles mathématiques de prédiction de la toxicité basés sur les HDVs ont été proposés : les modèles « normal tissue complication probability ». Ces modèles ont permis d'identifier des contraintes dose/volume à respecter idéalement afin d'augmenter le rapport bénéfiques/risques et sont, pour certains d'entre eux comme le modèle Lyman-Kutcher-Burman, intégrés dans des logiciels de planification.

Cependant une limitation des modèles prédictifs de toxicité basés sur les HDVs est qu'ils ne prennent pas en compte la complexité de la distribution tridimensionnelle de la dose et de la morphologie des patients. Du fait que ces modèles considèrent un organe ou une structure dans sa globalité, ils ne permettent pas d'étudier les relations locales dose/effets. Une analyse tridimensionnelle basée sur l'anatomie et la distribution de dose pourrait permettre d'établir de telles relations locales. Néanmoins, ce type d'analyse soulève de nombreuses questions liées notamment à l'expression dans un même référentiel, i.e. à la mise en correspondance, des données anatomiques et dosimétriques d'une population de patients afin de permettre une analyse au regard des données cliniques (événements de toxicité).

Dans le contexte du traitement du cancer de la prostate par radiothérapie, ce travail de thèse vise ainsi à analyser les corrélations spatiales entre la dose et les effets secondaires afin d'identifier des sous-régions à risque pouvant être impliquées dans les événements de toxicité. Après une description du contexte médical au chapitre 1 puis du contexte méthodologique de cette thèse au chapitre 2, nous présentons au chapitre 3 une analyse préliminaire des performances du recalage non-rigide pour la mise en correspondance anatomique. Les méthodes proposées afin de mettre en correspondance une population d'individus de façon précise sont présentées dans le chapitre 4. Enfin, les approches développées pour analyser les relations locales dose/toxicité sont décrites au chapitre 5. Ce manuscrit s'achève par une conclusion générale et la présentation des perspectives de ces travaux de thèse.

# 1 CONTEXTE MEDICAL ET PROBLEMATIQUE

*Ce premier chapitre a pour but de présenter le contexte médical de nos travaux. Il aborde tout d'abord le cancer de la prostate et les différentes options thérapeutiques possibles, parmi lesquelles la radiothérapie externe, traitement de référence, au centre de nos travaux de recherche. La seconde partie de ce chapitre est consacrée à cette modalité de traitement. Nous évoquons: son principe, ses limitations et des pistes pour améliorer sa fiabilité.*

---

## Contenu

1	Contexte médical et problématique .....	15
1.1	Le cancer de la prostate.....	16
1.1.1	La prostate et le cancer .....	16
1.1.2	Classification.....	17
1.1.3	Dépistage et diagnostic .....	18
1.1.4	Différentes options thérapeutiques .....	19
1.2	La radiothérapie externe .....	22
1.2.1	Principe du traitement .....	22
1.2.2	Les techniques d'irradiation .....	23
1.2.3	Le guidage par l'image .....	25
1.2.4	Traitement de la prostate – Pratiques actuelles .....	27
1.2.5	La toxicité .....	30
1.3	Synthèse .....	37
	Références .....	38

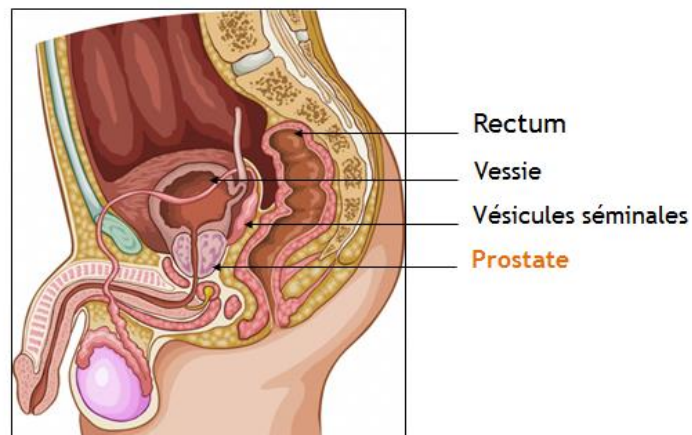
---



## 1.1 LE CANCER DE LA PROSTATE

### 1.1.1 LA PROSTATE ET LE CANCER

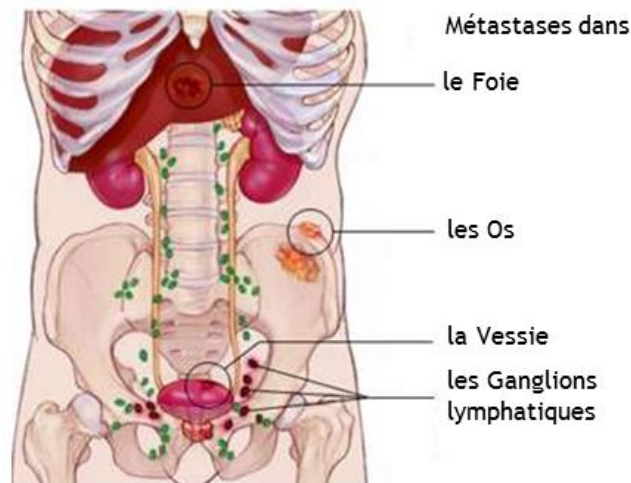
La prostate est une glande de l'appareil génital masculin située sous la vessie, en avant du rectum et est traversée par l'urètre, le canal permettant l'évacuation de l'urine et du sperme (Figure 1.1). Elle sécrète le liquide prostatique entrant dans la composition du sperme à hauteur de 30%. Le liquide prostatique contient notamment l'antigène spécifique de la prostate (PSA, pour *prostate-specific antigene*). Très petite à la naissance, la prostate se développe à la puberté, atteignant environ 3cm de haut, 4cm de large et 2 à 3cm de profondeur. Après 40 ans, la prostate s'hypertrophie chez 80% des hommes, pouvant engendrer une compression de l'urètre. Si l'hypertrophie prostatique est bénigne et suit une évolution naturelle, la prostate peut également être sujette au cancer.



**Figure 1.1 : Description de la région pelvienne masculine et de ses organes (coupe sagittale).**

Le cancer de la prostate se développe à partir d'une cellule saine, qui, suite à une mutation, se multiplie de façon anarchique jusqu'à former une tumeur. Au départ limitée à la prostate, la tumeur grossit et peut s'étendre au-delà de l'organe. Des cellules cancéreuses peuvent ensuite se détacher de la tumeur. Ces cellules peuvent alors envahir par voie sanguine ou lymphatique d'autres régions anatomiques comme les ganglions lymphatiques situés à proximité de la prostate, les os, ou, plus tardivement, le foie et les poumons. Les nouvelles tumeurs formées alors sont appelées métastases (Figure 1.2).

L'institut National contre le cancer (INCa), agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie créée en 2004, estime qu'en 2012, 53 465 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été recensés en France. Il représente à lui seul 26.7% des nouveaux cas de cancers masculins, ce qui en fait le cancer le plus fréquent chez l'homme. Il est également la troisième cause de décès par cancer (10.2%) après celui des poumons et du côlon. Une estimation indique que 42% des hommes âgés de plus de 50 ans présenteront des cellules cancéreuses au niveau de la prostate, que 9.6% d'entre eux développeront un cancer agressif (Hb et al., 1990).



**Figure 1.2 : Extension la tumeur prostatique : métastases ganglionnaires, vésicales, osseuses et hépatiques (vue coronale).**

### 1.1.2 CLASSIFICATION

Le choix du traitement approprié pour un cancer de la prostate dépend notamment de l'étendue du cancer au moment du dépistage et de son évolution potentielle. Le stade du cancer, i.e. son étendue, est évaluée lors du diagnostic. Il est fonction de la taille de la tumeur (T pour *tumour*), de l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques par des cellules cancéreuses (N pour *nodes*) et de la présence ou non de métastases (M pour, *metastases*). Ceci définit le système TNM (Sobin et al., 2011). Quatre stades principaux sont distingués :

- Le stade T1, où la tumeur ne peut pas être palpée et n'est pas visible à l'imagerie,
- Le stade T2, où la tumeur est limitée à la prostate,
- Le stade T3, où la tumeur se propage à l'extérieur de la prostate,
- Le stade T4, où la tumeur a atteint les organes voisins comme le rectum, le sphincter, le col vésical ou encore la paroi pelvienne.

Les stades T sont complétés par les stades :

- N0 ou N1, indiquant respectivement l'absence ou la présence de métastases ganglionnaires.
- M0 ou M1, indiquant respectivement l'absence ou la présence de métastases à distance.

Les cancers localisés sont eux-mêmes classés entre trois sous-catégories relatives à leur risque d'évolution (faible, intermédiaire, élevé) au moyen de la classification de d'Amico. Cette classification est établie selon trois critères (D'Amico et al., 1998):

- le stade TNM
- le score de Gleason, fondé sur le degré d'agressivité de la tumeur. Il est gradé de 2 à 10 après examen microscopique des cellules cancéreuses obtenues par biopsie.
- le taux de PSA.

Ces facteurs permettent d'identifier au final **trois groupes pronostiques** :

- bon pronostic : T1-2 et score de Gleason  $\leq 6$  et PSA  $\leq 10$  ng/ml
- pronostic intermédiaire : ni bon, ni mauvais (T2b ou score de Gleason =7 ou PSA entre 10 et 20 ng/ml)
- mauvais pronostic : T3-4 ou score de Gleason  $\geq 8$  ou PSA  $>20$  ng/ml

### 1.1.3 DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus scientifique quant à la justification d'un dépistage systématique du cancer de la prostate à l'échelle nationale. L'association française d'urologie recommande néanmoins un dépistage annuel pour les hommes âgés de 50 à 75 ans (Bruyère et al., 2010; Peyromaure et al., 2010).

Les examens de diagnostic succèdent à un entretien avec le patient évaluant son état de santé général. Ils ont pour but de confirmer la présence du cancer, d'identifier le stade de la maladie et d'élaborer en fonction un plan de traitement adapté. Le bilan initial consiste en un toucher rectal permettant de détecter une éventuelle anomalie au niveau de la prostate, et en une prise de sang afin de doser le taux PSA. En cas de toucher rectal anormal ou d'un taux de PSA élevé, une biopsie de plusieurs fragments de la prostate, guidée par échographie, est pratiquée (Lemaître et al., 2006, Muller, 2007). L'analyse de ces échantillons permet de calculer le score de Gleason. Si la biopsie révèle la présence de cellules cancéreuses, des examens complémentaires, généralement d'imagerie, sont prescrits afin de préciser l'extension locale, ganglionnaire ou métastatique du cancer. Un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'estimer le volume et de détecter les possibles extensions ganglionnaires, tandis qu'une scintigraphie osseuse permet de contrôler la présence de métastases osseuses (Cornud et al., 2008, 2006). Le risque d'extension extra-prostatique est ensuite évalué via les tables de Partin (Partin et al., 2001) en fonction du stade TNM, du taux de PSA et du score de Gleason. Un curage ganglionnaire par laparotomie ou par cœlioscopie peut également être réalisé (Merlet et al., 2010) afin d'évaluer l'extension aux ganglions si le taux de PSA dépasse 10ng/ml et/ou si le score de Gleason est supérieur à 7 (Salomon et al., 2010).

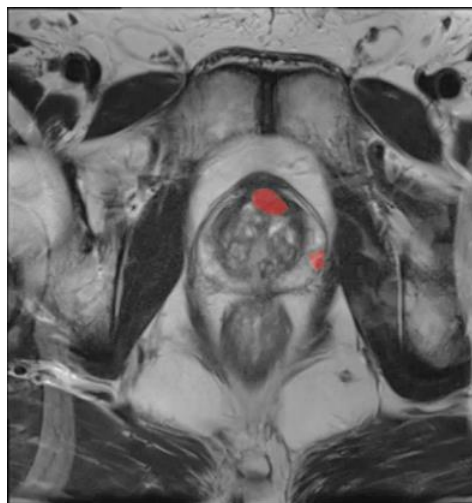


Figure 1.3 : IRM de la région pelvienne. Les zones tumorales sont représentées en rouge.

### 1.1.4 DIFFERENTES OPTIONS THERAPEUTIQUES

Différentes options thérapeutiques pour le cancer localisé de la prostate existent et peuvent être éventuellement associées. En fonction de l'âge du patient, de son espérance de vie, de l'agressivité du cancer ou encore des avantages/inconvénients des thérapies (Salomon et al., 2010), le traitement le plus adapté est choisi afin d'atteindre l'objectif thérapeutique fixé (Tableau 1.1). Celui-ci peut consister à supprimer la tumeur ou les métastases, à réduire le risque de récurrence, à ralentir le développement de la tumeur ou des métastases, ou encore à traiter les symptômes de la maladie pour améliorer la qualité de vie du patient.

Les principales modalités de traitement sont la surveillance active, la chirurgie, la radiothérapie (externe ou curiethérapie), et les traitements médicamenteux comme l'hormonothérapie ou encore la chimiothérapie bien que plus rarement utilisée. Des techniques plus récentes comme les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU, pour *high intensity focused ultrasounds*) (Blana et al., 2008; Poissonnier et al., 2007) ou la cryothérapie (Han et al., 2003) sont en cours d'évaluation.

Les différentes options thérapeutiques sont décrites ci-après selon leurs fréquences de prescription d'après (Tableau 1.2).

**La chirurgie ou prostatectomie radicale** La prostatectomie radicale consiste en une ablation totale de la prostate et des vésicules séminales et peut être accompagnée d'un curage ganglionnaire. La chirurgie est l'un des traitements de référence des cancers de la prostate localisés à risque faible et intermédiaire de récurrence. Elle peut également être proposée dans certains cas de cancers localisés à haut risque, localement avancés et avec atteinte ganglionnaire. Une radiothérapie et/ou une hormonothérapie peuvent compléter le traitement. Cette opération chirurgicale est lourde. Elle implique une hospitalisation de cinq à dix jours et une prise d'anticoagulants afin d'éviter une thrombose veineuse profonde. Les effets secondaires les plus fréquents d'une prostatectomie totale sont l'incontinence urinaire, liée à une altération du fonctionnement du muscle vésicale et du sphincter, et les troubles érectiles. Ce traitement implique également une impossibilité définitive à éjaculer.

**Les traitements médicamenteux** Le cancer de la prostate est hormono-sensible. Le traitement par hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulante de la testostérone sur les cellules cancéreuses, afin d'en stopper le développement. Associée à une radiothérapie, l'hormonothérapie est le traitement de référence des cancers de la prostate localisés à haut risque et localement avancés. Elle est également proposée en cas de cancers avec atteinte ganglionnaire et métastatique (hormonothérapie de longue durée). L'hormonothérapie consiste le plus souvent en un traitement médicamenteux. Plus rarement, la production de testostérone est supprimée par ablation testiculaire. Une hormono-résistance peut apparaître après deux à cinq ans de traitement. Le cas échéant, une chimiothérapie est systématiquement administrée au patient. Les effets secondaires de l'hormonothérapie les plus fréquents sont des bouffées de chaleur, des troubles érectiles, des modifications de l'apparence physique et des cas d'ostéoporose.

La chimiothérapie est un traitement systémique : il atteint par voie sanguine les cellules cancéreuses, quelles que soient leurs localisations, afin d'en bloquer le mécanisme de division. Elle est indiquée dans les cas de cancers

de la prostate métastatique hormono-résistants ou si des douleurs osseuses métastatiques apparaissent. La chimiothérapie peut également être proposée en cas de progression rapide de la maladie.

**La radiothérapie** La radiothérapie externe utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Elle constitue l'un des traitements de référence des cancers localisés à risque de récurrence faible et intermédiaire. Couplée à une hormonothérapie, elle est la modalité de traitement recommandée pour les cancers localisés à haut risque et les cancers localement avancés. Elle peut également compléter une prostatectomie afin de limiter le risque de récurrence. L'irradiation des tissus sains proches de la prostate peut engendrer des effets secondaires aigus, i.e. jusqu'à six mois après le traitement, et tardifs, i.e. plus de six mois après le traitement. Les effets secondaires aigus les plus fréquemment observés sont la cystite (inflammation de la vessie et de l'urètre), l'hématurie (présence de sang dans les urines), la rectite (inflammation du rectum) et des diarrhées. Les effets secondaires tardifs les plus fréquents sont quant à eux l'incontinence urinaire, la rectorragie (présence de sang dans les selles) et des troubles de l'érection.

La curiethérapie de la prostate consiste à implanter des grains d'iode  $I^{125}$  ou d'iridium  $Ir^{192}$  radioactifs à l'intérieur de la prostate. Ces sources radioactives émettent des rayonnements qui détruisent les cellules malignes. Du fait que la dose d'irradiation diminue fortement en s'éloignant des sources radioactives, la curiethérapie est indiquée en cas de cancers localisés à faible risque de récurrence. Les effets secondaires les plus fréquents de ce traitement sont des ecchymoses, des troubles urinaires, des cystites, des rectites, des troubles érectiles, des irritations et des obstructions urinaires.

**La surveillance active** La surveillance active peut être proposée du fait de l'évolution généralement lente de la maladie. Elle est indiquée pour les cancers localisés de la prostate à faible risque d'évolution ou pour les patients dont l'espérance de vie ne dépasse pas dix ans. Dans ce schéma thérapeutique, l'évolution de la maladie est évaluée régulièrement afin de différer la mise en route d'un traitement et de facto la survenue d'effets secondaires induits. La surveillance active consiste en un dosage du taux de PSA et un toucher rectal tous les six mois et en des biopsies prostatiques tous les deux à trois ans. Si ces examens révèlent une progression du cancer, un traitement est commencé.

**Les traitements en cours d'évaluation** Le traitement par HIFU vise à détruire par chaleur les cellules cancéreuses au moyen d'ultrasons (Hill and Haar, 1995). Cette technique non-invasive est actuellement en cours d'évaluation. Elle peut être proposée à certains patients atteints de cancers localisés à faible risque et en cas de récurrence locale suite à une radiothérapie (Poissonnier et al., 2008). Les effets secondaires observés à long terme sont des troubles de l'érection, un rétrécissement de l'urètre et du col vésical et une incontinence urinaire.

La cryothérapie consiste à détruire la tumeur par un froid intense : une température de  $-40^{\circ}\text{C}$  entraîne la mort des cellules saines et malignes et une coagulation du sang irriguant la tumeur qui finit par se nécroser. Actuellement en cours d'évaluation, ce traitement est essentiellement indiqué en cas de récurrence locale suite à une radiothérapie.

**Tableau 1.1 : Modalités thérapeutiques de référence en fonction du type de cancer de la prostate.**

Diagnostic	Modalités thérapeutiques de référence
Cancer de la prostate localisé à faible risque de récurrence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chirurgie</b> (prostatectomie totale) ± curage ganglionnaire ± radiothérapie et/ou hormonothérapie</li> <li>• <b>Radiothérapie externe</b></li> <li>• <b>curiethérapie</b> ± hormonothérapie</li> <li>• <b>Surveillance active</b></li> </ul>
Cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire de récurrence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chirurgie</b> avec curage ganglionnaire ± radiothérapie et/ou hormonothérapie</li> <li>• <b>Radiothérapie externe</b></li> </ul>
Cancer de la prostate localisé à risque élevé de récurrence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Radiothérapie externe + hormonothérapie (3 ans)</b></li> </ul>
Cancer de la prostate localement avancé (la tumeur s'étend au-delà de la prostate sans atteindre les ganglions)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Radiothérapie externe + hormonothérapie (3 ans)</b></li> </ul>
Cancer de la prostate avec atteinte des ganglions voisins	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hormonothérapie</b> de longue durée</li> </ul>
Cancer de la prostate métastatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hormonothérapie</b> de longue durée</li> </ul>

**Tableau 1.2 : Distribution des traitements délivrés en France pour un cancer de la prostate en 2001 sur 2181 patients (Jegu et al., 2010).**

Traitement	Effectif	Proportion (%)
Prostatectomie	595	27.7
Radiothérapie	513	23.8
Dont externe	429	83.6
Dont curiethérapie	78	15.2
Inconnu	6	1.2
Hormonothérapie	646	30.0
Autre, surveillance	399	18.5
Dont HIFU	14	3.5
Inconnue	28	--

## 1.2 LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

### 1.2.1 PRINCIPE DU TRAITEMENT

Une radiothérapie, combinée ou non avec une chirurgie et/ou une hormonothérapie est administrée à plus de deux tiers des patients atteints d'un cancer toutes localisations confondues (environ 300 000 patients par an en France). La radiothérapie externe consiste à délivrer des rayonnements ionisants dans la tumeur, afin de léser l'ADN des cellules cancéreuses et de bloquer ainsi leur capacité à se multiplier. L'irradiation consiste en des faisceaux de photons de haute énergie ou d'électrons. Les tissus sains avoisinants sont préservés au maximum par de multiples incidences d'irradiation. Pour ce faire, le patient est positionné sur une table, sous un accélérateur linéaire (Figure 1.4). Pour des raisons de tolérance des tissus sains, l'irradiation est réalisée de manière fractionnée. La dose totale est ainsi généralement délivrée à raison d'une séance de radiothérapie quotidienne pendant plusieurs semaines. La dose totale pour traiter la maladie varie entre 66Gy et 80Gy<sup>1</sup>. La stratégie de traitement choisie dépend du stade du cancer. Pour les tumeurs précoces, l'objectif thérapeutique est généralement de diminuer la toxicité en limitant le volume cible et la dose totale. En revanche, en cas de tumeurs à un stade plus avancé, l'objectif est d'améliorer le contrôle local de la maladie en augmentant la dose, en réduisant si possible le temps de traitement ou en combinant les radiations avec des drogues radiosensibilisantes



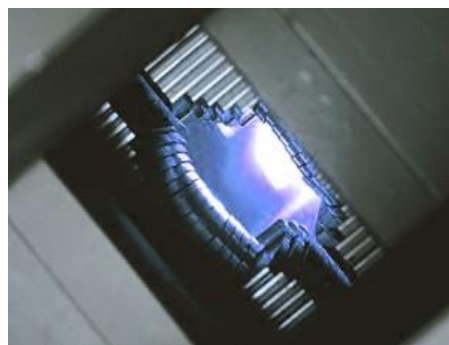
**Figure 1.4: Patient positionné sous l'accélérateur linéaire.**

---

<sup>1</sup> Le Gray [Gy] est l'unité de dose. Il correspond à 1 J.kg<sup>-1</sup>

### 1.2.2 LES TECHNIQUES D'IRRADIATION

Une fois le patient examiné et l'irradiation indiquée, la première étape du traitement consiste à déterminer le volume d'irradiation : c'est l'étape de planification. Cette identification se faisait historiquement au moyen de clichés radiologiques standards. On parle alors de radiothérapie 2D. La zone à cibler était estimée en fonction des repères osseux, sans prendre en compte les tissus mous, leurs densités étant similaires à celle des muscles sur les radiographies. Le plan de traitement reposait sur deux à quatre champs d'irradiation rectangulaires délimités au moyen de caches en plomb. Il était nécessaire d'irradier une large zone afin de couvrir les incertitudes de position des organes. L'irradiation était alors très limitée par la tolérance des tissus sains avoisinants qui étaient fortement irradiés. Avec le développement de l'imagerie tomographique, le scanner est devenu un outil indispensable pour déterminer les champs d'irradiation. Les images CT (pour *computed tomography*) permettent de segmenter manuellement la tumeur en trois dimensions, ses extensions (adénopathies tumorales) ainsi que les organes à risque (OARs). La balistique de traitement, définie par cinq à neuf faisceaux, peut alors se conformer au volume cible grâce à un collimateur multi-lames placé en sortie de l'accélérateur (Figure 1.5). La radiothérapie est dite alors conformationnelle (RC3D pour radiothérapie conformationnelle 3D).

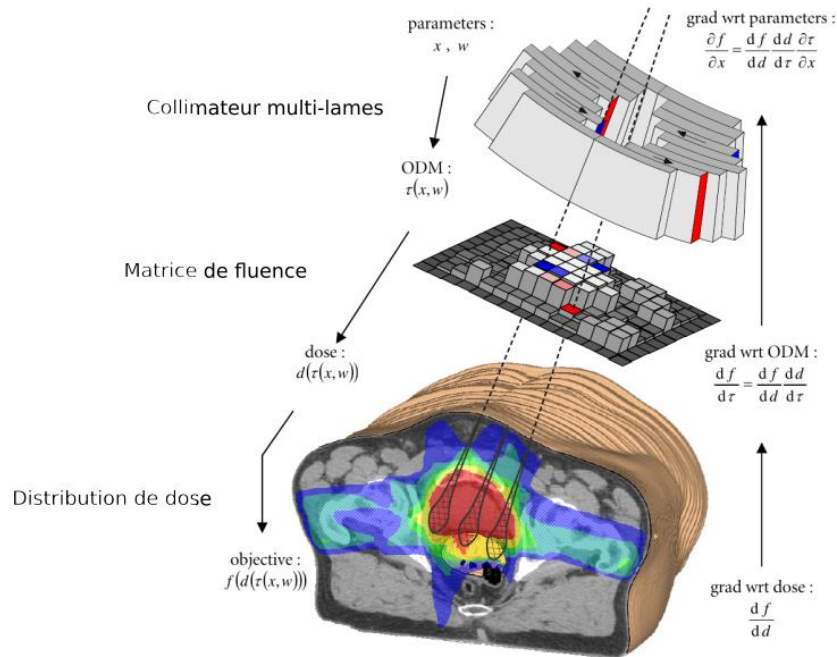


**Figure 1.5: Collimateur multi-lames. Les lames permettent au faisceau d'épouser au mieux la forme du volume cible.**

Dans les années 90, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT, pour *intensity modulated radiotherapy*) est apparue grâce aux logiciels de planification inverse. La fluence, i.e. la quantité de photons par unité de surface n'est alors plus homogène. Elle est modulée grâce à une décomposition en plusieurs segments temporels correspondant à des configurations différentes du collimateur multi-lames. Cette technique permet d'obtenir des iso-doses concaves, propriétés intéressante notamment au niveau de la jonction prostate/rectum. L'IMRT est devenue aujourd'hui la technique de référence pour les irradiations de la prostate dans 30% des centres français (INCA, 2012), dont le centre Eugène Marquis à Rennes. Dans ce centre, les balistiques de traitement sont optimisées à l'heure actuelle par l'algorithme *Direct Machine Parameter Optimization* (Hardemark et al., 2003) incorporé au système de planification de traitement (TPS pour *treatment planning system*) Pinnacle® (Figure 1.6). Les préférences du clinicien y sont décrites par une fonction objectif  $f(d)$  et éventuellement par un jeu de contraintes. Chaque faisceau incident (cinq à sept) est décomposé en



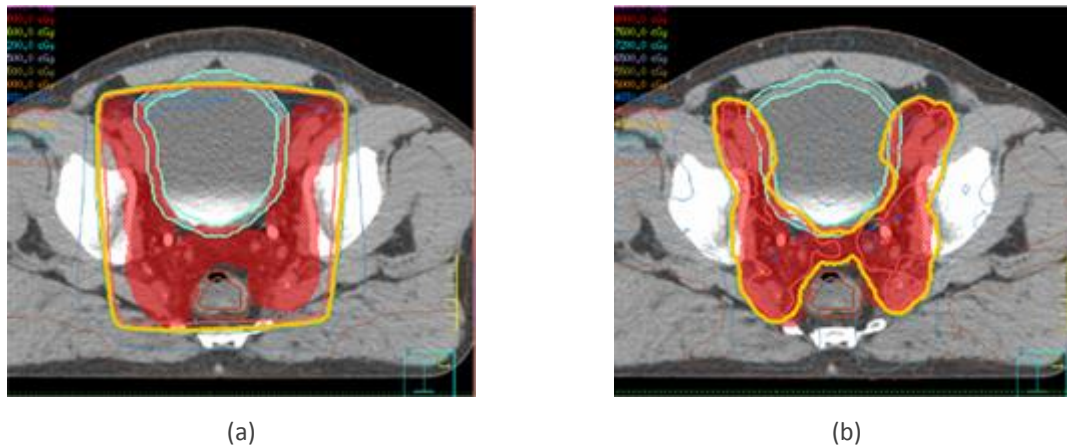
plusieurs segments définis par les positions  $x$  des lames du collimateur multi-lames et par un poids  $w$ . Une matrice de fluence  $\tau(x, w)$  est ensuite calculée pour chaque faisceau, puis est utilisée pour le calcul de la distribution de dose résultante  $d(\tau(x, w))$  sur le CT de planification. A chaque itération de l'algorithme, un optimiseur basé sur le gradient de la fonction objectif  $f(d)$  met à jour des paramètres  $x$  et  $w$ .



**Figure 1.6: Schéma descriptif de l'algorithme d'optimisation Direct machine Parameter Optimization avec RayMachine dans Pinnacle® ((Haardemark et al., 2003))**

La Figure 1.7 illustre les distributions de dose planifiées obtenues avec la RC3D et l'IMRT pour un cancer de la prostate. La concavité des isodoses au niveau des jonctions prostate/vessie et prostate/rectum obtenue avec la modulation d'intensité y est remarquable. Il est important de se rappeler que la qualité du plan de traitement final est étroitement liée au paramétrage initial de la balistique (largeur des faisceaux) ainsi qu'à éventuels ajustements de la fonction objectif et donc à l'expérience de l'utilisateur.

L'arcthérapie est encore une évolution de l'IMRT, basée non plus sur des faisceaux stationnaires, mais sur une rotation continue de l'accélérateur linéaire autour du patient. On se référera à (Lafond et al., 2010) et à (Jouyaux et al., 2010) pour plus d'informations sur cette technique.



**Figure 1.7: Exemple de balistiques en vue transverse obtenu avec la RC3D (a) et l'IMRT (b). L'IMRT permet à l'iso-dose en orange de mieux épouser la forme du volume cible (rouge).**

### 1.2.3 LE GUIDAGE PAR L'IMAGE

A chaque séance, avant chaque irradiation, le patient est repositionné afin de le placer dans la même position qu'au moment de la planification. Dans le cas du traitement du cancer de la prostate, des repères cutanés sont tatoués sur la peau du patient. Ces repères sont alignés au début de chaque séance de traitement avec des pointeurs lasers fixes dirigés vers le centre du dispositif de traitement (isocentre). Cependant, la peau est mobile et peut évoluer au cours du traitement, en cas d'amincissement par exemple. Ceci engendre un décalage entre la position du patient sous l'appareil de traitement et le positionnement réellement souhaité. Ces erreurs de positionnement (« erreurs de setup ») sont plus ou moins tolérables en fonction de la technique d'irradiation considérée : une technique utilisant des champs d'irradiations larges est moins sensible à ces erreurs que des techniques conformationnelles qui nécessitent donc une minimisation de ces erreurs.

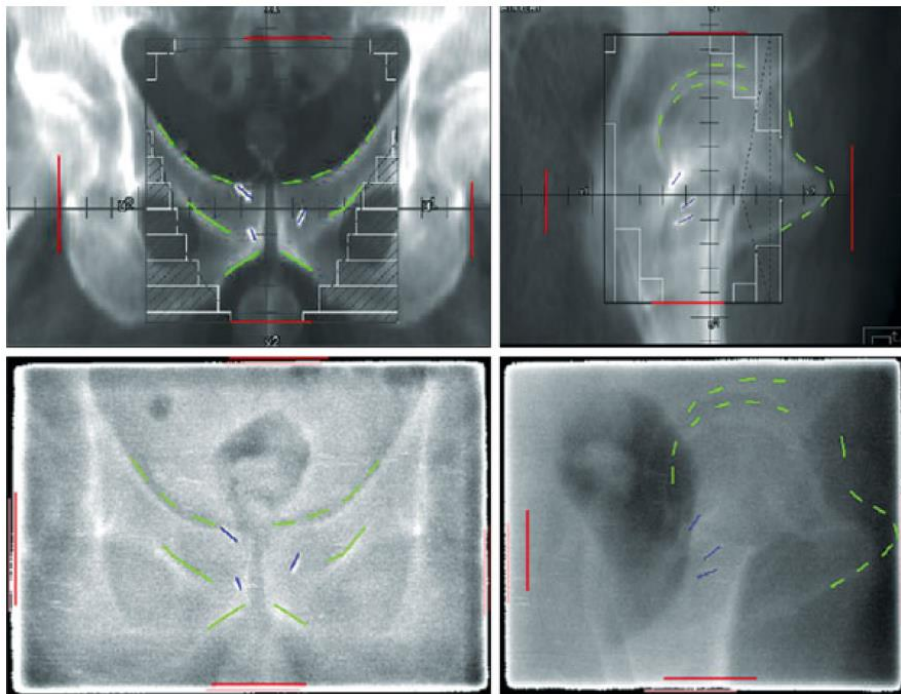
Des systèmes d'imagerie portale se sont développés avec la mise en place des accélérateurs linéaires. Ces systèmes fournissent des images réalisées à partir de rayonnements X de haute énergie délivrés par l'accélérateur. Ces images radiographiques permettent de visualiser les structures osseuses (Figure 1.8). Grâce à la simulation numérique d'une image radiographique (*digitally reconstructed radiograph* (DRR)) à partir du CT de planification, les structures osseuses fixes peuvent être mises en correspondance. Le repositionnement du patient est ainsi plus précis. Les erreurs de setup résiduelles sont alors dues aux limites physiques de précision, et non plus à une erreur d'appréciation de la configuration anatomique interne. Les marqueurs radio-opaques implantés préalablement dans la prostate apparaissent également sur ces images, permettant ainsi de localiser la prostate indirectement.

L'inconvénient majeur de ce type d'imagerie est la dose d'irradiation induite. Le contrôle de position par imagerie portale n'est donc en pratique effectué qu'en début de traitement, puis de façon hebdomadaire.

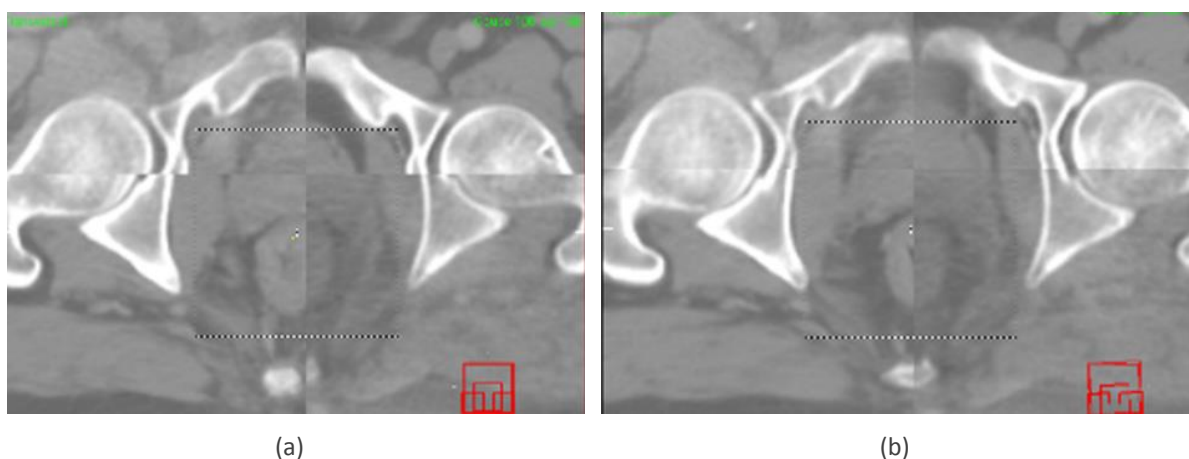
Le repositionnement du patient suivant les structures osseuses ne résout cependant pas totalement le problème des incertitudes géométriques. En effet, le plan de traitement est défini classiquement à partir d'un seul CT de planification. Cependant, d'une séance d'irradiation à l'autre ou même au cours d'une séance dans certains cas,

des variations anatomiques peuvent survenir même dans un référentiel osseux fixe. Ces variations peuvent correspondre à des déplacements de la cible (cas 1) ou à des déplacements/déformations des structures à risque de toxicité (cas 2). Dans le premier cas, le risque est de sous-irradier la tumeur et donc de diminuer le contrôle local. Dans le second, les structures à risques peuvent être sur-irradiées, augmentant alors le risque de complications. Du fait de ces incertitudes de ciblage en cours de traitement, l'intérêt des nouvelles techniques d'irradiation très conformationnelles comme l'IMRT peut être remis en question. Le besoin de localiser précisément la cible clinique et/ou les organes à risques a entraîné l'apparition de nouveaux appareils d'imagerie intégrés à l'accélérateur. L'utilisation en cours de traitement de ces nouvelles modalités d'imagerie ou même de l'imagerie portale, correspond à une radiothérapie guidée par l'image (IGRT, pour *image guided radiotherapy*). Parmi ces nouvelles modalités, la tomographie à géométrie conique (CBCT, pour *cone beam computed tomography*) est la plus fréquente (Figure 1.9). Cette modalité d'imagerie est présente sur tous les accélérateurs modernes. Elle est basée sur une source de rayons X d'énergie kV (plus rarement MV) et d'un détecteur 2D monté sur le bras de l'accélérateur linéaire en regard de la source. Le système tourne autour du patient, et l'acquisition d'un grand nombre de projections 2D permet la reconstruction d'une image 3D pouvant être comparée au CT.

En radiothérapie du cancer de la prostate, le terme d'IGRT sous-entend généralement l'utilisation d'une imagerie permettant la localisation de la tumeur, en opposition à l'utilisation d'imageries permettant la visualisation des structures osseuses uniquement. La localisation de la tumeur peut être directe, via une imagerie 3D faisant apparaître les tissus mous, ou indirecte en cas d'utilisation de marqueurs radio-opaques implantés dans la prostate.



**Figure 1.8 : Images de référence suivant deux incidences orthogonales (haut) et images portales acquises avant une séance d'irradiation suivant les mêmes incidences. En rouge : délimitation manuelle des bords du champ d'irradiation ; en vert : délimitation manuelle des structures osseuses utilisées pour aligner les deux types d'images ; en bleu : délimitation de trois grain d'or radio-opaques implantés dans la prostate (Wilkins and Parker, 2010).**



**Figure 1.9: Coupe transverse d'une vue en échiquier du CT de planification et du CBCT lors d'une séance d'irradiation avant (a) et après (b) l'alignement de la prostate.**

#### 1.2.4 TRAITEMENT DE LA PROSTATE – PRATIQUES ACTUELLES

Tous les cancers de la prostate localisés peuvent être traités par radiothérapie. Les structures anatomiques segmentées manuellement sur le CT pour la planification d'un traitement en radiothérapie conformationnelle sont représentées en 3D sur la Figure 1.10. Les principales structures sont décrites dans le Tableau 1.3. Le traitement vise à irradier un volume cible, comprenant la prostate et les vésicules séminales (et plus rarement les ganglions). En raison des incertitudes sur la position de ces structures, des marges de sécurité sont ajoutées autour de ces deux organes pour former un nouveau volume à irradier appelé le Planning Target Volume (PTV). En revanche, on cherche à préserver au maximum le rectum, la vessie, les têtes fémorales et autres tissus sains. Il existe une relation claire entre dose dans la prostate et l'efficacité du traitement (Beckendorf et al., 2011; Kuban et al., 2008; Peeters et al., 2006; Pinkawa et al., 2009; Zietman AL et al., 2005). Cette relation est mise en évidence sur la Figure 1.11, d'après (Cheung et al., 2005, 2003), qui montre la probabilité de non-récidive après 3 et 5 ans en fonction de la dose prescrite au volume cible. En augmentant la dose dans la prostate, la probabilité de contrôle de la maladie augmente. Cependant, une irradiation trop importante des organes sains peut entraîner des complications détaillées dans la section suivante. Le Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales (GETUG) est en charge des recommandations de contraintes sur les différents volumes.

Aujourd'hui la technique d'irradiation standard des cancers prostatiques est la l'IMRT. Sa capacité à faire épouser au volume cible la distribution de dose permet une prescription à 80 Gy au prix d'un risque de toxicité modéré. En cas d'IGRT par acquisition CBCT quotidienne, la dose induite par cette imagerie n'est pas négligeable (>1 Gy). Pour cette raison la prescription à la planification est généralement réduite à 78 Gy pour tenir compte de cette dose additionnelle. L'irradiation est généralement décomposée en 39 fractions de 2 Gy. Les contraintes recommandées par le GETUG, résumées dans le Tableau 1.4, sont scrupuleusement respectées à la planification.

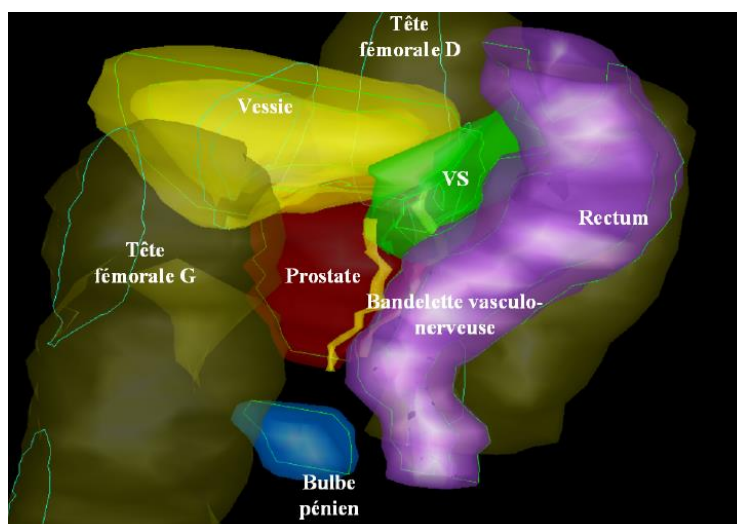


Figure 1.10: Vue supéro-latérale gauche d'une reconstruction 3D de la prostate et des organes à risques environnants.

Tableau 1.3 : Définitions des principales structures d'intérêt lors de la planification du traitement.

Structure	Définition
Volume tumoral anatomo-clinique (CTV pour <i>clinical target volume</i> )	Prostate ou Prostate + vésicules séminales
Volume cible prévisionnel (PTV pour <i>planning target volume</i> )	Le PTV intègre des marges définies empiriquement. Elles sont le plus souvent de 1cm autour du CTV dans toutes les directions et de 0.5cm postérieurement vers le rectum.
Rectum	Rectum limité à 2cm au-dessus et en-dessous du PTV. Le rectum peut être défini par son volume in toto et/ou sa paroi. Le plus souvent, la paroi rectale est définie par une épaisseur de 5mm.
Vessie	La vessie est relativement facile à délimiter sur une image CT. Une paroi vésicale, d'une épaisseur de 7mm le plus souvent, peut être définie.

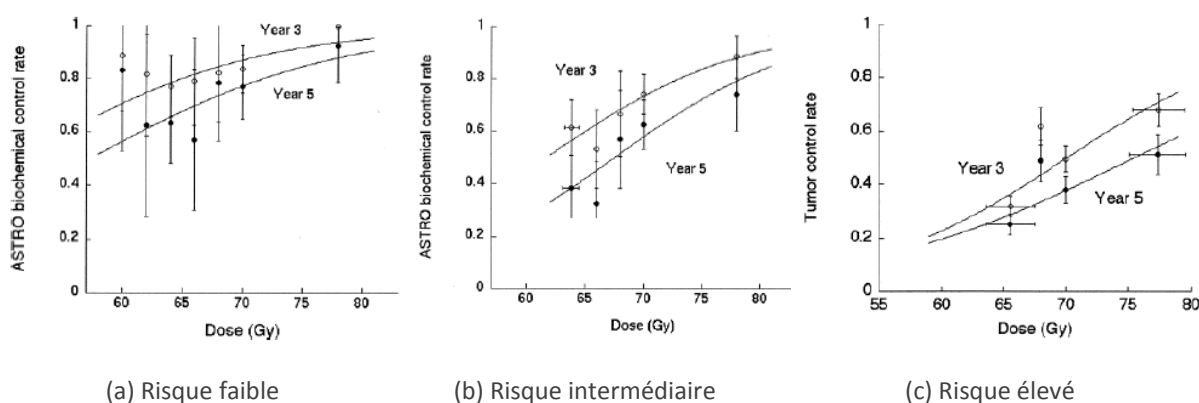


Figure 1.11: Relation dose-effets dans la radiothérapie des cancers de la prostate (d'après (Cheung et al., 2003) et (Cheung et al., 2005)).

**Tableau 1.4 : Contraintes de dose pour le volume cible et les OARs pour la planification du traitement du cancer de la prostate (Beckendorf et al., 2011).**

Volume	Notation	Définition
Volume cible (PTV)	$D_{min} > 90\%$	<b>La dose minimale dans le PTV doit être supérieure à 90% de la dose prescrite.</b>
	$V_{95} > 90\%$	<b>Le volume recevant au moins 95% de la dose prescrite doit être supérieur à 90% du volume total.</b>
Paroi vésicale	$D_{mean} < 80\%$	<b>La dose moyenne dans 1.8cm3 doit être toujours inférieure à 80Gy.</b>
	$V_{70} < 50\%$	<b>Le volume recevant au moins 70Gy doit être inférieur à 50%.</b>
Paroi rectale	$D_{mean} < 76Gy$	<b>La dose moyenne dans 1.8cm3 doit toujours être inférieure à 76Gy.</b>
	$V_{72} < 25\%$	<b>Le volume recevant au moins 72Gy doit être inférieur à 25%.</b>
Têtes fémorales	$V_{55} < 5\%$	<b>Pour chaque tête fémorale, le volume recevant au moins 55Gy doit être inférieur à 5%.</b>

Malgré les progrès du traitement, la conformation des faisceaux d'irradiation n'est toujours pas parfaite, et l'incertitude de localisation des organes séance par séance conduit toujours à l'utilisation de marges de sécurité lors de planification du traitement. Ceci se traduit par l'inclusion de portions des OARs dans le PTV, volume qui reçoit les plus hautes doses. En outre, lors du calcul de la planification de la dose, les contraintes sur le PTV sont prioritaires par rapport à celles sur les OARs. Ceci implique de facto une forte irradiation d'une partie des tissus sains.

Compte-tenu de ces limitations, les techniques actuelles ne permettent pas d'épargner totalement les OARs. Des effets secondaires liés à la toxicité du traitement sont toujours observés, en particulier dans un contexte d'escalade de dose. La compréhension de la toxicité est donc cruciale afin d'améliorer la fiabilité du traitement.

## 1.2.5 LA TOXICITE

### 1.2.5.1 Généralités sur la toxicité en radiothérapie des cancers de la prostate

L'augmentation de dose dans la prostate est limitée par la toxicité dans le rectum et la vessie principalement (e.g. événements de diarrhées, de rectorragies (saignements) ou d'incontinences). L'irradiation des vésicules séminales peut également est responsable de troubles de l'érection et de l'éjaculation. Dans de rares cas, des fractures ou des nécroses fémorales sont observées. Deux types de toxicité sont distingués : (i) la toxicité aiguë, qui intervient pendant et jusqu'à six mois après le traitement, et (ii) la toxicité tardive.

Plusieurs échelles permettent de grader la toxicité : RTOG (Cox et al., 1995), SOMA-LENT (Subjective Objective Management Assessment Late Normal Tissu) (1995; Pavy et al., 1995; Rubin et al., 1995) ou CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Une comparaison des échelles LENT/SOMA et RTOG/EORTC a montré que l'échelle LENT/SOMA est plus précise pour rapporter les complications tardives du rectum et de la vessie (Anacak et al., 2001). Ces différentes échelles sont encore souvent combinées pour rapporter les toxicités. Le Tableau 1.5 décrit l'échelle LENT/SOMA pour la toxicité ano-rectale et la gestion thérapeutique des effets secondaire.

**Tableau 1.5 : Echelle LENT/SOMA pour la toxicité ano-rectale et gestion thérapeutique des effets secondaires.**

		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Signes subjectifs	Ténesmes	Occasionnel, minime	Intermittent, tolérable	Tenace, intense	Rebelle, intolérable
	Glaïres	Occasionnelles	Intermittentes	Fréquentes	Permanent
	Incontinence	Occasionnelle	Intermittente	Fréquente	Permanente
	Douleurs	Occasionnelles, minimes	Intermittentes, tolérables	Tenaces, intenses	Rebelles, intolérables
	Fréquence des selles	2 à 4 fois par jour	4 à 8 fois par jour	> 8 fois par jour	Diarrhées rebelles
Signes objectifs	Saignement	Occulte	Occasionnel, > 2 fois par semaines	Persistant, quotidien	Hémorragie massive
	Ulcères	Superficiels ( $\leq 1\text{cm}^2$ )	Superficiels ( $> 1\text{cm}^2$ )	Profond	Perforation, fistule
	Sténose	>2/3 du diamètre normal après dilatation	1/3 à 2/3 du diamètre normal après dilatation	$\leq 1/3$ du diamètre normal	Sténose complète
Traitement	Ténesme et fréquence des selles	$\leq 2$ prises/semaine d'antidiarrhéiques	> 2 prises/semaine d'antidiarrhéiques	> 2 prises/jour d'antidiarrhéiques	Chirurgie
	Douleur	Prise occasionnelle d'antalgiques	Prise régulière d'antalgiques non-morphiniques	Prise régulière d'antalgiques morphiniques	Chirurgie
	Saignement	Ramollisseur de selles	Transfusion occasionnelles	Transfusions fréquentes	Chirurgie
	Ulcération	Adaptation du régime alimentaire, ramollisseur de selles	Corticoïdes occasionnels	Corticoïdes en lavement, oxygène hyperbare	Chirurgie
	Contrôle sphinctérien	Garniture occasionnelle	Garniture intermittente	Garniture permanente	Chirurgie

Le risque de toxicité rectale augmente progressivement après l'irradiation puis se stabilise 2 à 3 ans après le traitement. La toxicité vésicale peut apparaître beaucoup plus tardivement après la radiothérapie. Les taux de toxicités significatifs ( $\geq$  grade 2) de la RTC pour cancer de la prostate (70 à 80 Gy) dans la littérature sont décrits dans le Tableau 1.6.

**Tableau 1.6 : Taux de toxicité significatifs (> grade 2) pour la radiothérapie de la prostate (70Gy à 80Gy).**

	Rectum		Vessie		Troubles érection	Fracture/nécrose fémorale
	70 Gy	78-80 Gy	70 Gy	78-80 Gy		
Grade 2	10-25%	15-30%	6-25%	15-20%	50%	< 1%
Grade 3	<5%	<7%	<5%	<5%		

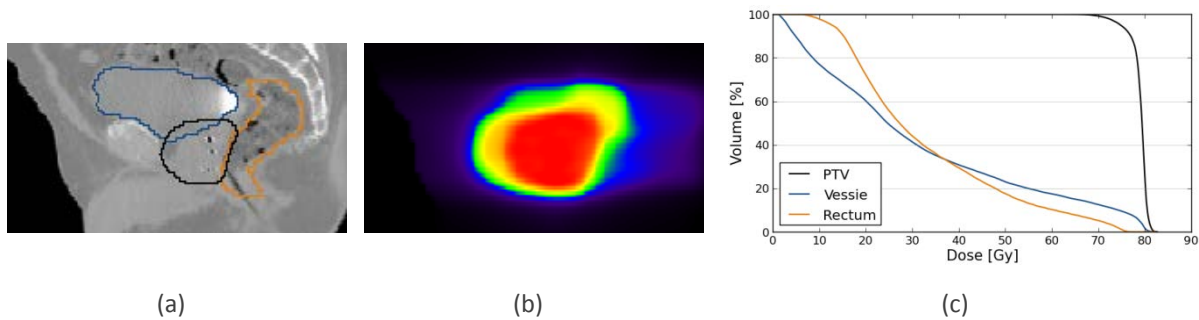
Certains facteurs indépendants de l'irradiation et propres au patient peuvent augmenter le risque de toxicité, comme par exemple en cas de diabète, d'hémorroïdes, d'antécédents de chirurgie abdominale ou encore de traitement anticoagulant (Cheung et al., 2004; Kupelian et al., 2005; Peeters et al., 2005; Schultheiss et al., 1997). L'influence de ces facteurs à risque est à l'heure actuelle mal connue.

### 1.2.5.2 Corrélations histogrammes dose-volume et toxicité dans la radiothérapie du cancer de la prostate

Comme évoqué précédemment, la détermination du plan de traitement est complexe. En pratique clinique, le choix d'une balistique optimale d'irradiation conformationnelle parmi plusieurs balistiques est basé principalement sur trois éléments :

- l'expérience clinique du radiothérapeute,
- la distribution de dose visualisée sur différents plans (axial, sagittal, frontal) d'images TDM permettant une évaluation qualitative de la balistique,
- les histogrammes dose-volume (HDV) qui représentent le volume d'une structure recevant une dose égale à supérieure à une dose donnée (Figure 1.12). Ils permettent une quantification volumique de la distribution de dose. Les HDVs ne renseignent cependant pas sur la « proximité ou la concentration » des points de sur- et sous-dosage dans un volume d'intérêt. Ceci justifie la visualisation des isodoses sur coupes CT.





**Figure 1.12: Illustrations des HDVs (c) calculés pour le PTV, la vessie et le rectum à partir des segmentations manuelles (a) et la distribution de dose (b).**

Les HDVs sont donc des outils d'aide à la décision d'acceptation d'une balistique d'irradiation. Pour être contributifs dans cette fonction, ils doivent être cependant corrélés à la toxicité. Les études visant à corrélérer HDV et toxicités dans la radiothérapie prostatique sont nombreuses mais différentes entre-elles du fait :

- de définitions différentes du volume de référence de l'OAR : définition des limites du rectum, définition du volume (organe in toto ou paroi)
- d'échelles de toxicité variable,
- de reculs variables.

### 1.2.5.3 HDVs et toxicité rectale

Comme évoqué précédemment, il existe une corrélation entre la dose, le volume de l'organe et la toxicité rectale. Cette corrélation établie d'après plusieurs études est présentée dans le Tableau 1.7. Les relations dose-volume significativement corrélées à la toxicité sont variables selon les études. Ces différentes études ont néanmoins permis d'estimer des contraintes dose-volume (Figure 1.13), pouvant être intégrées dans l'algorithme d'optimisation de planification inversion du traitement.

### 1.2.5.4 Modèles prédictifs de toxicité

#### 1.2.5.5 Modèles Globaux

Les relations dose/effets étudiées ont conduit à la construction de modèles s'attachant à corrélérer la toxicité à des caractéristiques dosimétriques telles que la dose maximale ( $D_{max}$ ), la dose minimale ( $D_{min}$ ), la dose moyenne ( $D_{mean}$ ), le pourcentage de volume recevant une certaine dose ( $v_{dose}$ ) ou encore la dose uniforme équivalente (EUD pour *equivalent uniform dose* (Niemierko, 1997)). L'EUD convertit une distribution de dose non-uniforme en une distribution uniforme ayant le même effet biologique ou clinique. Des études ont suggérées que l'EUD pourrait être corrélée significativement à la probabilité d'apparition d'événements de toxicité (Choi and Deasy, 2002; Thieke et al., 2003). Néanmoins, réduire la distribution de dose à une seule valeur  $D_{max}$ ,  $D_{mean}$  ou encore l'EUD est très approximatif du fait de la non-homogénéité de la dose à l'intérieur des OARs.

Tableau 1.7 : Relations HDVs/toxicité rectales selon différentes études.

Auteurs	Nb de patients	Dose totale (Gy)	Définition du rectum	Grade	Paramètres HDV corrélés
(Kupelian et al., 2005)	100	70*	Volume total	2 et 3	V70
(Benk et al., 1993; Hartford et al., 1996)	41	75,6	Paroi rectale antérieure	rectorragies	D70 > 60 Gy
(Boersma et al., 1998)	130	70-78	paroi	≥ Grade 2	Pas de corrélation
				rectorragies sévères	V65 > 40% V70 > 30% V75 > 5%
(Jackson et al., 2001)	576	70,2 et 75,6	paroi	rectorragies	effet dose (46 Gy) et volume (V71 et V77)
(Fiorino et al., 2002)	229	70 à 76 Gy	Volume in toto	≥ Grade 2	V50 > 70% V55 > 64% V60 > 55%
(Peeters et al., 2006)	641	68 et 78	Paroi : rectum et canal anal (3 cm)	rectorragies	V65
				Incontinence anale	V5-V70
(Huang et al., 2002)	163	74-78	Volume in toto	≥ Grade 2	V60 > 41% V70 > 26% V75,6 > 16% ou > 3,8 cm <sup>3</sup> V78 > 5% ou 1,4 cm <sup>3</sup>

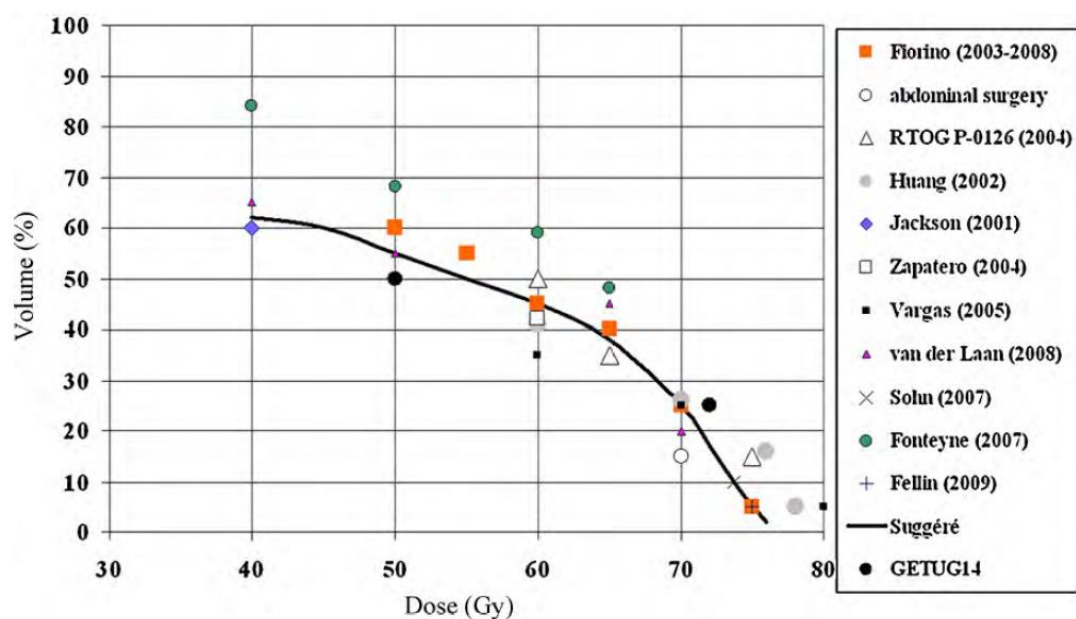


Figure 1.13: Recommandations de contraintes dose-volume pour diminuer le risque de rectorragie de grade &gt; 1.

D'autres modèles se sont alors basés sur les HDVs : les modèles « Normal Tissue Complication Probability ». Le modèle NTCP LKB (Lyman-Kutcher-Burman) est le plus connu et le plus utilisé et est intégré au système de planification de traitement Pinnacle® (Lyman, 1985) (Kutcher and Burman, 1989; Kutcher et al., 1991). Dans ce modèle, la réponse à la dose est modélisée par une fonction sigmoïde qui décrit la relation entre la dose uniforme  $D$  délivrée à tout ou une partie de l'organe et la probabilité de toxicité :

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx, \quad (1.1)$$

où

$$t = \frac{D - TD_{50}(1)}{m \cdot TD_{50}(1)} \quad (1.2)$$

et

$$TD_{50}(v) = TD_{50}(1) \cdot \left( \sum_i v_i \cdot d_i^{\frac{1}{n}} \right)^{-n} \quad (1.3)$$

Ce modèle comporte trois paramètres à estimer :

- $TD_{50}(1)$ , qui représente la tolérance de l'organe à l'irradiation en représentant la dose liée à une probabilité de 50% d'avoir une toxicité
- $m$ , qui caractérise la pente de la réponse à la dose au point  $TD_{50}(1)$
- $n$ , qui représente l'effet de volume. Quand  $n$  est proche de 0, l'effet de volume est faible et l'organe est souvent qualifié d' « organe en série », comme le rectum ; si  $n$  est en revanche proche de 1, l'effet e volume est important et l'organe est qualité de « parallèle » (Figure 1.14).

D'autres modèles ont été développés par la suite : Logit-EUD (Schultheiss et al., 1983), Schultheiss (Schultheiss et al., 1983), Poisson-EUD (Källman et al., 1992), Källman (Källman et al., 1992), etc. D'autres méthodes statistiques ont par ailleurs été proposées basées sur les réseaux de neurones (Chen et al., 2007; Gulliford et al., 2010), la réduction de dimension (Chen et al., 2008), l'analyse en composantes principales et régression logistique (Söhn et al., 2007), l'algorithme génétique (Gayou et al., 2008) ou encore sur les forêts aléatoires (J. Ospina et al., 2012; J. D. Ospina et al., 2012, Ospina et al. 2014 ).

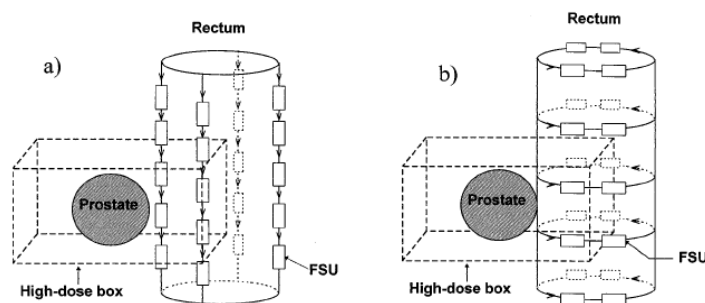


Fig. 6. Two possible architectures of the rectum (a) The functional subunits (FSU) organised in parallel in the longitudinal direction, requiring that the whole circumference of the rectum has been irradiated to observe injury and (b) the functional subunits organised serially along the circumference of rectum giving rise to injury even if only a small part of the rectum is included in the high-dose volume.

Figure 1.14: Schéma d'une architecture rectale « en parallèle » (a) ou en série (b) (d'après (Dale et al., 1999)).

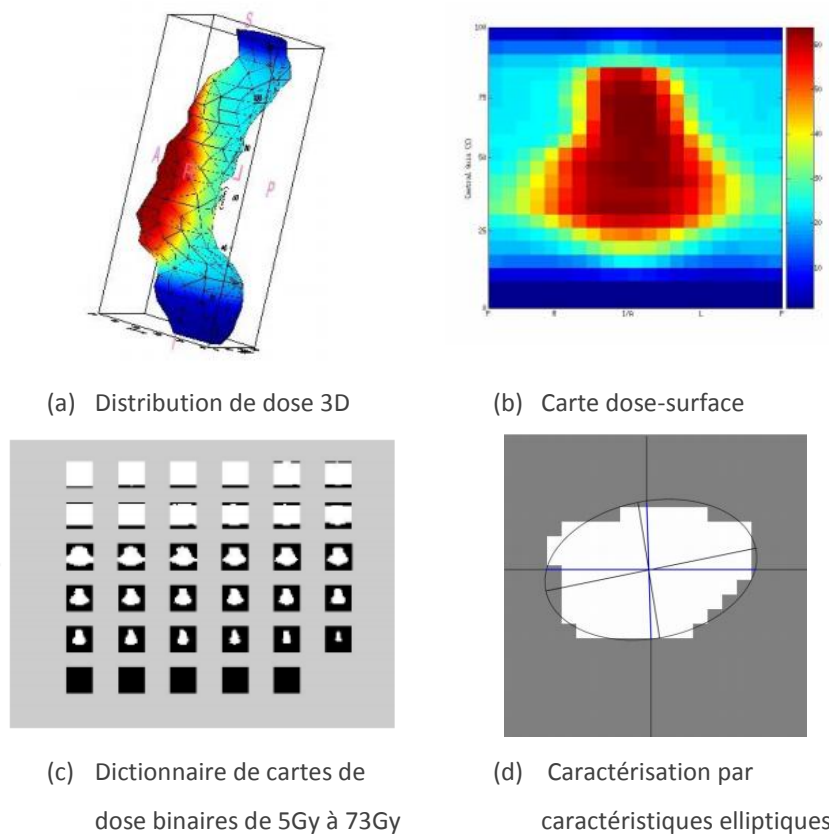
### 1.2.5.6 Modèles Locaux

Les modèles basés sur les HDVs présentent cependant plusieurs limitations (Tucker et al., 2006; Working, 2001), comme : (i) l'hypothèse d'une radiosensibilité homogène des organes, implicite dans les modèles globaux, n'est pas vérifiée pour des organes comme le rectum par exemple ; (ii) la forte corrélation pouvant exister entre différents pas de dose d'un HDV rend difficile l'extraction de la mesure de dose la plus corrélée aux événements de toxicité ; (iii) la réduction de la distribution tridimensionnelle de la dose, implique une perte d'informations spatiales anatomiques (morphologie de l'organe) et dosimétriques. En effet, il est possible de construire deux distributions de dose différentes menant à un même HDV. Les modèles NTCP ne permettent donc pas d'identifier, s'il existe, un patron de dose sur une région donnée pouvant être impliqué dans la survenue d'effets secondaires. Pour pallier certaines de ces limitations, quelques travaux ont proposé d'enrichir les HDVs par des données spatiales (Mayo et al., 2013; Tucker et al., 2006)

D'autres études ont préféré chercher à décrire la distribution spatiale de la dose pour déterminer des corrélations à la survenue d'événements de toxicité. Une des approches proposées a été de projeter la dose de la surface du rectum sur un plan menant ainsi à une carte de dose de la surface (Gianolini et al., 2008; Munbodh et al., 2008). Cette carte de dose peut être décrite par un dictionnaire d'images binaires correspondant à un seuillage de l'image à différents pas de dose comme illustré sur la Figure 1.14 (Buettner et al., 2009b). Chaque patron de dose binaire a alors été caractérisé par des caractéristiques géométriques de l'ellipse coïncidant le plus précisément à sa forme. Cette étude a démontré, entre autre, que les complications rectales tardives n'étaient pas seulement corrélées aux aspects volumétriques de la dose, mais aussi à sa forme. Ces mêmes caractéristiques géométriques ont été ensuite utilisées pour prédire la toxicité rectale soit via des réseaux de neurones (Buettner et al., 2009a), soit via un modèle probabiliste à noyau non-linéaire (Buettner et al., 2011). Les capacités prédictives de ces nouveaux modèles de prédiction de la toxicité rectale surpassent celles des modèles NTCP « classiques ». Plus récemment, une méthode a été développée pour convertir la dose à la surface du rectum en mesures prenant à

la fois en compte la dose à la surface du rectum et sa distribution sur cette surface. Les résultats de l'étude suggèrent l'existence d'une corrélation entre la survenue de saignements rectaux et la localisation de la dose à la surface du rectum(Lee et al., 2012).

La première comparaison volumétrique d'une population basée sur l'imagerie a été proposée par Heemsbergen (Heemsbergen et al., 2010) et traitait le problème des relations dose/obstructions urinaires. Dans ce travail, les distributions de doses d'une base de patients ont été mises en correspondance en utilisant un repère anatomique sphérique centré sur la segmentation de prostate comme illustré sur la Figure 1.16 L'analyse statistique (régression de Cox) entre les distributions de dose moyennes des patients avec et sans effets secondaires a ainsi suggérer que les patients souffrant d'une rétention urinaire dans les deux années suivant le traitement avaient reçu en moyenne une dose significativement plus élevée dans la région du trigone vésical.



**Figure 1.15: Différentes étapes de la méthode proposée par (Buettner et al., 2009b). La dose de la surface du rectum (a) est projetée sur un plan menant ainsi à une carte de dose de la surface (b-c). Chaque carte binaire de dose est décrite ensuite par une ellipse (d).**

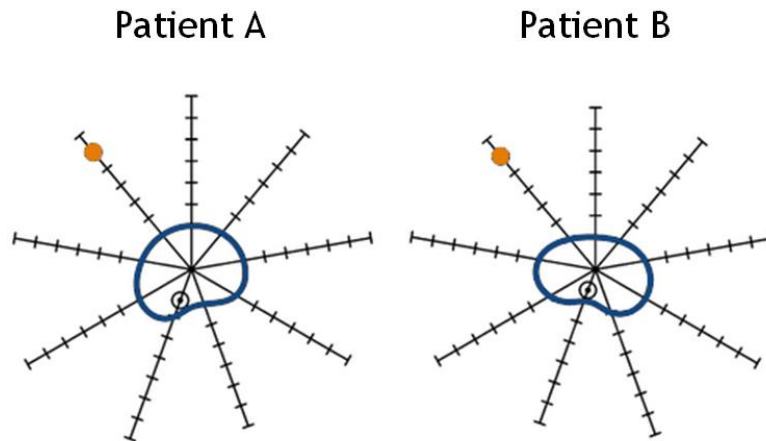


Figure 1.16: Schéma en vue axiale de la mise en correspondance basée sur la prostate (bleu) entre un patient A et un patient B d'un voxel (orange). Un voxel est repéré par rapport à sa distance à la prostate et à sa direction par rapport au centre de gravité de l'organe (Witte et al., 2010).

### 1.3 SYNTHÈSE

Ce premier chapitre définit le contexte médical dans lequel s'inscrivent nos travaux de thèse: le traitement du cancer de la prostate par radiothérapie externe. Les limitations du traitement dues entre autre aux effets secondaires ont été mises en relief. Améliorer la fiabilité du traitement grâce à des modèles prédictifs de toxicité est crucial afin de permettre aux médecins et physiciens médicaux d'améliorer le traitement dans un schéma de planning inverse. Jusqu'à présent, la prédiction de la toxicité a reposé essentiellement sur des modèles ne prenant pas en compte la complexité spatiale de la distribution de la dose. Une revue de la littérature semble indiquer une tendance croissante à s'orienter vers des modèles prenant en compte la spatialité. Ces modèles restent néanmoins peu précis à l'heure actuelle. Ce travail de thèse vise ainsi à analyser les corrélations spatiales entre la dose et les effets secondaires afin d'identifier des sous-régions à risque pouvant être impliquées dans les événements de toxicité.

## 1.4 RÉFÉRENCES

- Anacak, Y., Yalman, D., Ozsaran, Z., Haydaroglu, A., 2001. Late radiation effects to the rectum and bladder in gynecologic cancer patients: the comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORTC late-effects scoring systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 1107–1112.
- Beckendorf, V., Guerif, S., Le Pris , E., Cosset, J.-M., Bougnoux, A., Chauvet, B., Salem, N., Chapet, O., Bourdain, S., Bachaud, J.-M., Maingon, P., Hannoun-Levi, J.-M., Malissard, L., Simon, J.-M., Pommier, P., Hay, M., Dubray, B., Lagrange, J.-L., Luporsi, E., Bey, P., 2011. 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *Int. J. Radiat. Oncol.* 80, 1056–1063. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.049
- Benk, V.A., Adams, J.A., Shipley, W.U., Urie, M.M., McManus, P.L., Efird, J.T., Willett, C.G., Goitein, M., 1993. Late rectal bleeding following combined x-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3–T4 prostate carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol.* 26, 551–557. doi:10.1016/0360-3016(93)90978-5
- Blana, A., Murat, F.J., Walter, B., Thuroff, S., Wieland, W.F., Chaussy, C., Gelet, A., 2008. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur. Urol.* 53, 1194–1203.
- Boersma, M.D., Liesbeth, J., Bruce, M.D., Allison, M., Shouman, M.D., te Velde M Sc, A., Lebesque, M.D., Joos, V., 1998. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70–78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose–volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41, 83–92.
- Bruyère, F., Sotto, A., Escaravage, L., Cariou, G., Mignard, J.-P., Coloby, P., Hoznek, A., Bernard, L., Boiteux, J.-P., Thibault, M., Soussy, C.-J., Bugel, H., 2010. Recommandations de bonnes pratiques cliniques : l’antibioprophylaxie en chirurgie urologique, par le Comité d’infectiologie de l’association française d’urologie (CIAFU). *Prog. En Urol.* 20, 101–108. doi:10.1016/j.purol.2009.11.003
- Buettner, F., Gulliford, S.L., Webb, S., Partridge, M., 2009a. Using dose-surface maps to predict radiation-induced rectal bleeding: a neural network approach. *Phys. Med. Biol.* 54, 5139. doi:10.1088/0031-9155/54/17/005
- Buettner, F., Gulliford, S.L., Webb, S., Partridge, M., 2011. Modeling late rectal toxicities based on a parameterized representation of the 3D dose distribution. *Phys. Med. Biol.* 56, 2103. doi:10.1088/0031-9155/56/7/013
- Buettner, F., Gulliford, S.L., Webb, S., Sydes, M.R., Dearnaley, D.P., Partridge, M., 2009b. Assessing correlations between the spatial distribution of the dose to the rectal wall and late rectal toxicity after prostate radiotherapy: an analysis of data from the MRC RT01 trial (ISRCTN 47772397). *Phys. Med. Biol.* 54, 6535. doi:10.1088/0031-9155/54/21/006
- Chen, S., Zhou, S., Yin, F.-F., Marks, L.B., Das, S.K., 2008. Using patient data similarities to predict radiation pneumonitis via a self-organizing map. *Phys. Med. Biol.* 53, 203.
- Chen, S., Zhou, S., Zhang, J., Yin, F.-F., Marks, L.B., Das, S.K., 2007. A neural network model to predict lung radiation-induced pneumonitis. *Med. Phys.* 34, 3420.
- Cheung, R., Tucker, S.L., Dong, L., Kuban, D., 2003. Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 56, 1234–1240. doi:10.1016/S0360-3016(03)00278-5
- Cheung, R., Tucker, S.L., Lee, A.K., de Crevoisier, R., Dong, L., Kamat, A., Pisters, L., Kuban, D., 2005. Dose–response characteristics of low- and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 61, 993–1002. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.723
- Cornud, F., Bellin, M.F., Portalez, D., 2006. IRM et bilan d’extension du cancer de la prostate. *J. Radiol.* 87, 228–241. doi:10.1016/S0221-0363(06)73997-X
- Cornud, F., Villers, A., Mongiat-Artus, P., Rebillard, X., Soulie, M., 2008. Imagerie par résonance magnétique et cancer de la prostate. *Prog. En Urol.* 18, 621–633. doi:10.1016/j.purol.2008.06.006
- Cox, J.D., Stetz, J., Pajak, T.F., 1995. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1341–1346. doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C
- D’Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Kaplan, I., Beard, C.J., 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 280, 969–974.
- Dale, E., Olsen, D.R., Foss\AA, S.D., 1999. Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after prostate conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43, 385–391.

- Fiorino, C., Cozzarini, C., Vavassori, V., Sanguineti, G., Bianchi, C., Mauro Cattaneo, G., Foppiano, F., Magli, A., Piazzolla, A., 2002. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother. Oncol.* 64, 1–12. doi:10.1016/S0167-8140(02)00147-0
- Gayou, O., Das, S.K., Zhou, S.-M., Marks, L.B., Parida, D.S., Miften, M., 2008. A genetic algorithm for variable selection in logistic regression analysis of radiotherapy treatment outcomes. *Med. Phys.* 35, 5426.
- Gianolini, S., Widesott, L., Rancati, T., Martin, E.D., Bianchi, C., Monti, A., Menegotti, L., Pasquino, M., Stasi, M., Fellin, G., 2008. Does the shape of the rectal surface dose distribution predict the risk of late rectal incontinence and bleeding, in patients treated with high-dose 3DCRT for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 88, S320.
- Gulliford, S.L., Foo, K., Morgan, R.C., Aird, E.G., Bidmead, A.M., Critchley, H., Evans, P.M., Gianolini, S., Mayles, W.P., Moore, A.R., 2010. Dose–volume constraints to reduce rectal side effects from prostate radiotherapy: evidence from MRC RT01 Trial ISRCTN 47772397. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, 747–754.
- H\aaardemark, B., Liander, A., Rehbinder, H., Löf, J., 2003. Direct machine parameter optimization with RayMachine® in Pinnacle3®. *RaySearch White Pap.* Stockh. Swed. RaySearch Lab. AB.
- Han, K.-R., Cohen, J.K., Miller, R.J., Pantuck, A.J., Freitas, D.G., Cuevas, C.A., Kim, H.L., Lugg, J., Childs, S.J., Shuman, B., 2003. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *J. Urol.* 170, 1126–1130.
- Hartford, A.C., Niemierko, A., Adams, J.A., Urie, M.M., Shipley, W.U., 1996. Conformal irradiation of the prostate: estimating long-term rectal bleeding risk using dose-volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36, 721–730.
- Hb, C., S, P., Jt, I., 1990. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J. Urol.* 143, 742–746.
- Heemsbergen, W.D., Al-Mamgani, A., Witte, M.G., van Herk, M., Pos, F.J., Lebesque, J.V., 2010. Urinary Obstruction in Prostate Cancer Patients From the Dutch Trial (68 Gy vs. 78 Gy): Relationships With Local Dose, Acute Effects, and Baseline Characteristics. *Int. J. Radiat. Oncol.* 78, 19–25. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1680
- Hill, C.R., Haar, G.R. ter, 1995. High intensity focused ultrasound—potential for cancer treatment. *Br. J. Radiol.* 68, 1296–1303. doi:10.1259/0007-1285-68-816-1296
- Huang, E.H., Pollack, A., Levy, L., Starkschall, G., Dong, L., Rosen, I., Kuban, D.A., 2002. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 54, 1314–1321.
- INCA, 2012. Situation de la radiothérapie en 2011.
- Jackson, A., Skwarchuk, M.W., Zelefsky, M.J., Cowen, D.M., Venkatraman, E.S., Levegrun, S., Burman, C.M., Kutcher, G.J., Fuks, Z., Liebel, S.A., Ling, C.C., 2001. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer (II): volume effects and dose–volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol.* 49, 685–698. doi:10.1016/S0360-3016(00)01414-0
- Jegu, J., Tretarre, B., Velten, M., Guizard, A.-V., Danzon, A., Buemi, A., Colonna, M., Kadi-Hanifi, A.-M., Ganry, O., Molinie, F., Bara, S., Rebillard, X., Grosclaude, P., 2010. Le cancer de la prostate en France en 2001 : état des pratiques et facteurs associés à la réalisation d’une prostatectomie totale. *Prog. En Urol.* 20, 56–64. doi:10.1016/j.purol.2009.09.004
- Jouyaux, F., De Crevoisier, R., Manens, J.-P., Bellec, J., Cazoulat, G., Haignon, P., Chira, C., Le Prisé, E., Lafond, C., 2010. [High dose for prostate irradiation with image guided radiotherapy: contribution of intensity modulation arctherapy]. *Cancer Radiothérapie J. Société Fr. Radiothérapie Oncol.* 14, 679–689. doi:10.1016/j.canrad.2010.03.003
- Källman, P., \AAgren, A., Brahme, A., 1992. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int. J. Radiat. Biol.* 62, 249–262.
- Kuban, D.A., Tucker, S.L., Dong, L., Starkschall, G., Huang, E.H., Cheung, M.R., Lee, A.K., Pollack, A., 2008. Long-term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 67–74.
- Kupelian, P.A., Thakkar, V.V., Khuntia, D., Reddy, C.A., Klein, E.A., Mahadevan, A., 2005. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 1463–1468.
- Kutcher, G.J., Burman, C., 1989. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method gerald. *Int. J. Radiat. Oncol.* 16, 1623–1630. doi:10.1016/0360-3016(89)90972-3



- Kutcher, G.J., Burman, C., Brewster, L., Goitein, M., Mohan, R., 1991. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21, 137–146.
- Lafond, C., Jouyaux, F., Bellec, J., Henry, O., Perdrieux, M., Chajon, E., Le Pris ,  ., de Crevoisier, R., Manens, J.-P., 2010. Quelle RCMI ? Du « step and shoot » au VMAT : point de vue du physicien. *Cancer/Radiothérapie* 14, 539–549. doi:10.1016/j.canrad.2010.06.012
- Late effects consensus conference: RTOG/EORTC, 1995. . *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 35, 5–7.
- Lee, R., Chan, E.K., Kosztyla, R., Liu, M., Moiseenko, V., 2012. Dose-distance metric that predicts late rectal bleeding in patients receiving radical prostate external-beam radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 57, 8297. doi:10.1088/0031-9155/57/24/8297
- Lemaître, L., Villers, A., Mouton, D., Puech, P., 2006.  chographie et biopsies de prostate. *J. Radiol.* 87, 201–209. doi:10.1016/S0221-0363(06)73994-4
- LENT SOMA scales for all anatomic sites, 1995. . *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1049–1091.
- Lyman, J.T., 1985. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res.* 104, S13–S19.
- Mayo, C.S., Zankowski, C., Herman, M., Miller, R., Olivier, K., Vincent, A., Suominen, J., 2013. A method to vectorize the dose distribution, the dose volume histogram and create a dose vector histogram. *Med. Phys.* 40, 011717. doi:10.1118/1.4769111
- Merlet, B., Ouaki, F., Pir s, C., Lecoq, B., Irani, J., Doré, B., 2010. Curage ilio-obturbateur pour cancer de prostate : minilaparotomie au spéculum vs cœlioscopie. *Prog. En Urol.* 20, 279–283. doi:10.1016/j.purol.2009.09.041
- Muller, C., 2007. Biopsies de la prostate [WWW Document]. [Httpwww-Timcimagr](http://www-timc.imag.fr). URL <http://www-timc.imag.fr/article519.html> (accessed 10.3.13).
- Munbodh, R., Jackson, A., Bauer, J., Schmidlein, C.R., Zelefsky, M.J., 2008. Dosimetric and anatomic indicators of late rectal toxicity after high-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Med. Phys.* 35, 2137.
- Niemierko, A., 1997. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med. Phys.* 24, 103–110. doi:10.1118/1.598063
- Ospina, J., Zhu, J., Le Pris , E., Bossi, A., Haignon, P., Gnep, K., Beckendorf, V., Acosta, O., Simon, A., De Crevoisier, R., 2012. Random Forest are Strong Competitors of Published NTCP Models for Rectal and Bladder Toxicity Prediction. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 84, S387.
- Ospina, J.D., Zhu, J., Le Pris , E., Bossi, A., Messai, T., Gnep, K., Beckendorf, V., Acosta, O., Simon, A., de Crevoisier, R., 2012. OC-0477 RANDOM FOREST VERSUS PUBLISHED NTCP MODELS FOR RECTAL TOXICITY PREDICTION. *Radiother. Oncol.* 103, S191–S192.
- Partin, A.W., Mangold, L.A., Lamm, D.M., Walsh, P.C., Epstein, J.I., Pearson, J.D., 2001. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58, 843–848. doi:10.1016/S0090-4295(01)01441-8
- Pavy, J.J., Denekamp, J., Letschert, J., Littbrand, B., Mornex, F., Bernier, J., Gonzales-Gonzales, D., Horiot, J.C., Bolla, M., Bartelink, H., 1995. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 35, 11–15.
- Peeters, S.T., Heemsbergen, W.D., Koper, P.C., van Putten, W.L., Slot, A., Dielwart, M.F., Bonfrer, J.M., Incrocci, L., Lebesque, J.V., 2006. 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.* 24, 1990–1996.
- Peyromaure, M., Beuzebec, P., Salomon, L., Richaud, P., Coloby, P., Malavaud, B., Rebillard, X., Rischmann, P., Villers, A., Soulie, M., 2010. Le dépistage du cancer de la prostate en 2009 : mise au point du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog. En Urol.* 20, 17–23. doi:10.1016/j.purol.2009.09.033
- Pinkawa, M., Attieh, C., Piroth, M.D., Holy, R., Nussen, S., Klotz, J., Hawickhorst, R., Schäfer, W., Eble, M.J., 2009. Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer – Evaluation of the dose distribution with and without 18F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiother. Oncol.* 93, 213–219. doi:10.1016/j.radonc.2009.07.014
- Poissonnier, L., Chapelon, J.-Y., Rouviere, O., Curiel, L., Bouvier, R., Martin, X., Dubernard, J.M., Gelet, A., 2007. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur. Urol.* 51, 381–387.
- Poissonnier, L., Murat, F.-J., Belot, A., Bouvier, R., Rabilloud, M., Rouviere, O., Chapelon, J.-Y., Gelet, A., 2008. [Locally recurrent prostatic adenocarcinoma after exclusive radiotherapy: results of high intensity

- focused ultrasound]. *Prog. En Urol. J. Assoc. Fr. Urol. Société Fr. Urol.* 18, 223–229. doi:10.1016/j.purol.2008.02.006
- Rubin, P., Constine, L.S., Fajardo, L.F., Phillips, T.L., Wasserman, T.H., 1995. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1041–1042.
- Salomon, L., Azria, D., Bastide, C., Beuzebec, P., Cormier, L., Cornud, F., Eiss, D., Eschwège, P., Gaschignard, N., Hennequin, C., Molinié, V., Mongiat Artus, P., Moreau, J.-L., Péneau, M., Peyromaure, M., Ravery, V., Rebillard, X., Richaud, P., Rischmann, P., Rozet, F., Staerman, F., Villers, A., Soulié, M., 2010. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. *Prog. En Urol.* 20, S217–S251. doi:10.1016/S1166-7087(10)70042-7
- Schultheiss, T.E., Orton, C.G., Peck, R.A., 1983. Models in radiotherapy: volume effects. *Med. Phys.* 10, 410.
- Sobin, L.H., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C., 2011. *TNM Classification of Malignant Tumours.* John Wiley & Sons.
- Söhn, M., Alber, M., Yan, D., 2007. Principal component analysis-based pattern analysis of dose–volume histograms and influence on rectal toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 230–239.
- Tucker, S.L., Zhang, M., Dong, L., Mohan, R., Kuban, D., Thames, H.D., 2006. Cluster model analysis of late rectal bleeding after IMRT of prostate cancer: A case–control study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 1255–1264.
- Wilkins, A., Parker, C., 2010. Treating prostate cancer with radiotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 7, 583–589.
- Witte, M.G., Heemsbergen, W.D., Bohoslavsky, R., Pos, F.J., Al-Mamgani, A., Lebesque, J.V., van Herk, M., 2010. Relating Dose Outside the Prostate With Freedom From Failure in the Dutch Trial 68 Gy vs. 78 Gy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 77, 131–138. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.040
- Working, I.M.R.T.C., 2001. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51, 880–914.
- Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al, 2005. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. *JAMA* 294, 1233–1239. doi:10.1001/jama.294.10.1233



## 2 CONTEXTE METHODOLOGIQUE : ETAT DE L'ART

*Ce second chapitre aborde le contexte méthodologique de nos travaux : la mise en correspondance inter-individus au vu de l'anatomie et de la dose, dans une perspective d'analyse voxel par voxel de toute une population traitée par radiothérapie. Les problématiques liées au recalage inter-individus d'images médicales pour la mise en correspondance de la dose, au choix du modèle anatomique de référence et aux méthodes statistiques pour comparer deux populations sont décrites dans ce chapitre.*

---

### CONTENU

2	Contexte Méthodologique : état de l'art .....	43
2.1	Introduction .....	44
2.2	Recalage non-rigide anatomique inter-individus pour l'analyse de population.....	45
2.2.1	Principes généraux du recalage non-rigide .....	45
2.2.2	Validations.....	52
2.2.3	Mise en correspondance de la dose.....	54
2.2.4	Recalage inter-individu des CT de la région pelvienne.....	54
2.3	Choix du modèle anatomique de référence .....	55
2.4	Tests statistiques pour la comparaison de populations voxel par voxel .....	56
2.5	Synthèse .....	57
	Références .....	58

---

## 2.1 INTRODUCTION

L'évaluation de l'impact local de dose sur la survenue d'événements de toxicité et l'identification de sous-régions des organes pouvant être impliquées constituent des problématiques devant encore être abordées. Ce travail de thèse vise à proposer une méthodologie pour construire des modèles de compréhension des relations entre la dose locale et les effets secondaires, en se fondant sur la mise en correspondance spatiale inter-individus de l'anatomie et de la dose. Notre travail s'inscrit dans le formalisme méthodologique de la morphométrie basée voxels (Ashburner and Friston, 2000a), mais appliquée à l'étude de la distribution 3D de la dose planifiée. L'approche de l'analyse de dose proposée par Heemsbergen (Heemsbergen et al., 2010) repose sur une cartographie paramétrique de la distribution de dose de différents patients via un repère anatomique basée sur la distance à la surface de la prostate. Une telle approche présente des limitations. En effet, il paraît peu probable qu'un point situé à une distance donnée de la prostate corresponde à la même localisation anatomique chez tous les patients du fait de la forte variabilité inter-individus.

L'approche que nous proposons vise au contraire à une analyse fine des relations dose locale /effets secondaires, rendue possible par une mise en correspondance inter-individus précise par recalage non-rigide. Cette analyse pourrait mettre en évidence des sous-régions anatomiques impliquées dans la toxicité. Un intérêt croissant a été porté aux outils d'analyse d'image dédiés à l'étude de la variabilité des images anatomiques depuis les années 2000, notamment dans le domaine des neurosciences (Ashburner and Friston, 2000a; Chung et al., 2001; Duncan and Ayache, 2000; Thompson et al., 2000; Toga and Thompson, 2002). Néanmoins une telle approche n'a jamais été expérimentée dans le cadre des études de population de patients ayant subi un traitement par radiothérapie pour le cancer de la prostate.

Le formalisme méthodologique dans lequel s'inscrivent nos travaux repose sur trois étapes fondamentales, soulevant chacune des questions :

- La normalisation spatiale ou mise en correspondance : elle consiste à définir toutes les anatomies et distributions de dose dans un espace anatomique commun. De la qualité de la normalisation dépend la validité de l'étude statistique à suivre (Ashburner and Friston, 2001), puisqu'elle vise à comparer la dose reçue en un point de l'anatomie identique pour chaque individu de la population. Il s'agit donc de déterminer une stratégie de normalisation spatiale performante en termes de précision.
- le choix d'un modèle anatomique de référence (MAR) : il s'agit du référentiel anatomique commun vers lequel les différentes anatomies et distributions de dose sont normalisées afin d'être comparées.
- L'analyse statistique : la dernière étape consiste à comparer statistiquement au niveau du voxel les images dosimétriques afin de déterminer s'il existe des points ou régions anatomiques où les patients avec/sans effets secondaires ont reçu des doses significativement différentes.

Dans ce chapitre nous présentons un état de l'art relatif à ces trois étapes fondamentales. Nous abordons ici tout d'abord la question de la normalisation spatiale se basant sur le recalage inter-individus, qui a été au centre de

nos travaux. Nous évoquons enfin les problématiques liées à la détermination objective de modèles anatomiques de références et aux méthodes statistiques permettant de détecter les différences de doses significatives entre deux groupes d'individus.

## 2.2 RECALAGE NON-RIGIDE ANATOMIQUE INTER-INDIVIDUS POUR L'ANALYSE DE POPULATION

La mise en correspondance d'images est l'opération consistant en l'appariement spatial entre éléments des images. Dans nos travaux, la mise en correspondance inter-individu spatiale de l'anatomie a été envisagée par recalage non-rigide afin d'assurer une correspondance locale des distributions de dose.

La problématique du recalage d'images médicales a été largement investiguée dans la littérature. Il en a résulté une grande variété d'algorithmes différents. De nombreux états de l'art ont été publiés. L'on pourra se référer notamment à (Betrouni, 2009; Hajnal and Hill, 2010; Holden, 2008; Lester and Arridge, 1999; Maintz and Viergever, 1998; Modersitzki, 2004; Zitova and Flusser, 2003). Nous rappelons ici les fondamentaux méthodologiques sur lesquels reposent les méthodes de recalage et leurs validations.

### 2.2.1 PRINCIPES GENERAUX DU RECALAGE NON-RIGIDE

Recaler deux images consiste à mettre en correspondance une image référence fixe  $F$  et une image mouvante  $M$  par une transformation géométrique. Il s'agit d'un problème d'optimisation dont le but est de trouver la transformation  $T$  alignant au mieux les points homologues des images  $M$  et  $F$ . Ces images peuvent provenir d'un même ou de différents individus et d'une même ou de différentes modalités d'imagerie.

Comme illustré sur la Figure 2.1, un algorithme de recalage repose généralement sur trois composantes principales : une mesure permettant de définir la similarité entre les images, une transformation et une méthode permettant de déterminer la transformation optimale, c'est-à-dire la transformation maximisant la similarité entre les deux images.

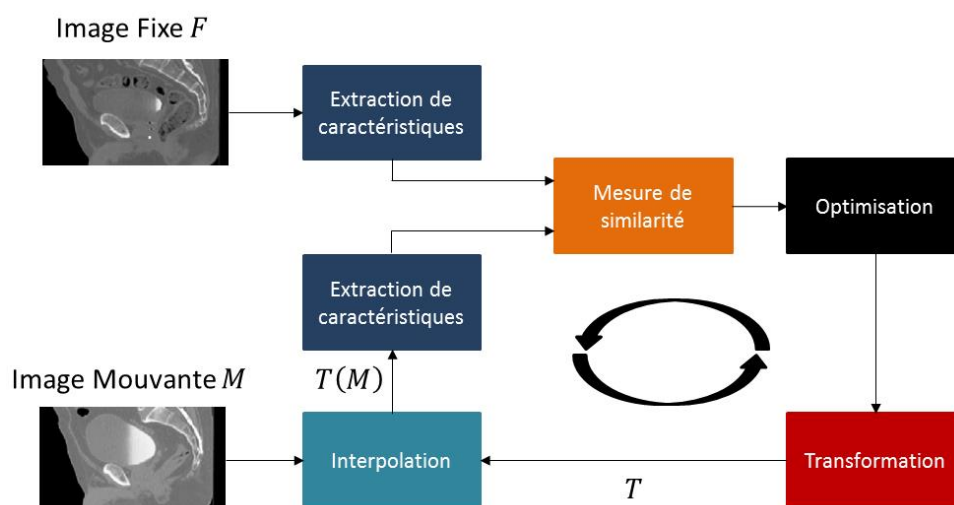


Figure 2.1 : Schéma d'un algorithme de recalage.

### 2.2.1.1 Espace des caractéristiques et mesures de similarité

Le calcul de la similarité entre deux images peut se fonder soit sur des primitives géométriques extraites des images – on parle alors de recalage géométrique – soit sur les intensités des images – on parle alors de recalage iconique.

**Recalage géométrique** Dans une approche géométrique du recalage, des caractéristiques géométriques sont extraites des images à recaler comme par exemple l'orientation local (Rohr et al., 2003) ou encore la saillance d'un voxel (Ou et al., 2011). Le recalage consiste alors généralement à trouver la transformation minimisant la distance entre ces caractéristiques. Cette approche du recalage est assez intuitive : on cherche à retrouver dans les images étudiées des points, lignes ou surfaces remarquables pouvant se correspondre. Les caractéristiques ou primitives utilisées peuvent être classées en fonction de leur nature (Mangin, 1995). On peut évoquer notamment les primitives géométriques (segments ou plans), les primitives topologiques (composantes connexes, cavités, surfaces ou intersections de surfaces), les primitives morphologiques (squelette ou enveloppe connexe), ou encore les primitives différentielles (lignes de crête, discontinuités). Les attributs géométriques peuvent alors être des marqueurs externes, des points, des contours ou des surfaces. L'avantage majeur de ce type d'approche est un temps de traitement limité. De plus, les primitives extraites se révèlent très informatives puisqu'elles se basent sur des caractéristiques de haut niveau de l'image liées à l'objet d'intérêt. Cependant, la majorité des approches géométriques se base soit sur une sélection manuelle, soit sur une détection semi-automatique des primitives communes aux deux images (Makni et al., 2010). Ceci impose un prétraitement des données pour extraire ces primitives. Sur des structures rigides telles que les os, cette opération est relativement simple puisque les primitives seront « stables » sur les différentes images. Le problème est par contre plus complexe sur des structures molles comme le rectum par exemple. De telles structures nécessitent en effet une segmentation préalable. La robustesse du recalage dépendra de la qualité de cette segmentation initiale. En outre, le nombre de caractéristiques géométriques doit généralement être important pour obtenir une mise en correspondance précise. En effet, la qualité de l'interpolation des transformations définies entre primitives homologues, généralement de type plaques-minces (Bookstein, 1989; Davis et al., 1997), dépend directement du nombre de primitives prises en considération.

**Recalage iconique** Le recalage iconique consiste à déterminer la transformation maximisant une mesure quantitative de la similarité entre les images. Les mesures de similarité les plus utilisées sont :

- *Somme des différences d'intensité au carré* (McGillem and Svedlow, 1976):

La SSD (pour *sum of squared differences*) correspond à la somme des différences d'intensité entre les images au carré:

$$SSD(F, M) = \sum_{x \in \Omega_F} (F(x) - M(x))^2, \quad (2.1)$$

avec  $x \in \Omega_F$  les voxels appartenant au domaine considéré. La SSD repose sur l'hypothèse que les intensités dans les deux images sont les mêmes. Son utilisation n'est donc généralement justifiée que dans le cas où les images  $F$  et  $M$  sont issues de la même modalité.

- *Corrélation croisée normalisée* (Svedlow et al., 1976):

Lorsque les relations d'intensité entre les deux images sont linéaires, la corrélation croisée normalisée (CC) est souvent utilisée :

$$CC(F, M) = \frac{\sum_{x \in \Omega_F} (F(x) - \mu_F) \cdot (M(x) - \mu_M)}{\sqrt{\sum_{x \in \Omega_F} (F(x) - \mu_F)^2 \cdot \sum_{x \in \Omega_F} (M(x) - \mu_M)^2}}, \quad (2.2)$$

avec  $\mu_F$  et  $\mu_M$  la valeur moyenne des intensité des images  $F$  et  $M$ .

- *Information Mutuelle* (Collignon et al., 1995; Thévenaz and Unser, 2000; Viola and Wells III, 1997): Lorsque les images proviennent de modalités d'imagerie différentes, les relations entre les intensités sont plus complexes et difficiles à établir. Dans un tel cas, la mesure de similarité la plus usitée est l'information mutuelle (MI pour *mutual information*). Cette mesure suppose qu'il existe une relation entre les distributions de probabilité dans les images.

$$MI(F, M) = H(F) + H(M) - H(F, M), \quad (2.3)$$

$H(F)$  et  $H(M)$  correspondent aux entropies marginales et  $H(F, M)$  à l'entropie jointe :

$$H(F) = - \sum_f p(f) \log p(f), \quad (2.4)$$

$$H(F, M) = - \sum_{f,m} p(f, m) \log p(f, m), \quad (2.5)$$

Avec  $p$  la densité de probabilité.

- *Information mutuelle normalisée* (Studholme et al., 1999) :

L'information mutuelle est sensible aux régions de recouvrement partiel des données, c'est-à-dire si une structure n'est présente que dans l'une des deux images. L'information mutuelle normalisée (NMI pour *normalized mutual information*) répond à cette problématique en réordonnant les différentes entropies :

$$NMI(F, M) = (H(F) + H(M)) \cdot H(F, M)^{-1}, \quad (2.6)$$

### 2.2.1.2 Modèles de Transformation

La transformation définit comment une image est déformée pour qu'elle corresponde à une autre, via un champ de déformation  $\overline{DF}(\cdot)$  (pour *deformation field*) associant à chaque voxel de l'image fixe  $F$  un vecteur pointant dans l'image mouvante  $M$ . Déformer l'image  $M$  en  $M'$  revient alors à : (i) définir des points de contrôle identiques



sur les images  $M$  et  $M' = M(v + \overline{DF}(v))$  ; (ii) parcourir les points de contrôles et associer à chaque voxel  $v$  l'intensité pointée dans  $M : M'(v) = M(v + \overline{DF}(v))$ . Du fait que la valeur  $v + \overline{DF}(v)$  ne corresponde pas nécessairement à une coordonnée exacte de voxel dans  $M$ , l'intensité en ce point est alors interpolée en fonction de ses plus proches voisins (interpolation de type plus proche voisin, linéaire ou B-splines).

Deux grandes familles de transformations existent : les transformations globales (rigides ou affines) et les transformations locales (non-rigides). Les transformations rigides ne prennent en compte que des rotations, des translations et des facteurs d'échelle et peuvent être décrites par une matrice de transformation. L'on pourra par exemple citer l'algorithme de recalage rigide basé sur une approche de type *block matching*, où la transformation rigide entre image est estimée par moindres carrés entre blocks de similarité optimale (Ourselin et al., 2001). Une procédure de recalage est souvent initialisée par un recalage rigide afin de corriger les grandes déformations et se poursuit par un recalage non-rigide local pour capturer plus finement les déformations. Nous ne nous étendrons donc par d'avantage sur le cas des transformations globales.

Contrairement aux modèles de transformations rigides, les déformations non-rigides sont appliquées localement, i.e. la transformation appliquée en un point de l'image peut être différentes de la transformation appliquée à son voisin. Dans nos travaux, le recalage non-rigide intervient après une initialisation par un recalage rigide. Parmi les méthodes de recalage non-rigide iconiques, deux grandes catégories peuvent être distinguées : celles se basant sur des fonctions de transformation paramétrique et celles sur des fonctions non-paramétriques.

### Transformations paramétriques

L'approche paramétrique est autocontrainte, i.e. le champ de déformation est contraint en limitant ses paramètres selon le modèle de déformation. Le champ de déformation est paramétré par des points de contrôle répartis sur l'image fixe et consiste en une combinaison linéaire de fonctions de base associée à chaque point de contrôle. Ces fonctions de base peuvent avoir un support global, i.e. leur influence s'étend sur toute l'image, (plaques minces (Bookstein, 1989; Meyer et al., 1997), elastic body splines (Davis et al., 1997), fonctions polynomiales (Horsfield, 1999), gaussiennes (Lau et al., 2001), trigonométriques (Ashburner and Friston, 1999)) ou locales, c'est-à-dire dont l'influence est restreinte à un voisinage du point de contrôle (B-splines cubiques (Rueckert et al., 1999), fonction à symétrie radiale localisée (Rohde et al., 2003)). Parmi les fonctions de base les plus fréquemment utilisées figurent les splines plaques minces, les fonctions radiales dérivées de la minimisation d'une mesure de flexion basée sur les dérivées partielles de la transformation (Bookstein, 1989). Une autre classe de fonctions de base très souvent utilisée sont les B-splines cubiques basées sur quatre fonctions polynômiales  $\beta_0, \beta_1, \beta_2$  et  $\beta_3$  (Rueckert et al., 1999). Considérant une grille  $\phi_{i,j,k}$  désigne la grille de points de contrôle de taille  $n_i \times n_j \times n_k$  d'espacement  $\delta_x \times \delta_y \times \delta_z$ . La transformation locale, en un point de contrôle  $p$  de coordonnées  $(x, y, z)$  de la grille, décrite par les B-splines cubiques est donnée par :

$$\overline{DF}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u) B_m(v) B_n(w) \phi_{i+l, j+m, k+n}, \quad (2.7)$$

avec  $i = \lfloor \frac{x}{n_x} \rfloor$ ,  $j = \lfloor \frac{y}{n_y} \rfloor$ ,  $k = \lfloor \frac{z}{n_z} \rfloor$ ,  $u = x/\delta_x - i$ ,  $v = y/\delta_y - j$ ,  $w = z/\delta_z - k$ .

Le problème du recalage consiste alors à déterminer les paramètres correspondant aux déplacements des points de contrôle de la grille de façon à maximiser la mesure de similarité.

**Transformations non-paramétriques** Les transformations non-paramétriques sont libres, i.e. non contraintes par un espace de faible dimension, et reposent sur des analogies à des modèles physiques pour guider le processus de recalage, en attribuant directement un vecteur de déplacement à chaque voxel de l'image fixe. Contrairement aux transformations paramétriques évoquées ci-dessus qui entraînent des déformations lisses des images, les transformations non-paramétriques doivent généralement être régularisées de façon à ne pas présenter de discontinuités et à simuler un comportement physique possible. Les modèles de déformations les plus couramment usités sont :

- les modèles élastiques linéaires : Ces modèles assimilent l'image mouvante à un solide élastique linéaire (Bajcsy and Kovacic, 1989) qui est alors déformée à partir de forces dérivant de la mesure de similarité : une force élastique interne traduisant de l'élasticité de l'objet s'opposant à une force externe de mise en correspondance. L'image est alors déformée jusqu'à l'équilibre des forces, équilibre décrit par l'équation de Navier-Stokes :

$$\mu \Delta \overline{DF}(v) + (\lambda + \mu) \nabla (\nabla \cdot \overline{DF}(v)) - Force(v) = 0, \quad (2.8)$$

avec  $\overline{DF}(v)$ , le vecteur de déplacement au voxel  $v$ ,  $Force(v)$  la force externe appliquée et  $\lambda$  et  $\mu$  des constantes propres au matériau considéré.

La résolution de cette équation en chaque voxel permet alors de calculer le champ de déformation  $\overline{DF}$ .

- Les modèles de fluides visqueux : L'hypothèse d'élasticité linéaire n'est valable que pour de faibles transformations. Ainsi, en cas de grandes déformations, une solution consiste à considérer des matériaux de type fluides visqueux (Bro-Nielsen and Gramkow, 1996; Christensen, 1994; Christensen et al., 1996). Il convient le cas échéant de résoudre l'équation de Navier-Stokes dans le cas d'un fluide, i.e. avec  $\mu = 1$  et  $\lambda = 0$  :

$$\Delta \overline{DF}(v) + \nabla (\nabla \cdot \overline{DF}(v)) - Force(v) = 0, \quad (2.9)$$

- Les modèles basés sur une régularisation par filtrage gaussien : La résolution des équations ci-dessus est très onéreuse en temps de calcul dans un processus d'optimisation itératif. Ce défaut à encouragé d'autres approches de recalage non-paramétrique dont le champ de déformation est régularisé par l'application d'un filtre gaussien. Un exemple connu de telles méthodes est l'algorithme des démons (Thirion, 1998).

### 2.2.1.3 Optimisation

Les images fixe et mouvante sont plus ou moins similaires selon la transformation. Le processus itératif d'optimisation consiste à déterminer la transformation maximisant la correspondance entre les images à partir d'une fonction de coût calculée en fonction de la mesure de similarité choisie et éventuellement d'une régularisation (eq. (2.10)) :

$$\text{Coût} = \text{similarité}(F(x), M'(x)) + \text{Régularisation} \quad (2.10)$$

Compte-tenu du nombre élevé de paramètres d'une transformation non-rigide, déterminer exhaustivement l'ensemble de paramètres maximisant la similarité est inenvisageable. Une méthode d'optimisation est donc nécessaire pour s'en affranchir.

Des contraintes de régularisation peuvent être ajoutées à la transformation de façon à pénaliser les déformations indésirables. Dans le cas des transformations paramétriques, un facteur de régularisation est ainsi intégré à la fonction de coût. Des exemples de contraintes sont les termes de courbures (Fischer and Modersitzki, 2004), l'énergie élastique (Christensen and Johnson, 2001), la conservation du volume (Rohlfing et al., 2003). Dans le cas de transformations non-paramétriques, outre le filtrage garantissant une déformation lisse, le difféomorphisme de la transformation peut être également assuré (Vercauteren et al., 2009). De façon générale, l'homéomorphisme d'une transformation pourra être assuré en vérifiant que le déterminant du Jacobien soit positif en tout point.

**Cas des transformations paramétriques** Un grand nombre de méthodes numériques existe afin de déterminer le jeu de paramètres minimisant la distance entre les images. Les méthodes d'ordre 0 ne nécessitent pas de calcul de la dérivée de la fonction de similarité. Des exemples sont la méthode d'optimisation linéaire du simplexe de Dantzig (Dantzig et al., 1955) ou la méthode de Powell (Meyer et al., 1995) consistant à créer, à partir de quelques évaluations, un modèle de la fonction de similarité afin d'en déterminer le maximum. Dans le cas de transformations basées sur un grand nombre de paramètres comme les transformations non-rigides, ces méthodes ne sont pas recommandées du fait de leur faible vitesse de convergence. Dans ce cas, des méthodes d'ordre supérieur, i.e. se basant sur le calcul de la dérivée première (gradient) ou seconde (hessien) de la fonction de similarité, sont généralement préférées. Parmi elles, l'on pourra citer notamment :

- La descente de gradient (Nocedal and Wright, 1999)
- La descente de gradient conjugué non linéaire (Dai, 2003; Nocedal and Wright, 1999)
- La descente de gradient stochastique (Kushner and Yin, 2003)
- L'algorithme de Levenberg-Marquardt (Levenberg, 1944; Marquardt, 1963)

Pour plus de détails sur ces algorithmes , l'on pourra se référer à (Klein et al., 2007; Nocedal and Wright, 1999) qui compare les performances de huit méthodes d'optimisation.

**Cas des transformations non-paramétriques** La résolution du recalage basé sur des transformations non-paramétriques est réalisée en deux étapes indépendantes, successives et répétées itérativement, jusqu'à convergence de la mesure de similarité choisie, comme illustré sur la Figure 2.2. La première de ces étapes consiste à estimer les forces externes proportionnelles au gradient de la mesure de similarité en chaque voxel entre l'image fixe  $F$  et l'image mouvante  $M$  à l'état courant. Le champ de forces obtenu est ensuite régularisé par filtrage (filtre  $G_1$ ). Le champ de déformations  $\vec{df}$  obtenu en sortie définit la déformation entre  $M$  en l'état courant et  $F$ . Le champ de déformation final  $\vec{DF}$ , qui déforme  $M$  depuis son état d'origine, est actualisé en tenant compte de chaque estimation itérative. De nombreuses méthodes de recalage non-paramétrique de la littérature additionnent  $\vec{df}$  à  $\vec{DF}$  (Cachier et al., 2003; Ibanez et al., 2003; Modersitzki, 2004; Pennec et al., 1999). Cependant, cette opération ne fait pas sens d'un point de vue géométrique et s'avère n'être qu'une approximation d'une composition  $\vec{DF} \leftarrow \vec{DF} \circ \vec{df}$  plus rigoureuse (Vercauteren et al., 2009). Dans le cas de l'algorithme de démons le filtre est gaussien afin de simuler un modèle de déformation élastique (Pennec et al., 1999). En pratique, l'écart-type du noyau gaussien est communément choisi de la taille d'un voxel (Sarrut et al., 2006; Wang et al., 2005).

Dans ce processus, afin de modéliser comportement de type élastique linéaire, il convient de résoudre l'équation (2.8), en lieu en place de filtre  $G_2$ , à partir du champ de déformation  $\vec{DF}$  et des forces externes. A contrario, pour modéliser un comportement de type fluide visqueux, le filtre  $G_1$  se substitue à la résolution de l'équation (2.9). Il a par ailleurs été montré que la substitution d'un filtrage gaussien à  $G_2$  permet d'approximer grossièrement un modèle de déformation élastique comme dans le cas de l'algorithme des démons, tandis qu'une substitution à  $G_2$  permet de d'approcher un comportement de type fluide visqueux.

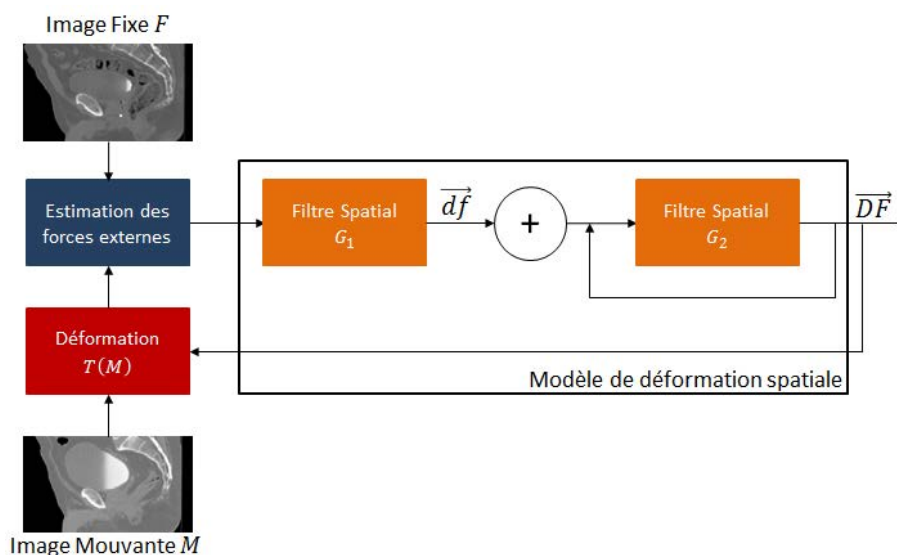


Figure 2.2 : Schéma du processus du recalage non-paramétrique.

#### 2.2.1.4 Approches hiérarchiques

Les approches hiérarchiques grossières-à-fines permettent une convergence plus rapide de l'algorithme de recalage et réduisent le risque de converger vers des minima locaux (Lester and Arridge, 1999). Nous décrivons ici sommairement les principales approches.

Un premier type d'approche hiérarchique est l'approche multi-résolutions. Elle consiste à recalculer les images sous-échantillonnées, i.e. à une faible résolution, et d'utiliser la transformation résultante comme initialisation du recalage des images à une résolution plus élevée. Ce processus est réitéré jusqu'à ce que les images à la résolution maximale soient recalées.

Une autre approche consiste à éliminer les détails des images à recalculer par filtrage gaussien par exemple. Dans ce cas, le lissage est diminué progressivement au cours de l'optimisation jusqu'à ce que tous les détails des images soient pris en en considération. Cette méthode est généralement associée à une l'approche multi-résolution.

Une dernière approche consiste, non plus à augmenter progressivement la complexité des images, mais celle du modèle de déformation. Un exemple dans le cas d'une transformation paramétrique de type B-spline serait l'augmentation de la taille de grille de points de contrôle.

### 2.2.2 VALIDATIONS

L'évaluation du recalage inter-individus est difficile compte tenu d'une vérité terrain difficilement définissable. Elle dépend notamment des données et des applications cliniques envisagées (Betrouni, 2009; Wang et al., 2005). Différentes mesures ont été proposées dans la littérature afin d'estimer la précision de la mise en correspondance anatomique et la justesse de la transformation (Castadot et al., 2008; Kaus et al., 2007; Klein et al., 2009, 2007; Lu et al., 2010; Zhong et al., 2007). Nous décrivons ici quelques exemples des mesures les plus usitées. Elles s'attachent généralement à évaluer soit la transformation en elle-même, soit la mise en correspondance d'organes ou de points de repère.

**Comparaison de la transformation calculée à la transformation simulée** Soit  $I_{Test}$  une image test générée à partir d'une image réelle  $I$  et d'une transformation simulée  $T_{Sim}$ . La qualité du recalage de  $I_{Test}$  vers  $I$  est évaluée en comparant la transformation  $T$  trouvée à  $T_{Sim}$  (Klein et al., 2007; Marsland and Twining, 2004; Wang et al., 2005), en moyennant la distance euclidienne entre vecteurs de déplacement, voxel par voxel, entre les transformations. Néanmoins, la transformation  $T_{Sim}$  est souvent (i) une simplification de la réalité dans le cas d'une transformation simulée ou (ii) ne correspond pas nécessairement à une transformation vraisemblable si elle résulte d'une combinaison de différentes transformations (Kabus et al., 2010; Kashani et al., 2008; Sarrut et al., 2006).

**Comparaisons entre volumes** L'évaluation la plus commune consiste à mesurer le recouvrement entre les volumes de l'image fixe et les volumes recalés correspondants de l'image mouvante (Crum et al., 2006). Parmi ces mesures, l'on peut citer notamment :

- Le score de dice (Zijdenbos et al., 1994) :

$$Dice(V_F, V_M) = 2 \cdot \frac{|V_F \cap V_M|}{|V_F| + |V_M|} \quad (2.11)$$

avec  $V_F$  ( $V_M$ ) le volume du MAR (recalé) et  $|\cdot| = \text{card}(\cdot)$ , c'est-à-dire le nombre de voxels du volume.

- Le Jaccard (Gee et al., 1993; Jaccard, 1912) :

$$Jaccard(V_F, V_M) = 2 \cdot \frac{|V_F \cap V_M|}{|V_F| \cup |V_M|} \quad (2.12)$$

Remarque : Le dice et le Jaccard sont liés par la relation :

$$Dice = 2 \cdot \frac{Jaccard}{1 + Jaccard} \quad (2.13)$$

La distance Hausdorff  $DH$  (Hausdorff, 1918) permet également d'évaluer la coïncidence entre deux structures, en mesurant la distance maximale entre elles :

$$DH(V_F, V_M) = \max\{h(V_F, V_M), h(V_M, V_F)\}, \quad (2.14)$$

Avec :

$$h(V_F, V_M) = \max_{f \in V_F} \min_{m \in V_M} \|f - m\| \quad (2.15)$$

Il est préférable de se montrer prudent quant à l'interprétation des mesures globales basées sur les structures entières. De telles mesures ne témoignent pas des erreurs locales de mise en correspondance à l'intérieur même de la structure. Il a ainsi été démontré que de telles métriques sont peu fiables pour évaluer localement la précision du recalage, un score de recouvrement élevé n'impliquant pas nécessairement une bonne mise en correspondance point à point (Rohlfing, 2012). De plus, ces mesures dépendent des segmentations manuelles des experts (Murphy et al., 2011). Or, il existe une forte variabilité de délimitations inter-observateurs. Dans le cas rectal par exemple, une étude a ainsi montré une différence inter-observateur moyenne de 1.22cm au niveau du sphincter (Nijkamp et al., 2012). L'utilisation des mesures de comparaisons entre volume ne fait donc sens que si chaque structure est segmentée précisément et de façon identique.

**Mesure ponctuelle de l'erreur entre repères** Cette mesure consiste à calculer la distance post-recalage entre landmarks correspondants définis au préalable sur les images fixe et mouvante, l'idéale étant que cette distance soit nulle (Fitzpatrick and West, 2001; Heemsbergen et al., 2010; Lu et al., 2011). Par exemple Heemsbergen, s'intéressant à la mise en correspondance au niveau de la vessie, a proposé de la valider en

mesurant la distance entre les points du trigone vésicale ; une zone de la paroi interne de la vessie correspondant aux deux orifices urétéraux et au col vésical. Néanmoins, une telle validation présente des désavantages : (i) elle présuppose la segmentation de ces repères par un expert et constitue donc une lourde charge de travail, de tels repères n'étant pas nécessaires lors de la planification du traitement ; (ii) elle n'est pas toujours applicable, a fortiori dans un contexte inter-individus où des repères possibles comme les calcifications prostatiques ou l'implantation de grains d'or ne sont pas systématiques. En outre, la détermination de points de repères objectifs inter-individus n'est pas envisageable dans le cas du rectum par exemple, qui, contrairement à la vessie, ne présente pas de points de repères particuliers ; (iii) l'intervention manuelle pour la segmentation implique un manque de précision et une variabilité inter-observateur, biaisant de fait les résultats.

### *2.2.3 MISE EN CORRESPONDANCE DE LA DOSE*

En radiothérapie, la problématique de la mise en correspondance de la dose a été étudiée dans le contexte du suivi de la dose au cours du traitement pour l'évaluation des différences entre la dose planifiée et la dose cumulée réellement reçue par le patient (Chen et al., 2006). Les images CBCT acquises lors d'une IGRT peuvent être utilisées pour évaluer le cumul de dose en sommant les doses par séances ramenées par recalage non-rigide dans l'espace anatomique lors de la planification (Battista et al., 2013; Foskey et al., 2005; Godley et al., 2012; Rijkhorst et al., 2007; Schaly et al., 2004). Des études ont alors soulevé le fait que transformer une distribution de dose génère des erreurs dans un contexte de cumul de dose intra-patient (Lu et al., 2011; Zhong and Siebers, 2009). Zhong a par exemple suggéré de déformer des cartes de masse ou de dépôt d'énergie plutôt que de dose via des algorithmes de Monte Carlo (Zhong and Siebers, 2009). En comparant leur méthode avec une déformation de dose avec interpolation linéaire sur fantôme numérique, les auteurs ont montré qu'en cas de faibles variations de densité des tissus, comme dans la région pelvienne, l'approximation faite par une déformation avec interpolation linéaire était raisonnable.

Néanmoins cette problématique n'a, à l'heure actuelle, pas été investiguée dans le contexte inter-individus où la finalité est tout autre. En effet, lors d'une transformation de la dose dans une perspective de cumul de dose, il est nécessaire qu'il y ait conservation du DVH, conservation de l'énergie par unité de masse (Zhong and Siebers, 2009), malgré une variation volumique de l'organe. Or, notre approche consiste, non pas à suivre la dose au regard des modifications anatomiques d'un même individu, mais à comparer la dose reçue par différents individus en chaque point de l'anatomie.

### *2.2.4 RECALAGE INTER-INDIVIDU DES CT DE LA REGION PELVIENNE*

Si la littérature est riche concernant le recalage intra-individu d'images CT/CBCT (Cazoulat et al., 2014, 2011; Chen et al., 2010; Greene et al., 2009; Lu et al., 2011; Nithiananthan et al., 2011), ou dans le contexte d'images CT ORL (Castadot et al., 2008), elle apparaît au contraire indigente quant au recalage inter-individus CT/CT.

## 2.3 CHOIX DU MODELE ANATOMIQUE DE REFERENCE

Le modèle anatomique de référence (MAR) a un impact direct, de par son anatomie, sur les performances du recalage et donc sur l'analyse de population (Aljabar et al., 2009; Commowick and Malandain, 2007). Choisir arbitrairement l'une des images de la base de patients induirait donc un biais dans les analyses à suivre. Cette question n'a cependant pas été instiguée dans le contexte du recalage inter-individus. En revanche, plusieurs travaux portant sur les segmentations basées atlas s'y sont intéressés.

L'option la plus simple consiste à sélectionner comme MAR un patient présentant une anatomie « standard » au regard de la totalité de la population. Ces approches sont généralement basées sur le recalage deux à deux des images et sur le calcul d'une distance ou d'une similarité pour chaque couple d'image (Aljabar et al., 2009; Commowick and Malandain, 2007; Marsland et al., 2003; Park et al., 2005; Ramus and Malandain, 2010; Wu et al., 2007). Le MAR peut être sélectionné comme l'individu maximisant la similarité (SSD, NCC, MI, etc.) ou les déformations au reste de la population. Ces études ont montré l'influence du choix du MAR dans les performances des segmentations. Néanmoins, la variabilité inter-individus pouvant être élevée, le MAR ainsi défini peut s'avérer être très proche de certains individus, mais très éloigné d'autres. Pour pallier ce biais, une solution consiste à construire une anatomie moyenne à partir d'une population via un processus itératif basé sur le recalage (Acosta et al., 2010; Guimond et al., 2000; Joshi et al., 2004; Lorenzen et al., 2005; Rohlfing et al., 2001) comme illustré sur la Figure 2.3. Cette méthode permet d'être indépendant du choix de la référence parmi la base d'images (Guimond et al., 2000). Néanmoins, dans le contexte d'images CT, le MAR obtenu présente un contraste fortement diminué comparé aux images d'origine, posant alors des problèmes lors du recalage des images (Acosta et al., 2010).

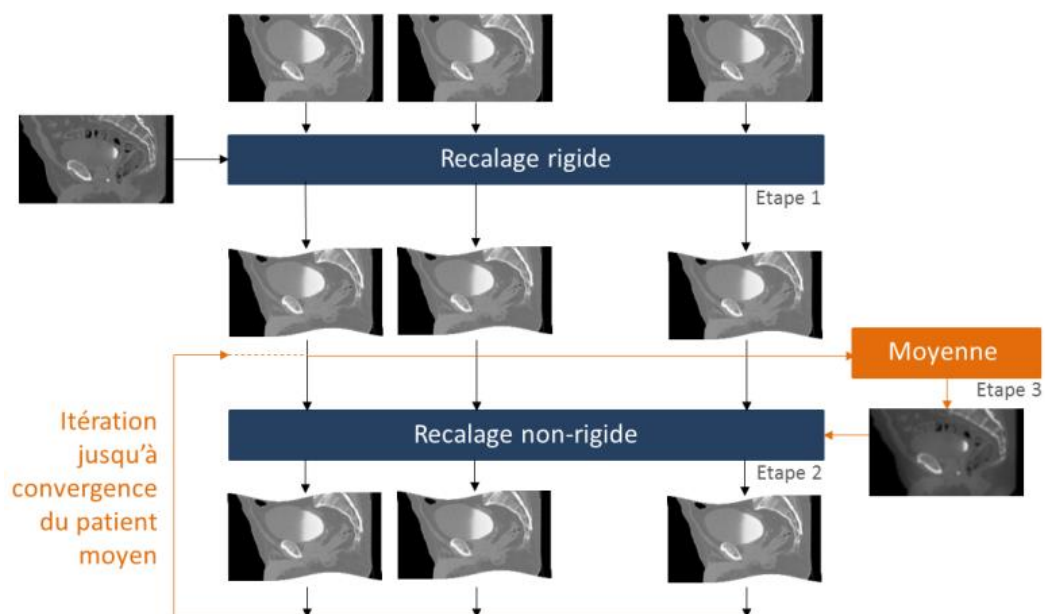


Figure 2.3 : Schéma du calcul itératif d'un patient moyen basé sur le recalage.



Le calcul d'un MAR moyen nécessite une base de données suffisamment grande pour que la moyenne soit significative. Si ces approches permettent en théorie de prendre en compte la variabilité anatomique inter-patients, elle présente en pratique des limites dans notre contexte du fait par exemple des différents volumes vésicaux, de la forme tubulaire « aléatoire » du rectum. Il est alors inévitable que certains types anatomiques particuliers ne soient représentés que marginalement dans la population (par exemples des patients présentant des prothèses à la hanches, des patients présentant un volume vésical très élevé, etc.). Par effet de moyenne, ces anatomies marginales n'auront que peu d'incidence sur le calcul du MAR. Le MAR ainsi déterminé couvrira certes un plus large spectre anatomique mais ne sera pas représentatif de l'ensemble de la population.

Utiliser ou combiner plusieurs MARs peut permettre de pallier ce problème, soit via une phase d'apprentissage à partir des MARs (Betrouni et al., 2012; Ghose et al., 2013; Martínez et al., 2014), soit via une approche multi-atlas. Plusieurs études portant sur les stratégies de segmentation multi-atlas ont montré les bénéfices inhérents à l'utilisation de multiples MARs (Acosta et al., 2011; Aljabar et al., 2009; Dowling et al., 2011; Isgum et al., 2009; Wu et al., 2007) choisis selon des critères de similarité. Ces critères peuvent être calculés par exemple à partir des intensités des images (SSD, NCC, MI, etc.) (Aljabar et al., 2009), la norme moyenne du champ de déformation nécessaire à la mise en correspondances des images (Commowick and Malandain, 2007) ou encore de caractéristiques géométriques des structures présentes dans les images. Ces critères de similarités permettent par ailleurs de moduler l'influence du MAR et d'adapter alors sa contribution à la segmentation (Chen et al., 2011; Wang and Yushkevich, 2012; Wang et al., 2013).

## 2.4 TESTS STATISTIQUES POUR LA COMPARAISON DE POPULATIONS VOXEL PAR VOXEL

Les comparaisons statistiques au niveau voxel permettent de détecter des modifications de certaines régions entre différents groupes en calculant la différence d'un signal dans une population (Friston et al., 2011, 1994). Divers exemples ont été rapportés dans la littérature (Ashburner and Friston, 2000b). Celles-ci permettent par exemple d'observer, dans le cadre d'études longitudinales, les phénomènes dynamiques du développement et du vieillissement cérébral (Kovalev et al., 2003; Thompson et al., 2003), des modifications de la matière grise dues à une maladie (Abbott et al., 2012; Chételat et al., 2008; Desgranges et al., 2007; Kakeda and Korogi, 2010) ou encore de détecter les différences liées aux variations de densité dans un tissu comme par exemple les modifications de la matière grise dues à la maladie d'Alzheimer (Abbott et al., 2012; Kakeda and Korogi, 2010). Néanmoins, une telle approche reste à être testée dans le domaine de la radiothérapie.

Dans notre étude, les signaux à comparer au niveau voxel dans la population sont les distributions 3D de la dose planifiée. La finalité du test statistique consiste à évaluer la validité ou le rejet d'une hypothèse  $H_1$ , comme par exemple « les saignements rectaux sont corrélés à une sur-irradiation » (Dale et al., 1999; O'DONNELL et al., 2008). A partir des données cliniques de la survenue de saignements rectaux obtenues et des distributions de

dose recalées sur un même MAR, il s'agit alors de déterminer, voxel par voxel, l'acceptabilité de l'hypothèse. Ceci consiste à formuler en termes probabiliste un jugement sur l'hypothèse  $H_1$  à partir des données dosimétriques. En pratique, établir l'acceptation de  $H_1$  se fait par l'absurde en démontrant le rejet de l'hypothèse nulle  $H_0$  « Il n'existe pas de différences significatives entre les doses reçues par les patients avec ou sans saignements rectaux ».

De nombreux tests statistiques existent pour aboutir à une décision quant à l'hypothèse nulle comme par exemple le test Student à deux échantillons, supposant une distribution normale<sup>2</sup> de la variable « dose » associée à un voxel, le test de Mann-Whitney moins restrictif puisqu'il s'applique quel que soit le type de distribution de la variable, la régression de Cox (Heemsbergen et al., 2010), de permutations à comparaisons multiples (Chen et al., 2013) ou encore des tests non-paramétriques à effets mélangés (Ospina et al., 2011).

Ces tests résultent en général en une probabilité d'observer une différence entre les deux groupes alors qu'en réalité il n'y en a pas : c'est la valeur  $p$  (ou  $p$ -value). Elle permet de quantifier le risque d'erreur quant à l'existence d'une différence entre les deux groupes. Ainsi, l'on ne conclut à cette existence que si la probabilité de se tromper est suffisamment faible. On parle alors de différences statistiquement significatives entre les deux groupes. Classiquement, le seuil de signification peut être fixé à  $p < 0.05$  ou  $p < 0.01$ .

Dans le contexte des tests statistiques voxel par voxel, se posent par ailleurs les questions de leurs corrections au regard des problèmes de comparaisons multiples et de la détections des faux-positifs : lorsque plusieurs tests sont réalisés simultanément comme dans le cas d'étude sur un grand nombre de voxels, le risque de détecter des faux-positifs s'accroît (Lord et al., 2004). Quelques solutions ont été proposées pour y faire face comme la correction de Bonferroni, la correction de Sidak ou encore le taux de faux-positifs (Genovese et al., 2002), qui permettent de déterminer un seuillage optimal de la valeur  $p$ .

## 2.5 SYNTHÈSE

Ce chapitre nous a permis de situer les fondamentaux méthodologiques sur lesquels se basent nos travaux, afin d'étudier, voxel par voxel, les relations dose/toxicité en radiothérapie. Nous avons détaillé les notions clefs de notre stratégie, notamment le recalage inter-individus en radiothérapie, son évaluation et la transformation des images de dose. Nous avons également abordés les questions liées au choix d'un modèle anatomique de référence commun à toute une population et aux tests statistiques permettant l'analyse des distributions de dose au niveau voxel.

Dans nos travaux, le recalage et son évaluation sont reconsidérés dans un contexte de mise en correspondance de l'anatomie et de la dose pour la prédiction de la toxicité. L'objectif méthodologique prioritaire de nos travaux a été de déterminer une méthode de mise en correspondance inter-individus anatomique et dosimétrique.

---

<sup>2</sup> La normalité d'une distribution peut être estimée par exemple par l'épreuve de de Kolmogorov-Smirnov.

## 2.6 RÉFÉRENCES

- Abbott, D.F., Pell, G.S., Pardoe, H.R., Jackson, G.D., 2012. Selecting appropriate voxel-based methods for neuroimaging studies. *NeuroImage* 59, 885–886. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.083
- Acosta, O., Dowling, J., Cazoulat, G., Simon, A., Salvado, O., De Crevoisier, R., Haigron, P., 2010. Atlas based segmentation and mapping of organs at risk from planning ct for the development of voxel-wise predictive models of toxicity in prostate radiotherapy, in: *Prostate Cancer Imaging. Computer-Aided Diagnosis, Prognosis, and Intervention*. Springer, pp. 42–51.
- Acosta, O., Simon, A., Monge, F., Commandeur, F., Bassirou, C., Cazoulat, G., de Crevoisier, R., Haigron, P., 2011. Evaluation of multi-atlas-based segmentation of CT scans in prostate cancer radiotherapy, in: *2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. Presented at the 2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, pp. 1966–1969. doi:10.1109/ISBI.2011.5872795
- Aljabar, P., Heckemann, R.A., Hammers, A., Hajnal, J.V., Rueckert, D., 2009. Multi-atlas based segmentation of brain images: Atlas selection and its effect on accuracy. *NeuroImage* 46, 726–738. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.02.018
- Ashburner, J., Friston, K.J., 1999. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.* 7, 254–266.
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2000a. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 11, 805–821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2000b. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 11, 805–821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2001. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 14, 1238–1243.
- Bajcsy, R., Kova\vc\vc, S., 1989. Multiresolution elastic matching. *Comput. Vis. Graph. Image Process.* 46, 1–21.
- Battista, J.J., Johnson, C., Turnbull, D., Kempe, J., Bzdusek, K., Van Dyk, J., Bauman, G., 2013. Dosimetric and Radiobiological Consequences of Computed Tomography–Guided Adaptive Strategies for Intensity Modulated Radiation Therapy of the Prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*
- Betrouni, N., 2009. Le recalage en imagerie médicale : de la conception à la validation. *IRBM, HOMMAGE À JEAN ROUSSEAU* 30, 60–71. doi:10.1016/j.irbm.2008.12.003
- Betrouni, N., Iancu, A., Puech, P., Mordon, S., Makni, N., 2012. ProstAtlas: A digital morphologic atlas of the prostate. *Eur. J. Radiol.* 81, 1969–1975.
- Bookstein, F.L., 1989. Principal warps: Thin-plate splines and the decomposition of deformations. *Pattern Anal. Mach. Intell. IEEE Trans. On* 11, 567–585.
- Bro-Nielsen, M., Gramkow, C., 1996. Fast fluid registration of medical images, in: *Visualization in Biomedical Computing*. Springer, pp. 265–276.
- Cachier, P., Bardinnet, E., Dormont, D., Pennec, X., Ayache, N., 2003. Iconic feature based nonrigid registration: the PASHA algorithm. *Comput. Vis. Image Underst.* 89, 272–298.
- Castadot, P., Lee, J.A., Parraga, A., Geets, X., Macq, B., Grégoire, V., 2008. Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother. Oncol.* 89, 1–12.
- Cazoulat, G., Simon, A., Acosta, O., Ospina, J.D., Gnep, K., Viard, R., de Crevoisier, R., Haigron, P., 2011. Dose monitoring in prostate cancer radiotherapy using CBCT to CT constrained elastic image registration, in: *Prostate Cancer Imaging. Image Analysis and Image-Guided Interventions*. Springer, pp. 70–79.
- Cazoulat, G., Simon, A., Dumenil, A., Gnep, K., de Crevoisier, R., Acosta-Tamayo, O., Haigron, P., 2014. Surface-Constrained Nonrigid Registration for Dose Monitoring in Prostate Cancer Radiotherapy. *IEEE Trans. Med. Imaging Early Access Online*. doi:10.1109/TMI.2014.2314574
- Chen, C., Witte, M., Heemsbergen, W., Herk, M. van, 2013. Multiple comparisons permutation test for image based data mining in radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 8, 293. doi:10.1186/1748-717X-8-293
- Chen, J., Morin, O., Aubin, M., Bucci, M.K., Chuang, C.F., Pouliot, J., 2006. Dose-guided radiation therapy with megavoltage cone-beam CT. *Br. J. Radiol.* 79, S87–S98.
- Chen, T., Kim, S., Goyal, S., Jabbour, S., Zhou, J., Rajagopal, G., Haffty, B., Yue, N., 2010. Object-constrained meshless deformable algorithm for high speed 3D nonrigid registration between CT and CBCT. *Med. Phys.* 37, 197.
- Chen, T., Vemuri, B.C., Rangarajan, A., Eisenschenk, S.J., 2011. Mixture of segmenters with discriminative spatial regularization and sparse weight selection, in: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2011*. Springer, pp. 595–602.

- Chételat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., Poline, J.B., Sayette, V. de la, Viader, F., Eustache, F., Baron, J.-C., 2008. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain* 131, 60–71. doi:10.1093/brain/awm288
- Christensen, G.E., 1994. Deformable shape models for anatomy. Washington University Saint Louis, Mississippi.
- Christensen, G.E., Johnson, H.J., 2001. Consistent image registration. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 20, 568–582.
- Christensen, G.E., Rabbitt, R.D., Miller, M.I., 1996. Deformable templates using large deformation kinematics. *Image Process. IEEE Trans. On* 5, 1435–1447.
- Chung, M.K., Worsley, K.J., Paus, T., Cherif, C., Collins, D.L., Giedd, J.N., Rapoport, J.L., Evans, A.C., 2001. A unified statistical approach to deformation-based morphometry. *NeuroImage* 14, 595–606.
- Collignon, A., Maes, F., Delaere, D., Vandermeulen, D., Suetens, P., Marchal, G., 1995. Automated multi-modality image registration based on information theory, in: *Information Processing in Medical Imaging*. pp. 264–274.
- Commowick, O., Malandain, G., 2007. Efficient Selection of the Most Similar Image in a Database for Critical Structures Segmentation, in: Ayache, N., Ourselin, S., Maeder, A. (Eds.), *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2007, Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 203–210.
- Crum, W.R., Camara, O., Hill, D.L., 2006. Generalized overlap measures for evaluation and validation in medical image analysis. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 25, 1451–1461.
- Dai, Y.-H., 2003. A family of hybrid conjugate gradient methods for unconstrained optimization. *Math. Comput.* 72, 1317–1328.
- Dale, E., Olsen, D.R., Foss\AA, S.D., 1999. Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after prostate conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43, 385–391.
- Dantzig, G.B., Orden, A., Wolfe, P., 1955. The generalized simplex method for minimizing a linear form under linear inequality restraints. *Pac. J. Math.* 5, 183–195.
- Davis, M.H., Khotanzad, A., Flamig, D.P., Harms, S.E., 1997. A physics-based coordinate transformation for 3-D image matching. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 16, 317–328.
- Desgranges, B., Matuszewski, V., Piolino, P., Chételat, G., Mézenge, F., Landeau, B., de la Sayette, V., Belliard, S., Eustache, F., 2007. Anatomical and functional alterations in semantic dementia: A voxel-based MRI and PET study. *Neurobiol. Aging* 28, 1904–1913. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.006
- Dowling, J.A., Fripp, J., Chandra, S., Pluim, J.P.W., Lambert, J., Parker, J., Denham, J., Greer, P.B., Salvado, O., 2011. Fast automatic multi-atlas segmentation of the prostate from 3D MR images, in: *Prostate Cancer Imaging. Image Analysis and Image-Guided Interventions*. Springer, pp. 10–21.
- Duncan, J.S., Ayache, N., 2000. Medical image analysis: Progress over two decades and the challenges ahead. *Pattern Anal. Mach. Intell. IEEE Trans. On* 22, 85–106.
- Fischer, B., Modersitzki, J., 2004. A unified approach to fast image registration and a new curvature based registration technique. *Linear Algebra Its Appl.* 380, 107–124.
- Fitzpatrick, J.M., West, J.B., 2001. The distribution of target registration error in rigid-body point-based registration. *IEEE Trans. Med. Imaging* 20, 917–927. doi:10.1109/42.952729
- Foskey, M., Davis, B., Goyal, L., Chang, S., Chaney, E., Strehl, N., Tomei, S., Rosenman, J., Joshi, S., 2005. Large deformation three-dimensional image registration in image-guided radiation therapy. *Phys. Med. Biol.* 50, 5869.
- Friston, K.J., Ashburner, J.T., Kiebel, S.J., Nichols, T.E., Penny, W.D., 2011. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.-P., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., 1994. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210. doi:10.1002/hbm.460020402
- Gee, J.C., Reivich, M., Bajcsy, R., 1993. Elastically deforming 3D atlas to match anatomical brain images. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 17, 225–236.
- Genovese, C.R., Lazar, N.A., Nichols, T., 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15, 870–878.
- Ghose, S., Oliver, A., Mitra, J., Martí, R., Lladó, X., Freixenet, J., Sidibé, D., Vilanova, J.C., Comet, J., Meriaudeau, F., 2013. A supervised learning framework of statistical shape and probability priors for automatic prostate segmentation in ultrasound images. *Med. Image Anal.* 17, 587–600.
- Godley, A., Ahunbay, E., Peng, C., Li, X.A., 2012. Accumulating daily-varied dose distributions of prostate radiation therapy with soft-tissue-based kV CT guidance. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 13.

- Greene, W.H., Chelikani, S., Purushothaman, K., Knisely, J.P.S., Chen, Z., Papademetris, X., Staib, L.H., Duncan, J.S., 2009. Constrained non-rigid registration for use in image-guided adaptive radiotherapy. *Med. Image Anal.* 13, 809–817.
- Guimond, A., Meunier, J., Thirion, J.-P., 2000. Average brain models: A convergence study. *Comput. Vis. Image Underst.* 77, 192–210.
- Hajnal, J.V., Hill, D.L., 2010. *Medical image registration*. CRC press.
- Hausdorff, F., 1918. Dimension und äußeres Maß. *Math. Ann.* 79, 157–179. doi:10.1007/BF01457179
- Heemsbergen, W.D., Al-Mamgani, A., Witte, M.G., van Herk, M., Pos, F.J., Lebesque, J.V., 2010. Urinary Obstruction in Prostate Cancer Patients From the Dutch Trial (68 Gy vs. 78 Gy): Relationships With Local Dose, Acute Effects, and Baseline Characteristics. *Int. J. Radiat. Oncol.* 78, 19–25. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1680
- Holden, M., 2008. A review of geometric transformations for nonrigid body registration. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 27, 111–128.
- Horsfield, M.A., 1999. Mapping eddy current induced fields for the correction of diffusion-weighted echo planar images. *Magn. Reson. Imaging* 17, 1335–1345.
- Ibanez, L., Schroeder, W., Ng, L., Cates, J., 2003. *The ITK software guide*.
- Isgum, I., Staring, M., Rutten, A., Prokop, M., Viergever, M.A., van Ginneken, B., 2009. Multi-atlas-based segmentation with local decision fusion—Application to cardiac and aortic segmentation in CT scans. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 28, 1000–1010.
- Jaccard, P., 1912. The distribution of the flora in the alpine zone. 1. *New Phytol.* 11, 37–50.
- Joshi, S., Davis, B., Jomier, M., Gerig, G., 2004. Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy. *NeuroImage* 23, S151–S160.
- Kabus, S., Klinder, T., von Berg, J., Lorenz, C., 2010. Functional non-rigid registration validation: a CT phantom study, in: *Biomedical Image Registration*. Springer, pp. 116–127.
- Kakeda, S., Korogi, Y., 2010. The efficacy of a voxel-based morphometry on the analysis of imaging in schizophrenia, temporal lobe epilepsy, and Alzheimer’s disease/mild cognitive impairment: a review. *Neuroradiology* 52, 711–721. doi:10.1007/s00234-010-0717-2
- Kashani, R., Hub, M., Balter, J.M., Kessler, M.L., Dong, L., Zhang, L., Xing, L., Xie, Y., Hawkes, D., Schnabel, J.A., 2008. Objective assessment of deformable image registration in radiotherapy: A multi-institution study. *Med. Phys.* 35, 5944–5953.
- Kaus, M.R., Brock, K.K., Pekar, V., Dawson, L.A., Nichol, A.M., Jaffray, D.A., 2007. Assessment of a model-based deformable image registration approach for radiation therapy planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68, 572–580.
- Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B.A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M.-C., Christensen, G.E., Collins, D.L., Gee, J., Hellier, P., 2009. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* 46, 786–802.
- Klein, S., Staring, M., Pluim, J.P., 2007. Evaluation of optimization methods for nonrigid medical image registration using mutual information and B-splines. *Image Process. IEEE Trans. On* 16, 2879–2890.
- Kovalev, V.A., Kruggel, F., von Cramon, D.Y., 2003. Gender and age effects in structural brain asymmetry as measured by MRI texture analysis. *NeuroImage* 19, 895–905.
- Kushner, H.J., Yin, G., 2003. *Stochastic approximation and recursive algorithms and applications*. Springer.
- Lau, Y.H., Braun, M., Hutton, B.F., 2001. Non-rigid image registration using a median-filtered coarse-to-fine displacement field and a symmetric correlation ratio. *Phys. Med. Biol.* 46, 1297.
- Lester, H., Arridge, S.R., 1999. A survey of hierarchical non-linear medical image registration. *Pattern Recognit.* 32, 129–149.
- Levenberg, K., 1944. A method for the solution of certain problems in least squares. *Q. Appl. Math.* 2, 164–168.
- Lord, S.J., GebSKI, V.J., Keech, A.C., 2004. Multiple analyses in clinical trials: sound science or data dredging? *Med. J. Aust.* 181, 452–454.
- Lorenzen, P., Davis, B.C., Joshi, S., 2005. Unbiased atlas formation via large deformations metric mapping, in: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2005*. Springer, pp. 411–418.
- Lu, C., Chelikani, S., Papademetris, X., Knisely, J.P., Milosevic, M.F., Chen, Z., Jaffray, D.A., Staib, L.H., Duncan, J.S., 2011. An integrated approach to segmentation and nonrigid registration for application in image-guided pelvic radiotherapy. *Med. Image Anal.* 15, 772–785.
- Lu, C., Chelikani, S., Papademetris, X., Staib, L., Duncan, J., 2010. Constrained non-rigid registration using lagrange multipliers for application in prostate radiotherapy, in: *Computer Vision and Pattern Recognition Workshops (CVPRW)*, 2010 IEEE Computer Society Conference on. pp. 133–138.
- Maintz, J.B., Viergever, M.A., 1998. A survey of medical image registration. *Med. Image Anal.* 2, 1–36.

- Makni, N., Toumi, I., Puech, P., Issa, M., Colot, O., Mordon, S., Betrouni, N., 2010. A non rigid registration and deformation algorithm for ultrasound & MR images to guide prostate cancer therapies, in: Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE. IEEE, pp. 3711–3714.
- Mangin, J.-F., 1995. Mise en correspondance d'images médicales 3 D multi-modalités multi-individus pour la corrélation anatomo-fonctionnelle cérébrale.
- Marquardt, D.W., 1963. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J. Soc. Ind. Appl. Math.* 11, 431–441.
- Marsland, S., Twining, C.J., 2004. Constructing diffeomorphic representations for the groupwise analysis of nonrigid registrations of medical images. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 23, 1006–1020.
- Marsland, S., Twining, C.J., Taylor, C.J., 2003. Groupwise non-rigid registration using polyharmonic clamped-plate splines, in: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2003*. Springer, pp. 771–779.
- Martínez, F., Romero, E., Dréan, G., Simon, A., Haigron, P., De Crevoisier, R., Acosta, O., 2014. Segmentation of pelvic structures for planning CT using a geometrical shape model tuned by a multi-scale edge detector. *Phys. Med. Biol.* 59, 1471.
- McGill, C.D., Svedlow, M., 1976. Image registration error variance as a measure of overlay quality. *Geosci. Electron. IEEE Trans. On* 14, 44–49.
- Meyer, C.R., Leichtman, G.S., Brunberg, J.A., Wahl, R.L., Quint, L.E., 1995. Simultaneous usage of homologous points, lines, and planes for optimal, 3-D, linear registration of multimodality imaging data. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 14, 1–11.
- Modersitzki, J., 2004. *Numerical Methods for Image Registration (Numerical Mathematics and Scientific Computation)*. Oxford university press USA.
- Murphy, K., van Ginneken, B., Reinhardt, J.M., Kabus, S., Ding, K., Deng, X., Cao, K., Du, K., Christensen, G.E., Garcia, V., Vercauteren, T., Ayache, N., Commowick, O., Malandain, G., Glocker, B., Paragios, N., Navab, N., Gorbunova, V., Sporing, J., de Bruijne, M., Han, X., Heinrich, M.P., Schnabel, J.A., Jenkinson, M., Lorenz, C., Modat, M., McClelland, J.R., Ourselin, S., Muenzing, S.E.A., Viergever, M.A., De Nigris, D., Collins, D.L., Arbel, T., Peroni, M., Li, R., Sharp, G.C., Schmidt-Richberg, A., Ehrhardt, J., Werner, R., Smeets, D., Loeckx, D., Song, G., Tustison, N., Avants, B., Gee, J.C., Staring, M., Klein, S., Stoel, B.C., Urschler, M., Werlberger, M., Vandemeulebroucke, J., Rit, S., Sarrut, D., Pluim, J.P.W., 2011. Evaluation of Registration Methods on Thoracic CT: The EMPIRE10 Challenge. *IEEE Trans. Med. Imaging* 30, 1901–1920. doi:10.1109/TMI.2011.2158349
- Nijkamp, J., de Haas-Kock, D.F., Beukema, J.C., Neelis, K.J., Woutersen, D., Ceha, H., Rozema, T., Slot, A., Vos-Westerman, H., Intven, M., 2012. Target volume delineation variation in radiotherapy for early stage rectal cancer in the Netherlands. *Radiother. Oncol.* 102, 14–21.
- Nithianathan, S., Schafer, S., Uneri, A., Mirotta, D.J., Stayman, J.W., Zbijewski, W., Brock, K.K., Daly, M.J., Chan, H., Irish, J.C., 2011. Demons deformable registration of CT and cone-beam CT using an iterative intensity matching approach. *Med. Phys.* 38, 1785.
- Nocedal, J., Wright, S.J., 1999. *Numerical optimization*. Springer New York.
- O'DONNELL, H., Finnegan, K., Eliades, H., Oliveros, S., Plowman, P.N., 2008. Re-defining rectal volume and DVH for analysis of rectal morbidity risk after radiotherapy for early prostate cancer. *Br. J. Radiol.* 81, 327–332.
- Ospina, J.D., Acosta, O., Dréan, G., Cazoulat, G., Simon, A., Correa, J.C., Haigron, P., Crevoisier, R. de, 2011. Spatial Nonparametric Mixed-Effects Model with Spatial-Varying Coefficients for Analysis of Populations, in: Suzuki, K., Wang, F., Shen, D., Yan, P. (Eds.), *Machine Learning in Medical Imaging, Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 142–150.
- Ou, Y., Sotiras, A., Paragios, N., Davatzikos, C., 2011. DRAMMS: Deformable registration via attribute matching and mutual-saliency weighting. *Med. Image Anal.* 15, 622–639.
- Ourselin, S., Roche, A., Subsol, G., Pennec, X., Ayache, N., 2001. Reconstructing a 3D structure from serial histological sections. *Image Vis. Comput.* 19, 25–31.
- Park, H., Bland, P.H., Hero III, A.O., Meyer, C.R., 2005. Least biased target selection in probabilistic atlas construction, in: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2005*. Springer, pp. 419–426.
- Pennec, X., Cachier, P., Ayache, N., 1999. Understanding the “demon’s algorithm”: 3D non-rigid registration by gradient descent, in: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI’99*. pp. 597–605.

- Ramus, L., Malandain, G., 2010. Assessing selection methods in the context of multi-atlas based segmentation, in: 2010 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. Presented at the 2010 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, pp. 1321–1324. doi:10.1109/ISBI.2010.5490240
- Rijkhorst, E.-J., Van Herk, M., Lebesque, J.V., Sonke, J.-J., 2007. Strategy for online correction of rotational organ motion for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 1608–1617.
- Rohde, G.K., Aldroubi, A., Dawant, B.M., 2003. The adaptive bases algorithm for intensity-based nonrigid image registration. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 22, 1470–1479.
- Rohlfing, T., 2012. Image similarity and tissue overlaps as surrogates for image registration accuracy: widely used but unreliable. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 31, 153–163.
- Rohlfing, T., Brandt, R., Maurer Jr, C.R., Menzel, R., 2001. Bee brains, B-splines and computational democracy: Generating an average shape atlas, in: *Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis, 2001. MMBIA 2001. IEEE Workshop on.* pp. 187–194.
- Rohlfing, T., Maurer Jr, C.R., Bluemke, D.A., Jacobs, M.A., 2003. Volume-preserving nonrigid registration of MR breast images using free-form deformation with an incompressibility constraint. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 22, 730–741.
- Rohr, K., Fornefett, M., Stiehl, H.S., 2003. Spline-based elastic image registration: integration of landmark errors and orientation attributes. *Comput. Vis. Image Underst.* 90, 153–168.
- Rueckert, D., Sonoda, L.I., Hayes, C., Hill, D.L., Leach, M.O., Hawkes, D.J., 1999. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 18, 712–721.
- Sarrut, D., Boldea, V., Miguet, S., Ginestet, C., 2006. Simulation of four-dimensional CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans. *Med. Phys.* 33, 605–617.
- Schaly, B., Kempe, J.A., Bauman, G.S., Battista, J.J., Van Dyk, J., 2004. Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy. *Phys. Med. Biol.* 49, 791.
- Studholme, C., Hill, D.L., Hawkes, D.J., 1999. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognit.* 32, 71–86.
- Svedlow, M., McGillem, C.D., Anuta, P.E., 1976. Experimental examination of similarity measures and preprocessing methods used for image registration, in: *LARS Symposia.* p. 150.
- Thévenaz, P., Unser, M., 2000. Optimization of mutual information for multiresolution image registration. *Image Process. IEEE Trans. On* 9, 2083–2099.
- Thirion, J.-P., 1998. Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell’s demons. *Med. Image Anal.* 2, 243–260. doi:10.1016/S1361-8415(98)80022-4
- Thompson, P.M., Hayashi, K.M., de Zubicaray, G., Janke, A.L., Rose, S.E., Semple, J., Herman, D., Hong, M.S., Dittmer, S.S., Doddrell, D.M., 2003. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer’s disease. *J. Neurosci.* 23, 994–1005.
- Thompson, P.M., Woods, R.P., Mega, M.S., Toga, A.W., 2000. Mathematical/computational challenges in creating deformable and probabilistic atlases of the human brain. *Hum. Brain Mapp.* 9, 81–92.
- Toga, A.W., Thompson, P.M., 2002. New approaches in brain morphometry. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 10, 13–23.
- Vercauteren, T., Pennec, X., Perchant, A., Ayache, N., 2009. Diffeomorphic demons: Efficient non-parametric image registration. *NeuroImage* 45, S61–S72.
- Viola, P., Wells III, W.M., 1997. Alignment by maximization of mutual information. *Int. J. Comput. Vis.* 24, 137–154.
- Wang, H., Dong, L., O’Daniel, J., Mohan, R., Garden, A.S., Ang, K.K., Kuban, D.A., Bonnen, M., Chang, J.Y., Cheung, R., 2005. Validation of an accelerated ‘demons’ algorithm for deformable image registration in radiation therapy. *Phys. Med. Biol.* 50, 2887.
- Wang, H., Suh, J., Das, S., Pluta, J., Craige, C., Yushkevich, P., 2013. Multi-atlas segmentation with joint label fusion.
- Wang, H., Yushkevich, P.A., 2012. Dependency prior for multi-atlas label fusion, in: *Biomedical Imaging (ISBI), 2012 9th IEEE International Symposium on.* IEEE, pp. 892–895.
- Wu, M., Rosano, C., Lopez-Garcia, P., Carter, C.S., Aizenstein, H.J., 2007. Optimum template selection for atlas-based segmentation. *NeuroImage* 34, 1612–1618. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.050
- Zhong, H., Peters, T., Siebers, J.V., 2007. FEM-based evaluation of deformable image registration for radiation therapy. *Phys. Med. Biol.* 52, 4721.
- Zhong, H., Siebers, J.V., 2009. Monte Carlo dose mapping on deforming anatomy. *Phys. Med. Biol.* 54, 5815.
- Zijdenbos, A.P., Dawant, B.M., Margolin, R.A., Palmer, A.C., 1994. Morphometric analysis of white matter lesions in MR images: method and validation. *IEEE Trans. Med. Imaging* 13, 716–724. doi:10.1109/42.363096

Zitova, B., Flusser, J., 2003. Image registration methods: a survey. *Image Vis. Comput.* 21, 977–1000.





### 3 ETUDE PRELIMINAIRE

*Dans cette étude, notre objectif était de mener une analyse préliminaire des méthodes de recalage relevant de l'état de l'art pour la mise en correspondance inter-individus au regard de l'anatomie et de la dose. Plutôt que d'envisager une étude exhaustive des multiples variantes ou combinaisons possibles (nature, similarité, transformation, optimisation) pour le recalage et son paramétrage, nous avons fait le choix de mettre en œuvre deux méthodes de recalage de référence, l'algorithme Démons-SSD et l'algorithme FFD-NMI, et de nous concentrer sur la question des métriques d'évaluation au regard de l'anatomie et de la dose. Nous proposons notamment deux nouvelles métriques d'évaluation du recalage prenant en compte la distribution de dose.*

---

## CONTENU

3	Etude préliminaire .....	65
3.1	Introduction .....	66
3.2	Mise en correspondance anatomique et dosimétrique par recalages démons et FFD .....	68
3.2.1	Détails sur l'implémentation des recalages démons et FFD .....	69
3.2.2	Critères d'évaluation .....	71
3.2.3	Données et expériences .....	73
3.3	Résultats et Discussion .....	75
3.4	Synthèse .....	81
	Références .....	82

---

### 3.1 INTRODUCTION

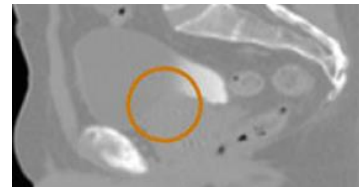
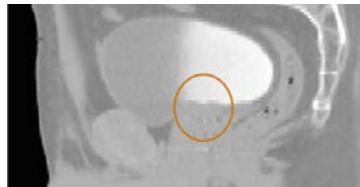
L'étape de mise en correspondance anatomique et dosimétrique de l'ensemble d'une population sur un même modèle anatomique de référence (MAR) s'appuie sur le recalage des images CT de la région pelvienne. Il doit ainsi satisfaire entre autre deux conditions : que l'anatomie recalée des patients corresponde à l'anatomie du MAR, notamment au niveau des organes (*condition C1*), et que la distribution de dose sur les organes du MAR soit identique à la distribution de dose sur les organes des patients après recalage (*condition C2*). En outre, compte-tenu du fait que l'analyse peut porter sur une population constituée d'un nombre important d'individus, il est préférable que le temps de calcul nécessaire au recalage ne soit pas prohibitif, sans que cela ne constitue toutefois une condition sine qua non.

Plusieurs problématiques non résolues à ce jour doivent encore être investiguées. Le recalage inter-individus basé sur les intensités des CTs n'a été que peu évalué et apparaît de prime abord difficile du fait de la grande variabilité inter-individus (volume des organes, présence ou non de gaz dans le rectum ou de produit de contraste dans la vessie, etc.) et du faible contraste des tissus mous (Acosta et al., 2011) comme illustré sur la Figure 3.1. Les performances des méthodes de recalage usuelles doivent encore être évaluées dans ce contexte. L'algorithme non-paramétrique des démons a été reporté dans quelques études dans le domaine de la radiothérapie. Dans le cadre d'applications ORL ou pulmonaires, il a montré de bonnes performances pour le recalage intra-patient d'images CT/CT relativement bien contrastées (Brock, 2010; Castadot et al., 2008; Nithiananthan et al., 2011; Wang et al., 2005). Castadot et al. ont comparé différentes méthodes de recalage intra-patient d'images CT ORL dans le contexte de suivi de la dose au cours du traitement (Castadot et al., 2008). Leurs résultats suggèrent entre autre une mise en correspondance plus précise (score de dice et corrélation croisée) par l'algorithme des démons que par l'algorithme *free-form deformation* basé sur les B-splines cubiques (FFD) (Rueckert et al., 1999). En outre, si l'on compare ces deux méthodes de recalage, l'algorithme des démons présente l'avantage d'être facilement paramétrable, seul l'écart-type du noyau gaussien étant laissé à l'appréciation de l'utilisateur. L'algorithme paramétrique FFD nécessite quant à lui de fixer un grand nombre de paramètres (cf. section suivante) pouvant influencer la précision du recalage. Par ailleurs, l'identification de ces paramètres dépend du contexte et peut être difficile. Cette identification nécessite une analyse de l'influence des différentes combinaisons de paramètres et est dépendante du fait que la base de données d'apprentissage soit représentative ou non de la population envisagée. Malgré ces réserves a priori sur l'algorithme FFD, nous l'avons intégré à titre comparatif dans l'étude préliminaire menée dans la suite.

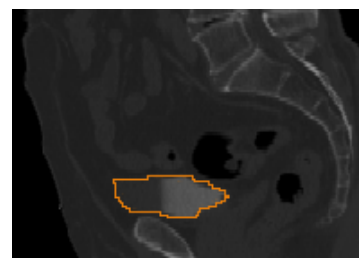
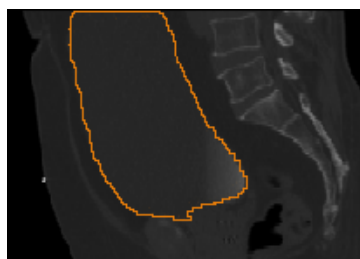
En outre les mesures classiques d'évaluation du recalage décrites au chapitre précédent apparaissent peu fiables pour apprécier la qualité de la mise en correspondance d'éléments autres qu'anatomiques comme les distributions de dose. Des métriques quantitatives permettant de prendre en compte la distribution de dose doivent encore être développées.

Dans ce chapitre nous présentons plus en détails l'implémentation des deux méthodes de recalage comparées (les démons et la FFD), ainsi que les métriques utilisées pour l'évaluation de leurs performances. Leurs capacités

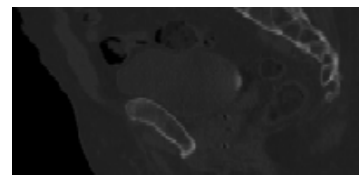
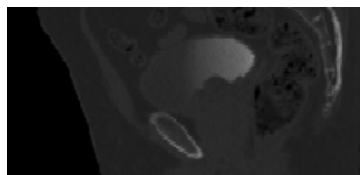
à mettre en correspondance les distributions de doses sont évaluées au moyen de deux métriques que nous introduirons.



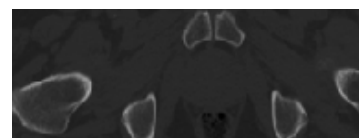
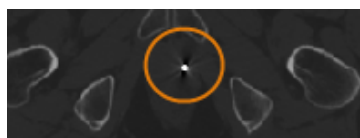
(a) Faible contraste entre les différents tissus mous.



(b) Volumes différents des organes (exemple de la vessie).



(c) Présence ou non de produit de contraste dans la vessie.



(d) Présence ou non de grains d'or et leur rayonnement à l'imagerie.



(e) Présence d'artéfacts (prothèse de la hanche, gaz dans l'intestin).

**Figure 3.1 : Exemples illustratifs de variations anatomiques inter-individus.**

### 3.2 MISE EN CORRESPONDANCE ANATOMIQUE ET DOSIMETRIQUE PAR RECALAGES DEMONS ET FFD

La Figure 3.2 décrit le principe de mise en correspondance inter-individus au regard de l'anatomie et de la dose. Ce processus s'appuie sur le recalage inter-individus d'images CT. Considérant les images CT d'un modèle anatomique de référence (MAR) et d'un patient, des transformations non-rigides sont calculées au moyen des différentes méthodes de recalage considérées. Une fois le recalage effectué et la transformation obtenue, deux processus de propagation sont mis en place ; l'un concernant les structures, l'autre concernant la dose. Les images binaires des organes issues des délimitations manuelles sont propagées dans l'espace du MAR au moyen de la transformation calculée et d'une interpolation de type « plus proche voisin » afin d'en conserver la binarité. De façon similaire, la propagation de la distribution de dose dans l'espace du MAR implique sa transformation par le champ de déformation issu du recalage et une interpolation. Dans cette étude, nous avons retenu l'interpolation tri-linéaire, Zhong et Siebers ayant suggéré qu'elle permettait une approximation raisonnable en cas de faible variation de densité des tissus (Zhong and Siebers, 2009). De plus, cette approximation nous paraît justifiée au regard de l'imprécision sur les données dosimétriques disponibles : nous exploitons la matrice de dose à la planification qui diffère de la dose effectivement reçue par le patient au cours du traitement. Les capacités des méthodes de recalage à satisfaire les conditions (C1) et (C2) décrites dans l'introduction, sont évaluées au moyen de métriques basées sur les organes et la distribution de dose transformée décrites à la section 3.2.2.

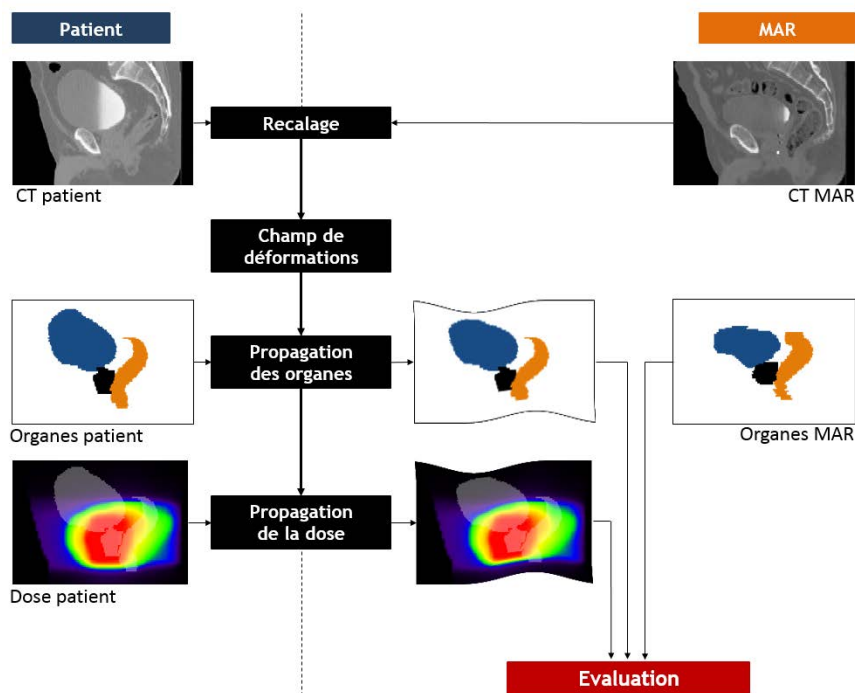


Figure 3.2 : Processus de mise en correspondance des structures et de la distribution de dose.

### 3.2.1 DETAILS SUR L'IMPLEMENTATION DES RECALAGES DEMONS ET FFD

Dans cette section, nous décrivons plus en détails les méthodes de recalage comparées dans cette étude préliminaire : l'algorithme des démons impliquant intrinsèquement une mesure de similarité de type SSD et l'algorithme FFD mise en œuvre ici avec une mesure de similarité basée sur l'information mutuelle normalisée (NMI).

**Recalage démons** L'algorithme des démons a été proposé initialement par Thirion (Thirion, 1998). Cet algorithme, basé sur un calcul de forces à partir du flot optique, considère le recalage comme un problème de minimisation d'une fonction d'énergie entre l'image fixe  $F$  et l'image mouvante  $M$ . Cette fonction d'énergie constitue un compromis entre la similarité entre les images (classiquement au sens de la SSD) et la régularité de la déformation. La similarité et la régularité sont optimisées itérativement, successivement et indépendamment. L'algorithme consiste en un processus itératif à deux étapes : (i) définir une force en chaque voxel dirigée dans la direction opposée au gradient de l'image et d'amplitude proportionnelle à la différence d'intensités entre les deux images ; et (ii) l'application d'une fonction de lissage gaussienne du champ de déformation.

Dans cette étude nous avons retenu l'algorithme des démons « accélérés » de (Wang et al., 2005). Contrairement à l'algorithme original des démons, celui-ci fait intervenir le gradient de l'image mouvante  $M$  dans le calcul des forces. Cette variante présente entre autres avantages de réduire le temps de calcul du champ de déformation  $\overline{DF}$  en accélérant la convergence de l'algorithme.

L'algorithme des démons implémenté vise classiquement à optimiser itérativement la somme des différences au carré (SSD) entre l'image fixe  $F$  et l'image mouvante  $M$  selon le processus suivant :

1. L'image  $M$  est déformée selon le champ de déformation courant  $\overline{DF}$ , initialisé par l'identité, pour obtenir l'image transformée  $M'$ .
2. La mesure de similarité entre les images  $F$  et  $M'$  est calculée selon l'équation :

$$SSD(F, M') = \sum_{x \in \Omega_F} (F(x) - M'(x))^2 \quad (3.1)$$

3. En chaque voxel, une force externe  $F_e$ , requise pour déformer l'image mouvante, est calculée comme :

$$F_e(x) = \frac{(M'(x) - F(x))\overline{\nabla}F}{|\overline{\nabla}F|^2 + (M'(x) - F(x))^2} \quad (3.2)$$

avec  $\overline{\nabla}$  l'opérateur gradient.

Une force interne, déformant l'image fixe vers l'image mouvante, faisant intervenir le gradient de l'image mouvante est également calculée comme :

$$F_i(x) = -\frac{(M'(x) - F(x))\overline{\nabla}M'}{|\overline{\nabla}M'|^2 + (M'(x) - F(x))^2} \quad (3.3)$$

4. Les forces externe et interne sont ensuite combinées pour obtenir la force totale  $F$  selon l'équation :

$$F(x) = F_e(x) + F_i(x) \quad (3.4)$$

5. Le champ de déformation global  $\overline{DF}$  est sommé avec le champ mis à jour :

$$\overline{DF} \leftarrow \overline{DF} + F \quad (3.5)$$

6. Le champ de déformation global est régularisé par convolution avec un noyau gaussien  $G_\sigma$  afin de simuler un comportement élastique :

$$\overline{DF} \leftarrow \overline{DF} \otimes G_\sigma \quad (3.6)$$

7. Les étapes 1 à 5 sont répétée itérativement jusqu'à vérification à l'itération  $it$  du critère d'arrêt :

$$\begin{cases} \frac{1}{N} |\overline{DF}_{it} - \overline{DF}_{it-1}| < \varepsilon & \text{si } it < it_{max} \\ \min_{it} \{SSD_{it}(F, \overline{DF}(M))\} & \text{sinon} \end{cases}, \quad (3.7)$$

avec  $it_{max}$  le nombre maximum d'itérations fixé et  $N$  le nombre de voxels de l'image  $F$ .

Le processus est répété quatre fois dans un schéma multi-résolutions « grossières à fines » afin d'autoriser de plus grandes déformations. Les images sont sous-échantillonnées par un facteur 8 au premier niveau, 4 au second, 2 au troisième et gardent finalement leurs résolutions initiales au quatrième niveau.

Dans la suite le nombre d'itérations maximal a été fixé à 500 à chaque niveau de résolution. Ce nombre n'a pas été mis en défaut dans nos expérimentations compte tenu de la convergence rapide de l'algorithme pour un critère de convergence  $\varepsilon$  fixé à la taille d'un demi-voxel. L'écart-type du noyau gaussien  $\sigma$  a été fixé à la taille d'un voxel (Brock, 2013; Sarrut et al., 2006; Wang et al., 2005).

### Recalage FFD

Les déformations de forme libre ou FFD (Free-Form deformations) ont été introduites en infographie en 1986 (Sederberg and Parry, 1986) pour modéliser des déformations d'objets. Dans le cadre du recalage d'images, l'idée de base de la transformation par FFD est de déformer une image en manipulant une grille sous-jacente de points de contrôle. Ruckert a proposé un algorithme de recalage de type FFD basé sur l'utilisation de B-splines cubiques de  $\mathbb{R}^3$  dans  $\mathbb{R}^3$  pour déformer une grille de points de contrôle. La déformation est obtenue en ajustant la localisation des points de contrôle de la grille. Dans cet algorithme, les points de contrôle ont un support local, i.e. le déplacement d'un point de contrôle n'affecte le champ de déformation que localement. Ainsi, un espacement élevé entre points de contrôle autorise une déformation globale, tandis qu'un espacement faible permet des déformations locales.

La modélisation de la transformation commence par l'initialisation d'une grille de points de contrôle sur l'image. Dans la suite  $\phi_{i,j,k}$  désigne la grille de points de contrôle de taille  $n_i \times n_j \times n_k$  d'espacement  $\delta_x \times \delta_y \times \delta_z$ . La

transformation locale, en un point de contrôle  $p$  de coordonnées  $(x, y, z)$  de la grille, décrite par les B-splines cubiques est donnée par :

$$\overline{DF}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u)B_m(v)B_n(w)\phi_{i+l,j+m,k+n}, \quad (3.8)$$

avec  $i = \lfloor \frac{x}{n_x} \rfloor$ ,  $j = \lfloor \frac{y}{n_y} \rfloor$ ,  $k = \lfloor \frac{z}{n_z} \rfloor$ ,  $u = x/\delta_x - i$ ,  $v = y/\delta_y - j$ ,  $w = z/\delta_z - k$ .

La grille de point de contrôle agit directement sur la précision du recalage. Etant donné qu'un point de contrôle peut être déplacé dans chacune des trois directions de l'espace, l'algorithme offre  $3 \times \text{card}\{\text{points de contrôle}\}$  degrés de liberté. L'algorithme repose sur une approche multi-résolution mise en œuvre par augmentation progressive du nombre de points de contrôle et/ou de la résolution de l'image.

La transformation finale est obtenue par optimisation d'une fonction de coût calculée en fonction de la similarité entre l'image fixe  $F$  et l'image mouvante déformée  $\overline{DF}(M)$  et éventuellement d'une régularisation. Rueckert et al. utilisent l'information mutuelle normalisée (NMI) comme mesure de similarité (Rueckert et al., 1999).. L'optimisation consiste à déterminer itérativement le jeu de paramètres optimal  $\phi_{op}$  permettant de maximiser la similarité entre les images. L'une des méthodes d'optimisation les plus utilisées est celle de la descente de gradient. La recherche itérative de la solution est réalisée selon l'équation :

$$\phi_{it+1} = \phi_{it} - a_{it} \cdot g(\phi_{it}), \quad (3.9)$$

avec  $a_{it}$  le facteur de gain ou pas à l'itération  $it$  et  $g(\cdot)$  le gradient de la fonction de coût.

Dans notre étude, l'optimisation a été réalisée au moyen de la méthode de la descente de gradient stochastique à pas adaptatif (Klein et al., 2009). Cet algorithme permet généralement de diminuer le nombre d'itérations requis pour la convergence. Le nombre maximal d'itérations a été fixé à 5 000 et n'a pas été mis en défaut dans nos expérimentations. L'espacement entre les points de contrôle de la grille a été fixé à deux voxels dans chaque direction, valeur suffisante pour assurer une régularité du champ de déformation. L'information mutuelle normalisée a été calculée sur un échantillon de 2000 voxels choisis aléatoirement à chaque itération. Nous avons utilisé cette approche dans un schéma multi-résolutions « grossières à fines » à quatre niveaux de résolution, sur-échantillonnant l'image d'un facteur deux entre chaque niveau de résolution.

### 3.2.2 CRITERES D'EVALUATION

Les capacités de mise en correspondance des méthodes de recalage ont été évaluées selon deux types de métriques. La précision de la mise en correspondance anatomique a tout d'abord été estimée via des mesures de recouvrement d'organes et de distances. Dans un deuxième temps, la mise en correspondance de la dose a été jugée au moyen de deux nouvelles métriques prenant en compte le gradient de la distribution de dose.

**Mise en correspondance anatomique** A des fins comparatives avec les résultats publiés dans la littérature, les deux mesures les plus souvent utilisées, le score de dice ainsi que la distance de Hausdorff ( $DH$ ), décrites au



chapitre précédent, ont tout d'abord été calculées pour chacun des organes pelviens : la prostate, la vessie et le rectum.

Outre ces mesures globales, le comportement des structures d'inertie minimale lors du processus de recalage a également été analysé. Dans le cas des structures considérées comme pseudo-sphériques, c'est-à-dire la prostate et la vessie, le centre d'inertie minimale a été assimilé à l'isobarycentre du volume. De façon similaire, le rectum pouvant être considéré comme une structure pseudo-cylindrique, son axe d'inertie minimale, c'est-à-dire sa génératrice dans le cas d'un cylindre de révolution, a été assimilé à sa ligne centrale (LC). Le critère DSIM (pour dispersion de la structure d'inertie minimale) mesure la dispersion entre la structure d'inertie minimale du MAR et celle recalée du patient. Dans le cas de la prostate et de la vessie, la DSIM correspond à la distance euclidienne entre le barycentre recalé et le barycentre du MAR. Dans le cas rectal, la ligne centrale<sup>3</sup> recalée du rectum du patient et la ligne central du rectum du MAR ont été décrites par des B-splines, puis ont été discrétisées en  $N$  points équidistants (ici  $N = 30$ ). La DSIM rectale est alors donnée par la moyenne des distances euclidiennes entre points correspondants :

$$DSIM(LC_{MAR}, LC_i) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \|LC_{MAR}^k - LC_i^k\|, \quad (3.10)$$

avec  $LC_i^k$ , le  $k^{\text{ème}}$  point de la ligne central. Par convention, les points ont été discrétisés de la coupe inférieure à la coupe supérieure du rectum.

**Mise en correspondance dosimétrique** Les scores de mise en correspondance anatomique ne permettent néanmoins pas de juger totalement de la précision de la mise en correspondance de la dose. En effet, de petits écarts au niveau des organes situés en région de fort gradient de dose peuvent engendrer, après recalage, de fortes différences entre la dose sur l'organe recalé et la dose sur l'organe du MAR. Ceci est particulièrement important lors de la mise en correspondance de la dose reçue par les organes à risques (OARs), où le gradient de dose est élevé. Une telle situation est décrite sur la Figure 3.3 présentant deux scénarii ① et ②. Soient  $O$  l'organe d'un patient et  $T_i(O)$  son image après la transformation  $T$ ,  $i \in \{1,2\}$ . Ces transformations se traduisent en un même défaut d'alignement  $dx$  dans deux directions opposées. Bien que les scores de dice entre  $T_i(O)$  et  $O_{MAR}$ ,  $\forall i \in \{1,2\}$  soient les mêmes dans les deux situations, la distribution de dose sur  $O_{MAR}$  sera différente en présence d'un gradient de dose  $\Delta D/dx$  élevé. Cette différence peut être visualisée sur les HDV( $T_i(D), O_{MAR}$ )<sup>4</sup>, qui témoignent d'une sous-irradiation (cas ①) ou d'une sur-irradiation (cas ②) par rapport aux HDV( $T_i(D), O_i$ ) réels.

Dans une perspective d'analyse populationnelle des distributions de dose au niveau voxel, il est nécessaire de pouvoir évaluer ces différences de dose post-recalage sur l'organe du patient et celui du MAR. Les mesures

<sup>3</sup> Pour plus de détails concernant le calcul de la ligne centrale du rectum, l'on se référera à la section 4.1.2

<sup>4</sup> HDV( $D, S$ ) désigne l'histogramme dose-volume calculé à partir de la distribution de dose  $D$  sur la structure  $S$ .

d'évaluation courantes ne le permettant pas, nous avons proposé deux nouvelles métriques basées sur deux représentations différentes de la distribution de dose : la différence relative d'aire appliquée aux HDVs et le recouvrement organe-dose basé sur la dose tridimensionnelle.

- Différence relative d'aire (DRA) : ce score, qui mesure la différence entre les HDVs  $h_1 = HDV(T(Dose_i), T(O_i))$  et  $h_2 = HDV(T(Dose_i), O_{MAR})$ , est défini sur  $[0, D_{max}] \times [0, D_{max}]$  comme :

$$DRA(h_1, h_2) = \frac{\int_0^{D_{max}} |h_1(u) - h_2(u)| du}{\max \left\{ \int_0^{D_{max}} h_1(u) du, \int_0^{D_{max}} h_2(u) du \right\}}. \quad (3.11)$$

La DRA est ainsi normalisée entre 0, lorsque  $h_1 = h_2$ , et 1.

- Recouvrement organe-dose (ROD) : s'inspirant du Jaccard, cette métrique mesure la différence de la distribution de dose  $T(D_i)$  entre union et l'intersection de  $T(O_i)$  et  $O_{MAR}$  comme :

$$ROD(T(Dose_i), T(O_i), O_{MAR}) = \frac{\sum_{T(O_i) \cap O_{MAR}} T(Dose_i)(x)}{\sum_{T(O_i) \cup O_{MAR}} T(Dose_i)(x)}. \quad (3.12)$$

Le ROD est à valeur entre 0, lorsque les structures n'ont aucun voxel en commun, et 1, lorsque la dose sur les structures est identique.

### 3.2.3 DONNEES ET EXPERIENCES

Un total de 30 patients traités par radiothérapie externe pour un cancer localisé de la prostate a été considéré dans cette étude préliminaire. Pour chacun d'eux, comme illustré sur la Figure 3.4, nous disposons du CT de planification, des délinéations et donc des segmentations des organes (prostate, vessie et rectum) ainsi que de la distribution de dose. Chaque image CT présentait des coupes de 512x512 pixels (1mm x 1mm) dans le plan axial avec une distance inter-coupes de 2mm.

Suivant un schéma de validation croisée de type *leave-one out*, chacun des 30 patients a été choisi itérativement comme MAR. Ainsi les images CT des 29 autres patients ont été recalées rigide<sup>5</sup> puis non-rigide<sup>5</sup> (démons ou FFD) vers le CT du MAR suivant le schéma présenté sur la Figure 3.2. La Figure 3.4 présente un exemple d'un patient (Figure 3.4 (a,c,e)) à recalcr sur un MAR (Figure 3.4 (b,d,f)).

---

<sup>5</sup> L'algorithme utilisé pour le recalage rigide est de type block-matching (Ourselin et al., 2001). La similarité maximisée en les blocs de taille fixée classiquement à quatre voxels dans chaque direction était la corrélation croisée normalisée.

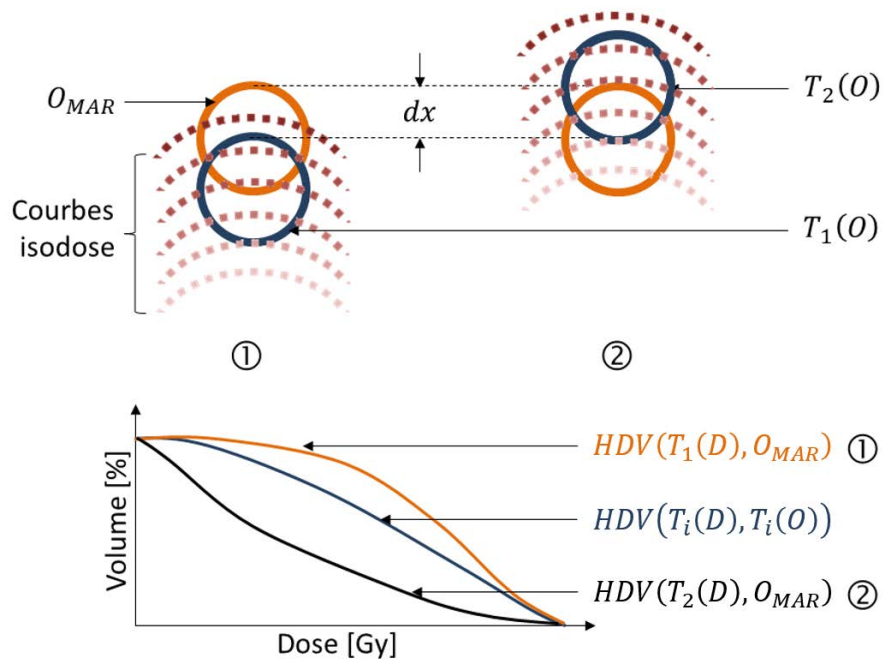


Figure 3.3 : Relations entre correspondances anatomiques et dosimétriques. Deux recalages conduisant à un même score de recouvrement par rapport à la structure  $O_{MAR}$  conduisent à des différences de dose sur la structure  $O_{MAR}$ .

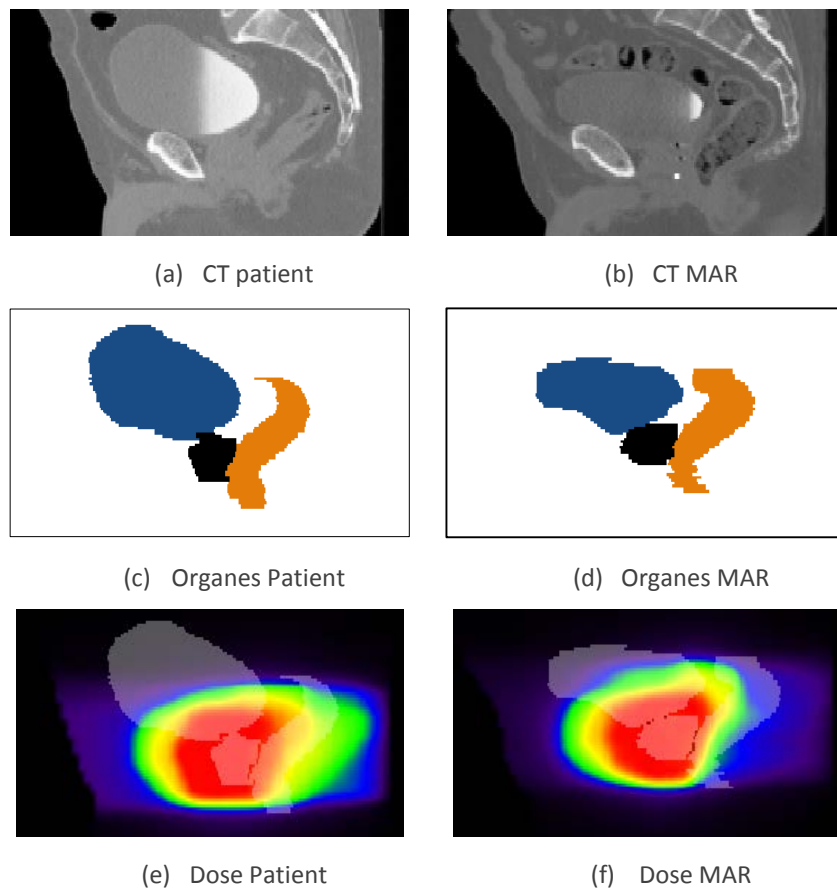
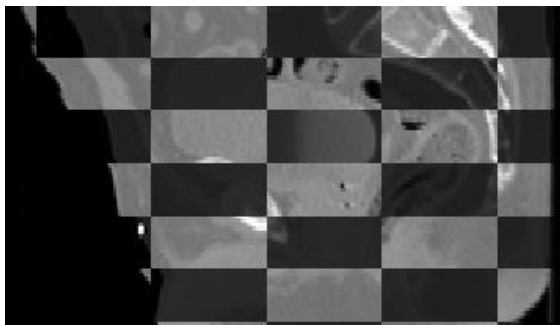


Figure 3.4 : Exemple de CTs (a-b), de segmentations des organes (prostate (noir), vessie (bleu), rectum (orange)) (c-d) et de distributions de dose d'un patient et d'un MAR (e-f).

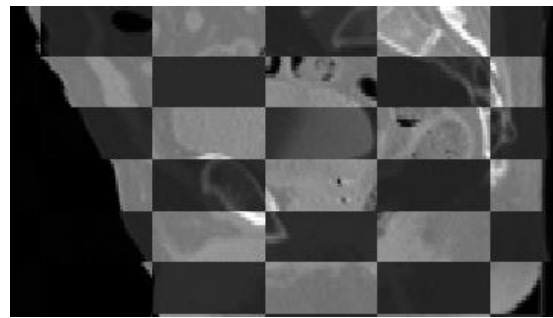
### 3.3 RESULTATS ET DISCUSSION

Les Figure 3.5 et Figure 3.6 présentent une illustration des résultats de recalage entre un patient et un MAR.

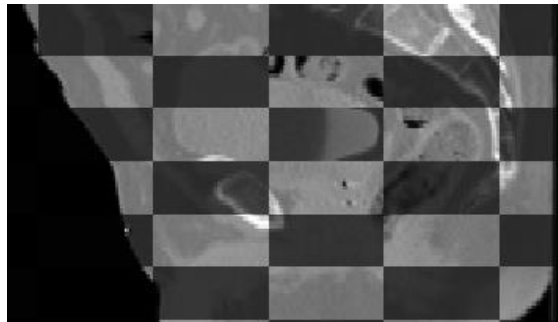
Les résultats de l'évaluation des algorithmes démons et FFD pour chaque organe et chaque critère sont détaillés sous forme de boîtes à moustaches sur les Figure 3.7 à Figure 3.11, et résumés dans le Tableau 3.1. A titre d'exemple pour un recalage de type démons, les relations du score de dice avec respectivement la DSIM, le recouvrement organe-dose et la différence relative d'aire sont exposées sur les Figure 3.12, Figure 3.13 et Figure 3.14.



(a) Vue en échiquier du CT du MAR et du CT patient après un recalage rigide.

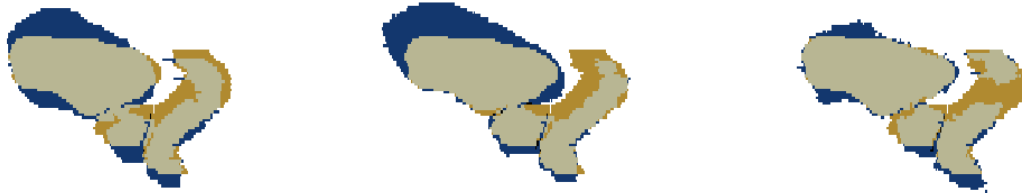


(b) Vue en échiquier du CT du MAR et du CT patient après un recalage FFD.



(c) Vue en échiquier du CT du MAR et du CT patient après un recalage démons.

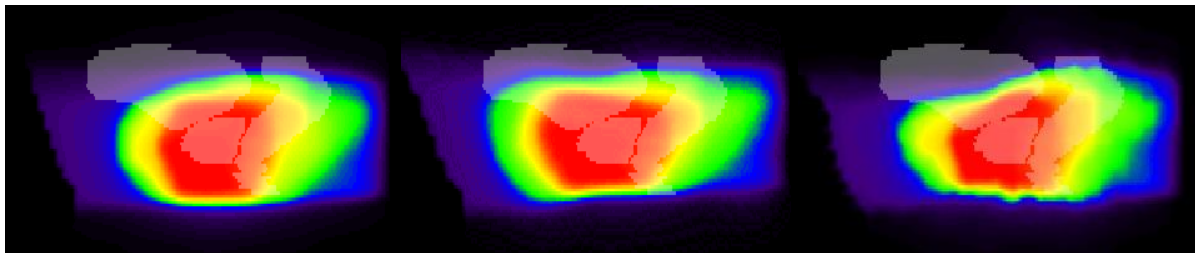
**Figure 3.5 : Vues en échiquier du CT du MAR et d'un patient après recalage rigide (a), FFD (b) et Démons (c).**



(a) Organes du MAR (orange) et organes patient (bleu) après recalage rigide, et zone de recouvrement (gris).

(b) Organes du MAR (orange) et organes patient (bleu) après recalage FFD, et zone de recouvrement (gris).

(c) Organes du MAR (orange) et organes patient (bleu) après recalage démons, et zone de recouvrement (gris).



(d) Distribution de dose après recalage rigide

(e) Distribution de dose après recalage FFD.

(f) Distribution de dose après recalage démons.



(g) Lignes centrales des 29 patients après recalage rigide

(h) Lignes centrales des 29 patients après recalage FFD

(i) Lignes centrales des 29 patients après recalage démons

**Figure 3.6 : Exemple de résultats de recalages CT-CT d'un patient vers un MAR avec des superpositions des organes du MAR (orange) et des organes d'un patient (bleu) (a-c), des distributions de dose transformées (d-f), des représentations des lignes centrales (g-i) après recalage rigide (à titre indicatif), FFD ou Démons.**

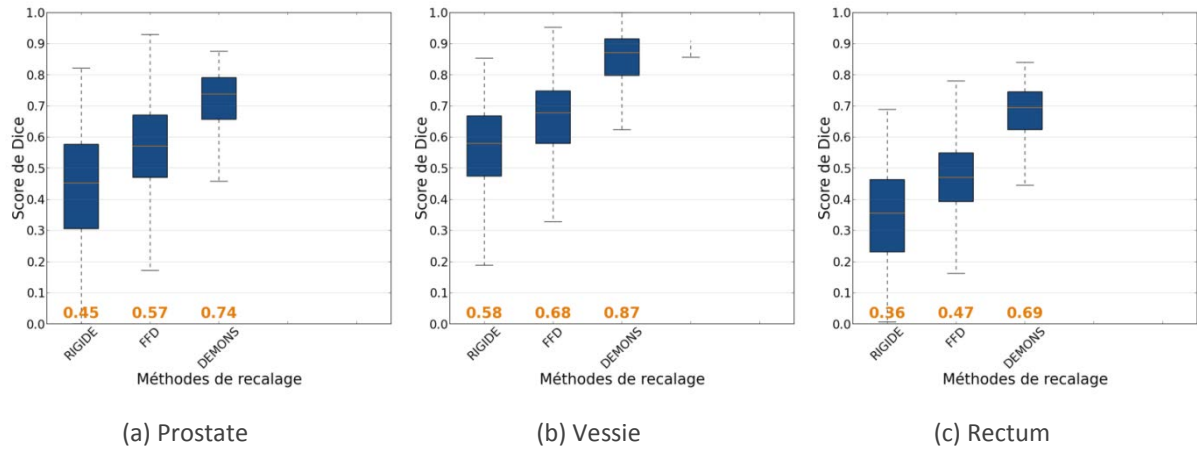


Figure 3.7 : Scores de dice obtenus pour la prostate, la vessie et le rectum par des recalages rigides, et non-rigides de type FFD et Démons.

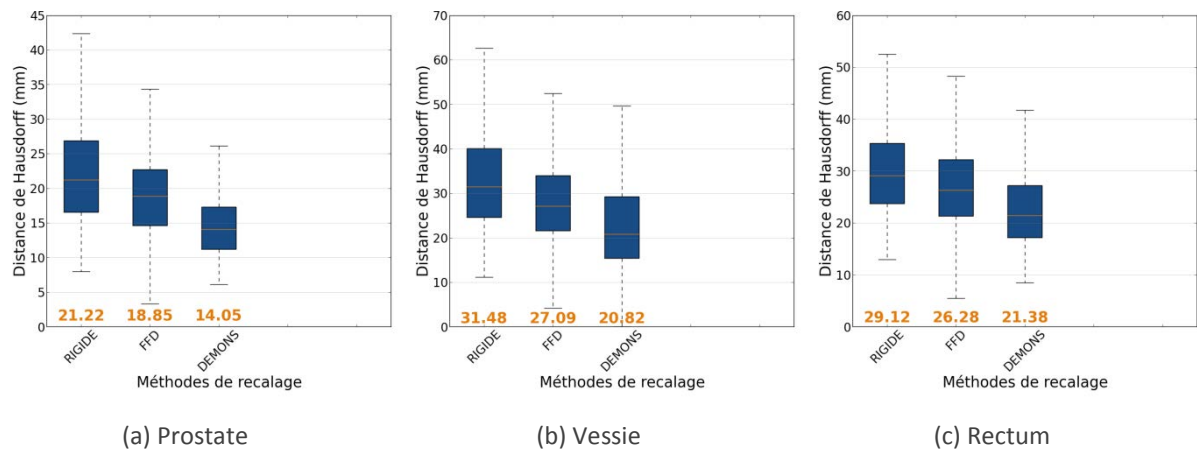


Figure 3.8 : Distances de Hausdorff obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par des recalages rigides, et non-rigides de type FFD et Démons.

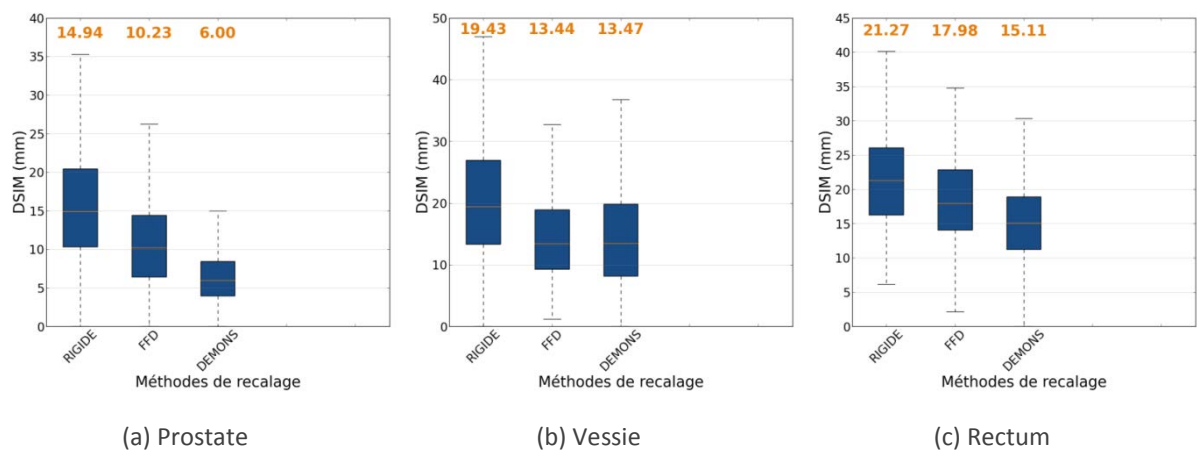


Figure 3.9 : DSIM (mm) obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par des recalages rigides, et non-rigides de type FFD et Démons.

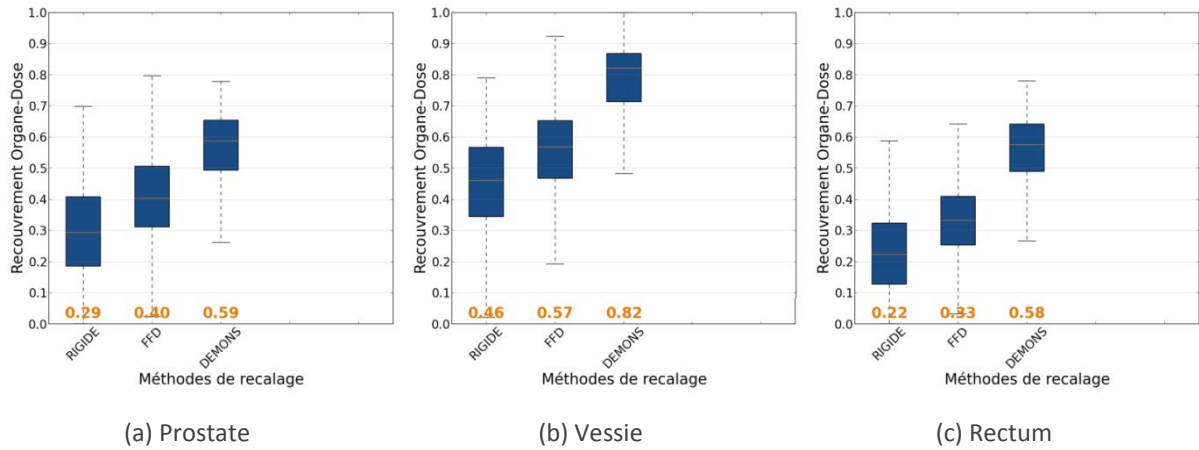


Figure 3.10 : Recouvrements organe-dose obtenus pour la prostate, la vessie et le rectum par des recalages rigides, et non-rigides de type FFD et Démons.

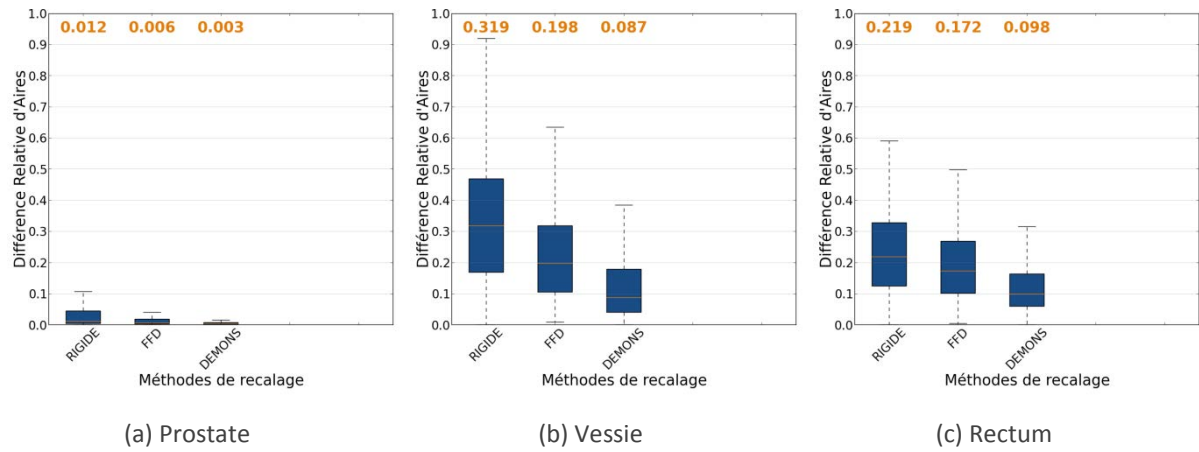


Figure 3.11 : Différences relatives d'aire obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par des recalages rigides, et non-rigides de type FFD et Démons.

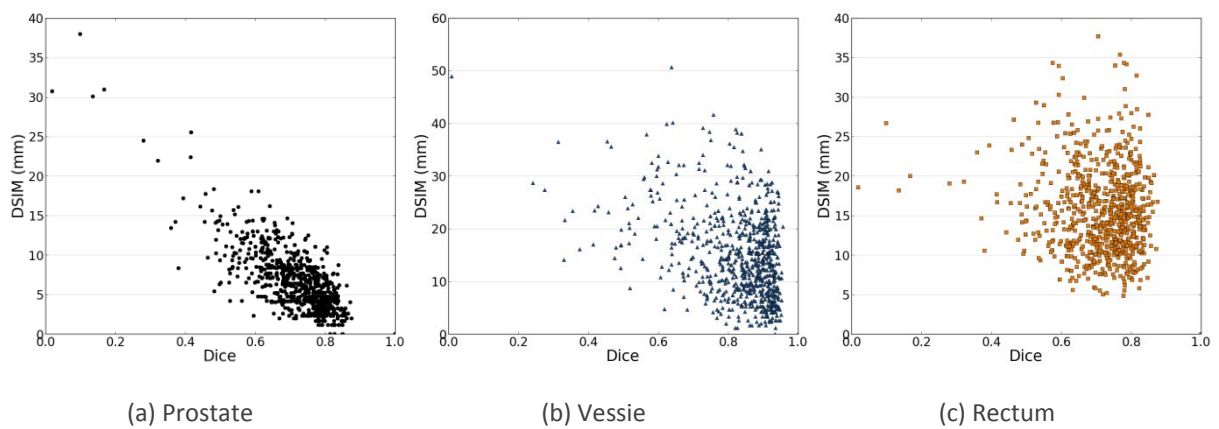


Figure 3.12 : Relations DSIM/Dice pour la prostate, la vessie et le rectum après un recalage de type Démons.

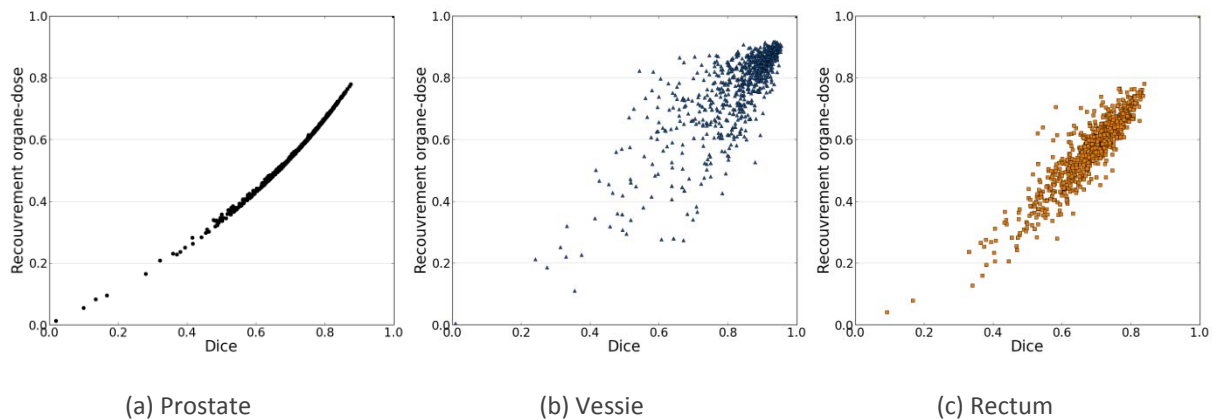


Figure 3.13 : Relations ROD/Dice pour la prostate, la vessie et le rectum après un recalage de type Démons.

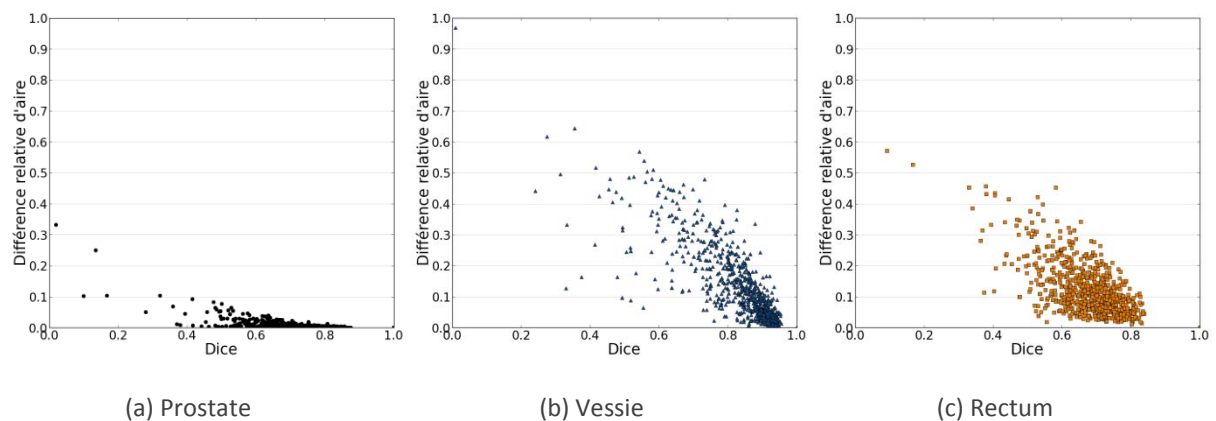


Figure 3.14 : Relations DRA/Dice pour la prostate, la vessie et le rectum après un recalage de type Démons.

L'observation la plus frappante de cette analyse préliminaire est la faible capacité de la FFD et des démons à mettre en correspondance, à partir des images CT, une population au regard de l'anatomie et de la dose (Tableau 3.1). La Figure 3.5 (b-c) illustre par exemple que si la peau et les os, les deux organes les plus contrastés sur l'image, sont relativement bien recalés, ce n'est en revanche pas le cas des tissus mous. Les faibles résultats obtenus, comme par exemple un score de dice moyen de 0.69 ou une distance de Hausdorff de plus de 20mm pour le rectum après un recalage démons, soulignent le fait que de n'utiliser que les valeurs d'intensité dans les images CTs engendre des erreurs locales de mise en correspondance tant anatomiques que dosimétriques qui rendraient caduc une analyse populationnelle voxel par voxel.



**Tableau 3.1 Récapitulatifs des résultats de chaque méthode de recalage pour chaque métrique et chaque organe (moyenne  $\pm$  écart-type)(\* : différences significatives (Mann-Whitney) entre les performances des recalages démons et des recalages FFD)**

	Prostate			Vessie			Rectum		
	Rigide	FFD	Démons	Rigide	FFD	Démons	Rigide	FFD	Démons
Dice	0.45 $\pm$ 0.21	0.57 $\pm$ 0.15	0.74 $\pm$ 0.12*	0.58 $\pm$ 0.18	0.68 $\pm$ 0.14	0.87 $\pm$ 0.12*	0.36 $\pm$ 0.19	0.47 $\pm$ 0.14	0.69 $\pm$ 0.11*
DH (mm)	21.2 $\pm$ 8.6	18.9 $\pm$ 6.3	14.0 $\pm$ 6.1*	31.5 $\pm$ 12.9	27.1 $\pm$ 10.7	20.8 $\pm$ 12.3*	29.1 $\pm$ 10.5	26.3 $\pm$ 9.5	21.4 $\pm$ 9.7*
DSIM (mm)	14.9 $\pm$ 8.2	10.2 $\pm$ 5.7	6.0 $\pm$ 4.2	19.4 $\pm$ 10.8	13.4 $\pm$ 7.9	13.5 $\pm$ 8.5	21.3 $\pm$ 8.0	18.0 $\pm$ 6.3	15.1 $\pm$ 6.3*
ROD	0.29 $\pm$ 0.20	0.40 $\pm$ 0.15	0.59 $\pm$ 0.14*	0.46 $\pm$ 0.19	0.57 $\pm$ 0.15	0.82 $\pm$ 0.14*	0.22 $\pm$ 0.19	0.33 $\pm$ 0.13	0.58 $\pm$ 0.14*
DRA	0.012 $\pm$ 0.08	0.006 $\pm$ 0.025	0.003 $\pm$ 0.02*	0.319 $\pm$ 0.21	0.198 $\pm$ 0.16	0.087 $\pm$ 0.12*	0.219 $\pm$ 0.13	0.172 $\pm$ 0.11	0.098 $\pm$ 0.09*

Quelle que soit la mesure considérée, les résultats suggèrent néanmoins que l'algorithme des démons permet d'obtenir des mises en correspondances inter-individus plus précises qu'avec un recalage de type rigide ou FFD tant au niveau anatomique que dosimétrique, et ce généralement de façon significative (test de Mann-Whitney,  $p < 0.05$ ). Considérant par exemple le score moyen de dice pour le rectum, le recouvrement  $T(Rectum_i)/Rectum_{MAR}$  obtenu par les démons est supérieur de 47% par rapport à celui obtenu avec un recalage FFD (Figure 3.7). Une telle différence entre le recalage FFD et le recalage démons pourrait venir des plus larges déformations permises par les démons, élément qui dans un contexte de recalage inter-patients devient un avantage (cf. section 2.2). Le rectum semble par ailleurs être l'organe le plus difficile à recalcer précisément : pour chaque méthode de recalage et chaque mesure d'évaluation, il apparaît comme l'organe pour lequel les scores sont les plus faibles. Outre l'obstacle que représente la présence ou non de gaz dans cet organe, cette difficulté pourrait être liée à la forme du rectum elle-même, plus complexe que celle de la prostate ou de la vessie qui présentent des formes de type sphérique ou ellipsoïdale. A l'opposé, la vessie obtient les meilleurs indices de recouvrement (score de dice et ROD), ceci pouvant être dû au plus grand volume de cet organe, volume impactant directement sur de tels scores.

Les différents types d'évaluation semblent apporter des informations complémentaires comme le montrent les Figure 3.12-Figure 3.14. Celles-ci soulignent l'insuffisance du score de dice dans l'évaluation d'une mise en correspondance tant anatomique que dosimétrique. Comme illustré sur la Figure 3.12, un score de dice élevé n'est pas gage de correspondances précises à l'intérieur d'un volume, puisque dans les cas vésical et rectal, la DSIM peut être élevée (>35mm) malgré un recouvrement de structure raisonnable (>0.8). De même, les Figure 3.13 et Figure 3.14 exhibent les différences de mise en correspondance de dose entre les organes se situant en région de dose homogène comme la prostate ou hétérogène comme la vessie et le rectum. Si comme évoqué précédemment, des relations entre les valeurs de dice et les valeurs de ROD ou de DRA semblent évidentes dans le cas de la prostate, elles le sont beaucoup moins dans le cas de la vessie et du rectum, en région de fort gradient

de dose, où un même score de dice peut correspondre à différentes valeurs de ROD et de DRA. On remarquera par ailleurs que dans le cas vésical par exemple, un recalage présentant un score de dice relativement élevé, d'environ 0.9, n'induit pas nécessairement une mise en correspondance dosimétrique précise, puisqu'il peut présenter un ROD de 0.5 et une DRA de 0.4. Comme suggérait Rohlfing, il apparaît ainsi nécessaire de se montrer prudent quant à l'utilisation et à l'interprétation du seul score de dice pour apprécier la précision du recalage (Rohlfing, 2012). Les métriques proposées pour évaluer la mise en correspondance de la dose recalée semblent donc être complémentaires des critères classiques d'évaluation du recalage (Dréan et al., 2011).

### 3.4 SYNTHÈSE

Dans cette étude préliminaire nous avons évalué les performances des algorithmes de recalage démons et FFD pour la mise en correspondance de l'anatomie et de la dose sur 30 patients différents à partir des images CTs en suivant un schéma de validation croisée.

Il est à noter qu'au regard de l'état de l'art la méthode démons est celle qui semblait la plus pertinente pour les raisons exposées précédemment (compromis précision / paramétrage). Nous avons toutefois souhaité intégrer dans cette étude une deuxième méthode (FFD) à titre comparatif. Nous n'avons pas mené une analyse, qui se serait voulue exhaustive, sur l'influence des différents paramétrages, ce qui peut apparaître comme une limitation de notre étude dans le cas de la méthode FFD essentiellement. La question étant plus d'objectiver les performances de la méthode démons au regard de la finalité de nos travaux, il nous a semblé plus pertinent de concentrer notre effort sur l'évaluation de la mise en correspondance inter-individus en termes anatomo-dosimétriques.

L'évaluation des performances du recalage a ainsi été réalisée au moyen d'une pluralité de métriques. La mise en correspondance anatomique a été évaluée au moyen de métriques usuelles - le score de dice et la distance de Hausdorff – et plus originales comme la dispersion de la structure d'inertie minimale des organes permettant d'estimer son comportement lors du recalage. La mise en correspondance dosimétrique a quant à elle été évaluée au moyen de deux métriques originales se basant sur la distribution de dose : le recouvrement organe-dose et la différence relative d'aire appliquée aux HDVs. Ces métriques apparaissent complémentaires des critères classiques comme le score de dice.

Si l'algorithme de recalage démons présente des avantages certains en termes de paramétrage et des performances globalement meilleures que l'algorithme de recalage FFD pour la mise en correspondance inter-individus, la précision en termes de recouvrement organe-dose reste cependant faible et insuffisante pour autoriser l'analyse de dose sur une population d'individus. Des approches de recalage permettant une meilleure mise en correspondance doivent encore être élaborées.

### 3.5 RÉFÉRENCES

- Acosta, O., Simon, A., Monge, F., Commandeur, F., Bassirou, C., Cazoulat, G., de Crevoisier, R., Haigron, P., 2011. Evaluation of multi-atlas-based segmentation of CT scans in prostate cancer radiotherapy, in: 2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. Presented at the 2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, pp. 1966–1969. doi:10.1109/ISBI.2011.5872795
- Brock, K.K., 2010. Results of a multi-institution deformable registration accuracy study (MIDRAS). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, 583–596.
- Brock, K.K., 2013. *Image Processing in Radiation Therapy*. CRC Press.
- Castadot, P., Lee, J.A., Parraga, A., Geets, X., Macq, B., Grégoire, V., 2008. Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother. Oncol.* 89, 1–12.
- Dréan, G., Acosta, O., Bellanger, J.-J., Simon, A., Cazoulat, G., Haigron, P., De Crevoisier, R., 2011. Comparaison De Scores Géométrique Et Dosimétrique Pour La Mise En Correspondance Inter-Patients En Radiothérapie De La Prostate., in: XXIIIème Colloque GRETSI.
- Klein, S., Pluim, J.P., Staring, M., Viergever, M.A., 2009. Adaptive stochastic gradient descent optimisation for image registration. *Int. J. Comput. Vis.* 81, 227–239.
- Nithiananthan, S., Schafer, S., Uneri, A., Mirotta, D.J., Stayman, J.W., Zbijewski, W., Brock, K.K., Daly, M.J., Chan, H., Irish, J.C., 2011. Demons deformable registration of CT and cone-beam CT using an iterative intensity matching approach. *Med. Phys.* 38, 1785.
- Ourselin, S., Roche, A., Subsol, G., Pennec, X., Ayache, N., 2001. Reconstructing a 3D structure from serial histological sections. *Image Vis. Comput.* 19, 25–31.
- Rohlfing, T., 2012. Image similarity and tissue overlaps as surrogates for image registration accuracy: widely used but unreliable. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 31, 153–163.
- Rueckert, D., Sonoda, L.I., Hayes, C., Hill, D.L., Leach, M.O., Hawkes, D.J., 1999. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 18, 712–721.
- Sarrut, D., Boldea, V., Miguët, S., Ginestet, C., 2006. Simulation of four-dimensional CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans. *Med. Phys.* 33, 605–617.
- Sederberg, T.W., Parry, S.R., 1986. Free-form deformation of solid geometric models, in: *ACM Siggraph Computer Graphics*. ACM, pp. 151–160.
- Thirion, J.-P., 1998. Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell’s demons. *Med. Image Anal.* 2, 243–260. doi:10.1016/S1361-8415(98)80022-4
- Wang, H., Dong, L., O’Daniel, J., Mohan, R., Garden, A.S., Ang, K.K., Kuban, D.A., Bonnen, M., Chang, J.Y., Cheung, R., 2005. Validation of an accelerated ‘demons’ algorithm for deformable image registration in radiation therapy. *Phys. Med. Biol.* 50, 2887.
- Zhong, H., Siebers, J.V., 2009. Monte Carlo dose mapping on deforming anatomy. *Phys. Med. Biol.* 54, 5815.

## 4 MISE EN CORRESPONDANCE INTER-INDIVIDUS DE L'ANATOMIE ET DE LA DOSE

*Nous nous plaçons dans le cadre d'un recalage non-rigide où l'estimation du champ de déformation est réalisée par une approche démons. L'objectif de ce quatrième chapitre est d'élaborer une solution performante, en termes de précision, pour la mise en correspondance inter-individus de l'anatomie et de la dose. Afin de proposer une méthode de recalage guidé par les organes, nous étudions différentes stratégies d'exploitation de l'information anatomique disponible à partir des données de la planification du traitement: description structurelle des organes, combinaison intensité-structure, relations inter-structures.*

---

### CONTENU

4	Mise en Correspondance inter-individus de l'anatomie et de la dose.....	83
4.1	Introduction.....	84
4.2	Stratégies de recalage proposées.....	85
4.2.1	Recalage base sur les descripteurs structurels.....	85
4.2.2	Recalage basé sur la combinaison intensité-structure.....	93
4.2.3	Recalage exploitant les relations inter-structures.....	97
4.2.4	Synthèse des méthodes.....	101
4.3	Résultats et discussion.....	102
4.3.1	Expérimentations.....	102
4.3.2	Résultats du recalage de la région pelvienne.....	102
4.3.3	Résultats du recalage de la région rectale.....	106
4.4	Synthèse.....	107
	Références.....	108

---

## 4.1 INTRODUCTION

Le recalage inter-individus basé uniquement sur les intensités des CTs apparaît difficile du fait de la grande variabilité inter-individus et du faible contraste des tissus mous (Acosta et al., 2011). Rajouter d'autres informations, d'autres caractéristiques anatomiques pour guider le processus de recalage pourrait permettre d'améliorer la précision de la mise en correspondance. Quelques approches, majoritairement basées sur la FFD, utilisant l'information complémentaire des segmentations des organes ont été proposées pour le recalage CT/CBCT dans un contexte de recalage intra-individu. Greene *et al.* ont présenté une méthode de recalage non-rigide contraint par les organes dans le contexte de l'IGRT (Greene et al., 2009). Elle consiste à recalcr les images binaires des organes per-traitements vers les images acquises lors de la planification et à utiliser ensuite ces déformations pour contraindre la transformation globale de l'image. Les auteurs ont ainsi montré qu'il était possible d'améliorer la précision du recalage en ajoutant des contraintes liées aux organes sur les points de contrôles de la FFD. Rivest et al. proposent également d'utiliser l'ensemble des organes du même individu pour guider le recalage de structures pelviennes de l'IRM vers le CT (Rivest-Hénault et al., 2014a, 2014b). Une autre méthode, utilisant les multiplicateurs de Lagrange et un modèle bayésien pour imposer des contraintes, a également été proposée (Lu et al., 2011, 2010). Kim et al. proposent d'utiliser des segmentations faites par plusieurs experts ainsi que des points distinctifs de l'anatomie (calcification, marqueurs, etc.) afin de guider le recalage (Kim et al., 2013). Si la FFD apparaît comme la méthode la plus utilisée, quelques articles récents proposent néanmoins des approches similaires basées sur l'algorithme des démons (Cazoulat et al., 2014, 2011; Chen et al., 2010) en ajoutant par exemple des contraintes sur les voxels appartenant aux organes. Dans d'autres applications où les déformations intra-individu sont importantes, le recalage guidé par les repères anatomiques apporte des meilleurs résultats que le recalage basé intensité (Osorio et al., 2012, 2009).

Plutôt que d'utiliser les segmentations des organes, il a également été proposé d'extraire des caractéristiques à partir des intensités des images afin de guider le recalage (Avants et al., 2007; Daga et al., 2012; Ou et al., 2011) (Avants et al., 2007; Daga et al., 2012). Néanmoins, de telles méthodes doivent encore être explorées dans un contexte inter-individus où les différences anatomiques sont plus élevées et où de plus grandes déformations sont à considérer.

Dans ce chapitre, nous proposons différentes stratégies de recalage développées pour l'anatomie pelvienne afin de mettre en correspondance les distributions 3D de dose de toute une population. Ces méthodes se sont principalement concentrées sur l'exploitation des caractéristiques des organes dans un cadre d'estimation du champ de déformation par approche démons. Les méthodes proposées et présentées dans la suite se distinguent selon l'information utilisée pour guider le recalage, comme illustré dans le Tableau 4.1. Elles exploitent successivement des informations relatives aux structures anatomiques, aux combinaisons intensité-structure, ou aux relations inter-structures. Certaines d'entre elles sont spécifiquement dédiées au recalage des organes alors que les autres s'appliquent à la région pelvienne dans son ensemble. Les résultats seront présentés en fonction de la région anatomique considérée (région pelvienne, organe spécifique).

**Tableau 4.1 : Information exploitée en fonction de la région d'intérêt.**

<i>INFORMATION</i>	<i>REGION PELVIENNE</i>	<i>ORGANE SPECIFIQUE</i>
Intensité	Image ( <i>cf. chapitre 3</i> )	
Structure (délinéations d'organes)		Descripteurs structurels
Intensité - structure	Combinaison image - descripteur structurels	
Relation inter-structures (intensité, structure)	Combinaison de champs de déformation	

## 4.2 STRATEGIES DE RECALAGE PROPOSEES

L'étude préliminaire présentée au chapitre précédent a montré qu'un recalage démons basé sur les densités des tissus dans les images CT ne permettait pas une mise en correspondance inter-individus suffisamment précise. Du fait des différentes structures de la région pelvienne (têtes fémorales, os, tissus mous, etc.), la mise en correspondance peut être considérée, au final, comme un compromis des mises en correspondance individuelles des différentes structures. De ce fait, la mise en correspondance d'un organe donné peut ne pas être optimale. Nous proposons ici des stratégies visant une mise en correspondance soit d'un organe spécifiquement via l'utilisation de descripteurs structurels, soit de la région pelvienne entière en guidant le processus de recalage par les organes ou par des champs de déformation en exploitant les relations inter-structures.

### 4.2.1 RECALAGE BASE SUR LES DESCRIPTEURS STRUCTURELS

Dans le cas où l'on ne souhaite analyser les distributions de dose qu'à l'intérieur d'un organe, il n'apparaît pas nécessaire de considérer les autres structures ou l'anatomie environnant ledit organe.

Nous avons porté une attention particulière au cas du rectum. Ce choix est lié d'une part au fait que de nombreuses analyses de la toxicité en radiothérapie se sont concentrées sur le cas de cet organe et d'autre part au fait que le rectum apparaît comme la structure pelvienne la plus difficile à mettre en correspondance au vu des résultats de l'analyse préliminaire. Néanmoins, l'approche de recalage développée à l'intention du rectum peut s'appliquer aux différents organes d'intérêt (prostate, vessie). Ainsi, nous proposons de calculer la similarité des images et les forces de l'algorithme des démons à partir de cartes de descripteurs structurels des organes extraits à partir des délinéations existantes (Figure 4.1).

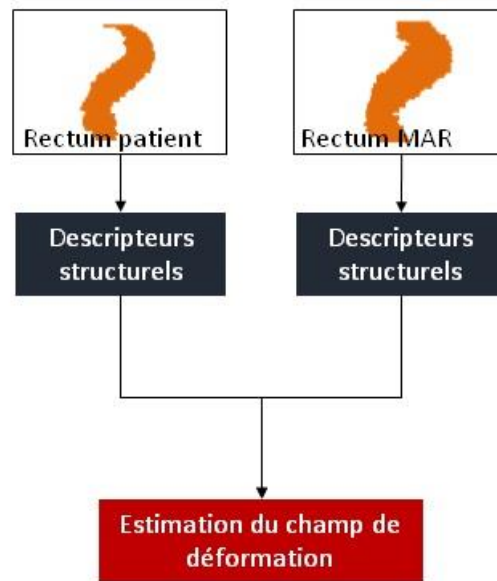


Figure 4.1 : Exploitation de descripteurs structurels.

Nous envisageons deux types de descripteurs structurels des organes : les cartes de distances (DM pour *distance map*) et le champ scalaire solution de l'équation de Laplace (LA). Ces deux descripteurs ont conduit au développement de deux méthodes de recalage : DMDM et DMLA utilisant respectivement les cartes de distance et le champ scalaire de Laplace.

Les cartes de distance ont été largement utilisées en traitement d'images. Elles permettent entre autre d'étudier la morphologie (Serra, 1982; Soille, 2003), de guider la squelettisation (Kruse, 1991; Pudney, 1998), de transformer des images (Cohen-Or et al., 1998), de recalibrer des images (Avants et al., 2007; Borgfors, 1988; Daga et al., 2012; van Herk and Kooy, 1994), évaluer la mise en correspondance de structures (Baudrier et al., 2004), ou encore d'extraire des attributs morphologiques à partir d'images binaires (Svensson and Sanniti di Baja, 2002). Le champ scalaire solution de l'équation de Laplace (LA) introduit par Jones (Jones et al., 2000) et Lohmann (Lohmann et al., 2003), bien que moins utilisé dans la littérature permet, à l'instar des cartes de distances, de décrire structurellement un volume. Les possibilités qu'il offre sont larges : déterminer l'épaisseur d'un tissu, trouver les correspondances entre points d'une même structure, ou encore mailler un volume (Rocha et al., 2007). Il a notamment été utilisé dans le domaine des neurosciences afin de calculer précisément l'épaisseur corticale (Acosta et al., 2009; Bourgeat et al., 2008; Diep et al., 2007; Jones et al., 2000; Lohmann et al., 2003; Yezzi Jr and Prince, 2003); (Yezzi and Prince, 2006) et dans le domaine de la coloscopie pour mapper des textures sur une surface dans des perspectives de simulations d'examen (De Visser et al., 2010; Passenger et al., 2008).

#### 4.2.1.1 Descripteur basé sur les cartes de distance – Méthode DMDM

Dans la méthode DMDM, le descripteur structurel envisagé est la carte de distance qui intervient sous deux formes : (i) à l'extérieur de l'organe sous la forme d'une distance euclidienne à la frontière de celui-ci, et (ii), à l'intérieur de l'organe, une carte de distance normalisée par rapport à la structure à recaler du modèle anatomique de référence.

Dans la suite, nous considérons un individu  $i$  à mettre en correspondance avec un modèle anatomique de référence  $MAR$ . Nous noterons  $\omega \in \Omega = \{Prostate, Vessie, Rectum\}$  la délimitation d'un organe. La Figure 4.2 illustre les cartes de distances euclidiennes de chaque organe pour chaque individu  $k \in \{i, MAR\}$  calculées à partir des segmentations manuelles (Danielsson, 1980). Dans la suite, elles seront notées  $DM_{\omega}^k$ . Par convention, les distances sont respectivement positives et négatives à l'intérieur ou à l'extérieur des structures.

Du fait des différences de volume entre l'organe de l'individu  $i$  et l'organe correspondant du  $MAR$ , les plages de distances à l'intérieur de ces structures sont différentes comme illustré sur les Figure 4.3 (a) et Figure 4.3 (b).

Ainsi, pour un organe  $\omega \in \Omega$  considéré, deux cartes de distances normalisées sont considérés : une pour le  $MAR$  et une pour l'individu. Les valeurs de la carte de distances  $DM_{\omega}^k$  à l'intérieur de l'organe (notée  $DM_{\omega|intérieur}^k$ ) ont été normalisées par rapport aux valeurs de la carte de distances  $DM_{\omega|intérieur}^l$ , où  $l$  désigne le complémentaire de  $k$  dans  $\{i, MAR\}$ , suivant l'équation :

$$\widetilde{DM}_{\omega|intérieur}^{k,l} = \max\{DM_{\omega|intérieur}^l\} \times DM_{\omega|intérieur}^k, \quad (4.1)$$

Avec, pour rappel :

- $l$ , le complémentaire de  $k$  dans  $\{i, MAR\}$ .
- $DM_{\omega}^k$ , la carte de distance de l'organe  $\omega$  de l'individu  $k \in \{i, MAR\}$ .
- $\widetilde{DM}_{\omega}^{k,l}$ , la carte de distance de l'organe  $\omega$  de l'individu  $k$  normalisée par le maximum de  $DM_{\omega}^l$ .

Cette étape de normalisation permet de faire en sorte que les cartes de distance de l'individu  $i$  et du  $MAR$  partagent la même valeur maximale, comme illustré sur la Figure 4.3 (b et d). Les cartes de distances normalisées sont donc à valeurs dans  $[0, \max\{DM_{\omega|intérieur}^i\} \times \max\{DM_{\omega|intérieur}^{MAR}\}]$ .

Considérant un individu  $i$  et du  $MAR$ , les images de descripteur  $ID_{k,l}$  de la méthode DMDM sont construites sont l'équation :

$$ID_{k,l}(v) = \begin{cases} \widetilde{DM}_{Rectum|intérieur}^{k,l}, & \text{si } v \in Rectum \\ DM_k(v) & \text{sinon} \end{cases} \quad (4.2)$$

avec pour rappel:

- $l$ , le complémentaire de  $k$  dans  $\{i, MAR\}$ .
- $DM_{\omega}^k$ , la carte de distance de l'organe  $\omega$  de l'individu  $k \in \{i, MAR\}$ .
- $\widetilde{DM}_{\omega}^{k,l}$ , la carte de distance de l'organe  $\omega$  de l'individu  $k$  normalisée par le maximum de  $DM_{\omega}^l$ .



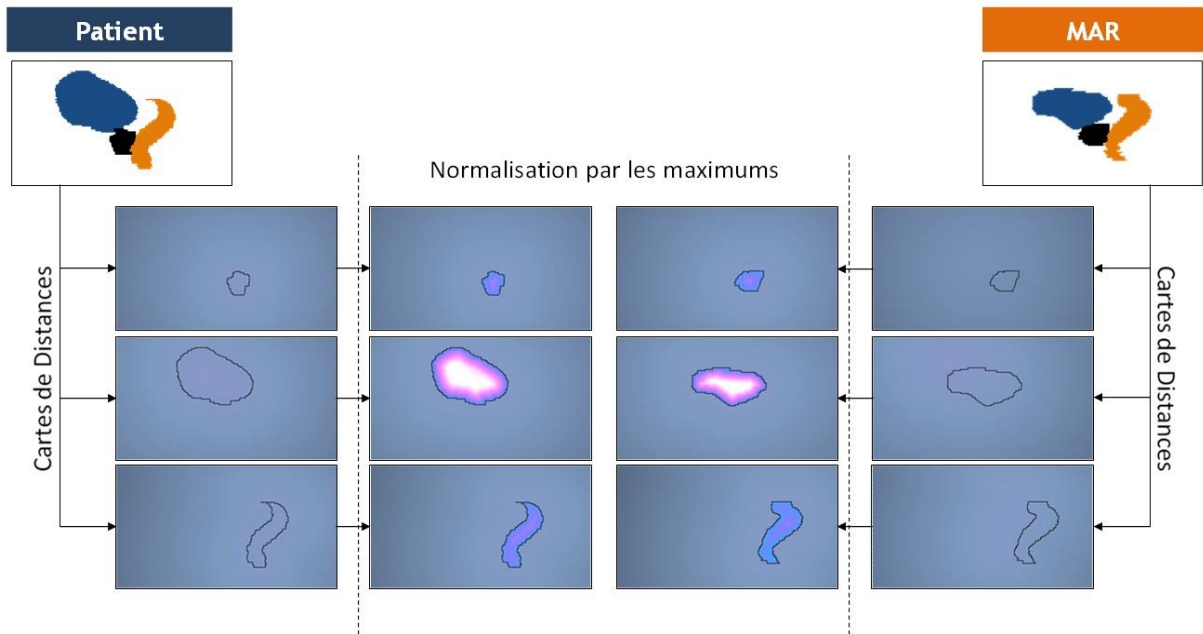


Figure 4.2 : Génération des cartes de distances normalisées à partir des délinéations.

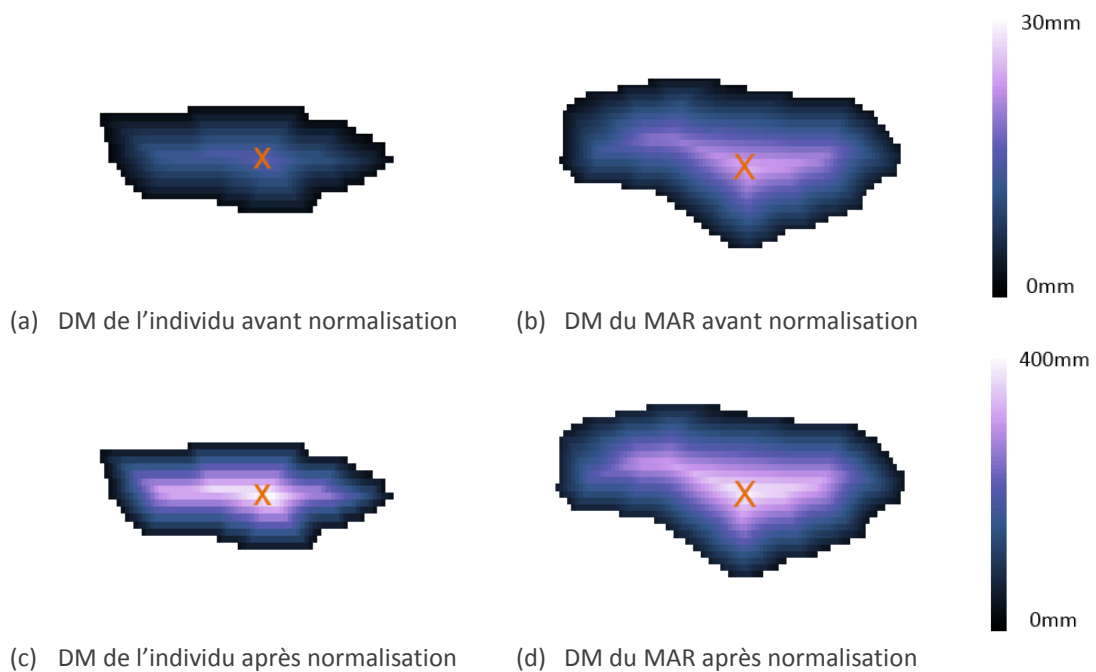
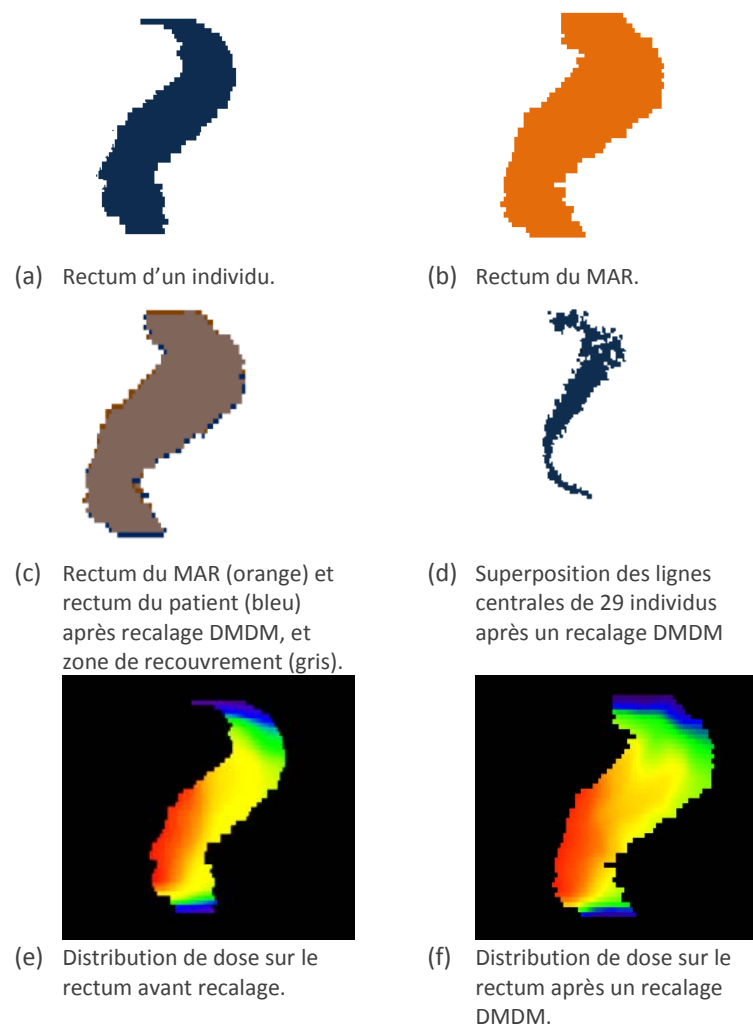


Figure 4.3 : Illustration du processus de normalisation du maximum (croix orange) des cartes de distances de la vessie d'un individu et du MAR. Après normalisation les valeurs maximales des cartes de distance de la vessie de l'individu et du MAR sont identiques.

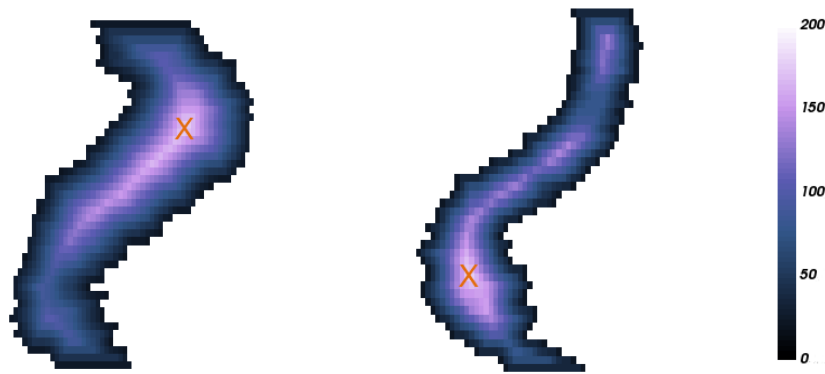
Des exemples illustratifs du recalage DMDM du rectum d'un individu vers le rectum du MAR sont présentés sur la Figure 4.4.



**Figure 4.4 :** Exemple de résultats de recalage du rectum d'un individu (a) vers le rectum du MAR (b) par la méthode DMDM : superposition du rectum recalé et du rectum du MAR (c), DSIM rectale (d) et distribution de dose (e-f).

### 4.2.1.2 Descripteur basé sur le champ scalaire de Laplace – Méthode DMLA

Avec la normalisation des cartes de distance telle qu'évoquée précédemment, le processus de recalage tend à privilégier la correspondance entre les valeurs maximales dans les organes. Ce comportement fait sens dans le cas de structures pseudo-sphériques ou ellipsoïdales comme la prostate et la vessie. En revanche la validité de la mise en correspondance des points de valeur maximale est discutable dans le cas de structures pseudo-cylindriques tel que le rectum. Comme illustré sur la Figure 4.5, le rectum est une structure tubulaire complexe et la valeur maximale de la carte de distance de deux rectums différents peut ne pas avoir la même localisation anatomique. La mise en correspondance de ces points n'a donc pas de sens anatomiquement parlant. Une description structurelle du rectum basée sur la ligne centrale de l'organe pourrait être plus adaptée.



**Figure 4.5 : Exemple de cartes de distances normalisées de deux rectums (en millimètres). La localisation anatomique dans le rectum des maximums des cartes de distance (identifiés par les croix orange) sont différentes.**

Dans la méthode DMLA proposée ici, les descripteurs structurels utilisés sont, (i) à l'intérieur du rectum, le champ de Laplace calculé à partir de la ligne centrale et (ii), à l'extérieur du rectum, la carte des distances euclidiennes à la frontière du rectum. Même si cette méthode trouve toute sa justification dans le cas du rectum, elle peut être appliquée de la même manière pour les autres organes d'intérêt (prostate, vessie).

L'équation de Laplace est une équation différentielle partielle d'ordre 2 sur un domaine  $\mathcal{R}$  délimité par une frontière extérieure  $F_{Ext}$  et une frontière intérieure  $F_{Int}$ . Sa forme mathématique est la suivante :

$$\Delta LA(x, y, z) = \frac{\partial^2 LA}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 LA}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 LA}{\partial z^2} = 0 \quad (4.3)$$

avec  $LA = LA_{Ext}$  sur  $F_{Ext}$  et  $LA = LA_{Int}$  sur  $F_{Int}$ , où  $\{LA_{Ext}, LA_{Int}\} \in \mathbb{R}^2$ .

La solution  $LA$  de l'équation de Laplace sur le domaine divise ledit domaine en un ensemble de surfaces isopotential décrivant une transition lisse entre  $F_{Ext}$  et  $F_{Int}$ . Cette solution est illustrée sur la Figure 4.6 dans le cas du rectum où  $F_{Ext}$  est assimilée à la frontière du rectum et  $F_{Int}$  à sa ligne centrale.

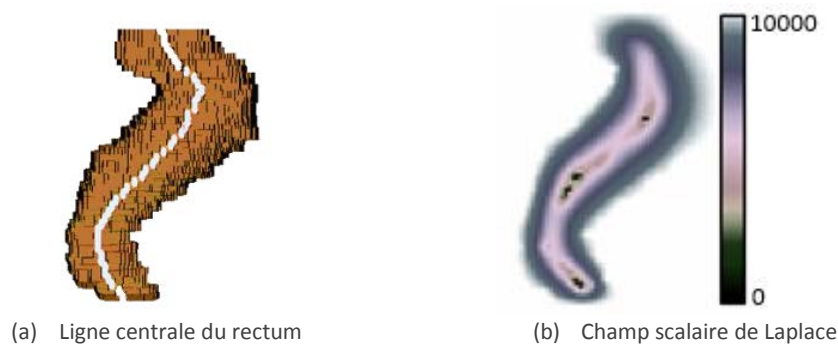


Figure 4.6 : Exemple de ligne centrale (a) et du champ scalaire de Laplace (b) pour le rectum (vue sagittale).

La solution de l'équation (4.3) peut être approchée par différences finies comme dans (Rocha et al., 2007; Yezzi and Prince, 2006). Dans le cas d'images anisotropiques (Passenger et al., 2008), il s'agit de résoudre itérativement sur  $\mathcal{R}$  l'équation :

$$LA_{it+1}(x, y, z) = \frac{1}{2(b^2c^2 + a^2c^2 + a^2b^2)} (b^2c^2[LA_{it}(x + a, y, z) + LA_{it}(x - a, y, z)] + a^2c^2[LA_{it}(x, y + b, z) + LA_{it}(x, y - b, z)] + a^2b^2[LA_{it}(x, y, z + c) + LA_{it}(x, y, z - c)]), \quad (4.4)$$

avec l'espacement entre voxels voisins dans les trois directions de l'espace  $a, b$  et  $c$  respectivement ;  $LA_{it}$  la solution, i.e. le potentiel, calculée à la  $it^{\text{ème}}$  itération.

#### Détails sur la définition des frontières, les conditions limites et l'initialisation :

Les différents paramètres utilisés pour calculer le champ de Laplace à l'intérieur des organes sont :

- Frontière extérieure : elle correspond aux contours externes de l'organe.
- Frontière intérieure : elle correspond à la structure d'inertie minimale de l'organe, i.e., pour rappel, la ligne centrale dans le cas rectal. Dans ce travail, la ligne centrale de chaque rectum a été calculée via une méthode de squelettisation par érosion, préservant la topologie et la géométrie de l'objet (Pudney, 1998). La méthode peut être étendue au cas prostatique et vésicale en assimilant la frontière intérieure au barycentre de ces structures.
- Les conditions aux limites : Les valeurs du champ de Laplace ont été fixées à 0 sur la ligne centrale du rectum et 10000 sur la frontière du rectum.
- Initialisation : Les intensités sur  $\mathcal{R} \setminus \{F_{Ext}, F_{Int}\}$  ont été fixées à :

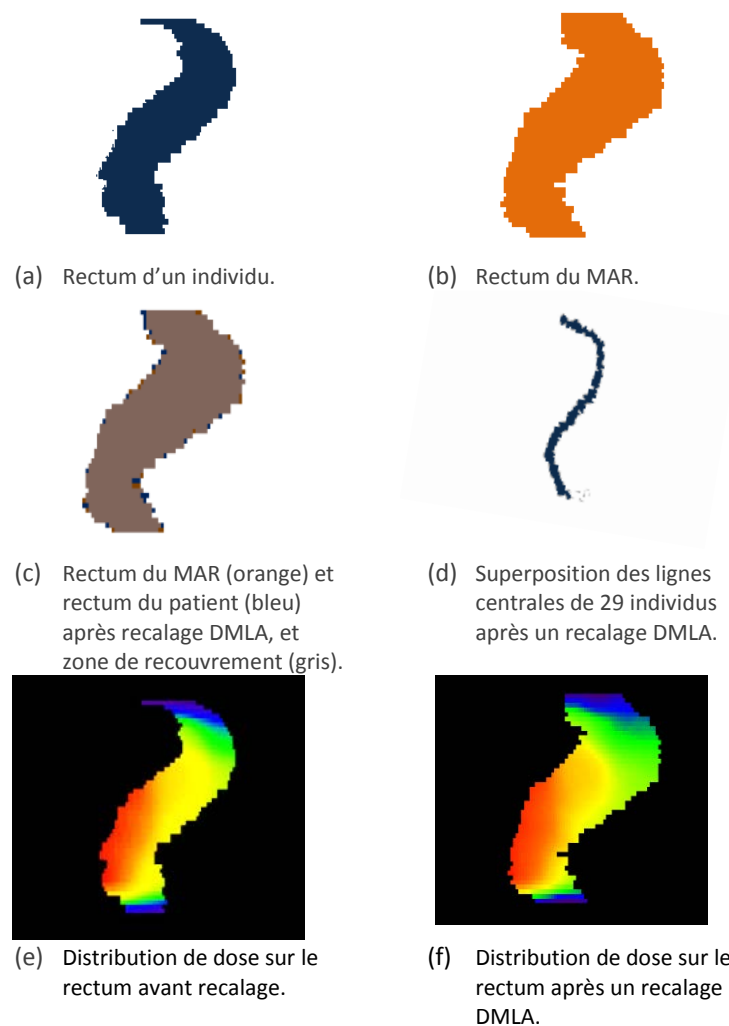
$$LA(\mathcal{R}) = \frac{LA(F_{Ext}) + LA(F_{Ext})}{2} \quad (4.5)$$

Contrairement au cas des cartes de distances, il n'y a pas besoin d'ajouter une étape de normalisation ; les intensités du champ  $LA$  d'un organe couvrant, par construction, la même plage de valeurs quel que soit l'individu. Ainsi, considérant un individu  $i$  et du MAR, les images de descripteur  $(ID_k, k \in \{i, MAR\})$  de la méthode DMLA sont construites selon l'équation :

$$ID_k(v) = \begin{cases} LA_k(v), & \text{si } v \in \text{Rectum} \\ DM_k(v) & \text{sinon} \end{cases}, \forall k \quad (4.6)$$

avec  $LA_k$  et  $DM_k$  le champ solution de l'équation de Laplace et la carte de distance calculés sur le rectum de l'individu  $k$ .

Des exemples illustratifs du recalage DMLA du rectum d'un individu vers le rectum du MAR sont présentés sur la Figure 4.7.



**Figure 4.7 :** Exemple de résultats de recalage du rectum d'un individu (a) vers le rectum du MAR (b) par la méthode DMLA : superposition du rectum recalé et du rectum du MAR (c), DSIM rectale (d) et distributions de dose (e-f).

### 4.2.1.3 Appariement géométrique – Méthode ALBA

Comme évoqué précédemment, le champ de Laplace décrit une transition lisse d'iso-surfaces entre les frontières du domaine – dans notre cas la paroi du rectum et sa ligne centrale. Cette propriété pourrait aussi être exploitée dans une perspective de recalage géométrique définissant des lignes de correspondance orthogonales aux surfaces iso-potentiel entre la frontière du rectum et sa ligne centrale. Nous avons exploré cette piste afin d'établir une cartographie du rectum selon une grille normalisée dans un repère cylindrique. En considérant deux structures à recaler (deux rectums), cette cartographie doit permettre un appariement des points de chacune des structures à recaler, dont les coordonnées sont supposées identiques dans la grille normalisée. L'approche ALBA (pour *Automatic landmark-based approach*) proposée n'étant pas encore complètement évaluée, nous avons reporté sa description ainsi que les résultats des premières expérimentations en annexe.

### 4.2.2 RECALAGE BASE SUR LA COMBINAISON INTENSITE-STRUCTURE

Dans les méthodes proposées dans cette section, le calcul des forces de déformation dans l'algorithme des démons est réalisé à partir d'une carte combinant des valeurs d'intensité des images CT et de descripteurs structurels (Figure 4.8).

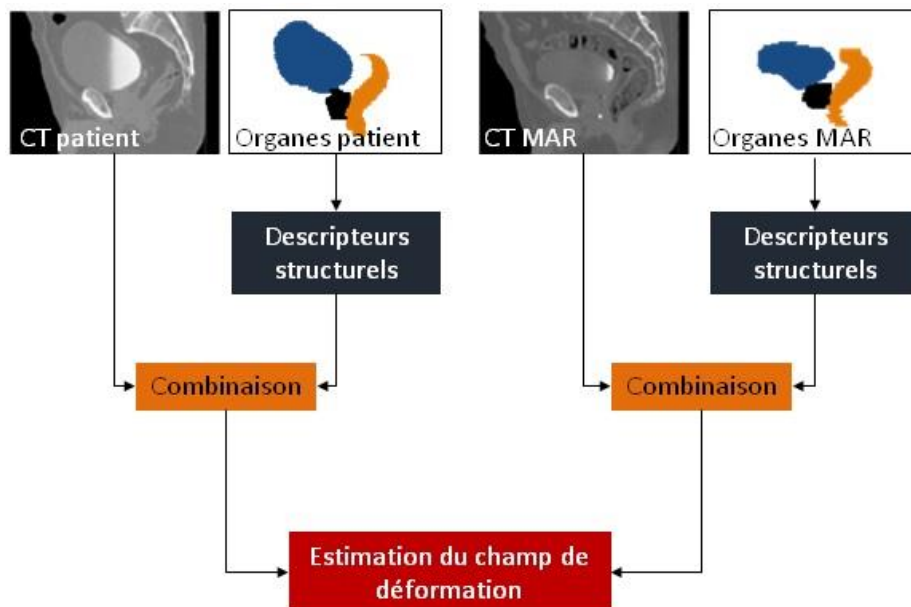


Figure 4.8 : Exploitation de la combinaison image-descripteurs structurels.

#### 4.2.2.1 Combinaison CT - carte de distances – Méthode CTDM

La méthode CTDM proposée combine la densité des tissus à l'extérieur des organes et les cartes de distances aux structures à l'intérieur des organes. Ce processus est illustré sur la Figure 4.9 et décrit ci-dessous.

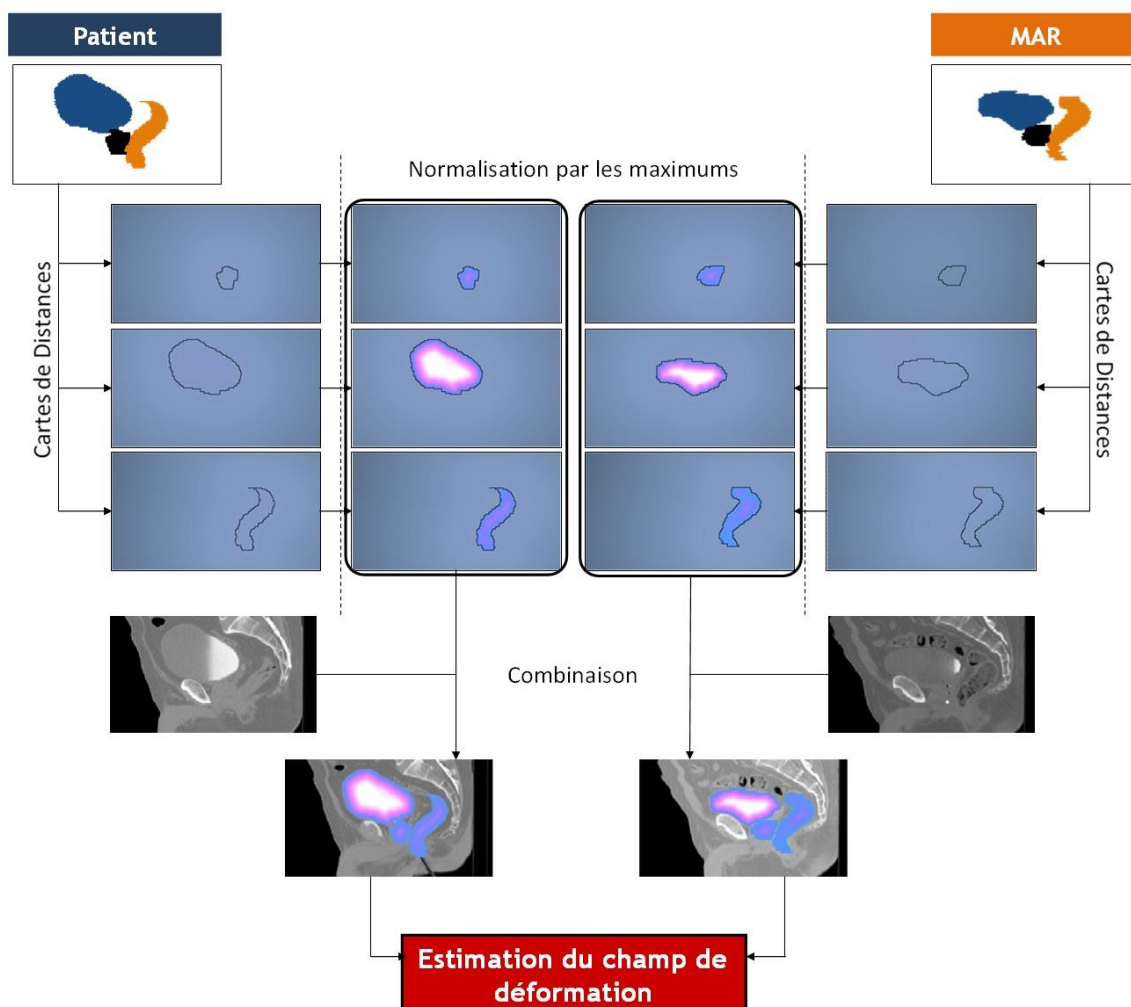


Figure 4.9 : Schéma de la méthode recalage CTDM. L'estimation du champ de déformation par l'algorithme des démons est réalisée à partir de la combinaison des images CT et des cartes de distance normalisées de chaque organe.

La méthode CTDM suppose le calcul de six cartes de distances normalisées : trois pour l'individu  $i$  et trois pour le MAR, correspondant à chacun des trois organes (prostate, vessie, rectum). Le calcul des descripteurs structurels étant identique à celui présenté dans la section précédente, nous ne revenons pas dessus ici.

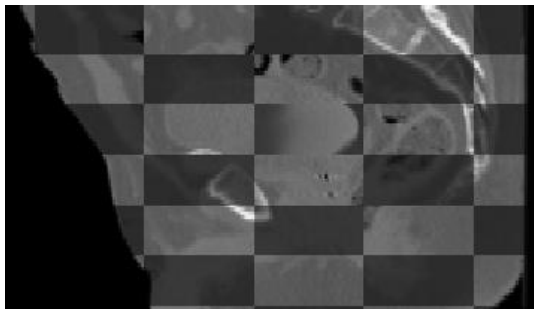
Nous considérons ici un individu  $i$  à mettre en correspondance avec un modèle anatomique de référence  $MAR$ ,  $CT_k$  leurs CTs ( $k \in \{i, MAR\}$ ) et  $\omega \in \Omega = \{Prostate, Vessie, Rectum\}$ , la délinéation d'un organe. Les images descriptives  $ID_{k,l}$  de la méthode CTDM ont été calculées en combinant les valeurs de densités des tissus du CT à celles des cartes de distances normalisées de chaque organe selon l'équation :

$$ID_{k,l}(v) = \begin{cases} \widetilde{DM}_{\omega}^{k,l} \text{intérieur}, & \text{si } v \in \omega \\ CT_k(v) & \text{sinon} \end{cases}, \forall \omega \in \{Prostate, Vessie, Rectum\} \quad (4.7)$$

Avec, pour rappel:

- $l$ , le complémentaire de  $k$  dans  $\{i, MAR\}$ .
- $DM_{\omega}^k$ , la carte de distance de l'organe  $\omega$  de l'individu  $k \in \{i, MAR\}$ .
- $\widetilde{DM}_{\omega}^{k,l}$ , la carte de distance de l'organe  $\omega$  de l'individu  $k$  normalisée par le maximum de  $DM_{\omega}^l$ .

Des exemples illustratifs du recalage CTDM d'un individu vers un MAR sont présentés sur la Figure 4.10.



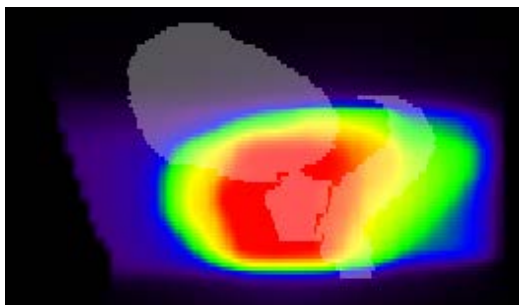
(a) Vue en échiquier du CT du MAR (foncé) et du CT individu (clair) (méthode CTDM).



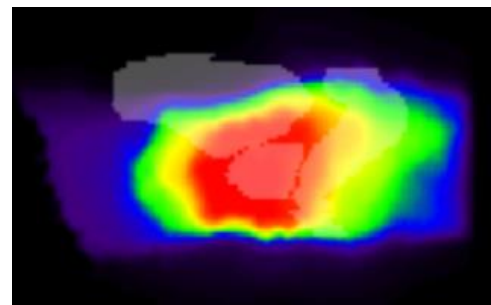
(b) Organes du MAR (orange) et organes du patient (bleu) après recalage CTDM, et zone de recouvrement (gris).



(c) Superposition des lignes centrales de 29 individus après un recalage CTDM.



(d) Distribution de dose du patient



(e) Distribution de dose après un recalage CTDM.

**Figure 4.10 :** Exemple de résultats de recalages CTDM d'un individu vers un MAR : vue en échiquier des CT recalés et du CT du MAR (a), superposition des organes recalés et des organes du MAR (b), DSIM rectale (c) et distributions de dose (d-e).



#### 4.2.2.2 Combinaison CT et champ de Laplace – Méthode CTLA

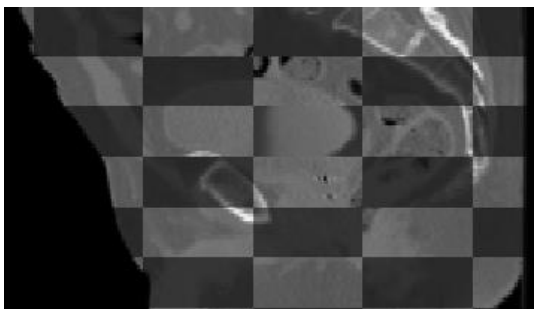
La méthode CTLA proposée combine la densité des tissus à l'extérieur des organes et le champ de Laplace à l'intérieur des structures. Le calcul des descripteurs structurels étant identique à celui présenté dans la section précédente, nous ne revenons pas dessus ici. Les conditions aux limites, pour les frontières de chaque organe ont été choisies de façon à ce que pour chaque organe, les intensités (i.e. les valeurs de LA) lui soient propres et qu'elles soient supérieure à celle des os (i.e. >1000 unités Hounsfield).

Les valeurs de densités des tissus du  $CT_i$  d'un individu  $i$  ont été combinées à celles du champ de Laplace de chaque organe pour obtenir les images descriptives  $ID_k$  ( $k \in \{i, MAR\}$ ) de la méthode CTLA selon l'équation :

$$ID_k(v) = \begin{cases} LA_k(v), & \text{si } v \in \omega \\ CT_k(v) & \text{sinon} \end{cases} \quad (4.8)$$

avec  $\omega \in \Omega = \{Prostate, Vessie, Rectum\}$ .

Des exemples illustratifs du recalage CTLA d'un individu vers un MAR sont présentés sur la Figure 4.11.



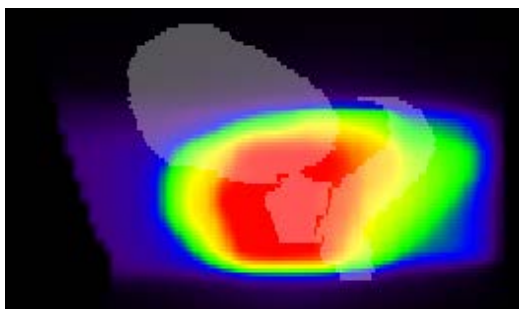
(a) Vue en échiquier du CT du MAR (foncé) et du CT individu (clair) (méthode CTLA).



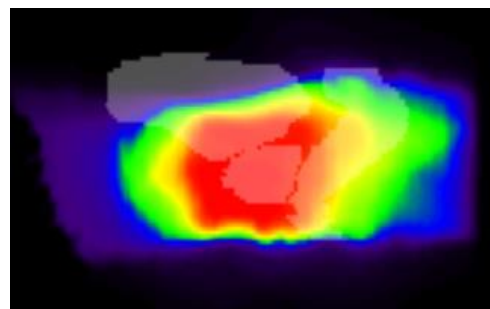
(b) Organes du MAR (orange) et organe du patient (bleu) après recalage CTLA, et zone de recouvrement (gris).



(c) Superposition des lignes centrales de 29 individus après un recalage CTLA.



(d) Distribution de dose du patient



(e) Distribution de dose après un recalage CTLA

**Figure 4.11 : Exemple de résultats de recalages CTLA d'un individu vers un MAR : vue en échiquier des CT recalés et du CT du MAR (a), superposition des organes recalés et des organes du MAR (b), DSIM rectale (c) et distribution de dose (d-e).**

### 4.2.3 RECALAGE EXPLOITANT LES RELATIONS INTER-STRUCTURES

Dans cette section nous présentons une méthode de recalage de la région pelvienne basée sur l'utilisation de relations inter-structures pour la combinaison de champs de déformations des images CT et des organes (Drean et al., 2012).

Le principe général de la méthode « Fusion de champs de déformation » (DFM, pour *deformation fields merging*) est présenté sur la Figure 4.12. Elle se distingue des méthodes CTDM et CTLA du fait que l'information structurelle des organes et les intensités des tissus des images CTs ne sont pas combinées à un niveau iconique mais au niveau de la transformation. Plus précisément la méthode DFM consiste à combiner (i) le recalage de chaque organe (prostate, vessie et rectum) réalisé individuellement par les méthodes exploitant les descripteurs structurels (DMDM, DMLA), au (ii) recalage des images CTs. Les quatre champs de déformation obtenus sont ensuite combinés en tenant compte de relations inter-structures : les distances entre organes.

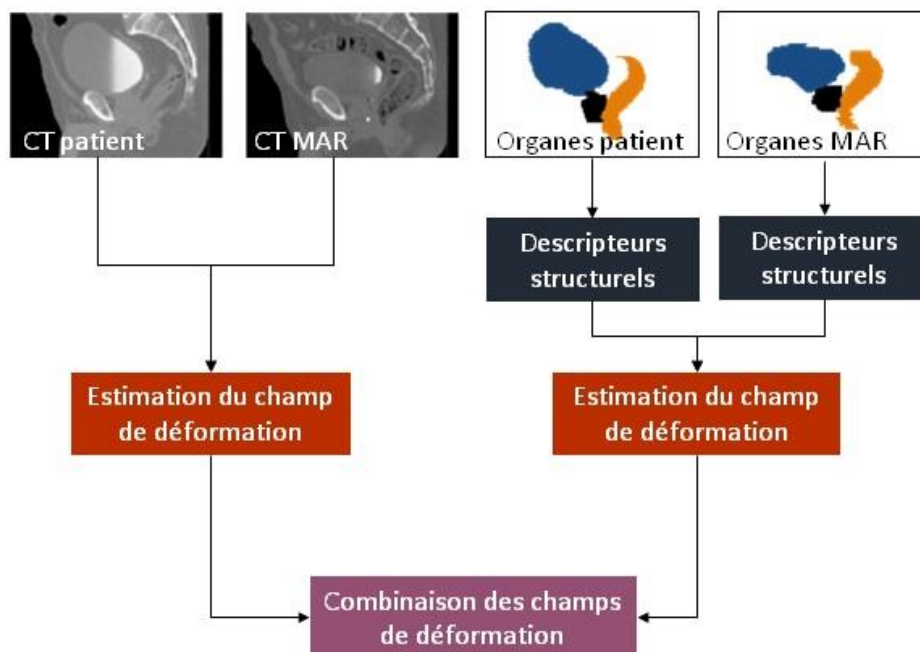


Figure 4.12 : Schéma de la méthode DFM.

Les recalages des CTs par l'algorithme des démons et des organes avec l'une des méthodes présentées à la section 4.2.1 mènent à l'obtention de quatre champs de déformations différents ; ceux des organes permettant une mise en correspondance précise des structures et celui des CTs permettant une mise en correspondance de la peau et des os. Afin d'obtenir une transformation globale pour l'ensemble de l'image combinant leurs avantages respectifs, ces quatre champs de déformation ont été combinés linéairement par la distance aux organes.

La façon de combiner les différents champs de déformations d'entrée de l'algorithme DFM dépend de l'appartenance ou non du voxel  $v$  à l'un des organes. De façon synthétique, si le voxel  $v$  appartient à un organe, la transformation en ce voxel sera celle issue du champ de déformation calculé pour cet organe. Dans le cas contraire où  $v$  n'appartient à aucun organe, l'hypothèse faite est que plus  $v$  est proche d'un organe, plus l'influence de l'organe sur la transformation devant être appliquée en  $v$  est forte. En outre, l'influence des organes sur le voxel  $v$  diminue quand la distance voxel-organe augmente, privilégiant le cas échéant la transformation issue du recalage CT.

Soient un individu  $i$ , un MAR et :

- $DM_{\omega}^k$ , la carte de distance de l'organe  $\omega \in \Omega = \{Prostate, Vessie, Rectum\}$  de l'individu  $k \in \{i, MAR\}$
- $\widetilde{DM}_{\omega}^{k,l}$ , la carte de distance de l'organe  $\omega$  de l'individu  $k$  normalisée par le maximum de  $DM_{\omega}^l$ .
- $\overline{DF}_{k \in K}$ , les quatre champs de déformation calculés pour les images  $k \in K\{CT, prostate, vessie, rectum\}$ ,

Le champ de déformation final pour chaque voxel  $v$  ( $\overline{DFM}(v)$ ) est calculé selon les équations :

- Si le voxel  $v$  appartient à l'un des organes  $\omega_{MAR}$  du MAR ou  $\omega_i$  de l'individu (Cas 1)

$$\overline{DFM}(v) = \sum_{\omega_1 \in \Omega} \frac{1_{\{x \in \omega_1\}}}{\sum_{\omega_2 \in \Omega} 1_{\{x \in \omega_2\}}} \overline{DF}_{\omega_1 \in \Omega}(v), \quad (4.9)$$

avec  $1_{\{\cdot \in \omega\}}$  la fonction indicatrice de  $\omega$ , et  $\{\omega_1, \omega_1\} \in \Omega^2$ .

- Si le voxel  $v$  n'appartient à aucun organe (Cas 2)

$$\overline{DFM}(v) = \frac{1}{\Delta} \left[ \delta_{CT} \overline{DF}_{CT}(v) + \sum_{\omega \in \Omega} \delta_{\omega} \overline{DF}_{\omega}(v) \right], \quad (4.10)$$

avec :

- $\Delta = \delta_{CT} + \sum_{\omega \in \Omega} \delta_{\omega}$
- $\delta_{\omega} = \exp(-d_{x,\omega}^2)$ , de sorte que la transformation en un voxel proche d'un organe soit fortement influencée par celui ce dernier.
- $\delta_{CT} = 1 - \exp(-\sum_{\omega} d_{x,\omega}^2)$
- $d_{x,\omega}$  la distance euclidienne entre le voxel  $x$  et l'organe  $\omega \in \Omega$ .

Des exemples illustratifs des différents champs de déformation calculés pour mettre en correspondance un individu et un MAR sont présentés sur la Figure 4.13.

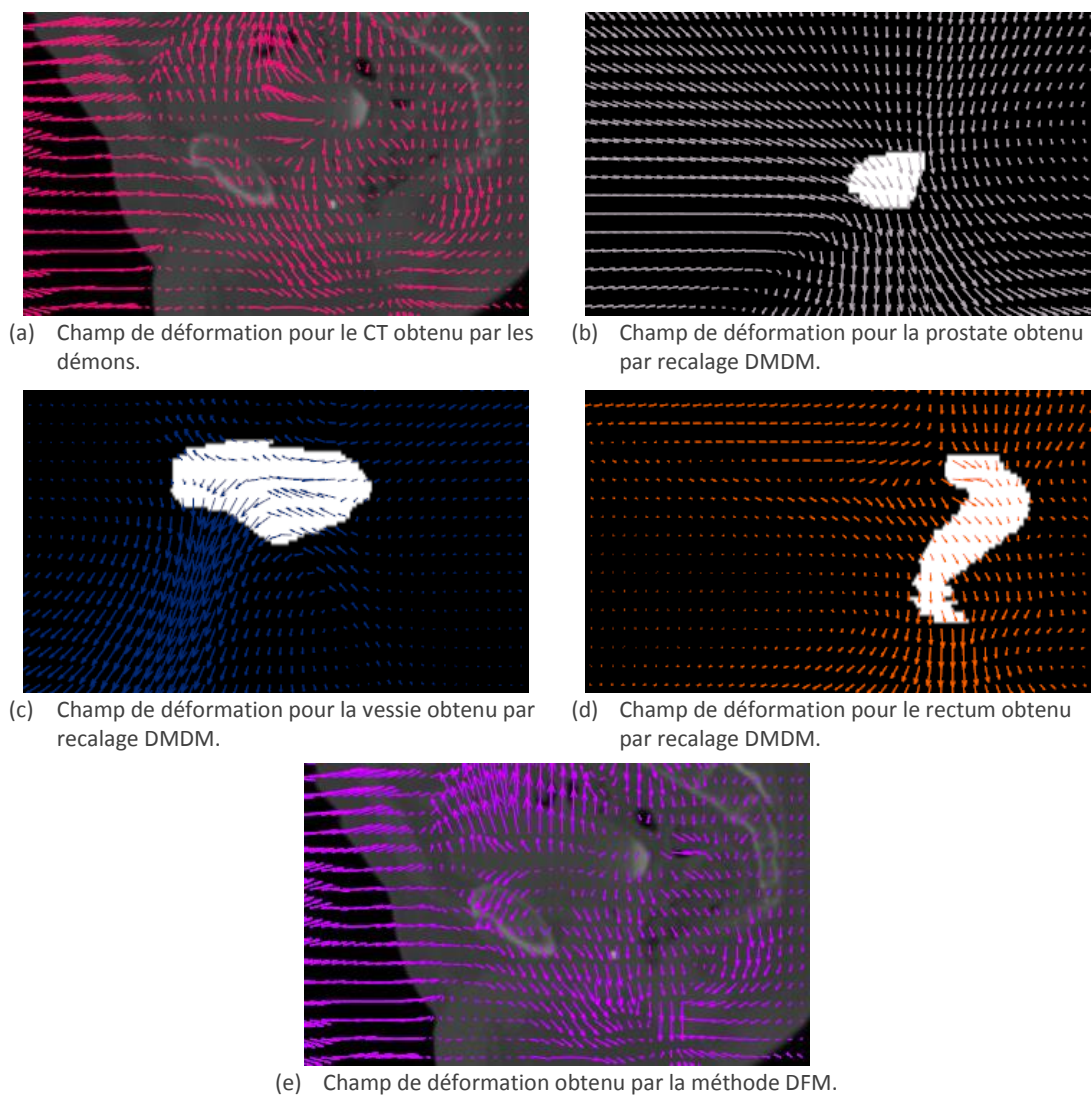
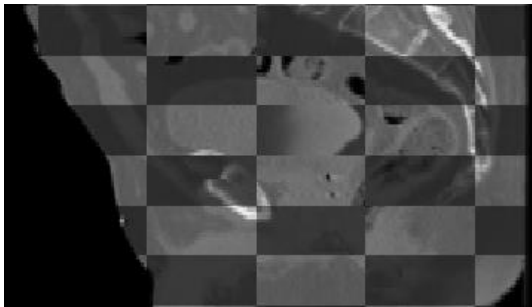


Figure 4.13 : Exemples de champs de déformations obtenus pour le CT et les structures (a-d) et du champ de déformation combiné obtenu par la méthode DFM (e).

Des exemples illustratifs du recalage DFM d'un individu vers un MAR combinant le champ de déformation des images CT obtenu par un recalage démons et les champs de déformations des organes obtenus par recalage DMDM de la prostate, de la vessie et du rectum sont présentés sur la Figure 4.14. C'est cette configuration qui a été retenue pour les expérimentations reportées dans la section 4.3.



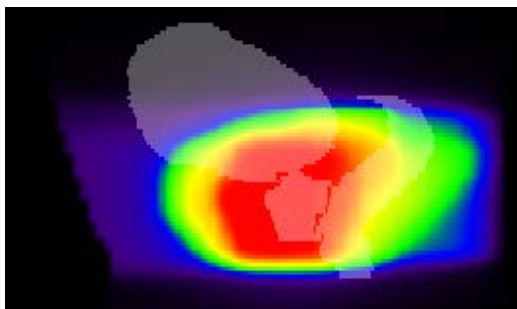
(a) Vue en échiquier du CT du MAR (foncé) et du CT individu (clair) (méthode DFM).



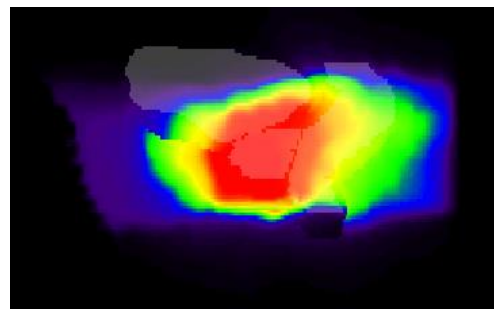
(b) Rectum du MAR (orange) et rectum du patient (bleu) après recalage DFM, et zone de recouvrement (gris).



(c) Superposition des lignes centrales de 29 individus après un recalage DFM.



(d) Distribution de dose du patient



(e) Distribution de dose sur le rectum après un recalage DFM.

**Figure 4.14 : Exemple de résultats de recalages DFM d'un individu vers un MAR : vue en échiquier des CT recalés et du CT du MAR (a), superposition des organes recalés et des organes du MAR (b), DSIM rectale (c) et distributions de dose (d-e).**

#### 4.2.4 SYNTHÈSE DES MÉTHODES

Les principales caractéristiques des méthodes présentées dans les sections précédentes sont résumées dans le Tableau 4.2. Dans un souci de clarté nous les avons distinguées en fonction du type d'information considérée et de leur exploitation (recalage de la région pelvienne ou d'un organe spécifique tel que le rectum). Les parties grisées correspondent aux méthodes pour lesquelles nous ne reportons pas de résultats dans la suite de ce chapitre, soit parce que ceux-ci ont déjà été reportés au chapitre 3 (méthode démons sur CT) soit parce qu'ils le sont en annexe (méthode ALBA).

**Tableau 4.2 : Synthèse des méthodes de recalage proposées.**

<i>INFORMATION</i>	<i>REGION PELVIENNE</i>	<i>REGION RECTALE (ou organe spécifique)</i>
Intensité	CT : image - démons ou FFD <i>(cf. chapitre 3)</i>	
Structure (délinéations d'organes)		<b>DMDM</b> : carte de distances - démons
		<b>DMLA</b> : champ de Laplace - démons
		ALBA : carte d'appariement géométrique - interpolation <i>(cf. annexe 1)</i>
Intensité - structure	<b>CTDM</b> : carte intensités/distances - démons	
	<b>CTLA</b> : carte intensités/champ de Laplace - démons	
Relation inter-structures (intensité, structure)	<b>DFM</b> : combinaison de champs de déformation	

## 4.3 RÉSULTATS ET DISCUSSION

### 4.3.1 EXPERIMENTATIONS

Un total de 30 patients traités par radiothérapie externe pour un cancer localisé de la prostate a été considéré dans cette étude. Pour chacun d'eux, nous disposons du CT de planification, des délinéations et donc des segmentations des organes (prostate, vessie et rectum) ainsi que de la distribution de dose.

L'un des 30 patients de la base de données a été choisi aléatoirement comme MAR vers lequel les 29 autres individus ont été recalés. Le recalage rigide a été réalisé selon le principe décrit dans l'étude préliminaire (chapitre 3).

Les performances des méthodes CTDM, CTLA et DFM pour la mise en correspondance de la région pelvienne et des méthodes DMDM et DMLA pour la mise en correspondance de la région rectale ont été évaluées par le score de dice, la distance de Hausdorff, la DSIM rectale, le recouvrement organe-dose et la DRA appliquées aux HDVs.

### 4.3.2 RESULTATS DU RECALAGE DE LA REGION PELVIENNE

Les résultats de l'évaluation des méthodes CTDM, CTLA et DFM sont détaillés sous forme de boxplots sur les Figure 4.15 à Figure 4.19, et résumés dans le Tableau 4.3.

De façon générale, les résultats suggèrent une amélioration significative (test de Wilcoxon (Mann-Whitney),  $p < 0.05$ ) des performances des méthodes proposées CTDM, CTLA et DFM par rapport à un recalage des images CT par l'algorithme des démons sur la même base données de patients. Les méthodes proposées obtiennent des valeurs élevées de score de dice :  $> 0.8$  pour CTDM,  $> 0.9$  pour CTLA et DFM quel que soit l'organe considéré. La mise en correspondance dosimétrique apparaît également plus précise, comme le souligne le ROD, atteignant 0.95, ou la DRA, atteignant 0.007 dans le cas vésical par exemple pour la méthode CTLA.

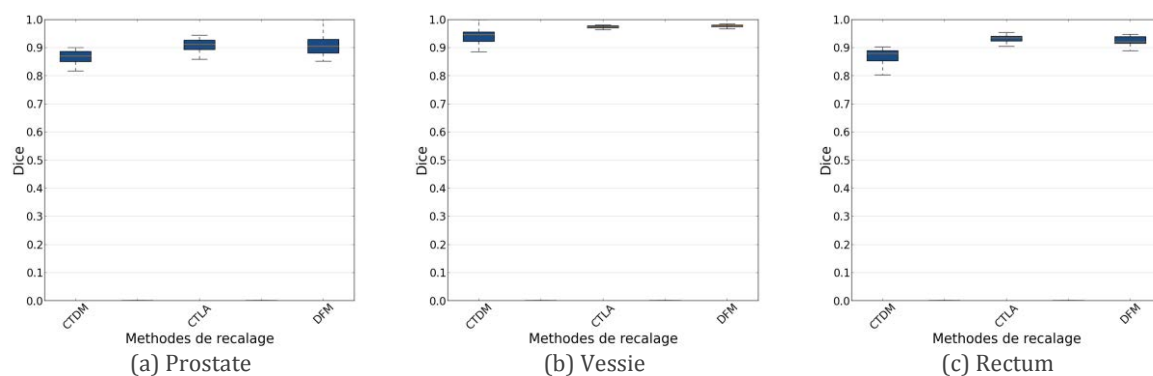


Figure 4.15 : Scores de dice obtenus pour la prostate, la vessie et le rectum par les méthodes CTDM, CTLA et DFM.

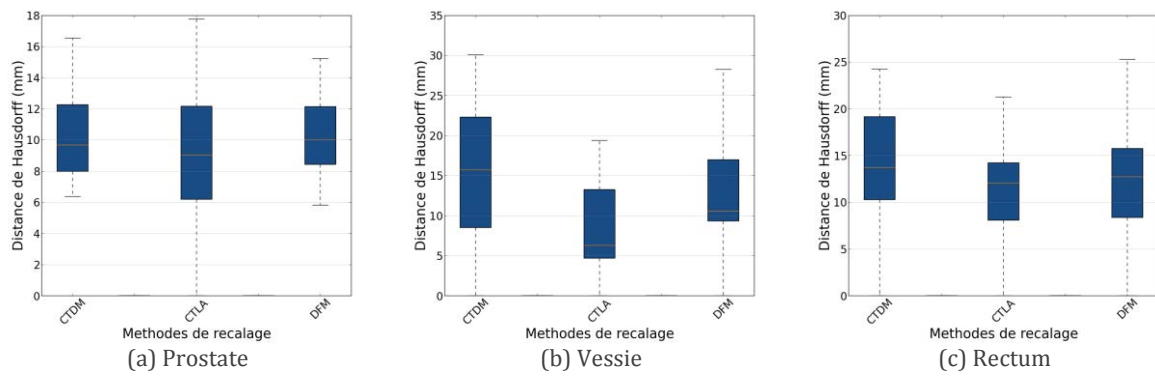


Figure 4.16 : Distances de Hausdorff obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par les méthodes CTDM, CTLA et DFM.

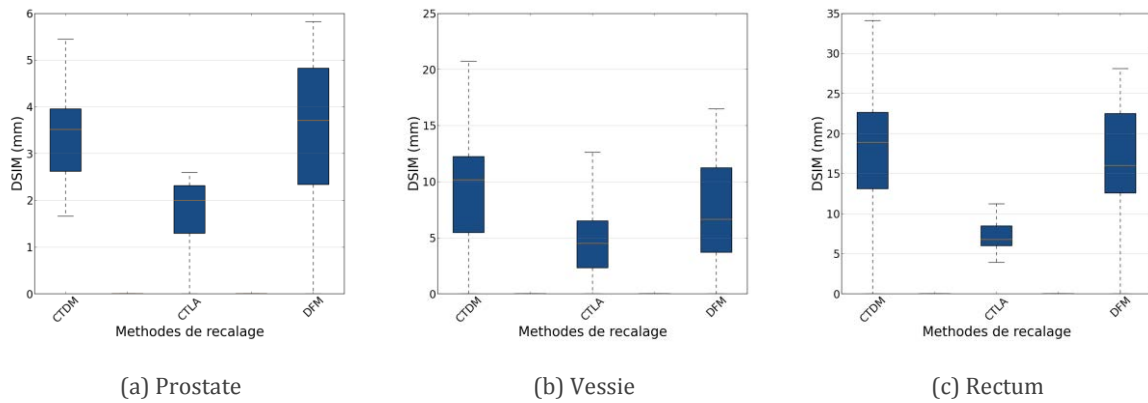


Figure 4.17 : DSIM (mm) obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par les méthodes CTDM, CTLA et DFM.

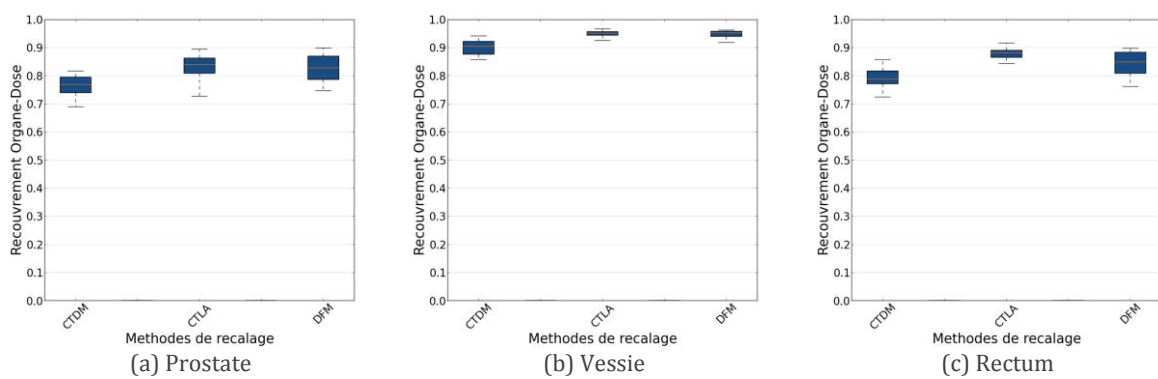
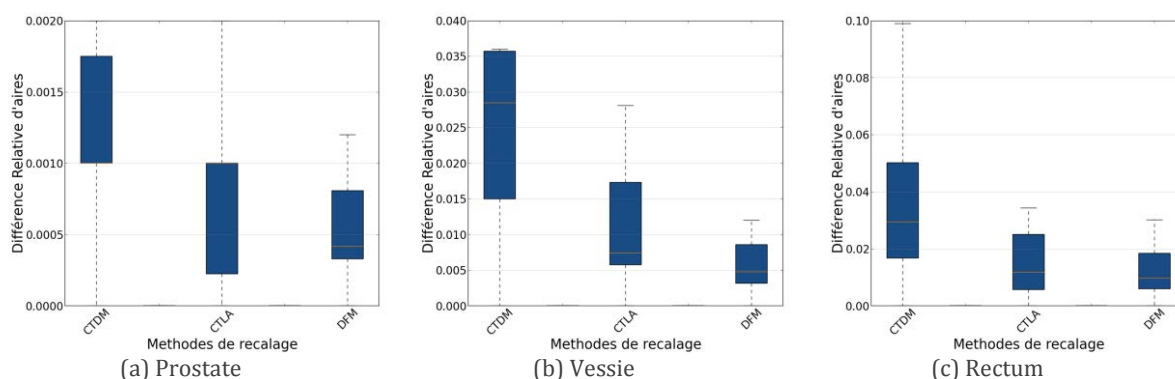


Figure 4.18 : Recouvrements organe-dose obtenus pour la prostate, la vessie et le rectum par les méthodes CTDM, CTLA et DFM.





**Figure 4.19 : Différences relatives d'aire obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par les méthodes CTDM, CTLA et DFM.**

**Tableau 4.3 : Résultats récapitulatifs pour chaque métrique et chaque organe (moyenne  $\pm$  écart-type).**

	Prostate			Vessie			Rectum		
	CTDM	CTLA	DFM	CTDM	CTLA	DFM	CTDM	CTLA	DFM
Dice	0.86 $\pm$ 0.03	0.91 $\pm$ 0.03	0.90 $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.03	0.97 $\pm$ 0.01	0.98 $\pm$ 0.01	0.87 $\pm$ 0.03	0.93 $\pm$ 0.01	0.92 $\pm$ 0.02
DH (mm)	9.7 $\pm$ 6.1	9.0 $\pm$ 6.3	10.0 $\pm$ 5.6	15.7 $\pm$ 7.9	6.3 $\pm$ 5.2	10.5 $\pm$ 5.9	13.7 $\pm$ 7.9	12.1 $\pm$ 6.4	12.7 $\pm$ 7.2
DSIM (mm)	3.5 $\pm$ 1.2	2.0 $\pm$ 0.9	3.71 $\pm$ 1.8	10.2 $\pm$ 4.9	4.5 $\pm$ 3.7	6.63 $\pm$ 4.2	18.9 $\pm$ 6.7	7.15 $\pm$ 2.8	16.0 $\pm$ 6.7
RDO	0.77 $\pm$ 0.09	0.84 $\pm$ 0.09	0.83 $\pm$ 0.1	0.91 $\pm$ 0.04	0.95 $\pm$ 0.01	0.95 $\pm$ 0.02	0.79 $\pm$ 0.07	0.88 $\pm$ 0.01	0.85 $\pm$ 0.09
DRA	0.001 $\pm$ 0.02	0.001 $\pm$ 0.01	0.0004 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.03	0.007 $\pm$ 0.01	0.005 $\pm$ 0.006	0.03 $\pm$ 0.05	0.02 $\pm$ 0.02	0.01 $\pm$ 0.01

Dans les cas prostatique et vésical, on peut observer une amélioration de la DSIM par les méthodes CTDM et DFM comparativement à la méthode démons mise en œuvre dans l'étude préliminaire (chapitre 3). En revanche ces méthodes, faisant intervenir toutes deux les cartes de distance pour décrire le rectum directement ou indirectement (images descriptives ou champ de déformation obtenu par la méthode DMDM), ne semblent pas permettre une diminution de la DSIM rectale qui reste élevée et atteignent 18.9mm pour la méthode CTDM et 16.0mm pour la méthode DFM, contre 19.7mm pour l'algorithme des démons sur la même base de données. Ceci semble confirmer le fait que l'utilisation d'une carte de distance classique pour décrire le rectum n'est pas appropriée. La méthode CTLA, motivée pour diminuer la DSIM rectale en utilisant indirectement la ligne centrale du rectum lors de la construction des images d'entrée, abaisse significativement la DSIM rectale à moins d'un centimètre. La ligne centrale semble donc apparaître comme un meilleur descripteur de forme pour les structures de type pseudo-cylindrique.

Les résultats observés pour des méthodes de recalage de la région pelvienne guidé par les structures suggèrent de meilleures performances de la méthode CTLA par rapport à la méthode CTDM, même dans les cas prostatique et vésical. Ceci peut paraître plus surprenant compte-tenu du fait que, concernant ces organes, le champ de Laplace n'apporte a priori pas d'informations supplémentaires par rapport à une carte de distance normalisée classique. Cette différence pourrait s'expliquer par les différences d'intensité sur les organes : si pour les champs de Laplace, la plage d'intensités est fixée et élevée par construction, elle est en revanche plus variable et plus faible pour les cartes de distances puisque dépendante du volume des organes. D'autre part, alors que dans le cas des images CTLA, chaque organe a une plage d'intensités qui lui est propre, les plages d'intensités sont en partie partagées par les cartes de distance des trois organes, notamment les valeurs proches de 0 au niveau des frontières des organes. Ceci pourrait engendrer des erreurs locales de mise en correspondance des voxels proches des frontières des organes. Les meilleures performances des méthodes CTDM et CTLA proposées comparativement à la méthode démons appliquée directement aux images CT (chapitre 3) peuvent être dues au fait que (i) les artefacts à l'intérieur des organes (grains d'or, produit de contraste, gaz, etc.) sont éliminés des images d'entrée des méthodes ; (ii) les méthodes cherchent à mettre en correspondance les structures des organes plutôt que leurs densités ; (iii) un gradient d'intensité au niveau des organes est créé artificiellement sur les images d'entrée des méthodes. L'algorithme des démons accéléré implanté est sensible à ces gradients du fait qu'ils interviennent lors du calcul des forces de déformation entre l'image fixe et de l'image à recalcer.

Les méthodes CTDM et DFM intègrent toutes les deux, dans cette expérimentation, une description des organes les cartes de distances soit directement dans les images descriptives (méthode CTDM), soit indirectement en se basant sur une transformation de la structure rectale obtenu par recalage DMDM (méthode DFM). Les résultats suggèrent que l'utilisation des descripteurs structurels (ici les cartes de distances) via la méthode DFM est plus avantageuse en termes de précision de mise en correspondance. En effet, les résultats de la méthode DFM sont généralement significativement meilleurs que ceux de la méthode CTDM. En revanche, La combinaison des quatre champs de déformation telle que proposée, n'assure pas la continuité du champ de déformation final aux limites des organes. Ces discontinuités sont d'ailleurs visibles sur la Figure 4.14 illustrant la dose transformée. La méthode pourrait être améliorée dans un processus itératif intégrant une étape de régularisation du champ de déformation.

### 4.3.3 RESULTATS DU RECALAGE DE LA REGION RECTALE

Les résultats de l'évaluation des méthodes DMDM et DMLA sont détaillés sous forme de boxplots sur la Figure 4.20, et résumés dans le Tableau 4.4. Ils montrent une mise en correspondance du rectum plus précise pour un recalage de la structure binaire seule (DMDM, DMLA) par rapport à un recalage basé, même partiellement, sur les intensités des CTs (démons, CTDM ou même CTLA). En effet, le score de dice par exemple est en moyenne supérieur à 0.9 quelle que soit la méthode de recalage considérée (Tableau 4.4).

La méthode DMDM apparaît plus performante que la méthode DMLA pour ce qui est de la distance de Hausdorff. En revanche, la méthode DMLA offre de meilleures performances pour le recouvrement organe-dose et pour la DRA appliquée aux HDV. Concernant la DSIM, la méthode DMLA apparaît également plus performante que la méthode DMDM, ceci s'expliquant par le fait que la ligne centrale du rectum est utilisée pour la construction des images dans la configuration DMLA. La méthode DMLA nous paraît donc plus indiquée dans la perspective d'analyse des distributions de dose à l'intérieur du rectum.

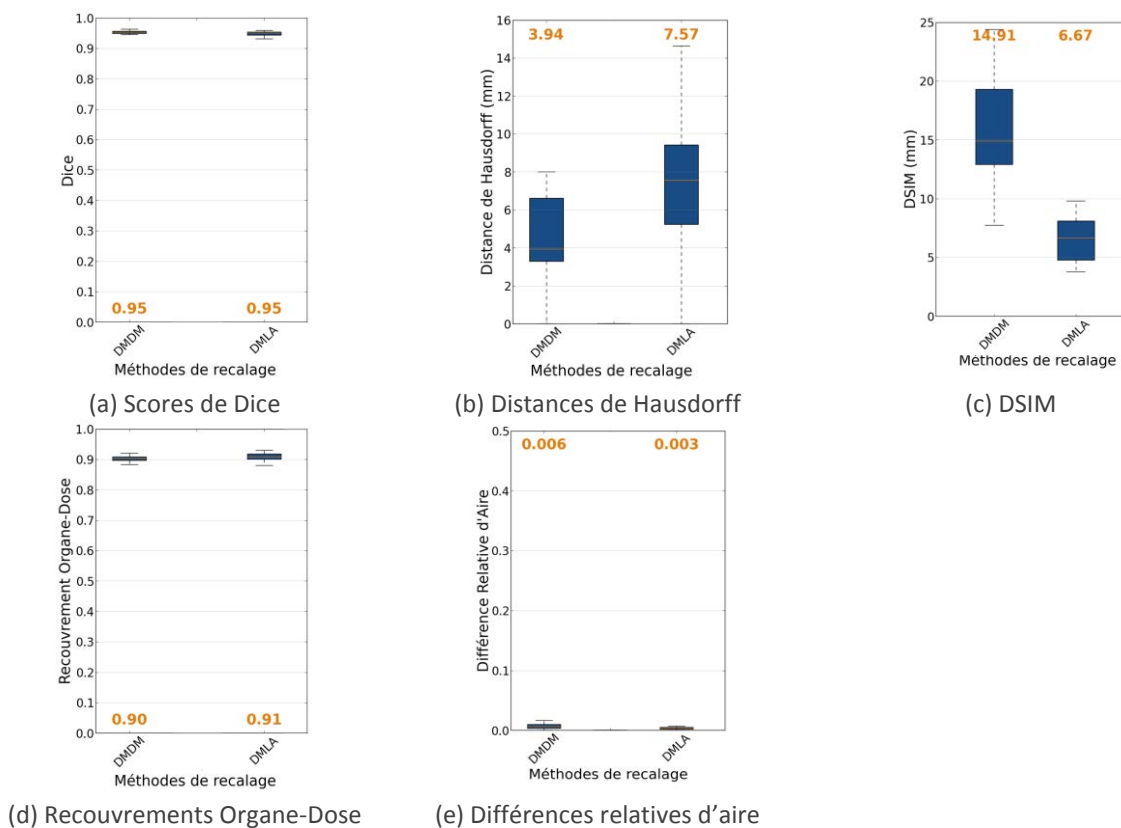


Figure 4.20 : Résultats obtenus pour la structure binaire rectale par les méthodes DMDM et DMLA.

**Tableau 4.4 : Résultats récapitulatifs pour les méthodes DMDM et DMLA pour chaque métrique et chaque organe (moyenne  $\pm$  écart-type). Les résultats des méthodes CTDM, CTLA et DFM sont rappelés à titre indicatif.**

	CTDM	CTLA	DFM	<b>DMDM</b>	<b>DMLA</b>
Dice	0.87 $\pm$ 0.03	0.93 $\pm$ 0.01	0.92 $\pm$ 0.02	<b>0.95 <math>\pm</math> 0.01</b>	<b>0.95 <math>\pm</math> 0.01</b>
DH (mm)	13.7 $\pm$ 7.9	12.1 $\pm$ 6.4	12.7 $\pm$ 7.2	<b>3.9 <math>\pm</math> 3.2</b>	<b>7.6 <math>\pm</math> 3.1</b>
DSIM (mm)	18.9 $\pm$ 6.7	7.15 $\pm$ 2.8	16.0 $\pm$ 6.7	<b>14.9 <math>\pm</math> 5.3</b>	<b>6.7 <math>\pm</math> 2.9</b>
ROD	0.79 $\pm$ 0.07	0.88 $\pm$ 0.01	0.85 $\pm$ 0.09	<b>0.90 <math>\pm</math> 0.03</b>	<b>0.91 <math>\pm</math> 0.03</b>
DRA	0.03 $\pm$ 0.05	0.02 $\pm$ 0.02	0.01 $\pm$ 0.01	<b>0.006 <math>\pm</math> 0.005</b>	<b>0.003 <math>\pm</math> 0.003</b>

#### 4.4 SYNTHÈSE

Dans ce chapitre, nous avons proposé différentes stratégies de recalage inter-individus afin de mettre en correspondance l'anatomie pelvienne de différents individus de façon précise. Ces méthodes exploitent progressivement l'information disponible lors de la planification du traitement : des descripteurs structurels des organes (cartes de distances euclidiennes ou de Laplace), des combinaisons intensité-structures afin de guider le recalage de la région pelvienne et enfin des champs de déformation en exploitant les relations inter-structures.

Les expérimentations menées sur 30 patients suggèrent que les méthodes proposées permettent une mise en correspondance significativement plus précise qu'avec un recalage des CTs par les méthodes classiques tant au niveau anatomique que dosimétrique. Les méthodes faisant intervenir le champ de Laplace (DMLA et CTLA) apparaissent comme les plus performantes pour la mise en correspondance du rectum. Elles pourraient donc être utilisées pour mettre en correspondance de façon suffisamment précise toute une population afin de comparer statistiquement, voxel par voxel, les distributions de dose.

## 4.5 RÉFÉRENCES

- Acosta, O., Bourgeat, P., Zuluaga, M.A., Fripp, J., Salvado, O., Ourselin, S., 2009. Automated voxel-based 3D cortical thickness measurement in a combined Lagrangian–Eulerian PDE approach using partial volume maps. *Med. Image Anal.* 13, 730–743.
- Acosta, O., Simon, A., Monge, F., Commandeur, F., Bassirou, C., Cazoulat, G., de Crevoisier, R., Haigron, P., 2011. Evaluation of multi-atlas-based segmentation of CT scans in prostate cancer radiotherapy, in: 2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. Presented at the 2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, pp. 1966–1969. doi:10.1109/ISBI.2011.5872795
- Avants, B., Duda, J.T., Zhang, H., Gee, J.C., 2007. Multivariate normalization with symmetric diffeomorphisms for multivariate studies, in: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2007*. Springer, pp. 359–366.
- Baudrier, E., Millon, G., Nicolier, F., Ruan, S., 2004. A new similarity measure using Hausdorff distance map, in: *Image Processing, 2004. ICIP'04. 2004 International Conference on*. IEEE, pp. 669–672.
- Borgefors, G., 1988. Hierarchical chamfer matching: A parametric edge matching algorithm. *Pattern Anal. Mach. Intell. IEEE Trans. On* 10, 849–865.
- Bourgeat, P., Acosta, O., Zuluaga, M., Fripp, J., Salvado, O., Ourselin, S., 2008. Improved cortical thickness measurement from MR images using partial volume estimation, in: *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on*. pp. 205–208.
- Cazoulat, G., Simon, A., Acosta, O., Ospina, J.D., Gnep, K., Viard, R., de Crevoisier, R., Haigron, P., 2011. Dose monitoring in prostate cancer radiotherapy using CBCT to CT constrained elastic image registration, in: *Prostate Cancer Imaging. Image Analysis and Image-Guided Interventions*. Springer, pp. 70–79.
- Cazoulat, G., Simon, A., Dumenil, A., Gnep, K., de Crevoisier, R., Acosta-Tamayo, O., Haigron, P., 2014. Surface-Constrained Nonrigid Registration for Dose Monitoring in Prostate Cancer Radiotherapy. *IEEE Trans. Med. Imaging Early Access Online*. doi:10.1109/TMI.2014.2314574
- Chen, T., Kim, S., Goyal, S., Jabbour, S., Zhou, J., Rajagopal, G., Haffty, B., Yue, N., 2010. Object-constrained meshless deformable algorithm for high speed 3D nonrigid registration between CT and CBCT. *Med. Phys.* 37, 197.
- Cohen-Or, D., Solomovic, A., Levin, D., 1998. Three-dimensional distance field metamorphosis. *ACM Trans. Graph. TOG* 17, 116–141.
- Daga, P., Winston, G., Modat, M., White, M., Mancini, L., Cardoso, M.J., Symms, M., Stretton, J., McEvoy, A.W., Thornton, J., 2012. Accurate localization of optic radiation during neurosurgery in an interventional MRI suite. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 31, 882–891.
- Danielsson, P.-E., 1980. Euclidean distance mapping. *Comput. Graph. Image Process.* 14, 227–248. doi:10.1016/0146-664X(80)90054-4
- De Visser, H., Passenger, J., Conlan, D., Russ, C., Hellier, D., Cheng, M., Acosta, O., Ourselin, S., Salvado, O., 2010. Developing a next generation colonoscopy simulator. *Int. J. Image Graph.* 10, 203–217.
- Diep, T.-M., Bourgeat, P., Ourselin, S., 2007. Efficient use of cerebral cortical thickness to correct brain MR segmentation, in: *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2007. ISBI 2007. 4th IEEE International Symposium on*. pp. 592–595.
- Drean, G., Acosta, O., Simon, A., de Crevoisier, R., Haigron, P., 2012. Inter-individual organ-driven CT registration for dose mapping in prostate cancer radiotherapy, in: 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). Presented at the 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), pp. 370–373. doi:10.1109/ISBI.2012.6235561
- Greene, W.H., Chelikani, S., Purushothaman, K., Knisely, J.P.S., Chen, Z., Papademetris, X., Staib, L.H., Duncan, J.S., 2009. Constrained non-rigid registration for use in image-guided adaptive radiotherapy. *Med. Image Anal.* 13, 809–817.
- Jones, S.E., Buchbinder, B.R., Aharon, I., 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's Equation. *Hum. Brain Mapp.* 11, 12–32. doi:10.1002/1097-0193(200009)11:1<12::AID-HBM20>3.0.CO;2-K
- Kim, J., Kumar, S., Liu, C., Zhong, H., Pradhan, D., Shah, M., Cattaneo, R., Yechieli, R., Robbins, J.R., Elshaikh, M.A., 2013. A novel approach for establishing benchmark CBCT/CT deformable image registrations in prostate cancer radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 58, 8077.
- Kruse, B., 1991. An exact sequential Euclidean distance algorithm with application to skeletonizing, in: *7th Scandinavian Conference on Image Analysis (SCIA'91)*. pp. 517–524.

- Lohmann, G., Preul, C., Hund-Georgiadis, M., 2003. Morphology-Based Cortical Thickness Estimation, in: Taylor, C., Noble, J.A. (Eds.), *Information Processing in Medical Imaging, Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 89–100.
- Lu, C., Chelikani, S., Papademetris, X., Knisely, J.P., Milosevic, M.F., Chen, Z., Jaffray, D.A., Staib, L.H., Duncan, J.S., 2011. An integrated approach to segmentation and nonrigid registration for application in image-guided pelvic radiotherapy. *Med. Image Anal.* 15, 772–785.
- Lu, C., Chelikani, S., Papademetris, X., Staib, L., Duncan, J., 2010. Constrained non-rigid registration using lagrange multipliers for application in prostate radiotherapy, in: *Computer Vision and Pattern Recognition Workshops (CVPRW), 2010 IEEE Computer Society Conference on*. pp. 133–138.
- Osorio, E.M.V., Hoogeman, M.S., Bondar, L., Levendag, P.C., Heijmen, B.J., 2009. A novel flexible framework with automatic feature correspondence optimization for nonrigid registration in radiotherapy. *Med. Phys.* 36, 2848–2859.
- Osorio, E.M.V., Hoogeman, M.S., Romero, A.M., Wielopolski, P., Zolnay, A., Heijmen, B.J., 2012. Accurate CT/MR vessel-guided nonrigid registration of largely deformed livers. *Med. Phys.* 39, 2463–2477.
- Ou, Y., Sotiras, A., Paragios, N., Davatzikos, C., 2011. DRAMMS: Deformable registration via attribute matching and mutual-saliency weighting. *Med. Image Anal.* 15, 622–639.
- Passenger, J., Acosta, O., de Visser, H., Bauer, S., Russ, C., Ourselin, S., 2008. Texture coordinate generation of colonic surface meshes for surgical simulation, in: *5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008*. Presented at the 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008, pp. 640–643. doi:10.1109/ISBI.2008.4541077
- Pudney, C., 1998. Distance-ordered homotopic thinning: a skeletonization algorithm for 3D digital images. *Comput. Vis. Image Underst.* 72, 404–413.
- Rivest-Hénault, D., Dowson, N., Greer, P., Dowling, J., 2014a. Inverse-consistent rigid registration of CT and MR for MR-based planning and adaptive prostate radiation therapy, in: *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing, p. 012039.
- Rivest-Hénault, D., Greer, P., Fripp, J., Dowling, J., 2014b. Structure-Guided Nonrigid Registration of CT–MR Pelvis Scans with Large Deformations in MR-Based Image Guided Radiation Therapy, in: *Clinical Image-Based Procedures. Translational Research in Medical Imaging*. Springer, pp. 65–73.
- Rocha, K.R., Yezzi, A.J., Prince, J.L., 2007. A hybrid Eulerian–Lagrangian approach for thickness, correspondence, and gridding of annular tissues. *Image Process. IEEE Trans. On* 16, 636–648.
- Serra, J., 1982. *Image analysis and mathematical morphology*. London.: Academic Press. [Review by Fensen, EB in: *J. Microsc.* 131 (1983) 258.] Mathematics, Review article General article, Technique Staining Microscopy, Cell size (PMBD, 185707888).
- Soille, P., 2003. *Morphological image analysis: principles and applications*. Springer-Verlag New York, Inc.
- Svensson, S., Sanniti di Baja, G., 2002. Using distance transforms to decompose 3D discrete objects. *Image Vis. Comput.* 20, 529–540.
- Van Herk, M., Kooy, H.M., 1994. Automatic three-dimensional correlation of CT-CT, CT-MRI, and CT-SPECT using chamfer matching. *Med. Phys.* 21, 1163.
- Yezzi, A., Prince, J.L., 2006. A PDE approach for thickness, correspondence, and gridding of annular tissues, in: *Computer Vision—ECCV 2002*. Springer, pp. 575–589.
- Yezzi Jr, A.J., Prince, J.L., 2003. An Eulerian PDE approach for computing tissue thickness. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 22, 1332–1339.



## 5 ETUDE DE LA TOXICITE

*Ce dernier chapitre aborde l'analyse des corrélations spatiales entre la dose et les effets secondaires afin d'identifier des sous-régions à risque pouvant être impliquées dans les événements de toxicité. Cette analyse est réalisée dans un double objectif d'épargne de cette structure lors de la planification et de prédiction de toxicité. Dans un premier temps, nous abordons la méthodologie générale proposée pour l'identification de régions à risque chez un patient « modèle ». Les capacités prédictives des régions à risque segmentées sont ensuite évaluées et comparées à celles de régions de référence. Pour finir, nous proposons une méthodologie de segmentation de régions conciliable avec un protocole clinique dans une perspective opérationnelle.*

---

### CONTENU

5	Etude de la toxicité.....	111
5.1	Introduction.....	112
5.2	Topographie de la sous-région à risque du rectum.....	113
5.2.1	Schéma global de la méthode.....	113
5.2.2	Modèle anatomique de référence et mise en correspondance.....	114
5.2.3	Analyse statistique par voxel.....	114
5.2.4	Données.....	115
5.2.5	Résultats.....	115
5.2.6	Discussion.....	117
5.3	Etude des capacités prédictives des sous-régions à risque.....	118
5.3.1	Schéma global de l'étude.....	118
5.3.2	Définition géométrique des différentes segmentations rectales.....	119
5.3.3	Définition anatomique de la SRR.....	119
5.3.4	Analyse des capacités prédictives des HDVs des différentes segmentations rectales.....	122
5.3.5	Résultats.....	122
5.3.6	Conclusion.....	124
5.4	Perspectives : vers une plateforme opérationnelle.....	127
5.4.1	Schéma global de la méthode.....	127
5.4.2	Construction de l'atlas.....	128
5.4.3	Segmentation multi-atlas de la SRRs pour un patient spécifique.....	130
5.4.4	Données.....	131
5.4.5	Résultats & Discussion.....	131
5.5	Conclusion & Perspectives.....	135
5.6	Synthèse.....	136
	Références.....	137

---



## 5.1 INTRODUCTION

Dans le contexte de la radiothérapie externe, il a été prouvé récemment que de fortes relations dose-effets existent en termes de contrôle de la maladie (Zietman et al., 2010). Plusieurs études randomisées ont ainsi montré qu'une escalade de dose jusqu'à 80Gy dans la prostate permet un meilleur contrôle local qu'une dose "standard" de l'ordre de 70Gy (Zietman et al., 2005). Néanmoins, cette augmentation de la dose est limitée par la toxicité des organes à risques voisin de la prostate, principalement la vessie et le rectum (Fiorino et al., 2009b; Fonteyne et al., 2008).

Dans ce contexte de haute dose délivrée à la prostate par des techniques de plus en plus conformationnelles, la compréhension des mécanismes de survenue de la toxicité vésicale et rectale est apparue particulièrement cruciale pour améliorer la qualité de vie des patients. Un grand nombre d'études ont historiquement porté sur la problématique de la prédiction de la toxicité (Fiorino et al., 2009b), principalement en se basant sur l'étude des HDVs et utilisant les modèles « Normal Tissue Complication probability » (NTCP) (Cambria et al., 2009; Grigorov et al., 2006; Jensen et al., 2011; Wachter et al., 2001). Des relations entre la dose délivrée au rectum et la survenue de toxicités rectales ont ainsi été démontrées (Benk et al., 1993; Fiorino et al., 2009a; Marzi et al., 2007; Peeters et al., 2006; Rancati et al., 2004). Récemment, deux études se sont attachées à étudier spécifiquement les relations entre la dose associée à un voxel du CT d'une part et la survenue d'événements de toxicité urinaire ou de récurrence d'autre part (Witte et al., 2010). Ces études reposent sur une cartographie paramétrique de la distribution de dose de différents patients via un repère anatomique basée sur la distance à la surface de la prostate. Cette approche présente des limitations, puisqu'il apparaît peu probable qu'un point situé à une distance donnée de la prostate corresponde à la même localisation anatomique chez tous les patients du fait de la forte variabilité inter-individus.

L'approche que nous proposons vise à envisager la possibilité d'une analyse fine des relations locale dose/effets, rendue possible par une mise en correspondance inter-individus précise via les méthodes de recalages proposées au chapitre précédent. Nous nous sommes attachés dans ce chapitre à étudier deux questions :

- Existe-t-il une sous-région à risque (SRR) du rectum particulièrement impliquée dans la survenue de saignements rectaux (rectorragies) secondaires au traitement ?
- Est-il possible d'améliorer la prédiction de la rectorragie à partir de ces SRRs ?

Nous avons tout d'abord testé la faisabilité de notre approche sur chaque patient de la population pour identifier la topographie de la SRR calculée. Nous nous sommes ensuite attachés à évaluer les capacités de la SRR pour prédire la survenue de saignement et à les comparer à celles de régions classiquement utilisées en routine clinique. Pour finir ce chapitre, nous proposons une méthodologie conciliable avec un protocole clinique dans une perspective de plateforme opérationnelle.

## 5.2 TOPOGRAPHIE DE LA SOUS-REGION A RISQUE DU RECTUM

### 5.2.1 SCHEMA GLOBAL DE LA METHODE

Afin d'identifier les sous-régions à risque de toxicité (SRR), nous nous sommes inspirés du principe de la morphométrie 3D par voxel (Ashburner and Friston, 2000). La méthode que nous proposons se base sur la mise en correspondance anatomique d'une population via un recalage non-rigide puis sur l'analyse voxel par voxel des distributions de dose. Plus précisément, nous avons mis en œuvre un schéma en cinq étapes (Figure 5.1) :

- *Etape 1* : Un modèle anatomique de référence est sélectionné dans la base de données de patients ;
- *Etape 2* : Les anatomies des différents patients (pts) sont recalées vers celle du MAR ;
- *Etape 3* : Les distributions de dose planifiées sont propagées dans l'espace du MAR en leur appliquant la transformation calculée à l'étape précédente ;
- *Etape 4* : Une comparaison voxel par voxel entre les doses des deux groupes de patients (avec/sans toxicité) est réalisée, menant à l'obtention d'une carte de valeur  $p$  (CVP);
- *Etape 5* : Un seuillage de la CVP résulte en la segmentation d'une région où la différence de dose entre les deux groupes est significative statistiquement.

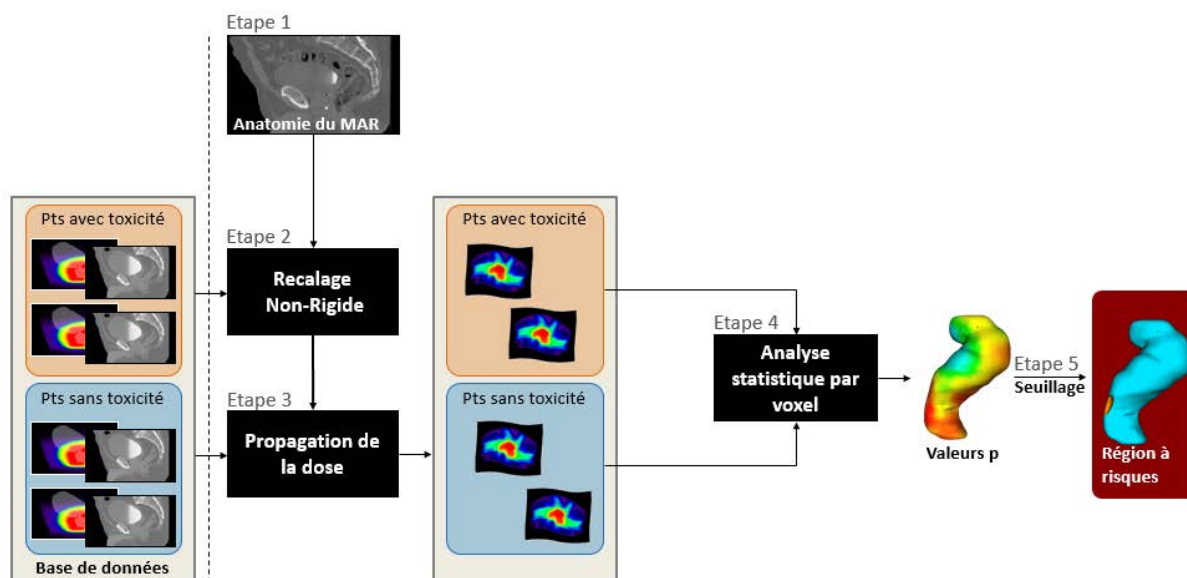


Figure 5.1 : Schéma de la méthode pour l'identification de sous-régions à risque de toxicité rectale (saignements). La méthode se base sur la mise en correspondance anatomique d'une population via un recalage non-rigide puis sur l'analyse voxel par voxel des distributions de dose.

Ces différentes étapes sont décrites dans les sections suivantes.

### 5.2.2 MODELE ANATOMIQUE DE REFERENCE ET MISE EN CORRESPONDANCE

Le choix d'un MAR est l'une des questions classiquement soulevées dans une approche morphométrique. Ce choix a un impact direct sur les performances du recalage et donc sur l'analyse de population (Aljabar et al., 2009; Commowick and Malandain, 2007). A ce stage de l'étude, nous ne nous focalisons pas sur cette question. Néanmoins afin d'éviter un « effet MAR », nous avons suivi un schéma de validation croisée de type *leave-one out*. Ainsi, considérant une base de données de  $N$  patients, chaque patient a successivement servi de MAR vers lequel les anatomies des  $N - 1$  patients restant ont été recalées de façon rigide puis non-rigide au moyen de la méthode DMLA présentée au chapitre précédent. Cette stratégie de recalage a été retenue du fait de la précision de la mise en correspondance qu'elle offre. La qualité des  $N \times (N - 1)$  recalages a été évaluée au moyen du score de dice, de la distance de Hausdorff, et du recouvrement organe-dose.

### 5.2.3 ANALYSE STATISTIQUE PAR VOXEL

Une fois les distributions ramenées dans le même espace anatomique, il s'agit ensuite de déterminer voxel par voxel s'il existe une corrélation entre la dose et la survenue de saignements rectaux. L'analyse statistique des distributions de doses consiste donc à évaluer voxel par voxel la validité ou le rejet de l'hypothèse  $H_1$  : « les saignements rectaux sont corrélés à une sur-irradiation » (cf. section 2.4) (Dale et al., 1999; O'DONNELL et al., 2008). En pratique, les tests statistiques permettent d'établir l'acceptation de  $H_1$  par l'absurde en démontrant le rejet de l'hypothèse nulle  $H_0$  « Il n'existe pas de différences entre les doses reçues par les patients avec ou sans saignements rectaux ». Plusieurs tests statistiques existent pour aboutir à une décision quant à l'acceptation ou au rejet de l'hypothèse nulle. L'un des tests statistiques les plus utilisés est le test paramétrique de Student à deux échantillons. Ce test suppose une distribution normale<sup>6</sup> de la variable « dose » associée à un voxel. Nous avons retenu dans cette étude le test non-paramétrique de Wilcoxon (Mann-Whitney), moins restrictif puisqu'il s'applique quel que soit le type de distribution de la variable. Par ailleurs, les tests statistiques voxel par voxel, soulèvent les problèmes de comparaisons multiples et de la détection des faux-positifs (Lord et al., 2004). Pour pallier ce problème, les résultats des tests de Mann-Whitney ont été corrigés par le taux de faux-positifs (FDR, pour *false discovery rate*) (Genovese et al., 2002), qui permet de déterminer un seuillage optimal de la valeur  $p$ .

Suivant ce processus, la base de données de patients a été divisée entre deux cohortes correspondant aux patients ayant souffert ou non d'effets secondaires, ici les saignements rectaux. Pour chacun des MARs, un test de Mann-Whitney, corrigé par FDR a été réalisé voxel par voxel entre les deux groupes de patients. Les sous-régions à risque (SRR) présentant des différences significatives sont alors obtenues par seuillage sur les valeurs  $p$  ( $p < 0.05$ ).

---

<sup>6</sup> La normalité d'une distribution peut être estimée par exemple par l'épreuve de Kolmogorov-Smirnov.

Les SRRs obtenues ont ensuite été caractérisées en termes de volume, de différences de dose moyenne entre groupes et de localisation dans le rectum et par rapport à la distance à la prostate.

#### 5.2.4 DONNEES

Un total de 118 patients traités par IMRT pour un cancer localisé de la prostate entre juillet 2006 et juin 2010 dans la même institution a été inclus dans cette étude. Le volume cible incluait la prostate et les vésicules séminales sans les nodules lymphatiques. La dose totale prescrite était de 46Gy pour les vésicules séminales – délivrée en 4,6 semaines – et de 80Gy pour la prostate, délivrée en 8 semaines par fractions standard de 2Gy par fraction. L'ensemble de la planification du traitement (segmentations des volumes et contraintes de dose) étaient conformes aux recommandations du Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) (Beckendorf et al., 2011). Plus particulièrement, les contraintes relatives à la paroi rectale étaient une dose maximale (1,8 cc) de 76Gy et un pourcentage de volume rectal recevant une dose supérieure à 72Gy ( $V_{72}$ ) inférieur à 25%. L'IGRT a été utilisée pour 57% des patients.

Les événements de toxicité rectale ont été collectés prospectivement, tous les patients participant à un essai randomisé : soit à l'étude GETUG 14, évaluant les bénéfices d'une privation d'androgènes ajoutée à une irradiation de 80Gy pour la prostate, soit à l'étude STIC-IGRT, testant les bénéfices de la radiothérapie guidée par l'image. Le critère de toxicité de cette étude était le saignement rectal (SR) de grade  $\geq 1$  à trois ans, sans tenir compte des événements de toxicité aiguë. Les patients dont l'historique faisait état d'hémorroïdes ont été exclus de l'étude. Parmi, les 118 patients, 31 ont présenté au moins un événement de rectorragie de grade  $\geq 1$  entre les 6 et 36 mois suivants le traitement.

#### 5.2.5 RESULTATS

Dans cette section nous donnons tout d'abord les résultats de l'évaluation du recalage. Nous analysons ensuite la topographie des SRRs calculées sur les 118 patients.

**Evaluation du recalage** L'évaluation des 118x117 recalages au regard des trois métriques utilisées est présentée dans le Tableau 5.1.

**Tableau 5.1 : Résultats de l'évaluation du recalage DMLA du rectum (moyenne  $\pm$  écart-type).**

Mesure	Moyenne $\pm$ écart-type
Dice	0.91 $\pm$ 0.03
DH (mm)	9.37 $\pm$ 7.2
RDO	0.87 $\pm$ 0.05

**Description des SRRs** Des SRR ont été identifiées sur tous les patients et des exemples sont illustrés sur la Figure 5.2. Considérant la totalité des 118 patients, les SRRs segmentées présentaient en moyenne un volume de 2 860.67mm<sup>3</sup>, soit 3.41% du volume rectal absolu. Sur cette région, les patients ayant souffert de saignements secondaires au traitement avaient reçu en moyenne 3,77Gy de plus que les patients sains. La SRR n'apparaît pas

nécessairement comme une région connexe et peut se présenter en plusieurs sous-régions, pouvant suggérer alors une topologie complexe et difficile à définir géométriquement.

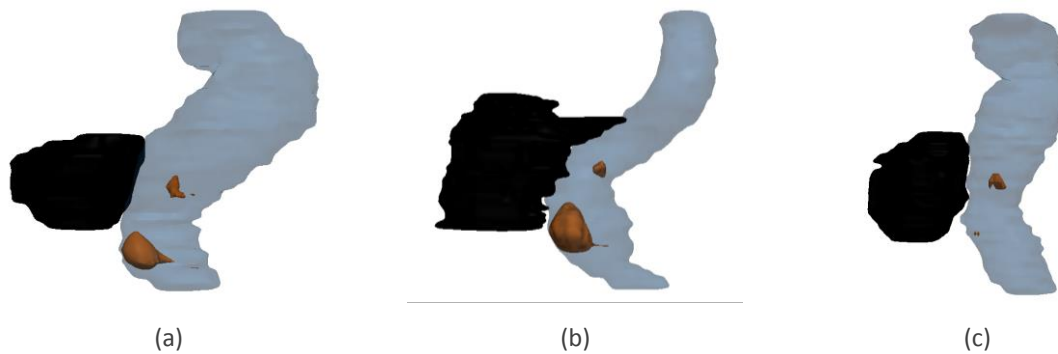


Figure 5.2 : Reconstruction 3D de la prostate (noir), du rectum (bleu) et de la SRR (orange) sur trois patients.

La Figure 5.3 illustre la répartition des 118 SRRs en fonction de la distance à la prostate. En moyenne, les SRRs semblent majoritairement localisées vers la paroi antérieure du rectum, c'est-à-dire à proximité de la prostate, puisqu'en moyenne plus de 90% de leurs volumes se situent à moins de 16mm de la prostate. En outre, une carte de probabilité de présence des SRRs a été calculée sur trois patients choisis aléatoirement en propageant chacune des 118 SRRs calculées dans l'espace de ces dits patients. Ces cartes de probabilité sont illustrées sur la Figure 5.4. Il apparaît que la SRR a de fortes probabilités de se situer vers la paroi rectale antérieure, légèrement en-dessous de la prostate. Il existe également une probabilité moindre mais non négligeable (environ 50%) que la SRR se situe dans la partie médiane du rectum, c'est-à-dire en région de doses moyennes.

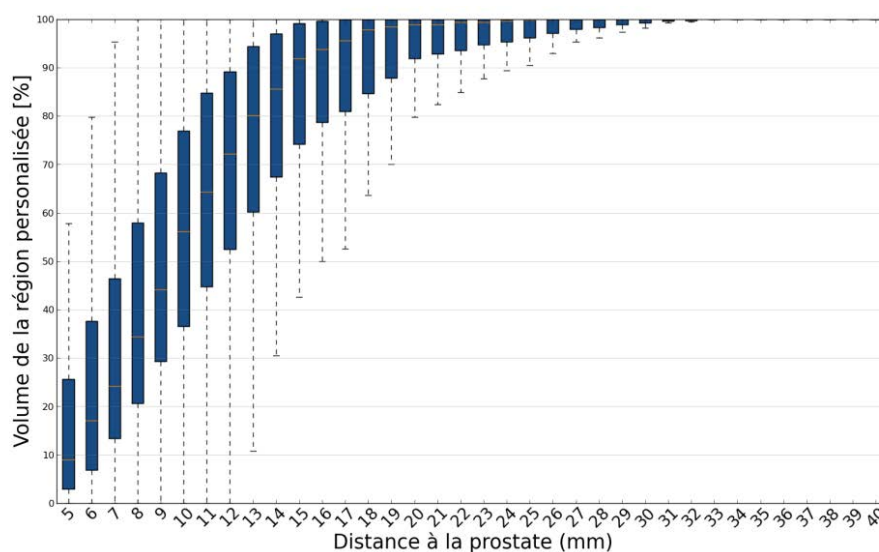


Figure 5.3 : Localisation moyenne des SRRs des 118 patients en fonction de la distance à la prostate.

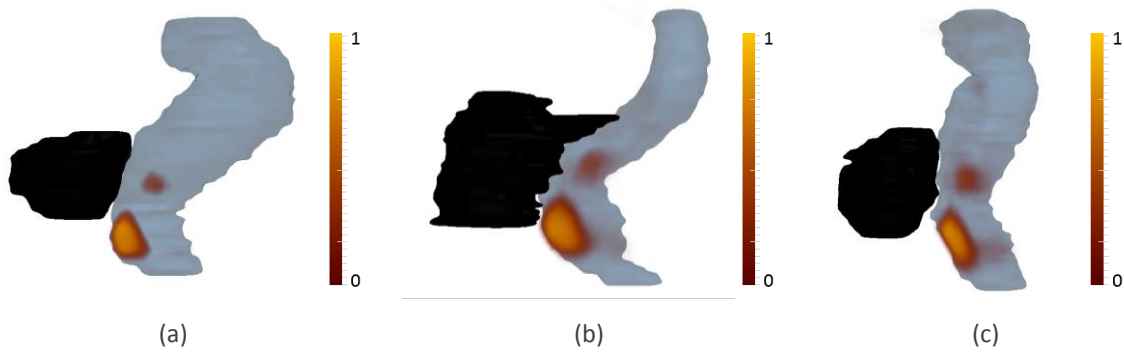


Figure 5.4 : Cartes de probabilités de présence de la SRR calculées à partir des 118 SRRs sur trois patients.

### 5.2.6 DISCUSSION

La méthode proposée permet la comparaison multi-individus sur un MAR des distributions de dose prescrites et une utilisation maximale de la distribution 3D de la dose, aboutissant en une corrélation entre la dose planifiée locale et la toxicité et ultimement à l'identification d'une sous-région à risque à l'intérieur du rectum, soulignant une radiosensibilité intra-organe hétérogène.

Les résultats suggèrent que la dose sur la paroi rectale antérieure est impliquée dans la survenue de saignements. Sur cette région, représentant moins de 4% du volume rectal, les patients avec saignement semblent avoir présenté une sur-irradiation de plus de 3Gy en moyenne par rapport aux patients sains. La région apparaît majoritairement proche de la prostate, plus de 90% de la région étant localisé à moins de 16mm de la glande prostatique, i.e. dans une région de dose élevée. Ces résultats concordent avec les études basées sur le modèle NTCP LKB, rapportant un  $n$  petit, entre 0.06 et 0.24, suggérant la sérialité du rectum (Fiorino et al., 2009b) : les saignements rectaux seraient dus à une forte dose sur une petite portion de l'organe. Par ailleurs, si le contrôle des HDVs rectaux fait partie intégrante de la routine clinique lors de la planification du traitement, ces HDVs se basent soit en France sur la paroi rectale entière (d'une épaisseur de 5 mm), soit dans le reste du monde sur le rectum entier (totalité du volume). Considérer un seul volume rectal (paroi ou organe) suppose une radiosensibilité homogène de l'organe. De récentes études montrent aussi, comme notre étude précédente, que des sous-volumes rectaux spécifiques sont davantage corrélés aux saignements (O'DONNELL et al., 2008; Peterson et al., 2013; Stenmark et al., 2014). En effet, du fait de la forte conformation de la dose à la prostate et de la diminution des marges du PTV et de l'augmentation de la dose, le volume rectal à risque devient plus petit et se concentre sur la paroi antérieure. O'Donnell et al. ont montré en particulier que les HDVs sur un rectum réduit aux limites du PTV étendues d'un centimètre reflétaient d'avantage la distribution de la dose sur la paroi antérieure que les HDVs sur un rectum segmenté de façon conventionnelle (O'DONNELL et al., 2008). Dans le même esprit, Peterson et al. ont étudié la dose par pourcentage de la paroi antérieure afin d'identifier des contraintes de dose optimales sur la paroi.

L'implication de la paroi rectale antérieure dans la survenue de saignements correspond par ailleurs aux expériences cliniques de cautérisation. En effet, une étude sur 44 patients volontaires pour une rectosigmoïdoscopie, a montré une survenue accrue de télangiectasie de la partie antérieure du rectum et que la télangiectasie de grade 3 était exclusivement limitée aux régions de la paroi antérieure recevant de fortes doses (Wachter et al., 2000).

### 5.3 ETUDE DES CAPACITES PREDICTIVES DES SOUS-REGIONS A RISQUE

Si nous avons réussi à identifier une SRR possiblement corrélée à la survenue de saignements secondaires au traitement, il s'agit à présent d'estimer sa capacité à prédire la toxicité et à la comparer aux capacités d'autres segmentations (sous-)rectales. Une région anatomique plus générale sera aussi identifiée à partir des SRRs.

#### 5.3.1 SCHEMA GLOBAL DE L'ETUDE

La Figure 5.5 illustre les principales étapes de l'étude réalisée qui sont développées dans les sections suivantes : (Etape 1) Pour chaque patient de la base de données, 16 segmentations rectales différentes, considérant soit l'organe entier soit sa paroi uniquement, ont été réalisées : (i) rectum et sous-régions rectales définies géométriquement à partir de la prostate ; (ii) la SRR personnalisée obtenue dans la section 5.2 précédente et (iii) une définition anatomique obtenue à partir des SRR ; (Etape 2) L'HDV pour chaque segmentation a été calculé à partir de la dose planifiée pour chaque patient ; (Etape 3) Finalement, considérant la population totale, pour chaque segmentation, la capacité prédictive de la toxicité de son HDV a été évaluée statistiquement.

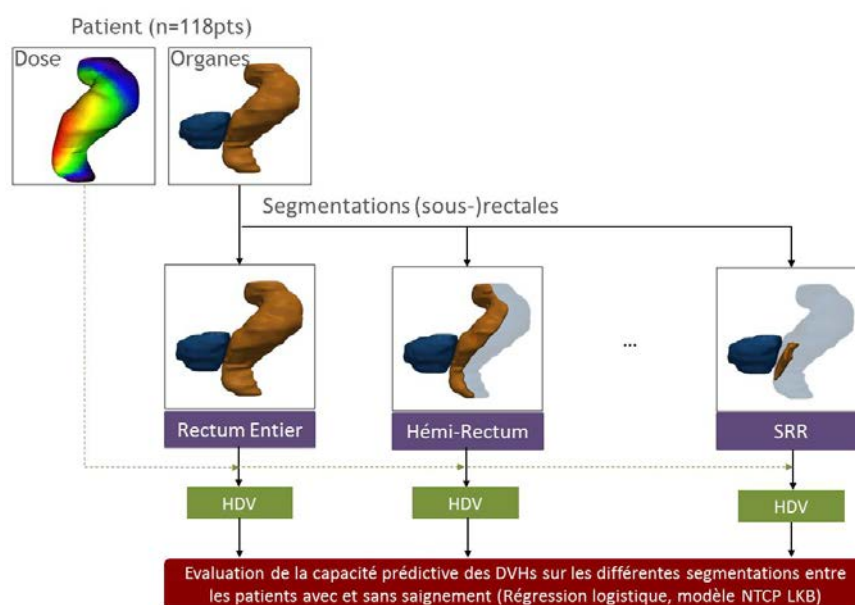


Figure 5.5 : Schéma global pour l'évaluation des capacités prédictives de toxicité des HDVs de différentes segmentations rectales.

### 5.3.2 DEFINITION GEOMETRIQUE DES DIFFERENTES SEGMENTATIONS RECTALES

Au total, 14 segmentations rectales différentes issues des segmentations manuelles des organes pelviens par un expert ont été étudiées et sont décrites dans les Tableau 5.2 et Tableau 5.3. Ainsi, outre les structures étudiées communément utilisées en routine clinique que constituent le rectum « in toto » et sa paroi, définie à 7mm de la segmentation rectale manuelle, 12 autres segmentations ont été définies géométriquement : 6 concernant le rectum dans sa totalité et 6 concernant uniquement sa paroi :

- L'hémi-rectum antérieur : seule la moitié antérieure du rectum est prise en compte, c'est-à-dire celle proche de la prostate et donc plus sujette aux sur-irradiations.
- Les portions du rectum situées à moins de 5mm, 10mm, 15mm et 2mm de la prostate.
- La portion du rectum incluse dans les limites de la prostate : Il s'agit de la définition proposée par O'Donnell et al (O'DONNELL et al., 2008). Seule la portion de l'organe comprise entre les limites supérieure et inférieure de la prostate est considérée.

### 5.3.3 DEFINITION ANATOMIQUE DE LA SRR

Une description anatomique des SRRs obtenues pourrait permettre de généraliser leurs localisations et de les objectiver quel que soit le patient. En outre, une fois identifiée à partir d'une base de données, la « SRR anatomique » pourrait éventuellement être estimée automatiquement dans un système de planification du traitement. Il s'agit alors de la définir de façon simple et facilement reproductible.

Pour ce faire, le rectum a été échantillonné en 64 secteurs anatomiques définis par huit coupes sagittales et huit coupes transverses équidistantes selon l'axe antéro-postérieur. Cette simplification d'une représentation dense au moyen d'une représentation segmentaire du rectum est illustrée sur la Figure 5.6. La matrice de secteurs rectaux (MSR) fournit au clinicien des informations régionales compactes au moyen d'une représentation anatomique prédéfinie (segments). Le pourcentage de volume des SRRs (correspondant à chacun des 118 patients) inclus dans chaque secteur de la MSR a été calculé. La SRR a alors été définie anatomiquement comme l'ensemble des secteurs présentant le pourcentage de volume des SRRs le plus élevé.

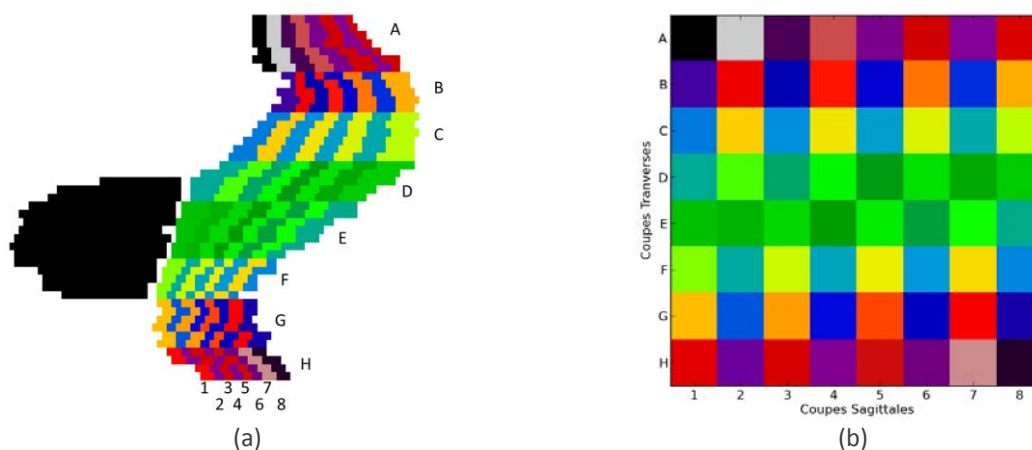


Figure 5.6 : Illustration de la description du rectum en 64 secteurs anatomiques définis par huit coupes sagittales et huit coupes transverses (a) et matrice des secteurs rectaux (MSR) (b).



**Tableau 5.2 : Descriptifs des segmentations rectales géométriques (représentées en orange) basées sur l'organe entier.**

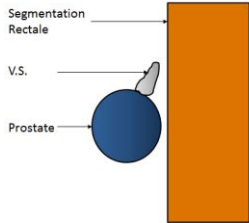
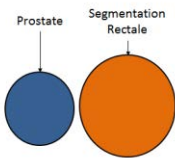
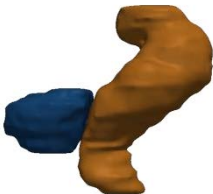
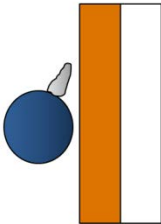
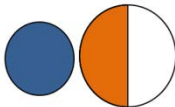
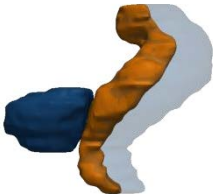
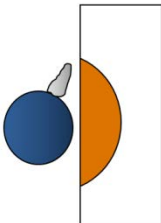
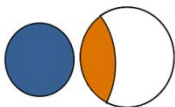

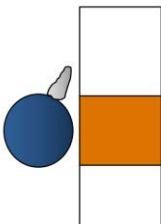
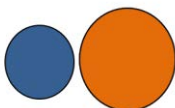
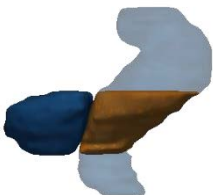
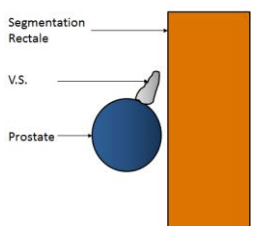
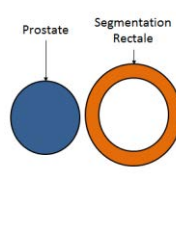
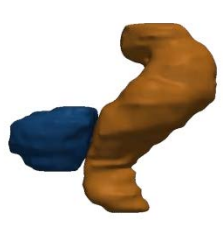
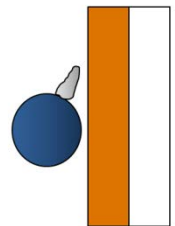
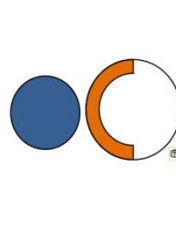
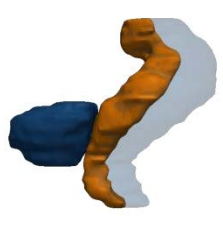
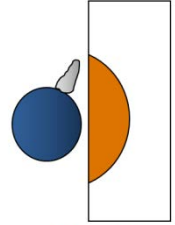
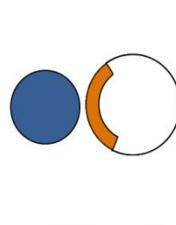
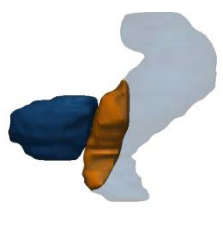
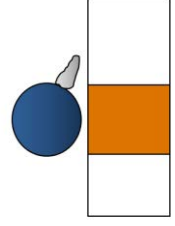
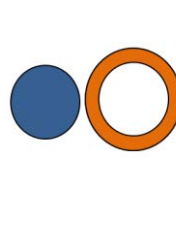
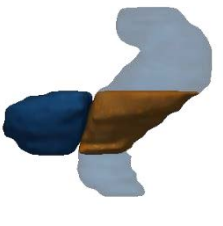
Segmentation	Acronyme	Schéma de la région		Reconstruction 3D
Rectum entier	RE	 <p>Segmentation Rectale V.S. Prostate</p> <p>Vue Sagittale</p>	 <p>Prostate    Segmentation Rectale</p> <p>Vue Transversale</p>	
Hémi-rectum entier antérieur	HREA	 <p>Vue Sagittale</p>	 <p>Vue Transversale</p>	
Rectum entier à moins de 5mm, 10mm, 15mm et 20mm de la prostate	REPR5 REPR10 REPR15 REPR20	 <p>Vue Sagittale</p>	 <p>Vue Transversale</p>	
Rectum entier « dans les limites de la prostate »	RELPR	 <p>Vue Sagittale</p>	 <p>Vue Transversale</p>	

Tableau 5.3 : Descriptifs des segmentations rectales géométriques (représentées en orange) basées sur la paroi de l'organe.

Segmentation	Acronyme	Schéma		Reconstruction 3D
Paroi rectale	RP	 <p>Segmentation Rectale V.S. Prostate</p> <p>Vue Sagittale</p>	 <p>Prostate Segmentation Rectale</p> <p>Vue Transversale</p>	
Paroi de Hémirectum antérieur	HRPA	 <p>Vue Sagittale</p>	 <p>Vue Transversale</p>	
Paroi rectale à moins de 5mm, 10mm, 15mm et 20mm de la prostate	RPPR5 RPPR10 RPPR15 RPPR20	 <p>Vue Sagittale</p>	 <p>Vue Transversale</p>	
Paroi rectale « dans les limites de la prostate »	RPLPR	 <p>Vue Sagittale</p>	 <p>Vue Transversale</p>	

### 5.3.4 ANALYSE DES CAPACITES PREDICTIVES DES HDVs DES DIFFERENTES SEGMENTATIONS RECTALES

Les HDVs constituant l'outil de référence à la fois pour la planification du traitement et pour les études de toxicité, nous nous sommes attachés à comparer les capacités prédictives de toxicité de chacune des 16 segmentations proposées aux travers de leurs HDVs, en se basant sur les doses planifiées des patients.

Pour chaque segmentation, un test de Mann-Whitney a été effectué pour comparer les HDVs des patients ayant saigné par rapport aux HDVs des patients sans saignement, par pas de 1 Gy de l'HDV. La capacité prédictive des différentes sous-régions a été évaluée par régression logistique binaire entre les HDVs des patients avec et sans saignement par pas de 1Gy. Les valeurs  $p$  des différents tests sont rapportées. L'aire sous la courbe ROC (AUC pour *area under the curve*) issue des probabilités de la régression logistique a également été calculée en chaque pas de dose des HDVs. Les risques relatifs issus de la régression logistique ont également été rapportés. En outre, la capacité prédictive du modèle NTCP LKB pour chaque sous-région a également été évaluée à partir des HDVs, après avoir estimé les trois paramètres  $TD_{50}$ ,  $n$  et  $m$  du modèle par l'algorithme du maximum de vraisemblance (cf. Chapitre 1).

### 5.3.5 RESULTATS

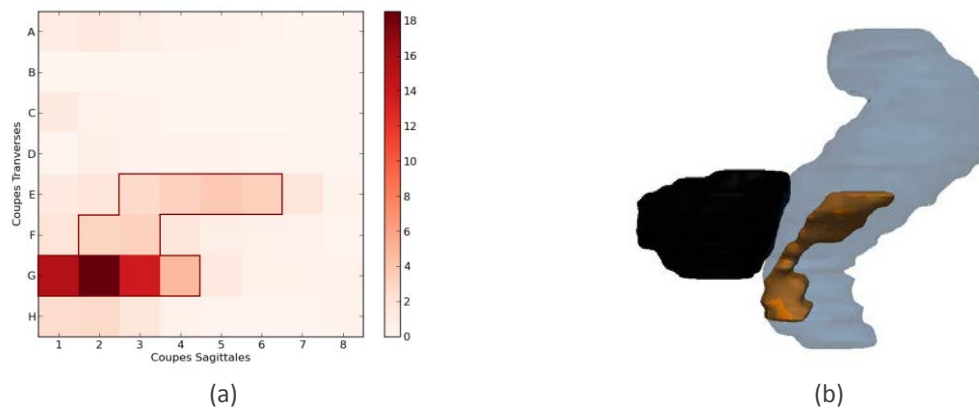
Nous décrivons tout d'abord les résultats de la définition anatomique de la SRR puis les résultats des analyses statistiques sur les HDVs.

**Définition anatomique de la SRR** Le pourcentage moyen de volume des SRRs dans chaque secteur de la MSR est illustré sur la Figure 5.7 (a). Le pourcentage maximal de volume de la SRR est obtenu en G2 et atteint 18.5% du volume de la SRR. Les résultats coïncident avec ceux des cartes de probabilités de présence de la région (Figure 5.4) puisque deux zones ressortent majoritairement : le segment  $G_1-G_4$  semblant correspondre à la partie inférieure de la SRR et le segment  $E_4-E_6$  semblant correspondre cette fois à la partie médiane de la SRR. La définition anatomique de la SRR, correspondant à l'union des segments rectaux présentant le pourcentage de volume le plus élevé correspond ici à :

$$SRR_{Anatomique} = E_3 \cup E_4 \cup E_5 \cup E_6 \cup F_2 \cup F_3 \cup G_1 \cup G_2 \cup G_3 \cup G_4$$

La Figure 5.7 (b) illustre une reconstruction 3D de la prostate, du rectum ainsi que de la SRR définie anatomiquement.

**Capacités prédictives des HDVs des différentes segmentations rectales** Les résultats des tests de Mann-Whitney et régressions logistiques et des AUCs par pas de dose des HDVs sont résumés dans les Tableau 5.4 et Tableau 5.5 respectivement et illustrés sur les Figure 5.8 Figure 5.9.



**Figure 5.7 : Définition anatomique de la SRR à partir des dix secteurs de la MSR pour lesquels le pourcentage de volume moyen des SRRs est le plus élevé (encadrés en rouge (a)). Représentation du pourcentage de volume des régions à risque dans chaque secteur de la MSR (a) et reconstruction 3D de la prostate (noir), du rectum (bleu) et de la SRR définie anatomiquement (orange)(b).**

Considérant les segmentations rectales définies géométriquement, la paroi rectale apparaît plus prédictive que le rectum « in toto », en présentant une  $AUC_{Max}$  de 63%. Parmi les segmentations géométriques étudiées, celle de portion de paroi rectale située à moins de 20mm de la prostate apparaît comme la plus apte à discriminer les HDVs des patients avec ou sans saignements d'après les tests de Mann-Whitney. Néanmoins, malgré une  $AUC_{Max}$  s'élevant à 64%, aucune p-value significative n'a été trouvée pour la régression logistique.

La plus grande plage de pas de dose significatifs est obtenue pour la SRR personnalisée : de  $V_{18Gy}$  à  $V_{70Gy}$  pour les tests de Mann-Whitney et de  $V_{27Gy}$  à  $V_{65Gy}$  pour les régressions logistiques. Parallèlement, la SRR apparaît comme la segmentation rectale la plus prédictive parmi celles étudiées, avec une AUC maximale ( $AUC_{Max}$ ) de 71%. En outre, le risque relatif estimé à 1.15 indique qu'une escalade de dose de 1Gy sur la SRR, impliquerait une augmentation de 15% du risque de toxicité.

La SRR définie anatomiquement présente des performances honorables parmi lesquelles une  $AUC_{Max}$  de 64% et des valeurs  $p < 0.05$  entre les HDVs des patients avec et sans saignement entre 58Gy et 65Gy pour le test de Mann-Whitney et entre 50Gy et 70Gy pour la régression logistique. Si ces résultats apparaissent plus faibles que ceux obtenus avec la SRR, ils surpassent en revanche ceux des autres segmentations rectales. Une fois identifiée, la SRR définie anatomiquement pourrait constituer un bon compromis entre les performances de la SRR et le temps et la facilité de segmentation de la région chez de nouveaux patients.

Les performances du modèles LKB ainsi que l'estimation des paramètres  $TD_{50}$ ,  $n$  et  $m$  sont résumées dans le Tableau 5.6. Le modèle présente des AUC relativement basses, entre 52 et 55, pour le rectum ou l'hémi-rectum (volume entier ou paroi). L'algorithme d'estimation des paramètres du modèle n'a pas convergé pour les segmentations rectales géométriques définies en fonction de la distance à la prostate (i.e. pour REPR5, REPR10, REPR15, REPR20, RPPR5, RPPR10, RPPR15, RPPR20). Ceci pourrait est dû à la variabilité inter-individu du rectum. En effet, le rectum situé à moins de 2cm de la prostate par exemple, ne correspond pas à la même région rectale selon le diamètre rectal. La prédiction de la toxicité par le modèle LKB sur la SRR personnalisée ou la SRR définie

anatomiquement surpasse celles calculées sur les autres régions et atteint 68% et 61% respectivement, suggérant alors que l'utilisation de la SRR permet d'améliorer la prédiction de la toxicité. Par ailleurs, l'algorithme de maximum vraisemblance a estimé le paramètre  $n$  à 0.40 sur la SRR, soit une valeur très supérieure à celles reportées pour le rectum et la paroi rectale. Ceci semblerait suggérer qu'une sur-irradiation de la SRR entière, et non pas un sous-volume de celle-ci, soit impliquée dans les saignements.

### 5.3.6 CONCLUSION

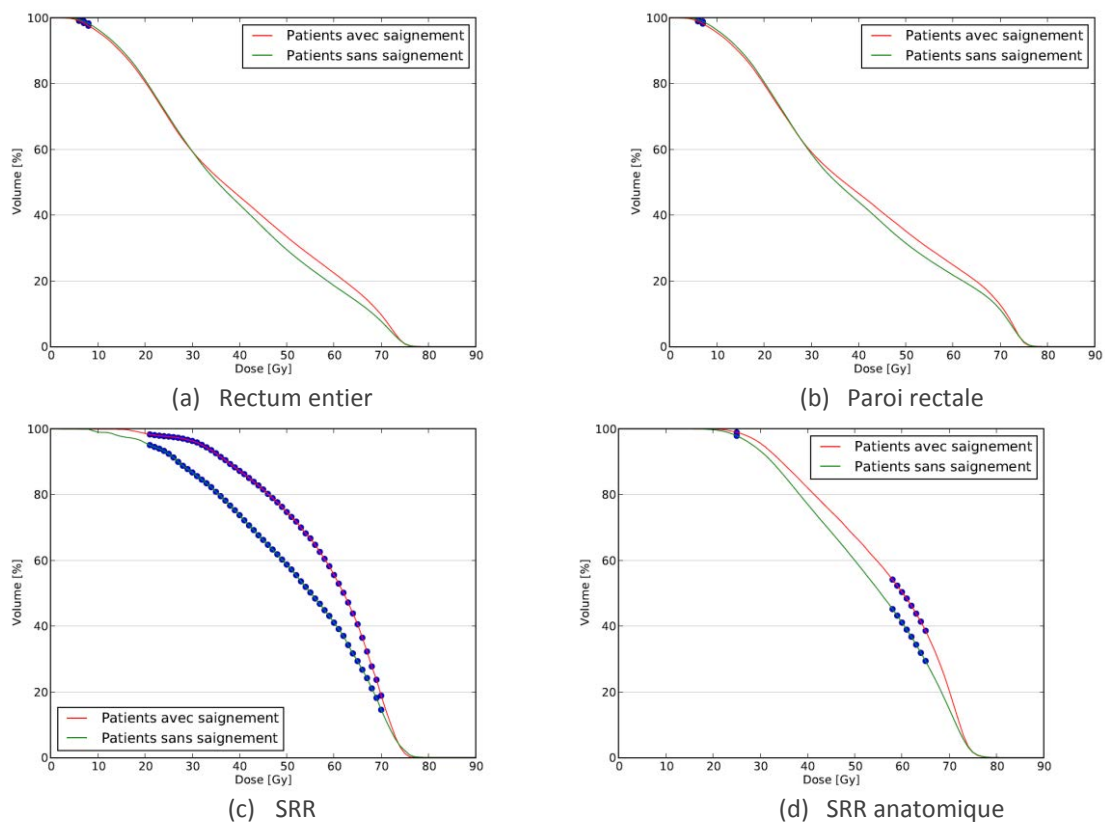
Alors que les sous-volumes rectaux "standards" apparaissent peu informatifs dans leur capacité prédictive, nous sommes parvenus à identifier une sous-région rectale potentiellement impliquée dans le risque de saignement et hautement prédictive du risque de saignement. Cette région se situe plutôt dans la partie basse du rectum, proche du sphincter ano-rectal. Son identification peut se faire soit de façon personnalisée (hautement significative), soit par une définition anatomique plus générale au prix cependant d'une perte de capacité de prédiction.

**Tableau 5.4 : Récapitulatif des résultats des tests de Mann-Whitney sur les HDVs des 16 segmentations.**

Segmentations	Pas de dose (en Gy) des HDV où la différence est significative (Mann-Whitney, $p < 0.05$ )
RE	6;8
RP	6
HREA	6;8
HRPA	6;7
REPR5	65-66
RPPR5	63
REPR10	45-57
RPPR10	45-52
REPR15	46-47
RPPR15	42-48;50
REPR20	45-54;56-57
RPPR20	45-52
RELPR	--
RPLPR	--
<b>SRR personnalisée</b>	<b>18-70</b>
<b>SRR anatomique</b>	<b>25;58-65</b>

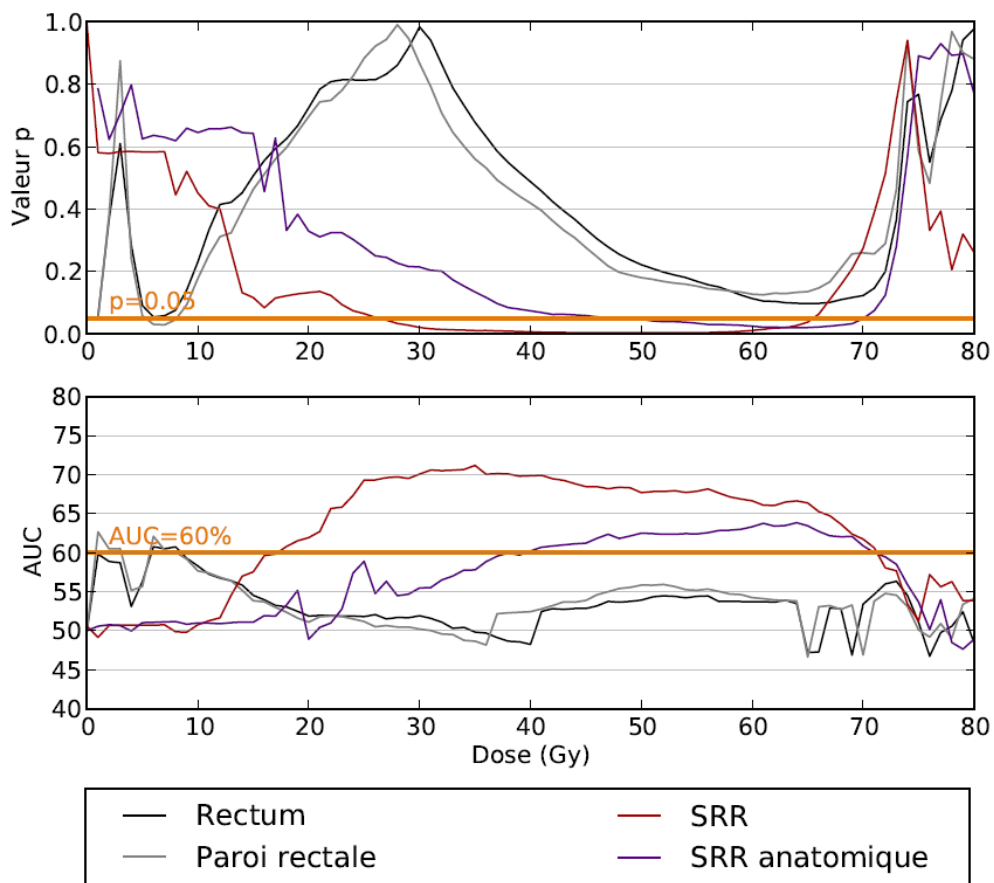
**Tableau 5.5 : Récapitulatif des résultats de la régression logistique, des AUCs et des risques relatifs sur les HDVs des 16 segmentations.**

Segmentations	Pas de dose (en Gy) des HDVs où la différence est significative (régression logistique, $p < 0.05$ )	Plage des AUC pour les pas de dose où la différence est significative (%)	Risque relatif pour les pas de dose où la différence est significative
RE	--	--	--
RP	1;6-8	[60-63]	[0.61-0.80]
HREA	6-8	[58-63]	[0.44-0.74]
HRPA	7	60	0.60
REPR5	--	--	--
RPPR5	--	--	--
REPR10	--	--	--
RPPR10	--	--	--
REPR15	2	60	1.01
RPPR15	--	--	--
REPR20	--	--	--
RPPR20	--	--	--
RELPR	--	--	--
RPLPR	--	--	--
<b>SRR personnalisée</b>	<b>27-65</b>	<b>[66-71]</b>	<b>[1.01-1.15]</b>
<b>SRR anatomique</b>	<b>50-70</b>	<b>[61-64]</b>	<b>[1.02-1.03]</b>

**Figure 5.8 : HDVs moyens des patients avec (rouge) et sans saignements (vert) et pas de dose où leur différence est significative (bleu) (test de Mann-Whitney,  $p < 0.05$ ) pour le rectum (a), la paroi rectale (b), la SRR (c) et la SRR définie anatomiquement (d).**

**Tableau 5.6 : AUC obtenues et paramètres estimés pour modèle NTCP LKB à partir des HDVs des 16 segmentations (-- : l'algorithme d'estimation des paramètres du modèle n'a pas convergé).**

Segmentations	AUC	TD50	n	m
RE	55	69	0.11	0.26
RP	54	71	0.18	0.39
HREA	52	77	0.14	0.42
HRPA	54	77	0.20	0.37
REPR5	--	--	--	--
RPPR5	--	--	--	--
REPR10	--	--	--	--
RPPR10	--	--	--	--
REPR15	--	--	--	--
RPPR15	--	--	--	--
REPR20	--	--	--	--
RPPR20	--	--	--	--
RELPR	56	73	0.22	0.30
RPLPR	56	73	0.22	0.30
<b>SRR personnalisée</b>	<b>68</b>	<b>72</b>	<b>0.43</b>	<b>0.33</b>
<b>SRR anatomique</b>	<b>62</b>	<b>72</b>	<b>0.21</b>	<b>0.28</b>



**Figure 5.9 : Valeurs p et AUC issues de la régression logistique par pas de dose pour le rectum, la paroi rectale, la SRR et la SRR définie anatomiquement.**

## 5.4 PERSPECTIVES : VERS UNE PLATEFORME OPÉRATIONNELLE

La méthode présentée aux sections 5.2 et 5.3, que l'on nommera dans la suite approche « recalage de population entière » (RPE) est basée sur la mise en correspondance anatomique d'une population entière sur MAR et permet de mettre en évidence des relations locales entre la dose et la survenue d'événement de toxicité. Néanmoins lors d'un test de Wilcoxon par exemple, chaque individu de la base de données contribue de façon similaire au test statistique, indépendamment de sa similarité anatomique avec le patient candidat. En outre, si l'on considère qu'une population importante en nombre d'individus doit être recalée vers un patient, cette approche peut devenir prohibitive en termes de temps de calculs.

Dans ce paragraphe, nous présentons une méthode automatisée prenant en compte la variabilité anatomique inter-individus pour identifier les SRR à risque chez un patient spécifique. Cette méthode se base sur une sélection objective de patients représentatifs de l'ensemble de la population pour lesquels les SRRs sont pré-calculées via l'approche RPE. Une segmentation multi-atlas pondérée de type *vote à la majorité* permet ensuite la segmentation de la SRR.

### 5.4.1 SCHEMA GLOBAL DE LA METHODE

La population totale est divisée en deux sous-cohortes l'une pour l'apprentissage et l'autre pour les tests. La méthode proposée (Figure 5.10) est constituée de quatre étapes principales :

- Etape 1 : Des rectums représentatifs, ou MRRs (pour modèle rectal de référence), sont extraits de l'ensemble de la population selon la géométrie du rectum ;
- Etape 2 : Les anatomies des différents patients de la cohorte d'apprentissage sont recalées vers celle de chacun des MRRs.
- Etape 3 : Une comparaison voxel par voxel entre les doses des deux groupes de patients de la cohorte d'apprentissage (avec/sans toxicité) est réalisée sur chacun des MRRs. Ceci mène à l'identification des SRRs pour chacun des MRRs.
- Etape 4 : Les SRRs de chacun des MRRs sont ramenées par recalage dans l'espace des patients de la cohorte de test puis sont combinées en pondérant leur influence selon les similarités MRRs/patient. Ceci résulte en une carte de probabilité de présence de la SRR dans le rectum des patients de la cohorte de test.

Les étapes 1 à 3 permettent de constituer dans la suite une base de données atlas de SRRs. Les différentes étapes sont détaillées dans les sections suivantes.



### 5.4.2 CONSTRUCTION DE L'ATLAS

L'atlas consiste en un ensemble de rectums représentatifs extraits de la population dans son intégralité, les MRRs, pour lesquels ont été calculés les SRRs. Sa construction requiert : (i) l'identification des MRRs, anatomies représentatives au sens de propriétés géométriques de l'organe (Etape 1 ci-dessus), via une mesure de la similarité inter-individus, et (ii) l'identification des SRRs de ces MRRs via l'approche RPE (Etape 2 et 3).

**Mesure de similarité inter-individus pour la construction de l'atlas** Afin de caractériser les différences entre les rectums des individus, des propriétés géométriques de la forme des rectums ont été

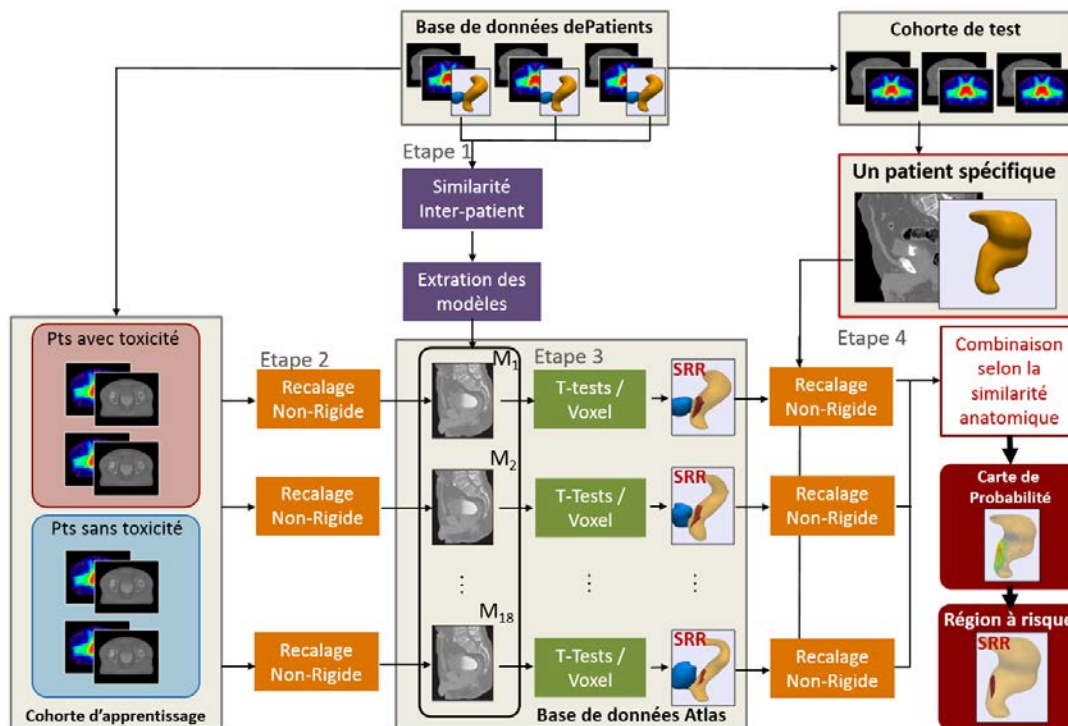


Figure 5.10 : Schéma pour identifier les sous-régions à risque du rectum impliquées dans la rectorragie pour un patient spécifique.

prises en compte. Ainsi, quatre caractéristiques rectales simples, illustrées sur la Figure 5.11, ont été calculées à partir des segmentations manuelles :

- Le volume rectal (VR)
- La longueur rectale (LR), définie comme la longueur de la ligne centrale du rectum (Lee et al., 1994).
- La courbure rectale (CR), définie comme le rapport  $CR = LR/l$ , où  $l$  est la distance entre les extrémités du rectum. Ainsi, la CR est comprise entre 0 et 1 dans le cas d'un cylindre de révolution.
- Le coefficient d'« entonnoirité » du rectum (ER), qui compare les volumes des moitiés inférieure et supérieure du rectum :

$$ER = \frac{Volume_{Sup} - Volume_{Inf}}{Volume_{Sup} + Volume_{Inf}} \quad (5.1)$$

Le coefficient ER est compris entre -1 et 1 et indique si la forme rectale plutôt de type « entonnoir » ou pyramidal.

Ces quatre descripteurs définissent une distance  $d$  entre deux rectums  $i$  et  $j$  comme :

$$d(i, j) = \frac{1}{4} \sqrt{\sum_{k=1, \dots, 4} (C_k(i) - C_k(j))^2}, \quad (5.2)$$

où  $C_k(\cdot)$  désigne la caractéristique  $k \in \{VR, LR, CR, ER\}$  des rectums après normalisation (variable centrée réduite) afin de rendre comparable les différentes caractéristiques. Elle est calculée selon l'équation :

$$C_k(i) = \frac{k_i - \mu_k}{\sigma_k}, \quad (5.3)$$

avec  $k_i$ , la caractéristique  $k$  de l'individu  $i$ ,  $\mu_k$  et  $\sigma_k$  l'espérance et l'écart-type des valeurs de la caractéristique  $k$ .

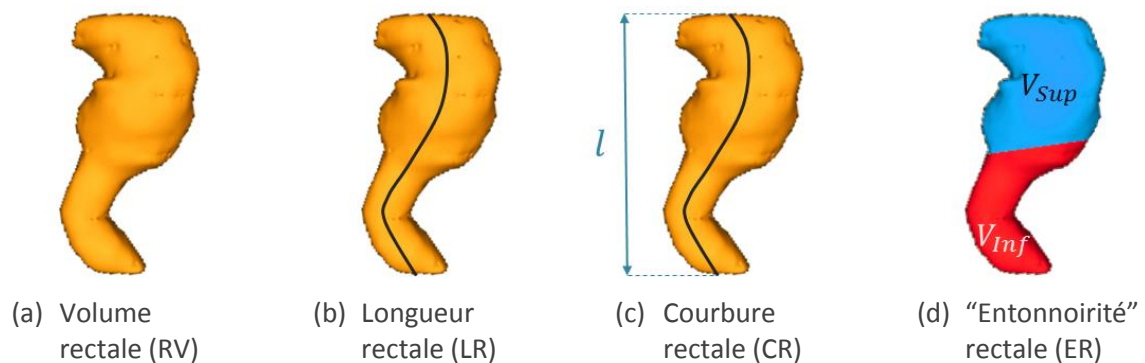


Figure 5.11 : Schéma illustratif des différents descripteurs géométriques du rectum utilisés.

#### Détermination des patients représentatifs pour construire l'atlas

La détermination des MRRs

implique le regroupement des individus en plusieurs sous-groupes, chaque sous-groupe présentant une similarité inter-individus interne forte, ou tout du moins plus élevée que celle dans la population entière. Plusieurs méthodes existent dans la littérature comme, pour ne citer qu'elles, les méthodes de classification ascendante hiérarchique, la méthode des K-means ou encore l'algorithme EM (maximisation de vraisemblance) (Candillier, 2006; Dempster et al., 1977; Hastie et al., 2001; Jain, 2010; Kaufman and Rousseeuw, 2009). Néanmoins ces méthodes nécessitent pour certaines de fixer au préalable le nombre de sous-groupes désirés – nombre inconnu dans notre cas – et ne permettent pas d'extraire rigoureusement un patient représentatif de chaque sous-groupe. L'algorithme de propagation d'affinités permet de pallier ces problèmes (Frey and Dueck, 2008, 2007), en partitionnant la population en sous-groupes, décrit chacun par un patient modèle. Ainsi, en se basant sur la distance inter-individus définie précédemment, cet algorithme permet d'extraire automatiquement les MRRs de l'ensemble de la population.

#### Recalage anatomique des patients représentatifs

Afin de mettre en correspondance les différentes

anatomies et les distributions de dose des patients de la cohorte d'apprentissage sur les MRRs précédemment sélectionnés, nous avons combiné les deux méthodes de recalage proposées utilisant le champ de Laplace comme descripteur structurel. Du fait du nombre réduit de MRRs et de la distance inter-individus, un premier recalage par la méthode CTLA a été réalisé pour mettre en correspondance la région pelvienne. Un recalage

DMLA a ensuite été effectué pour assurer une mise en correspondance plus fine des rectums. La qualité du recalage a ensuite été évaluée par le score de dice et le recouvrement organe-dose.

**Analyse statistique par voxel chez les patients représentatifs (MRRs)** Les SRRs ont été identifiées pour chacun des MRRs par l'approche RPE. Ici, les différences entre les distributions de dose moyennes des patients avec et sans toxicité ont été comparées voxel par voxel à l'intérieur du rectum au moyen d'un test de Student, après avoir vérifié par voxel que l'hypothèse de normalité de la dose n'était pas rejetée (test de Kolmogorov-Smirnov). Une correction par le taux de faux-positifs menant à une carte de valeurs  $q$  a ensuite été effectuée. Cette procédure a ainsi permis de constituer une bibliothèque de SRRs possiblement corrélées aux saignements rectaux sur les MRRs.

### 5.4.3 SEGMENTATION MULTI-ATLAS DE LA SRRS POUR UN PATIENT SPECIFIQUE

Suivant une stratégie de segmentation multi-atlas (Aljabar et al., 2009; Dowling et al., 2010), la bibliothèque de sous-régions à risque sur les MRRs a été utilisée pour segmenter les SRRs chez les patients de la cohortes de test : pour chaque patient test, chaque MRR a été recalé vers lui, de façon à propager sa SRR dans l'espace du patient. Ceci fait, comme illustré sur la Figure 5.10, les SRRs recalées ( $T(SSR_{MRR})$ ) ont été combinés linéairement en pondérant leurs influences selon la similarité MRR/patient, menant à l'obtention d'une carte de probabilité 3D (CP) de présence de la SRR dans le rectum du patient test. Emettant l'hypothèse qu'un MRR présentant une forte similarité avec le rectum du patient candidat devrait avoir un poids plus élevé qu'un MRR très différent lors de l'identification de la SRR chez le patient (Chen et al., 2011; Wang and Yushkevich, 2012; Wang et al., 2013), la contribution de chaque MRR a été pondérée en fonction de la distance (éq. 5.2) entre son rectum et celui du patient  $i$ :

$$CP_i(v) = \sum_{MRR} \omega_{i,MRR} T(SSR_{MRR})(v), \quad (5.4)$$

avec  $v$  un voxel, et  $\omega_{i,MRR}$  le poids associé au MRR :

$$\omega_{i,MRR} = \frac{\exp(-d(i, MRR))}{\sum_{k=1}^N \exp(-d(i, k))} \quad (5.5)$$

où  $N$  est le nombre de patients modèles de la bibliothèque.

La carte de probabilité représente pour un voxel donné, sa probabilité d'appartenir ou non à une SRR. La segmentation finale de la SRR a été obtenue par un vote à la majorité (Kittler and Alkoot, 2003; Kittler et al., 1998), c'est-à-dire par un seuillage de la carte de probabilité à 0.5.

#### 5.4.4 DONNEES

Le traitement des patients et la notation de la toxicité sont les mêmes que dans la section 5.2. Nous nous sommes intéressés à la rectorragies de grade  $\geq 1$  à deux ans sur une base de données de 116 patients, menant à l'inclusion dans l'étude de 93 patients, dont 18 avec saignements. Cette base de données a été séparée en deux sous-cohortes Figure 5.10 :

- Une *cohorte d'apprentissage* constituée de 63 patients sélectionnés aléatoirement (12 avec saignement pour 51 sans, de façon à ce que le ratio d'environ 20% entre les deux groupes soit préservé). Cette cohorte a été utilisée pour définir les SRR sur les MRRs (cf. section 5.4.2).
- Une cohorte de test composée de 30 patients (6 avec saignement / 24 sans). Ils jouent le rôle des patients candidats dont la SRR est segmentée par la méthode proposée.

#### 5.4.5 RESULTATS & DISCUSSION

Dans cette section, nous décrivons successivement les résultats de la création de l'atlas, i.e. de la sélection des MRRs et de l'identification des SRRs sur ceux-ci à partir de la cohorte de test, et de la segmentation de la SRR chez les patients de la cohorte de test.

##### 5.4.5.1 Construction de l'atlas : identification des SRRs chez les MRRs (cohorte d'apprentissage)

**Identification des rectums représentatifs de l'ensemble de la population** L'algorithme de propagation d'affinité a permis de diviser la population de 93 patients en 18 sous-groupes (Figure 5.13) en fonction de la distance inter-rectums proposée (cf. section 5.4.2) et d'extraire de chaque sous-groupe un patient représentatif (MRR). La Figure 5.12 illustre des exemples trois des sous-groupes obtenus ainsi que leurs MRRs. En moyenne, un sous-groupe était constitué de  $6.32 \pm 2.6$  patients. La distance intra-groupe était de  $0.17 \pm 0.07$ , tandis que la distance dans l'ensemble de la population était de  $0.64 \pm 0.2$ .

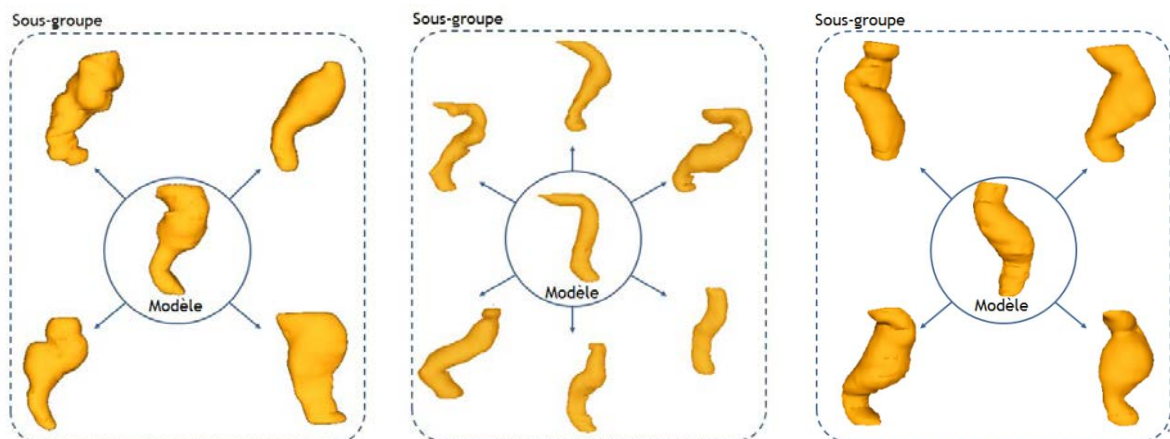
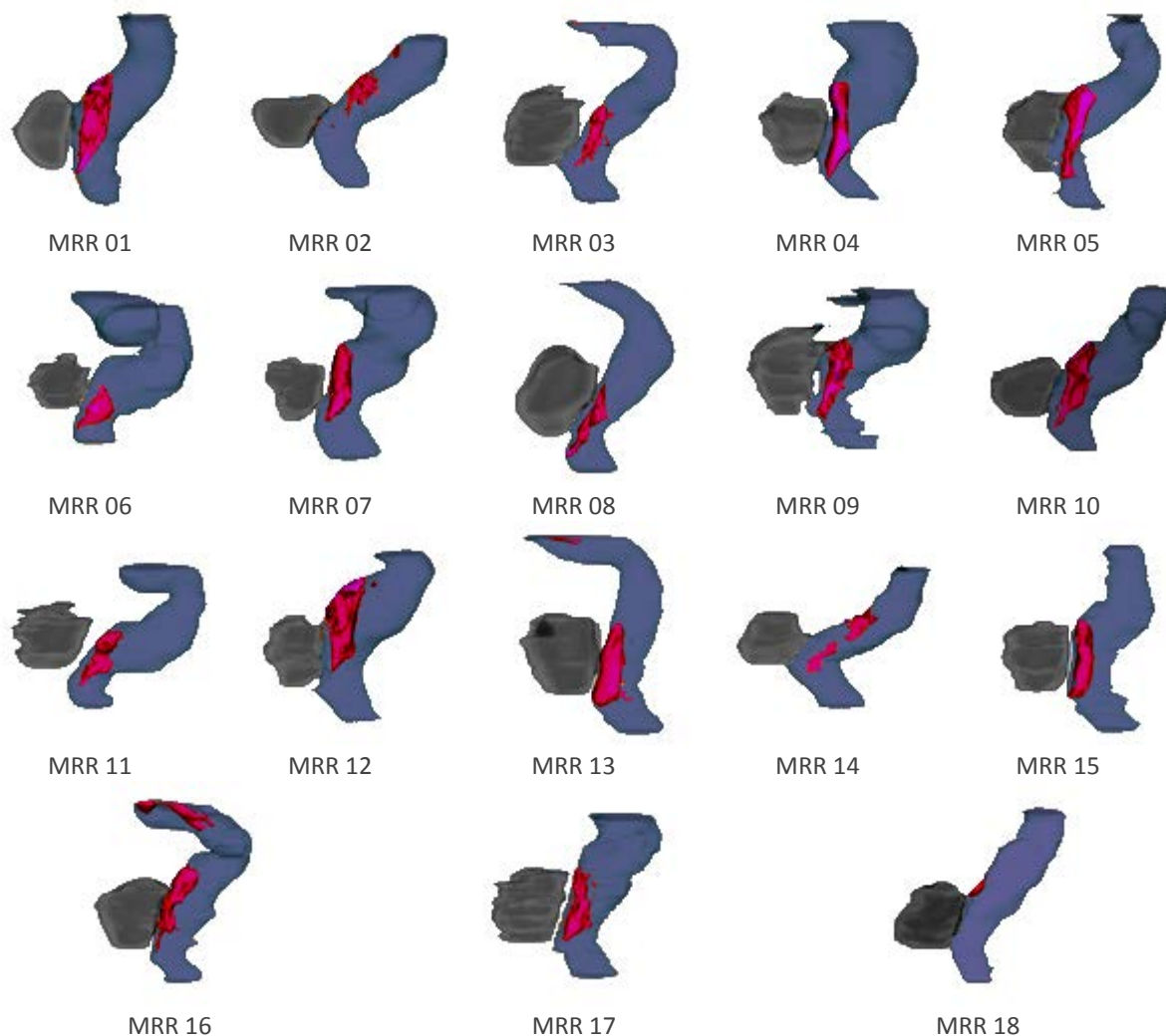


Figure 5.12 : Exemple de trois sous-groupes et de leurs patients représentatifs.

**Identification des SRRs à risque chez les 18 MRRs** Après recalage des patients de la cohorte d'apprentissage vers les 18 MRRs, le score de dice moyen était de  $0.97 \pm 0.09$  tandis que le recouvrement organe/dose moyen atteignait  $0.96 \pm 0.1$ .

Des différences de dose significatives ( $p < 0.01$ ), corrélées à la toxicité, ont été identifiées dans des régions relativement importantes du rectum. Ces SRRs présentaient en moyenne un volume absolu de  $6\,852.7 \pm 4\,922.6$  mm<sup>3</sup>, correspondant à 7.9% du volume rectal. Sur ces régions, les patients avec saignements rectaux ont reçu  $7.4 \pm 1.26$  Gy de plus que les autres. Les SRRs varient en termes de formes de volume selon le MRR, comme illustré sur la Figure 5.13. La distribution des SRRs selon la distance à la surface de la prostate et vésicules séminales est décrite sur le Tableau 5.7. Il apparaît, en particulier, que 92.8% du volume des SRRs sont localisés à moins de 15mm de la prostate et des vésicules séminales. De plus, 30.1% de leur volume est localisé à l'intérieur du PTV prostatique, c'est-à-dire en région de dose élevée.



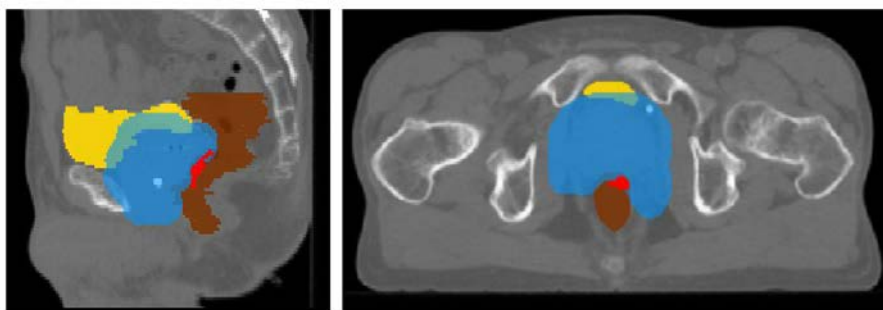
**Figure 5.13 : Prostate (gris), rectum (bleu) et SRR (rouge) identifiée sur les 18 MRRs à partir de la cohorte d'apprentissage**

**Tableau 5.7 : Description spatiale de la sous-région à risque du rectum (SRR) possiblement impliquée dans les saignements rectaux selon la distance à la prostate et vésicules séminales (moyenne  $\pm$  écart-type). La distance a été calculée à partir de la surface de la prostate et des vésicules séminales.**

Distance à la prostate et vésicules séminales (mm)	Proportion de la SRR incluse (%)	Dose moyenne sur la SRR des patients avec saignement (Gy)	Dose moyenne sur la SRR des patients sans saignement (Gy)	Différence moyenne de dose sur la SRR (Gy)
5	26.5 $\pm$ 12.4	68.3 $\pm$ 4.3	62.6 $\pm$ 4.0	5.9 $\pm$ 1.5
10	71.2 $\pm$ 14.3	64.5 $\pm$ 4.8	58.5 $\pm$ 4.5	6.2 $\pm$ 1.3
15	92.8 $\pm$ 12.8	59.8 $\pm$ 5.0	52.9 $\pm$ 4.6	7.2 $\pm$ 1.3
20	96.4 $\pm$ 11.5	55.0 $\pm$ 4.6	47.3 $\pm$ 4.3	7.2 $\pm$ 1.3
25	97.6 $\pm$ 11.5	51.4 $\pm$ 4.3	43.8 $\pm$ 3.9	7.2 $\pm$ 1.3
30	97.9 $\pm$ 11.4	48.9 $\pm$ 3.9	41.4 $\pm$ 3.5	7.4 $\pm$ 1.4

#### 5.4.5.2 Segmentation multi-atlas de la SRR chez un patient spécifique (cohorte de test)

Les SRRs identifiées chez les 30 patients de la cohorte de test présentaient un volume moyen de  $1832 \pm 1410.24 \text{ mm}^3$ , correspondant à  $2.34 \pm 1.8\%$  du volume du rectum. La région à risque est localisée dans la partie antérieure du rectum :  $98.3 \pm 4.9\%$  de la région étant située à moins de 15mm de la prostate et des vésicules séminales. Pour 43.3% des patients tests, plus de 50% de la région était à l'intérieur du PTV prostatique. Un exemple de SRR segmentée est exposé sur la Figure 5.14.



**Figure 5.14 : Exemple de segmentation de la SRR chez un patient test donné en vues sagittale et coronale. Le PTV est en bleu, la vessie en jaune, le rectum en marron et la SRR en rouge.**

Les HDVs moyens sur les SRRs segmentées par l'approche multi-atlas sont illustrés sur la Figure 5.15. Les différences significatives entre les pas de dose des HDVs des patients avec/sans saignements rectaux sont décrites sur le Tableau 5.8. Si aucune différence de dose n'a été détectée comme étant significative sur les HDVs calculés sur le rectum entier (t-test,  $p < 0.01$ ), des différences apparaissent en revanche entre  $V_{75\text{Gy}}$  et  $V_{78\text{Gy}}$  pour les HDVs des SRRs segmentées par l'approche multi-atlas.

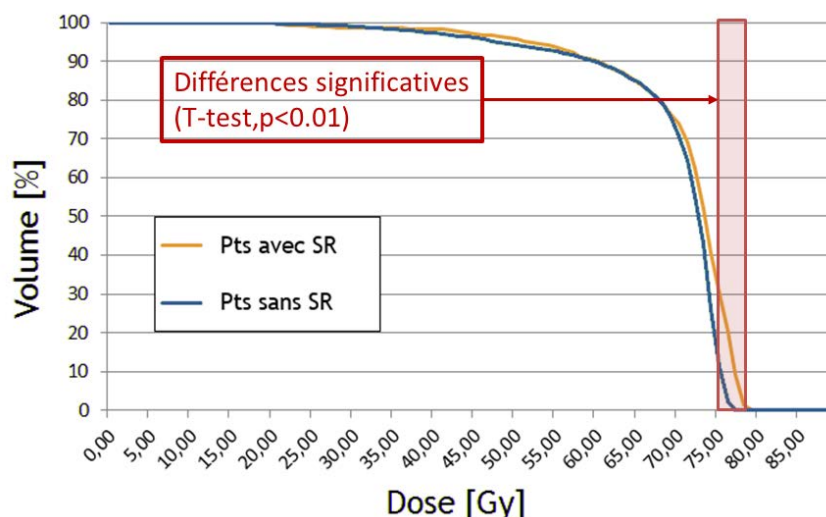


Figure 5.15 : HDVs moyens sur les SRRs pour les patients avec ou sans saignement.

Tableau 5.8 : Pas de dose des HDVs sur les SRRs où la différence de volume est significative (T-test).

Pas de l'HDV (valeur p)	Volume moyen pour les patients avec SR (%)	Volume moyen pour les patients sans SR (%)
75Gy (p=0.03)	29.6%	10.6%
76Gy (p=0.03)	19.6%	2.1%
77Gy (p=0.03)	8.4%	0.2%
78Gy (p=0.03)	1.2%	0.1%

La stratégie multi-atlas permet la prise en compte de la forte variabilité géométrique inter-individus à la fois dans le processus d'extraction de patients représentatifs de la population et dans le calcul de la carte de probabilité de région en attribuant à chaque MRR un degré de confiance issu de sa similarité avec le patient candidat.

Considérant un nombre limité de patients (n=30pts), des différences significatives (t-test,  $p < 0.05$ ) pour les doses élevées ( $V_{75Gy} - V_{78Gy}$ ) ont été détectées entre les HDVs des patients avec ou sans saignement, ceci concordant avec des études précédentes suggérant un gradient dose/toxicité autour de 75Gy (Dale et al., 1999; Smit et al., 1990) sur la paroi antérieure. A long terme, la pondération de l'influence des modèles anatomiques pourra se faire en incluant des variables cliniques ou d'autres caractéristiques spécifiques impactant potentiellement sur le risque de saignement tels qu'une chirurgie abdominale antérieure au traitement ou encore la prise d'anticoagulants (Fiorino et al., 2009b).

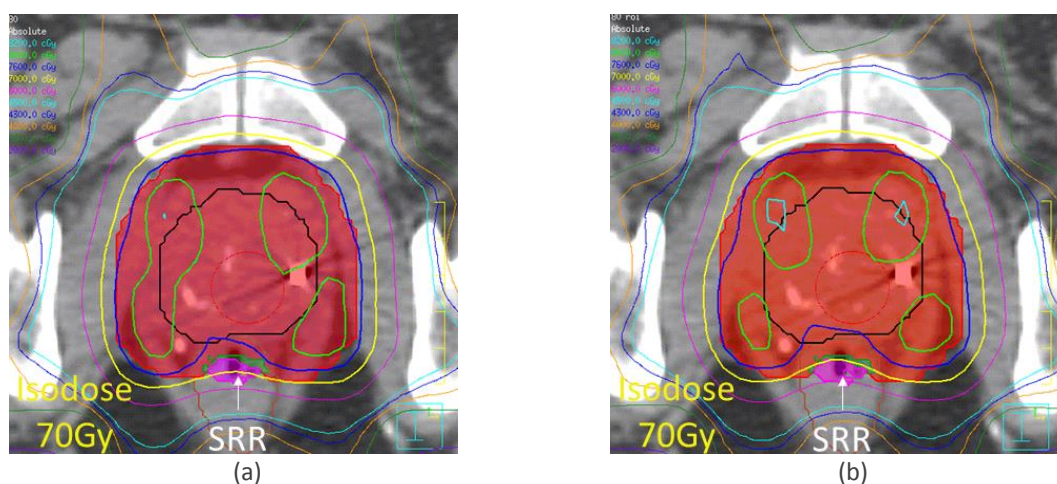
## 5.5 CONCLUSION & PERSPECTIVES

Bien qu'en IMRT des contraintes spécifiques basées sur les HDVs du rectum entier soient bien connues de nos jours, il n'existait, à notre connaissance, aucune définition précise d'une sous-région de l'organe spécifique-patient corrélée à un risque augmenté de toxicité. Nous avons, dans ce chapitre, présenté deux méthodologies permettant d'identifier, pour quel que patient que ce soit, des sous-régions rectales possiblement impliquées dans la survenue de saignements rectaux. Les régions identifiées par nos méthodes apparaissent plus prédictives de la toxicité que les régions utilisées en pratique clinique aujourd'hui. Il pourrait être possible d'améliorer la prédiction de la toxicité en se basant sur la SRR plutôt que sur le rectum entier. L'utilisation des SRRs lors de la planification du traitement pourrait également permettre de les épargner d'avantage comme illustré sur la Figure 5.16 et de diminuer les probabilités de complications suite au traitement. L'intérêt de l'utilisation de la SRR lors de la planification doit encore être évalué dans une étude randomisée.

Les résultats parus dans la littérature tout comme ceux de notre étude doivent être interprétés prudemment en prenant en compte plusieurs paramètres liés à la radiothérapie. En particulier, ces résultats dépendent (i) de la capacité de la radiothérapie conformationnelle à épargner la partie postérieure du rectum des doses intermédiaires (40Gy à 50Gy), (ii) de la dose totale prescrite, (iii) des contraintes dose-volume dans le rectum pouvant potentiellement autoriser de fortes dose sur la paroi antérieure. Par ailleurs, les SRRs identifiées par nos méthodes apparaissent, certes, corrélées à la toxicité, mais rien ne permet d'affirmer un lien de causalité.

La différence potentielle entre la dose planifiée et celle réellement reçue par le patient devrait également être prise en compte. Cette problématique est également partagée avec les modèles NTCP « classiques » qui se basent également uniquement sur la dose planifiée. Néanmoins, dans notre étude, plus de la moitié des patients inclus ont été traités suivant un protocole d'IGRT qui diminue l'impact des variations anatomiques.

Le nombre limité de patients peut réduire la puissance statistique de l'étude et donc la fiabilité des résultats. Augmenter le nombre de patients à la fois pour l'extraction des modèles anatomiques et l'évaluation pourrait permettre de confirmer ces résultats, et ce sans ajouter de complexité au schéma global de la méthode.



**Figure 5.16 :** Exemple d'un plan de traitement sans (a) et avec contraintes (b) sur la SRR. L'isodose 70Gy (jaune) par exemple épargne d'avantage la SRR dans le cas du plan de traitement avec contraintes.



## 5.6 SYNTHÈSE

Les méthodes proposées, basées sur la mise en correspondance et la comparaison des distributions de dose entre patients souffrant ou non d'effets secondaires, permettent d'identifier des sous-régions anatomiques pouvant être impliqués dans la survenue d'événements de toxicité. Les capacités prédictives de ces sous-régions à risques identifiées surpassent celles des volumes anatomiques classiquement utilisés en routine clinique. En outre, elles permettent d'améliorer les capacités prédictives des modèles NTCP. Les résultats obtenus suggèrent une forte implication de la paroi rectale antérieure dans la survenue de rectorragies post-traitement.

Les expérimentations suggèrent une reproductibilité des méthodes, qui sont suffisamment générales pour pouvoir être appliquées à d'autres localisations anatomiques et d'autres toxicités.

Il faut néanmoins souligner qu'une relation de corrélation entre d'une part une différence de dose et d'autre part une toxicité ne signifie pas une relation de causalité. La sous-région identifiée peut aussi dépendre de la technique utilisée (niveau de conformation) et de la dose totale utilisée. Ces paramètres techniques ont d'ailleurs le même impact sur la valeur des paramètres des modèles NTCP. Une validation par une cohorte multicentrique de patient est donc tout à fait nécessaire.

## 5.7 RÉFÉRENCES

- Aljabar, P., Heckemann, R.A., Hammers, A., Hajnal, J.V., Rueckert, D., 2009. Multi-atlas based segmentation of brain images: Atlas selection and its effect on accuracy. *NeuroImage* 46, 726–738. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.02.018
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 11, 805–821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Beckendorf, V., Guerif, S., Le Pris , E., Cosset, J.-M., Bougnoux, A., Chauvet, B., Salem, N., Chapet, O., Bourdain, S., Bachaud, J.-M., Maingon, P., Hannoun-Levi, J.-M., Malissard, L., Simon, J.-M., Pommier, P., Hay, M., Dubray, B., Lagrange, J.-L., Luporsi, E., Bey, P., 2011. 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *Int. J. Radiat. Oncol.* 80, 1056–1063. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.049
- Benk, V.A., Adams, J.A., Shipley, W.U., Urie, M.M., McManus, P.L., Efid, J.T., Willett, C.G., Goitein, M., 1993. Late rectal bleeding following combined x-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3–T4 prostate carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol.* 26, 551–557. doi:10.1016/0360-3016(93)90978-5
- Cambria, D.R., Jereczek-Fossa, B.A., Cattani, F., Garibaldi, C., Zerini, D., Fodor, C., Serafini, F., Pedrolı, G., Orecchia, R., 2009. Evaluation of late rectal toxicity after conformal radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther. Onkol.* 185, 384–389. doi:10.1007/s00066-009-1933-8
- Candillier, L., 2006. Contextualisation, Visualisation et Evaluation en Apprentissage Non Supervis . Université Charles de Gaulle - Lille III.
- Chen, T., Vemuri, B.C., Rangarajan, A., Eisenschenk, S.J., 2011. Mixture of segmenters with discriminative spatial regularization and sparse weight selection, in: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2011*. Springer, pp. 595–602.
- Dale, E., Olsen, D.R., Foss\AA, S.D., 1999. Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after prostate conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43, 385–391.
- Dempster, A.P., Laird, N.M., Rubin, D.B., 1977. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* 1–38.
- Dowling, J., Lambert, J., Parker, J., Greer, P.B., Fripp, J., Denham, J., Ourselin, S., Salvado, O., 2010. Automatic MRI Atlas-Based External Beam Radiation Therapy Treatment Planning for Prostate Cancer, in: Madabhushi, A., Dowling, J., Yan, P., Fenster, A., Abolmaesumi, P., Hata, N. (Eds.), *Prostate Cancer Imaging. Computer-Aided Diagnosis, Prognosis, and Intervention, Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 25–33.
- Fiorino, C., Rancati, T., Valdagni, R., 2009a. Predictive models of toxicity in external radiotherapy. *Cancer* 115, 3135–3140. doi:10.1002/cncr.24354
- Fiorino, C., Valdagni, R., Rancati, T., Sanguineti, G., 2009b. Dose–volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis. *Radiother. Oncol.* 93, 153–167. doi:10.1016/j.radonc.2009.08.004
- Fonteyne, V., Villeirs, G., Speleers, B., De Neve, W., De Wagter, C., Lumen, N., De Meerleer, G., 2008. Intensity-Modulated Radiotherapy as Primary Therapy for Prostate Cancer: Report on Acute Toxicity After Dose Escalation With Simultaneous Integrated Boost to Intraprostatic Lesion. *Int. J. Radiat. Oncol.* 72, 799–807. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.040
- Frey, B.J., Dueck, D., 2007. Clustering by Passing Messages Between Data Points. *Science* 315, 972–976. doi:10.1126/science.1136800
- Frey, B.J., Dueck, D., 2008. Response to comment on “Clustering by passing messages between data points”. *Science* 319, 726d–726d.
- Grigorov, G.N., Chow, J.C., Grigorov, L., Jiang, R., Barnett, R.B., 2006. IMRT: Improvement in treatment planning efficiency using NTCP calculation independent of the dose-volume-histogram. *Med. Phys.* 33, 1250.
- Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J., 2001. *The elements of statistical learning*. Springer.
- Heemsbergen, W.D., Al-Mamgani, A., Witte, M.G., van Herk, M., Pos, F.J., Lebesque, J.V., 2010. Urinary Obstruction in Prostate Cancer Patients From the Dutch Trial (68 Gy vs. 78 Gy): Relationships With Local Dose, Acute Effects, and Baseline Characteristics. *Int. J. Radiat. Oncol.* 78, 19–25. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1680
- Jain, A.K., 2010. Data clustering: 50 years beyond K-means. *Pattern Recognit. Lett.* 31, 651–666.
- Jensen, I., Carl, J., Lund, B., Larsen, E.H., Nielsen, J., 2011. Radiobiological Impact of Reduced Margins and Treatment Technique for Prostate Cancer in Terms of Tumor Control Probability (TCP) and Normal Tissue Complication Probability (NTCP). *Med. Dosim.* 36, 130–137. doi:10.1016/j.meddos.2010.02.004
- Kaufman, L., Rousseeuw, P.J., 2009. *Finding groups in data: an introduction to cluster analysis*. Wiley. com.

- Kittler, J., Alkoot, F.M., 2003. Sum versus vote fusion in multiple classifier systems. *Pattern Anal. Mach. Intell. IEEE Trans. On* 25, 110–115.
- Kittler, J., Hatef, M., Duin, R.P., Matas, J., 1998. On combining classifiers. *Pattern Anal. Mach. Intell. IEEE Trans. On* 20, 226–239.
- Lee, T.-C., Kashyap, R.L., Chu, C.-N., 1994. Building skeleton models via 3-D medial surface axis thinning algorithms. *CVGIP Graph. Models Image Process.* 56, 462–478.
- Marzi, S., Arcangeli, G., Saracino, B., Petrongari, M.G., Bruzzaniti, V., Iaccarino, G., Landoni, V., Soriani, A., Benassi, M., 2007. Relationships Between Rectal Wall Dose–Volume Constraints and Radiobiologic Indices of Toxicity for Patients With Prostate Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* 68, 41–49. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.003
- O'DONNELL, H., Finnegan, K., Eliades, H., Oliveros, S., Plowman, P.N., 2008. Re-defining rectal volume and DVH for analysis of rectal morbidity risk after radiotherapy for early prostate cancer. *Br. J. Radiol.* 81, 327–332.
- Peeters, S.T.H., Hoogeman, M.S., Heemsbergen, W.D., Hart, A.A.M., Koper, P.C.M., Lebesque, J.V., 2006. Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: Normal tissue complication probability modeling. *Int. J. Radiat. Oncol.* 66, 11–19. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.034
- Peterson, J.L., Buskirk, S.J., Heckman, M.G., Diehl, N.N., Bernard Jr, J.R., Tzou, K.S., Casale, H.E., Bellefontaine, L.P., Serago, C., Kim, S., 2013. Image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: Dose constraints for the anterior rectal wall to minimize rectal toxicity. *Med. Dosim.*
- Rancati, T., Fiorino, C., Gagliardi, G., Cattaneo, G.M., Sanguineti, G., Borca, V.C., Cozzarini, C., Fellin, G., Foppiano, F., Girelli, G., Menegotti, L., Piazzolla, A., Vavassori, V., Valdagni, R., 2004. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101). *Radiother. Oncol.* 73, 21–32. doi:10.1016/j.radonc.2004.08.013
- Smit, W.G.J.M., Helle, P.A., Van Putten, W.L.J., Wijnmaalen, A.J., Seldenrath, J.J., Van Der Werf-Messing, B.H.P., 1990. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int. J. Radiat. Oncol.* 18, 23–29. doi:10.1016/0360-3016(90)90262-I
- Stenmark, M.H., Conlon, A.S., Johnson, S., Daignault, S., Litzenberg, D., Marsh, R., Ritter, T., Vance, S., Kazzi, N., Feng, F.Y., 2014. Dose to the inferior rectum is strongly associated with patient reported bowel quality of life after radiation therapy for prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 110, 291–297.
- Wachter, S., Gerstner, N., Goldner, G., Pötzi, R., Wambersie, A., Pötter, R., 2000. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiother. Oncol.* 54, 11–19. doi:10.1016/S0167-8140(99)00173-5
- Wachter, S., Gerstner, N., Goldner, G., Pötzi, R., Wambersie, A., Pötter, R., 2001. Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors. *Radiother. Oncol.* 59, 65–70. doi:10.1016/S0167-8140(01)00281-X
- Wang, H., Suh, J., Das, S., Pluta, J., Craige, C., Yushkevich, P., 2013. Multi-atlas segmentation with joint label fusion.
- Wang, H., Yushkevich, P.A., 2012. Dependency prior for multi-atlas label fusion, in: *Biomedical Imaging (ISBI), 2012 9th IEEE International Symposium on.* IEEE, pp. 892–895.
- Witte, M.G., Heemsbergen, W.D., Bohoslavsky, R., Pos, F.J., Al-Mamgani, A., Lebesque, J.V., van Herk, M., 2010. Relating Dose Outside the Prostate With Freedom From Failure in the Dutch Trial 68 Gy vs. 78 Gy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 77, 131–138. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.040
- Zietman, A.L., Bae, K., Slater, J.D., Shipley, W.U., Efstathiou, J.A., Coen, J.J., Bush, D.A., Lunt, M., Spiegel, D.Y., Skowronski, R., Jabola, B.R., Rossi, C.J., 2010. Randomized Trial Comparing Conventional-Dose With High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results From Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. *J. Clin. Oncol.* 28, 1106–1111. doi:10.1200/JCO.2009.25.8475
- Zietman, A.L., DeSilvio, M.L., Slater, J.D., Rossi, C.J., Miller, D.W., Adams, J.A., Shipley, W.U., 2005. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *Jama* 294, 1233–1239.

## CONCLUSION & PERSPECTIVES

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans un contexte de prédiction de la toxicité en radiothérapie du cancer de la prostate. Cette problématique a été abordée dans un cadre d'analyse de population, dans l'objectif d'étudier les corrélations spatiales entre la dose et les effets secondaires. Des méthodes de mise en correspondance de la dose planifiée sur un repère anatomique commun ont été proposées. Ainsi, des sous-régions hautement corrélées à la toxicité ont été mises en évidence, et permettent une amélioration considérable de la prédiction de toxicité.

### CONTRIBUTIONS

La méthodologie proposée pour la comparaison des distributions de doses planifiées de patients ayant souffert ou non de rectorragies secondaires au traitement repose sur une mise en correspondance anatomique et dosimétrique par recalage non-rigide des images CT d'un ensemble de patients dans un même espace anatomique de référence.

Nous avons réalisé une étude préliminaire sur 30 patients des performances de deux des méthodes de recalage les plus utilisées dans la littérature (recalage FFD, recalage démons). La précision du recalage a été étudiée (i) au niveau anatomique par des métriques usuelles basées sur les segmentations des organes, et (ii) au niveau dosimétrique au moyen de deux métriques que nous avons développées. Celles-ci permettent de quantifier le recouvrement organe-dose et la différence d'aire relative entre des histogrammes dose-volume. Les résultats obtenus ont permis de confirmer et de retenir un cadre algorithmique de type démons pour la suite de nos travaux. Néanmoins, la précision reste faible et insuffisante pour pouvoir comparer les doses de différents individus du fait notamment d'une forte variabilité anatomique inter-individus, du faible contraste des images CT ou encore de la présence d'artéfacts compliquant le processus de recalage.

Afin de mettre en correspondance l'anatomie pelvienne de différents individus de façon précise sur des modèles anatomiques de référence, nous avons proposé et évalué différentes stratégies de recalage inter-individus utilisant des informations anatomiques disponibles lors de la planification du traitement (images CT et délinéations des organes). L'utilisation des segmentations des organes s'est faite via des descripteurs structurels au moyen de cartes de distance et/ou, plus originalement, de champs scalaires solutions de l'équation de Laplace. Ainsi, dans un cadre d'estimation du champ de déformation par approche démons, plusieurs méthodes ont été envisagées afin d'exploiter des informations relatives aux structures anatomiques, aux combinaisons intensité-structure, ou aux relations inter-structures. Les expérimentations menées montrent que les méthodes proposées permettent une mise en correspondance significativement plus précise, tant au niveau anatomique que dosimétrique, que celle obtenue au moyen des approches de la littérature.

Les plus performantes de ces méthodes ont ensuite été utilisées pour mettre en correspondance une population de 118 individus pour lesquels la survenue d'événements de rectorragie a été reportée. Les comparaisons statistiques, voxel par voxel, des distributions de dose entre les patients avec ou sans saignement ont permis d'identifier une sous-région du rectum corrélée et sur-irradiée chez les patients avec saignements et donc probablement impliquée dans le saignement rectal. Cette région se situe près de la prostate et plutôt dans la partie basse du rectum, proche du sphincter ano-rectal.

Les capacités prédictives de toxicité à partir des HDVs de volumes classiquement utilisés en routine clinique et à partir de la sous-région identifiée par notre approche ont ensuite été comparées. Alors que les sous-volumes rectaux "standards" apparaissent peu informatifs pour la prédiction, la sous-région rectale identifiée apparaît potentiellement impliquée et hautement prédictive du risque de saignement. Elle permet en outre d'améliorer les performances de modèles mathématiques de prédiction de la toxicité (modèle NTCP LKB). Une évaluation de l'exploitation de la région sous-région rectale dans d'autres modèles de prédictions plus évolués comme les forêts aléatoires à partir des HDVs, les décompositions tensorielles à partir des distributions tridimensionnelles de dose est également envisagée.

En outre, une étude clinique randomisée portant sur l'intérêt thérapeutique d'ajouts de contraintes dosimétriques sur la région à risque lors de la planification du traitement pourrait être envisagée. Dans cette optique la méthode proposée est onéreuse en temps de calcul, l'identification de la sous-région nécessitant le recalage non-rigide d'une large base de données de patients. Nous avons alors proposé deux stratégies alternatives d'identification de la région, plus rapides et d'avantage conciliables avec le protocole clinique : l'une repose sur une définition anatomique de la région établie à partir d'une carte de probabilité de présence, et l'autre implique une segmentation multi-atlas basée sur l'utilisation d'une bibliothèque de régions pré-calculées chez des patients représentatifs de l'ensemble de la population.

## PERSPECTIVES

Les travaux présentés dans cette thèse ouvrent la voie à des études approfondies ou nouvelles concernant les méthodes de mise en correspondance et les applications liées à la prédiction de la toxicité. Parmi ces nombreuses perspectives on peut mentionner :

**Fusion des champs de déformation** Dans le but d'obtenir une mise en correspondance régionale étendue et précise, nous avons proposé la méthode DFM permettant de combiner, en fonction des relations inter-structures, les champs de déformation spécifiques à chaque organe et le champ de déformation de la région pelvienne environnante. La méthode peut être améliorée en l'inscrivant dans un processus itératif incluant une étape de régularisation du champ de déformation.

**Paramétrage de la méthode ALBA** La méthode ALBA présentée en annexe offre des perspectives intéressantes pour la mise en correspondance inter-individus de la structure rectale. Elle

doit encore être évaluée sur une plus grande base de données avec notamment une analyse de l'influence des paramètres sur la précision de la mise en correspondance.

**Validation des résultats** Les expériences de nos travaux ont été réalisées sur un nombre relativement réduits de patients (n=118). En outre, les résultats obtenus dépendent du type de traitement, de la dose totale prescrite, des contraintes dose-volume dans le rectum. Ils doivent encore être validés sur des cohortes élargies et multicentriques.

**Influence des méthodes de recalage** La comparaison des distributions de doses dans un même espace anatomique de référence est possible grâce à leur mise en correspondance sur ce dernier par recalage non-rigide. La transformation des distributions de dose, et donc leurs analyses statistiques subséquentes, sont de fait fortement dépendantes de la stratégie de recalage utilisée. Une étude de l'influence de la méthode de recalage sur l'identification de régions à risque pourrait donc être envisagée.

**Sous-Région à Risque par approche multi-atlas** Nous avons proposée dans la dernière partie de ce manuscrit la perspective d'une approche de segmentation multi-atlas de la SRR basée sur une bibliothèque de régions à risque pré-calculées chez des patients représentatif de l'ensemble d'une population. Les capacités prédictives des SRRs ainsi identifiées doivent encore être évaluées et comparées à celles de la SRR personnalisée et de la SRR définie géométriquement.

**Dose planifiée vs. dose cumulée** Nos analyses ont été réalisées à partir des distributions de dose planifiées. Néanmoins, du fait des variations anatomiques pouvant survenir durant le traitement, la dose réellement reçue par le patient peut être différente. Il pourrait être intéressant de mener une étude permettant d'analyser l'intérêt de prendre en considération la distribution de dose cumulée au cours du traitement.

**Etude clinique de l'intérêt thérapeutique** Une étude clinique randomisée portant sur l'intérêt thérapeutique d'ajouts de contraintes dosimétriques sur la région à risque lors de la planification du traitement pourrait être envisagée. En outre, une étude comparative des résultats des modèles NTCP calculés à partir des distributions de dose intégrant ou non l'ajout de contraintes dosimétriques sur la SRR pourrait être menée en parallèle.

**Généralisation de l'approche** Dans nos travaux, nous nous sommes concentrés sur un type de toxicité : la rectorragie de grade  $\geq 1$  à deux ou trois ans. Néanmoins, la méthode proposée est suffisamment générale pour penser à l'appliquer à d'autres types de toxicité, à d'autres organes comme la vessie ou encore à d'autres localisations cancéreuses.



## ANNEXE

### A1 ALBA – APPROCHE GEOMETRIQUE POUR LE RECALAGE DU RECTUM

Les approches de recalage géométrique reposent sur l'extraction de caractéristiques géométriques entre les objets à recaler. Le recalage à proprement parler consiste ensuite à déterminer la transformation entre les points caractéristiques homologues extraits des deux images. L'avantage majeur des approches de recalage géométrique est un temps de calcul réduit par rapport aux approches iconiques. De plus les caractéristiques extraites se révèlent très informatives et peuvent fournir une justification anatomique à la transformation.

L'une des difficultés des approches géométriques est la détermination de points de correspondance entre deux images. Elle peut être fastidieuse et sujette à l'appréciation subjective d'un expert si ces points sont déterminés manuellement. Par ailleurs, l'identification de points de repères définis anatomiquement apparaît difficile dans le cas du rectum, puisqu'aucun point saillant n'existe dans cet organe, contrairement au cas de la vessie, où le trigone vésical peut être segmenté manuellement par un expert.

Comme évoqué au chapitre 4, le champ de Laplace décrit une transition lisse de surfaces iso-potentiel entre les frontières du domaine considéré. Cette propriété pourrait aussi être exploitée dans une perspective de recalage géométrique du rectum. Le champ de Laplace permet de définir des lignes de correspondance orthogonales aux surfaces iso-potentiel entre la frontière du rectum et sa ligne centrale. Nous avons exploré cette piste afin d'établir une cartographie du rectum selon une grille normalisée dans un repère cylindrique. En considérant deux structures à recaler (deux rectums), cette cartographie doit permettre un appariement des points de chacune des structures, dont les coordonnées sont supposées identiques dans la grille normalisée. Un champ de déformation dense peut alors être estimé à partir des déplacements défini par ces appariements. Nous présentons dans cette annexe une description de la méthode ALBA ainsi qu'une évaluation préliminaire de ses performances pour la mise en correspondance inter-individus de la structure rectale.

#### A1.1 PRINCIPE DE L'APPROCHE

La méthode ALBA se fonde sur le principe qu'un rectum peut être assimilé à un volume tubulaire et donc pseudo-cylindrique. Il pourrait alors être possible d'établir une cartographie du rectum vers un cylindre de hauteur et de rayon normalisés afin de permettre une description de l'organe dans un repère pseudo-cylindrique s'adaptant à la topologie du rectum.

En coordonnées cylindriques, un point  $M$  de l'espace est repéré comme un point d'un cylindre (droit et à base circulaire). Le point  $M$  est alors repéré par :



- une hauteur  $h$  par rapport au plan de référence. La hauteur  $h$  du point  $M$  est égale à la hauteur du point  $\phi(M)$ , projeté orthogonal de  $M$  sur la génératrice du cylindre.
- une coordonnée radiale  $r$  pouvant être définie comme la distance  $d(M, \phi(M))$
- une coordonnée angulaire  $\theta = (\overrightarrow{OX}, \overrightarrow{Op(M)})$  où  $p(M)$  est le projeté orthogonal de  $M$  sur un plan de référence

En adaptant le principe des coordonnées cylindriques à la topologie du rectum, un voxel  $v$  pourrait être repéré comme un point du rectum par des « coordonnées rectales » pseudo-cylindriques, qui seraient :

- une abscisse curviligne  $h$  par rapport à un plan de référence. L'abscisse curviligne  $h$  du voxel  $v$  est égale à l'abscisse curviligne de  $\phi(v)$ , avec  $\phi(\cdot)$  une fonction de correspondance associant le voxel  $v$  à un unique point de la ligne centrale du rectum ;
- Une coordonnée radiale  $r$  définie comme la distance relative du voxel  $v$  à la ligne centrale du rectum (distance  $L_0$ ) et à la frontière de l'organe (distance  $L_1$ ) ;
- une coordonnée angulaire  $= \theta (\overrightarrow{V_{ref}}, \overrightarrow{\phi(v)p(v)})$ , où  $p(v)$  est le projeté de  $v$  sur un plan de référence centré au point  $\phi(v)$ , et  $\overrightarrow{V_{ref}}$  un vecteur de référence.

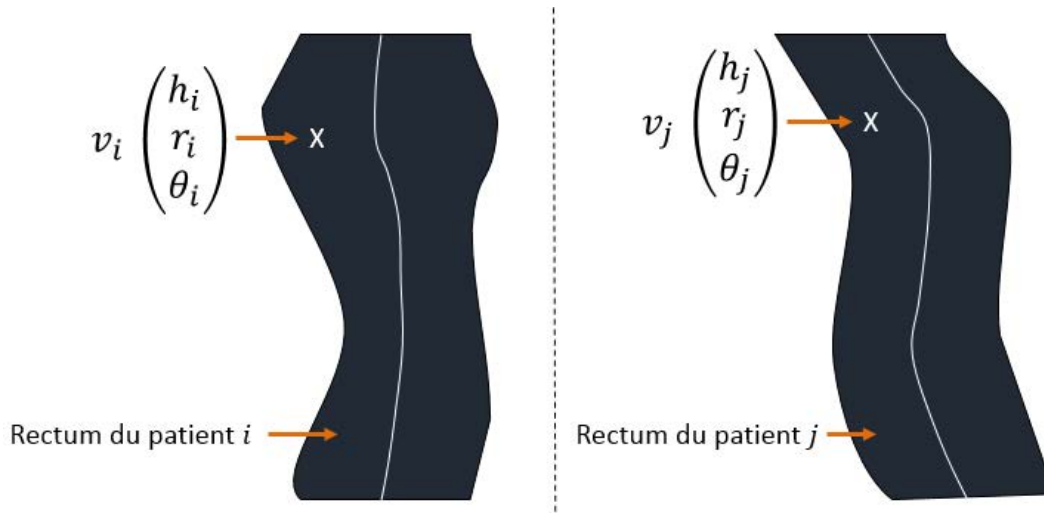
Considérant les rectums de deux individus  $i$  et  $j$ , il est alors possible de repérer chaque voxel  $v_i$  et  $v_j$  par des coordonnées  $(h_i, r_i, \theta_i)^T$  et  $(h_j, r_j, \theta_j)^T$  respectivement dans des repères définis spécifiquement pour les rectums considérés (Figure A1).

Les repères ayant été définis spécifiquement mais de façon analogue pour chaque rectum, la comparaison des coordonnées  $(h_i, r_i, \theta_i)^T$  et  $(h_j, r_j, \theta_j)^T$  des voxels  $v_i$  et  $v_j$  fait sens. L'appariement entre le voxels  $v_i$  du rectum de l'individu  $i$  et le voxel  $v_j$  du rectum de l'individu  $j$  est alors établi si  $(h_i, r_i, \theta_i)^T = (h_j, r_j, \theta_j)^T$ .

Néanmoins, la définition de ce système de coordonnées rectales n'est pas immédiate. Il convient dans un premier temps de définir notamment :

- la fonction  $\phi(\cdot)$  de correspondance associant le voxel  $v$  à un unique point de la ligne centrale du rectum.
- $L_0$ , la distance entre le voxel  $v$  et la ligne centrale et  $L_1$ , la distance entre le voxel  $v$  et la frontière du rectum.

Dans la suite, nous détaillons dans un premier temps les méthodes numériques utilisées pour la définition des coordonnées rectales.



**Figure A1 :** Schéma des rectums de deux individus  $i$  et  $j$ . Des coordonnées pseudo-cylindriques  $(h, r, \theta)$  définies dans un repère ajusté à la topologie de l'organe peuvent être associées à voxel un  $v$  appartenant au rectum.

## A1.2 CALCUL DES TRAJECTOIRES DE CORRESPONDANCE

La méthode décrite dans cette section est inspirée de l'approche proposée par (Jones et al., 2000) pour estimer l'épaisseur corticale. Elle se base sur le champ scalaire solution de l'équation de Laplace (LA) présentée au chapitre 4 – section 4.2.1.2. Nous reprenons ici les mêmes notations et LA représente la solution de l'équation (A1.1), entre la frontière et la ligne centrale du rectum, de l'équation :

$$\Delta LA(x, y, z) = \frac{\partial^2 LA}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 LA}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 LA}{\partial z^2} = 0 \quad (\text{A1.1})$$

**Trajectoires de correspondance** Comme évoqué précédemment, le champ LA de Laplace décrit une transition lisse de surfaces iso-potential entre les frontières du domaine – dans notre cas la frontière du rectum et sa ligne centrale. Le gradient normalisé du champ de Laplace  $\vec{T} = \frac{\vec{\nabla} LA}{|\vec{\nabla} LA|}$ , orthogonal aux surfaces iso-potential, permet de définir des trajectoires de correspondance, ne se croisant pas, entre la frontière et la ligne centrale du rectum, comme illustré sur les Figure A2 et Figure A3.

Rocha et al. ont proposé une approche eulérienne selon la procédure de Gauss-Seidel afin de calculer ces trajectoires (Rocha et al., 2007). Passenger et al. ont ensuite étendu cette approche au cas d'images anisotropiques (Passenger et al., 2008). Dans la suite  $\phi_0: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$  désigne la fonction de trajectoire associant un voxel  $v$  du rectum à un voxel de la ligne centrale.  $\phi_0$  doit être constante selon la direction donnée par le champ tangent  $\vec{T}$  en  $v$  et doit associer chaque voxel de la ligne centrale à lui-même.  $\phi_0$  répond donc à l'équation aux dérivées partielles (EDP) de premier ordre :

$$(\nabla\phi_0) \cdot \vec{T} = 0 \quad (\text{A1.2})$$

avec la condition aux limites :

$$\phi_0(v) = v, \forall v \in \text{ligne centrale} \quad (\text{A1.3})$$

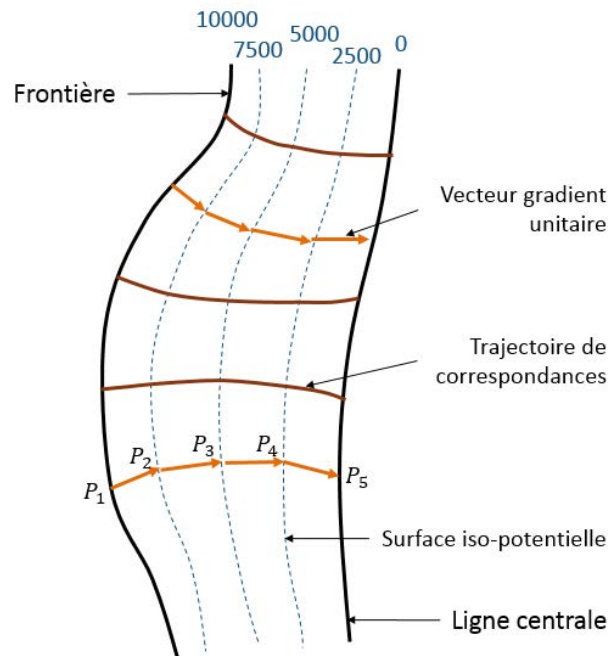


Figure A2: Illustration de la méthode sur un demi-rectum. L'équation de Laplace est résolue entre la frontière du rectum et sa ligne centrale ayant chacune une valeur attribuée (10000 et 0 respectivement). Les courbes bleues représentent les surfaces iso-potentielle. Les trajectoires définies orthogonalement aux surface iso-potentielle sont uniques entre un point  $P_5$  de la frontière et un point  $P_1$  de la ligne centrale et inversement.

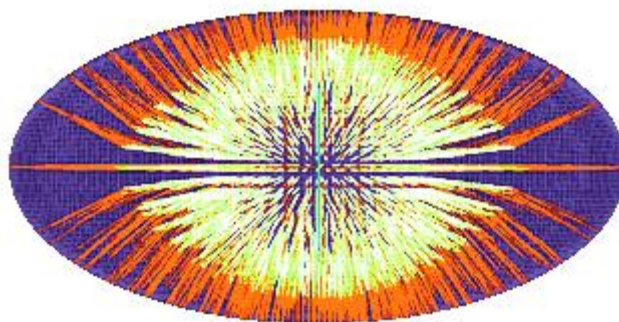


Figure A3 : Illustration des correspondances barycentre-points de surface calculées sur un fantôme numérique elliptique (bleu).

La fonction  $\phi_0$  est estimée par différences finies comme dans (Passenger et al., 2008). Après initialisation pour chaque voxel par ses coordonnées physiques dans l'image,  $\phi_0$  est estimée par :

$$\phi_0^{it+1}(x, y, z) = \frac{1}{bc|T_x| + ac|T_y| + ab|T_z|} (bc|T_x|\phi_0^{it}(x \mp a, y, z) \quad (\text{A1.4})$$

$$+ ac|T_y|\phi_0^{it}(x, y \mp b, z) + ab|T_z|\phi_0^{it}(x, y, z \mp c),$$

avec  $a, b, c$ , la taille du voxel dans les trois dimensions, et  $\phi_0^{it}$  la solution estimée à la  $it^{ème}$  itération et où :

$$x \mp a = \begin{cases} x - a \text{ si } T_x > 0 \\ x + a \text{ si } T_x < 0 \end{cases},$$

et similairement pour  $y$  et  $z$ .

**Rayon du rectum** Le rayon du rectum en un voxel  $v$  peut être défini comme la somme de la distance  $L_0$  et de la distance  $L_1$  mesurant la longueur des arcs de trajectoire  $\phi_0$  de  $v$  vers la ligne centrale et vers la frontière du rectum respectivement. Ce principe est illustré sur la Figure A4.

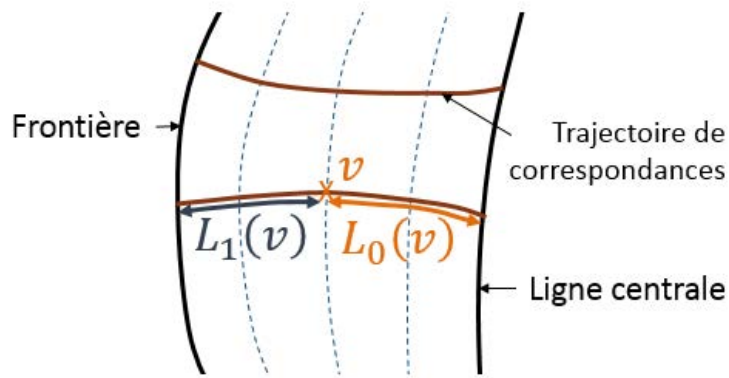


Figure A4 : Schéma descriptif des distances  $L_0$  et  $L_1$  permettant de définir le rayon du rectum en un voxel  $v$  donné.

Les distances  $L_0$  et  $L_1$  sont les solutions des EDP de premier ordre :

$$\begin{cases} (\nabla L_0) \cdot \vec{T} = \text{taille d'un voxel} \\ L_0(v) = 0, \forall v \in \text{ligne centrale} \end{cases} \quad (\text{A1.5})$$

$$\begin{cases} (-\nabla L_1) \cdot \vec{T} = \text{taille d'un voxel} \\ L_1(v) = 0, \forall v \in \text{Frontière} \end{cases} \quad (\text{A1.6})$$

Les solutions des EDPs (A1.5) et (A1.6) sont estimées itérativement par différences finies comme précédemment. Ainsi après initialisation pour chaque voxel à 0, les solutions de ces équations sont approximées par différences finies comme :

$$L_0^{it+1}(x, y, z) = \frac{1}{bc|T_x| + ac|T_y| + ab|T_z|} (abc + bc|T_x|L_0^{it}(x \mp a, y, z) + ac|T_y|L_0^{it}(x, y \mp b, z) + ab|T_z|L_0^{it}(x, y, z \mp c)) \quad (\text{A1.7})$$

$$L_1^{it+1}(x, y, z) = \frac{1}{bc|T_x| + ac|T_y| + ab|T_z|} (abc + bc|T_x|L_1^{it}(x \pm a, y, z) + ac|T_y|L_1^{it}(x, y \mp b, z) + ab|T_z|L_1^{it}(x, y, z \mp c)) \quad (\text{A1.8})$$

Le rayon  $W(v)$  du rectum en un voxel  $v$  est alors donné par l'équation :

$$W(v) = L_0(v) + L_1(v) \quad (\text{A1.9})$$

Des exemples des distances  $L_0$  et  $L_1$  et du rayon rectal  $W$  sur le rectum d'un individu sont illustrés sur la Figure A5.

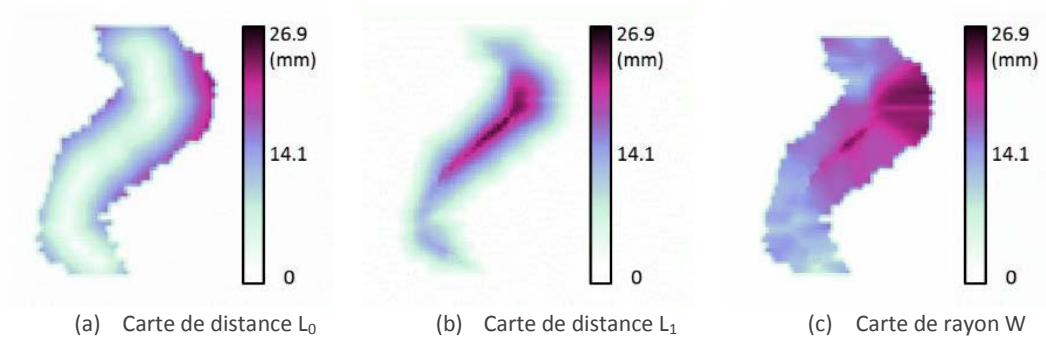


Figure A5 : Illustration des distances  $L_0$  et  $L_1$  et du calcul du rayon rectal  $W$  calculés pour un rectum.

### A1.3 SYSTÈME DE COORDONNÉES RECTALES : DÉFINITION

Les méthodes numériques décrites dans la section précédente sont utilisées pour définir les coordonnées rectales d'un voxel  $v$  donné du rectum, à savoir : l'abscisse curviligne  $h$ , la coordonnée radiale  $r$  et la coordonnée angulaire  $\theta$ .

#### A1.3.1 L'ABSCISSE CURVILIGNE $h$

Comme déjà évoqué, dans le cas d'un système de coordonnées cylindriques, la hauteur  $h$  d'un point  $M$  du cylindre est égale à la hauteur de  $\phi(M)$ , projeté orthogonal de  $M$  sur la génératrice du cylindre.

De façon analogue, dans le système de coordonnées rectales proposé, l'abscisse curviligne  $h$  du voxel  $v$  du rectum est égale à l'abscisse curviligne de  $\phi_0(v)$  sur la ligne centrale du rectum, où  $\phi_0$  désigne la fonction de trajectoire définie à la section précédente associant un voxel  $v$  du rectum à un voxel de la ligne centrale.

Définir l'abscisse curviligne d'un voxel  $v$  passe donc par la définition d'un repère curviligne, le long de la ligne centrale du rectum afin de déterminer l'abscisse curviligne de  $\phi_0(v)$ .

Comme illustré sur la Figure A7, l'origine du repère curviligne sur la ligne centrale du rectum a été définie comme le point  $LC_0$  vérifiant dans le repère  $(\overrightarrow{OX}, \overrightarrow{OY}, \overrightarrow{OZ})$  de l'image :

$$LC_0(\cdot, \cdot, z) = G(v \in Prostate)(\cdot, \cdot, z) \quad (\text{A1.10})$$

avec  $G(v \in Prostate)$  l'isobarycentre de la structure binaire prostatique.

Ce choix de d'origine du repère curviligne de la ligne centrale est lié au souhait de (i) centrer le repère au niveau de la prostate, i.e. en région de hautes doses et (ii) de minimiser l'impact des éventuelles erreurs de segmentations manuelles du rectum dans les parties supérieure et inférieure de l'organe.

Les abscisses curvilignes du voxel extrême supérieur de la centrale et du voxel extrême inférieur de la ligne centrale sont fixées respectivement à 1 et -1. Cette normalisation des abscisses curvilignes est nécessaire pour qu'elles soient comparables pour des rectums de longueurs absolues différentes.

### A1.3.2 LA COORDONNEE RADIALE $r$

La coordonnée radiale  $r$  du système de coordonnées rectales proposé est définie comme la distance relative du voxel  $v$  à la ligne centrale du rectum (distance  $L_0$ ) et à la frontière de l'organe (distance  $L_1$ ) selon l'équation :

$$v(\cdot, r, \cdot) = \frac{L_0(v)}{L_0(v) + L_1(v)} \quad (\text{A1.11})$$

avec  $L_0(\cdot)$  et  $L_1(\cdot)$  les fonctions de distance présentées dans la section précédente.

La définition d'une coordonnée radiale normalisée par rapport au rayon rectal a été choisie pour que la coordonnée  $r$  soit comparable pour des rectums de largeurs différentes

### A1.3.3 LA COORDONNEE ANGULAIRE $\theta$

Comme illustré sur la Figure A6, la coordonnée angulaire  $\theta$  est définie comme l'angle orienté  $(\overrightarrow{V_{ref}}, \overrightarrow{\phi_0(v)p(v)})$ , où  $\phi_0(v)$  est le point correspondant de  $v$  sur la ligne centrale,  $p(v)$  le projeté de  $v$  sur un plan  $(P_v)$  de référence passant par  $\phi_0(v)$ , et  $\overrightarrow{V_{ref}}$  un vecteur de référence.

La détermination de la coordonnée angulaire  $\theta$  de  $v$  passe donc par la définition du plan de référence  $(P_v)$  et du vecteur de référence  $\overrightarrow{V_{ref}}$ .

**Définition du plan ( $P_v$ ) de référence** Intuitivement, le plan de référence ( $P_v$ ) serait le plan passant par l'ensemble des voxels  $w$  ayant pour correspondant  $\phi_0(v)$  sur la ligne centrale. Néanmoins, cet ensemble de voxels ne permet pas de définir un plan à proprement dit du fait de la courbure des trajectoires  $\phi_0(\cdot)$ . Le plan ( $P_v$ ) de référence a alors été défini en distinguant les cas où  $\phi_0(v)$  est (Cas 1) ou n'est pas (Cas 2) l'une des extrémités de la ligne centrale :

- (Cas 1) : le plan ( $P_v$ ) de référence est défini dans le repère  $(\overrightarrow{OX}, \overrightarrow{OY}, \overrightarrow{OZ})$  de l'image comme le plan passant par  $\phi_0(v)$  et de vecteur normal  $\overrightarrow{OZ}$ .
- (Cas 2) : Le plan ( $P_v$ ) de référence est défini dans le repère de l'image comme le plan passant par  $\phi_0(v)$  et de vecteur normal, le vecteur tangent  $\overrightarrow{T_{\phi_0(v)}}$  à la ligne centrale en  $\phi_0(v)$  (Figure A6).

**Définition du vecteur  $\overrightarrow{V_{ref}}$  de référence** Dans la suite,  $(x_0, y_0, z_0)$  désigne les coordonnées de  $\phi_0(v)$  dans le repère de l'image et  $\vec{\tau}$  le vecteur tangent normalisé à la ligne centrale en  $\phi_0(v)$ . Le vecteur de référence  $\overrightarrow{V_{ref}} \in (P_v)$  a été défini comme l'image du point  $O + \overrightarrow{OY}$  du repère de l'image par la composition de :

- la translation  $\overrightarrow{O\phi_0(v)}$  (avec  $O$  l'origine de l'image)
- la rotation de centre  $\phi_0(v)$  transformant le point A de coordonnées  $(x_0, y_0, z_0 + 1)$  en  $\phi_0(v) + \vec{\tau}$ . Le choix du vecteur  $\overrightarrow{OY}$  pour définir le vecteur de référence est lié au fait que l'axe « prostate-rectum », i.e. l'axe antéro-postérieur, est orienté dans cette direction.

La torsion du rectum étant plus forte, à proximité de la prostate, sur le plan antéro-postérieur ( $\overrightarrow{OY}$ ) que sur le plan latéral ( $\overrightarrow{OX}$ ), nous négligerons dans la suite la torsion rectale latérale. De ce fait, la coordonnée  $\vec{\tau}(x, \cdot, \cdot)$  sera considérée comme nulle dans le repère de l'image. L'angle  $\alpha$  de la rotation centrée en  $\phi_0(v)$  transformant le point A en  $\phi_0(v) + \vec{\tau}$  est alors obtenu en résolvant l'équation :

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \alpha & -\sin \alpha \\ 0 & \sin \alpha & \cos \alpha \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} = \vec{\tau} \quad (\text{A1.12})$$

Connaissant l'angle de rotation  $\alpha$ , les coordonnées du vecteur  $\overrightarrow{V_{ref}}$  dans le repère de l'image sont déduites.

Dans les cas où  $\phi_0(v)$  est l'une des extrémités de la ligne centrale, la torsion rectale est considérée comme nulle par définition du plan ( $P_v$ ) et  $\overrightarrow{V_{ref}} = \overrightarrow{OY}$ .

**Détermination de la coordonnée  $\theta$**  Le plan ( $P_v$ ) et le vecteur  $\overrightarrow{V_{ref}}$  de référence ayant été définis pour le voxel  $v$ , comme illustré sur la Figure A6 (b), la coordonnée rectale angulaire  $\theta$  du voxel  $v$  est donnée par :

$$\theta = \left( \overrightarrow{V_{ref}}, \overrightarrow{\phi_0(v)p(v)} \right), \quad (\text{A1.13})$$

avec  $p(v)$  le projeté orthogonal de  $v$  sur le plan ( $P_v$ ).

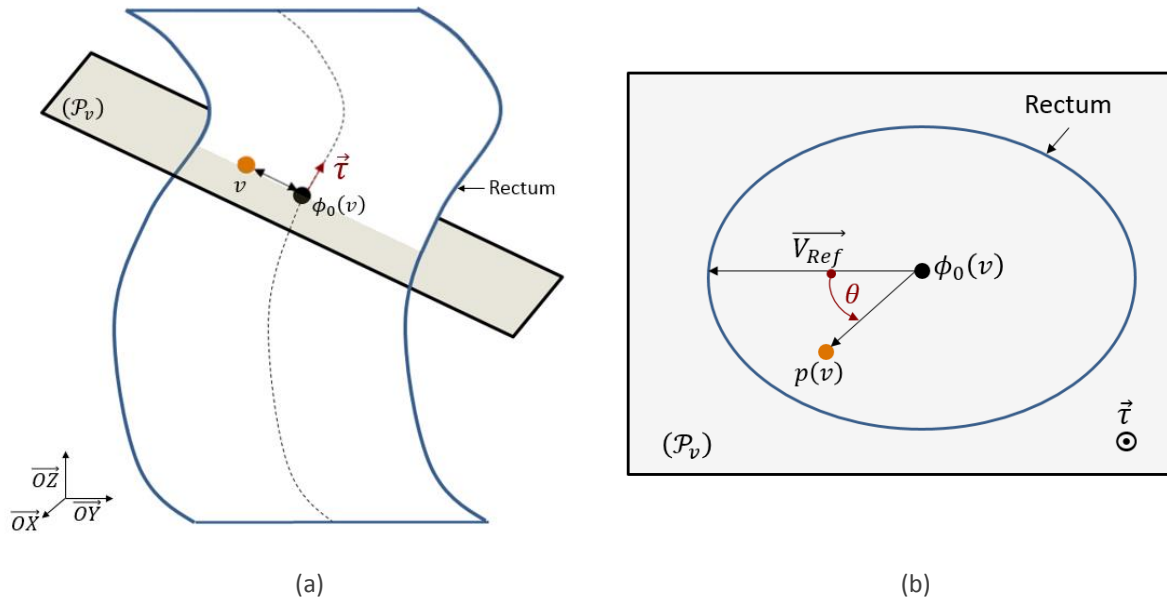


Figure A6 : Schéma illustratif de la définition de la coordonnée rectale angulaire  $\theta$  d'un voxel  $v$ .

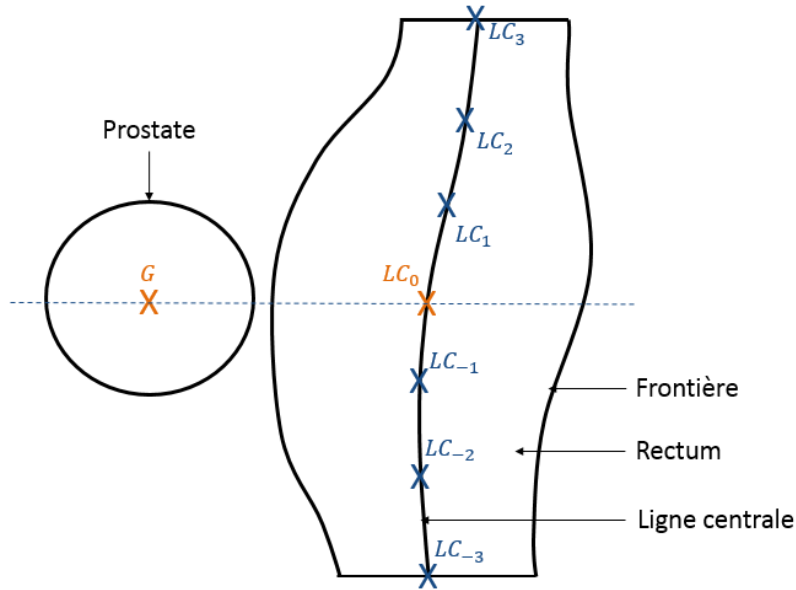
#### A1.4 DETAILS SUR L'IMPLEMENTATION DE LA METHODE

L'algorithme ALBA de recalage entre le rectum d'un individu  $p$  et le rectum du MAR prend en entrée trois paramètres laissés au choix par l'utilisateur :

- $N$ , le nombre de points de discrétisation des lignes centrales inférieures et supérieures à partir desquels sont calculées les coordonnées rectales.
- $\Delta R \in [0,1]$ , le pas d'échantillonnage radial, menant à  $R = \lfloor \frac{1}{\Delta R} \rfloor + 1$  rayons de discrétisation.
- $\Delta \theta \in [0,360]$ , le pas d'échantillonnage angulaire, menant à  $T = \lfloor \frac{1}{\Delta \theta} \rfloor + 1$  angles de discrétisation.

**Calcul des points de repères** Cette procédure est appliquée sur les deux rectums à recalage : le rectum de l'individu et le rectum du MAR. Nous rappelons tout d'abord que la ligne centrale a été décrite par des B-splines et que  $LC_0$  correspond à l'origine du repère curviligne défini sur la ligne centrale. La partie inférieure de la ligne centrale, i.e. les voxels  $l$  de la ligne centrale vérifiant  $l(\cdot, z) \leq LC_0(\cdot, z)$  dans le repère de l'image, et la partie supérieure de la ligne centrale, i.e. les voxels  $l$  de la ligne centrale vérifiant  $l(\cdot, z) \geq LC_0(\cdot, z)$  dans le repère de l'image, sont alors chacune discrétisées en  $N$  points équidistants, comme illustré sur la Figure A7. Ces points seront notés dans la suite  $LC_i, i \in \llbracket -N, N \rrbracket$ . Ainsi, l'origine  $LC_0$  du repère curviligne étant un point commun aux lignes centrales supérieure et inférieure, un total de  $2N-1$  points de discrétisation est pris en considération dans l'algorithme.





**Figure A7 :** Schéma illustratif de la discrétisation de la ligne centrale en sept points ( $N=3$ ). Le point  $LC_0$  est défini comme le point de la ligne centrale du rectum de même coordonnée  $z$  que le centre de gravité de la prostate dans le repère de l'image.

Les trajectoires de correspondance  $\phi_0$  sont ensuite calculées pour tous les voxels  $v$  du rectum.

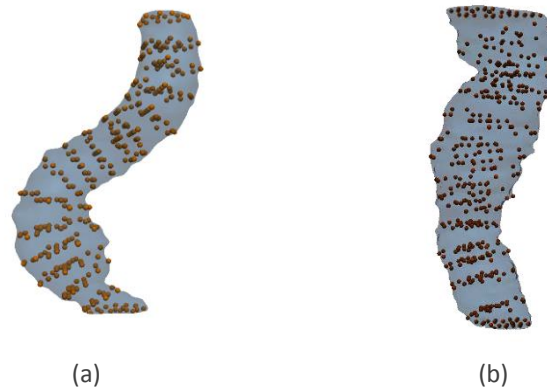
Enfin, les points de repère retenus par l'algorithme pour le recalage sont les voxels  $v$  dont les coordonnées rectales vérifient :

$$\begin{cases} v(h, \cdot, \cdot) = LC_i(h, \cdot, \cdot) \Leftrightarrow \phi_0(v) = LC_i, i \in \llbracket -N; N \rrbracket & [1] \\ v(\cdot, r, \cdot) = \frac{j}{R}, j \in \llbracket 0, R \rrbracket & [2] \\ v(\cdot, \cdot, \theta) = \frac{360k}{T}, k \in \llbracket 1, T \rrbracket & [3] \end{cases} \quad (\text{A1.14})$$

En pratique, les équations (A1.14) [2] et [3] n'ont pas nécessairement de solutions exactes du fait de la résolution de l'image. Le système d'équations (A1.14) a donc été approximé par le système :

$$\begin{cases} v(h, \cdot, \cdot) = LC_i(h, \cdot, \cdot) \Leftrightarrow \phi_0(v) = LC_i, i \in \llbracket -N; N \rrbracket & [1] \\ v(\cdot, r, \cdot) = \underset{v}{\operatorname{argmin}} \left\{ \left| v(\cdot, r, \cdot) - \frac{j}{R} \right| \right\} & [2] \\ v(\cdot, \cdot, \theta) = \underset{v}{\operatorname{argmin}} \left\{ \left| v(\cdot, \cdot, \theta) - \frac{360\pi}{T} \right| \right\} & [3] \end{cases} \quad (\text{A1.15})$$

Des exemples de points de repères obtenus pour les paramètres  $N=8$ ,  $R=3$  et  $T=12$  sur les rectums de deux individus sont illustrés sur la Figure A8.



**Figure A8 : Illustrations des rectums de deux patients et des points des repères identifiés pour les paramètres  $N=8$ ,  $R=3$  et  $T=12$ .**

#### Appariement des voxels et champ de déformation

La procédure ci-dessus ayant été répétée pour le rectum de l'individu  $p$  et pour le rectum du MAR, un vecteur de translation  $\overrightarrow{v_{MAR}v_p}$  est défini entre les voxel vérifiant :

$$v_p(h, r, \theta) = v_{MAR}(h, r, \theta) \quad (\text{A1.16})$$

A partir des vecteurs de translation, un champ de déformation dense est obtenu par interpolation de type plaques-minces (Davis et al., 1997).

## A1.5 EXPÉRIMENTATIONS

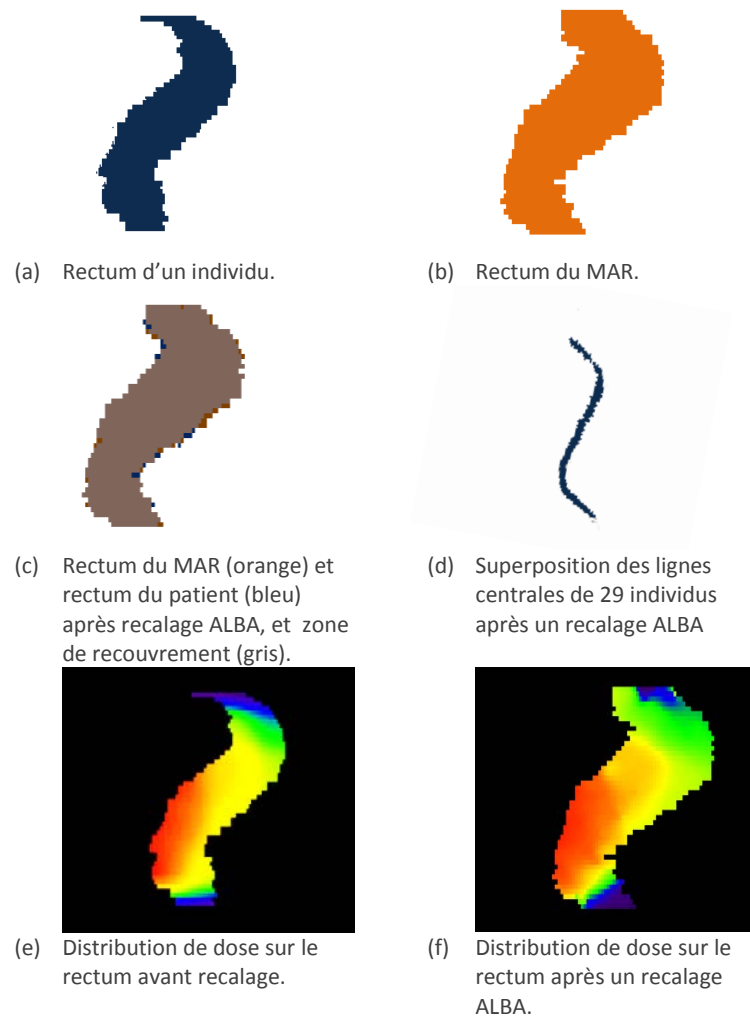
Les mêmes expérimentations qu'au chapitre 4 – section 4.3.1 ont été menées pour évaluer les performances de la méthode ALBA et sont rappelées ici.

Un total de 30 patients traités par radiothérapie externe pour un cancer localisé de la prostate a été considéré dans cette étude. Pour chacun d'eux, nous disposons du CT de planification, des délinéations et donc des segmentations des organes (prostate, vessie et rectum) ainsi que de la distribution de dose.

L'un des 30 patients de la base de données a été choisi aléatoirement comme MAR vers lequel les 29 autres individus ont été recalés. Le recalage rigide a été réalisé selon le principe décrit dans l'étude préliminaire (chapitre 3).

Les performances pour la mise en correspondance de la région rectale par la méthode ALBA, pour un unique jeu de paramètres d'entrée  $N=15$ ,  $R=3$  et  $T=360$ , ont été évaluées par le score de dice, la distance de Hausdorff, la DSIM rectale, le recouvrement organe-dose et la DRA appliquées aux HDVs.

Des exemples illustratifs du recalage ALBA du rectum d'un individu vers le rectum du MAR sont présentés sur la Figure A9.



**Figure A9 : Exemple de résultats de recalage du rectum d'un individu (a) vers le rectum du MAR (b) par la méthode ALBA : superposition du rectum recalé et du rectum du MAR (c), DSIM rectale (d) et distributions de dose (e-f).**

## A1.6 RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les résultats de l'évaluation de la méthode ALBA pour les paramètres d'entrée  $N=15$ ,  $R=3$  et  $T=360$ , ainsi que ceux des méthodes DMDM et DMLA à titre indicatif, sont résumés dans le Tableau 4.4.

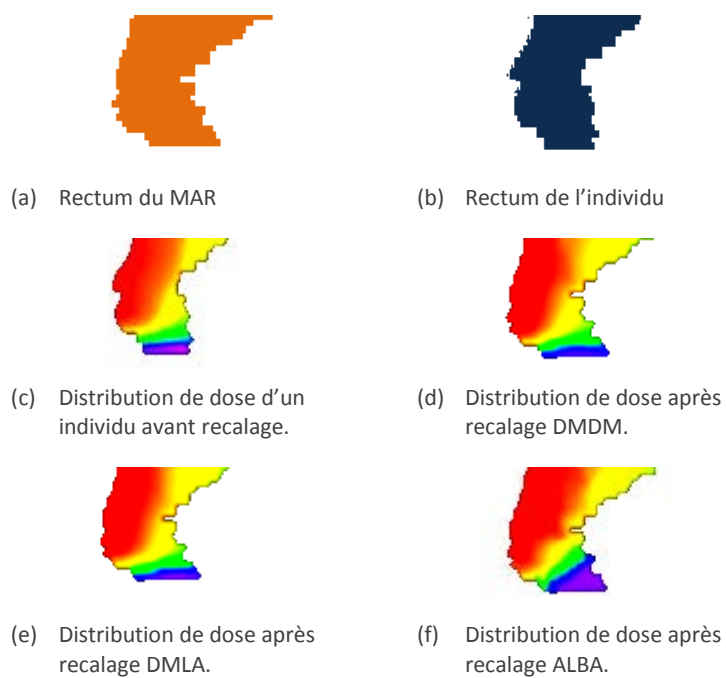
Des trois approches présentées pour recalcer la structure rectale, la méthode ALBA apparaît significativement comme la plus performante (test de Mann-Whitney) en termes de score de dice et de recouvrement organes-dose. En revanche, la méthode DMLA permet d'obtenir une DSIM rectale moyenne plus faible qu'avec la méthode ALBA (6.7mm contre 7.1mm). Cette différence n'est cependant pas significative (test de Mann-Whitney) alors que la méthode ALBA ne se base que sur un sous-échantillon de points de la ligne centrale (ici, 29 points (2x15-1 points)).

La Figure A10 illustre la distribution de dose sur l'hémi-rectum inférieur dans l'espace natif de l'individu et après recalage. Les observer et les comparer est intéressant afin d'estimer la justification géométrique de la transformation de la dose. Les faibles doses sur l'hémi-rectum inférieur (bleu-violet sur les Figure A10 (b-c-d)) semblent avoir été déformées de façon similaire lors des recalages DMDM et DMLA. Le recalage ALBA semble en revanche avoir d'avantage pris en compte la plus forte courbure du rectum du MAR par rapport au rectum de l'individu. Néanmoins, aucune mesure de comparaison entre la dose dans l'espace natif et la dose transformée n'existant dans notre contexte, il est difficile d'évaluer quantitativement la justification de la déformation de la dose.

La méthode ALBA doit encore être évaluée sur une plus grande base de données avec notamment une analyse de l'influence des paramètres d'entrée de la méthode sur la précision de la mise en correspondance.

**Tableau A1.1 : Résultats récapitulatifs pour les méthodes DMDM, DMLA et ALBA pour chaque métrique (moyenne  $\pm$  écart-type).**

	DMDM	DMLA	ALBA
Dice	0.95 $\pm$ 0.01	0.95 $\pm$ 0.01	<b>0.96 <math>\pm</math> 0.01</b>
DH (mm)	3.9 $\pm$ 3.2	7.6 $\pm$ 3.1	<b>8.74 <math>\pm</math> 3.5</b>
DSIM (mm)	14.9 $\pm$ 5.3	6.7 $\pm$ 2.9	<b>7.1 <math>\pm</math> 2.9</b>
ROD	0.90 $\pm$ 0.03	0.91 $\pm$ 0.03	<b>0.93 <math>\pm</math> 0.02</b>
RDA	0.006 $\pm$ 0.005	0.003 $\pm$ 0.003*	<b>0.004 <math>\pm</math> 0.003</b>



**Figure A10 : Comparaison de la distribution de dose dans l'espace natif de l'individu (c) avec les distributions de dose recalées par recalage DMDM (d), DMLA (e) et ALBA (f) du rectum de l'individu (b) vers le rectum du MAR (a).**

## A1.7 RÉFÉRENCES

- Davis, M.H., Khotanzad, A., Flamig, D.P., Harms, S.E., 1997. A physics-based coordinate transformation for 3-D image matching. *Med. Imaging IEEE Trans. On* 16, 317–328.
- Jones, S.E., Buchbinder, B.R., Aharon, I., 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's Equation. *Hum. Brain Mapp.* 11, 12–32. doi:10.1002/1097-0193(200009)11:1<12::AID-HBM20>3.0.CO;2-K
- Passenger, J., Acosta, O., de Visser, H., Bauer, S., Russ, C., Ourselin, S., 2008. Texture coordinate generation of colonic surface meshes for surgical simulation, in: *5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008*. Presented at the 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008, pp. 640–643. doi:10.1109/ISBI.2008.4541077
- Rocha, K.R., Yezzi, A.J., Prince, J.L., 2007. A hybrid Eulerian–Lagrangian approach for thickness, correspondence, and gridding of annular tissues. *Image Process. IEEE Trans. On* 16, 636–648.



## ACRONYMES

<b>ALBA</b>	Automatic Landmark-based Approach	Méthode de recalage géométrique du rectum basée sur la cartographie du rectum selon une grille normalisée exprimée en coordonnées cylindriques
<b>AUC</b>	Aera under the curve	Aire sous la courbe
<b>CBCT</b>	Cone Beam computed tomography	Tomographie à géométrie conique
<b>CC</b>	Corrélation Croisée normalisée	
<b>CR</b>	Courbure rectale	
<b>CT</b>	Computed tomography	Tomodensitométrie
<b>CTDM</b>	Méthode de recalage de la région pelvienne exploitant la combinaison intensité-carte de distance	
<b>CTLA</b>	Méthode de recalage de la région pelvienne exploitant la combinaison intensité-champs de Laplace	
<b>CTV</b>	Clinical target volume	Volume tumoral anatomo-clinique
<b>CVP</b>	Carte de valeurs p	
<b>DF</b>	Deformation field	Champ de déformation
<b>DFM</b>	Deformation fields merging	Méthode de recalage de la région pelvienne exploitant des relations inter-structures
<b>DH</b>	Distance de Hausdorff	
<b>DM</b>	Distance map	Carte de distance
<b>DMDM</b>	Méthode de recalage de structures utilisant les cartes de distance comme descripteurs	
<b>DMLA</b>	Méthode de recalage de structures utilisant les cartes de distance et les champs de Laplace comme descripteurs	
<b>DRA</b>	Différence relative d'aire (mesure d'évaluation appliquée aux HDV)	
<b>DSIM</b>	Dispersion de la structure d'inertie minimale (mesure d'évaluation)	
<b>ER</b>	Coefficient d' « entonnoirité » du rectum	
<b>EUD</b>	Equivalent uniforme dose	Dose uniforme équivalente
<b>FDR</b>	False discovery rate	Correction par taux de faux-positifs
<b>FFD</b>	Free form deformation	Déformation de forme libre
<b>GETUG</b>	Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales	
<b>Gy</b>	Gray (unité de dose)	
<b>HDV</b>	Histogramme dose-volume	
<b>HIFU</b>	High Intensity Focused Ultrasound	Ultrasons focalisés à haute intensité
<b>HREA</b>	Hémi-rectum entier antérieur	
<b>HRPA</b>	Paroi de l'hémi-rectum antérieur	
<b>IGRT</b>	Image guided radiation therapy	Radiothérapie guidée par l'image
<b>IMRT</b>	Intensity modulated radiation therapy	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique	
<b>LA</b>	Champ scalaire solution de l'équation de Laplace	



<b>LKB</b>	Modèle NTCP Lyman-Kutcher-Burman	
<b>LR</b>	Longueur rectale	
<b>MAR</b>	Modèle anatomique de référence	
<b>MI</b>	Mutual information	Information mutuelle
<b>MRR</b>	Modèle rectal de référence	
<b>MSR</b>	Matrice de secteurs rectaux	
<b>NMI</b>	Normalized mutual information	Information mutuelle normalisée
<b>NTCP</b>	Normal Tissue Complication Probability	Probabilité de toxicité des tissus sains (Modèles mathématiques)
<b>OAR</b>	Organe à risque	
<b>PSA</b>	Prostate-specific antigene	Antigène spécifique de la prostate
<b>PTV</b>	Planning target volume	Volume cible prévisionnel
<b>Pts</b>	Patients	
<b>RC3D</b>	Radiothérapie conformationnelle en 3D	
<b>RE</b>	Rectum entier	
<b>RELPR</b>	Rectum entier situé dans les limites inférieure et supérieure de la prostate	
<b>REPR10</b>	Rectum entier situé à moins de 10mm de la surface de la prostate	
<b>REPR15</b>	Rectum entier situé à moins de 15mm de la surface de la prostate	
<b>REPR20</b>	Rectum entier situé à moins de 20mm de la surface de la prostate	
<b>REPR5</b>	Rectum entier situé à moins de 5mm de la surface de la prostate	
<b>ROD</b>	Recouvrement organe-dose (mesure d'évaluation appliquée à la distribution de dose)	
<b>RP</b>	Paroi rectale	
<b>RPE</b>	Recalage de la population entière. Se réfère à la méthode de segmentation de la SRR par comparaison des distributions de dose ramenées dans un même espace anatomique par recalage non-rigide	
<b>RPLPR</b>	Paroi rectale située dans les limites inférieure et supérieure de la prostate	
<b>RPPR10</b>	Paroi rectale située à moins de 10mm de la surface de la prostate	
<b>RPPR15</b>	Paroi rectale située à moins de 15mm de la surface de la prostate	
<b>RPPR20</b>	Paroi rectale située à moins de 20mm de la surface de la prostate	
<b>RPPR5</b>	Paroi rectale située à moins de 5mm de la surface de la prostate	
<b>RR</b>	Risque relatif	
<b>SOMA-LENT</b>	Subjective Objective Management Assessment Late Normal Tissue	Echelle de gradation de la toxicité
<b>SR</b>	Saignement rectal	
<b>SRR</b>	Sous-région (rectale) à risque	
<b>SSD</b>	Sum of squared differences	Somme des différences au carré
<b>TNM</b>	Tumeur - Nodes - Metastases	Tumeur-Ganglions-Métastases

**TPS** Treatment planning system  
**VR** Volume rectal

Station de planification du traitement



## TABLE DES FIGURES

Figure 1.1 : Description de la région pelvienne masculine et de ses organes (coupe sagittale).....	16
Figure 1.2 : Extension la tumeur prostatique : métastases ganglionnaires, vésicales, osseuses et hépatiques (vue coronale).....	17
Figure 1.3 : IRM de la région pelvienne. Les zones tumorales sont représentées en rouge.....	18
Figure 1.4: Patient positionné sous l'accélérateur linéaire.....	22
Figure 1.5: Collimateur multi-lames. Les lames permettent au faisceau d'épouser au mieux la forme du volume cible.....	23
Figure 1.6: Schéma descriptif de l'algorithme d'optimisation Direct machine Parameter Optimization avec RayMachine dans Pinnacle® ((Haardemark et al., 2003)).....	24
Figure 1.7: Exemple de balistiques en vue transverse obtenu avec la RC3D (a) et l'IMRT (b). L'IMRT permet à l'iso-dose en orange de mieux épouser la forme du volume cible (rouge).....	25
Figure 1.8 : Images de référence suivant deux incidences orthogonales (haut) et images portales acquises avant une séance d'irradiation suivant les mêmes incidences. En rouge : délimitation manuelle des bords du champ d'irradiation ; en vert : délimitation manuelle des structures osseuses utilisées pour aligner les deux types d'images ; en bleu : délimitation de trois grain d'or radio-opaques implantés dans la prostate (Wilkins and Parker, 2010).....	26
Figure 1.9: Coupe transverse d'une vue en échiquier du CT de planification et du CBCT lors d'une séance d'irradiation avant (a) et après (b) l'alignement de la prostate.....	27
Figure 1.10: Vue supéro-latérale gauche d'une reconstruction 3D de la prostate et des organes à risques environnants.....	28
Figure 1.11: Relation dose-effets dans la radiothérapie des cancers de la prostate (d'après (Cheung et al., 2003) et (Cheung et al., 2005)).....	28
Figure 1.12: Illustrations des HDVs (c) calculés pour le PTV, la vessie et le rectum à partir des segmentations manuelles (a) et la distribution de dose.....	32
Figure 1.13: Recommandations de contraintes dose-volume pour diminuer le risque de rectorragie de grade > 1.....	33
Figure 1.14: Schéma d'une architecture rectale « en parallèle » (a) ou en série (b) (d'après (Dale et al., 1999)).....	35
Figure 1.15: Différentes étapes de la méthode proposée par (Buettner et al., 2009b). La dose de la surface du rectum (a) est projetée sur un plan menant ainsi à une carte de dose de la surface (b).....	36
Figure 1.16: Schéma en vue axiale de la mise en correspondance basée sur la prostate (bleu) entre un patient A et un patient B d'un voxel (orange). Un voxel est repéré par rapport à sa distance à la prostate et à sa direction par rapport au centre de gravité de l'organe (Witte et al., 2010).....	37
Figure 2.1 : Schéma d'un algorithme de recalage.....	45
Figure 2.2 : Schéma du processus du recalage non-paramétrique.....	51
Figure 2.3 : Schéma du calcul itératif d'un patient moyen basé sur le recalage.....	55
Figure 3.1 : Exemples illustratifs de variations anatomiques inter-individus.....	67
Figure 3.2 : Processus de mise en correspondance des structures et de la distribution de dose.....	68
Figure 3.3 : Relations entre correspondances anatomiques et dosimétriques. Deux recalages conduisant à un même score de recouvrement par rapport à la structure $O_{MAR}$ conduisent à des différences de dose sur la structure $O_{MAR}$ .....	74
Figure 3.4 : Exemple de CTs (a-b), de segmentations des organes (prostate (noir), vessie (bleu), rectum (orange)) et de distributions de dose d'un patient et d'un MAR.....	74
Figure 3.5 : Vues en échiquier du CT du MAR et d'un patient après recalage rigide (a), FFD (b) et Démons (c).....	75

Figure 3.6 : Exemple de résultats de recalages CT-CT d'un patient vers un MAR avec des superpositions des organes du MAR (orange) et des organes d'un patient (bleu) (d-f), des distributions de dose transformées (g-i), des représentations des lignes centrales (j-l) après recalage rigide (à titre indicatif), FFD ou Démons. ....	76
Figure 3.7 : Scores de dice obtenus pour la prostate, la vessie et le rectum par des recalages rigides, et non-rigides de type FFD et Démons. ....	77
Figure 3.8 : Distances de Hausdorff obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par des recalages rigides, et non-rigides de type FFD et Démons.....	77
Figure 3.9 : DSIM (mm) obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par des recalages rigides, et non-rigides de type FFD et Démons. ....	77
Figure 3.10 : Recouvrements organe-dose obtenus pour la prostate, la vessie et le rectum par des recalages rigides, et non-rigides de type FFD et Démons. ....	78
Figure 3.11 : Différences relatives d'aire obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par des recalages rigides, et non-rigides de type FFD et Démons. ....	78
Figure 3.12 : Relations DSIM/Dice pour la prostate, la vessie et le rectum après un recalage de type Démons. ....	78
Figure 3.13 : Relations ROD/Dice pour la prostate, la vessie et le rectum après un recalage de type Démons... ..	79
Figure 3.14 : Relations DRA/Dice pour la prostate, la vessie et le rectum après un recalage de type Démons. ..	79
Figure 4.1 : Exploitation de descripteurs structurels. ....	86
Figure 4.2 : Génération des cartes de distances normalisées à partir des délinéations. ....	88
Figure 4.3 : Illustration du processus de normalisation du maximum (croix orange) des cartes de distances de la vessie d'un individu et du MAR. Après normalisation les valeurs maximales des cartes de distance de la vessie de l'individu et du MAR sont identiques. ....	88
Figure 4.4 : Exemple de résultats de recalage du rectum d'un individu (a) vers le rectum du MAR (b) par la méthode DMDM : superposition du rectum recalé et du rectum du MAR, DSIM rectale et distribution de dose. ....	89
Figure 4.5 : Exemple de cartes de distances normalisées de deux rectums (en millimètres). La localisation anatomique dans le rectum des maximums des cartes de distance (identifiés par les croix orange) sont différentes.....	90
Figure 4.6 : Exemple de ligne centrale (a) et du champ scalaire de Laplace (b) pour le rectum (vue sagittale). .	91
Figure 4.7 : Exemple de résultats de recalage du rectum d'un individu (a) vers le rectum du MAR (b) par la méthode DMLA : superposition du rectum recalé et du rectum du MAR, DSIM rectale et distribution de dose. ....	92
Figure 4.8 : Exploitation de la combinaison image-descripteurs structurels. ....	93
Figure 4.9 : Schéma de la méthode recalage CTDM. L'estimation du champ de déformation par l'algorithme des démons est réalisée à partir de la combinaison des images CT et des cartes de distance normalisées de chaque organe. ....	94
Figure 4.10 : Exemple de résultats de recalages CTDM d'un individu vers un MAR : vue en échiquier des CT recalés et du CT du MAR, superposition des organes recalés et des organes du MAR, DSIM rectale et distribution de dose. ....	95
Figure 4.11 : Exemple de résultats de recalages CTLA d'un individu vers un MAR : vue en échiquier des CT recalés et du CT du MAR, superposition des organes recalés et des organes du MAR, DSIM rectale et distribution de dose. ....	96
Figure 4.12 : Schéma de la méthode DFM. ....	97
Figure 4.13 : Exemples de champs de déformations obtenus pour le CT et les structures (a-d) et du champ de déformation combiné obtenu par la méthode DFM (e). ....	99
Figure 4.14 : Exemple de résultats de recalages DFM d'un individu vers un MAR : vue en échiquier des CT recalés et du CT du MAR, superposition des organes recalés et des organes du MAR, DSIM rectale et distribution de dose. ....	100

Figure 4.15 : Scores de dice obtenus pour la prostate, la vessie et le rectum par les méthodes CTDM, CTLA et DFM.....	102
Figure 4.16 : Distances de Hausdorff obtenues pour la prostate, la vessie et le par les méthodes CTDM, CTLA et DFM.....	103
Figure 4.17 : DSIM (mm) obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par les méthodes CTDM, CTLA et DFM.....	103
Figure 4.18 : Recouvrements organe-dose obtenus pour la prostate, la vessie et le rectum par les méthodes CTDM, CTLA et DFM.....	103
Figure 4.19 : Différences relatives d'aire obtenues pour la prostate, la vessie et le rectum par les méthodes CTDM, CTLA et DFM.....	104
Figure 4.20 : Résultats obtenus pour la structure binaire rectale par les méthodes DMDM et DMLA. ....	106
Figure 5.1 : Schéma de la méthode pour l'identification de sous-régions à risque de toxicité rectale (saignements). La méthode se base sur la mise en correspondance anatomique d'une population via un recalage non-rigide puis sur l'analyse voxel par voxel des distributions de dose.....	113
Figure 5.2 : Reconstruction 3D de la prostate (noir), du rectum (bleu) et de la SRR (orange) sur trois patients. ....	116
Figure 5.3 : Localisation moyenne des SRRs des 118 patients en fonction de la distance à la prostate. ....	116
Figure 5.4 : Cartes de probabilités de présence de la SRR calculées à partir des 118 SRRs sur trois patients....	117
Figure 5.5 : Schéma global pour l'évaluation des capacités prédictives de toxicité des HDVs de différentes segmentations rectales. ....	118
Figure 5.6 : Illustration de la description du rectum en 64 secteurs anatomiques définis par huit coupes sagittales et huit coupes transverses (a) et matrice des secteurs rectaux (MSR) (b). ....	119
Figure 5.7 : Définition anatomique de la SRR à partir des dix secteurs de la MSR pour lesquels le pourcentage de volume moyen des SRRs est le plus élevé (encadrés en rouge (a)). Représentation du pourcentage de volume des régions à risque dans chaque secteur de la MSR (a) et reconstruction 3D de la prostate (noir), du rectum (bleu) et de la SRR définie anatomiquement (orange)(b). ....	123
Figure 5.8 : HDVs moyens des patients avec (rouge) et sans saignements (vert) et pas de dose où leur différence est significative (bleu) (test de Mann-Whitney, $p < 0.05$ ) pour le rectum (a), la paroi rectale (b), la SRR (c) et la SRR définie anatomiquement (d). ....	125
Figure 5.9 : Valeurs p et AUC issus de la régression logistique par pas de dose pour le rectum, la paroi rectale, la SRR et la SRR définie anatomiquement. ....	126
Figure 5.10 : Schéma pour identifier les sous-régions à risque du rectum impliquées dans la rectorragie pour un patient spécifique. ....	128
Figure 5.11 : Schéma illustratif des différents descripteurs géométriques du rectum utilisés.....	129
Figure 5.12 : Exemple de trois sous-groupes et de leurs patients représentatifs.....	131
Figure 5.13 : Prostate (gris), rectum (bleu) et SRR (rouge) identifiée sur les 18 MRRs à partir de la cohorte d'apprentissage.....	132
Figure 5.14 : Exemple de segmentation de la SRR chez un patient test donné en vues sagittale et coronale. Le PTV est en bleu, la vessie en jaune, le rectum en marron et la SRR en rouge. ....	133
Figure 5.15 : HDVs moyens sur les SRRs pour les patients avec ou sans saignement.....	134
Figure 5.16 : Exemple d'un plan de traitement sans (a) et avec contraintes (b) sur la SRR. L'isodose 70Gy (jaune) par exemple épargne d'avantage la SRR dans le cas du plan de traitement avec contraintes.....	135
Figure A1 : Schéma des rectums de deux individus $i$ et $j$ . Des coordonnées pseudo-cylindriques $h, r, \theta$ définies dans un repère ajusté à la topologie de l'organe peuvent être associées à voxel un $v$ appartenant au rectum.	

Figure A2: Illustration de la méthode sur un demi-rectum. L'équation de Laplace est résolue entre la frontière du rectum et sa ligne centrale ayant chacune une valeur attribuée (10000 et 0 respectivement). Les courbes bleues représentent les surfaces iso-potentiel. Les trajectoires définies orthogonalement aux surface iso-potentiel sont uniques entre un point <b>P5</b> de la frontière et un point <b>P1</b> de la ligne centrale et inversement.	146
Figure A3 : Illustration des correspondances barycentre-points de surface calculées sur un fantôme numérique elliptique (bleu).	146
Figure A4 : Schéma descriptif des distances <b>L0</b> et <b>L1</b> permettant de définir le rayon du rectum en un voxel v donné.	147
Figure A5 : Illustration des distances <b>L0</b> et <b>L1</b> et du calcul du rayon rectal W calculés pour un rectum.	148
Figure A6 : Schéma illustratif de la définition de la coordonnée rectale angulaire $\theta$ d'un voxel v.	151
Figure A7 : Schéma illustratif de la discrétisation de la ligne centrale en sept points (N=3). Le point <b>LC0</b> est défini comme le point de la ligne centrale du rectum de même coordonnée z que le centre de gravité de la prostate dans le repère de l'image.	152
Figure A8 : Illustrations des rectums de deux patients et des points des repères identifiés pour les paramètres N=8, R=3 et T=12.	153
Figure A9 : Exemple de résultats de recalage du rectum d'un individu (a) vers le rectum du MAR (b) par la méthode ALBA : superposition du rectum recalé et du rectum du MAR (c), DSIM rectale (d) et distributions de dose (e-f).	154
Figure A10 : Comparaison de la distribution de dose dans l'espace natif de l'individu (c) avec les distributions de dose recalées par recalage DMDM (d), DMLA (e) et ALBA (f) du rectum de l'individu b) vers le rectum du MAR (a).	156

## LISTE DES PUBLICATIONS & DISTINCTION

### ARTICLES DE JOURNAUX

Dréan, G., Acosta, O., Simon, A., de Crevoisier, R. and Haigron, P., Evaluation of inter-individual pelvic CT-scans registration. IRBM 32(5): p. 288 - 292, 2011.

Lafond, C., Gassa, F., Odin, C., Dréan, G., Even, J., De Crevoisier, R., Pommier, P., Manens, J.P. and Biston, M.C., Comparison between two treatment planning systems for volumetric modulated arc therapy optimization for prostate cancer. Physica medica, 2012 Epub.

Fargeas, A., Kachenoura, A., Acosta, O., Albera, L., Dréan, G. and De Crevoisier, R., Feature extraction and classification for rectal bleeding in prostate cancer radiotherapy: A PCA based method. IRBM 34(4-5): p. 296-299, 2013.

Acosta, O., Dréan, G., Ospina, J.D., Simon, A., Haigron, P., Lafond, C. and de Crevoisier, R., Voxel-based population analysis for correlating local dose and rectal toxicity in prostate cancer radiotherapy. Phys Med Biol 58(8): p. 2581-95, 2013.

Martinez, F., Romero, E., Dréan, G., Simon, A., Haigron, P., de Crevoisier, R. and Acosta, O., Segmentation of pelvic structures for planning CT using a geometrical shape model tuned by a multi-scale edge detector. Phys Med Biol 59(6): p. 1471-84, 2014.

### ARTICLES DE JOURNAUX SOUMIS

Coloigner, J., Fargeas A., Kachenoura, A., Wang, L., Dréan, G., Lafond, C., Senhadji, L., de Crevoisier, R., Acosta, O., Albera, L., A novel classification method for prediction of rectal bleeding in prostate cancer radiotherapy based on a semi-nonnegative ICA of 3D planned dose distributions., minor review in the IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics (JBHI).

Fargeas, A., Albera, L., Kachenoura, A., Dréan, G., Ospina, J.D., Coloigner J., Lafond, C., Delonbel J.B., de Crevoisier, R., Acosta, O., On feature extraction and classification in prostate cancer radiotherapy using tensor decompositions, minor review, Elsevier, Medical engineering & Physics

### BREVET

Acosta, O., Dréan, G., Haigron, P. and De Crevoisier, R., Procédé de production de données représentatives de contraintes de traitement de radiothérapie, dispositifs et programme correspondant, U.d.R. 1, Editor 2013: France.



## CHAPITRE DE LIVRE

Acosta, O., Dowling, J., Drean, G., Simon, A., Crevoisier, R. and Haigron, P., Multi-Atlas-Based Segmentation of Pelvic Structures from CT Scans for Planning in Prostate Cancer Radiotherapy, in *Abdomen and Thoracic Imaging*, A.S. El-Baz, L. Saba, and J. Suri, Editors. 2014, Springer US. p. 623-656.

## ARTICLES DE CONFERENCE AVEC COMITE DE LECTURE

Dréan, G., Acosta, O., Ospina, J. D., Voisin, C., Rigaud, B., Simon, A., ... & de Crevoisier, R. (2013, November). How to identify rectal sub-regions likely involved in rectal bleeding in prostate cancer radiotherapy. In *IX International Seminar on Medical Information Processing and Analysis* (pp. 89220L-89220L). International Society for Optics and Photonics.

Fargeas, A., Kachenoura, A., Acosta, O., Albera, L., Drean, G. and De Crevoisier, R. Feature extraction and classification for rectal bleeding in prostate cancer radiotherapy: A PCA based method. in RITS. 2013.

Ospina Arango, J., Commandeur, F., Rios, R., Drean, G., Correa, J.C., Simon, A., Haigron, P., De Crevoisier, R. and Acosta, O. A Tensor-Based Population Value Decomposition to Explain Rectal Toxicity after Prostate Cancer Radiotherapy" *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention ?* in MICCAI. p. 387-394, 2013.

Drean, G., Acosta, O., Simon, A., de Crevoisier, R. and Haigron, P. Inter-individual organ-driven CT registration for dose mapping in prostate cancer radiotherapy. in *Biomedical Imaging (ISBI), 2012 9th IEEE International Symposium on*. p. 370--373, 2012.

Drean, G., Acosta, O., Simon, A., de Crevoisier, R. and Haigron, P. Correlations Between Rectal Thickness and Toxicity in Prostate Cancer Radiotherapy. in SIPAIM. 2012.

Martinez, F., Drean, G., Simon, A., P., H., de Crevoisier, R., Romero, E. and Acosta, O. Segmentation of pelvic structures from planning CT based on a statistical shape model with a multiscale edge detector and geometrical likelihood measures. in *MICCAI 2012 workshop on Image-Guidance and Multimodal Dose Planning in Radiation Therapy*. 2012.

Dréan, G., Acosta, O., Bellanger, J.-J., Simon, A., Cazoulat, G., Haigron, P. and de Crevoisier, R. Comparaison de scores géométrique et dosimétrique pour la mise en correspondance inter-patients en radiothérapie de la prostate. in *GRETSI 2011*. 2011.

Ospina Arango, J.D., Acosta, O., Dréan, G., Cazoulat, G., Simon, A., Correa, J.C., Haigron, P. and de Crevoisier, R. Spatial Nonparametric Mixed-Effects Model with Spatial-Varying Coefficients for Analysis of Populations. in *International Workshop on Machine Learning in Medical Imaging (MLMI)*, , in conjunction with MICCAI 2011. p. 142–150, 2011.

## RESUMES DE CONFERENCE AVEC COMITE DE LECTURE

Dréan, G., Acosta, O., Arango, J.D., Simon, A., Cazoulat, G., Zhu, J., Haigron, P. and de Crevoisier, R. How to identify patient specific rectal sub-region likely responsible of rectal bleeding in prostatic IMRT? in ESTRO. 2013.

Fargeas, A., Albera, L., Kachenoura, A., Acosta, O., Dréan, G., Simon, A. and De Crevoisier, R. Prediction of rectal bleeding in prostate cancer radiotherapy: blind source separation approaches. in ESTRO. 2013.

Dréan, G., Acosta, O., Ospina Arango, J., Simon, A., Cazoulat, G., Haigron, P., Gnep, K., Zhu, J., Henry, O. and de Crevoisier, R. Voxel-based Analysis of Dose for Toxicity Prediction in Prostate Cancer Radiation Therapy. in American Society for Radiation Oncology 54th Annual Meeting. p. S386-S387, 2012.

Dréan, G., Acosta, O., Ospina Arango, J.D., Simon, A., Cazoulat, G., Haigron, P., Gnep, K., Zhu, J., Henry, O. and de Crevoisier, R. Analyse par voxel de la dose pour la prédiction de la toxicité rectale en cas de radiothérapie prostatique. in 23e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). p. 533--534, 2012.

Acosta, O., Dréan, G., Ospina, J.D., Simon, A., Haigron, P. and De Crevoisier, R. Voxel based analysis of dose for prediction of urinary and rectal toxicity in prostate cancer radiotherapy. in European Society for Therapeutic Radiology and Oncology meeting (ESTRO). 2011.

Dréan, G., Acosta, O., Bellanger, J.J., Simon, A., Cazoulat, G., Ospina, J.D., Zhu, J.I.A.N., Haigron, P. and De Crevoisier, R. 2034 POSTER Evaluation of Two Registration Strategies for Inter-patient Dose Mapping in Prostate Radiotherapy. in European Society for Therapeutic Radiology and Oncology meeting (ESTRO) p. S198, 2011.

Dréan, G., Acosta, O., Simon, A., de Crevoisier, R. and Haigron, P., Evaluation of inter-individual pelvic CT-scans registration. IRBM 32(5): p. 288 - 292, 2011.

Dréan, G., Monge, F., Simon, A., Cazoulat, G., de Crevoisier, R., Haigron, P. and Acosta, O. Evaluation de méthodes de recalage dense basé sur l'intensité de CT-Scans dans le cadre du traitement du cancer de la prostate par radiothérapie guidée par l'image. in RITS 2011 (Colloque National Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé) 2011.

## DISTINCTIONS

Prix jeune chercheur pour la meilleure présentation orale, SFGBM, RITS 2011 (Colloque National Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé), 2011.









## **Mise en correspondance inter-individus pour la prédiction de la toxicité en radiothérapie du cancer de la prostate**

### **Résumé**

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans le contexte de la prédiction de la toxicité en radiothérapie du cancer de la prostate. Dans l'objectif d'analyser les corrélations spatiales entre la dose et les effets secondaires cette problématique est abordée dans un cadre d'analyse de population. La mise en correspondance inter-individus de l'anatomie et de la distribution de dose planifiée soulève des difficultés liées aux fortes variabilités anatomiques et au faible contraste des images CT considérées. Nous avons envisagé différentes stratégies de recalage non-rigide exploitant les informations relatives aux structures anatomiques, aux combinaisons intensité-structure, ou aux relations inter-structures. Les méthodes proposées s'appuient notamment sur l'utilisation de descripteurs structurels des organes tels que les cartes de distances euclidiennes ou du champ scalaire solution de l'équation de Laplace. Ces méthodes ont permis d'améliorer significativement la précision de la mise en correspondance, tant au niveau anatomique que dosimétrique. Les plus performantes ont été utilisées pour analyser une population de 118 individus. Les comparaisons statistiques des distributions de dose entre les patients souffrant ou non de saignements rectaux ont permis d'identifier une sous-région du rectum où la dose semble corrélée à la toxicité. La sous-région rectale identifiée apparaît potentiellement impliquée et hautement prédictive du risque de saignement. L'approche proposée permet d'améliorer les performances des modèles mathématiques de prédiction de la toxicité.

---

### **Inter-individual mapping for the prediction of toxicity following prostate cancer radiotherapy**

#### **Abstract**

This thesis deals with the issue of predicting the toxicity within the context of prostate cancer radiotherapy. With the aim of analyzing the spatial correlations between dose and side effects, this problem is addressed in a population analysis framework. Inter-individual matching of both the anatomy and planned dose distribution raises difficulties related to high anatomical variability and low contrast in the CT images. We considered different strategies for non-rigid registration involving the use of information on anatomical structures, intensity-structure combinations, or inter-structures relations. The proposed methods are primarily based on the use of structural descriptors of organs such as Euclidean distance maps or scalar field solution of the Laplace equation. These methods allowed us to significantly improve the accuracy of the matching, at both the dosimetric and the anatomical level. The most accurate matching strategy has been used for analyzing a population of. Statistical comparisons of dose distributions between patients with or without rectal bleeding have been used to identify a rectal sub-region likely correlated with toxicity. The identified rectal sub-region appears potentially involved in side effects and highly predictive of the risk of bleeding. The proposed approach makes it possible to improve the performance of mathematical models for predicting the toxicity.