Année 2008

Mémoire

pour l'obtention de l' HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES

David SARRUT

Imagerie dynamique et simulations Monte-Carlo pour la radiothérapie guidée par l'image

Présenté le 20 février 2008 devant le jury composé de

М.	Christian Barillot	Rapporteur	(Directeur de recherche CNRS, Rennes)
М.	Grégoire Malandain	Rapporteur	(Directeur de recherche INRIA, Nice)
М.	Dirk Verellen	Rapporteur	(Professeur, Bruxelles)
Mme.	Irène Buvat	Examinatrice	(Directrice de recherche CNRS, Paris)
М.	Wilfried Deneve	Examinateur	(Professeur, radiothérapeute, Gent)
М.	Bernard Peroche	Examinateur	(Professeur, Lyon)
М.	Patrick Clarysse	Examinateur	(Chargé de recherche CNRS, Lyon)

Sommaire

Ι	Ac	tivités de recherche période 2000-2007	7				
1	Contexte médical, verrou scientifique						
	1.1	Quelques données sur le cancer	8				
	1.2	La place de la radiothérapie	9				
	1.3	Principe de la radiothérapie	10				
	1.4	Des incertitudes	11				
	1.5	Évolution de la radiothérapie : la montée en puissance de l'imagerie	12				
	1.6	Conclusion	16				
2	Ape	éritif : imagerie portale	17				
	2.1	Contexte	17				
	2.2	Méthodologie	18				
	2.3	Résultats et analyse	19				
	2.4	Discussion, conclusion	20				
3	Hor	Hors d'œuvre : le recalage déformable en radiothérapie					
	3.1	Introduction	21				
	3.2	Utilité en radiothérapie	23				
	3.3	Évaluation et validation	27				
4	Pla	t de résistance : modélisation du thorax pour le cancer du pou-					
	moi	n	30				
	4.1	Quelques données sur le cancer du poumon	30				
	4.2	Principales problématiques et contributions	31				
	4.3	Vers un modèle de thorax respirant	35				
	4.4	Reconstruction Cone-Beam compensée en mouvement	46				
	4.5	Vers une dosimétrie 4D	54				
	4.6	Conclusion	59				
5	Des	sert : simulations Monte-Carlo et hadronthérapie	61				
	5.1	Simulations des interactions rayonnement-matière	61				
	5.2	Simulation d'un accélérateur et d'un imageur portal	65				
	5.3	L'hadronthérapie	67				

	$\begin{array}{c} 5.4 \\ 5.5 \end{array}$	Le projet Simca2	$\begin{array}{c} 69\\72\end{array}$		
6	Dig 6.1 6.2	estif : perspectives Perspectives de recherche	75 75 79		
G	lossa	ire	81		
R	éfére	nces citées	83		
II	Sy	vnthèse des activités	103		
7	Qui 7.1 7.2	suis-je ? Notice individuelle Parcours professionnel	104 104 104		
8	Rés 8.1 8.2 8.3	umés des activités de recherche Encadrement de doctorants et post-doctorants Principaux projets financés Animations scientifiques	106 106 107 108		
9	Bib	liographie	111		
II	I S	élection de publications	118		
A	rticle with	1 : "Non-rigid registration method to assess reproducibility of breath-holdin ABC in lung cancer". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61(2):594–607. 2005	g 1 20		
A	rticle and	2 : "Simulation of 4D CT images from deformable registration between inhab exhale breath-hold CT scans". Med Phys, 33(3):605–617. 2006	le 1 35		
Article 3 : "A comparison framework for breathing motion estimation methods from 4D imaging". IEEE Transaction on Medical Imaging, 26(12):1636–1648. 2007. 149					
A	r ticle Mon	e 4 : "Region-oriented CT image representation for reducing computing time of te Carlo simulations". Med Phys. A paraître. 2008 .	of 165		

Avant-propos

Ce document a pour but de présenter une synthèse des activités de recherche menées durant la période 2000-2007. Ces activités concernent la création d'algorithmes dédiés à l'analyse et au traitement d'images médicales. Le contexte de ces travaux est le suivant. À partir de septembre 2002, j'ai intégré le centre de lutte contre le cancer Léon Bérard. Là, mes travaux ont été fortement influencés par les activités du département de radiothérapie et la majeure partie des développements l'a été dans une optique d'application à cette technique de traitement du cancer.

Dans ce document, j'ai choisi de ne pas m'appesantir sur les aspects méthodologiques – qui sont décrits dans les publications–, mais d'adopter une perspective reliée d'une certaine manière au concept de "recherche translationnelle". Le terme n'existe pas en langue française en tant que tel, il est issu de l'anglais *translational research*. Cette notion est par exemple décrite dans [40], elle concerne la transposition des découvertes fondamentales en applications cliniques, approche souvent très multidisciplinaire et en lien avec l'industrie. Cette orientation est aussi bien la conséquence d'un choix personnel que de la recommandation de la direction du centre Léon Bérard. Ainsi, un des principaux objectifs fixés aux doctorants ou post-doctorants travaillant dans le groupe est d'utiliser le plus possible des données réelles et pas uniquement simulées ou artificielles. Cela est rendu possible par la grande implication des cliniciens (physiciens médicaux et radiothérapeutes) permettant non seulement un accès au plateau technique du département mais également à leur expertise médicale.

Ces travaux de recherche sont naturellement effectuées en collaboration étroite avec les étudiants, doctorants, post-doctorants que j'ai (co-)encadrés, et une large part du travail exposé ici leur revient. Il me paraît difficile de dissocier artificiellement leur travail propre du mien : j'essaie de m'impliquer au maximum dans chaque projet et il s'agit finalement de travaux réalisés en équipe. Le "nous" utilisé dans la suite reflète cela et plus largement l'ensemble des personnes contribuant quotidiennement aux réflexions menées.

Le chapitre 1 positionne ces travaux dans le domaine du traitement du cancer par radiothérapie. Les chapitres suivants détaillent différentes actions de recherche, non nécessairement décrites dans l'ordre chronologique : travaux sur l'imageur portal au chapitre 2, sur le recalage déformable (chapitre 3), liés au cancer du poumon (chapitre 4) et enfin les activités, plus récentes, dédiées aux simulations Monte-Carlo (chapitre 5). La deuxième partie de ce document résume mes activités d'un point de vue plus factuel. Première partie

Activités de recherche période 2000-2007

Chapitre 1

Contexte médical, verrou scientifique

1.1 Quelques données sur le cancer

Les **données mondiales** sur le cancer sont disponibles auprès du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC¹), un organisme basé à Lyon qui dépend de l'OMS. Les derniers chiffres disponibles se rapportent à l'année 2002 : le nombre de nouveaux cas de cancer a été estimé à 10.9 millions (5.8 pour les hommes, 5.1 pour les femmes) et le nombre de décès par cancer a été estimé à 6.7 millions (3.8 pour les hommes, 2.9 pour les femmes).

Chez les hommes, le cancer du poumon est le plus fréquent (incidence, 965 000 nouveaux cas, mortalité : 848 000 décès). Le cancer de la prostate vient en deuxième position pour l'incidence (679 000 nouveaux cas), mais en sixième position pour la mortalité (221 000 décès). L'estomac, le côlon-rectum, le foie et l'œsophage sont les autres principales localisations des cancers masculins. Chez les femmes, c'est le cancer du sein qui est au premier rang, à la fois en terme d'incidence (1 151 000 nouveaux cas) et de mortalité (411 000 décès). Le cancer du poumon est en quatrième position en terme d'incidence (387 000 nouveaux cas) mais en deuxième sur le plan de la mortalité féminine par cancer (331 000 décès). Le col de l'utérus, le côlon-rectum, l'estomac, les ovaires, le corps de l'utérus et le foie sont les autres principales localisations des cancers féminins (sources : INCA [90]). Des experts de l'OMS estiment qu'au cours des prochaines décennies, le vieillissement de la mortalité mondiale. En 2030, le nombre total de décès par cancer dans le monte devrait dépasser les 11 millions [124].

Au **niveau français**, il est impossible de connaître avec précision le nombre de nouveaux cas de cancer car on ne dispose pas (encore?) d'un système national d'enregistrement, comme en Finlande, ou d'un ensemble de registres locaux

¹IARC - International Agency for Research on Cancer, http://www.iarc.fr.

					Incidence en France (2000) : 278 000 nouveaux cas / an Sources : [Remontet, 2003] <u>http://www.e-cancer.fr</u>		
					Homme : 161 000	Femme : 117 000	
Les cancers dans le monde. Incidence totale : 10.9 millions Sources : [Mathers and Loncar, 2006] <u>http://www.e-cancer.fr</u>					Prostate: 40 300	Sein : 41 800	
Homme : 5.8 millions Femme: 5.1 millions		Poumon : 23 200	Colorectal : 16 800				
	Incidence	Mortalité		Incidence	Mortalité	Côlon-rectum : 19 400	Utérus : 5 100
Poumon	965 000	848 000	Sein	1 151 000	411 000	LBP : 13 000	Poumon : 4 600
Prostate	679 000	221 000	Poumon	387 000	331 000	Vessie : 9 000	Ovaire : 4 500
						LMNH : 5 500	LMNH : 4 400
						Rein : 5 300	Peau : 4 200
						Foie : 5 000	LBP = Lèvre-bouche-pharynx

FIG. 1.1 – Incidences du cancer dans le monde et en france INCA [90].

représentatifs de la population, comme aux États-Unis. Très récemment (septembre 2007), un rapport sur la situation du cancer en France est paru [91]. La dernière estimation disponible porte sur les données de 2000 (REMONTET ET AL. [157]) : 280 000 cas de nouveaux cancers par an en France, contre 160 000 en 1980, avec une file active de patients hospitalisés d'environ 900 000 personnes par an. Chez les femmes, le cancer du sein et le cancer colorectal sont les plus fréquemment diagnostiqués. Viennent ensuite le cancer du corps de l'utérus, du poumon, de l'ovaire, le lymphome malin non hodgkinien et le mélanome de la peau. Chez les hommes, les principales localisations des nouveaux cas de cancer sont la prostate, le poumon, le côlon-rectum, l'ensemble lèvre-bouche-pharynx (voir figure 1.1). Le cancer devient ainsi, triste record, la première cause de mortalité prématurée devant les maladies d'origine cardio-vasculaire et la deuxième cause de décès. Globalement, on ne guérit encore guère plus d'un cancer sur deux, mais les taux de survie à cinq ans progressent. Le cas du cancer du poumon sera évoqué un peu plus en détail page 30.

1.2 La place de la radiothérapie

Le rapport paru en janvier 2003 de la commission d'orientation sur le cancer [1] montre l'importance de la radiothérapie dans le traitement du cancer. Actuellement, la radiothérapie est l'une des trois principales modalités de traitement du cancer avec la chirurgie et la chimiothérapie, avec lesquelles elle est de plus en plus souvent associée. Environ 60 à 70% des patients atteints d'un cancer bénéficient de la radiothérapie, le plus souvent en association avec la chirurgie ou la chimiothérapie; sur 100 malades guéris, 30 à 40 le sont grâce à la radiothérapie.

En France, on dénombre 379 accélérateurs linéaires, ou Linacs (voir fig 1.2) en 2006, répartis dans 182 établissements (dont 52,5% de structures privées et 47,5% d'établissements publics). Au niveau régional, il existait en 2001 32 accélérateurs linéaires (Linacs) en Rhône-Alpes pour traiter plus de 15.000 malades par an [70]. Dix centres possèdent des chambres de curiethérapie (10 chambres au Centre Léon

Bérard). La radiothérapie joue également un rôle important dans le traitement de la douleur. Elle représente environ $450 \in$ millions sur les 7.6€ milliards dépensés pour les cancers par l'assurance maladie (environ 17 %, chiffre 2001). Le taux d'évolution du nombre de séances de radiothérapie sur les quatre dernières années est de +28% [157, 70, 127, 21].



Evolution de la composition du Parc français de Radiothérapie

FIG. 1.2 – De 1985 à 2006, le parc total d'appareils (télécobalts et accélérateurs confondus) a augmenté de 23% passant de 326 à 401 machines. Depuis le début du Plan Cancer (de 2003 à 2006), le parc national a progressé de 12%. Dans le même temps, le nombre de télécobalts (voir glossaire page 81) a diminué de près de 68%. Source : INCA [90].

1.3 Principe de la radiothérapie

Les contemporains de Röntgen, l'inventeur des rayons X, ont été des visionnaires : quelques mois à peine après l'annonce de sa découverte fin 1895, des médecins ont commencé à utiliser ces mêmes rayons X pour traiter – parfois avec succès – des cancers : la radiothérapie était née. Elle s'est rapidement imposée comme une des armes essentielles de la lutte contre le cancer. La radiothérapie cherche à délivrer le maximum de dose de rayons X, produits par des accélérateurs linéaires, à la tumeur en épargnant au maximum les tissus sains environnants. La source de radiation est généralement des électrons ou des photons, mais peut également être des protons ou des ions carbones (hadronthérapie, voir section 5.3). Préalablement au traitement, les médecins et les physiciens médicaux conçoivent un *plan de traitement*. Pour chaque patient, sont déterminés le nombre de faisceaux d'irradiation, ainsi que leur taille, leur forme, leur angle et d'autres paramètres géométriques et dosimétriques.

La principal objectif de la radiothérapie moderne vise à limiter l'irradiation des organes critiques tout en augmentant la dose délivrée à la tumeur. Cela est rendu possible par l'utilisation de collimateurs multilames, la multiplication de leur nombre et la capacité à suivre au plus près la forme du volume cible (c'est-à-dire à se *conformer* le mieux possible aux contours projectifs des volumes à irradier). La radiothérapie conformationnelle (RTC) doit permettre (i) de réduire le risque de complications sévères là où la radiothérapie conventionnelle est efficace et (ii) d'augmenter la dose là où le contrôle local est insuffisant. La RTC est maintenant devenue un standard dans une majorité de localisations tumorales.

1.4 Des incertitudes

Plusieurs avantages de la radiothérapie moderne concernent l'étape d'élaboration *prévisionnelle* du traitement et non pas sa réalisation quotidienne *réelle et effective.* Les incertitudes (voir fig. 1.3) sont en effet inévitables en radiothérapie et proviennent de différentes sources : étalonnage des machines, des appareillages de mesure, des appareillages de détection, fluctuation de la qualité du faisceaux (voir figure 1.3). En particulier, une des premières et principales sources d'incertitude réside dans la définition même des volumes cibles à irradier. Ces volumes, GTV, CTP, PTV (voir glossaire page 81), sont définis dans l'ICRU² et le médecin a la charge de les contourer à partir des images et données dont il dispose (CT, TEP, biopsie, ...). De nombreuses études ont montré de grandes variations inter-opérateurs dans le tracé de ces structures (par exemple dans le poumon : GIRAUD ET AL. [75]). Un autre domaine de recherche concerne les études de radiobiologie, c'est-à-dire concernant la compréhension des mécanismes induisant (ou pas) la mort cellulaire suite à une irradiation. Cela permet de définir des facteurs de radio-sensibilité variables. Ici, nous nous intéressons essentiellement a deux principaux types d'incertitudes.

- D'une part, les incertitudes dues au positionnement sont parmi les plus limitantes [30] (voir également les rapports n°50 et 62 de l'ICRU). On parlait (et on parle encore) de "positionnement" dans le sens où l'objectif principal revenait à évaluer la position du patient et sa reproductibilité. Avec l'explosion des nouvelles techniques d'imagerie et de localisation d'organes, je préfère parler d'**incertitudes de localisation**, regroupant à la fois les zones cibles (PTV), mais également les autres organes d'intérêts (notamment les OAR³). Les travaux présentés dans ce document essayent ainsi de contribuer à la diminution de ces incertitudes.
- D'autre part, des incertitudes résident également dans l'estimation faite lors de l'étape du calcul, par une simulation informatique, de la distribution de dose dans le patient. Étant donné un jeu de faisceaux d'irradiation de propriétés connus (énergie, angles, formes, ...) et une image 3D du patient, il s'agit de prévoir la localisation de la dose au sein des organes en simulant les interactions rayonnement matières. Ces phénomènes sont plus ou moins bien connus et sont relativement complexes (en particulier en hadronthérapie

²International Commission on Radiation Units.

³Organes À Risques

par ions carbone). Les impératifs cliniques font du temps de calcul nécessaire pour estimer ces distributions un paramètre primordial. Cela implique donc que des *algorithmes simplifiés* mais rapides soient utilisés en pratique. Ces algorithmes peuvent ne pas être totalement satisfaisants dans certains cas (présence de fortes hétérogénéités dans le milieu par exemple). Nous travaillons à des approches dites de **Monte-Carlo** permettant potentiellement une plus grande précision, mais au détriment d'un temps de calcul augmenté. Ces techniques permettent une approche plus fondamentale de la problématique où l'on cherche avant tout à comprendre les phénomènes; cela sert ainsi de base au développement de techniques simplifiées, plus rapides et ainsi utilisables en clinique.



FIG. 1.3 – Quelques incertitudes lors d'un traitement en radiothérapie. Nos travaux concernent essentiellement les types d'incertitudes repérées par les cadres épais.

1.5 Evolution de la radiothérapie : la montée en puissance de l'imagerie

La radiothérapie évolue rapidement et de nouvelles technologies apparaissent pour des traitements plus efficaces. Parmi les évolutions actuelles, en cours de développement, on peut citer :

IMRT La radiothérapie par modulation d'intensité ou Intensity-Modulated Radiation Therapy [95] est une technique de traitement dans laquelle, au cours de l'irradiation, les lames du collimateur multilames se déplacent et modulent ainsi spatialement l'intensité du faisceau. Cela permet de créer des iso-doses se conformant précisément à la tumeur. En particulier il est actuellement impossible sans IMRT de générer des iso-doses "concaves".

Cette technique requiert cependant une précision et un contrôle accrus quant au positionnement et au suivi de la dose effectivement reçue par le patient. La mise en œuvre de ce type d'approche exige une coordination importante entre tous les acteurs (médecins, physiciens, techniciens, manipulateurs, ...). L'*imagerie* est très présente au travers notamment de l'imageur portal, quasiment le seul système



actuel permettant une évaluation in-situ (mais sans patient) de la dose délivrée. Les contrôles qualités nécessaires sont très fréquemment effectués avec cette modalité d'image.

IMAT L'arc thérapie ou Intensity Modulated Arc Therapy [234, 235, 121, 33] est caractérisée par une rotation de l'accélérateur pendant une irradiation, de manière concomitante au déplacement des lames (comme en IMRT). Ce concept permet des irradiations homogènes d'un volume cible relativement large entouré par un organe à risque. Cela peut être vu comme une évolution de l'IMRT demandant



encore plus de contrôle matériel (rotation, imbrication spatio-temporelle, ...).

ART La radiothérapie adaptative ou Adaptive Radiation Therapy [231] consiste à adapter le plan de traitement initial au cours du traitement, par exemple à la suite des premières séances. L'idée est d'effectuer un suivi des séances d'irradiation et, en fonction d'évolutions observées (modification anatomique suite à une perte de poids, sur- ou sous-réaction de la zone irradiée, ...), et d'ainsi faire évoluer le plan de traitement initial. Les bénéfices attendus sont une meilleure conformation en cas d'évolution anatomique et un meilleur contrôle de la dose délivrée, en cumulant par exemple les doses délivrées à chaque séance, recalculées à partir des données de la séance courante (tenant par exemple compte du remplissage observé de la vessie ou de la position du rectum dans le cas de la prostate). L'*imagerie* est au cœur du processus puisqu'il s'agit d'effectuer un suivi et cela passe généralement par l'acquisition et l'analyse d'images embarquées : portales et Cone-Beam (voir plus loin).

Tomotherapy ou *Helical TomoTherapy*⁴ [118]. Il s'agit d'un système de délivrance du faisceau conçu autour d'un scanner TDM commercialisé par la compagnie Tomo-Therapy. L'administration du traitement l'est de manière hélicoïdale (avec un arc de 360 degrés) à l'aide de millier de *beamlets* (mini-faisceaux) le long des rotations et du déplacement de la table. Cette technique inclue intrinsèquement les concepts IMRT et IMAT. L'*image* est également intrinsèque au système puisque cette imbrication avec l'imageur TDM permet d'effectuer une acquisition 3D



du patient juste avant la séance et dans le même référentiel. Il s'agit d'une technique relativement récente (premier cas d'utilisation clinique en 2003) qui se développe maintenant dans de nombreux instituts.

CyberKnife Ce système récent de la compagnie Accuray⁵ est avant tout un bras de robot articulé à l'extrémité duquel se positionne un accélérateur linéaire miniaturisé (6 MV) permettant de délivrer des faisceaux d'irradiation sur 1200 angles. Généralement, le système traite les patients en peu de séances (2 à 5) avec de nombreux



champs (à la IMRT). Initialement ciblé sur la radio-chirurgie, le système s'étend maintenant à d'autres localisations. L'*imagerie* est également très présente puisque le CyberKnife comprend des systèmes de localisation surfacique et de marqueurs implantés. La communauté médicale manque encore de recul pour évaluer cette technique ainsi que la précédente, toutes deux très récentes et prometteuses.

IGRT La radiothérapie guidée par l'image ou Image-Guided Radiation Therapy englobe les techniques d'aide à la thérapie par rayonnement basée sur l'imagerie [92, 205, 209]. Ce concept peut ainsi être considéré comme regroupant la plupart des approches décrites précédemment. Des systèmes de sources kV/capteurs, fixés dans la salle de traitement et fonctionnant en vision stéréoscopique peuvent par exemple fournir une information 3D par recalage sur structures osseuses ou sur marqueurs implantés [210]. Peut-être un des fers de lance de l'IGRT est le système *Cone-Beam* [93], c'est-à-dire un imageur CT composé d'une source kV et d'un capteur plan monté sur un accélérateur linéaire conventionnel (voir fig. 4.9 page 46). Notons que, dans la suite du document, nous garderons l'anglicisme *Cone-Beam* ce système étant désigné ainsi en pratique. L'ensemble pouvant effectuer une rotation, on dispose alors d'une image volumique, dans le référentiel de l'irradiation, image dans laquelle les tissus mous sont aussi visibles.

⁴http://www.tomotherapy.com

⁵http://www.accuray.com

Il s'agit aussi du prolongement du concept de radiothérapie conformationnelle 3D qui (entre autres choses) avait amené l'utilisation d'une image 3D (TDM) lors de la définition du plan de traitement. De manière générale, l'idée est d'utiliser un ensemble de modalités d'imagerie tout au long du traitement pour une meilleure planification et un meilleur contrôle. Il s'agit en premier lieu de modalités anatomiques (TDM, système optique), 2D, 3D ou 4D, dont la tendance actuelle est qu'elles soient embarquées ou in-situ, c'est-à-dire situées dans la salle de traitement. Le point important est d'être dans le même référentiel spatial et temporel que celui de la séance d'irradiation. Cela permet ainsi une aide au repositionnement préalable du patient, au contrôle d'irradiation pendant le traitement (pour certains systèmes optiques ou l'imageur portal) et au suivi du traitement séance par séance (en vue par exemple d'adapter le traitement). Pour pouvoir être exploités, ces systèmes d'acquisitions doivent être accompagnés de logiciels spécifiques de traitement d'images, en particulier de reconstruction, de recalage d'images (par rapport aux images de référence, généralement une TDM) et de segmentation (pour définir les zones d'intérêts, cibles et à risques). D'autre part, des systèmes de gestion de la grande quantité de données produites sont également en développement.

Ce bouillonnement de technologie est impressionnant depuis quelques années et il est difficile de garder une vision réellement claire des innovations et de leur apport réel en clinique. Les effets sur les traitements sont encore difficiles à évaluer : se mélangent ainsi de mauvaises utilisations de bonnes techniques et des exploitations optimales de techniques rudimentaires. Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune évidence directe de l'impact de la précision géométrique du traitement sur les résultats cliniques. Certaines études rétrospectives cependant commencent à mettre en évidence des corrélations entre mauvaise localisation et mauvaise réponse au traitement [56, 84]. D'autre part, la formation des personnels impliqués dans le traitement doit également pouvoir suivre les évolutions et la pression clinique quotidienne rend quelque fois difficile l'intégration de nouvelles techniques. Enfin, pour les imageurs X, la dose reçue par le patient se doit d'être prise en compte [134]. Néanmoins, ces images permettent de manière unique de rendre **spécifique** le traitement de chaque patient, on peut ainsi espérer des améliorations significatives, au moins globalement, en terme de qualité de traitement [6]. D'une certaine manière la grande majorité des travaux présentés dans ce document relève de l'IGRT. VERELLEN et VAN HERK ont ainsi récemment proposé deux revues récentes (2007) présentant de manière claire et approfondie cette notion [209, 205].

Hadronthérapie Enfin, un autre domaine en pleine évolution concerne l'utilisation d'autres types de particules que celles habituellement utilisées (photon, électrons). L'hadronthérapie [5, 4] regroupe ainsi différentes techniques d'oncologie utilisant des particules non élémentaires faites de quarks : protons et ions légers (tel le carbone). La précision balistique accrue qui en résulte accentue l'importance de l'image dans le contrôle et à la planification du traitement. Nous développerons cette technique en section 5.3 (page 67) puisqu'elle fait également l'objet de contributions, plus récentes.

1.6 Conclusion

Nous avons dans ce chapitre essayé de poser les bases du contexte dans lequel les travaux présentés ensuite se situent. Après avoir évoqué le problème du cancer (section 1.1) et la place de la radiothérapie (section 1.2 à 1.4), nous avons mis en avant la place croissante de l'imagerie (section 1.5) et donc les **besoins** associés en **méthodes d'analyse et de traitement d'images**. La précision accrue permise par ces avancées technologiques et les marges⁶ de plus en plus faibles envisagées imposent ainsi de nouvelles exigences dans la réalisation du traitement afin d'attendre les objectifs sans danger, c'est à dire en épargnant au mieux les organes à risques et tissus sains. Avant d'entrer plus en avant dans les détails des contributions, il me parait important de garder à l'esprit le caractère multi-disciplinaire du domaine : médecine, biologie, physique (physique de l'acquisition d'image et celle des interactions rayonnement-matière), et bien sur mathématiques appliquées et informatique.

⁶Les marges de sécurité dans le plan de traitement permettent de tenir compte de toutes les incertitudes inhérentes aux différentes étapes de traitement.

Chapitre 2

Apéritif : imagerie portale

Nous décrivons dans cette partie nos premiers travaux (2000) reliés à la problématique de l'IGRT : il s'agit du **contrôle de positionnement par imageur portal**. Les principaux collaborateurs sont Sébastien Clippe et Christian Carrie (radiothérapeutes), Chantal Ginestet et Jean-Noël Badel (physiciens).

2.1 Contexte

Lors de chaque session de traitement, le patient doit être parfaitement positionné sur la table d'irradiation. Il s'agit cependant d'une étape délicate et plusieurs études ont montré que des inexactitudes peuvent mener à une diminution du taux de contrôle local [42]. De nombreux travaux ont évalué les déplacements des patients [129, 202], avec des erreurs moyennes pouvant aller de 5.5 à 8 mm (le maximum pouvant atteindre 18 mm). Environ 22% des déplacements se situent entre 5 et 10 mm [129] et 57% sont supérieurs à 4 mm [202], malgré l'utilisation de dispositifs d'immobilisation (contention, alpha-Cradle), qui réduisent généralement les erreurs mais ne les éliminent pas [144]. Afin de contrôler la position du patient, un début de solution consiste à employer des images provenant d'imageurs portal numériques [132, 141, 57] ou EPID (Electronic Portal Imaging Devices, voir figure 2.1). Ces *images portales* (IP) sont des images 2D projectives et sont acquises grâce au dispositif d'irradiation. Par inspection visuelle (ou recalage manuel par le biais de tracé de structures sur DRR¹ : images 2D projectives calculées par rendu volumique sur données TDM 3D), les médecins ont la possibilité de corriger la position du patient, mais cela reste imprécis et long. Nous avons engagé des travaux sur cet imageur portal dans l'optique d'améliorer le contrôle de l'irradiation par l'intermédiaire du positionnement du patient.

¹Digitally Reconstructed Radiographs; voir glossaire page 81.



FIG. 2.1 – Imageur portal iView GT d'Eletka. À droite : logiciel associé à l'imageur.

2.2 Méthodologie

Nous avons proposé un algorithme de recalage 2D/3D, entre des images portales 2D et une image tomodensitométrique (scanner X) 3D [174, 7]. Contrairement aux méthodes alors proposées, cet algorithme n'utilise pas d'étape de segmentation et fonctionne en 3D. Il s'agit d'une optimismation géométrique pouvant utiliser diverses mesures de similarité dites "iconiques" (statistiques sur les intensités des images). L'approche globale (eq 2.1) consiste à mettre en correspondance un volume TDM 3D de référence, noté \mathcal{V} , avec deux (ou plus) images portales 2D, notées \mathcal{I}_1 et \mathcal{I}_2 . Une transformation T de type rigide est ici recherchée (nous ne prenons pas en compte les déformations d'organes).

$$\hat{T} = \arg\max_{\boldsymbol{\sigma}} \mathcal{S}(\boldsymbol{Q}T(\mathcal{V}), \boldsymbol{\mathcal{I}})$$
(2.1)

Les comparaisons d'images S (pour "Similarité") sont effectuées grâce à la génération d'images radiographiques simulées à l'aide des matrices de projection Q combinées à la transformation rigide courante. Ces générations d'images représentent la partie la plus coûteuse du processus (rendu volumique). Nous avons proposé une méthode consistant à précalculer un grand nombre de DRR selon un échantillonnage à deux dimensions : celles correspondant aux rotations "hors-plan". Le "hors-plan" étant défini par rapport à la direction faisceaux-isocentre (ce dernier étant généralement le centre de la tumeur). Lors de l'optimisation, la génération d'une DRR pour la projection Q et la transformation T est alors remplacée par la sélection d'une image précalculée selon la projection Q'_T combinée à l'application d'une simple transformation affine plane (2D), notée L_T , obtenus par optimisation (eq. 2.2, avec K un ensemble de points).

$$L_{T} \begin{cases} L_{T} \\ Q'_{T} \end{cases} = \arg \min_{L,Q' \in M} \sum_{\boldsymbol{x} \in K} \left(QT(\boldsymbol{x}) - LQ'(\boldsymbol{x}) \right)^{2}$$
(2.2)

Plusieurs mesures de similarité S "iconiques" (sans segmentation, voir [122]) ont été évaluées, en particulier le rapport de corrélation et l'information mutuelle [51].

2.3 Résultats et analyse

Notre méthode de recalage a été testée sur des images artificielles et de fantômes (voir figure cicontre), montrant des résultats intéressants (précision autour de 2 mm). Sur des images patients, les premiers résultats se sont avérés plus mitigés. En pratique, la qualité relativement médiocre et fluctuante des images portales rend leur analyse délicate. De plus, ce type d'approche est limité par le fait que nous recherchons un positionnement global, rigide et basé principalement sur les structures osseuses. Enfin, pour que les mesures de similarité aient suffisamment de structures sur lesquelles s'appuyer, une image en champ large est quasi nécessaire. Ce type de cliché consiste à élargir le



FIG. 2.2 – Radiographie du fantôme utilisé.

champ de vision qui ne reste plus restreint au seul champ thérapeutique (*beam's eye view*). Cela entraîne cependant une dose supplémentaire au patient.

D'autres méthodes de recalage avaient également été proposées avant ces travaux. La plupart utilisaient une étape de segmentation. Ainsi, BIJHOLD ET AL. [22] se basent sur une segmentation manuelle du contour du corps du patient dans un film portal et dans l'image de référence. D'autres approches [204, 202] utilisent de amers anatomiques (points homologues) et seules les structures extraites sont ensuite recalées. Le principal inconvénient est que ne sont uniquement considérées les informations "dans le plan" (2D), ce qui est source d'erreur dans le cas de rotation hors-plan ou de translations importantes [22, 128, 83, 156], même lorsque plusieurs images portales sont utilisées [82, 204]. D'autres travaux [106, 69, 16, 212] proposent d'utiliser des marqueurs radio-opaques implantés dans le corps du patient. Cependant, ils doivent être fixés à la tumeur, ce qui restreint les possibilités.

Des méthodes 3D ont ensuite été proposées, basées par exemple sur le recalage entre une surface extraite de l'image 3D de référence et des contours segmentés sur les images portales [110, 39]. Les DRR sont utilisées mais avec des problèmes de temps de calcul importants, par exemple abordés à travers une génération partielle de ces images [73, 72]. La plus grosse difficulté reste l'étape de segmentation, notoirement très difficile sur les images portales de faible contraste. Très peu de travaux proposaient l'utilisation de mesure de similarité iconique (sans segmentation), en 2D [154] ou 3D [17, 76]. Notre approche se situe ainsi dans le cadre des méthodes 3D, sans segmentation, avec une attention particulière au temps de calcul à l'aide de la pré-génération des DRR hors-plan.

Finalement, ce recalage peut certes fournir une aide appréciable en première approche, mais la faible robustesse du procédé rend son application délicate en routine clinique. D'autre part, est apparu entre-temps un nouveau type d'imageur embarqué (sur l'appareil d'irradiation) : le Cone-Beam. Ce dernier répond aux principales critiques de l'utilisation de l'imageur portal pour l'aide au repositionnement : il s'agit maintenant d'images 3D permettant de distinguer, dans une certaine mesure, les tissus mous. Nous l'étudierons au chapitre 4.4.

2.4 Discussion, conclusion

L'avenir de l'imageur portal n'est cependant pas fermé, pour au moins trois raisons.

- Tout d'abord, cela reste un outil clinique utilisé routinièrement, disponible sur la plupart des accélérateurs et dont le coût peut être considéré comme faible². Il est mis à profit pour un contrôle journalier, au moins par inspection visuelle. Les images 2D (donc de relativement faible encombrement et plus rapide à analyser que les images 3D) sont également stockées et servent de mémoire au traitement.
- D'autre part, la relativement faible qualité de ces images (contraste faible, mauvais rapport signal sur bruit, structures osseuses seules visibles) peut être compensée par l'implantation de marqueurs radio-opaques au sein même (ou à proximité) de la cible tumorale [135, 136, 203]. Ces marqueurs deviennent alors relativement facile à détecter et à repérer. Par l'utilisation d'au moins deux clichés (souvent quasi orthogonaux, éventuellement l'un des deux peut être une image 2D issue du Cone-Beam), il devient ainsi possible par un algorithme de stéréoscopie de retrouver la position 3D des grains implantés [55, 210, 103].
- Finalement, utilisé cette fois *pendant* l'irradiation, l'image portal est l'unique moyen d'obtenir une image dosimétrique du traitement, sans surcoût de dose. Il est alors trop tard pour s'en servir d'aide au repositionnement, car l'irradiation a eu lieu, mais l'image est extrêmement utile pour le *contrôle dosimétrique*. De nombreuses études sont consacrées à ce sujet, nous l'aborderons à la section 5.2 page 65.

 $^{^{2}}$ Ces imageurs sont maintenant intégrés d'office avec les accélérateurs. Cela n'en fait évidemment pas pour autant un appareil gratuit, mais, disons, ne nécessitant pas d'investissement supplémentaire démesuré.

Chapitre 3

Hors d'œuvre : le recalage déformable en radiothérapie

Cette section a pour objectif de synthétiser l'intérêt des techniques de recalage déformable en radiothérapie. Elle est basée en partie sur les publications SARRUT [171] et SARRUT ET AL. [172].

3.1 Introduction

Le recalage déformable d'images (RD) est un outil fondamental d'analyse d'images. Il n'a été proposé dans le domaine de la radiothérapie que depuis récemment, mais est maintenant en constante progression : une recherche¹ dans Pubmed² indique plus de 50 articles longs. L'ASTRO³ et l'AAPM⁴ sont deux importants congrès annuels en radiothérapie. À l'ASTRO, le nombre de résumés consacrés au recalage déformable, était de 1 en 2004, 7 en 2005, 29 en 2006 et plus de 35 en 2007. À l'AAPM, il y en avait 7 en 2004, 17 en 2005, 31 en 2006 et environ 50 en 2007. Lors de la dernière édition de ICCR⁵ des sessions entières étaient consacrées à des travaux développant ou utilisant le RD.

Le recalage d'images est le processus cherchant à définir une correspondance entre deux images. Quand cette correspondance n'est pas limitée à des translations et rotations (recalage rigide) mais peut contenir des déformations, on parle de recalage déformable. La figure 3.1 représente un champ de vecteurs obtenu après recalage déformable. De nombreux types d'algorithmes ont été proposés comme en témoignent de multiples états de l'art [53, 237, 54, 169, 89, 8, 167, 111, 171]. Les

¹En utilisant les termes "deformable registration" et "radiotherapy", et des mots clés reliés tels "radiation therapy" ou "nonrigid registration" ...

²http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

³American Society for Therapeutic Radiology and Oncology

⁴American Association of Physicists in Medicine

 $^{^{5}}$ International Conference on the Use of Computers in Radiation therapy a lieu tous les 3 ans environ.



FIG. 3.1 – Projection d'un champs de vecteur 3D sur des coupes. Celui-ci a été calculé entre deux images TDM acquises en blocage respiratoire en fin d'expiration et inspiration forcée. La longueur des vecteurs correspond au déplacement dans le plan. Les vecteurs sont ici espacés de 7 mm dans les deux directions.

approches peuvent être vues comme des combinaisons de plusieurs composants :

- un espace de caractéristiques (*feature space*) : des primitives (points, courbes, surfaces, tenseurs) d'intérêts segmentées automatiquement ou non dans les images, les distributions d'intensités ou de gradients (voir fig 3.1);
- une mesure de similarité, quantifiant, pour une transformation donnée, l'écart ou la ressemblance entre les caractéristiques extraites des deux images;
- un modèle de transformation décrivant T (paramétrique ou non, voir fig 3.1);
- un algorithme d'optimisation cherchant à maximiser la mesure dans l'espace des transformations admissibles.

Le RD est un problème $mal-posé^6$. De manière imagée, il est toujours possible de déformer quelque chose en n'importe quoi mais on n'est pas sûr que cette déformation corresponde à ce que l'on s'attend à trouver. Toutes les méthodes représentent donc un compromis entre une ressemblance suffisante entre les deux images et un *a priori* sur la nature de la transformation à retrouver. Nous évoquerons le problème de la validation du RD en section 3.3.

			Transformation models
		Global	• Affine (almost rigid) • Polynomial • Harmonic
		Semi-global (RBF, piecewise polynomial)	 Non-compact support : TPS, Fourier series, wavelets, elastic, div-curl Compact support : Wendland, B-spline
		Local (regularized	• Membrane model (Laplacian)
Features s	pace and similarity measures	dense vector field)	 Bi-harmonic model (2nd order Laplacian, TF Linear elastic fluid
Features-based	• Types : points, lines, surface		• Gaussian
	• Selection : manual or automatic		• Jacobian-based
	• Pairing : manual or automatic	Biomechanical model	• FEM methods with triangular (surface) or
Intensity-based	• Local : SAD, SSD		tetrahedral (volumes) meshes
	• Neighbourhood : CC, MI, CR		• Individual organ properties (Young's modulus
Hybrid	• Mix IB and FB methods		and Poisson's ratio) • Contact-impact analysis

TAB. 3.1 – Classification synthétique de quelques espaces de caractéristiques et modèles de transformation utilisés [173].

3.2 Utilité en radiothérapie

Nous défendons dans ce document la thèse selon laquelle le RD est un outil fondamental en radiothérapie et peut être utile dans plusieurs situations. Actuellement, pratiquement aucun industriel dans le domaine de la radiothérapie n'intègre dans ses logiciels des modules pouvant être assimilés à un algorithme de RD. À notre connaissance, une des rares exceptions est le module de segmentation automatisé

 $^{^{6}}$ Un problème est dit *bien posé* lorsqu'une solution existe, est unique et dépend de manière continue des données initiales. Il est dit *mal-posé* si un de ces critères n'est pas satisfait.

par atlas du logiciel Dosisoft (pour le cerveau), développé en collaboration avec une équipe de l'INRIA [29]. Nous pensons cependant que le RD va subir un essor considérable dans les années à venir, même si du point de vue de l'utilisateur (le physicien médical, le médecin), le terme même de RD ne sera peut être pas explicitement mentionné. Pour illustrer cette utilité, nous évoquons maintenant quelques exemples d'utilisation avant de décrire une de nos études sur ce sujet. Le RD sera également au centre des travaux décrits dans le chapitre suivant consacrés à la prise en compte du mouvement respiratoire dans le cancer du poumon.

3.2.1 Exemple n°1 : fusion d'IRM fonctionnelle et d'image anatomique.

Pour certains traitements de la prostate, l'imagerie spectroscopique par résonance magnétique (MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging) peut fournir des informations métaboliques in vivo de l'activité des tissus pouvant être reliées à la présence de cancer. En effet, les cellules du cancer de la prostate perdent leur capacité à produire et accumuler de l'acide citrique (*citrate*). Ce type



FIG. 3.2 – Déformation due à la sonde VENUGOPAL ET AL. [208]

d'image permet ainsi de visualiser les régions ayant une faible concentration [208]. En pratique, l'utilisation de sonde endo-rectale déforme la prostate et les régions voisines (voir la figure ci-contre). Cela rend délicat l'analyse de ces images par comparaison avec l'image anatomique utilisée pour le plan de traitement, un recalage rigide étant démontré comme insuffisant. Le RD est donc un outil adéquat pour retrouver la déformation permettant ensuite de combiner les deux types d'information anatomique et fonctionnelle [113, 226, 182].

3.2.2 Exemple n°2 : estimation des variations anatomiques (interséances).

Les variations de l'anatomie du patient d'une séance à l'autre (indépendamment de son positionnement) conduit à des incertitudes dosimétriques : réduction ou augmentation du volume tumoral, perte ou gain de poids, remplissage du rectum, de la vessie. Le concept de radiothérapie adaptative [231, 230, 109] (ART Adaptive Radiation Therapy) a été développé pour réduire ces incertitudes en utilisant des informations acquises durant le traitement. Là encore, le RD est utilisé pour quantifier les variations anatomiques d'une



FIG. 3.3 – Déformation de la prostate Deurloo et al. [58]

séance à l'autre (voir figure ci-contre). La région de la prostate a été particulièrement étudiée [228, 23, 179, 177, 65, 216, 217]. Il est à noter cependant que certaines études tendent à montrer que la déformation de la prostate et des vésicules séminales sont faibles relativement au mouvement global des organes [58, 104]. Un recalage rigide *local* peut ainsi être suffisant [193]. D'autres localisations ont également été étudiées : le sein [180, 165], le poumon [125, 20].

3.2.3 Exemple n°3 : accumulation de dose (inter-séances).

Dans le but de comparer deux distributions de dose d_0 et d_1 respectivement estimée suivant deux configurations anatomiques à deux instants différents $\mathbf{A}(t_0)$ et $\mathbf{A}(t_1)$, une distribution des différences Δd_{01} doit être

calculée en exprimant les doses dans



FIG. $3.4\,$ – Déformation d'une distribution de dose Mohan et al. [130]

une même référence spatiale, $\mathbf{A}(t_0)$ par exemple. En utilisant une déformation ϕ obtenue par RD, la différence peut être exprimée par $\Delta d_{01}(\mathbf{x}) = d_0(\mathbf{x}) - d_1(\phi(\mathbf{x}))$ (ici sans prendre en compte la déformation de volume locale). Plusieurs auteurs [228, 95, 178, 224, 225, 223, 115, 130] intègrent ainsi différentes descriptions $\mathbf{A}(t_i)$ au long du traitement en *cumulant* des fractions de doses sur les organes. Les conséquences dosimétriques des variations inter-séances ont ainsi pu être évaluées dans plusieurs études [229, 232, 71, 178, 195] et le RD est un outil indispensable pour mener à bien ce type d'études.

3.2.4 Exemple n°4 : déformations dues à la respiration : foie, poumon (intra-séance).

Les mouvements et déformations intra-séance, en particulier ceux liés à la respiration, représentent également un important défi [77]. Ils causent en effet des problèmes lors de l'acquisition des images [43], de la planification et de la délivrance du traitement [100]. La prise en compte de ces mouvements passe par plusieurs étapes [109, 191, 100] : réduction du mouvement (contention, blocage respiratoire), quantification du mouvement résiduel, contrôle de la délivrance. Dans le cas du foie, SHIRATO ET AL. [191] ont montré que les mouvements peuvent atteindre 10 mm et sont



FIG. 3.5 – Modèle déformable du foie Brock ET AL. [35]

principalement dus au déplacement du diaphragme. Des techniques de RD ont été utilisées pour rendre compte de ces mouvements [229, 228, 35, 36, 37, 34, 166]. Le cas du poumon est l'objet d'un grand nombre de travaux, il sera abordé plus en détail section 4.

3.2.5 Exemple n°5 : reconstruction dynamique ou compensée : TEP et Cone-Beam

Les images TEP fournissent des informations fonctionnelles très utiles et peuvent notamment permettre d'améliorer la délinéation de zones cibles [138]. Cependant, fusionner ces informations avec les TDM de référence peut être délicat à cause de la différence d'acquisition entre les deux modalités : quelques secondes contre plusieurs dizaines de minutes. Les mouvements respiratoires (et d'autres types de mouvements) conduisent ainsi à des images très floues. Diverses études [192, 187, 126, 184, 183, 107, 108] utilisent alors le RD pour comparer les deux types d'images. D'autre part, l'obtention au préalable par RD d'un modèle dynamique de la respiration, peut permettre le développement de technique d'acquisitions et d'algorithmes de reconstruction compensée en mouvement [159, 160, 138, 140, 139]. De même, en imagerie tomographie conique embarquée (Cone-Beam), la respiration gêne l'acquisition. Là encore, le RD peut être utile; cela sera détaillé à la section 4.4.





FIG. 3.6 – Nehmeh et al. [139] En haut : non compensée. En bas : compensée.

3.2.6 Exemple n°6 : recalage inter-patient, atlas

Comme nous venons de le voir, le RD intra-patient est généralement utilisé pour retrouver des déformations anatomiques correspondant à un matériel "réel", physiquement déformable (tissus). Le RD interpatient est lui utilisé pour étudier la variabilité anatomique (ou fonctionnelle) d'un patient à l'autre; dans ce cas, les déformations ne correspondent pas à celles d'un matériau physique. Ce type de RD



FIG. 3.7 – Atlas du cerveau Bondiau et al. [29].

est notamment utilisé pour construire des atlas anatomiques [155, 24, 112, 29, 149, 58, 85] composés de plusieurs images représentées dans un même référentiel et servant par exemple au contourage automatique.

3.2.7 Exemple n°7 : reproductibilité du blocage respiratoire

Une des stratégies les plus simples pour prendre en compte le mouvement respiratoire pendant l'irradiation consiste à essayer de supprimer les mouvements. Cela peut être fait à l'aide de traitements en apnée où l'irradiation est délivrée le temps du blocage respiratoire [119, 120, 222, 201, 219, 48]. La respiration est bloquée en fin d'inspiration (DIBH Deep Inspiration Breath Hold [81]) ce qui permet d'accroître le volume pulmonaire et donc de diminuer la masse de poumon irradiée, ou bien en fin d'expiration, phase parfois considérée comme plus reproductible [102]. En France, le service de radiothérapie du CLB a été un des premiers centres (protocole *respi2000*) à mettre en place une telle technique basée sur l'ABC (Active Breath Control, Elekta, fig. 3.8). Ce système permet un blocage dit "actif", c'est-à-dire dont le déclenchement est commandé mécaniquement (un clapet obture la respiration à un moment donné), par opposition aux systèmes "volontaires" pour lesquels c'est le patient lui même qui décide le début de son apnée.



FIG. 3.8 – Le système Active Breath Control d'Elekta. À droite : écran de contrôle représentant le volume respiratoire au cours du temps et le blocage (zone plate).

Dans ce cadre, nous avons développé un ensemble d'outils permettant d'évaluer en 3D la reproductibilité inter-fraction du blocage respiratoire [172] (l'article est joint à ce manuscrit). Ces outils sont basés sur des algorithmes de segmentation et de recalage déformable appliqués sur des images 3D tomodensitométriques (TDM) acquises en blocage respiratoire à l'aide de l'ABC à un même instant de la respiration (environ 70% de la capacité vitale, medium-DIBH).

Ces outils nous ont donc permis de valider l'utilisation de l'ABC et de tenir compte des erreurs résiduelles dans l'élaboration du plan de traitement. La méthode d'évaluation de la reproductibilité a permis de mettre en évidence la bonne reproductibilité globale du système, mais également de montrer pour 2 patients, des changements de volume supérieurs à 300 cm³ et des déplacements supérieurs à 10 mm (probablement dus à une atelectasie et un emphysème). Nous avons également mis en évidence, grâce au RD, pour un patient des déplacements du GTV proches de 6 mm alors que les volumes pulmonaires étaient similaires (3.9 % de différence).

3.3 Évaluation et validation

Une des difficultés les plus importantes du RD est probablement la validation des méthodes [26, 97] car il n'y a pas de moyen standardisé d'évaluation, une "vérité terrain" n'étant quasiment jamais disponible (excepté avec des fantômes déformable ne présentant que des classes de déformations relativement simplifiées [217]). Depuis les travaux explicitement dédiés au recalage déformable d'imagerie cérébrale [88], plusieurs autres initiatives commencent à émerger.

Le projet VMIP (Validation and evaluation in Medical Imaging Processing, P. Jannin, Irisa Rennes) regroupe des informations et des données qui peuvent être utilisées (entre autre) pour l'évaluation de méthodes de recalage déformable. En particulier, on peut trouver plusieurs jeux de données utiles pour la validation. http://idm.univ-rennes1.fr/VMIP/

Le projet MIDRAS (Multi-Institution Deformable Registration Accuracy Study, K. Brock, Univ. Toronto), auquel nous avons participé, a consisté à comparer diverses techniques de RD sur un même jeu de données. Des amers anatomiques ont été utilisés pour évaluer les différences. 27 groupes (dont le nôtre) ont participé à cette étude [38]. Sur les données poumon, les résultats de notre groupe montrent des erreurs (en valeur absolue) de l'ordre de 1.2 mm (LR), 1.5 mm (AP) et 2.1 mm (SI), comparables à ceux des autres groupes. Les premiers résultats ont été présentés lors de la dernière conférence de l'ASTRO (novembre 2007).

Le projet POPI De notre côté, nous avons proposé une méthodologie pour l'évaluation des méthodes de RD appliquées à des données TDM 4D du thorax [175]. Notre approche est également basée sur des amers anatomiques sélectionnés en grand nombre par



des experts (médecins, physiciens médicaux). L'évaluation est ensuite effectuée en comparant les positions des amers (voir fig. 3.9) avec celles automatiquement proposées par la technique de RD évaluée. Bien entendu, cela ne répond qu'en partie au problème puisque d'une part il existe une incertitude dans la localisation des amers (variabilité inter-observateurs) et d'autre part il n'y a pas d'évaluation *entre* ces point. Nous avons également proposé d'autres critères de comparaison (consistance du champ de déformation) dans [175] (article joint à ce document). Comme la définition de ces amers est un travail long et fastidieux, nous proposons ces données de validation en téléchargement sur le site : http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio/popi-model

Cette initiative, nommée *Popi model* (*POint-validated PIxel-based breathing thorax model*), vise à mettre à la disposition de la communauté scientifique un modèle 4D validé de thorax respirant. Celui-ci est composé d'images TDM 4D et des champs de vecteurs associés. Cette initiative a deux ambitions : d'une part l'évaluation et la comparaison multi-centrique de techniques de RD, et d'autre part être utilisé dans d'autres types de développements tels ceux mentionnés auparavant (algorithmes de reconstruction compensée en mouvement, calcul de dose 4D). Concernant le premier point, l'initiative est actuellement en cours et plusieurs méthodes de RD vont pouvoir être comparées "en aveugle" (les participants ne disposent pas des amers). Participent à ce jour des chercheurs de l'université de Tübingen, du DKFZ à Heidelberg, du NKI à Amsterdam, du Institut für Bildverarbeitung à Zürich (d'autres



FIG. 3.9 – Visualisation *par projection* sur trois coupes de la position de 44 amers sélectionnés par des experts.

contacts sont en cours). Ces données pourraient également être employées dans le cadre des approches couplant l'utilisation d'amers avec un recalage dense [86].

Ce projet est également utilisé dans le cas des images TDM 4D (voir chapitre suivant), seule change la quantité de marqueurs à sélectionner puisque qu'il faut s'assurer que ces amers sont visibles et identifiables dans chaque phase. Cela conduit à environ 400 à 500 points. C'est un travail long et répétitif, sujet à des erreurs fréquentes et je tiens encore une fois à vivement remercier l'ensemble des cliqueurs fous ayant participé à ces opérations : Greg Sharp, Steve Jiang et Noah Choi à Boston (MGH), Line Claude (radiothérapeute), Dominique Arpin (pneumologue), Vlad Boldea, Bertrand Delhay, Jef Vandemeulebroucke au CLB.

Notre sentiment est que le protocole de validation doit être adapté à l'application que l'on veut faire de la technique de RD. Nous nous sommes donc consacrés à l'évaluation du RD uniquement dans le cadre de données CT du thorax, dans le but d'applications en radiothérapie telles : la simulation d'images 4D à partir de deux images 3D (section 4.3.1), la reconstruction compensée en mouvement (section 4.4) et le calcul de dose dans des organes en mouvement (section 4.5). La section suivante présente ces contributions centrées sur le cancer du poumon et regroupées en un seul chapitre.

Chapitre 4

Plat de résistance : modélisation du thorax pour le cancer du poumon

4.1 Quelques données sur le cancer du poumon

En complément des données sur l'ensemble des cancers présentées précédemment, nous nous focalisons maintenant sur le cancer du poumon. Les cancers du poumon sont les plus répandus dans le monde avec 900 000 nouveaux cas par an chez l'homme et 330 000 chez la femme. On dénombre environ 28 000 nouveaux cas de cancers du poumon chaque année en France (dont 80% chez l'homme) et il est responsable de plus de 27 100 décès. Il représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme, la troisième chez la femme. Malheureusement, la fréquence de ce cancer augmente chez les femmes : elle a été multipliée par 4 en 10 ans chez les femmes de 35 à 45 ans. Il y a eu en 2005, 52 000 hommes et 15 000 femmes pris en charge dans un établissement hospitalier [91]. Globalement, le pronostic est très sombre, avec une survie à 1 an de 43% et à 5 ans de seulement 14%.

Outre un diagnostic souvent trop tardif, le tabac représente le principal facteur de risque du cancer du poumon (estimé à 85% des cas). La durée pendant laquelle on fume semble plus importante que la quantité de cigarettes fumées. Certains cancers du poumon sont



liés à l'exposition professionnelle à des cancérigènes : amiante, goudrons, arsenic (environ 10% des cas). Il est également vraisemblable qu'un facteur génétique joue un rôle, ce qui pourrait expliquer que des fumeurs ne soient jamais atteints ou que des non-fumeurs le soient. On constate un nombre croissant de cancers du poumon chez des personnes – essentiellement des femmes – qui n'ont jamais fumé et ne côtoient pas de fumeurs. On en ignore encore les causes.

Il existe deux types de cancer du poumon : le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) et le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC ou NSCLC, *Non*

Small Cells Lung Cancer). Ce sont des cancers fondamentalement différents sur le plan de la biologie tumorale et ils n'ont donc pas la même approche thérapeutique. Le CBNPC représente 75 à 80% des cancers du poumon. Lorsque la tumeur est opérable, la chirurgie représente le traitement de base. Cependant la majorité des patients ne peut recevoir une chirurgie du fait de l'étendue de la maladie, de contre-indications (insuffisance cardiaque et respiratoire chronique) et ou de l'état de santé précaire du patient. La chirurgie concerne seulement 25% des patients. Celle-ci est alors remplacée par la radiothérapie. Elle est complétée par une chimiothérapie adjuvante, dont l'intérêt a été montré par plusieurs études récentes. La radiothérapie à visée curative représente 40% des traitements de CBNPC.

Depuis 30 ans, les traitements n'ont malheureusement pas beaucoup amélioré la survie des patients : le taux de survie européen à 5 ans n'est que de 10%. Le contrôle local du CBNPC restant encore très insatisfaisant, de nombreux efforts se sont concentrés sur l'amélioration de l'efficacité des traitements. En radiothérapie, le ciblage tumoral a été optimisé par l'évolution des méthodes de traitement visant à augmenter la dose à la tumeur et ceci avec une meilleure précision balistique.

4.2 Principales problématiques et contributions

4.2.1 Vers des doses plus élevées?

Vers la fin des années 80, la dose délivrée au patient était de 40 à 60 Gy, à raison de 2 Gy par jour selon le RTOG 7301 [31], malheureusement la dose était insuffisante pour un contrôle local de la tumeur. Dès 1973, FLETCHER [66] a estimé qu'une dose de 80 Gy en 40 fractions était nécessaire pour obtenir un control local de 90% dans les cancers épidermoïdes du poumon de plus de 6 cm de diamètre. Depuis lors, plusieurs études ont montré qu'il pourrait exister un gain plus important en terme de survie lorsqu'une dose plus élevée est délivrée [49, 153, 151, 152, 145, 123]. L'essai RTOG 9311 [32] a mis en évidence qu'une dose de 83.8 Gy restait tolérable en terme de toxicité alors qu'un excès de mortalité était observé à 90.3 Gy. Les indications actuelles préconisent une dose de 70 à 74 Gy pour une radiothérapie exclusive. Avec les évolutions technologiques de la radiothérapie, la dose totale prescrite a été revue à la hausse.

4.2.2 Toxicité induite

Comme pour toute autre irradiation, la dose à la moelle ne doit pas dépasser 46 Gy en un point et 40 Gy sur un segment. Concernant les poumons sains, les facteurs prédictifs de complication les plus souvent utilisés dans les centres sont le V20 (pourcentage du poumon qui reçoit 20 Gy) qui doit être inférieur à 30% et le V30 (pourcentage du poumon qui reçoit 30 Gy) inférieur à 20%. D'après GRAHAM ET AL. [79], le V20 est fortement lié à la sévérité de la pneumopathie radique qui peut résulter de l'irradiation. La dose moyenne reçue par le poumon (*MLD, Mean* *Lung dose*) est aussi un bon paramètre dosimétrique et volumétrique pour prédire la pneumopathie radique.

4.2.3 Stratégies à l'étude

Les mouvements des tumeurs du poumon ont été étudiés par plusieurs auteurs [191, 190, 188, 146, 185, 62, 198, 74, 189] qui en ont révélé la complexité. Il s'agit ici de mouvements intra-séance, les déplacements et déformations inter-séances, bien qu'également importants ne sont pas évoqués ici. La première étape pour intégrer ces mouvements dans la planification du traitement consiste à essayer de les réduire. Cela peut être fait par plusieurs approches [77].

Nous avons déjà évoqué le cas du blocage respiratoire [119] qui représente une solution très intéressante car supprimant les mouvements et présentant également l'avantage de dilater le poumon. Parmi les difficultés de ce système, il faut s'assurer de la reproductibilité de ce blocage comme cela a été décrit en section 3.2.7. Même si ce blocage a été bien toléré, cette approche est fatigante pour les patients, parfois stressante et n'est pas applicable à tout le monde (personnes très âgées, insuffisants respiratoires). D'autre part, nous avons mis en évidence [9] que la diminution de densité pulmonaire lors de blocage en inspiration pouvait conduire à devoir augmenter fortement les marges pour pouvoir couvrir correctement le volume cible. Nous nous sommes ainsi tournés vers des approches cherchant à appréhender le mouvement respiratoire sans chercher à le supprimer totalement.

Ainsi, une immobilisation par contention adaptée est largement utilisée et a montré une certaine efficacité dans la réduction de l'amplitude du mouvement [158, 137]. De même la compression abdominale (fig.4.1) ou le coaching oral (respiration régulée par un opérateur) contribuent à réduire également le mouvement [137].





FIG. 4.1 – Contention (à gauche) et cadre stéréotaxique avec plaque de compression abdominale (*Stereotactic Body Frame*, à droite).

Une fois la contention choisie et le mouvement limité, il convient d'étudier la

reproductibilité de ce mouvement et de prendre en compte les mouvements résiduels dans la planification du traitement. Il s'agit alors de définir une stratégie adéquate de définition des marges dosimétriques de manière personalisée à chaque patient. Plus ambitieux, le *qating* (synchronisation) respiratoire est peut être plus confortable pour le patient. Il consiste en une synchronisation de l'irradiation avec la respiration lorsque le patient respire librement : le faisceau est déclenché pendant un intervalle de temps repéré à partir d'un signal respiratoire [119, 210, 146, 67, 215, 59, 189], correspondant par exemple à la fin d'expiration. Cette technique dépend ainsi d'une corrélation parfaite entre les mouvements internes (ceux de la tumeur) et ceux externes, mesurés par le signal. Or, ce lien est encore difficile à établir [146]. Cette approche nécessite également un engagement très important de toute l'équipe clinique. Enfin, une autre approche consiste à synchroniser l'irradiation à l'aide de repères, internes cette fois, sous la forme de marqueurs implantés [210, 133]. Outre l'aspect invasif de l'approche, cela peut nécessiter une imagerie de type rayons X quasi-continue pendant le traitement ou bien à intervalle régulier [210]. Ce concept va peut être subir un regain d'intérêt dû à la généralisation des imageurs embarqués de type Cone-Beam.

4.2.4 Positionnement de notre travail

Comme souvent en radiothérapie, le même compromis est à la base du traitement : donner plus de dose à la tumeur tout en épargnant au maximum les tissus sains environnants pour limiter les toxicités induites. Nos travaux se positionnent ainsi dans une stratégie visant à optimiser ce compromis, entre une irradiation suffisante de la zone tumorale et une épargne maximale des régions saines. Il s'agit d'une part d'exploiter l'imagerie pour guider au mieux l'irradiation, et d'autre part de modéliser plus précisément les interactions rayonnement-matières dans le thorax, avec deux difficultés majeures : la prise en compte des hétérogénéités et des mouvements respiratoires.

Dans tous les cas, il s'agit d'essayer de réduire un type d'incertitude (de localisation et de prédiction de dose déposée) et cela de manière **individualisée pour chaque patient** et non pas comme c'est le cas généralement en fonction de considérations établies sur la base d'étude sur des populations. Actuellement, aucun logiciel de planification de traitement ne gèrent explicitement la dimension temporelle, que ce soit au niveau intra-fraction (échelle de temps de l'ordre de la seconde, mouvement et déformation respiratoire durant une irradiation) ou au niveau inter-fraction (échelle de temps de l'ordre du jour, évolution anatomique du patient d'un jour à l'autre). Nous avons ainsi essayé de contribuer à l'élaboration d'approches avancées d'analyse et de traitement d'images incluant explicitement le mouvement et la déformation d'organes.

De manière synthétique, notre approche consiste en 3 étapes : **acquérir et reconstruire** des données spatio-temporelles spécifiques à chaque patient, les **modéliser** et les **intégrer** dans le traitement. Le schéma 4.2 décrit globalement le processus. Avant le traitement (partie supérieure du schéma), nous cherchons à construire un modèle de mouvement individualisé pour chaque patient. Celuici est une description anatomique spatio-temporelle. En pratique, il sera établi à l'aide d'images TDM 4D et de techniques de recalage déformable d'images. Il sert à l'élaboration du plan de traitement, avec notamment la prise en compte de marges personnalisées et un calcul de dose effectué sur l'image dynamique même. Ensuite, nous considérons une séance de traitement particulière, idéalement toutes les séances mais de manière plus réaliste les quelques premières. Lors de cette séance nous cherchons là aussi à reconstruire un modèle 4D spatio-temporel afin de pouvoir le comparer à celui de référence. Cette comparaison peut amener une correction à appliquer pour re-positionner le patient dans une localisation plus conforme à celle prévue, et/ou conduire à estimer la distribution de dose correspondante à la situation présente. Si le plan de traitement est amené à être modifié (par exemple lors de changement anatomique important, perte de poids, régression tumorale, ...), on parle de radiothérapie adaptative.



FIG. 4.2 – Illustration schématique des différents concepts étudiés et de leur imbrication. En particulier : recalage déformable, reconstruction et calcul de dose.

Pour implanter en clinique ce dernier concept, l'aspect "image" développé ici ne suffit pas. Il est nécessaire de passer par une approche multidisciplinaire impliquant également médecins et physiciens médicaux. C'est un travail de longue haleine qui sera évoqué dans la partie perspectives de ce document. Nous avons décidé de découper les travaux en trois parties ne suivant pas forcément l'ordre chronologique des développements. La section 4.3 présente nos travaux concernant le recalage déformable d'images et son application à la construction d'un modèle de thorax respirant. La section 4.4 décrit les travaux liés à l'acquisition et la reconstruction d'images 4D. Enfin, dans la section 4.5, nous proposons une méthode utilisant les résultats des deux parties précédentes et permettant d'évaluer la distribution du dépôt de dose dans des organes mobiles.

4.3 Vers un modèle de thorax respirant

4.3.1 Première étape : recalage déformable

Nous avons proposé une approche de la modélisation des déformations intrathoraciques lors de la respiration [173, 175], en particulier dans le cadre de la thèse de V. Boldea [25]. Nous simulons artificiellement une image TDM 4D du thorax, composée d'un ensemble d'images 3D couvrant un cycle respiratoire. Le modèle est construit par recalage déformable entre deux images TDM acquises en blocage respiratoire en fin d'inspiration et fin d'expiration.

Modification des densités pulmonaires Nous avons pour cela proposé une nouvelle approche, nommée APLDM (*A Priori Lung Density Modification*), consistant à modifier préalablement les densités pulmonaires (forcément différentes du fait de la quantité d'air différente dans les poumons) pour les rendre comparables. L'approche APLDM améliore de manière statistiquement significative les résultats du recalage par rapport à la méthode de référence, sans prétraitement des densités pulmonaires (2.7 mm avec contre 6.3 mm sans). L'algorithme de recalage a été validé (voir section 3.3) et a montré une précision de l'ordre de la résolution de l'image (2 à 3 mm, voir fig 4.3). Les outils développés permettent ainsi de quantifier automatiquement les déplacements internes entre deux blocages et de ne plus se fier uniquement à une mesure externe (spiromètre). Ils requièrent cependant l'acquisition de plusieurs volumes TDM. Plus de détails sont donnés dans SARRUT ET AL. [173] (article joint à ce document).

Génération d'images intermédiaires De plus, à partir du champ de déformation, nous avons proposé de générer des images 3D intermédiaires, le tout formant une image 4D virtuelle. Cette génération est basée sur l'hypothèse simplificatrice suivante : les trajectoires des voxels sont des lignes droites. Cela est bien évidemment faux en réalité, notamment une hystérésis a souvent été décrite [61], mais nous avons par la suite montré que cette approximation était raisonnable, et, en tout cas proche de ce qui était observé sur des TDM 4D acquises (voir section 4.3.3). Une simple modification linéaire du champ de déformation est alors appliquée, couplée à la prise en compte locale du jacobien lors de la génération de nouvelle densité pulmonaire. Nous précisons ici le processus de génération correspondant à l'article SARRUT ET AL. [173] : comme nous travaillons en backward mapping, la génération d'une image B intermédiaire à partir de deux images A et C et du champ de déformation ϕ_{AC} , est constituée de deux étapes. La première est la génération du champ $\phi_{AB} = 0.5 \phi_{AC}$ par simple multiplication des vecteurs de déplacement. Ensuite, nous calculons le champ inverse $\phi_{BA} = \phi_{AB}^{-1}$ pour pouvoir, par backward mapping (transformation inverse), déformer l'image A et obtenir B.

Conclusion D'autres groupes établissent leur modèle de déformation à partir d'une sélection de points ou de caractéristiques géométriques (surfaces) homologues



FIG. 4.3 – Zoom sur des coupes TDM acquises en inspiration (à gauche) et en expiration (à droite). Des exemples de points de référence définis par des experts sont indiqués avec une croix blanche. Les positions noires ont été obtenues en appliquant aux croix blanches des images de droite le champ de déformation trouvé par notre algorithme [173].

suivi par un modèle d'interpolation [63, 64, 112, 20, 52, 199, 125] Cependant, parfois la sélection est manuelle ([63, 64, 52]) et cela requiert un temps important. Dans le cas de sélection automatisée, la difficulté revient à trouver un algorithme robuste de segmentation. Les méthodes de types "iconiques" [64, 218, 112, 115, 80, 98] négligent généralement la variation des densités pulmonaires. On peut citer [52] ou [218] utilisant des mesures de similarités potentiellement robustes à cette variation (information mutuelle, coefficient de corrélation) mais cela n'a pas été explicitement étudié. Les approches explicitement multimodales [87], ainsi que celles essayant de préserver l'intégrité des structures (conservation de la topologie) [143, 142], actuellement dans le domaine de l'imagerie cérébrale, restent également à évaluer dans le cadre de ces déformations relativement larges.

Notre approche a été une première étape vers la construction d'un *modèle patient-spécifique de thorax respirant*. Nous entendons par modèle une représentation spatiotemporelle permettant de représenter le plus fidèlement possible la configuration anatomique des organes au cours de la respiration. L'ambition est que cette modélisation soit adaptée à chaque patient et suffisamment flexible pour ne pas prendre en compte
qu'un seul cycle respiratoire "moyen". Ce type de modélisation peut ainsi être ensuite à la base de nombreuses études : il peut permettre de diminuer la dose nécessaire à l'obtention d'images 4D ou aider à en améliorer l'acquisition. Il peut être aussi utilisé pour propager des contours d'un instant à l'autre, pour calculer une distribution de dose tenant compte de la respiration (voir section 4.5), ou pour simuler des acquisitions avec une respiration irrégulière. Enfin, il pourrait servir comme base à la planification d'un traitement de radiothérapie 4D.

4.3.2 Acquisitions en TDM 4D

Depuis peu, nous avons également exploité une nouvelle source de données, les images TDM 4D. Récemment, il a été proposé une méthode permettant d'acquérir une image TDM 4D du thorax correspondant à un cycle respiratoire (moyen) à l'aide d'un scanner X conventionnel, pour peu qu'il soit assez rapide et ait assez de détecteurs [99, 148, 114, 207]. Le principe de base consiste à synchroniser l'acquisition avec un signal respiratoire (RPM¹, spiromètre, ceinture de pression abdominale, ...). Ensuite, les données acquises sont triées a posteriori en une dizaine de groupes correspondant aux différentes phases de la respiration. Si le cycle respiratoire est régulier et si les paramètres d'acquisition (le pitch² en particulier) sont bien adaptés à la vitesse de la table scanner, on obtient alors une dizaine de volumes 3D formant une image 4D. Différentes approches peuvent être distinguées suivant les capacités intrinsèques du scanner utilisé, le type de signal de synchronisation utilisé, la méthode de tri.

Le département de radiothérapie du CLB a acquis en octobre 2006 un nouveau scanner disposant de ce type de technologie (Philips Big Bore 16 barrettes). Le principe de synchronisation est basé sur une ceinture abdominale avec capteur de pression. Le système a parfois généré des images de qualité (celles utilisées dans le POPI-model par exemple), mais s'est avéré insuffisant pour d'autres patient (artefacts vers le diaphragme, difficulté avec les patients de sexe féminin à cause de la poitrine). En collaboration avec Philips, nous menons une étude visant à améliorer ces acquisitions. L'étude en est encore dans sa phase préliminaire mais deux points peuvent déjà être mis en évidence. D'une part, la recommandation donnée dans la documentation de Philips en terme de pitch n'est pas adéquate. Nous avons montré [214] qu'il faut diminuer cette valeur et que cela est compatible avec les contraintes de temps d'acquisition et de dose reçue par le patient.

D'autre part, la ceinture s'est avérée parfois d'utilisation délicate (dérive, nonreproductibilité d'une séance à l'autre). Actuellement, différents systèmes sont utilisés pour acquérir un signal respiratoire de synchronisation. Les systèmes *externes*, spiromètre [114, 116], RPM [101, 148] ou ceinture [2], doivent être synchronisés avec l'acquisition. D'autres auteurs utilisent un signal *interne* extrait directement de l'image [50, 148]. Nous avons proposé une méthode hybride [162] (non encore pu-

¹Real-Time Positioning Management, Varian.

 $^{^{2}}$ Le *pitch* est le mouvement de la table en une rotation divisé par la largeur de collimation.

bliée pour le moment) permettant de régler la problématique de la synchronisation avec un signal respiratoire. Un marqueur externe, visible dans toute les coupes TDM (fig. 4.4), est positionné sur le patient. Une fois acquis, le signal est extrait à partir des positions du marqueur extrait simplement des images 2D par segmentation de type *block-matching* (mise en correspondance de blocs).



FIG. 4.4 - (a) Photo du système global. (b) Zoom sur l'axe de rotation et la zone de contact abdominale. (c) Coupe TDM avec l'intersection entre la baguette et la coupe visible en haut de l'image. (d) Zoom sur la zone du marqueur à segmenter et vue sagittale.

Sur des premiers tests effectués sur un volontaire à l'aide de caméras vidéo à la place du scanner et couplé avec l'ABC, nous avons obtenu des corrélations très satisfaisantes avec le signal spirométrique [162]. Ce système va être testé dans un avenir proche dans le cadre d'un contrat de collaboration avec Philips.

4.3.3 Une première méthode de construction d'un modèle 4D

Précisons qu'il s'agit ici de proposer une méthode pour construire un modèle pour chaque nouveau patient et non pas de construire un unique modèle. À partir des images TDM 4D, nous avons appliqué de manière successive la technique de recalage précédemment décrite, entre l'image d'une phase de référence (par exemple fin d'expiration) et les images de toutes les autres phases (9 recalages au total, approche dite lagrangienne). En combinant ensuite ces différents champs de déformation, nous pouvons alors obtenir les trajectoires de chacun des points du volume au cours du temps.

Dans cette première étape, il n'a, pour l'instant, pas été jugé nécessaire d'introduire une régularisation temporelle. Chaque recalage est effectué de manière quasiindépendante des autres. L'unique dépendance introduite, concerne l'utilisation du champ de déformation du recalage précédent comme point de départ du recalage courant. Nous avons observé que cela ne changeait que très peu le résultat final, mais, bien entendu, accélérait fortement le processus, les recalages avant ainsi besoin de moins d'itérations pour converger. De manière un peu décevante, ce principe rend notre proposition d'approche APLDM quasi inutile dans le cas de faibles déformations. En effet, les amplitudes des recalages des phases extrêmes (fin d'expiration vs fin d'inspiration), d'une part s'avèrent en général bien moins amples que celles observées dans [173] (il s'agissait alors de respiration "forcée") et d'autre part, le point de départ de l'algorithme devient ainsi déjà relativement proche de la solution finale. Si la correction d'intensité proposée n'améliore pas les résultats dans ce cas là, elle reste utile lorsqu'on ne dispose pas des phases intermédiaires, comme c'est le cas par exemple dans le protocole utilisé dans [131] dans le cadre d'un recalage CT/TEP.

Cette méthode de construction des modèles a été appliquée sur des jeux de données provenant de patients différents et de plusieurs scanners. La validation a été réalisée à l'aide de marqueurs anatomiques sélectionnés par des experts (voir section 3.3).

Résultats

- Sur les données provenant du MGH (Boston, scanner GE, synchronisation avec RPM), nous obtenions des précisions moyennes sur l'ensemble des patients de l'ordre de 2.0 mm (1.0) (moyenne et écart type, métrique de type TRE généralisée, voir [175]), à comparer avec une taille de voxels de 0.9 × 0.9 × 2.5 mm³, une variabilité inter-experts de 1.2 mm et des déplacements initiaux moyens entre 5 et 11 mm suivant les patients.
- Sur les données acquises dans notre département (Philips Big Bore, synchronisation avec ceinture abdominale), la précision est de l'ordre de 1.4 mm pour des images de résolution $0.9 \times 0.9 \times 2.0$ mm³ et avec une optimisation un peu plus poussée des paramètres. Les erreurs maximales observées sont de l'ordre de 2.6 mm pour les phases extrêmes.

De manière globale, nous considérons que les résultats sont corrects relativement aux applications auxquelles la méthode est destinée (propagation de contours, dosimétrie 4D). Comme mentionné précédemment, ces évaluations sont encore en cours (avec notamment des comparaisons avec d'autres types de méthodes dans le cadre du projet POPI section 3.3).

Le point négatif principal de l'approche proposée concerne la forte dépendance à la qualité des données. Une région présentant des artéfacts – et cela arrive encore fréquemment avec les techniques actuelles d'acquisitions TDM 4D – conduit à une erreur systématique. Au delà de l'amélioration des techniques, un point essentiel me paraît être le développement d'un ensemble d'outils de contrôle, d'interaction et de mise en garde de l'utilisateur (*user feed-back*). Il est probablement illusoire d'imaginer obtenir des résultats robustes de manière totalement automatique dans tous les cas. Même dans le cas du recalage rigide dont la problématique est considérée comme quasiment résolue d'un point de vue fondamental, les cliniciens se trouvent très régulièrement en présence de cas "atypiques" faisant cahoter voire capoter les algorithmes. Dans le cadre non-rigide qui nous concerne, la mise en place en clinique par l'industrie de ce type de technique passera par une étude approfondie des interactions possibles entre l'utilisateur et les résultats.

4.3.4 Études des déformations et des trajectoires des voxels

L'approche la grangienne utilisée a le mérite de la simplicité (tous les auteurs l'utilisent) et d'être bien adaptée à certains types d'applications, notamment la propagation de contours et la dosimétrie 4D. En revanche, pour d'autres applications comme la reconstruction compensée en mouvement ou lorsque la référence doit changer, simplement par exemple lorsque le clinicien le décide, il faut recalculer le modèle. Cela peut être fait soit en réalisant de nouveaux recalages, soit en combinant les champs de vecteurs. Dans ce dernier cas, il est nécessaire de disposer de l'inverse de champs de déformation. Par exemple obtenir le champ ϕ_{BC} à partir du modèle construit avec l'image A comme référence nécessite de combiner ϕ_{AB}^{-1} avec ϕ_{AC} . Le calcul de l'inverse n'est pas aisé, il peut d'ailleurs ne pas exister si la déformation n'est pas un difféomorphisme. Nous avons proposé une heuristique consistant à partir de l'opposé du champ à optimiser localement un critère d'erreur dans un voisinage donné. Relativement rapide (moins d'une minute), cette approche, testée sur les déformations plutôt régulières obtenues précédemment a donné des résultats exploitables sans pour autant faire l'objet d'une vraie étude de précision. Des approches de type eulerienne consistant à stocker les déformations entre images successives et non pas relativement à une même référence, voir fig. 4.5, sont à l'étude.

Nous avons également utilisé ces modèles pour étudier (article soumis BOLDEA ET AL. [27]) la consistance ainsi que la linéarité et l'hystérésis des trajectoires. Nous avons ainsi évalué la *consistance* [150] du modèle en évaluant la symétrie ($\phi_{YX} \circ \phi_{XY}$ doit être proche de l'identité) et la transitivité ($\phi_{YZ} \circ \phi_{XY}$ doit être proche de ϕ_{XZ}). Des erreurs de l'ordre de 1 mm sont observées. Le modèle a également permis d'étudier les trajectoires individuelles des points du thorax. Nous avons ainsi proposé



FIG. 4.5 – Méthodes lagrangienne et eulerienne pour construire un modèle de thorax respirant à partir d'une image TDM 4D.

une métrique permettant de quantifier la *linéarité* d'une trajectoire, c'est-à-dire la distance moyenne entre la trajectoire observée et celle obtenue par une ligne droite entre les phases de fin d'expiration et fin d'inspiration. Enfin, nous avons introduit une métrique basée sur la distance de Fréchet pour quantifier un écart maximal entre la trajectoire d'inspiration et celle d'expiration, c'est-à-dire l'*hystérésis* [185, 120].

Les analyses préliminaires mettent en avant que les trajectoires peuvent en grande partie être approximées par une ligne droite pour la phase d'expiration, alors que c'est moins le cas pour la phase d'inspiration (voir fig. 4.6). Cela peut être expliqué par le fait que la respiration implique des mécanismes différents entre l'expiration et l'inspiration. En effet, la respiration comporte deux phases : l'inspiration au cours de laquelle les poumons se dilatent en se remplissant d'air, et l'expiration au cours de laquelle les poumons et la cage thoracique reviennent à la position d'équilibre. Lors de l'expiration libre aucun muscle n'est sollicité, le poumon se rétracte naturellement, il s'agit d'un mécanisme passif. Pendant l'inspiration, le diaphragme joue un rôle important : en se contractant il refoule les organes abdominaux dans les sens inférieur et antérieur et permet une augmentation de la dimension de la cage thoracique. Quatre muscles vont se combiner lors de l'inspiration : le diaphragme, les muscles intercostaux, les muscles scalènes (au niveau du cou) et les muscles abdominaux. Plus précisément, afin d'insuffler de l'air dans les poumons, le diaphragme se contracte et les muscles scalènes et intercostaux agrandissent la cage thoracique. Quand les muscles sont détendus, l'air est évacué grâce au recul élastique du poumon [213]. Cette constatation pourrait permettre de simplifier les modèles de mouvements.

Enfin, sans entrer dans les détails, nous avons observé que l'hystérésis semble être reliée à la longueur de la trajectoire, ce qui peut, bien entendu, sembler assez naturel. Là encore, cela pourrait être mis à profit pour parvenir à une version parcimonieuse du modèle de mouvement, en ne stockant par exemple les trajectoires d'inspiration uniquement lorsque les longueurs sont importantes, dans le cas contraire elles sont déduites de l'inverse des trajectoires d'expiration. Notons tout de même que ces observations sont encore à confirmer puisqu'effectuée à partir de seulement 5 patients. D'autre part, une étude récente, menée conjointement avec Ziji Wu et Greg Sharp du MGH (Boston), montre que des défauts de recalage subsistent aux interfaces poumon/cage thoracique car la plèvre peut glisser sur cette surface [227]. Les résultats initiaux du recalage semble ainsi pouvoir être améliorés en effectuant des recalages indépendant par région anatomique.



FIG. 4.6 – Localisation spatiale du critère de linéarité des trajectoires de points matériels dans le poumon. Les pixels ayant des valeurs claires représentent les régions du thorax pour lesquelles les trajectoires sont éloignées d'une ligne droite. Les trajectoires proches des lignes droites sont représentées par des pixels sombres.

4.3.5 Temps de calcul

Le temps de calcul est dépendant de la résolution des images (nombre de voxels) et de l'amplitude de la déformation. Grossièrement, nous l'avons estimé à 1.5 sec. pour 1 million de voxels et une itération sur un PC standard (Pentium 4, 3.2 Gz, 2Go Ram). Cela conduit en pratique à des durées comprises entre 3 minutes (5 mm³, petite déformation) et une heure (3 mm³, grande déformation, environ 4000 itérations). Dans le cas où un modèle spatio-temporel complet de déformation est recherché, il s'agit d'identifier 9 recalages, mais chacun implique de faibles déformations. Par exemple, l'ensemble des données du POPI-model a pu être obtenu en moins de 3 heures sur une station de travail conventionnelle (Pentium 4). Différentes approches

pourraient être utilisées pour réduire encore ce temps : réduire l'estimation de mouvement à une zone d'intérêt plus étroite (et non pas l'ensemble de l'image), utiliser les GPU [186]. Pour l'instant peu d'efforts spécifiques ont été consacré à l'accélération du temps de calcul, mais cela sera nécessaire pour une implantation routinière de ce type d'approche.

4.3.6 Utilisation pour l'aide au contourage

Pour illustrer l'intérêt du modèle, nous l'avons utilisé pour l'aide au contourage du GTV [28]. Généralement, le GTV est contouré sur une phase de référence (fin d'expiration par exemple), recopié sur les autres phases et modifié. C'est une tache chronophage. Nous avons donc proposé de déformer automatiquement le contour initial sur les autres phases à l'aide du modèle afin d'obtenir un contour un peu plus proche de l'image. Ensuite, le médecin peut (et doit!) retoucher ce contour pour le faire correspondre à ce qu'il voit. Il s'agit d'un processus semi-automatique destiné à faire gagner du temps à l'opérateur et non pas à effectuer une segmentation totalement automatique. Ainsi, le choix d'un GTV comme contour à déformer est particulièrement délicat car il s'agit d'un structure notoirement difficile à définir, présentant une très large variabilité inter-observateurs.

Nous avons effectué une évaluation préliminaire de cette technique en demandant à un médecin de contourer manuellement les 10 phases d'un TDM 4D. Nous avons observé une différence maximale de 28 cm³ entre les volumes du GTV correspondant à chaque phase, correspondant à 9% du volume du GTV mesuré en fin d'expiration. Nous avons ensuite comparé les contours de l'expert avec ceux automatiquement trouvé par déformation du contour de référence. Les différences obtenues entre les volumes de référence et ceux de l'expert étaient de 2% - 3%, c'est-à-dire du même ordre de grandeur que la variabilité inter-observateurs [28]. Ce type d'outil, que nous n'avons fait qu'aborder ici, pourrait permettre aux cliniciens de gagner du temps dans la phase initiale de définition des zones d'intérêts. D'autre part, l'utilisation d'un outil automatisé au sein d'un service permet également réduire les variations inter-observateurs, facilitant les études a posteriori.

Ces approches trouvent également un autre intérêt car certains travaux récents suggèrent que prendre en compte des informations d'ordre physiologique dans la planification du traitement pourrait conduire à en améliorer les résultats. Il est ainsi relativement simple à l'aide du jacobien de la déformation d'obtenir une image de ventilation [80], potentiellement utile dans la phase d'élaboration du plan de traitement [233]. Ces images de ventilation mettent en évidence des régions pulmonaires plus ou moins ventilées, donc potentiellement passible d'un traitement différencié.

4.3.7 Conclusion

En partant de données TDM 4D et en utilisant une technique de recalage déformable, nous avons proposé une méthode permettant de construire un premier modèle spatio-temporel de thorax respirant pour chaque patient. Cette approche est relativement rapide et a été validée. Des limitations subsistent pour lesquelles des évolutions peuvent être envisagées.

D'une part, il s'agit d'une modélisation encore relativement simple, ne prenant en compte qu'un seul cycle respiratoire "moyen", c'est-à-dire faisant l'hypothèse de régularité du cycle respiratoire. Cela n'est bien entendu pas réaliste ni suffisant pour des études plus fines. Une première étape consiste à moduler les trajectoires de manière globale en fonction par exemple de l'amplitude d'un signal respiratoire externe. Cela a été proposé et utilisé dans la thèse de S. Rit [161] pour simuler des données provenant d'une respiration irrégulière voir section 4.4. Il s'agit d'une première approche permettant d'obtenir des données spatio-temporelles continues suivant un cycle respiration irrégulier. Cela n'a pour l'instant pas été validé.



FIG. 4.7 – Trajectoire d'un voxel d'une image de référence définie à partir du modèle de mouvement (8 phases). À droite : modulation de cette trajectoire en fonction d'un changement d'amplitude. Voir [161].

D'autre part, cette approche peut être vue comme un modèle contrôlé par un signal 1D (le volume respiratoire par exemple). Il serait intéressant, en plus d'introduire un paramètre d'irrégularité dans le cycle, de définir un modèle plus générique contrôlé par une série de signaux temporels acquis durant la session, dans la salle de traitement. Par exemple : spiromètre donnant le volume respiratoire (ou un flux d'air inspiré/expiré), une image de la surface du thorax issue de capteur optique, ou des imageurs rayons-X fixes [194]. Il s'agit donc d'aller vers un modèle multi-dimensionel permettant par exemple d'analyser a posteriori les conditions temporelles de l'irradiation. L'acquisition du système Align-RT de la compagnie Vision-RT au sein du département peut être un point de départ à ce type d'extension (fig. 4.8). Il reste néanmoins à valider l'utilité de ce système pour le thorax et à l'intégrer dans le modèle. Cela fait l'objet actuellement du travail de thèse de Jef Vandemeulebroucke.

Enfin, la modèle est relativement lourd à manipuler. Il est ainsi composé de



FIG. 4.8 – Le système Align-RT de la compagnie Vision-RT. Au centre, le capteur optique, à droite un exemple de reconstruction surface acquises et fusionnée avec une surface de référence.

l'image TDM 4D initiale : environ 40 million de voxels par phase, soit 705 Mo. Il comprend ensuite 9 champs de déformation qui, stockés à une résolution de $2 \times$ $2 \times 2 \text{ mm}^3$, représentent environ 600 Mo. L'exploitation de ce type de données peut rapidement devenir très coûteuse en ressources suivant le type de calcul qui doit être fait. Il me paraît important de réfléchir à des solutions permettant une gestion parcimonieuse de ces modèles : bien que les capacités informatiques augmentent, les volumes de données également. Nous avons décidé de suivre dans l'avenir la piste suivante. Ainsi, l'approche que nous avons poursuivie jusqu'à présent est nonparamétrique (champ de vecteurs explicite). Nous le justifions par le temps de calcul limité que ce type d'approche permettent, comparé par exemple à l'utilisation de paramétrisation de type B-Spline, généralement beaucoup plus longues. Cependant, une fois le modèle calculé (et validé) en non-paramétrique, il nous parait intéressant de revenir à une approche paramétrique pour à la fois rendre le modèle plus maniable (description continue en fonction des paramètres) mais également plus parcimonieux en terme de taille mémoire. Ensuite, les paramètres extraits du modèle peuvent être directement calculés à partir de la représentation paramétrique du modèle. En combinant ce type de représentation avec les modèles de calcul rapide actuellement en plein essor sur les GPU ou bien avec les dispositifs de calcul intensifs (grilles), il paraît envisageable de pouvoir manipuler ces volumes de données de manière acceptable en clinique, pour un coût réduit.

4.4 Reconstruction Cone-Beam compensée en mouvement

L'avènement des imageurs de type tomographes à géométrique conique (*Cone-Beam*) embarqués sur l'accélérateur d'irradiation a contribué à fournir une masse importante de données "in-situ". Comme nous l'avons vu, cela est extrêmement utile pour fournir aux cliniciens une information interne 3D au moment de l'irradiation. Dans le cadre du thorax cependant, les acquisitions présentent des artefacts dus aux mouvements, en particulier un flou important. Nous nous sommes intéressés aux techniques permettant de reconstruire les images en tenant compte du mouvement de façon à ce qu'elles présentent le moins d'artéfacts possible. Il s'agit là essentiellement du travail mené dans le cadre de la thèse de S. Rit [161], thèse financée par un contrat CIFRE avec Elekta.

Dans le cadre de la collaboration, les travaux ont été menés avec la plate-forme matérielle nommée Synergy présente au département depuis 2005 (premier système de ce type installé en France). Ce système [94] a été le premier scanner kV commercialisé embarqué sur un accélérateur de traitement. Le temps de rotation de ce type de système est relativement lent, de l'ordre de 2 à 4 minutes. Il permet d'acquérir environ 600 projections permettant de reconstruire un volume 3D de qualité tomographique. Durant l'acquisition, la respiration induit des déformations et déplacements de matière. Cela invalide l'hypothèse sur laquelle sont basés les techniques standards de reconstruction, à savoir que l'objet reconstruit est statique. Les images alors obtenues en clinique sont floues.



FIG. 4.9 – Photo de l'accélérateur linéaire Synergy Cone-Beam commercialisé par la société Elekta et installé au centre Léon Bérard.

Reconstruction synchronisée à la respiration Dans un premier temps, nous avons proposé une méthode permettant d'extraire automatiquement un signal respiratoire 1D à partir des projections, sans matériel externe [163]. Nous sommes partis

du constat que le "film" des projections présente deux types de mouvements apparents : celui lié à la rotation de la "gantry" et celui lié à la respiration. L'algorithme est basé sur un choix initial de points de contrôle dans les projections (par exemple un pixel sur 10, voir fig. 4.10), puis un suivi individuel spatio-temporel de chaque point dans les projections voisines (temporellement). Les trajectoires alors obtenues sont ensuite analysées de façon à supprimer celles paraissant non corrélées au mouvement respiratoire, puis simplifiées et regroupées en un signal couvrant la rotation complète. Le signal ainsi obtenu permet ensuite, ainsi que cela a été proposé initialement par SONKE ET AL. [196], de trier les projections par groupes correspondant à des phases similaires et ainsi reconstruire un volume 4D corrélé à la respiration. Les images obtenues présentent alors l'avantage de permettre la visualisation du mouvement avec toutefois une qualité d'image réduite.



FIG. 4.10 – Exemples de projection Cone-Beam avec points de contrôle superposés.
(a) grille initiale. (b) résultats de l'algorithme de suivi de blocs. En bas : résultat après les deux étapes de sélection.

Reconstruction compensée en mouvement Nous nous sommes ensuite également tournés vers un autre type d'approche, dites reconstruction compensée en mouvement, incluant un modèle de mouvement dans le processus même de reconstruction en abordant le problème à la fois avec une approche analytique (FDK) dans un premier temps puis algébrique (SART). Les phases de projections (et rétroprojections) de volumes ont été menées à l'aide de la technique du shear-warp [105], permettant de décomposer la matrice de projection en deux matrices. La première est tridimensionnelle, de type *shear*, et permet d'échantillonner efficacement le volume 3D de manière régulière. Le seconde est une transformation affine 2D. Deux méthodes, forward et backward projections, ont été proposées. L'idée est de composer la transformation qui décrit le mouvement avec celle correspondant à la projection (atténuation des rayons X le long de la trajectoire source-capteur). L'approche backward part des pixels et effectue un lancé de rayons "déformés" à l'aide du modèle de mouvement à travers le volume alors que l'approche forward part des voxels et les projette (avec déformation) sur la matrice de pixels capteurs. Dans ce dernier cas, il faut gérer les "trous" et "recouvrement". Les deux approches backward/forward conduisent finalement à des résultats proches : le choix se fait selon que l'on dispose d'un modèle de mouvement direct ou de son inverse.

Résultats et évaluation

Là encore, une des grandes difficultés concerne l'étape de validation. Ces travaux ont ainsi fait l'objet d'une analyse approfondie à travers une plate-forme d'évaluation composée de données de réalisme croissant : 2 jeux de données *simulées* sur données analytiques et réalistes (voir la section 3.3 consacrée au POPI-model), avec signaux respiratoires associés régulier et irrégulier, ainsi que 2 jeux de données *acquises* sur fantôme mécanique et patient. Dans ce dernier cas, nous ne possédons pas de vérité terrain et les évaluations n'ont pu être faites que de manière qualitative.



FIG. 4.11 – Deux exemples d'approches utilisées pour l'évaluation des algorithmes de reconstruction avec compensation de mouvement : fantôme analytique (à gauche) et fantôme mécanique avec mouvement simple (translation).

Quatre approches ont donc été proposées et évaluées : reconstructions synchronisées et compensées en mouvement, par des méthodes analytique (FDK) et algébrique (SART), voir figure 4.12. Dans le premier type d'approche (synchronisée), les résultats sont intéressants puisque le flou des images est largement réduit (voir fig 4.13). Par contre, ce travail à permis de mettre en avant qu'une des principales difficultés des images obtenues est qu'elles sont très bruitées à cause du faible nombre de projections utilisées pour reconstruire chaque phase. Dans le second type d'approche "compensée en mouvement", des images de meilleure qualité ont pu être obtenues, à la fois en analytique (fig 4.14) et surtout en algébrique (fig 4.15). Des résultats quantitatifs sont disponibles dans [164].

	Reconstruction analytique (FDK)	Reconstruction algébrique (SART)
Reconstruction synchronisée	 (standard actuel) Mouvements visibles Artefacts importants 	 Mouvements visibles Flou Temps de calcul
Reconstruction compensée	 Simple / efficace Bonne correction Artefacts résiduels 	 Correction ~optimale Temps de calcul

FIG. 4.12 – Résumé des quatre approches proposées et étudiées : reconstructions synchronisées et compensées en mouvement, analytiques (FDK) et algébriques (SART).

Les approches "avec compensation" reposent sur la connaissance d'un modèle de mouvement a priori et définissent son insertion dans le processus de reconstruction. Cette étape d'insertion pose des problèmes de types mathématiques (il n'existe pas, en analytique, de reconstruction exacte pour n'importe quel type de mouvement) et informatiques (choix des interpolations, des méthodes de projections, ...). Cependant, une fois une classe d'algorithmes proposée et validée sur données synthétiques, la difficulté majeure sur données réelles consiste à obtenir *a priori* un modèle de mouvement convenable. D'une certaine manière, si le modèle est parfaitement connu, on peut estimer que le problème est (presque) résolu. D'autre part, si l'on arrive à générer des images compensées en mouvement, il devient envisageable d'obtenir un modèle de mouvement, par exemple à l'aide des approches décrites dans les chapitres précédents. De ce cycle pourraient être imaginés différents processus itératifs consistant à évaluer un premier modèle de mouvement grossier, l'insérer dans la reconstruction pour améliorer la qualité des images, à partir desquelles il devient possible d'améliorer l'estimation de mouvement. Deux points de départ de ce cycle semblent naturels.

• Une reconstruction de type *synchronisation* (tri des projections suivant un signal). La difficulté revient alors à développer un algorithme de recalage déformable suffisamment robuste pour résister au bruit élevé des images. Nous n'avons pas encore considéré cette approche.



FIG. 4.13 – Première ligne : reconstruction sans compensation de mouvement (les images sont floues). Les deux autres lignes représentent des reconstructions avec sélection, permettant d'éliminer le flou, mais induisant du bruit [161].

• Un modèle de mouvement complet issu d'un TDM 4D du même patient (voir sections précédentes). Là, le modèle peut être précis, mais les déformations ne sont pas nécessairement similaires entre le moment de l'acquisition du TDM 4D et celui de l'acquisition des projections Cone-Beam. Il faut ainsi mettre en correspondance le modèle a priori avec les données Cone-Beam et/ou une reconstruction initiale (approche avec synchronisation). Il convient donc de développer (encore!)



FIG. 4.16 – Superposition du TDM initial et de l'image CB reconstruite après recalage rigide.

des algorithmes de recalage. Pour l'instant, des premiers essais ont été réalisés avec une simple approche rigide entre l'image "floue" obtenue par reconstruction sans compensation des données Cone-Beam et une image également "floue" moyennée à partir des phases du TDM 4D (cf fig. ci-dessus). Visuellement, les images obtenues (fig. 4.17) sont de meilleure qualité que les images sans compensation ou issues de la technique par sélection. En revanche, des imprécisions semblent subsister et c'est vers elles que nous allons maintenant



FIG. 4.14 – Reconstruction **analytique** compensée en mouvement [161], données du *popi-model* [206]. Image de référence à gauche, reconstruction standard ensuite (sans prise en compte du mouvement), reconstruction par sélection et enfin reconstruction avec compensation de mouvement.

nous pencher.

En conclusion, il s'agit ici de travaux récents, prometteurs, qui permettent d'envisager l'obtention d'images 4D "embarquées" de bonne qualité. Ce type d'information, même s'il ne s'agit pas de données concomitantes à l'irradiation mais acquises quelques minutes auparavant, sont importantes pour les traitements. En particulier, dans le cadre des traitements hypofractionnés par stéréotaxie dite "extra-crânienne" des cancers du poumon inopérable et non à petites cellules. En traitements hypofractionnés, un nombre réduit de séances est programmé (jusqu'à environ 5 séances, à mettre en regard avec une trentaine habituellement). Chaque séance consiste à délivrer une dose beaucoup plus forte que les doses habituelles et les étapes de localisation et de contrôle de traitement sont alors encore plus critiques. Un autre intérêt réside dans l'utilisation des imageurs embarqués lors des traitements par hadronthérapie (section 5.3), pour lesquels la localisation précise des structures est encore plus importante du fait de la précision balistique des faisceaux.

Les étapes suivantes de développement sont : proposer et valider un protocole d'estimation de mouvement afin de l'insérer dans la reconstruction, dimi-



FIG. 4.15 – Reconstruction **algébrique** compensée en mouvement [161], données du POPI-model [206]. Image de référence à gauche, reconstruction standard ensuite (sans prise en compte du mouvement), reconstruction par sélection et enfin reconstruction avec compensation de mouvement.

nuer les temps de calcul pour que le processus soit utilisable en clinique et, enfin, préparer le transfert du processus vers les cliniciens afin de développer une stratégie thérapeutique d'utilisation. Notons que ces travaux vont se poursuivre dans le cadre d'une collaboration avec le groupe de Marcel Van Herk et Jan Jacob Sonke du NKI à Amsterdam, dans le cadre du post-doctorat de Simon Rit.



FIG. 4.17 – Reconstruction compensée en mouvement [161] sur données réelles. Le zoom sur la dernière ligne est centré sur la tumeur.

4.5 Vers une dosimétrie 4D

Jusqu'à présent, les logiciels de plan de traitement (TPS^3) ne permettent pas de calculer des distributions de dose sur des organes en mouvement. En particulier, aucun module logiciel n'est actuellement disponible pour effectuer la planification à partir d'un TDM 4D (même si cela semble en prévision par certains industriels). On peut raisonnablement penser que d'ici peu de temps, plusieurs TPS permettront de gérer ce type d'images. Dans un premier temps, il s'agira d'une simple visualisation des images (cela existe déjà sur les consoles d'acquisition). Le second temps sera probablement celui des outils d'aide au contourage sur de tels volumes de données, d'abord en fournissant des fonctionnalités de types "copié-collé" permettant aux opérateurs de comparer manuellement et quantifier les régions d'intérêt au cours du cycle respiratoire. Le passage à des outils plus évolués nécessitent, à notre sens, un module d'estimation de mouvement (par recalage déformable par exemple). Une fois ce modèle de mouvement disponible, d'autres fonctionnalités telle l'aide au contourage automatique décrite plus haut (sec. 4.3.6) pourront être proposées. Parmi les fonctionalités permettant aux cliniciens d'appréhender les images TDM 4D et de les exploiter pour des besoins cliniques concrets, il y en a un qui nous semble important et sur lequel nous avons développé une activité, il s'agit du calcul de distribution de dose dite "dynamique", c'est-à-dire calculée sur cible mobile et déformable.

4.5.1 Méthode proposée

Une méthode de calcul de distribution de dose tenant compte des mouvements et déformations du milieu nous semble indispensable pour aider le clinicien à fixer des marges adéquates et personnalisées au patient, et plus généralement pour l'aider à définir la stratégie thérapeutique la plus appropriée à la situation. Des premières propositions ont été faites dans la littérature, comme celle de LUJAN ET AL. [117], qui proposent de convoluer la distribution de dose statique avec une fonction de densité de probabilité représentant le mouvement, supposé unidimensionel (dans la direction tête-pied) et homogène. D'autres approches prennent mieux en compte les changements de doses en recalculant les distributions mais supposent toujours un mouvement rigide [47, 19]. Plus récemment, certains auteurs [147, 168] intègrent le mouvement estimé par recalage déformable dans le calcul de la dose effectuée à l'aide de méthodes Monte-Carlo.

Dans cet esprit, nous avons donc proposé [11, 10] une méthode de calcul de dose utilisant une TDM 4D, effectuant le cumul avec intégration de mouvement de plusieurs distributions de dose statiques. Il s'agit de travaux encore en cours et nous faisons que les résumer ici. Soient d_t les distributions de dose calculées aux temps t sur les configurations anatomiques A_t . Soit A_0 une configuration anatomique de référence et soit $\phi(t)$ le modèle de mouvement permettant de déformer l'instant A_t vers l'instant de référence A_0 . Ce modèle est obtenu à partir des méthodes présentées

³Treatment Planning System

section 4.3. Il est constitué dans ce cas d'une dizaine de champs de déformation exprimés en lagrangien. La distribution dynamique DD souhaitée est alors l'intégration des différentes distributions statiques en tenant compte du mouvement ϕ et d'une éventuelle pondération en temps $w_t : DD = \sum_t w_t \phi_t(d_t)$ [236].

Les difficultés de cette approche résident dans les points suivants : l'estimation d'un modèle de mouvement adéquat (nous en avons longuement parlé dans les sections précédentes), la gestion des différentes phases d'interpolation lors de l'application des déformations (*warping*) et l'évaluation de la méthode. Pour l'avant dernier point, des travaux sont encore en cours pour essayer d'estimer l'influence des étapes d'interpolation. Le dernier point fait l'objet d'une étude décrite section suivante.

4.5.2 Évaluation expérimentale

Ces travaux ont essentiellement été menés dans le cadre de la thèse de M^{elle} Ayadi [9]. La validation ou l'évaluation de ce type d'approches est très délicate et, à notre connaissance, aucune étude expérimentale n'a été publiée pour comparer les distributions dynamiques à la mesure. Tout d'abord, nous partons du principe que le modèle de déformation utilisé est évalué de manière indépendante (voir section 3.3). Ensuite, nous avons proposé un protocole permettant dans une certaine mesure d'avoir une première évaluation expérimentale de la dose reçue. Nous avons conçu et développé [10] un fantôme et un support mobile permettant d'effectuer des irradiations d'objets en mouvement. Le fantôme, hétérogène, est constitué de matériels de densités différentes : un insert de polyéthylène de $4 \times 4 \times 4$ cm³ est placé dans un volume de $12 \times 12 \times 12$ cm³ de bois (cf fig. 4.18). Le support dynamique (la figure 4.18 montre une première version de ce fantôme n'ayant qu'une seule dimension et la figure 4.11 montre la version actuelle avec deux degrés de liberté) nous permet de déplacer l'objet pendant une irradiation. Il simule un mouvement périodique sinusoïdal à deux dimensions (vertical et horizontal).



FIG. 4.18 – Fantôme hétérogène placé sur support mobile (à gauche) et configuration de l'irradiation (à droite).

Des films dosimétriques (X-OmatV) ont été placés au centre du fantôme et proches des hétérogénéités. L'ensemble a pu être irradié avec diverses configurations : avec et sans mouvement, perpendiculairement ou parallèlement au faisceau. En discrétisant les mouvements en plusieurs positions fixes différentes et en procédant aux irradiations de ces positions statiques, nous avons ainsi pu simuler expérimentalement le principe du cumul de dose. Les doses lues à partir des films (plus précisément converties à partir des densités optiques à l'aide d'un étalonnage effectué préalablement) ont alors été cumulées et tiennent compte du mouvement. Dans ce cas, le mouvement est parfaitement connu et simple puisqu'il s'agit de translations. Cette dose cumulée a pu être comparée aux irradiations dynamiques réelles. Il a alors été observé une augmentation attendue de la pénombre et un bon accord entre doses dynamiques mesurées et simulées (cf fig.4.19). En revanche, nous avons mis en évidence que les algorithmes (non Monte-Carlo) disponibles en clinique ont une influence probablement supérieure à celle du mouvement. Ainsi, les effets dus aux hétérogénéités sont prépondérant et la figure 4.19 montre un cas particulier où le calcul de dose statique (pointillé vert) ne correspond pas bien à celui mesuré (courbe verte). Cela vient corroborer les conclusions déjà avancées dans [60, 46].

Les travaux sont cependant encore en cours pour préciser cette approche et il ne s'agit encore que de résultats préliminaires. Notons que cette évaluation expérimentale simplifie une partie du problème car elle ne permet pas d'évaluer des déformations mais seulement des déplacements.



FIG. 4.19 – Comparaison des hémi-profils lors d'irradiation statique et dynamique, mesuré et simulé dans le fantôme.

4.5.3 Exemple d'utilisation lors de la planification d'un traitement

À partir d'une acquisition TDM, deux types d'images sont reconstruites : une image 3D moyennée, "floue" intégrant le mouvement le long du cycle respiratoire, et une image 4D composée de dix phases. Le GTV a été défini par un radiothérapeute sur chaque image 3D (11 au total). Le plan de traitement a ensuite été déterminé par les physiciens médicaux de la manière suivante : le CTV et le PTV ont été générés avec des marges de 5 et 10 mm respectivement. Douze faisceaux d'irradiation (photon, 6MV) ont ensuite été conformés sur le PTV avec une marge de 13 mm pour compenser les effets des faibles densités pulmonaires (afin que la couverture du PTV soit celle prescrite). En effet, les hétérogénéités présentes dans le corps humain, notamment dans le cas du poumon de faible densité côtoyant des structures osseuses de densité élevée, sont relativement mal prises en compte par les modules de calcul de dose présents en clinique. Dans l'avenir, l'utilisation de méthodes de calcul plus précises (voir la section 5 consacrée aux techniques de simulations Monte-Carlo) pourrait modifier cette étape et réduire l'incertitude.

Ce plan de conformation a été basé sur une image de référence et ensuite appliqué à toutes les phases du TDM 4D. Nous avons ainsi comparé une distribution de dose statique calculée à partir d'une phase intermédiaire du TDM 4D avec la distribution de dose dynamique (cf fig. 4.20 à 4.22). Dans ce cas test, la dose moyenne reçue par le PTV a peu évoluée (de 67.9 Gy à 68.4 Gy). Le maximum de la différence de dose relative observée était de 16 % (en ne tenant compte, comme c'est le cas traditionnellement [45], que des voxels ayant reçus au moins 50 % de la dose maximum). L'analyse est encore délicate car les logiciels disponibles en clinique ne nous permettent pas encore d'importer cette distribution de dose. Dans ce cas particulier, il semble que le calcul 4D complet modifie la distribution de dose estimée de manière classique dans des proportions faibles comparées aux autres incertitudes (de délinéation, de prise en compte des hétérogénéités, ...). Ainsi, même si le traitement ne se trouve ici que peu modifié, le fait même de pouvoir le contrôler ou le valider à l'aide de simulations dynamiques est un pas nécessaire à la compréhension des phénomènes mis en jeu.



FIG. 4.20 – Distribution de dose dynamique superposées sur une vue axiale.



FIG. 4.21 – Distribution de dose dynamique représentée aux positions extrêmes du cycle respiratoire (inspiration, expiration).



FIG. 4.22 – Distributions de dose calculées aux positions extrêmes du cycle respiratoire (inspiration, expiration) et superposées sur l'instant de référence.

4.5.4 Commentaires

Nous avons démarré une série de travaux permettant d'évaluer la faisabilité et l'intérêt d'un calcul de dose dynamique. La méthode proposée se base sur le modèle de mouvement obtenu par recalage déformable, qui encore une fois se trouve au cœur de la problématique. En pratique, il faut souligner les difficultés techniques accompagnant cette démarche. D'une part, les parties expérimentales (irradiations en dynamique) ont nécessité la construction d'un fantôme avec des matériaux hétérogènes, la conception et la construction d'un support dynamique permettant de simuler un mouvement sinusoïdal, l'accès aux accélérateurs de traitement, l'étalonnage des films dosimétriques et des TLD (Thermo Luminescent Dosimetry), le développement et la numérisation des films. D'autre part, d'autres difficultés d'ordre logiciel cette fois ont également du être surmontées. En particulier, le logiciel de dosimétrie utilisé en clinique (XIO de CMS) ne permet pas initialement d'exporter des distributions de dose 3D, ni d'en importer d'autres pour analyse (telles celles que nous voulons simuler). Nous avons donc du développer une méthode permettant de le faire, ce qui en rend l'exploitation clinique lourde et en pratique limitée aux études rétrospectives. Ces commentaires veulent illustrer un problème récurrent dans la mise en place d'un projet pluri-disciplinaire tel que celui-ci. La coopération à la fois avec les équipes cliniques et les industriels est un point central et cela n'a pu être possible qu'à l'aide d'une forte coopération des différents physiciens médicaux impliqués dans le projet.

Dans l'avenir, cette méthode de calcul de dose sur objet en mouvement va faire l'objet d'un transfert industriel avec la compagnie Dosisoft dans le cadre du projet Miniara financé par le pôle de compétitivité Medicens (démarrage en octobre 2007), l'objectif est de mettre en œuvre cette technique dans le TPS de Dosisoft. Il s'agira ainsi, en environ deux/trois ans, de proposer aux cliniciens un outil utilisable en clinique dédié au calcul de dose 4D.

Pour terminer cette section consacrée à la problématique de la dosimétrie 4D, qui n'en est encore qu'à son début, il semble intéressant de mentionner que les principes à la base de ce cumul de dose peuvent être également appliqué dans le cadre de la radiothérapie dite *adaptative* [228]. Dans ce cas, il s'agit également de cumuler des distributions de doses en tenant compte des déformations mais avec des intervalles temporels non plus de l'ordre de la seconde, mais de l'ordre du jour. Enfin, notons que ce principe est également valable dans le cadre des techniques de traitement par hadronthérapie (proton, carbone). Dans ce cas l'importance de pouvoir simuler une distribution de dépôt de dose tenant compte de déformation est très largement accentuée à cause de la grande précision balistique des ions (pic de Bragg, voir section 5.3).

4.6 Conclusion

Notre objectif est de contribuer à la diminution des incertitudes de localisation, en particulier celle dues au mouvement respiratoire. Cet objectif est directement issu des recommandations des médecins avec comme hypothèse que la réduction de l'incertitude peut permettre d'augmenter les doses, ce qui peut contribuer à l'amélioration de l'efficacité du traitement. On le voit, les effets cliniques observables et irréfutables (études cliniques randomisées de phase III, evidence-based medecine) sont encore loin [205, 209]. De plus, ces techniques (disons, l'ensemble de celles entrant dans le cadre de l'IGRT) sont d'autant plus délicates à évaluer que, d'une part, d'importants problèmes éthiques se posent lorsqu'il s'agit de comparer une technique nouvelle que l'on espère meilleure avec la technique conventionnelle (pourquoi certains patients – choisis au hasard! – ne pourraient pas en bénéficier?), et, d'autre part, ces évolutions s'accompagnent d'autres types d'évolutions, en radiobiologie ou en traitements concomitants (chimiothérapie) par exemple, rendant difficile l'évaluation de la part d'amélioration imputable aux technologies IGRT. Seulement récemment a été par exemple observée, lors d'analyses rétrospectives d'études cliniques en cancer de la prostate, une corrélation entre la distension du rectum et les résultats [84, 56]. Même si cela demande encore à être confirmé, il semble que la distension du rectum crée une erreur systématique importante et cela s'en ressentirait clairement sur les résultats cliniques.

Cependant, nous espérons que ces travaux servent également à deux autres objectifs. Tout d'abord, nous espérons qu'ils contribuent à alimenter la réflexion des cliniciens et des industriels, par exemple en amenant une prise de conscience sur tel ou tel type d'incertitude sous ou sur-évaluée. Ensuite, bien que cela n'est pas été le choix rédactionel ici, plusieurs développements peuvent être extraits du domaine de la radiothérapie et servir de brique de connaissance dans d'autres domaines d'application. Par exemple, le modèle de respiration proposé ici semble intéresser les pneumologues à qui nous l'avons montré. Les approches de recalage déformable "grande déformation" pourraient peut être également être utilisées sur d'autre localisation que le poumon.

La section suivante présente une autre facette de la lutte contre les incertitudes en radiothérapie, celle liées aux simulateurs d'interactions particules-matière permettant de calculer une distribution de dose prévisionnelle dans le patient.

Chapitre 5

Dessert : simulations Monte-Carlo et hadronthérapie

Ce chapitre regroupe les activités menées dans le domaine des *simulations informatiques* de phénomènes physiques mis en jeu en radiothérapie. Il décrit également nos liens avec l'hadronthérapie. Ces activités sont encore relativement jeunes puisqu'elles ont débuté en 2003-2004.

5.1 Simulations des interactions rayonnement-matière

5.1.1 Analytique versus Monte-Carlo

Une des étapes fondamentales lors de l'élaboration d'un plan de traitement en radiothérapie consiste à effectuer une simulation informatique de la distribution du dépôt de dose au sein des organes. Cette étape consiste à reproduire une série d'interactions physiques (processus électromagnétiques en radiothérapie classique) entre les faisceaux de particules et la matière vivante, interactions aboutissant à un dépôt d'énergie. Cette ionisation de la matière conduit à une certaine probabilité de destruction des cellules (cancéreuses et non cancéreuses).

On peut distinguer deux grandes classes d'algorithmes permettant de simuler ces dépôts de dose. La première regroupe les méthodes dites **analytiques**, généralement caractérisée par un faible coût en temps de calcul mais dont la précision est perfectible. En particulier, les lacunes de ces approches pour prendre correctement en compte les hétérogénéités (dans le poumon notamment) sont bien connues et nous les avons également mis en évidence lors des expérimentations sur le dépôt de dose 4D (section 4.5). La deuxième classe est celle des méthodes de **Monte-Carlo**, potentiellement plus précises mais pour un temps de calcul bien plus élevé. En clinique, la quasi-totalité des logiciels du commerce utilisent des méthodes analytiques. Depuis peu (2, 3 ans), plusieurs industriels annoncent mettre bientôt sur le marché des modules Monte-Carlo. Ces méthodes sont également largement utilisées par la communauté scientifique pour mettre au point des méthodes plus rapides, pour les évaluer ou plus généralement pour étudier les phénomènes mis en jeu.

Les méthodes Monte-Carlo sont aussi utilisées pour la mise au point et l'analyse de nombreux systèmes d'imagerie : par rayons X [68], TEP [96] et imageur portal [13]. En effet, l'étude des interactions rayonnement-matière est également au cœur du processus d'acquisition de ces types d'images médicales. Considérons la simulation du trajet d'un faisceau de photon lors de son parcours dans la matière. D'un côté, on cherche à retenir des phénomènes physiques mis en jeu ceux contribuant au dépôt de dose, de l'autre on s'intéresse aux caractéristiques du faisceau sortant du patient avant de poursuivre la simulation dans les détecteurs. Seules changent alors les caractéristiques des faisceaux (par exemple haute énergie en traitement, basse énergie en imagerie), les mesurables, les précisions requises dans les phénomènes simulés. Généralement les codes Monte-Carlo, contrairement à leurs homologues analytiques, sont suffisement souples pour justement permettre ces deux grands types d'études, dosimétrie et imagerie. Notons enfin que l'évaluation conjointe d'un système d'imagerie avec sa contribution dosimétrique associée présente également un grand intérêt (typiquement pour mesurer la dose reçue par un patient lors de l'acquisition d'un scanner X ou d'un TEP). Finalement, le problème du temps de calcul élevé (on peut parfois parler de jours ou semaine de simulation) confine encore les approches Monte-Carlo au domaine de la recherche et du développement, même si cela évolue fortement. L'importance de cette problématique de temps de calcul est encore accrue lorsqu'on se souvient que le calcul de dose peut être inclu dans un processus d'optimisation (en IMRT notamment), nécessitant alors de nombreuses itérations (donc calcul de dose) avant d'obtenir le résultat souhaité.

Cependant, la frontière entre approches analytiques et Monte-Carlo est floue. D'une part parce que les méthodes analytiques incluent des parties calculées par Monte-Carlo (noyau de convolution pour les méthodes dite de "superposition"). D'autre part parce qu'une méthode Monte-Carlo consiste à faire des choix a priori, par exemple sur les phénomènes physiques à prendre en compte ou non, ou sur les énergies minimales en dessous desquelles on décide de ne plus suivre ou produire une particule. Il faut alors différencier les *codes* Monte-Carlo souvent très génériques et permettant de simuler toute une ribambelle de particules et phénomènes physiques, des *modules de simulation* conçus et validés dans un but bien précis (dépôt de dose en photon par exemple). Enfin, d'autres approches de type hybride [68] viennent encore réduire l'écart entre les deux classes.

5.1.2 Résumé de l'approche Monte-Carlo

Les méthodes Monte-Carlo englobent des techniques d'échantillonage statistique employées pour approximer des solutions numériques à certains problèmes mathématiques complexes. Dans notre cas, le trajet d'un faisceau de particules est appréhendé statistiquement en simulant un nombre fini de particules. Lors de son trajet dans la matière, chaque



particule est traitée de manière stochastique en fonction des distributions de probabilités associées à chaque phénomène physique et aux conditions locales (composition et densité du milieu, type, énergie et moment de la particule). Ces distributions de probabilités, les *sections efficaces*, sont plus ou moins bien connues selon le type de processus physique. Elles sont relativement précises dans le cas d'un faisceau de photon en interaction avec la matière organique pour la gamme d'énergie utilisée en radiothérapie et pour la précision de dose requise (le millimètre), mais elles le sont moins dans le cas des processus nucléaires mis en jeu lors d'une irradiation par ions carbone (voir l'hadronthérapie section 5.3). De même, si l'on désire des informations à très basse énergie ou à très petite résolution spatiale (quelques microns) pour les études de radio-biologie, là encore les données physiques de base peuvent être insuffisantes.

Différents codes Monte-Carlo sont disponibles dans la communauté internationale – en particulier issus de la physique des particules – codes plus ou moins utilisables pour les tâches qui nous intéressent ici. Une description de différent codes avec leurs caractéristiques peut être trouvée dans VERHAEGEN and SEUNTJENS [211] ou plus récemment dans la revue de CHETTY ET AL. [44]. Nous nous sommes intéressés à MCNPX (voir section 5.2) et plus récemment à Geant4 (voir section 5.4) qui nous paraît adapté pour les développements regroupant *radiothérapie* conventionnelle par faisceaux de photons, *hadronthérapie* par faisceaux de protons ou d'ions carbone et *imagerie*.

MCNPX MCNPX¹ est un code relativement ancien et robuste, développé à Los Alamos (EU). Il est écrit en Fortran. Il n'est pas facilement extensible par les utilisateurs et est relativement peu souple. Cependant sa précision est reconnue et éprouvée.

Geant4 Le code Geant4² [3, 170] a été initié au CERN et au KEK en 1993. Il a été conçu et développé à travers une large collaboration internationale. Il permet la simulation *in-silico* du passage de particules à travers la matière et inclut une large gamme de phénomènes physiques (électromagnétiques, hadroniques). Il permet la maintenance et l'ajout de nouveaux modèles ou de nouvelles données (sections efficaces du carbone à basse énergie par exemple). Geant4 est basé sur une technologie orientée-objet (à l'aide du langage C++) et sur une conception génie-logiciel robuste. Son principal avantage réside dans sa souplesse et la disponibilité de son code source auprès d'une large communauté. Il est ainsi possible de suivre exactement la description de tous les phénomènes mis en jeu ainsi qu'éventuellement de les modifier. En revanche, son principal inconvénient est son adaptation au monde médical encore très jeune et fragile, beaucoup de validations sont encore à faire.

¹MCNPX : Monte Carlo N-Particle eXtended http://mcnpx.lanl.gov/ ²Geant4 http://geant4.web.cern.ch/geant4/

5.1.3 Centres de calcul



Typiquement, des dizaines ou centaines de millions de particules primaires engendrent chacune des centaines voire milliers d'interactions, dont certaines vont potentiellement donner naissance à d'autres particules, dites secondaires,

ayant elles-mêmes leur cortège d'interactions en cascade. Cela représente donc des volumes de calcul à traiter relativement conséquents. On conçoit ainsi, d'une part qu'il est difficile (mais faisable et souhaitable dans certain cas) de stocker l'ensemble des évènements ayant eu lieu durant la simulation et que les temps de calcul peuvent être importants : typiquement de quelques minutes ... à quelques semaines ! Issus de la physique des particules, l'utilisation de centres de calcul dédiés est pratiquement nécessaire. Nous avons pour notre part pu bénéficier du centre de calcul de l'IN2P3, basé à Lyon, regroupant environ 6000 machines (voir photo ci-contre). L'aspect stochastique et indépendant des particules simulées rend particulièrement facile et efficace la parallélisation des codes, les simulations s'exécutant ainsi sur 10, 20 ou 50 processeurs en même temps, en fonction de la charge du centre de calcul. Cela demande néanmoins une certaine adaptation à un environnement très informatisé (travail à distance, transfert, stockage, ...) et la *formation* des nouveaux étudiants à ces technologies est longue.

5.1.4 Nos activités

On peut distinguer deux types de tâches. Le premier type consiste à **mettre au point une simulation** Monte-Carlo pour un problème donné. Il s'agit pour cela de définir un jeu de paramètre adéquat, permettant de coller au mieux à la réalité (comparaison avec des données expérimentales) pour un temps de calcul acceptable. Dans le cas d'un calcul de dose par exemple, le jeu de paramètre à décrire peut être découpé en 4 parties : description de la source (spectre énergétique, forme, position, moment des faisceaux), description de la cible (un patient par exemple représenté par une image TDM), description des phénomènes physiques pris en compte (électromagnétiques, nucléaires, coupures sur les particules, ...) et enfin description des mesurables à stocker utiles pour le problème. En pratique, la description complète d'une simulation s'apparente à la mise en place d'un fichier de configuration composé de centaine de paramètres, à constamment confronter à des données acquises expérimentalement [211].

Le second type de tâche consiste à travailler sur la **conception** même **des codes de simulations**. Cela peut se faire à différents niveaux. D'une part une approche "physique" : intégration de nouvelles données (typiquement des sections efficaces), proposition de modélisation d'un processus particulier, etc. D'autre part, il existe également une composante "informatique" majeure : algorithme de navigation des particules, prise en compte de données complexes (une image d'un patient), prise en compte du temps, architecture logicielle de programme complexe, etc. Là encore, la frontière entre "physique" et "informatique" est très floue.

La section suivante résume nos travaux concernant la mise en point de simulations d'un imageur portal. Ensuite, après avoir décrit le principe de l'hadronthérapie section 5.3, la section 5.4 décrit les travaux menés dans le cadre du projet ANR Simca2. Enfin, la section 5.5 présente l'activité visant à réunir les deux mondes (dosimétrie et imagerie) dans le cadre d'une même plate-forme de simulation développée pour le projet ANR fGate.

5.2 Simulation d'un accélérateur et d'un imageur portal

Il s'agit là essentiellement du travail mené dans le cadre de la thèse de JN. Badel [12, 13]. Déjà évoqué au chapitre 2, l'imageur portal recueille le flux de particules ayant traversé le patient. Il peut permettre d'obtenir des informations dosimétriques importantes lors d'une séance de traitement.

L'évolution technologique des imageurs portals numériques, notamment l'émergence des systèmes à détection indirecte constitués d'un scintillateur couplé à des photodiodes en silicium amorphe, permet, en plus du contrôle du positionnement, un contrôle dosimétrique. Ce contrôle dosimétrique peut s'appliquer *avant* le traitement (vérification du plan de traitement en IMRT), et *pendant* le traitement (vérification de l'image de dose après une séance d'irradiation du patient). La comparaison de l'image de dose portale obtenue lors de l'irradiation avec celle prévue initialement lors du plan de traitement peut mettre en exergue des différences d'origine variées, comme un temps d'irradiation incorrect, le positionnement ou le changement anatomique du patient, la variation de la qualité du faisceau d'irradiation, etc. L'objectif est ici de prédire l'image de dose portale (ou dose transmise) par simulation Monte-Carlo (avec les codes MCNPX et Geant4) afin de la comparer à l'image de dose obtenue par étalonnage de l'imageur portal. Nous utilisons les imageurs iViewGT d'Elekta du service de radiothérapie du Centre Léon Bérard.

5.2.1 Méthode

Notre étude s'oriente sur le développement d'un modèle de prédiction d'image de dose portale basé sur un ensemble de mesures expérimentales et de calculs Monte-Carlo. Pour construire ce modèle, il est nécessaire de travailler d'un côté sur la caractérisation dosimétrique de l'imageur portal et, de l'autre, sur la modélisation du faisceau d'irradiation (tête de l'accélérateur), du patient (voxélisation des données tomodensitométriques³) et de l'imageur portal qui composeront la scène des simulations Monte-Carlo.

La caractérisation dosimétrique a pour but de faire correspondre une valeur de dose à un niveau de gris de l'image. Cette caractérisation est délicate car elle dépend de tous les paramètres d'irradiation propre à chaque traitement (taille de champ,

³On entend communément par le terme "voxélisation" le fait d'intégrer des matrices de voxels dans un simulateur Monte-Carlo.

atténuation et diffusion du patient, énergie du faisceau). La modélisation a pour objectif de décrire très précisément les éléments de la scène de façon à générer des calculs Monte Carlo les plus précis possibles. Depuis 2003, nous avons signé avec la société Elekta un contrat de confidentialité nous permettant d'accéder aux données constructeurs sur les imageurs de type iViewGT et leurs accélérateurs associés. Le simulateur que nous avons pour l'instant utilisé est MCNPX. Sans entrer dans les détails, la mise en place de la simulation a nécessité les étapes suivantes.

- Description de la tête d'accélérateur (Elekta-Precise, voir fig 5.1). Il faut ainsi décrire l'ensemble des différents éléments de la tête (collimateurs, filtres, avec position, forme, taille, composition, ...) mais également les caractéristiques du faisceau primaire d'électrons qui donne ensuite lieu à celui de photons (par rayonnement continu de freinage, ou Bremsstrahlung). Des mesures expérimentales ont également été effectuées permettant de régler la simulation pour qu'elle conduise à des résultats les plus proches possibles de la machine simulée [211].
- Description de **la cible**, fantôme ou patient, dans tous les cas à partir d'images tomodensitométriques. Il a ainsi fallu proposer des méthodes permettant de passer d'une telle image à une description compréhensible par MCNPX. En particulier la phase d'étalonnage des unités Hounsfield a été réalisée à l'aide de la méthode décrite dans [181]. Des développements spécifiques ont également été réalisés pour convertir la matrice de voxels en données exploitable par la simulation.
- Description des différents composant de l'imageur, à l'aide notamment des informations fournies par Elekta.



FIG. 5.1 – Schéma fonctionnel d'un linac (à gauche) et photo d'un accélérateur de type Elekta-Precise du centre Léon Bérard [12] (à droite).

5.2.2 Résultats préliminaires

Il s'agit également de travaux encore en cours. Les premiers résultats préliminaires concernant les simulations Monte-Carlo ont mis en évidence les bonnes capacités dosimétriques de l'imageur étudié (l'iViewGT d'Elekta). Les prédictions par simulation de la dose déposée sont en relativement bon accord avec les expériences (1.4% à 2.6%, voir fig. 5.2). Ces résultats permettent ainsi de comparer la dose portale transmise à la dose simulée. Actuellement, les travaux continuent pour affiner ces résultats. À terme, l'étalonnage dosimétrique des imageurs portals devra permettre la transcription d'une image en niveau de gris en une image de dose. L'association des deux images de dose, celle transcrite avec celle calculée, permettra de quantifier les erreurs dosimétriques pendant le traitement du patient. À moyen terme, le code MCNPX sera comparé à Geant4. D'autres informations peuvent être trouvées dans [14, 13, 15, 12].



FIG. 5.2 – Comparaison entre un rendement de dose en profondeur dans un milieu composé d'eau, mesuré par chambre d'ionisation et calculé par simulation Monte-Carlo [12].

5.3 L'hadronthérapie

L'hadronthérapie [5, 4], une évolution majeure des techniques de radiothérapie, concerne l'utilisation d'autres types de particules que celles habituellement utilisées (photon, électron). L'hadronthérapie regroupe ainsi différentes techniques d'oncologie utilisant des particules non élémentaires faites de quarks : protons et ions légers tel le carbone. Une des premières propositions d'utilisation de proton et carbone pour le traitement thérapeutique remonte à WILSON [220] en 1946. L'idée est d'exploiter la courbe de pénétration dans la matière des ions légers, très différente de celle des photons. De manière simplifiée, le faisceau diffuse moins latéralement et offre un dépôt de dose très marqué vers le fin du parcours, dénommé le pic de Bragg (fig. 5.3). Deux avantages principaux des faisceaux d'ions légers peuvent être mentionnés.

- La *balistique* du pic de Bragg permet de mieux épargner les tissus sains environnants et ainsi d'éviter de recourir à de multiples points d'entrée comme c'est le cas avec les photons. En comparaison avec les planifications les plus modernes d'IMRT, les faibles doses aux tissus sains semblent globalement réduites.
- Un effet biologique supérieur à celui des photons (on parle d'effet biologique relatif ou RBE Relative Biological Effectiveness). Les dégâts causés par un rayonnement de haut TEL (Transfert d'Energie Linéique) sur les cellules tumorales sont supérieurs à ceux causés par photons en radiothérapie conventionnelle. Dans le cas des protons, l'ordre de grandeur est de 1.1 (10% plus "efficace" que les photons), alors que dans le cas des carbones, il est de 2 à 5. Cet effet est encore relativement difficile à apprécier et est étudié activement par la communauté des radiobiologistes. L'intégration des effets biologiques lors de la planification du traitement est un sujet de recherche très actif, voir par exemple STEWART and LI [200].



FIG. 5.3 – À gauche : dépôt de dose en profondeur pour des faisceaux de photon, carbone (et cobalt) tenant compte de l'effet biologique estimé. À droite : pic de Bragg "natif" d'un faisceau de proton et pic étalé (ou SOBP pour *Spread Out Bragg Peak*) réalisé par cumul de faisceaux de différentes énergies, permettant de couvrir la tumeur. Source : GSI.

Un des principaux avantages de l'hadronthérapie pour le patient, outre son efficacité pour des tumeurs radio-résistantes aux faisceaux conventionnels, est la possibilité de réduire le fractionnement de l'irradiation et donc la durée de traitement. Certaines tumeurs seulement sont cependant actuellement accessibles à un tel traitement. On estime que 15% des malades soumis au traitement par rayon X pourraient bénéficier d'un traitement par protons ou ions.

Il faut distinguer le cas de la protonthérapie de celui des traitements par ions carbones. La protonthérapie est en plein croissance et est en train de devenir, semblet'il, une technique industrielle rodée avec environ 38 000 patients traités dans le monde et un coût estimé d'environ 2.4 fois celui d'un traitement par IMRT [78]. Un cyclotron de cinq à six mètres de diamètre suffit pour accélérer ces protons aux énergies voulues (200, 300 MeV). En France, deux centres de protonthérapie existent : celui d'Orsay, actuellement en pleine évolution (nouvel accélérateur) est le plus grand; celui du Centre Antoine Lacassagne de Nice s'est spécialisé dans le traitement du cancer de l'œil.

Le cas d'un traitement par ions carbone est différent. Tout d'abord, il nécessite actuellement un synchrotron d'environ 18 mètres de diamètre, même si certains industriels développent de nouveaux types de cyclotrons moins imposants et moins coûteux pouvant accélérer des carbones (IBA). En carbone, le premier patient traité à HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator, à Chiba) au Japon le fut en 1994. Il existe un autre centre, HIBMC (Hyogo Ion Beam Medical Center) à Hyogo, également au Japon. En Europe, le projet pilote de GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung) à Darmstadt date de 1997. Depuis les études menées dans ces centres, d'autres projets en particulier européen ont vu le jour : le centre HIT (Heidelberger Ionenstrahlen-Therapie) à Heidelberg en Allemagne est quasiment terminé, CNAO (National Center of Oncological Adrotherapy) à Pavia en Italie est également bien avancé. Le projet ETOILE⁴ Français vient d'être officiellement accepté par le ministère de la santé (février 2007) et la construction, à Lyon, devrait débuter en 2008-9 pour une ouverture prévu à l'horizon 2012. Un autre projet, Autrichien, nommé MedAustron (Austrian Ion Therapy & Cancer-Research Centre Project) est également bien avancé et devrait ouvrir à peu près au même moment que le projet Français.

La section suivante présente nos activités sur la simulation Monte-Carlo du dépôt de dose par ions carbone dans le cadre du projet ANR Simca2.

5.4 Le projet Simca2

Le projet Simca2 "simulation d'une irradiation par ions carbone pour le traitement du cancer" a reçu un financement de l'ANR (appel d'offre "blanc") pour trois ans à partir de 2007. Il implique des chercheurs de l'IPNL (Institut de Physique Nucléaire de Lyon, UMR CNRS 5822), du CNDRI (E.A. Contrôle Non-Destructif par Rayonnement Ionisant, INSA de Lyon), de CREATIS et du centre Léon Bérard.

5.4.1 Objectifs

⁴Espace de Traitement Oncologique par Ions Légers dans le cadre Européen.

Tout système de planification de traitement du cancer par rayonnement ionisant repose en premier lieu sur une simulation précise de la dose déposée dans le patient. À l'heure actuelle, les travaux concernant la simulation d'une irradiation par un faisceau d'ions carbone présentent encore des points faibles importants, en particulier, lorsque l'on veut simuler la distribution spatiale de la dose (physique et non biologique) reçue par un patient, c'est-à-dire dans un milieu complexe et composé de matériels hétérogènes. Avec des ions carbone, les processus de fragmentation nucléaire sont encore mal pris en compte et nécessitent une recherche approfondie. Par ailleurs, une spécificité de l'hadronthérapie



FIG. 5.4 – Prototype d'hadron-TEP à GSI.

est qu'il est possible de réaliser un contrôle per-opératoire de la dose déposée à l'aide d'une imagerie TEP des émetteurs de positons générés par les fragmentations nucléaires qui interviennent lors de l'irradiation (voir fig. 5.4). Un simulateur dédié à l'hadronthérapie doit alors intégrer la simulation fine de la production d'émetteurs de positons.

Le but du projet est de développer une méthodologie et des outils permettant la simulation précise et rapide de la dose déposée par un faisceau d'ions carbone dans un patient, ainsi que les produits physiques associés (émetteurs β +, gamma prompt). Compte tenu de la complexité des processus physiques mis en jeu lors d'une irradiation par ions carbone, en particulier les processus hadroniques, la méthode de Monte-Carlo s'impose comme la seule approche capable de prendre en compte la richesse des interactions. Cette étape nous semble nécessaire pour pouvoir ensuite développer des méthodes analytiques plus rapides. D'autre part, nous avons mentionné ne nous intéresser qu'à la dose "physique", qui est la quantité d'énergie moyenne communiquée à la matière vivante divisée par la masse de cette matière. L'unité de dose absorbée est le Gray (Gy) correspondant au transfert à la matière d'une énergie de 1 joule par kilogramme. Nous ne cherchons pas ici à prévoir la dose "biologique", expriment les effets de l'irradiation sur les cellules relativement aux effets d'une irradiation par photon. En effet, la densité d'ionisation, et donc les conséquences en terme de survie sur les cellules, est différente suivant le type de particules utilisées.

Ce projet nécessite des compétences en physique (interactions rayonnementmatière, instrumentation) et en simulation numérique, en étroite relation avec l'expertise clinique. Les laboratoires IPNL, CREATIS et CNDRI, ainsi que le CLB, tous participant au projet ETOILE, collaborent ainsi de manière effective. Dans ce cadre là, notre tâche est centrée sur la conception de la plateforme logicielle permettant de mettre en œuvre les simulations, l'insertion des données images (matrices de voxels) dans le simulateur ainsi que, en collaboration avec l'IPNL, l'évaluation des simulations par comparaison avec des données expérimentales acquises sous faisceaux (cf thèse débutée en 2007, section 8.1).

5.4.2 Méthode

En terme de code Monte-Carlo, notre choix s'est porté sur la librairie Geant4 [3, 170] pour plusieurs raisons. La souplesse et la disponibilité des sources est en effet fondamentale car elle permet à notre collaboration d'envisager l'insertion de nouvelles données physiques qui pourraient résulter des expérimentations. D'autre part, cela nous permet également de modifier l'algorithme de navigation des particules pour l'adapter au cas des scènes voxélisées. L'approche généraliste de Geant4 qui permet la simulation de tout type de particule est également un important atout. En revanche, nous sommes conscients que ce code est encore jeune dans le domaine des applications médicales, qu'il est réputé relativement lent et pour lequel différents modèles restent encore à valider.

Comme évoqué précédemment, ces simulations doivent pouvoir être effectuées sur des patients décrits par des millions de voxels (images TDM) ce qui requiert l'introduction d'algorithmes rapides pour simuler le transport de particules dans de telles géométries. Nous avons ainsi proposé un algorithme original de description de volumes voxélisés permettant, sans changer l'algorithme de transport initial, d'accélérer les simulations [176]. L'approche proposée est basée sur une représentation de volume implicite, nommée segmented volume. Cette représentation est basée sur une segmentation préalable de l'image et est couplée à une carte de distance. Cela permet ainsi de minimiser le nombre d'intersections freinant les particules. Cette méthode a été implémentée avec Geant4 et comparée à quatre autres approches. Notre méthode a permis de diminuer le temps de calcul d'un facteur jusqu'à 15 tout en gardant une utilisation mémoire faible. L'accélération obtenue dépend de la complexité et du nombre de matériels différents dans la scène. Bien qu'obtenant ici un nombre optimal d'intersections et supprimant celles non nécessaires entre deux voxels voisins de matériel identique, le coût de chaque pas (step) est plus coûteux ce qui peut rendre l'approche inefficace dans certains cas. Cette méthode permet également d'introduire explicitement un compromis entre précision de la scène et temps de calcul. Ainsi, pour des simulations de calcul de dose, on ne pourra pas nécessairement se permettre de réduire la précision de l'image patient sous peine d'imprécision, et le gain en temps de calcul sera limité (entre 2 et 4 fois plus rapide tout de même). A contrario, dans le cas de simulations de processus d'imagerie, le gain en temps de calcul peut être très important. Plus de détails peuvent être trouvés dans la publication jointe, SARRUT and GUIGUES [176].

5.4.3 Conclusion

Il s'agit encore du début de ce projet (2007-2010) et plusieurs tâches sont en chantier. Outre les premiers résultats concernant l'accélération des simulations présenté dans le paragraphe précédent, nous avons effectués deux séries d'expérimentation au GANIL (juin et septembre 2007). Nous avons ainsi irradié (carbone 13, 76 MeV/u) une série de fantômes composés de fines tranches (1 mm) de matériels de densité et compositions différentes (bois, PMMA, polypropylène, Téflon), entrecoupées de films radiochromiques. Une fois numérisés, ces films nous permettent d'avoir une information sur la dose, mais nécessite un étalonnage particulier pour des faisceau de carbone. L'objectif est de confronter les simulations aux mesures expérimentales pour valider le code et en déterminer la précision en particulier dans les zones d'interfaces entre deux matériels. Les analyses sont actuellement en cours.



FIG. 5.5 – En haut, exemple de fantôme utilisé lors des expérimentations (on distingue dans le premier les films dosimétriques insérés). En bas à gauche, films bleuis par l'irradiation; on peut observer le changement de couleur correspondant au dépôt de dose, les derniers films sont situés proches du pic de Bragg. En bas à droite, films après rangement.

5.5 Le projet ThIS / fGate

Ce projet est en lien avec les précédents car il a pour objectif de regrouper ces simulations dans une même plate-forme.

5.5.1 Objectif du projet ThIS

Il s'agit d'un projet interne à notre équipe, impliquant en particulier L. Guigues (IR CNRS à Creatis). L'objectif initial du projet ThIS (*Therapeutic Irradiation*
Simulator) est de développer une plate-forme logicielle permettant d'effectuer des simulations Monte-Carlo pour la radiothérapie et l'hadronthérapie. Ce type d'approche existe pour d'autres codes tel EGSnrc⁵ avec les modules BEAMnrc⁶, permettant le développement facilité d'accélérateur linéaire, ou DOSEXYZnrc⁷ dévolu au calcul de dose dans une image patient. Nous voulons cependant que cette plateforme ne soit pas limitée au type de particules employé : photons, électrons, protons ou ions carbone doivent pouvoir être simulés, afin par exemple de les comparer dans de mêmes conditions. La plate-forme doit être le plus extensible possible et capable d'inclure simplement des volumes de type image (matrice de voxels) provenant notamment de scanners tomodensitométriques. L'idée est de **mutualiser** les différents types de simulations dans un environnement commun permettant à chacun de réutiliser les composants, mais également d'en fournir un accès simplifié. L'ambition est d'accélérer le cycle de développement et de raccourcir la phase d'apprentissage, souvent longue pour les étudiants. Il ne s'agit pas de développer un système complet de planification de traitement mais uniquement les modules de calcul de dose, de définition d'accélérateurs ou plus généralement de lignes de faisceaux, d'imageurs portals, le tout utilisé à des fins de recherche. À terme, la plateforme permettra de valider des simulations effectuées avec d'autres types de méthodes (analytiques ou hybrides) et d'effectuer des comparaisons de plans de traitement pour différent types de particules.

5.5.2 Méthode

Le simulateur développé a pour ambition d'être employé et validé par des personnes des différentes communautés : physiciens nucléaires, physiciens médicaux, médecins, informaticiens, étudiants ou chercheurs confirmés. Or, l'utilisation de C++ qui permet à Geant4 d'être robuste, puissant et extensible, exige des compétences en informatique. Par conséquent, d'importants efforts sont engagés afin de permettre à des chercheurs moins à l'aise avec le C++ d'utiliser rapidement le simulateur. Des *macros commandes* sont ainsi développées afin de fournir un accès simplifié au simulateur, sans toutefois perdre de vue que la maîtrise du code reste indispensable pour des analyses plus complète.

⁵http://www.irs.inms.nrc.ca/EGSnrc/EGSnrc.html

⁶http://www.irs.inms.nrc.ca/BEAM/beamhome.html

⁷http://www.irs.inms.nrc.ca/BEAM/user_manuals/pirs794/index.html



FIG. 5.6 – Symbole de Gate [96] : acquisition TEP d'un petit animal.

Depuis peu (2007), ce projet se retrouve maintenant lié au projet Gate dans le cadre de l'ANR fGate. Cette ANR, coordonnée par Irène Buvat (DR CNRS) regroupe des chercheurs de différentes institutions : LIF-U678 (Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, U678 INSERM et CHU Pitié Salpétrière), SHFJ (Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA), U650-LaTIM (Laboratoire de Traitement d'Information Médicale, INSERM), UMR 6550-CPPM (Centre de Physique des Particules de Marseille, CNRS) et CREA-TIS. Gate [41, 96]⁸ est un module logiciel basé sur Geant4 permettant d'effectuer des simulations en imagerie nucléaire de tomographie par émissions de positons. En s'appuyant sur

cette communauté très active, il a été proposé de fusionner les développements actuels de ThIS avec ceux de Gate. La plateforme résultante devrait ainsi permettre de réaliser, dans un même environnement, des simulations d'imagerie nucléaire, de radiothérapie et d'hadronthérapie. Ce travail sera également effectué en contact avec des membres de la collaboration internationale Geant4.

5.5.3 Conclusion

Le projet vient de débuter (2007-2010) et nous en sommes essentiellement dans les phases préalables d'analyse de code et de définition des architectures. Les codes sources et la documentation de la version de ThIS actuelle sont disponibles sur un site web dédié au public : http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio/ThIS. Un autre site web destiné aux membres de la collaboration fGate est également utilisé pour partager le nouveau code de fGate, incluant maintenant les développements initialement effectués pour ThIS.

⁸http://opengatecollaboration.healthgrid.org/

Chapitre 6

Digestif : perspectives

Les sections précédentes ont résumé mes activités de recherche de ces dernières années. Cette section présente des perspectives de recherche et une conclusion générale.

6.1 Perspectives de recherche

Notre l'objectif est d'aller vers une radiothérapie **guidée** mais également **contrôlée par l'image**, mettant l'image au centre du traitement, non seulement lors de la phase d'élaboration et de planification mais également lors de la réalisation quotidienne et effective des traitements. En terme de simulation, l'objectif est de créer une communauté active autour d'une **plate-forme de simulation** souple (fGate/ThIS), ayant une partie dédiée aux applications de radiothérapie et **ha-dronthérapie**, permettant de partager les méthodes et réduire le temps d'apprentissage des outils de simulation.

6.1.1 Acquisition et reconstruction d'images 4D

Il s'agit ici d'obtenir des informations 4D pour la planification du traitement (TDM 4D) et lors d'une séance (Cone-Beam 4D).

Acquisition TDM 4D implicitement synchronisée Le protocole actuel d'acquisition de TDM 4D est perfectible. En particulier, le signal respiratoire de synchronisation disponible est issu d'une ceinture abdominale parfois peu adaptée à certains patients. Dans le cadre d'une collaboration avec Philips, nous projetons d'étudier différents systèmes alternatifs de synchronisation, en particulier des synchronisations internes aux images (tel le principe de la "baguette" décrit en section 4.3.2). En effet, cette approche possède l'avantage d'une synchronisation implicite ne nécessitant pas de matériel supplémentaire coûteux. Nous projetons aussi d'utiliser plusieurs signaux de synchronisation simultanément pour garantir une certaine robustesse.

Reconstruction Cone-Beam 4D rapide Concernant les images issues du Cone-Beam, les propositions faites en terme de reconstruction avec compensation de mouvement pour l'imageur embarqué Cone-Beam (section 4.4) ont mené à réduire considérablement les artefacts dus aux mouvements ainsi que ceux inhérents aux méthodes de reconstruction avec sélection. En revanche, plusieurs problèmes subsistent. D'une part, l'obtention d'un modèle de mouvement a priori est encore délicate car il faut recaler ce modèle aux données Cone-Beam avant de pouvoir l'insérer dans la reconstruction. Nous avons montré qu'un recalage grossier (rigide, entre les reconstructions moyennes) conduit à des résultats intéressants mais cela demande encore à être affiné et surtout validé. Coupler la reconstruction avec le recalage pourrait être une voie intéressante de recherche. Cela peut, par exemple, prendre la forme d'un processus itératif en deux étapes successives. La première étape serait une reconstruction initiale effectuée avec un modèle de mouvement "pauvre" (rigide). À partir de cette reconstruction, le modèle courant est alors affiné pour ainsi donner lieu à une autre reconstruction, et ainsi de suite. Une part importante du travail consistera à mettre au point un protocole de validation. D'autre part, des efforts sont également à faire en terme de temps de calcul, en particulier pour les techniques algébriques (SART). D'autres approches par GPU [186] pourraient également être envisagées. Ce travail a débuté dans le cadre d'une collaboration avec le groupe de Marcel Van Herk et Jan-Jakob Sonke du NKI (Amsterdam) dans lequel Simon Rit est actuellement en stage post-doctoral.

6.1.2 Un modèle de thorax respirant patient spécifique

Même si les modèles de déformation obtenus sont jugés par les experts réalistes et suffisants pour le type d'applications auquel ils sont destinés (erreur moyenne estimée inférieure à 2 mm avec des maxima inférieur à 3 mm), la **robustesse** de la méthode reste encore à démontrer. Nos approches n'ont en effet pour l'instant été appliquées que sur moins d'une dizaine d'images 4D TDM. Or, la variabilité anatomique interpatients est notoirement très importante et la qualité des images varie beaucoup. De plus les procédés d'acquisition continuent d'évoluer. Nous envisageons donc d'évaluer la robustesse des procédés en élargissant la base de cas, ainsi qu'en se focalisant sur les cas "difficiles".

Il me semble également important d'introduire, postérieurement à la construction du modèle, des approches de contrôle de résultats. Celles-ci pourraient par exemple être basées sur des tests de consistance avec *a priori* anatomiques [131]. Il me semble indispensable qu'il y ait un **retour vers l'expert** lui permettant d'identifier des zones potentiellement à problème. Ce retour n'est pas forcément aisé puisque présenter par exemple une image déformée pour la comparer à l'image de référence est nécessaire mais ne suffit pas : c'est le champ de déformation même qu'il faut aussi contrôler. Actuellement, il est relativement aisé et très courant en pratique pour un utilisateur d'interagir sur le résultat d'un algorithme de recalage rigide par l'intermédiaire d'outils permettant par exemple de déplacer une image superposée par transparence à une autre. Cette **interaction** est indispensable à l'heure actuelle en clinique. En revanche, elle n'est pas du tout aisée à réaliser dans le cas du recalage déformable. Il faudra ainsi réfléchir pour savoir quelles actions interactives entreprendre en cas de détection de zones à problèmes. Si, par exemple, l'expert décide de corriger un contour préalablement déformé automatiquement par le champ de déformation, il conviendrait alors de modifier le champ en fonction de cette nouvelle donnée.

Le modèle ne représente encore qu'un seul cycle respiratoire moyen alors qu'il est bien connu que la façon de respirer évolue au cours des différentes séances, même si une première étude montre une certaine reproductibilité [197]. Intégrer la possibilité de différencier par exemple une respiration abdominale d'une respiration thoracique pourrait permettre de contrôler de manière plus précise les dosimétries. Il faut donc aller vers une modélisation plus complète dont, idéalement, les paramètres pourraient provenir de différents capteurs présents dans la salle de traitement (Cone-Beam qui donne des informations sur les organes internes au patient) et actifs pendant l'irradiation (imagerie optique tel Vision RT, cf page 45, donnant une image de la surface externe du patient, ou un spiromètre monitorant le volume respiratoire). Il faut alors synchroniser ces différentes modalités entre elles, et en voir les corrélations. À titre d'exemple, une étude est en cours pour évaluer si les éventuels décalages de positionnement observés à l'aide de l'image optique surfacique donnée par le Vision-RT sont similaires à ceux donnés par le recalage CT-Cone-Beam. Si des corrélations fortes sont observées, il pourra, peut être, être question de réduire la fréquence d'acquisisition des images Cone-Beam (irradiante et plus longue). Si ce n'est pas le cas, il faudra essayer de comprendre pourquoi.

Nous avons déjà noté (section 4.3.7) que le modèle de mouvement peut être lourd à manipuler (environ 1.5 Go de données) et que nous envisagions une **paramétrisation parcimonieuse** à l'aide de fonctions B-Splines. Outre la quantification de l'éventuelle perte de précision due à cette approximation, une des première application sera de construire un outil de visualisation adapté (un "slicer 4D"), peut être là aussi à l'aide de GPU.

6.1.3 Distributions de dose cumulée dynamique (ou 4D)

Concernant le développement de la méthodologie de "dosimétrie 4D", c'est-à-dire permettant de cumuler sur une même référence des distributions de doses provenant de configurations anatomiques différentes dans le temps, que ce soit en intra-séance pour prendre en compte les mouvements respiratoires lors d'une séance de traitement ou en inter-séances pour la dosimétrie au cours de l'ensemble du traitement, beaucoup de travail reste à faire. Tout d'abord, il nous semble nécessaire de disposer d'un outil permettant d'effectuer ce cumul de dose de manière conviviale. Actuellement, la manipulation reste fastidieuse car le mécanisme n'est pas intégré dans le logiciel TPS. Le projet Miniara déjà évoqué apporte un début de réponse puisque nous collaborons avec l'entreprise Dosisoft pour intégrer notre méthode dans leur TPS.

Nous poursuivrons l'effort d'évaluation expérimentale pour comparer les

doses mesurées aux doses simulées. Cela est indispensable pour à la fois valider les simulations mais également quantifier les effets des mouvements. Cela se fera essentiellement en collaboration avec les physiciens médicaux du groupe et à l'aide du plateau technique du département de radiothérapie du centre Léon Bérard. Même si cela ne fait pas à proprement parler directement partie de mes domaines de compétences, les conséquences dosimétriques des mouvements en fonction de la stratégie de **marges considérées** doit guider les développements. Par exemple, la récente notion d'image dite de *mid-ventilation* correspondant à l'image 3D correspondant au milieu du *niveau temporel* du cycle respiratoire (et non pas en terme d'amplitude de signal) doit être étudiée [221] car cela semble apporter un compromis intéressant en terme de marges.

D'autre part, nous avons mis en évidence [9] les déficiences potentielles des algorithmes de calcul disponibles dans les TPS en particulier pour les milieux présentant des hétérogénéités importantes (tel le poumon par exemple). Même s'il est encore difficile d'évaluer les conséquences de ces approximations, des approches potentiellement plus précises telles les méthodes **Monte-Carlo** pourront probablement permettre de mieux comprendre les phénomènes en présence et ainsi améliorer la prédiction de dose. Cet aspect là sera traité dans le cadre du projet fGate/ThIS, présenté dans la section suivante.

6.1.4 Une plate-forme de simulation Monte-Carlo dédiée à la radiothérapie et l'hadronthérapie

Le projet ThIS maintenant lié à fGate (section 5.5), doit nous permettre de catalyser les développements Monte-Carlo destinés à la radiothérapie et l'hadronthérapie. Plusieurs axes nous semblent primordiaux. D'une part simplifier l'accès à ces simulations à travers la mise en place de solutions informatiques de type macros avec un triple avantage : accélérer les développements souvent fastidieux, étendre l'accès à ces outils au delà de la seule communauté d'informaticiens ou de physiciens très à l'aise avec l'informatique et enfin **partager** beaucoup plus facilement les simulations entre groupes de recherche. D'autre part, à l'instar de la communauté Gate dédiée à l'imagerie nucléaire (TEP), un des objectifs est d'accompagner cette plate-forme logicielle d'une communauté de chercheurs travailant autour des simulations pour la radiothérapie et l'hadronthérapie. La complexité de ces simulations à la fois en terme de processus physiques (fragmentation nucléaire en hadronthérapie), de développements informatiques et de nécessité de validation expérimentale rend à mon avis indispensable la mise en place d'espaces collaboratifs permettant le partage de connaissances. Les seules publications ne suffisent pas, le **partage de codes** et de données pourrait permettre d'accélérer les recherches et leur transfert vers l'industrie et le patient.

6.2 Conclusion

De manière synthétique, deux directions me paraissent des perspectives à plus long terme. Premièrement, le centre de gravité du traitement, encore actuellement largement positionné sur la partie *planification*, va se déplacer vers la partie *traitement* en elle-même. Avoir une vision plus précise des doses reçues par le patient séance après séance requiert du temps, du matériel et des efforts supplémentaires mais cela peut permettre de mieux appréhender les effets sur les cancers. Cela est primordial pour les études cliniques qui seules pourront permettre de mettre en évidence les effets des approches IGRT (*evidence-based medicine*). De même, la perspective du centre d'hadronthérapie ETOILE à Lyon nous permet d'envisager dès le départ pour ce centre un système d'imagerie adéquat, tenant compte des dernières avancées en terme d'IGRT.

Deuxièmement, concernant les méthodologies d'analyse et de traitement d'images, trois points retiennent mon attention. L'insertion de données physiologiques ou de **connaissances** *a priori* doit permettre d'améliorer les algorithmes. Cela se fait cependant au dépend d'une certaine généricité méthodologique. Ensuite, le nombre croissant de patients à traiter conduit à ce que le **temps de calcul** des algorithmes deviennent un facteur prépondérant. Compte tenu des contraintes cliniques actuelles, ne sont utilisables en pratique que les algorithmes ne durant que quelques secondes. Cela contrainte est encore plus forte pour les tâches se déroulant lors d'une séance puisque le patient attend dans la salle de traitement. Enfin, la très grande variabilité des situations auxquelles sont confrontées les cliniciens rendent illusoire le développement de techniques entièrement automatiques. Il est fondamental de prévoir dès le départ une boucle d'**interaction** utilisateur dans les méthodes "automatiques".

En terme de **moyens associés** à ces perspectives, je citerai deux aspects : humain et matériel. Du point du vue des ressources humaines, chacun des projets décrits précédemment est associé avec un doctorant et/ou un post-doctorant. De plus, les liens établis depuis plusieurs années avec les physiciens médicaux et les radiothérapeutes du département de radiothérapie du centre Léon Bérard commencent à porter leurs fruits. Ils participent systématiquement à chaque projet en fonction de leur disponibilité et de leur domaine de compétence. Par exemple, les mesures expérimentales dans le cadre de validation et d'évaluation sont prises en charge par les physiciens ; les médecins, outre l'indispensable travail de conseils et de priorisation des projets, contribuent également aux tâches de validation. Du point de vue matériel, nous nous appuyons financièrement sur des projets académiques (2 ANR) et des liens industriels (Elekta, Dosisoft, Philips). Ces aspects seront résumés dans la deuxième partie de ce document.

Les développements méthodologiques que nous avons présentés ont été appliqués au domaine du traitement du cancer par rayonnement ionisant. Cependant, nous pensons qu'ils peuvent potentiellement être sortis de ce contexte pour être appliqués à d'autres domaines (radiologie, imagerie cardiaque). Nous espérons également qu'une partie du travail a aussi contribué à aider au dialogue entre les différentes communautés, médecins, physiciens, informaticiens, ainsi qu'à une meilleure compréhension des phénomènes mis en jeu lors d'un traitement. Aucune communauté n'est actuellement seule dépositaire de l'ensemble des connaissances mises en jeu : c'est, je crois, un dialogue pluridisciplinaire entre scientifiques qui contribuera à améliorer les traitements en oncologie.

Glossaire

- **Curithérapie** : technique de radiothérapie où les sources radioactives sont placées à l'intérieur de l'organisme.
- **GTV, CTV, PTV** : Gross Tumor Volume ou volume tumoral macroscopique, il correspond au volume apparent de la tumeur. CTV ou volume cible anatomoclinique : il fait référence aux extensions habituelles (notion d'envahissement local de la tumeur cancéreuse). PTV le volume cible prévisionnel : il tient compte des imperfections des faisceaux, des mouvements du malade, du positionnement (ces deux derniers facteurs sont appelés IM pour marge interne, et SM pour marge de mise en place ou setup margins).
- **DRR** : *Digitally Reconstructed Radiograph*, radiographie (2D) reconstruite par calcul numérique (rendu volumique) à partir d'une image TDM 3D.
- ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurements est un organisme international de standardisation pour les recommandations des unités et quantités de radiation et de radioactivité, ainsi que d'autres données physiques associées. http://www.icru.org/
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique. Technique d'imagerie médicale permettant d'avoir une vue 2D ou 3D d'une partie du corps. Elle est basée sur le principe de la résonance magnétique nucléaire.
- **RCMI, IMRT** : La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité ou *Intensity-Modulated Radiation Therapy* est une forme avancée de la radiothérapie conformationnelle 3D. Elle utilise du matériel et des logiciels sophistiqués pour faire varier la forme et l'intensité des rayonnements délivrés suivant la zone traitée.
- **RTGI, IGRT** : RadioThérapie Guidée par l'Image ou Image Guided Radiation Therapy. Terme regroupant l'ensemble des techniques basées sur l'imagerie utilisées lors d'une radiothérapie. Définition non encore formalisée.
- **SPT, TPS** : Système de Plan de Traitement ou *Treatment Planning System* est un système informatisé qui permet de concevoir les plans de traitements de radiothérapie, en particulier, ce logiciel possède un algorithme de calcul de dose.
- **Télécobalt** : "ancêtre" des accélérateurs linéaires aujourd'hui utilisés pour délivrer les faisceaux d'irradiation. En routine essentiellement dans les années 60 à 80,

il est en voie lente de disparition. Sa technologie est simple, de même que sa maintenance. La source de cobalt contenue dans la tête de l'appareil émet des rayons gamma de 1,25 MeV.

- **TEP, PET** : La Tomographie par Émissions de Positon (TEP) est un examen d'imagerie médicale mesurant l'émission photonique après désintégration de positons produisant une image en 3 dimensions (3D). Elle permet de visualiser les activités du métabolisme, plus précisément des tissus, chez les humains. Les images sont obtenues par injection dans l'organisme d'une molécule radioactive marquée par des isotopes du carbone, du fluor ou de l'oxygène (émetteurs de positons).
- **TDM, CT**: Image tomodensitométrique ou *Computerized Tomography*, calculée par reconstruction 3D (et maintenant 4D) des tissus à partir d'une analyse tomographique obtenue en soumettant le patient au balayage d'un faisceau de rayons X (un scanner).

Références

- [1] ABENHAIM L., LOUVARD D., SOMMELET D., VUITTON D., AMALRIC F., DE LA-ROCHE G., IZRAEL V., D., LANSAC J., LENOIR G., MARANINCHI D., PHILIP T., PUJOL H. and SIGAUX F. "Commission d'orientation sur le cancer". Technical report, Commission installée le 9/09/2002 par M. Jean-François Mattei, Ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées et Mme Claudie Haigneré, Ministre déléguée à la Recherche et aux Nouvelles Technologies. 2003. 9
- [2] ALLEN LI X., STEPANIAK C. and GORE E. "Technical and dosimetric aspects of respiratory gating using a pressure-sensor motion monitoring system". *Med Phys*, 33(1):145–154. 2006. 37
- [3] ALLISON J., AMAKO K., APOSTOLAKIS J., ARAUJO H., ARCE DUBOIS P., ASAI M., BARRAND G., CAPRA R., CHAUVIE S., CHYTRACEK R., CIRRONE G., COOPER-MAN G., COSMO G., CUTTONE G., DAQUINO G., DONSZELMANN M., DRESSEL M., FOLGER G., FOPPIANO F., GENEROWICZ J., GRICHINE V., GUATELLI S., GUMPLIN-GER P., HEIKKINEN A., HRIVNACOVA I., HOWARD A., INCERTI S., IVANCHENKO V., JOHNSON T., JONES F., KOI T., KOKOULIN R., KOSSOV M., KURASHIGE H., LARA V., LARSSON S., LEI F., LINK O., LONGO F., MAIRE M., MANTERO A., MASCIA-LINO B., MCLAREN I., MENDEZ LORENZO P., MINAMIMOTO K., MURAKAMI K., NIEMINEN P., PANDOLA L., PARLATI S., PERALTA L., PERL J., PFEIFFER A., PIA M., RIBON A., RODRIGUES P., RUSSO G., SADILOV S., SANTIN G., SASAKI T., SMITH D., STARKOV N., TANAKA S., TCHERNIAEV E., TOME B., TRINDADE A., TRUSCOTT P., URBAN L., VERDERI M., WALKDEN A., WELLISCH J., WILLIAMS D., WRIGHT D. and YOSHIDA H. "Geant4 developments and applications". Nuclear Science, IEEE Transactions on, 53(1) :270–278. 2006. 63, 71
- [4] AMALDI U. "Radiotherapy with beams of carbon ions". Rep. Prog. Phys., 68 :1861– 1882. 2005. 15, 67
- [5] AMALDI U. and KRAFT G. "European developments in radiotherapy with beams of large radiobiological effectiveness." J Radiat Res (Tokyo), 48 Suppl A :A27–A41.
 2007. 15, 67
- [6] AMOLS H.I., JAFFRAY D.A. and ORTON C.G. "Point/counterpoint. Image-guided radiotherapy is being overvalued as a clinical tool in radiation oncology." *Med Phys*, 33(10) :3583–3586. 2006. 15
- [7] ATOUI H., MIGUET S. and SARRUT D. "A Fast Morphing-Based Interpolation For Medical Images : Application To Conformal Radiotherapy". *Image Analysis and Ste*reology, 25(2):95–103. 2006. 18

- [8] AUDETTE M., FERRIE F. and PETERS T. "An algorithmic overview of surface registration techniques for medical imaging". *Med Image Anal*, 4 :201–217. **2000**. 21
- [9] AYADI M. Mesures et intégration des marges de conformation et de mouvement dans le plan de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules. Ph.D. thesis, Université Claude Bernard de Lyon, Lyon. 2007. 32, 55, 78
- [10] AYADI M., SARRUT D. and GINESTET C. "Cumulating static dose distributions to simulate dynamic dose distributions : an experimental study". *Med Phys*, 33(6) :2084.
 In 48th American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Annual Meeting, Orlando, FL, USA. 2006. 54, 55
- [11] AYADI M., VANDEMEULEBROUCKE J., HLAVACEK S., BOLDEA V., GINESTET C. and SARRUT D. "Dosimetry on moving organs : static and dynamic dose distributions computed from 4DCT for lung cancer treatment". In 9th Biennial ESTRO Meeting on Physics and Radiation Technology For Clinical Radiotherapy, volume 84, page S77. Barcelona, Spain. 2007. 54
- [12] BADEL J. Simulation par méthodes Monte Carlo de la dosimétrie par imagerie portale numérique dans le cadre du contrôle du traitement en radiothérapie. Ph.D. thesis, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon. A paraître. 2008. 65, 66, 67
- [13] BADEL J., GINESTET C., DUFOUR N. and SARRUT D. "Monte Carlo simulations of the transit dose from amorphous silicon electronic portal images". In *The 9th International Workshop on Electronic Portal Imaging*. Melbourne, Australia. 2006. 62, 65, 67
- [14] BADEL J., GINESTET C., N. D. and SARRUT D. "Monte Carlo simulation of the transit dose from amorphous silicon electronic portal images for treatment control in radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 63(Sup 1):S546–S547. ASTRO meeting. 2005. 67
- [15] BADEL J., SARRUT D. and GINESTET C. "Prediction of portal dose images with Monte Carlo simulation for dosimetric control in radiotherapy". In *International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR)*. Toronto, Canada. 2007. 67
- [16] BALTER J., LAM K. and SANDLER H. "Automated localization of the prostate at the time of treatment using implanted radiopaque markers : technical feasibility". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 33(5) :1281–6. 1995. 19
- [17] BANSAL R., STAIB L., CHEN Z., RANGARAJAN A., KNISELY J., NATH R. and DUN-CAN J. "A minimax entropy registration framework for patient setup verification in radiotherapy". *Computer Aided Surgery*, 4(6):287–304. **1999**. 19
- [18] BAYARD JEUNESSE. "Popi fait du recalage". Le journal de Popi, 8(3):1-5. http://www.popi.fr. 2007. 28
- [19] BECKHAM W.A., KEALL P.J. and SIEBERS J.V. "A fluence-convolution method to calculate radiation therapy dose distributions that incorporate random set-up error." *Phys Med Biol*, 47(19) :3465–3473. 2002. 54

- [20] BETKE M., HONG H., THOMAS D., PRINCE C. and KO J. "Landmark detection in the chest and registration of lung surfaces with an application to nodule registration". *Med Image Anal*, 7(3):265–281. 2003. 25, 36
- [21] BEY P., GABORIAUD G., PEIFFERT D., ALETTI P. and COSSET J. "Standards, options and recommendations for the practice of external radiotherapy and brachytherapy in oncology. National Federation of Centers for the fight against Cancer". Bull Cancer, 82(10):811–22. 1995. 10
- [22] BIJHOLD J., VAN HERK M., VIJLBRIEF R. and LEBESQUE J. "Fast evaluation of patient set-up during radiotherapy by aligning features in portal and simulator images". *Phys. Med. Biol.*, 36(12) :1665–79. **1991**. 19
- [23] BIRKNER M., YAN D., ALBER M., LIANG J. and NUSSLIN F. "Adapting inverse planning to patient and organ geometrical variation : algorithm and implementation." *Med Phys*, 30(10) :2822–31. 2003. 24
- [24] BOES J., BLAND P., WEYMOUTH T., QUINT L., BOOKSTEIN F., and MEYER C. "Generating a normalized geometric liver model using warping". *Invest. Radiol.*, 29 :281– 86. 1994. 26
- [25] BOLDEA V. Intégration de la respiration en radiothérapie : apport du recalage déformable d'images. Ph.D. thesis, Université Lumière Lyon 2. 2006. 35
- [26] BOLDEA V., SARRUT D. and CARRIE C. "Comparison of 3D Dense Deformable Registration Methods for Breath-hold Reproducibility Study in Radiotherapy". In SPIE Medical Imaging : Visualization, Image-Guided Procedures, and Display, volume 5747, pages 222–230. 2005. 27
- [27] BOLDEA V., SARRUT D., SHARP G. and JIANG S. "4D-CT lung motion models construction with deformable registration : estimation of motion nonlinearity and hysteresis". *Med Phys.* À paraître. 2008. 40
- [28] BOLDEA V., SHARP G., JIANG S., CHOI N., GINESTET C., CARRIE C. and SARRUT D. "Implementation and Evaluation of Automatic Contour Propagation in 4DCT of Lung". *Med Phys*, 33(6) :2019–2020. In 48th American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Annual Meeting, Orlando, FL, USA. 2006. 43
- [29] BONDIAU P., MALANDAIN G., CHANALET S., MARCY P., HABRAND J., FAUCHON F., PAQUIS P., COURDI A., COMMOWICK O., RUTTEN I. and AYACHE N. "Atlasbased automatic segmentation of MR images : validation study on the brainstem in radiotherapy context". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61(1) :289–98. 2005. 24, 26
- [30] BOOTH J. Modelling the impact of treatment uncertainties in radiotherapy. Ph.D. thesis, dpt of Physics and Mathematical Physics, University of Adelaide. 2002. 11
- [31] BRADLEY J. "A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group." Semin Oncol, 32(2 Suppl 3):S111-S113. 2005. 31
- [32] BRADLEY J., GRAHAM M.V., WINTER K., PURDY J.A., KOMAKI R., ROA W.H., RYU J.K., BOSCH W. and EMAMI B. "Toxicity and outcome results of RTOG 9311 :

a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61(2) :318–328. 2005. 31

- [33] BRAL S., PARIJS H.V., SOETE G., LINTHOUT N., MOORTER L.V., VERELLEN D. and STORME G. "A feasibility study of image-guided hypofractionated conformal arc therapy for inoperable patients with localized non-small cell lung cancer." *Radiother* Oncol, 84(3) :252–256. 2007. 13
- [34] BROCK K., BALTER J., DAWSON L., KESSLER M. and MEYER C. "Automated generation of a four-dimensional model of the liver using warping and mutual information". *Med Phys*, 30(6) :1128–33. 2003. 25
- [35] BROCK K., HOLLISTER S., DAWSON L. and BALTER J. "Technical note : creating a four-dimensional model of the liver using finite element analysis". *Med Phys*, 29(7) :1403–5. 2002. 25
- [36] BROCK K., MCSHAN D., TEN HAKEN R., HOLLISTER S., DAWSON L. and BALTER J. "Inclusion of organ deformation in dose calculations". *Med Phys*, 30(3) :290–5. 2003. 25
- [37] BROCK K., SHARPE M., DAWSON L., KIM S. and JAFFRAY D. "Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration". *Med Phys*, 32(6) :1647–59. 2005. 25
- [38] BROCK K. ON BEHALF OF THE DEFORMABLE REGISTRATION ACCURACY CONSOR-TIUM. "A Multi-Institution Deformable Registration Accuracy Study". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 69(3):S44. 2007. 28
- [39] BRUNIE L., LAVALLEE S., TROCCAZ J., CINQUIN P. and BOLLA M. "Pre- and intra-irradiation multimodal image registration : principles and first experiments". *Radiother Oncol*, 29(3) :244–52. **1993**. 19
- [40] BRÉCHOT C. "La recherche translationnelle en santé, un nouveau paradigme". Médecine/Sciences, 20(10) :939–40. 2004. 5
- [41] BUVAT I. and LAZARO D. "Monte Carlo simulations in emission tomography and GATE : an overview". Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., 569 :323–329. 2006. 74
- [42] CARRIE C., HOFFSTETTER S., GOMEZ F., MONCHO V., DOZ F., ALAPETITE C., MURRACIOLE X., MAIRE J., BENHASSEL M., CHAPET S., QUETIN P., KOLODIE H., LAGRANGE J., CUILLERE J. and AND J.H. "Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma : study of the French society of pediatric oncology (SFOP)". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 45(2) :435–439. 1999. 17
- [43] CHEN G., KUNG J. and BEAUDETTE K. "Artifacts in Computed Tomography Scanning of Moving Objects". Semin Radiat Oncol, 14(1):19–26. 2004. 25
- [44] CHETTY I., CURRAN B., CYGLER J., DEMARCO J., EZZELL G., FADDEGON B., KAWRAKOW I., KEALL P., LIU H., MA C., ROGERS D., SEUNTJENS J., SHEIKH-BAGHERI D. and SIEBERS J. "Report of the AAPM Task Group No. 105 : Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning". *Med Phys*, 34(12) :4818–4853. **2007**. 63

- [45] CHETTY I., ROSU M., KESSLER M., FRAASS B., HAKEN R.T., K. F. and MCSHAN D. "Reporting and analyzing statistical uncertainties in Monte Carlo-based treatment planning." *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(4) :1249–1259. 2006. 57
- [46] CHETTY I., ROSU M., MCSHAN D., FRAASS B. and HAKEN R. "The influence of beam model differences in the comparison of dose calculation algorithms for lung cancer treatment planning". *Phys Med Biol*, 50(5) :801–815. Special Issue : International Workshop on current topics in Monte Carlo treatment planning. **2005**. 56
- [47] CHETTY I.J., ROSU M., TYAGI N., MARSH L.H., MCSHAN D.L., BALTER J.M., FRAASS B.A. and HAKEN R.K.T. "A fluence convolution method to account for respiratory motion in three-dimensional dose calculations of the liver : a Monte Carlo study." *Med Phys*, 30(7) :1776–1780. 2003. 54
- [48] CHEUNG P., SIXEL K., TIRONA R. and UNG Y. "Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC)". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 57(5):1437–42. 2003. 26
- [49] CHOI N. and DOUCETTE J.A. "Improved survival of patients with unresectable nonsmall-cell bronchogenic carcinoma by an innovated high-dose enbloc radiotherapeutic approach". *Cancer*, 48(1):101–9. **1981**. **31**
- [50] CHRISTENSEN G., SONG J., NAQA I.E., LU W. and LOW D. "Tracking Lung Motion : Correlating Inverse Consistent Image Registration and Spirometry". In International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy. 2004. 37
- [51] CLIPPE S., SARRUT D., MALET C., MIGUET S., GINESTET C. and CARRIE C. "Patient setup error measurement using 3D intensity-based image registration techniques". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 56(1):259-263. 2003. 19
- [52] COSELMON M., BALTER J., MCSHAN D. and KESSLER M. "Mutual information based CT registration of the lung at exhale and inhale breathing states using thinplate splines". *Med Phys*, 31(11) :2942–2948. 2004. 36
- [53] CRUM W., HARTKENS T. and HILL D. "Non-rigid image registration : theory and practice". Br J Radiol., 77(2) :140–153. 2004. 21
- [54] DAWANT B. "Non-rigid registration of medical images : purpose and methods, a short survey". In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, pages 465–68. Washington DC, USA. **2002**. 21
- [55] DE BOER J., MUTANGA T., HEIJMEN B., VAN DER WIELEN G. and INCROCCI L. "Accurate and fast daily prostate positioning with stereographic targeting (SGT)". In *Elekta 3rd European User's Conference*, pages 19–22. 2007. 20
- [56] DE CREVOISIER R., TUCKER S.L., DONG L., MOHAN R., CHEUNG R., COX J.D. and KUBAN D.A. "Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys, 62(4) :965–973. 2005. 15, 60
- [57] DE NEVE W., VAN DEN HEUVEL F., DE BEUKELEER M. and ET AL. "Routine clinical on-line portal imaging followed by immediate field adjustment using a tele-controlled patient couch". *Radiother Oncol*, 24(1):45–54. 1992. 17

- [58] DEURLOO K., STEENBAKKERS R., ZIJP L., DE BOIS JA., NOWAK P., RASCH C. and VAN HERK M. "Quantification of shape variation of prostate and seminal vesicles during external beam radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61(1) :228–38. 2005. 24, 25, 26
- [59] EKBERG L., HOLMBERG O., WITTGREN L., BJELKENGREN G. and LANDBERG T. "What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer?" Int J Radiat Oncol Biol Phys, 48(1):71–7. 1998.
 33
- [60] ENGELSMAN M., DAMEN E., DE JAEGER K., VAN INGEN K. and MIJNHEER B. "The effect of breathing and set-up errors on the cumulative dose to a lung tumor". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 60(1):95–105. 2001. 56
- [61] ESCOLAR J. and ESCOLAR A. "Lung histeresis : a morphological view". Histol Histopathol (Cellular and Molecular Biology), 19:159–166. 2004. 35
- [62] ESSAPEN S., KNOWLES C. and TAIT D. "Variation in size and position of the planning target volume in the transverse plane owing to respiratory movement during radiotherapy to the lung". Br J Radiol., 74(877):73–6. 2001. 32
- [63] FAN L. and CHEN C. "Integrated approach to 3D warping and registration from lung images". In U. Bonse, editor, Proc. SPIE Developments in X-Ray Tomography II, volume 3772, pages 24–35. 1999. 36
- [64] FAN L., CHEN C., REINHARDT J. and HOFFMAN E. "Evaluation and application of 3D lung warping and registration model using HRCT images". In SPIE Medical Imaging, volume 4321, pages 234–243. San Diego, CA. 2001. 36
- [65] FEI B., DUERK J., SODEE D. and WILSON D. "Semiautomatic nonrigid registration for the prostate and pelvic MR volumes". Academic Radiology, 12(7):815–24. 2005. 24
- [66] FLETCHER G.H. "Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours." Br J Radiol, 46(541) :1–12. 1973. 31
- [67] FORD E., MAGERAS G., YORKE E., ROSENZWEIG KE WAGMAN R. and LING C. "Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 52(2):522–31. 2002. 33
- [68] FREUD N., LÉTANG J. and BABOT D. "A Hybrid approach to simulate X-ray imaging techniques, combining Monte Carlo and deterministic algorithms". *IEEE Transactions* on Nuclear Science, 52(5):1329–1334. 2005. 62
- [69] GALL K., VERHEY L. and WAGNER M. "Computer-assisted positioning of radiotherapy patients using implanted radiopaque fiducials". *Med. Phys.*, 20(4) :1153–9. 1993.
 19
- [70] GERARD J. "Rapport du groupe de travail radiothérapie du COTER en cancérologie Rhône-Alpes". Technical report, COTER. 2001. 9, 10

- [71] GHILEZAN M., YAN D., LIANG J., JAFFRAY D., WONG J. and MARTINEZ A. "Online image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer : How much improvement can we expect? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiation delivery". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 60(5) :1602–10. 2004. 25
- [72] GILHUIJS K., DRUKKER K., TOUW A., VAN DE VEN P. and VAN HERK M. "Interactive three dimensional inspection of patient setup in radiation therapy using digital portal images and computed tomography data". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 34(4):873–85. 1996. 19
- [73] GILHUIJS K., VAN DE VEN P. and VAN HERK. M. "Automatic three-dimensional inspection of patient setup in radiation therapy using portal images, simulator images, and computed tomography data". *Med Phys*, 23(3):389–99. **1996**. **19**
- [74] GIRAUD P., DE RYCKE Y., DUBRAY B. and ET AL. "Conformal radiotherapy planning for lung cancer : analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 51(4) :1081–1092. 2001. 32
- [75] GIRAUD P., ELLES S., HELFRE S., RYCKE Y.D., SERVOIS V., CARETTE M.F., AL-ZIEU C., BONDIAU P.Y., DUBRAY B., TOUBOUL E., HOUSSET M., ROSENWALD J.C. and COSSET J.M. "Conformal radiotherapy for lung cancer : different delineation of the gross tumor volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists." *Radiother* Oncol, 62(1) :27–36. 2002. 11
- [76] GOECKE R., WEESE J. and SCHUMANN H. "Fast volume rendering methods for voxel-based 2d/3d registration - a comparative study". In *International workshop on biomedical image registration*, pages 89–102. Bled, Slovenia. **1999**. **19**
- [77] GOITEIN M. "Organ and Tumor Motion : An Overview". Semin Radiat Oncol, 14(1) :2–9. 2004. 25, 32
- [78] GOITEIN M. and JERMANN M. "The relative costs of proton and X-ray radiation therapy." Clin Oncol (R Coll Radiol), 15(1):S37–S50. 2003. 69
- [79] GRAHAM M.V., PURDY J.A., EMAMI B., HARMS W., BOSCH W., LOCKETT M.A. and PEREZ C.A. "Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC)". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 45(2):323–329. 1999. 31
- [80] GUERRERO T., ZHANG G., HUANG T. and LIN K. "Intrathoracic tumour motion estimation from CT imaging using the 3D optical flow method". *Phys Med Biol*, 49:4147-4161. 2004. 36, 43
- [81] HANLEY J., DEBOIS M., MAH D., MAGERAS G., RABEN A., ROSENZWEIG K., MY-CHALCZAK B., SCHWARTZ L., GLOEGGLER P., LUTZ W., LING C., LEIBEL S., FUKS Z. and KUTCHER G. "Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors : the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45(3) :603–11. **1999**. 26
- [82] HANLEY J., LUMLEY M., MAGERAS G. and ET AL. "Measurement of patient positioning errors in three-dimensional conformal radiotherapy of the prostate". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37(2):435–44. 1997. 19

- [83] HANLEY J., MAGERAS G., SUN J. and KUTCHER G. "The effects of out-of-plane rotations on two dimensional portal image registration in conformal radiotherapy of the prostate". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 33(5):1331–1343. 1995. 19
- [84] HEEMSBERGEN W.D., HOOGEMAN M.S., WITTE M.G., PEETERS S.T.H., INCROCCI L. and LEBESQUE J.V. "Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning : results from the Dutch trial of 68 GY versus 78 Gy." Int J Radiat Oncol Biol Phys, 67(5) :1418–1424. 2007. 15, 60
- [85] HELLIER P. Handbook of medical image analysis : segmentation and registration methods, volume 3, chapter Inter-subject non-rigid registration : survey and methods. Kluwer. 2004. 26
- [86] HELLIER P. and BARILLOT C. "Coupling dense and landmark-based approaches for nonrigid registration." *IEEE Trans Med Imaging*, 22(2) :217–227. 2003. 29
- [87] HELLIER P. and BARILLOT C. "A hierarchical parametric algorithm for deformable multimodal image registration." *Comput Methods Programs Biomed*, 75(2) :107–115. 2004. 36
- [88] HELLIER P., BARILLOT C., COROUGE I., GIBAUD B., GOUALHER G.L., COLLINS D.L., EVANS A., MALANDAIN G., AYACHE N., CHRISTENSEN G.E. and JOHNSON H.J. "Retrospective Evaluation of Intersubject Brain Registration". *IEEE Trans Med Imaging*, 22(9) :1120–1130. 2003. 28
- [89] HILL D., BATCHELOR P., HOLDEN M. and HAWKES D. "Medical image registration". *Phys Med Biol*, 46(3) :R1–45. 2001. 21
- [90] INCA. "Site internet de l'INCA". Technical report, Institut National du Cancer. http://www.e-cancer.fr/. 2006. 8, 9, 10
- [91] INCA. "La situation du cancer en France en 2007". Technical report, Institut National du Cancer. 2007. 9, 30
- [92] JAFFRAY D. "Emergent technologies for 3-dimensional image-guided radiation delivery". Semin Radiat Oncol, 15(3):208–16. 2005. 14
- [93] JAFFRAY D., DRAKE D., MOREAU M., MARTINEZ A. and WONG J. "A radiographic and tomographic imaging system integrated into a medical linear accelerator for localization of bone and soft-tissue targets". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 45(3) :773–89. 1999. 14
- [94] JAFFRAY D., SIEWERDSEN J., WONG J. and MARTINEZ A. "Flat-Panel Cone-Beam Computed Tomography for Image-Guided Radiation Therapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 53(5) :1337–1349. 2002. 46
- [95] JAFFRAY D., YAN D. and WONG J. "Managing geometric uncertainty in conformal intensity-modulated radiation therapy". Semin Radiat Oncol, 9(1) :4–19. 1999. 12, 25

- [96] JAN S., SANTIN G., STRUL D., STAELENS S., ASSIÉ K., AUTRET D., AVNER S., BARBIER R., BARDIÈS M., BLOOMFIELD P.M., BRASSE D., BRETON V., BRUYN-DONCKX P., BUVAT I., CHATZIIOANNOU A.F., CHOI Y., CHUNG Y.H., COMTAT C., DONNARIEIX D., FERRER L., GLICK S.J., GROISELLE C.J., GUEZ D., HONORE P.F., KERHOAS-CAVATA S., KIROV A.S., KOHLI V., KOOLE M., KRIEGUER M., VAN DER LAAN D.J., LAMARE F., LARGERON G., LARTIZIEN C., LAZARO D., MAAS M.C., MAIGNE L., MAYET F., MELOT F., MERHEB C., PENNACCHIO E., PEREZ J., PIE-TRZYK U., RANNOU F.R., REY M., SCHAART D.R., SCHMIDTLEIN C.R., SIMON L., SONG T.Y., VIEIRA J.M., VISVIKIS D., DE WALLE R.V., WIEËRS E. and MOREL C. "GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT." *Phys Med Biol*, 49(19) :4543– 4561. 2004. 62, 74
- [97] JANNIN P., FITZPATRICK M., HAWKES D., PENNEC X., SHAHIDI R. and VANNIER M. "Editorial : Validation of Medical Image Processing in Image-Guided Therapy". *IEEE Trans Med Imaging*, 21(11) :1445–1449. 2002. 27
- [98] KAUS M., NETSCH T., KABUS S., PEKAR V., MCNUTT T. and FISCHER B. "Estimation of Organ Motion from 4D CT for 4D Radiation Therapy Planning of Lung Cancer". In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MIC-CAI'2004*, volume 3217, pages 1017–24. Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science. 2004. 36
- [99] KEALL P. "4-Dimensional Computed Tomography Imaging and Treatment Planning". Semin Radiat Oncol, 14(1):81–90. 2004. 37
- [100] KEALL P., MAGERAS G., BALTER J., EMERY R., FORSTER K., JIANG S., KAPA-TOES J., KUBO H., LOW D., MURPHY M., MURRAY B., RAMSEY C., VAN HERK M., SASTRY VEDAM S., WONG J. and YORKE E. "The Management of Respiratory Motion in Radiation Oncology; Handout for AAPM 2005 Continuing Education Session". Technical report, Report of AAPM Task Group 76. 2005. 25
- [101] KEALL P., STARKSCHALL G., SHUKLA H., FORSTER K., ORTIZ V., STEVENS C., VEDAM S., GEORGE R., GUERRERO T. and MOHAN R. "Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method". *Phys Med Biol*, 49 :2053–2067. 2004. 37
- [102] KIMURA T., HIROKAWA Y., MURAKAMI Y., TSUJIMURA M., NAKASHIMA T., OHNO Y., KENJO M., KANEYASU Y., WADASAKI K. and ITO K. "Reproducibility of organ position using voluntary breath-hold method with spirometer for extracranial stereotactic radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys, 60(4) :1307–1313. 2004. 27
- [103] KOTTE A.N.T.J., HOFMAN P., LAGENDIJK J.J.W., VAN VULPEN M. and VAN DER HEIDE U.A. "Intrafraction motion of the prostate during external-beam radiation therapy : analysis of 427 patients with implanted fiducial markers." Int J Radiat Oncol Biol Phys, to appear. 2007. 20
- [104] KUPELIAN P., WILLOUGHBY T., MEEKS S., FORBES A., WAGNER T., MAACH M. and LANGEN K. "Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland : monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 62(5) :1291–6. 2005. 25
- [105] LACROUTE P. Fast volume rendering using a shear-warp factorization of the viewing transformation. Ph.D. thesis, Stanford University. 1995. 48

- [106] LAM K., TEN HAKEN R., MCSHAN D. and THORNTON JR A. "Automated determination of patient setup errors in radiation therapy using spherical radio-opaque markers". *Med Phys*, 20(4) :1145–52. **1993**. 19
- [107] LAMARE F., CARBAYO M.J.L., CRESSON T., KONTAXAKIS G., SANTOS A., REST C.C.L., READER A.J. and VISVIKIS D. "List-mode-based reconstruction for respiratory motion correction in PET using non-rigid body transformations." *Phys Med Biol*, 52(17) :5187–5204. 2007. 26
- [108] LAMARE F., CRESSON T., SAVEAN J., REST C.C.L., READER A.J. and VISVIKIS D. "Respiratory motion correction for PET oncology applications using affine transformation of list mode data." *Phys Med Biol*, 52(1) :121–140. 2007. 26
- [109] LANGEN K. and JONES D. "Organ motion and its management". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 50(1) :265–78. 2001. 24, 25
- [110] LAVALLÉE S. and SZELISKI R. "Recovering the Position and Orientation of Free-Form Objects from Image Contours Using 3D Distance Maps". *IEEE Transactions* on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 17(4):378–390. 1995. 19
- [111] LESTER H. and ARRIDGE S. "A survey of hierarchical non-linear medical image registration". *Pattern Recognition*, 32(1):129–149. 1999. 21
- [112] LI B., CHRISTENSEN G., HOFFMAN E., MCLENNAN G. and REINHARDT J. "Establishing a normative atlas of the human lung : intersubject warping and registration of volumetric CT images". Acad. Radiol., 10(3) :255–265. 2003. 26, 36
- [113] LIAN J., XING L., HUNJAN S., DUMOULIN C., LEVIN J., LO A., WATKINS R., ROHLING K., GIAQUINTO R., KIM D., SPIELMAN D. and B. D. "Mapping of the prostate in endorectal coil-based MRI/MRSI and CT : a deformable registration and validation study". *Med Phys*, 31(11) :3087–94. 2004. 24
- [114] LOW D., NYSTROM M., KALININ E., PARIKH P., DEMPSEY J., BRADLEY J., MU-TIC S WAHAB S., ISLAM T., CHRISTENSEN G., POLITTE D. and WHITING B. "A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing". *Med Phys*, 30(6) :1254–63. 2003. 37
- [115] LU W., CHEN M., OLIVERA G., RUCHALA K. and MACKIE T. "Fast free-form deformable registration via calculus of variations". *Phys Med Biol*, 49(14):3067–3087. 2004. 25, 36
- [116] LU W., LOW D.A., PARIKH P.J., NYSTROM M.M., NAQA I.M.E., WAHAB S.H., HANDOKO M., FOOSHEE D. and BRADLEY J.D. "Comparison of spirometry and abdominal height as four-dimensional computed tomography metrics in lung." *Med Phys*, 32(7) :2351–2357. 2005. 37
- [117] LUJAN A., EW L., BALTER J. and TEN HAKEN R. "A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations". *Med Phys*, 26(5):715–20. 1999. 54
- [118] MACKIE T.R., HOLMES T., SWERDLOFF S., RECKWERDT P., DEASY J.O., YANG J., PALIWAL B. and KINSELLA T. "Tomotherapy : a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy." *Med Phys*, 20(6) :1709–1719. **1993**. **14**

- [119] MAGERAS G. and YORKE E. "Deep Inspiration Breath Hold and Respiratory Gating Strategies for Reducing Organ Motion in Radiation Treatment". Semin Radiat Oncol, 14(1):65-75. 2004. 26, 32, 33
- [120] MAGERAS G.S., PEVSNER A., YORKE E.D., ROSENZWEIG K.E., FORD E.C., HER-TANTO A., LARSON S.M., LOVELOCK D.M., ERDI Y.E., NEHMEH S.A., HUMM J.L. and LING C.C. "Measurement of lung tumor motion using respiration-correlated CT." *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(3) :933–941. **2004**. 26, 41
- [121] MAHESH M., DETORIE N. and YU C. "Intensity-modulated arc therapy : new developments on an old idea." J Am Coll Radiol, 4(6) :419–421. 2007. 13
- [122] MALANDAIN G. Les mesures de similarité pour le recalage des images médicales. HDR, (HDR) Université de Nice Sophia-Antipolis. 2006. 19
- [123] MARTEL M., HAKEN R.T., HAZUKA M., KESSLER M., STRAWDERMAN M., TURRISI A., LAWRENCE T., FRAASS B. and LICHTER A.S. "Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients". Lung Cancer, 24(1):31–7. 1999. 31
- [124] MATHERS C.D. and LONCAR D. "Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030." PLoS Med, 3(11) :e442. 2006. 8
- [125] MATSOPOULOS G., MOURAVLIANSKY N., ASVESTAS P., DELIBASIS K. and KOULOU-LIAS V. "Thoracic deformable, registration combining self-organizing maps and radial basis functions". *Med Image Anal*, 9(3) :237–254. 2005. 25, 36
- [126] MATTES D., HAYNOR D., VESSELLE H., LEWELLEN T. and EUBANK W. "PET-CT image registration in the chest using free-form deformations". *IEEE Trans Med Imaging*, 22(1):120–28. 2003. 26
- [127] MENEGOZ F., BLACK R., ARVEUX P. and ET AL. "Cancer incidence and mortality in France in 1975-1995". Eur J Cancer Prev, 6(5):442–66. 1997. 10
- [128] MICHALSKI J., WONG J., BOSCH W. and ET AL. "An evaluation of two methods of anatomical alignment of radiotherapy portal images". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 27(5):1199–206. 1993. 19
- [129] MOCK U., DIECKMANN K., WOLF U., KNOCKE T. and PÖTTER R. "Portal Imaging based Definition of the Planning Target Volume during Pelvic Irradiation for Gynecological Malignancies". International Journal Radiation Oncology Biol. Phys., 45(1):227-232. Elsevier Science. 1999. 17
- [130] MOHAN R., ZHANG X., WANG H., KANG Y., WANG X., LIU H., ANG K., KUBAN D. and DONG L. "Use of deformed intensity distributions for on-line modification of image-guided IMRT to account for interfractional anatomic changes." Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61(1) :1258–66. 2005. 25
- [131] MORENO A. Non-Linear Registration of Thoracic PET and CT Images for the Characterisation of Tumors : Application to Radiotherapy. Ph.D. thesis, École Nationale Supérieure des Télécommunications (Paris). 2007. 39, 76

- [132] MUNRO P. "Portal imaging technology : past, present, and future". Sem. Radiat. Oncol., 5(2) :115–133. 1995. 17
- [133] MURPHY M. "Tracking Moving Organs in Real Time". Semin Radiat Oncol, 14(1):91– 100. 2004. 33
- [134] MURPHY M.J., BALTER J., BALTER S., JOSE A. BENCOMO J., DAS I.J., JIANG S.B., MA C.M., OLIVERA G.H., RODEBAUGH R.F., RUCHALA K.J., SHIRATO H. and YIN F.F. "The management of imaging dose during image-guided radiotherapy : Report of the AAPM Task Group 75". *Medical Physics*, 34(10) :4041–4063. 2007. 15
- [135] NEDERVEEN A., LAGENDIJK J. and HOFMAN P. "Detection of fiducial gold markers for automatic on-line megavoltage position verification using a marker extraction kernel (MEK)". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 47(5) :1435–1442. 2000. 20
- [136] NEDERVEEN A.J., LAGENDIJK J.J. and HOFMAN P. "Feasibility of automatic marker detection with an a-Si flat-panel imager." *Phys Med Biol*, 46(4) :1219–1230. 2001. 20
- [137] NEGORO Y., NAGATA Y., AOKI T., MIZOWAKI T., ARAKI N., TAKAYAMA K., KO-KUBO M., YANO S., KOGA S., SASAI K., SHIBAMOTO Y. and HIRAOKA M. "The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor : reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(4) :889–898. 2001. 32
- [138] NEHMEH S., ERDI Y., LING C., ROSENZWEIG K., SQUIRE O., BRABAN L., FORD E., SIDHU K., MAGERAS G., LARSON S. and HUMM J. "Effect of respiratory gating on reducing lung motion artifacts in PET imaging of lung cancer". *Med Phys*, 29(3):366– 71. 2002. 26
- [139] NEHMEH S., ERDI Y., PAN T., PEVSNER A., ROSENZWEIG K., YORKE E., MAGERAS G., SCHODER H., VERNON P., SQUIRE O., MOSTAFAVI H., LARSON S. and HUMM J. "Four-dimensional (4D) PET/CT imaging of the thorax". *Med Phys*, 31(12):3179– 3186. 2004. 26
- [140] NEHMEH S., ERDI Y., PAN T., YORKE E., MAGERAS G., ROSENZWEIG K., SCHODER H., MOSTAFAVI H., SQUIRE O., PEVSNER A., LARSON S. and HUMM J. "Quantitation of respiratory motion during 4D-PET/CT acquisition". *Med Phys*, 31(6) :1333– 1338. 2004. 26
- [141] NEVE W., DEN HEUVEL F., COGHE M. and ET AL. "Interactive use of on-line portal imaging in pelvic radiation". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 25(3):517-24. 1993. 17
- [142] NOBLET V. Recalage non rigide d'images cérébrales 3D avec contrainte de conservation de la topologie. Ph.D. thesis, Université Strasbourg I. 2006. 36
- [143] NOBLET V., HEINRICH C., HEITZ F. and ARMSPACH J.P. "Retrospective evaluation of a topology preserving non-rigid registration method." *Med Image Anal*, 10(3):366– 384. 2006. 36
- [144] NUTTING C., KHOO V., WALKER V., MCNAIR H., BEARDMORE C., NORMAN A. and DEARNALEY D. "A randomized study of the use of a customized immobilization system in the treatment of prostate cancer with conformal radiotherapy." *Radiother. Oncol.*, 54(1) :1–9. 2000. 17

- [145] OKUNIEFF P., MORGAN D., NIEMIERKO A. and SUIT H. "Radiation dose-response of human tumors". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 32(4) :1227–37. 1995. 31
- [146] OZHASOGLU C. and MURPHY M. "Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 52(5) :1389–99. 2002. 32, 33
- [147] PAGANETTI H., JIANG H., ADAMS J., CHEN G. and RIETZEL E. "Monte carlo simulations with time-dependent geometries to investigate effects of organ motion with high temporal resolution". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 60(3) :942–950. 2004. 54
- [148] PAN T., LEE T., RIETZEL E. and CHEN G. "4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT". Med Phys, 31(2):333–340. 2004. 37
- [149] PARK H., BLAND P. and MEYER C. "Construction of an abdominal probabilistic atlas and its application in segmentation". *IEEE Trans Med Imaging*, 22(4):483–92. 2003. 26
- [150] PENNEC X., GUTTMANN C. and THIRION J. "Feature-based Registration of Medical Images : Estimation and Validation of the Pose Accuracy". In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI'98*, volume 1496, pages 1107–1114. Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science. **1998**. 40
- [151] PEREZ C., BAUERAND M., EDELSTEIN S., GILLESPIE B. and BIRCH R. "Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 12(4):539–47. 1986. 31
- [152] PEREZ C., PAJAK T., RUBIN P., SIMPSON J., MOHIUDDIN M., BRADY L., PEREZ-TAMAYO R. and ROTMAN M. "Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group". Cancer, 59(11):1874–81. 1987. 31
- [153] PEREZ C., STANLEY K., RUBIN P., KRAMER S., BRADY L., PEREZ-TAMAYO R., BROWN G., CONCANNON J., ROTMAN M. and SEYDEL H. "Prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group". *Cancer*, 11 :2744–53. **1980**. **31**
- [154] PLATTARD D., CHAMPLEBOUX G., VASSAL P., TROCCAZ J. and BOLLA M. "EPID for patient positioning in radiotherapy : calibration and image matching in the entroPID system". In H. Lemke, editor, *Cars'99*, pages 265–9. Elsevier science. **1999**. 19
- [155] QATARNEH S., NOZ M., HYODYNMAA S., MAGUIRE G.J., KRAMER E. and CRA-FOORD J. "Evaluation of a segmentation procedure to delineate organs for use in construction of a radiation therapy planning atlas." Int J Med Inform, 69(1):39–55. 2003. 26
- [156] REMEIJER P., GEERLOF E., PLOEGER L., GILHUIJS K., VAN HERK M. and LE-BESQUE J. "3-D portal image analysis in clinical practice : an evaluation of 2-D and

3-D analysis techniques as applied to 30 prostate cancer patients". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 46(5) :1281–90. 2000. 19

- [157] REMONTET L., ESTÈVE J., BOUVIER A., GROSCLAUDE P., LAUNOY G., MÉNÉGOZ F., EXBRAYAT C., TRÉTARRE B., CARLI P. and GUIZARD A. "Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000". *Rev Epidemiol Sante Publique*, 51:3-30. http://www.e-cancer.fr/. 2003. 9, 10
- [158] REMOUCHAMPS V., LETTS N., YAN D., VICINI F., MOREAU M., ZIELINSKI J., LIANG J., KESTIN L., MARTINEZ A. and WONG J. "Three-dimensional evaluation of intraand interfraction immobilization of lung and chest wall using active breathing control : a reproducibility study with breast cancer patients". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 57(4) :968–78. 2003. 32
- [159] REYES M., MALANDAIN G., KOULIBALY P., GONZÁLEZ-BALLESTER M. and DAR-COURT J. "Respiratory Motion Correction in Emission Tomography Image Reconstruction". In J. Duncan and G. Gerig, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI*'2005, volume 3750, pages 369–76. Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science. 2005. 26
- [160] REYES M., MALANDAIN G., KOULIBALY P., GONZÁLEZ-BALLESTER M. and DAR-COURT J. "Model-based respiratory motion compensation for emission tomography image reconstruction". *Phys Med Biol*, 52 :3579–3600. 2007. 26
- [161] RIT S. Prise en compte du mouvement respiratoire pour la reconstruction d'images tomodensitométriques. Obtention d'images TDM 4D en salle de traitement pour la radiothérapie du cancer du poumon. Ph.D. thesis, Université Lumière Lyon 2. 2007. 44, 46, 50, 51, 52, 53
- [162] RIT S., GIROUD E., CHAIEB E., GINESTET C. and SARRUT D. "A new system for the acquisition of the respiratory signal in 4D CT imaging". Technical report, Centre Léon Bérard. 2006. 37, 38
- [163] RIT S., SARRUT D., BOLDEA V. and GINESTET C. "Extraction du signal respiratoire à partir de projections cone-beam pour l'imagerie TDM 4D". Traitement du Signal, 23(3-4) :307–319. 2006. 46
- [164] RIT S., SARRUT D. and DESBAT L. "Comparison of analytic and algebraic methods for motion-compensated cone-beam CT reconstruction of the thorax". *IEEE Transaction on Medical Imaging.* Soumis. **2008**. 49
- [165] ROHLFING T., MAURER C.J., BLUEMKE D. and MA J. "Volume-preserving nonrigid registration of MR breast images using free-form deformation with an incompressibility constraint". *IEEE Trans Med Imaging*, 22(6):730–41. 2003. 25
- [166] ROHLFING T., MAURER JR C., O'DELL W. and ZHONG J. "Modeling liver motion and deformation during the respiratory cycle using intensity-based nonrigid registration of gated MR images". *Med Phys*, 31(3):427–432. 2004. 25
- [167] ROHR K. "Elastic Registration of Multimodal Medical Images : A Survey". Künstliche Intelligenz, pages 11–17. 2000. 21

- [168] ROSU M., CHETTY I., BALTER J., KESSLER M., MCSHAN D. and TEN HAKEN R. "Dose reconstruction in deforming lung anatomy : Dose grid size effects and clinical implications". *Med Phys*, 32(8) :2487–2495. 2005. 54
- [169] RUECKERT D. Medical Image Registration, chapter (13) Non-rigid registration : Techniques and applications, pages 281–303. CRC Press. 2001. 21
- [170] S. AGOSTINELLI ET AL. "Geant4 A Simulation Toolkit". Nuclear Instruments and Methods, A506(3) :250-303. 2003. 63, 71
- [171] SARRUT D. "Deformable registration for image-guided radiation therapy." Z Med Phys, 16(4) :285–297. 2006. 21
- [172] SARRUT D., BOLDEA V., AYADI M., BADEL J., GINESTET C. and CLIPPE S. "Nonrigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61(2) :594–607. 2005. 21, 27
- [173] SARRUT D., BOLDEA V., MIGUET S. and GINESTET C. "Simulation of 4D CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans". *Med Phys*, 33(3):605–617. 2006. 23, 35, 36, 39
- [174] SARRUT D. and CLIPPE S. "Geometrical transformation approximation for 2D/3D intensity-based registration of portal images and CT scan". In W. Niessen and M.A. Viergever, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI'2001*, volume 2208, pages 532–540. Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science, Utrecht (Netherlands). 2001. 18
- [175] SARRUT D., DELHAY B., VILLARD P., BOLDEA V., BEUVE M. and CLARYSSE P. "A comparison framework for breathing motion estimation methods from 4D imaging". *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 26(12):1636–1648. 2007. 28, 35, 39
- [176] SARRUT D. and GUIGUES L. "Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations". *Med Phys.* À paraître. **2008**. 71
- [177] SCHALY B., BAUMAN G., BATTISTA J. and VAN DYK J. "Validation of contour-driven thin-plate splines for tracking fraction-to-fraction changes in anatomy and radiation therapy dose mapping". *Phys Med Biol*, 50(3):459–75. 2005. 24
- [178] SCHALY B., BAUMAN G., SONG W., BATTISTA J. and VAN DYK J. "Dosimetric impact of image-guided 3D conformal radiation therapy of prostate cancer". *Phys Med Biol*, 50(13) :3083–101. 2005. 25
- [179] SCHALY B., KEMPE J., BAUMAN G., BATTISTA J. and VAN DYK J. "Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy". *Phys Med Biol*, 49(5):791–805. 2004. 24
- [180] SCHNABEL J., TANNER C., AD. C.S., DEGENHARD A., LEACH M., HOSE D., DL. H. and HAWKES D. "Validation of nonrigid image registration using finite-element methods: application to breast MR images". *IEEE Trans Med Imaging*, 22(2):238–47. 2003. 25

- [181] SCHNEIDER W., BORTFELD T. and SCHLEGEL W. "Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions". *Phys Med Biol*, 45(2):459–478. **2000**. 66
- [182] SCHREIBMANN E. and XING L. "Narrow band deformable registration of prostate magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopic imaging, and computed tomography studies". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 62(2):595–605. 2005. 24
- [183] SCHWARTZ D., FORD E., RAJENDRAN J., YUEH B., COLTRERA M., VIRGIN J., AN-ZAI Y., HAYNOR D., LEWELLEN B., MATTES D., KINAHAN P., MEYER J., PHILLIPS M., LEBLANC M., KROHN K., EARY J. and LARAMORE G. "FDG-PET/CT-guided intensity modulated head and neck radiotherapy : a pilot investigation". *Head Neck*, 27(6) :478–87. 2005. 26
- [184] SCHWARTZ D., FORD E., RAJENDRAN J., YUEH B., COLTRERA M., VIRGIN J., AN-ZAI Y., HAYNOR D., LEWELLYN B., MATTES D., MEYER J., PHILLIPS M., LEBLANC M., KINAHAN P., KROHN K., EARY J. and LARAMORE G. "FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61(1) :129–36. 2005. 26
- [185] SEPPENWOOLDE Y., SHIRATO H., KITAMURA K., SHIMIZU S., VAN HERK M. and LEBESQUE J. "Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 53(4) :822–34. 2002. 32, 41
- [186] SHARP G.C., KANDASAMY N., SINGH H. and FOLKERT M. "GPU-based streaming architectures for fast cone-beam CT image reconstruction and demons deformable registration." *Phys Med Biol*, 52(19) :5771–5783. 2007. 43, 76
- [187] SHEKHAR R., WALIMBE V., RAJA S., ZAGRODSKY V., KANVINDE M., WU G. and BYBEL B. "Automated 3-dimensional elastic registration of whole-body PET and CT from separate or combined scanners". J Nucl Med., 46(9) :1488–96. 2005. 26
- [188] SHIH H., JIANG S., ALJARRAH K., DOPPKE K. and CHOI N. "Planning target volume determined with fused CT images of fast, breath-hold, and four second simulation ct scans to account for respiratory movement in 3D-CRT in lung cancer". In ASTRO. 2002. 32
- [189] SHIMIZU S., SHIRATO H., KAGEI K. and ET AL. "Impact of respiratory movement on the computed tomographic images of small lung tumors in three-dimensional (3D) radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 46(5) :1127–1133. 2000. 32, 33
- [190] SHIRATO H., HARADA T., HARABAYASHI T., HIDA K., ENDO H., KITAMURA K. and ET AL. "Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 56(1):240–7. 2003. 32
- [191] SHIRATO H., SEPPENWOOLDE Y., KITAMURA K., ONIMURA R. and S. S. "Intrafractional Tumor Motion : Lung and Liver". Semin Radiat Oncol, 14(1) :10–18. 2004. 25, 32

- [192] SLOMKA P., DEY D., PRZETAK C., ALADL U. and BAUM R. "Automated 3dimensional registration of stand-alone (18)F-FDG whole-body PET with CT." J Nucl Med., 44(7) :1156–67. 2003. 26
- [193] SMITSMANS M., WOLTHAUS J., ARTIGNAN X., DE BOIS J., JAFFRAY D., LEBESQUE J. and VAN HERK M. "Automatic localization of the prostate for on-line or off-line image-guided radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 60(2) :623–35. 2004. 25
- [194] SOETE G., COCK M.D., VERELLEN D., MICHIELSEN D., KEUPPENS F. and STORME G. "X-ray-assisted positioning of patients treated by conformal arc radiotherapy for prostate cancer : comparison of setup accuracy using implanted markers versus bony structures." Int J Radiat Oncol Biol Phys, 67(3) :823–827. 2007. 44
- [195] SONG W., SCHALY B., BAUMAN G., BATTISTA J. and VAN DYK J. "Image-guided adaptive radiation therapy (IGART) : Radiobiological and dose escalation considerations for localized carcinoma of the prostate". *Med Phys*, 32(7) :2193–203. 2005. 25
- [196] SONKE J., ZIJP L., REMEIJER P. and VAN HERK M. "Respiratory correlated cone beam CT". Med Phys, 32(4) :1176–86. 2005. 47
- [197] SONKE J.J., LEBESQUE J. and VAN HERK M. "Variability of Four-Dimensional Computed Tomography Patient Models." Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007. 77
- [198] STEVENS C., MUNDEN R., FORSTER K., KELLY J., LIAO Z., STARKSCHALL G., TUCKER S. and KOMAKI R. "Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 51(1) :62–8. 2001. 32
- [199] STEWART C., LEE Y. and TSAI C. "An Uncertainty-Driven Hybrid of Intensity-Based and Feature-Based Registration with Application to Retinal and Lung CT Images". In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI'2004, volume 3217, pages 870–877. Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science. 2004. 36
- [200] STEWART R.D. and LI X.A. "BGRT : Biologically guided radiation therapy—The future is fast approaching!" *Medical Physics*, 34(10) :3739–3751. 2007. 68
- [201] STROMBERG J., SHARPE M., KIM L., KINI V., JAFFRAY D., MARTINEZ A. and WONG J. "Active breathing control (ABC) for Hodgkin's disease : reduction in normal tissue irradiation with deep inspiration and implications for treatment". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 48(3) :797–806. 2000. 26
- [202] STROOM J., OLOFSEN-VAN ACHT M., QUINT S. and ET AL. "On-line set-up corrections during radiotherapy of patients with gynecologic tumors". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 46(2):499–506. 2000. 17, 19
- [203] ULLMAN K., NING H., SUSI R., AYELE A., JOCELYN L., .HAVELOS J., GUION P., XIE H., LI G., ARORA B., CANNON A., MILLER R., COLEMAN C., CAMPHAUSEN K. and MÉNARD C. "Intra- and inter-radiation therapist reproducibility of daily isocenter verification using prostatic fiducial markers". *Radiation Oncology*, 1(2) :(online). 2006. 20

- [204] VAN DE STEENE J., VAN DEN HEUVEL F., BEL A. and ET AL. "Electronic portal imaging with on-line correction of setup error in thoracic irradiation : clinical evaluation". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 40(4) :967–976. 1998. 19
- [205] VAN HERK M. "Different styles of image-guided radiotherapy." Semin Radiat Oncol, 17(4):258–267. 2007. 14, 15, 60
- [206] VANDEMEULEBROUCKE J., SARRUT D. and CLARYSSE P. "Point-validated Pixelbased Breathing Thorax Model". In International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR). Toronto, Canada. 2007. 51, 52
- [207] VEDAM S., KEALL P., KINI V., MOSTAFAVI H., SHUKLA H. and MOHAN R. "Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal". *Phys Med Biol*, 48(1):45–62. **2003**. 37
- [208] VENUGOPAL N., B. M., HNATOV A. and DUBEY A. "A feasibility study to investigate the use of thin-plate splines to account for prostate deformation". *Phys Med Biol*, 50(12):2871–85. **2005**. 24
- [209] VERELLEN D., RIDDER M.D., LINTHOUT N., TOURNEL K., SOETE G. and STORME G. "Innovations in image-guided radiotherapy." Nat Rev Cancer, 7(12) :949–960.
 2007. 14, 15, 60
- [210] VERELLEN D., SOETE G., LINTHOUT N., TOURNEL K. and STORME G. "Optimal control of set-up margins and internal margins for intra- and extracranial radiotherapy using stereoscopic kilovoltage imaging." *Cancer Radiother*, 10(5):235–244. 2006. 14, 20, 33
- [211] VERHAEGEN F. and SEUNTJENS J. "Monte Carlo modelling of external radiotherapy photon beams". *Phys Med Biol*, 48(7) :R107–R164. **2003**. 63, 64, 66
- [212] VIGNEAULT E., POULIOT J., LAVERDIERE J., ROY J. and DORION M. "Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation : a clinical study". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37(1) :205-212. 1997. 19
- [213] VILLARD P. Simulation du Mouvement Pulmonaire pour un Traitement Oncologique. Ph.D. thesis, Université Claude Bernard Lyon 1. 2006. 41
- [214] VUILLOD A. Acquisition d'images TDM 4D avec le Philips Big Bore. Master's thesis, Centre Léon Bérard. 2007. 37
- [215] WAGMAN R., YORKE E., FORD E., GIRAUD P., MAGERAS G., MINSKY B. and ROSENZWEIG K. "Respiratory gating for liver tumors : use in dose escalation". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 55(3) :659–68. 2003. 33
- [216] WANG H., DONG L., LII M., LEE A., DE CREVOISIER R., MOHAN R., COX J., KUBAN D. and CHEUNG R. "Implementation and validation of a three-dimensional deformable registration algorithm for targeted prostate cancer radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61(3):725–735. 2005. 24

- [217] WANG H., DONG L., O'DANIEL J., MOHAN R., GARDEN A., ANG K., KUBAN D., BONNEN M., CHANG J. and CHEUNG R. "Validation of an accelerated 'demons' algorithm for deformable image registration in radiation therapy". *Phys Med Biol*, 50(12):2887–905. 2005. 24, 27
- [218] WERUAGA L., MORALES J., NUNEZ L. and VERDU R. "Estimating Volumetric Motion in Thorax with Parametric Matching Constraints". *IEEE Trans Med Imaging*, 22(6):766-772. 2003. 36
- [219] WILSON E., WILLIAMS F., LYN B., WONG J. and AIRD E. "Validation of active breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with CHART-WEL". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 57(3) :864–74. 2003. 26
- [220] WILSON R. "Radiological use of fast proton". Radiobiology, 47:487–491. 1946. 67
- [221] WOLTHAUS J.W.H., SCHNEIDER C., SONKE J.J., VAN HERK M., BELDERBOS J.S.A., ROSSI M.M.G., LEBESQUE J.V. and DAMEN E.M.F. "Mid-ventilation CT scan construction from four-dimensional respiration-correlated CT scans for radiothe-rapy planning of lung cancer patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys, 65(5) :1560–1571. 2006. 78
- [222] WONG J., SHARPE M., JAFFRAY D., KINI V., ROBERTSON J., STROMBERG J. and MARTINEZ A. "The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 44(4) :911-919. 1999. 26
- [223] WU C., JERAJ R., LU W. and MACKIE T. "Fast treatment plan modification with an over-relaxed Cimmino algorithm." *Med Phys*, 31(2) :191–200. 2004. 25
- [224] WU C., JERAJ R., OLIVERA G. and MACKIE T. "Re-optimization in adaptive radiotherapy". Phys Med Biol, 47(17) :3181–95. 2002. 25
- [225] WU C., OLIVERA G., JERAJ R., KELLER H. and TR. M. "Treatment plan modification using voxel-based weighting factors/dose prescription". *Phys Med Biol*, 48(15):2479–91. **2003**. 25
- [226] WU X., DIBIASE S., GULLAPALLI R. and YU C. "Deformable image registration for the use of magnetic resonance spectroscopy in prostate treatment planning". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 58(5) :1577–1583. 2004. 24
- [227] WU Z., RIETZEL E., BOLDEA V., SARRUT D. and SHARP G. "Evaluation of deformable registration of patient lung 4DCT with sub-anatomical region segmentations". *Med Phys*, 35(2):775–781. 2008. 42
- [228] YAN D., JAFFRAY D. and WONG J. "A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 44(3):665-75. 1999. 24, 25, 59
- [229] YAN D. and LOCKMAN D. "Organ/patient geometric variation in external beam radiotherapy and its effects". Med Phys, 28(4):593-602. 2001. 25
- [230] YAN D., LOCKMAN D., MARTINEZ A., WONG J., BRABBINS D., VICINI F., LIANG J. and L. K. "Computed tomography guided management of interfractional patient variation". Semin Radiat Oncol, 15(3) :168–79. 2005. 24

- [231] YAN D., VICINI F., WONG J. and MARTINEZ A. "Adaptive radiation therapy". Phys Med Biol, 42(1) :12–32. 1997. 13, 24
- [232] YAN D., XU B., LOCKMAN D., KOTA K., DS. B., WONG J. and MARTINEZ A. "The influence of interpatient and intrapatient rectum variation on external beam treatment of prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51(4) :1111–9. 2001. 25
- [233] YAREMKO B.P., GUERRERO T.M., NOYOLA-MARTINEZ J., GUERRA R., LEGE D.G., NGUYEN L.T., BALTER P.A., COX J.D. and KOMAKI R. "Reduction of normal lung irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer patients, using ventilation images for functional avoidance." *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(2) :562–571. 2007. 43
- [234] YU C.X. "Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation : an alternative to tomotherapy." *Phys Med Biol*, 40(9) :1435–1449. **1995**. 13
- [235] YU C.X., LI X.A., MA L., CHEN D., NAQVI S., SHEPARD D., SARFARAZ M., HOLMES T.W., SUNTHARALINGAM M. and MANSFIELD C.M. "Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(2):453–463. 2002. 13
- [236] ZHANG T., JERAJ R., KELLER H., LU W., OLIVERA G., MCNUTT T., MACKIE T. and PALIWAL B. "Treatment plan optimization incorporating respiratory motion". *Med Phys*, 31(6) :1576–86. 2004. 55
- [237] ZITOVA B. and FLUSSER J. "Image registration methods : a survey". Image and Vision Computing, 21 :977–1000. 2003. 21

Deuxième partie Synthèse des activités

Chapitre 7

Qui suis-je?

7.1 Notice individuelle

\$	Nom Situation civile Date et lieu de naissance Nationalité Situation actuelle	David SARRUT vie maritale, deux enfants 27 août 1974 à Montpellier (34) Français Chercheur au centre Léon Bérard et à CREATIS Maître de conférences en informatique (27) en position de détachement (2005-2010)
\$	Adresse personnelle	2, les Arcs du Ronfet, 38110 LA TOUR DU PIN 04 74 97 26 16 06 74 34 59 27
\$	Adresse professionnelle	Groupe "Rayonnement, Images, Oncologie" Centre Léon Bérard 28, rue Laënnec, 69373 Lyon 04 78 78 51 51
\diamond	Mèl Page web du groupe	David.Sarrut@creatis.insa-lyon.fr http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio

7.2 Parcours professionnel

Maître de conférences depuis 2000, j'ai été recruté au Centre Léon Bérard (CLB) en septembre 2005 en position de détachement en tant que chercheur. L'objectif de cette position est de développer une thématique de recherche spécifique en lien fort avec la clinique et l'industrie. Auparavant au laboratoire LIRIS (UMR CNRS 5205), je fais maintenant partie du laboratoire CREATIS-LRMN (UMR CNRS 5220 et

Année	SITUATION	LIEU	Labo.
2005-2010	Position de détachement	Centre Léon Bérard	CREATIS
2002-2005	Position de délégation	Centre Léon Bérard	LIRIS
2000	Maître de conférences	Univ. Lumière Lyon 2	ERIC
1997-2000	Doctorat d'informatique	Univ. Lumière Lyon 2	ERIC
1996-1997	DEA et Magistère d'informatique	École Normale Sup. de Lyon	
1994-1996	Licence, Maîtrise d'informatique	Univ. de Montpellier II	
1994-1995	Licence d'informatique	Univ. de Montpellier II	
1992-1994	DUT d'informatique	Univ. de Montpellier II	

unité INSERM 630) depuis janvier 2006 au sein de l'équipe "Imagerie Dynamique" dirigée par Patrick Clarysse.

Chapitre 8

Résumés des activités de recherche

8.1 Encadrement de doctorants et post-doctorants

Le tableau 8.1 résume les doctorants que j'ai co-encadrés. Le tableau 8.2 indique les post-doctorants. En ce qui concerne les doctorants actuellement en cours de thèse, Jef Vandemeulebroucke, doctorant dans le cadre du projet Européen Marie-Curie *Early Stage Training* WARTHE, est encadré par Patrick Clarysse (CR1 CNRS) et moi-même. Il a débuté sa thèse en novembre 2006. Il consacre ses travaux au développement d'un modèle de thorax respirant patient-spécifique. Louise Grezes-Besset, également co-encadrée avec P. Clarysse, débute (octobre 2007) sa thèse dans le cadre d'un contrat CIFRE avec la société Elekta. Ses travaux vont porter sur le recalage 4D-4D, entre une image 4D CT de référence acquise avec un scanner hélicoïdal (en pre-opératoire) et une image 4D CBCT acquise in-situ, dans la salle d'irradiation à l'aide d'un tomographe à géométrie conique et reconstruite par l'intermédiaire des méthodes développées dans l'équipe. Nabil Zhara est encadré par Philippe Lautesse (MCU à l'INPL, HDR) et bénéficie d'une allocation de recherche ministérielle (octobre 2007). Dans le cadre du projet ANR Simca2, son travail est centré sur la validation des simulations Monte-Carlo.

En terme de post-doctorants, Thibault Frisson est recruté (juillet 2007) dans le cadre des ANR fGate (la première année) puis Simca2 (la deuxième année). Son travail est centré sur le développement de la plateforme de simulation fGate (section 5.5) et l'application en hadronthérapie. Un second post-doctorant, Vlad Boldea, est chargé dans le cadre du projet MINIARA avec l'entreprise Dosisoft de poursuivre l'étude sur le recalage déformable appliqué au calcul de distribution de dose sur organes mobiles et déformables afin de parvenir à un module commercial.

Doctorant	Co-encadrant	Laboratoire	Année	Soutenance	Financement
Vlad Boldea	Serge Miguet (Prof.)	LIRIS	2003-2006	09/02/2006	CIFRE Elekta
Myriam Ayadi	Madjid Boutemeur (Prof.)	IPNL	2003-2007	23/11/2007	CLB
Jean-Noël Badel	Isabelle Magnin (DR)	CREATIS	2003-2007	2008	CLB
Simon Rit	Serge Miguet (Prof.)	LIRIS/CREATIS	2004-2007	21/09/2007	CIFRE Elekta
Jef Vandemeulebroucke	Patrick Clarysse (CR)	CREATIS	2006-2009	2009	EU Marie-Curie
Louise Grezes-Besset	Patrick Clarysse (CR)	CREATIS	2007-2010	2010	CIFRE Elekta
Nabil Zahra	Philippe Lautesse (MCU)	IPNL	2007-2010	2010	Allocation MENRT
Doctorant	Doctorant Sujet				
Vlad Boldea	Intégration de la respiration en radiothérapie : apport du recalage déformable d'images				
Myriam Ayadi	Mesures et intégration des marges de conformation et de mouvement dans le plan de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules				
Jean-Noël Badel	Simulations Monte-Carlo d'un imageur portal pour le contrôle de traitement en radiothérapie				
Simon Rit	Prise en compte du mouvement respiratoire pour la reconstruction d'images tomodensitométriques. Obtention d'images TDM 4D en salle de traitement pour la radiothérapie du cancer du poumon				
Jef Vandemeulebroucke	broucke Breathing thorax modeling from 4D imaging for dynamic radiotherapeutic dose estimation				
Louise Grezes-Besset	Besset Toward 4D extracranial stereotactic radiotherapy : 4D image registration for treatment control				
Nabil Zahra	Mesure de dose en thérapie par ions carbone : mise en place d'un dispositif expérimental et simulations Monte-Carlo				

TAB. 8.1 – Encadrement de doctorants.

Post-Doctorant	Financement	Début	Durée	Sujet
Thibault Frisson	ANR	07/2007	24 mois	Simulations Monte-Carlo (ThIS)
Vlad Boldea	Dosisoft	09/2007	24 mois	Recalage déformable, dosimétrie 4D

TAB. 8.2 – Encadrement de post-doctorants.

8.2 Principaux projets financés

Le tableau 8.3 résume les principaux projets financés. SIMCA2 a été obtenu dans le cadre de l'appel à projet ANR "blanche" et fGate dans le programme "Calculs intensifs et simulations". MINIARA signifie *Multimodality Investigation for Novel oncology Imaging And RAdiotherapy*. Il s'agit d'un projet industriel de R&D avec l'entreprise Dosisoft¹ financé dans le cadre du pôle de compétitivité Medicen Paris Région Île-de-France. Le projet Acqui4D est en cours de finalisation, son principe est accepté. Le projet PPF (Plan Pluri-Formation), financé par l'université Claude Bernard et l'INSA de Lyon, regroupe des activités liées à l'image pour la radiothérapie et l'hadronthérapie. D'autre part, je participe également à d'autres pré-projets :

• Enlight++ : qui est la suite du projet Enlight financé par l'EU dans le cadre

¹http://www.dosisoft.com

du 5^e PCRD. La collaboration Enlight++ regroupe les principaux partenaires Européens concerné par l'hadronthérapie. Je m'occupe actuellement avec le professeur Dietmar Georg, responsable de la division "Medical Radiation Physics" à l'université de Vienne (Autriche) du workpackage 4 nommé "Adaptive image guided ion therapy and treating moving organs". Ce projet a vocation à être soumis début 2008 dans le cadre du 7^e PCRD.

• **PNRH** : le Programme National de Recherche en Hadronthérapie est une collaboration initiée à la demande de l'INCA et suite à l'annonce de la création à Lyon du centre Etoile. Ce programme comporte 6 thèmes et je suis co-responsable avec Régis Ferrand (CPO, Orsay) du thème 5 "Traitement guidé par l'image".

Projet	Financement	Date	Partenaires	Porteur	
RIO	PPF 2007-2010 IPNL, CNDRI, LIRIS, CREATIS		IPNL, CNDRI, LIRIS, CREATIS	B. Ille / D. Sarrut	
SIMCA2	ANR 2006-2009 IPNL, CNDRI, CREATIS et CLB		M. Boutemeur		
fGate	ANR 2006-2009 SHFJ,CCPM, LaTIM, LIF, CREATIS		I. Buvat		
MINIARA	Medicen	2007-2010	Dosisoft	H. Kafrouni	
ACQUI4D	Philips	2007-2008	Philips	D. Sarrut	
Projet	Projet Sujet				
RIO	Rayonnement, Images, Oncologie				
SIMCA2	Simulations Cancer Carbone (hadronthérapie)				
fGate	Simulations Monte-Carlo pour la radiothérapie et l'imagerie				
MINIARA	Recalage déformable appliqué au calcul de distribution de dose sur organes dynamique Atlas thoracique pour les aires ganglionnaires				
ACQUI4D	Nouvelle technique de synchronisation pour l'acquisition de TDM 4D				

TAB. 8.3 – Principaux projets financés.

8.3 Animations scientifiques

8.3.1 Responsabilités

À la demande du CLB, j'ai initié un groupe de recherche nommé "Rayonnement, Images, Oncologie" situé dans des locaux au département de radiothérapie du centre Léon Bérard. J'en assure la direction scientifique. Chantal Ginestet s'occupe des aspects touchant plus à la physique médicale et Christian Carrie du médical. Cette petite équipe a regroupé l'ensemble des doctorants et post-doctorants décrits ci-avant, et a hébergé environ une vingtaine de stagiaires (de Licence à Master). À Creatis-LRMN, Patrick Clarysse et Laurent Guigues sont les principaux collaborateurs de ce groupe. En partant de quasiment rien et après 5 années, ce petit groupe, maintenant intégré au sein de CREATIS-LRMN, a une activité scientifique et a été
évalué très favorablement par le conseil scientifique du CLB en décembre 2006. Les points fondamentaux me paraissent être la multidisciplinarité de l'équipe (physique, médical et informatique) ainsi que la localisation puisque nous sommes situés dans l'enceinte même du centre Léon Bérard à proximité du plateau technique.

Au sein de Creatis-LRMN, je suis responsable adjoint de l'équipe "Informatique" du laboratoire, Maciej ORKISZ, professeur à l'université Claude Bernard, étant le responsable. Cette équipe regroupe des ingénieurs de recherche, des ingénieurs d'études et des stagiaires informatiques. Elle a pour tâche de fournir un service informatique, à la fois en terme d'environnement réseaux et matériels, mais également en terme d'aide aux développements logiciels.

8.3.2 Développements informatiques

Les développements informatiques tiennent une place importante dans le type de recherche que j'effectue ici. Plusieurs projets informatiques sont ainsi menés.

- **CLITK** pour *Command-Line ITK* est la librairie développée en commun par les membres du groupe. Elle est basée sur ITK et contient deux types de développements. D'une part les méthodes sur lesquelles nous travaillons, mais également une série d'outils "ligne de commande", permettant d'effectuer des traitement de bases sur les images.
- **ThIS** pour *Therapeutic Irradiation Simulator* est la partie téléchargeable du projet décrit section 5.5. Elle contient l'ensemble des techniques développées dans le cadre du projet Simca2 et celle qui sera intégrée dans fGate. Des pages d'exemples illustrent les simulations réalisables. Ce logiciel a été réalisé en étroite collaboration avec Laurent Guigues, Ingénieur de recherche CNRS à CREATIS.
- **POPI** pour *Point-validated Pixel-based Breathing Thorax Model* n'est pas à proprement parler un développement de code informatique mais un site internet dédié à la gestion des données mise à disposition de la communauté. Ce site, développé et géré par Jef Vandemeulebroucke, héberge ainsi les données du modèle (images, champs de déformations, amers de validation), mais décrit également précisément le format des données et présentent les premiers résultats des évaluations de méthodes de recalage.
- WIKI enfin, l'ensemble de ces développements sont accessibles via le site web http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio que j'ai initié en mai-juin 2006. Ce site est hébergé sur le serveur de CREATIS et utilise une technologie wiki permettant l'édition des pages directement en ligne (dans le navigateur, sans éditeur externe) par l'ensemble des personnes habilitées. Actuellement, il représente environ 150 pages décrivant les activités du groupes : publications, rapports et présentations sont disponibles, les logiciels développés sont décrits, ainsi que diverse informations (description du plateau technique du département de radiothérapie). Il a actuellement environ 300 visites par mois,

principalement de France bien sur, mais également États-Unis, Allemagne et Hollande.

8.3.3 Autres activités

Jurys J'ai participé à plusieurs jurys de thèse en qualité d'examinateur :

- Catherine Le Verre. "Méthodes de recalage d'images par fonctions de similarité. Application au repositionnement de patients en radiothérapie". Dir. Jocelyne Troccaz (DR CNRS, TIMC, Grenoble). Septembre 2004.
- Antonio Moreno. "Recalage non-linéaire d'images TEP et CT du thorax pour la caractérisation des tumeurs : application à la radiothérapie". Dir. Isabelle Bloch (Prof. ENST, Paris). Septembre 2007
- Frédéric Lamare. "Correction des effets du mouvement respiratoire en 4D TEP/TDM pour des applications oncologiques". Dir. Dimitri Visvikis (CR IN-SERM, LaTIM, Brest). Décembre 2007.

Relecteur J'ai été relecteur pour les revues suivantes :

- IEEE Transactions on Medical Imaging : http://www.ieee-tmi.org
- IEEE Transactions on Biomedical Engineering : http://tbme.embs.org
- Medical Physics : http://www.medphys.org
- Academic Radiology : http://www.academicradiology.org
- Radiotherapy and Oncology : http://www.sciencedirect.com/science/journal/01678140
- Pattern Analysis & Applications : http://www.paaonline.net/
- Image Analysis & Stereology : http://www.wise-t.com/ias
- Iranian Journal of science and Technology : http://home.shirazu.ac.ir/~journals/ ijst.htm

8.3.4 Enseignement

Mes activités d'enseignement en tant que MCU étaient centrées sur l'informatique générale (Web, Java, réseaux) et l'algèbre linéaire, dans différentes filières à Lyon 2 : MISASH (Mathématiques, Informatiques et Statistiques Appliquées aux Sciences Humaines et Sociales), Icom (Institut de la Communication). Depuis l'obtention de la délégation puis du détachement, je n'ai plus d'enseignement statutaire à fournir. J'essaye cependant de garder un lien avec l'enseignement. En particulier, nous proposons depuis 2 ans avec P. Clarysse le cours dans le master ISSI (ED EEA) « recalage d'image et estimation de mouvement». Auparavant, j'avais en charge le module « imagerie médicale » au sein du Master de l'EDIIS (avec B. Shariat puis P. Clarysse). D'autre part, j'interviens ponctuellement à la demande, par exemple dans le cadre de l'option IMAVI (5 IF INSA) ou le DESS Génie Biomédical.

Chapitre 9

Bibliographie

Articles en cours de soumission

[S1] RIT S., SARRUT D. and DESBAT L. "Comparison of analytic and algebraic methods for motion-compensated cone-beam CT reconstruction of the thorax". *IEEE Transaction on Medical Imaging.* Soumis. 2008. 49

Articles dans des journaux internationaux

- [A9] SARRUT D. and GUIGUES L. "Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations". Med Phys. À paraître. 2008. 71
- [A8] BOLDEA V., SARRUT D., SHARP G. and JIANG S. "4D-CT lung motion models construction with deformable registration : estimation of motion nonlinearity and hysteresis". *Med Phys.* À paraître. 2008. 40
- [A7] WU Z., RIETZEL E., BOLDEA V., SARRUT D. and SHARP G. "Evaluation of deformable registration of patient lung 4DCT with sub-anatomical region segmentations". *Med Phys*, 35(2):775–781. 2008. 42
- [A6] SARRUT D., DELHAY B., VILLARD P., BOLDEA V., BEUVE M. and CLARYSSE P. "A comparison framework for breathing motion estimation methods from 4D imaging". *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 26(12):1636–1648. 2007. 28, 35, 39
- [A5] SARRUT D. "Deformable registration for image-guided radiation therapy." Z Med Phys, 16(4) :285–297. 2006. 21
- [A4] ATOUI H., MIGUET S. and SARRUT D. "A Fast Morphing-Based Interpolation For Medical Images : Application To Conformal Radiotherapy". *Image Analysis* and Stereology, 25(2):95–103. 2006. 18

- [A3] SARRUT D., BOLDEA V., MIGUET S. and GINESTET C. "Simulation of 4D CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans". *Med Phys*, 33(3) :605–617. **2006**. 23, 35, 36, 39
- [A2] SARRUT D., BOLDEA V., AYADI M., BADEL J., GINESTET C. and CLIPPE S.
 "Non-rigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61(2):594–607. 2005. 21, 27
- [A1] CLIPPE S., SARRUT D., MALET C., MIGUET S., GINESTET C. and CARRIE C. "Patient setup error measurement using 3D intensity-based image registration techniques". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 56(1):259–263. 2003. 19

Articles dans des journaux nationaux

- [B3] SARRUT D., PEROL D., POMMIER P. and CARRIE C. "[Air breath control radiotherapy in severe insufficiency respiratory patients with NSCL : application for deformable registration method in thoracic radiotherapy]". Cancer Radiother, 10(6-7) :377–380. 2006.
- [B2] RIT S., SARRUT D., BOLDEA V. and GINESTET C. "Extraction du signal respiratoire à partir de projections cone-beam pour l'imagerie TDM 4D". Traitement du Signal, 23(3-4) :307–319. 2006. 46
- [B1] CLARYSSE P., FROUIN F., GARREAU M., LALANDE A., ROUSSEAU J., SAR-RUT D. and VASSEUR. C. "Intégration de Connaissances et Modélisation en Imagerie Médicale". *ITBM-RBM Innovation et technologie en biologie et médecine*, 25(3) :139–149. 2004.

Articles dans des conférences internationales avec comité de lecture

- [C22] RIT S. and SARRUT D. "Cone-beam projection of a deformable volume for motion compensated algebraic reconstruction". In *IEEE Engineering in Medicine and Biology Conference (EMBC)*. Lyon, France. 2007.
- [C21] VANDEMEULEBROUCKE J., SARRUT D. and CLARYSSE P. "Point-validated Pixel-based Breathing Thorax Model". In International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR). Toronto, Canada. 2007. 51, 52
- [C20] BADEL J., SARRUT D. and GINESTET C. "Prediction of portal dose images with Monte Carlo simulation for dosimetric control in radiotherapy". In International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR). Toronto, Canada. 2007. 67
- [C19] RIT S., GINESTET C. and SARRUT D. "Comparison of gated and dynamic cone-beam CT reconstruction methods". In *International Conference on the* Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR). Toronto, Canada. 2007.

- [C18] WU Z., SHARP G., RIETZEL E., BOLDEA V. and SARRUT D. "Validation of deformable registration of lung 4DCT with anatomical sub-region segmentations". In *International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR)*. Toronto, Canada. 2007.
- [C17] BOLDEA V., SHARP G., JIANG S. and SARRUT D. "Lung motion modeling with deformable registration : non-linearity and hysteresis estimation and analysis". In *International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR)*. Toronto, Canada. 2007.
- [C16] RIT S., SARRUT D. and MIGUET S. "Gated cone-beam CT imaging of the thorax : a reconstruction study". In *SPIE Medical Imaging*, volume 6510, page 651022. San Diego, California, USA. **2007**.
- [C15] BOLDEA V., SARRUT D. and CARRIE C. "Comparison of 3D Dense Deformable Registration Methods for Breath-hold Reproducibility Study in Radiotherapy". In SPIE Medical Imaging : Visualization, Image-Guided Procedures, and Display, volume 5747, pages 222–230. 2005. 27
- [C14] RIT S., SARRUT D. and GINESTET C. "Respiratory signal extraction for 4D CT imaging of the thorax from cone-beam CT projections". In J. Duncan and G. Gerig, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI*'2005, volume 3749, pages 556–63. Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science. 2005.
- [C13] SARRUT D. "Three imaging techniques for treatment of moving organs". In Heavy Charged Particles in Biology and Medicine. Oropa, Italy. Invited paper. 2005.
- [C12] ATOUI H., SARRUT D. and MIGUET S. "Usefulness of image morphing techniques in cancer treatment by conformal radiotherapy". In SPIE Medical Imaging : Visualization, Image-Guided Procedures, and Display, volume 5367, pages 332–340. 2004.
- [C11] BOLDEA V., SARRUT D. and CLIPPE S. "Lung Deformation Estimation with Non-Rigid Registration for Radiotherapy Treatment". In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI*'2003, volume 2878, pages 770–7. Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science. 2003.
- [C10] SARRUT D. and CLIPPE S. "Geometrical transformation approximation for 2D/3D intensity-based registration of portal images and CT scan". In W. Niessen and M.A. Viergever, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI*'2001, volume 2208, pages 532–540. Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science, Utrecht (Netherlands). 2001. 18
- [C9] TEYTAUD O. and SARRUT D. "Kernel Based Image Classification". In International Conference on Artificial Neural Networks (ICANN), pages 369–375. 2001.

- [C8] TEYTAUD O. and SARRUT D. "Convergence speed of deformable models". In INNS-IEEE International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). 2001.
- [C7] SARRUT D. and CLIPPE S. "Patient positioning in radiotherapy by registration of 2D portal to 3D CT images by a contend-based research with similarity measures". In *Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS)*, pages 707– 712. Elsevier Science, San Francisco, USA. 2000.
- [C6] SARRUT D. and FESCHET F. "The Partial Intensity Difference Interpolation". In H.R. Arabnia, editor, *International Conference on Imaging Science, Systems and Technology*, pages 46–51. CSREA Press, Las Vegas, USA. 1999.
- [C5] SARRUT D. and MIGUET S. "Similarity Measures for Image Registration". In European Workshop on Content-Based Multimedia Indexing, pages 263–270. IHMPT–IRIT, Toulouse, France. 1999.
- [C4] SARRUT D. and MIGUET S. "Fast 3D Images Transformations for Registration Procedures". In 10th International Conference on Image Analysis and Processing, pages 446–452. IEEE Computer Society, Venice, Italy. 1999.
- [C3] SARRUT D. and MIGUET S. "ARAMIS : A Remote Access Medical Imaging System". In 3rd International Symposium on Computing in Object-Oriented Parallel Environments, Lecture Notes in Computer Science, pages p 55–60. Springer-Verlag, San Francisco, USA. 1999.
- [C2] SARRUT D. "ARAMIS : an "on line" Parallel Platform for Medical Imaging". In H. Arabnia, editor, International Conference on Parallel and Distributed Processing Technique and Applications, pages 509–516. CSREA Press, Las Vegas, USA. 1998.
- [C1] MIGUET S., NICOD J. and SARRUT D. "A Linear Algorithm for constructing the Polygon Adjacency Relation in a Iso-Surface of 3D Images". In E. Ahronovitz and C. Fiorio, editors, *International Conference on Discrete Geometry for Computer Imagery (DGCI) 1997*, volume 1347 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 125–136. Springer-Verlag, Montpellier, France. 1997.

Résumés dans des conférences internationales

[D17] AYADI M., VANDEMEULEBROUCKE J., HLAVACEK S., BOLDEA V., GINESTET C. and SARRUT D. "Dosimetry on moving organs : static and dynamic dose distributions computed from 4DCT for lung cancer treatment". In 9th Biennial ESTRO Meeting on Physics and Radiation Technology For Clinical Radiotherapy, volume 84, page S77. Barcelona, Spain. 2007. 54

- [D16] BROCK K. ON BEHALF OF THE DEFORMABLE REGISTRATION ACCURACY CONSORTIUM. "A Multi-Institution Deformable Registration Accuracy Study". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 69(3):S44. 2007. 28
- [D15] SARRUT D. "Deformable registration and 4D cone-beam CT reconstruction". In *Elekta 3rd European User's Conference*, pages 85–90. Stiges, Spain. Invited paper. 2007.
- [D14] GUIGUES L., SARRUT D., VACAVANT A., DUFOUR N., RICOL M., TESTA E., BOUTEMEUR M., FREUD N. and LÉTANG J. "A Platform for Monte Carlo Simulation of Cancer Therapy with Photon and Light Ions Beams based on the Geant 4 Toolkit". In *Nuclear Science Symposium*. 2006.
- [D13] BADEL J., GUIGUES L. and SARRUT D. "ThIS : a Geant4-based Therapeutic Irradiation Simulator". In 1st European Workshop on Monte Carlo Treatment Planning (EWG-MCTP). 2006.
- [D12] AYADI M., SARRUT D. and GINESTET C. "Cumulating static dose distributions to simulate dynamic dose distributions : an experimental study". *Med Phys*, 33(6) :2084. In 48th American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Annual Meeting, Orlando, FL, USA. **2006**. 54, 55
- [D11] BOLDEA V., SHARP G., JIANG S., CHOI N., GINESTET C., CARRIE C. and SARRUT D. "Implementation and Evaluation of Automatic Contour Propagation in 4DCT of Lung". *Med Phys*, 33(6) :2019–2020. In 48th American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Annual Meeting, Orlando, FL, USA. 2006. 43
- [D10] BADEL J., GINESTET C., DUFOUR N. and SARRUT D. "Monte Carlo simulations of the transit dose from amorphous silicon electronic portal images". In *The 9th International Workshop on Electronic Portal Imaging*. Melbourne, Australia. **2006**. 62, 65, 67
- [D9] SARRUT D. "Three imaging techniques for treatment of moving organs". In Heavy Charged Particles in Biology and Medicine. Oropa, Italy. Invited paper. 2005.
- [D8] BOLDEA V., SARRUT D., SHARP G., JIANG S. and CHOI N. "Study of Motion in a 4D-CT Using Deformable Registrations". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 63(Sup 1):S599–S500. ASTRO meeting. 2005.
- [D7] RIT S., SARRUT D. and GINESTET C. "Respiratory signal extraction for 4D CT imaging of the thorax from cone-beam CT projections". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 63(Sup 1) :S533–S534. ASTRO meeting. 2005.
- [D6] BADEL J., GINESTET C., N. D. and SARRUT D. "Monte Carlo simulation of the transit dose from amorphous silicon electronic portal images for treatment

control in radiotherapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 63(Sup 1) :S546–S547. ASTRO meeting. **2005**. 67

- [D5] SARRUT D., BOLDEA V., MIGUET S. and GINESTET C. "Simulation of 4D CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 63(Sup 1) :S589–S610. ASTRO meeting. 2005.
- [D4] AYADI M., BOLDEA V., BADEL J., GINESTET C., SARRUT D. and CARRIE C. "Dosimetric consequences of GTV's residual displacements for patients treated with the ABC device". In *The 4th S. Takahashi Memorial International Workshop on 3 Dimensional Conformal Radiotherapy*. Nagoya, Japan. 2004.
- [D3] POMMIER P., PEROL D., SARRUT D., CLIPPE S., CLAUDE L., GOMEZ F., MARTEL-LAFAY I., VINCENT M., PEROL M., FALCHEROA L., ETIENNE-MASTROIANNI B., GINESTET C. and CARRIE C. "Active breathing control combined with high dose 3D conformal radiotherapy for non small cell lung cancer patients with severe respiratory insufficiency. Experience of the centre the Centre Léon Bérard". In The 4th S.Takahashi Memorial International Workshop on 3 Dimensional Conformal Radiotherapy. Nagoya, Japan. 2004.
- [D2] SARRUT D., BOLDEA V., CLIPPE S., GINESTET C. and CARRIE C. "Nonrigid registration method to assess the reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 60(Sup 1) :S606–S607. ASTRO meeting. 2004.
- [D1] CLIPPE S. and SARRUT D. "Patient positioning in radiotherapy". In 92nd Annual Meeting — American Association for Cancer Research. 2001.

Thèse (co-encadrement)

- [E5] BADEL J. Simulation par méthodes Monte Carlo de la dosimétrie par imagerie portale numérique dans le cadre du contrôle du traitement en radiothérapie.
 Ph.D. thesis, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon. A paraître.
 2008. 65, 66, 67
- [E4] AYADI M. Mesures et intégration des marges de conformation et de mouvement dans le plan de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules. Ph.D. thesis, Université Claude Bernard de Lyon, Lyon. 2007. 32, 55, 78
- [E3] RIT S. Prise en compte du mouvement respiratoire pour la reconstruction d'images tomodensitométriques. Obtention d'images TDM 4D en salle de traitement pour la radiothérapie du cancer du poumon. Ph.D. thesis, Université Lumière Lyon 2. 2007. 44, 46, 50, 51, 52, 53
- [E2] BOLDEA V. Intégration de la respiration en radiothérapie : apport du recalage déformable d'images. Ph.D. thesis, Université Lumière Lyon 2. 2006. 35

[E1] SARRUT D. Recalage multimodal et plate-forme d'imagerie médicale à accès distant. Ph.D. thesis, Université Lumière Lyon 2. 2000.

Troisième partie Sélection de publications

- Article 1 SARRUT D., BOLDEA V., AYADI M., BADEL J., GINESTET C. and CLIPPE S. "Non-rigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer". Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61(2):594–607. 2005.
- Article 2 SARRUT D., BOLDEA V., MIGUET S. and GINESTET C. "Simulation of 4D CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans". *Med Phys*, 33(3):605–617. 2006.
- Article 3 SARRUT D., DELHAY B., VILLARD P., BOLDEA V., BEUVE M. and CLARYSSE P. "A comparison framework for breathing motion estimation methods from 4D imaging". *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 26(12):1636–1648. 2007.
- Article 4 SARRUT D. and GUIGUES L. "Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations". Med Phys. A paraître. 2008.

Article 1

SARRUT D., BOLDEA V., AYADI M., BADEL J., GINESTET C. and CLIPPE S. "Non-rigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(2) :594–607. **2005**.



doi:10.1016/j.ijrobp.2004.08.007

PHYSICS CONTRIBUTION

NONRIGID REGISTRATION METHOD TO ASSESS REPRODUCIBILITY OF BREATH-HOLDING WITH ABC IN LUNG CANCER

David Sarrut, Ph.D.,*[†] Vlad Boldea,[†] Myriam Ayadi,* Jean-Noël Badel,* Chantal Ginestet,* Sébastien Clippe, M.D.,* and Christian Carrie, M.D.*

*Department of Radiotherapy, Centre Léon Bérard, Lyon, France; [†]LIRIS Laboratory, Université Lumière Lyon, Lyon, France

Purpose: To study the interfraction reproducibility of breath-holding using active breath control (ABC), and to develop computerized tools to evaluate three-dimensional (3D) intrathoracic motion in each patient. Methods and Materials: Since June 2002, 11 patients with non-small-cell lung cancer enrolled in a Phase II trial have undergone four CT scans: one during free-breathing (reference) and three using ABC. Patients left the room between breath-hold scans. The patient's breath was held at the same predefined phase of the breathing cycle (about 70% of the vital capacity) using the ABC device, then patients received 3D-conformal radiotherapy. Automated computerized tools for breath-hold CT scans were developed to analyze lung and tumor interfraction residual motions with 3D nonrigid registration.

Results: All patients but one were safely treated with ABC for 7 weeks. For 6 patients, the lung volume differences were <5%. The mean 3D displacement inside the lungs was between 2.3 mm (SD 1.4) and 4 mm (SD 3.3), and the gross tumor volume residual motion was 0.9 mm (SD 0.4) to 5.9 mm (SD 0.7). The residual motion was slightly greater in the inferior part of the lung than the superior. For 2 patients, we detected volume changes $>300 \text{ cm}^3$ and displacements >10 mm, probably owing to atelectasia and emphysema. One patient was excluded, and two others had incomplete data sets.

Conclusion: Breath-holding with ABC was effective in 6 patients, and discrepancies were clinically accountable in 2. The proposed 3D nonrigid registration method allows for personalized evaluation of breath-holding reproducibility with ABC. It will be used to adapt the patient-specific internal margins. © 2005 Elsevier Inc.

Breath-holding, Nonrigid registration, Lung cancer.

INTRODUCTION

Organ motion due to breathing is a source of inaccuracy in treatment delivery because it leads to tumor displacement and suboptimal dose delivery. The three-dimensional (3D) motion of lung tumors has been studied by several authors (1–9), revealing its complexity. In particular, it has been studied with gold markers and fluoroscopy (1, 2). The tumor motion amplitude varies with localization and can reach 12 mm (lower lobes, near the diaphragm). A main challenge for non–small-cell lung cancer (NSCLC) radiotherapy (RT) is to spare the surrounding normal tissues while providing the prescribed doses to the tumor, because although dose escalation seems to yield superior outcomes (3, 10, 11), lung complications have been shown to correlate with the dose delivered to the normal lung (12–15).

Limiting organ motion can be achieved using multiple approaches (16), including patient immobilization, breath control on instruction, abdominal compression, deep inspiration breath hold (DIBH), active breath control (ABC), respiratory gating, target tracking (listed roughly from sim-

Reprint requests to: David Sarrut, Ph.D., Department of Radiotherapy, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, Lyon 69008 France. Tel: (+33) 4-7878-5151; Fax: (+33) 4-7878-2626; E-mail: dsarrut@ ple to more complex). Patient immobilization is commonly used and has proved effective (17, 18) in reducing motion. Abdominal compression or breath coaching also reduces motion (18). However, these techniques do not totally eliminate motion. Other techniques try to immobilize the organs and tumors with breath-holding (19). Patients generally hold their breath at deep inspiration (DIBH), which increases the lung volume and consequently decreases the mass of irradiated lung. It can be implemented passively (patient holds breath on instruction) or actively (with the so-called ABC device). Respiratory gating is more comfortable for patients. It consists of synchronizing radiation delivery with patient breathing. The treatment beam is enabled at predetermined intervals during the breathing cycle while the patient breathes freely (4, 9, 19-22). This technique depends on a correlation between external and internal movement, which has not yet been well established (4) and requires extensive physics support. Target tracking is the most ambitious strategy (23). It consists of continuously adapting the radiation beam delivery to changes in the tumor position. It requires tremendous effort and remains a challenge.

univ-lyon2.fr

Received Mar 23, 2004, and in revised form Jul 30, 2004. Accepted for publication Aug 9, 2004.

Dim	Reference	Intrafraction difference mm (SD)	Features	A/P	Level	Site	Method
2D	Remouchamps <i>et al.</i> (31), 2003	$CC = 3.2; ML = 2.4; rot = 1^{\circ}$	Field border (medium beam)	ABC	mDIBH	Breast	EPID (field border) skin tatoo for setup
		$CC = 3.1; ML = 2.3; rot = 1^{\circ}$	Field border (lateral beam)				
2D	Balter <i>et al.</i> , (34), 2002	AP = 2.3; ML = 2.1; CC = 2.5	Skeleton Diaphragm	ABC	NE	Liver	CT/film comparisons Padiographs
2D	Dawson <i>et al.</i> , (26), 2001	CC = 6.6; AP = 3.2; ML = 3.2;	Hepatic microcoils Diaphragm	ABC	NE	Liver	Radiographs, microcoils
2D	Kim <i>et al.</i> , (29), 2001	CC = 4.4 CC < 5	Diaphragm	Self	NE/NI DE/DI	NSCLC	Fluoroscopy, film, video
2D	Mah <i>et al.</i> , (53), 2000	-12 to 11/1.3 (5.3) range 9.1– 0.2 (1.4)	Diaphragm GTV center	Self	DI	NSCLC	Portal films
2D	Hanley <i>et al.</i> , (54),	2.5 (1.6)	Diaphragm	Self	DI	NSCLC	Fluoroscopy
3D	Cheung <i>et al.</i> , (11), 2003	CC = 1.1 (3.5); AP = 1.2 (2.3); ML = 0.3 (1.8)	GTV center	ABC	DI	NSCLC	5 CT
3D	Onishi <i>et al.</i> , (55), 2003	CC = 2.2 (1.1); AP = 1.4 (0.6); ML = 1.3 (0.5)	Tumor	Self	DI	NSCLC	3 CT
3D	Remouchamps <i>et al.</i> , (32), 2003	$\begin{array}{c} 1.4 (1.7) \\ 1.4 (1.0) \\ 1.9 (2.2) \end{array}$	Lung surface Trachea Diaphragm	ABC	mDIBH	Breast	2 CT, DTA
3D	Onishi <i>et al.</i> , (55), 2003	CC = 2.1; AP = 1 4: ML = 1 3	Tumor	Self	DI	Lung	3 CT (active mode)
	2003	CC = 3.1; AP = 2.4; ML = 2.2	Tumor				3 CT (passive mode)
3D	Wilson <i>et al.</i> , (27), 2003	0.2 to 8.7%, max = 13.2%	Lung volume	ABC	mDIBH	NSCLC	3 CT
3D	Stromberg <i>et al.</i> , (36), 2000	4.0%	Lung volume	ABC	DI	Hodgkin's	5 CT
3D	Wong <i>et al.</i> , (30), 1999	6.0%	Lung volume	ABC	NE/DI	Lung, liver, Hodgkin's	2 CT
3D	Hanley <i>et al.</i> , (54), 1999	Lat width = 1.1% ; AP height = 1.5% ; lung	Overlapping slices	Self	DI	NSCLC	2–4 CT

Table 1. Review of interfraction reproducibility studies

Abbreviations: A/P = active/passive breath hold; Dim = dimension; 2D = two-dimensional; rot = rotation; Lat = lateral; CC = Craniocaudal; ML = Medial-lateral; ABC = active breath control; DIBH = deep inspiration breath hold; mDIBH = medium DIBH; NE = near end of normal expiration; NI = near end of normal inspiration; DE = deep expiration; EPID = electronic portal imaging device; DTA = distance to agreement.

The next step after efforts to limit organ motion was to quantify the residual motion and adapt the treatment (16). We were interested in immobilizing the organs and tumors by active breath holding, so we only reviewed the literature published in this field. Organ motion is generally decomposed into intrafraction and interfraction motion (24). For breath-hold methods, we must also differentiate between *intra-breath-hold* motion, which is the residual movement that could possibly occur during a breath hold, and *intrafraction* motion that occurs between two breath holds without patient repositioning. Intrabreath-hold motion was studied by Dawson *et al.* (25, 26)

area = 3%

with videotaped fluoroscopy. No motion of the diaphragm or fiducial markers was observed. The mean intrafraction motion was estimated at between 1 and 2.5 mm with active breath-holding (17, 26, 27). Dawson and Balter (25) observed that 90% of the differences in marker positions were <4.8 mm. Interfraction reproducibility varies with the phases of the respiratory cycle: it tended to be better at the end of normal expiration/ inspiration phases than at deep inspiration for some authors (26, 28), although contrary findings have also been reported (29). Details on interfraction reproducibility are given in Table 1. The goal of this study was to develop a nonrigid (deformable) 3D registration method to evaluate systematically the interfraction reproducibility of breath-hold with the ABC device. This approach estimates the 3D displacement of each point between different CT scans. This helps quantify tumor residual motion using the ABC device and, in future studies, will make it possible to personalize internal margins in treatment planning.

METHODS AND MATERIALS

Data acquisition

Patients. Since June 2002, 11 patients with NSCLC have been enrolled in a Phase II trial. Radical RT was indicated because of potentially resectable but inoperable T1–T4, N0–N1, M0 NSCLC. All patients had severe respiratory insufficiency. All patients provided informed consent in accordance with French laws and with the procedures of the local Consultative Committee for the Protection of Participants in Biomedical Research.

ABC device. The ABC device proposed by Wong *et al.* (30) allows for temporary immobilization of respiratory motion by implementing a breath hold at a predefined lung volume (relatively to the end of normal expiration, corresponding to the functional residual capacity) and air flow direction. When the patient reaches this predefined lung volume level during either inspiration or expiration, the airflow is temporarily blocked, thereby immobilizing breathing motion. The radiation source is turned on during this period. To our knowledge, several studies have reported the use of ABC for liver (26), breast (17, 31–35), and lung (11, 27, 30, 36) cancers.

Patient breath-holding with ABC. We used two ABC devices from Elekta (Active Breathing Coordinator), one in the treatment room, the other in the CT scan room. The two devices were calibrated with a 3-L syringe. The patient's breath was held at approximately the same given phase of the breathing cycle corresponding to about 70%/75% (or medium DIBH [17]) of the vital capacity; other studies have used 80% (30) or 75% (17, 27). The breath-hold time was about 20 s, as in other studies (11, 26, 27, 30), except that the time was extended to 30-45 s for some patients with Hodgkin's cancer (30, 36) or liver cancer (34). All patients underwent an initial training session to determine the maximal time gate they could reach comfortably. This is particularly important because they had to repeat this step as many times as the total number of fractions required. The training session and preparation of patient immobilization took approximately 90 mins. Verbal instructions were given all along the sessions. The breath-hold duration was 15-20 s, although additional time could sometimes be allocated, depending on the patient's ability. The initial sessions were generally longer than those following, because of the patient's habituation. Patient immobilization was achieved using an α -cradle device (17).

CT scans. Each patient underwent one CT scan during free breathing (reference) and three in breath-hold mode using the ABC device, at the same breath-hold level for each scan. All CT scans were acquired on a Picker PQ 2000 scanner (Picker International Inc., Tampa, FL). Free-breathing scans were acquired in axial mode and breath-hold scans in spiral mode (spiral pitch of 1.5). Free-breathing scans were acquired in time with an average respiratory cycle, about 4 s (3) to get a blurred tumor image that supposedly covered the tumor motion range (37). Breath-hold scans were acquired over several breath-hold sessions (seven or eight depending on patient ability), as described by Cheung *et al.* (11). Slices (5 mm thickness) were then stacked into a 3D volume.

Volume 61, Number 2, 2005

Consistency between consecutive slices was checked by visual inspection. The total acquisition session took about 45 min for the one breath-hold CT scan. Patients left the room after each breath-hold acquisition, allowing interfraction comparisons. The final 3D data set size range was 512×512 with 60–70 slices. Eight data sets of 11 were fully available (1 patient was excluded and 2 had incomplete data sets owing to a storage failure), with 24 ABC-aided CT scans and 8 free breathing scans.

Treatment. Patients then underwent 3D-conformal RT. The treatment consisted of two steps: one step using six coplanar static fields with a multileaf colminator (MLC) for a dose of up to 40-50 Gy and the second using six boost fields and a MLC to a final dose of 70 Gy (using the Elekta SL20 accelerator). Each field was delivered with patients holding their breath using the ABC device at the predetermined threshold fitted to the lung dose–volume histogram. Patients received 35 fractions (one fraction daily) with six breath holds for each fraction, for a total of >200 breath holds using ABC. The additional time for each session was between 5 and 10 min. This is consistent with other reports, one of which (26) reported an approximate extra time of 10 min, and one (17) that reported a treatment duration of <20 min.

Lung volume comparison

Our first goal was to develop a reproducible tool for automatic quantification of lung volumes (left/right/whole lung). The first step consisted of segmenting the whole lung with simple thresholding (27, 30, 36). Voxels with a density below a given threshold were selected. These voxels corresponded to the air (outside and inside the patient), lung, and gas (e.g., in the patient's bowel). Then, the resulting binary image was labeled with an automated 3D connected components labeling algorithm (voxel neighborhood with 26 adjacency). Finally, only one connected component corresponding to the whole lung was automatically selected (selection corresponding to the second largest component, the first one being the air outside the patient).

This technique does not require any user intervention, except setting the threshold. The measured lung volume is highly dependent on the chosen threshold (e.g., it defines what part of the airways should be included in the lung volume). The choice of an "optimal" threshold was not very relevant to our problem because we only wanted to compare volumes over the three CT images taken from the same patient. Moreover, it is not clear whether such an "optimal" value really exists. Hence, rather than using a single fixed threshold, we chose to compare several lung volume measurements obtained from a range of 10 threshold values (between -200 and -600 Hounsfield units), centered near an automatic threshold, computed by the technique by Hu et al. (38). This produced a total of 8 patients \times 3 CT \times 10 thresholds = 240 segmentations. The lung volume difference (LVD) between two CT scans of a given patient is given by the following:

$$LVD(A,B) = \frac{[Vol(A) - Vol(B)] \times 100}{Vol(A)}$$
(1)

where Vol(A) denotes the lung volume of A.

Segmentation variability analysis. Our first study evaluated the influence of threshold variations on the LVD. We first investigated the relation between the threshold and lung volume among the three CT images of each patient. The threshold range was chosen such that the relation was quasilinear. The slope of this linear



Fig. 1. Axial and coronal slices of segmented computed tomography scans. Trachea and left and right lungs displayed using different gray levels. Patient boundaries displayed in white.

relation and extrema values of lung volumes were computed and compared.

Lung volume difference analysis. For each patient, the LVD between each pair of CT scans was computed for each threshold level. The differences are expressed in cubic centimeters and in the percentage of initial lung volume. When the LVD was >7%, we investigated the distribution of this difference between the left and right lungs. Lung segmentation was performed with morphologic mathematics tools. First, the previously computed lung volume was progressively eroded (by a fixed number of erosion steps of a 1-voxel kernel radius) to break the junction between the two lungs. Then, 3D connected components labeling was performed, and the two largest remaining components were labeled as the right and left lung. Finally, the two components were dilated to the initial whole lung volume to propagate the left and right labels. The trachea was also segmented using a similar technique. The mean lung density was computed on each CT scan.

Our objective was not to perform a perfect segmentation but to develop an automated, reproducible technique permitting comparison of volumes using the same basis. Figure 1 shows an example of the segmentation result.

Motion estimation with nonrigid registration algorithm

The 3D displacement of each individual lung point between two acquisitions was estimated using image registration methods. Registering two images consists of finding a geometric transformation capable of pairing, as best as possible, each point in one image (called the reference image, denoted by I), with its correspondent in the second image (called the object image, denoted by J) (39). There are two main classes of transformations (denoted by T): rigid (translations, rotations) and nonrigid (allowing local deformations). The complexity of lung motion cannot be reduced to a simple rigid transformation, so we used a 3D nonrigid registration method to estimate the local deformations between CT acquisitions.

Nonrigid methods can be classified into two categories: sparse vector field methods and dense vector field methods. A sparse vector field method requires a set of control points (or landmarks) in the reference image with known correspondence in the object image. The final transformation is computed using a deformation model (such as thin-plate spline [40]) to interpolate point displacements. However, defining or detecting point correspondences between two different acquisitions is difficult in the lung, and the final result depends highly on the accuracy of the corresponding points. Dense vector field methods compute a displacement vector for each point of the volume, leading to potentially more robust point correspondence; no control points were needed.

We used a home-made method based on the algorithm proposed by Thirion (41) and Cachier and Ayache (42, 43). The method (44) is a modified version of the optical flow technique (45) allowing retrieval of large and small displacements. This iterative intensity-based method compares image intensities (gray levels) and requires no segmentation. Each iteration has two steps: pairing and regularization. The corresponding point of x at iteration i, denoted by $u_i(x)$, is estimated according to the local gradient of the reference image (in the equation below J_0T denotes the composition, ∇ denotes the gradient operator, α is a parameter allowing control of the maximal local displacement in one iteration). This approach relies on the assumption of a gray level intensity conservation between two acquisitions (both images are acquired with the same protocol). The regularization step consists of avoiding spatial incoherences (e.g., two neighboring points with opposite motions). We used a 3D gaussian recursive filter (46) that was shown to be similar (under some assumptions) to the viscous fluid regularization method (47).

$$u_i(x) = \frac{I(x) - J_o T_{i-1}(x)}{\|\nabla I\|^2 + \alpha^2 (I(x) - J_o T_{i-1}(x))^2} \nabla I$$
(2)

This method results in a dense 3D deformation field, computed every 2 mm in the in-plane dimension, between two CT scans: at each voxel of the first CT scan, a 3D vector points to the corresponding voxel in the second CT scan.

Validation. Validation of deformable registration is a difficult issue because generally no gold standard is available. Several

approaches exist (48), including definition of a "bronze standard" based on expert analysis, use of synthetic data, and consistency validation. First, we asked a physician to select identifiable points in each volume manually and compare selected points to points displaced with vector field. Such a technique is time-consuming and error prone (49). It was only used for 3 patients and did not lead to any discrepancies. Validation using synthetic data (known warping function applied to a volume) was also attempted and did not shown any discrepancies. Finally, we studied the consistency of the resulting transformations with real data. The algorithm was not symmetric: A to B registration did not necessarily lead to the same result as B to A registration. Thus, one way to assess the consistency of the results is to check whether the two deformable transformations T_{AB} and T_{BA} are symmetric and whether three transformations T_{AB} , T_{BC} and T_{CA} are transitive ($T_{AB} + T_{BC} =$ T_{CA}). Preliminarily results have shown that the results are consistent (mean symmetric error around 1.3 mm and a mean transitivity error around 1.8 mm). Additional studies are in progress to quantify deformable registration uncertainties.

Residual error. The resulting deformation field is composed of two parts: a global rigid deformation (corresponding to the misalignment of the patient between the two acquisitions) and a deformation that we called the residual error (corresponding to lung motion differences between two breath holds). To determine this residual error, we applied a 3D rigid registration algorithm (50, 51) that we adapted to favor the registration of the rigid bony structures. Accuracy was verified by visual checking. Deformable registration was performed using a starting vector field computed from the transformation obtained with rigid registration. The residual error was then obtained by subtracting this rigid transformation from the deformation field obtained by nonrigid registration. It is also possible to resample on image according to the rigid transformation obtained and to start deformable registration from this resampled image. However, it requires an additional interpolation. However, we did not compare the two approaches in detail.

Data computation. Each CT acquisition was alternatively used as object or reference image. For each patient, we computed 6 rigid and 6 nonrigid registrations, leading to a total of 48 rigid and 48 nonrigid registrations. Each vector fields represents 256 \times 256 \times 70 = 4.6 million vectors, amounting to 52.5 Mb in total (each vector is defined by 4 bytes per coordinate). There are from 870,000 to 2 million vectors for each lung, depending on the patient. We also divided the lung volume into six regions (from inferior to superior): inferior 10%, intermediate $20\% \times 4$, and superior 10%, as described in Remouchamps et al. (17). We analyzed the displacement by computing the mean norm displacements inside the lung and on the lung surface only. For comparison purposes with their study (17), we developed an algorithm to compute the distance to agreement (DTA). The DTA between two lung surfaces averages the distance of each point on the first lung surface to the closest point on the second surface. Our method used a distance map algorithm (52) to compute the distance of each voxel in a volume to the closest point on the lung surface. The final DTA computation was performed by summing the distances obtained for points belonging to the surface. The computation time for the whole process (segmentation, vector fields, measurements) with a 512 \times 512 \times 70 image took <30 min using a standard personal computer (2.7 Gz, 1 Go RAM, Linux).

Visualization. Dense 3D vector fields are difficult to visualize because of the amount of information provided. We generated three kinds of images for better visualization and interpretation

of the residual error. Figure 2 presents projected 3D vector fields on two slices. Arrows corresponded to the residual error between two breath holds, showing the displacement of the surrounding points. Density windowing of the slices was adapted for visual purpose to observe both low (inside lung) and high (rigid structures) density points. The 2D projection of the vector field fails to show the third dimension of the information: the normal displacement of the projected vector. The axial slice is shown again in Fig. 3, in which two colors depict the craniocaudal displacement. Green corresponds to displacements toward the patient's head and blue toward the patient's foot. Green and blue intensities are scaled as a function of the norm of the displacement Fig. 4 illustrates the norm of the displacement vectors (dark red corresponds to small and light red to large displacements).

Residual gross tumor volume motion. Vector fields can be used to quantify motion inside and around the tumor. We modeled the tumor region by an ellipsoid parameterized with center and three axes. The ellipsoid manually selected by the physicians, encompassed the gross tumor volume (GTV; excluding nodes) and was centered at the GTV center. We tried to define the ellipsoid as close as possible to the tumor volume contoured by the physicians. Selection was performed on the reference CT scan that was used for treatment planning. We then considered the residual GTV motion as the set of vectors extracted from the original vector fields belonging to this ellipsoid.

RESULTS

Lung volume

Segmentation variability analysis. The lung volume is quasilinear according to the threshold (mean of asymptotic standard errors <0.3%). The relationship between the threshold and volume remained quasiconstant among the three CT scans of each patient (differences between extrema volumes were $<60 \text{ cm}^3$ or 4%), but differed from patient to patient (the slope of the linear relationship between threshold and volume ranged from 1.1 to 2.0).

The volume variations according to the different thresholds were very consistent. For each patient, the standard deviation (for the 10 segmentations) between LVDs (expressed as the percentage of the initial volume) varied from 0.1% to 1.2%, suggesting that the LVD remained quasiconstant within the range of thresholds considered.

LVD analysis. The LVD ranged from 8 (0.2%) to >1000 cm³ (>16%). Table 2 shows the LVD for each patient and each of the three CT scans, in both cubic centimeters and percentages. Table 3 depicts the LVD distribution in the left and right lungs for Patients 3 and 4.

The mean lung density was 0.17 g/cm^3 (SD 0.02) for all images acquired using ABC, and 0.33 g/cm³ (SD 0.15) for free-breathing scans (Table 4). The increase in lung volume due to the DIBH ranged from 7.7% to 34.5%.

Lung deformation

Table 5 shows the displacements of all points in the lung. It also indicates the mean of the 5% points with the greatest displacement. For each patient, the three CT scans are denoted by A, B, and C. Each value in Table 5 was com-



Fig. 2. Example of projection of 3D vectors (each sampled at 4 mm for visual purposes). Each point displacement depicted with red vector terminated by green arrow.

puted according to a mean of the six vector fields (AB, BA, AC, CA, BC, and CB).

Table 6 shows the same information but only for points

located inside an ellipsoid covering the GTV. It also gives the tumor size and localization.

Figure 5 represents the mean point displacements for



Fig. 2. (Continued)

each patient in the AP, medial-lateral and craniocaudal directions, as well as the 3D norm.

Table 7 represents the mean point displacements in each of the six successive vertical lung regions for the left and right lung (superior 10%, four intermediate 20%, and inferior 10%). For each region, we depicted the displacements computed within the lung volumes, computed on lung surfaces, and computed with DTA.

DISCUSSION

Previous studies on breath-hold techniques have shown the necessity of a good reproducibility and the difficulty to evaluate this reproducibility (17, 27, 30, 36). Both two-dimensional and 3D techniques can be used. Twodimensional techniques involve the use of radiographic films (26, 34) or portal images (31, 53). Evaluation was performed by measuring features such as the projection of the top diaphragm cupola relatively to the skeleton (assumed to be fixed) (21, 26, 29, 34) or implanted radiopaque markers (26). 3D techniques can compare several CT scans acquired at equivalent stages. They were used to compare LVDs (27, 30, 36), lung-surface distances (17, 30) (using the "A not B; B not A" technique or DTA), or feature points, such as the trachea,



Fig. 3. Craniocaudal (CC) displacement on axial slice. Green corresponds to displacements toward patient's head and blue toward patient's foot.

carina, tumor center, or diaphragm, that are (mostly manually) localized on each scan (54–56).

The results are expressed in terms of the craniocaudal, AP, or medial-lateral displacements for two-dimensional

studies, and lung volume percentage differences or mean 3D displacements for 3D studies. Reproducibility generally varies, from 1.0 (53) to 6.6 mm (26). Table 1 depicts the results of the different studies evaluating



Fig. 4. Norm of 3D vectors on axial slice. Dark red corresponds to high displacement, light red to low norm.

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

Table 2. Lung volume differences for three CT scans (A, B, and C) of 8 patients

Percentage is percentage of initial volume.

breath-hold interfraction reproducibility, with or without ABC.

Volume analysis

Patients were stratified into two groups (paired t test showed that the differences in the two sets were statistically significant); the first one (Patients 1, 2, and 5 to 8) had good lung volume reproducibility compared with the second (Patients 3 and 4).

The first group had results comparable to those of previous studies (LVD <4.1% or 170 cm³ for the whole lung). Stromberg *et al.* (36) found 4% mean lung volume differences (at deep inspiration) for intra- and inter-sessions. Wong *et al.* (30) found approximately 6% intrafraction (30 min apart) variations of lung volume for 3 patients. Wilson *et al.* (27) found interfraction LVDs varying from 0.2% to 8.7% (<186 cm³) for the right or left lung (differences not statistically significant, 10 patients).

Greater differences were reported in 2 patients (6–16%). Wilson *et al.* (27) mentioned 1 patient with a 13.2% (289 cm³) LVD for the left lung (according to the authors, the difference seemed to be due to restitution of lung volume owing to tumor response treatment rather than failure of ABC). The results reported for Patient 3 showed that the difference was almost equally distributed (8.4%) in each lung, and in Patient 4 most of the difference was localized in the left lung (28%).

In 2 patients, the discrepancies observed could have had clinical causes. Patient 3 had a large emphysema bulla of about 512 cm^3 in the left lung and numerous other smaller emphysema foci near the apex. Moreover, he had a pleural effusion that increased between acquisitions and right lower lobe atelectasis. Patient 4 also had

Table 3. Lung volume difference for left and right lungs in 2 patients with large LVD

Pt.	Whole lung (cm ³)	Right lung	Left lung
No.		(cm ³)	(cm ³)
3	431.2 (8.5)	284.2 (8.5)	146.5 (8.4)
4	698.2 (10.6)	196.8 (4.2)	506.6 (28.1)

Abbreviation: LVD = lung volume difference. Data in parentheses are percentages. atelectasis and decreasing pleural effusion, together with a very low forced expirations volume in 1s (0.7). It seems that patients with pleural effusion or atelectasis should not be treated using the ABC device.

In our study, the patient lung volume increased with the breath hold compared with free breathing (average 25%), but remained below the levels reported in the study by Cheung *et al.* (11) (average 42%, range 23–66%) and comparable to the results presented in by Hanley *et al.* (54). This lower increase was probably a result of two reasons: all the patients had severe respiratory insufficiency and we used medium DIBH rather than DIBH.

Lung deformation

As expected, we first observed a correlation between LVD and mean displacements, with the mean increasing as a function of the volume. However, 2 patients (patients 3 and 5) had similar mean displacements (4.3 mm) but different LVDs (4.8% vs. 8.4%).

We observed fewer displacements in the upper regions of the lung than in the lower parts (Table 7), as was also observed by Remouchamps et al. (17). However, the displacements observed in our study were greater than in their study (17), and the differences between the upper and lower regions were also greater (1.9 to 4 vs. 1.5 to 2.1 mean left to right). Our approach had two major differences with the one by Remouchamps et al. (17). First, we averaged the distance for each point in the volume and not only on the surface. Second, we computed the estimated displacement of each point, not its distance to the closest point. This technique avoids a potential drawback of DTA that tends to underestimate motion (e.g., in the case of vertical sliding). In Table 7, DTA computation showed lower values than the computed displacements. Volume computation also makes it possible to skip the step of internal extrapolation needed in the surface-based approach.

An important point was the elimination of global misalignment between the different CT acquisitions. Most scans had very little differences ($<1^\circ$, 2 mm), except for some scans acquired at an interval of several days (30 mm).

Residual displacements inside the GTV ellipsoid showed how clinically useful results can be derived from

Pt. No.	FB (g/cm^3)	DIBH (g/cm ³)	Density change (%)	Volume increase (%)
1	0.47	0.20	-57.5	20.3
2	0.20	0.15	-22.1	25.4
3	0.51	0.16	-68.5	18.9
4	0.41	0.17	-58.3	7.7
5	0.15	0.13	-10.5	15.4
6	0.23	0.18	-21.5	34.5
7	0.44	0.18	-60.2	19.5
8	0.21	0.15	-27.3	32.7
Mean	0.33	0.17	-40.8	21.8
SD	0.15	0.02	22.5	8.8
Hanley et al. (54)				
Mean	0.26	0.19	-26	NA
SD	0.07	0.04	16	NA

Table 4. Average lung densities of 8 patients measured from free-breathing and DIBH CT scans

Abbreviations: FB = free breathing; DIBH = deep inspiration breath hold; NA = not applicable.

Data from Hanley et al. (54) provided for comparison (last two rows).

vector fields. The displacements seemed to be slightly lower than those observed inside the whole lungs for Patients 2, 5, 6, 7, 8. However, for Patient 1, taking into account the GTV residual motion, the reproducibility and was good between scans B and C (1.3 [0.3] mm) but not between B and A (5.9 [0.7] mm). This case shows that the reproducibility results obtained in the whole lung could not be easily generalized to the tumor itself. We observed no clear correlation between tumor localization in the lung and the GTV residual motion. Yet, work is in progress and detailed dosimetric studies will be presented elsewhere.

The drawbacks of the proposed method are as follows: precision depends on the slice thickness (5 mm here), which may overestimate the displacements in the Craniocaudal direction. We used linear interpolation throughout the computation step, which tends to smooth high gradients. A smaller slice thickness (3 mm) or high-order interpolation methods (such as cubic spline) can improve

Table 5. Displacements for all points situated inside lung (from 870,000 to 2 million points, depending on patient)

Pt. No.	Mean (mm)	Median (mm)	SD (mm)	5% Maximum* (mm)
1	34	2.9	2.0	9.0
2	2.3	1.9	1.4	6.2
3	4.3	3.3	3.3	13.7
4	6.8	5.2	5.1	21.9
5	4.7	4.2	2.5	11.0
6	2.8	2.3	1.8	7.4
7	2.3	1.8	1.7	7.0
8	2.7	2.3	1.5	6.4
Mean	3.6	2.9	2.5	10.3
Median	3.1	2.6	1.9	8.2

Each computation averaged over six vector fields.

* Mean of 5% of points having greatest displacement.

accuracy. Another drawback was that we do not know whether the displacements observed arised from breathhold differences or from anatomic changes between CT scans (e.g., tumor regression). Some studies have evaluated the influence of cardiac motion on the treatment of tumors located near the heart while patient's lungs were immobilized. The results (1, 5, 9, 57) have shown that heart beats may not have statistically significant impact on tumor motion. We did not investigate this effect.

The method we proposed also presents valuable advantages. First, it is automated. Second, it does not require the determination of corresponding points in each CT scan and, consequently, does not depend on the accuracy of this selection. Additionally, it measures 3D information in the whole lung volume: studying the region around the tumor will help calculate internal margins. By knowing lung displacements, it will become possible to determine internal margins and thus to compare the efficiency of the irradiation procedure during breath hold and free breathing.

CONCLUSION

Breath-hold techniques are promising, but reproducibility evaluations are a prerequisite for precisely defining internal margins. In this study, we have proposed an original method for evaluating 3D interfraction breathhold reproducibility. It relies on both rigid and nonrigid registration methods, allowing computation of the "residual error" corresponding to the 3D displacement of each point of a CT scan. We reported the results based on CT scans from patients enrolled in a Phase II trial, for whom three CT scan images were acquired during breath hold using an ABC device. We also analyzed the LVDs and patient compliance.

Active breath-hold with ABC was generally well tolerated, even in patients with severe respiratory insufficiency. Of the 11 patients with severe respiratory insuf-

Pt. No.	CT scan*	Mean (mm) (SD)	Maximum of norm (mm)	GTV ellipsoid size (cm ³)	Tumor location
1	B–A	5.9 (0.7)	8.8	4.8	Lower left lobe
	B–C	1.3 (0.3)	2.7		
2	B-A	2.5 (0.8)	5.5	27.0	Lower paratracheal
	B–C	0.9 (0.4)	2.8		Ĩ
3	B-A	7.1 (1.6)	10.8	5.3	Lower right lobe
	B–C	7.6 (1.4)	11.4		e
4	B-A	5.1 (1.1)	9.5	190.1	Upper right lobe
	B–C	11.8 (4.0)	31.9		11 0
5	C–A	3.9 (1.4)	8.9	87.1	Left hilar
	C–B	2.9 (1.3)	8.1		
6	A–B	2.0(1.2)	6.3	73.6	Upper right lobe
	A–C	2.5 (0.9)	6.1		11 0
7	B-A	2.0(1.2)	4.9	22.8	Upper left lobe
	B-C	1.4(0.4)	2.9		
8	A–B	2.3(0.7)	5.1	251.3	Median left lobe
	A–C	3.0 (1.3)	8.9		

Table 6. Displacements for all points situated inside ellipsoid centered on GTV (from 1,000 to 40,000 points, depending on patients)

Abbreviation: GTV = gross tumor volume.

* Deformation field used (A-B means registration between CT scan A and CT scan B, with A as reference).

ficiency, 1 was excluded because he was unable to undergo the treatment, owing to an inability to understand the ABC procedure and 2 patients had incomplete data sets owing storage failure. For 6 patients, the breath hold was effective and reproducibility was comparable to that in other interfraction studies. Finally, 2 patients showed insufficient reproducibility, with discrepancies due to clinical reasons. The preliminary results on GTV residual motion have shown that tumor residual motion cannot be easily inferred from its localization. The 3D automated computation tools presented here, such as lung volume measurement and deformation field computation, allow for personalized interfraction evaluation of breath-hold reproducibility. It should be interesting to extend these tools to the evaluation of intrafraction reproducibility, based, for example, on overlapping slices, such as was done in the work described by Hanley *et al.* (54). The drawbacks include the great thickness of the slices, leading to potential inaccuracy in the craniocaudal direction, the need to



Fig. 5. Mean point displacements for each patient in three directions: X, medial-lateral; Y, AP; Z, craniocaudal), and 3D norm.

Table 7. Left and right lungs	split into six co	onsecutive regions	s normalized to	lung height	(superior	10%, four	intermediate 2	20% and
		inf	erior 10%)					

	Patients	1, 2, 5–8	Patients	3 and 4	Remoucham	ps et al. (17)
Region	Left	Right	Left	Right	Left	Right
Displacement measured in	lung volume					
1 (superior 10%)	2.0 (0.7)	1.8(0.7)	2.7(1.0)	2.4(0.8)		
2 (next 20%)	2.7(1.7)	2.1(1.0)	3.9 (2.0)	3.1 (1.6)		
3 (next 20%)	2.7 (1.3)	2.5 (1.3)	6.1 (3.4)	4.2 (2.3)		
4 (next 20%)	3.2 (1.6)	3.0 (1.6)	7.9 (4.1)	4.8 (2.8)		
5 (next 20%)	3.9 (2.0)	3.7 (1.8)	8.1 (4.5)	8.2 (4.5)		
6 (inferior 10%)	4.1 (1.9)	4.0 (1.6)	8.5 (3.5)	9.4 (4.2)		
Displacement measured in	lung surface					
1 (superior 10%)	2.0 (0.8)	1.9 (0.8)	2.7 (1.2)	2.3 (0.9)		
2 (next 20%)	2.6 (1.7)	2.2(1.1)	3.8 (2.1)	2.9 (2.1)		
3 (next 20%)	2.5 (1.2)	2.4 (1.3)	6.1 (3.6)	4.3 (3.1)		
4 (next 20%)	2.7 (1.5)	2.8 (1.6)	7.6 (4.2)	4.3 (3.2)		
5 (next 20%)	3.4 (1.9)	3.5 (1.9)	8.0 (4.7)	6.1 (4.5)		
6 (inferior 10%)	3.9 (2.1)	4.1 (1.8)	8.2 (3.5)	8.2 (4.5)		
DTA						
1 (superior 10%)	0.7 (1.1)	1.0 (1.4)	0.8 (1.1)	1.1 (1.3)	1.6(1.1)	1.4 (1.2)
2 (next 20%)	0.7(1.2)	1.0 (1.7)	1.0 (1.6)	1.6 (2.2)	1.1 (1.1)	1.2 (1.1)
3 (next 20%)	0.6 (1.2)	1.0 (1.7)	0.7(1.3)	2.1(2.7)	1.0 (1.1)	1.0 (1.1)
4 (next 20%)	0.7(1.3)	1.1 (1.7)	0.7(1.4)	2.5 (2.9)	1.1 (1.2)	1.3 (1.3)
5 (next 20%)	1.2 (1.9)	2.3 (3.3)	1.0 (1.5)	3.4 (3.5)	1.9 (2.2)	1.7 (1.9)
6 (inferior 10%)	3.6 (2.9)	4.4 (4.0)	1.5 (1.8)	4.7 (3.3)	2.1 (2.1)	2.0 (1.8)

Abbreviation: DTA = distance to agreement.

Data presented as mean, with SD in parentheses.

acquire several CT scans, and the large amount of data to process.

The results of this study have shown the importance of quantifying internal displacements that vary with each patient's respiratory capacity. Because the tools described provide 3D information on each part of the patient's body, the technique can be used to adapt internal margins. It can also be used to quantify patient anatomic evolution during treatment, provided that CT scans are acquired regularly (e.g., each week). We also plan to apply this algorithm to CT scans acquired in breath hold at different phases of the breathing cycle (44) to build a patient-adapted 3D breathing model permitting to derive four-dimensional dosimetric studies.

REFERENCES

- Shirato H, Seppenwoolde Y, Kitamura K, et al. Intrafractional tumor motion: Lung and liver. Semin Radiat Oncol 2004;14: 10–18.
- 2. Shirato H, Harada T, Harabayashi T, *et al.* Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56: 240–247.
- 3. Shih HA, Jiang SB, Aljarrah KM, Doppke KP, Choi NC. Internal target volume determined with expansion margins beyond composite gross tumor volume in three-dimensional conformal radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:613–622.
- Ozhasoglu C, Murphy MJ. Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1389–1399.
- Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, *et al.* Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:822–834.
- 6. Essapen S, Knowles C, Tait D. Variation in size and position of the planning target volume in the transverse plane owing to

respiratory movement during radiotherapy to the lung. Br J Radiol 2001;74:73–76.

- Stevens CW, Munden RF, Forster KM, et al. Respiratorydriven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:62–68.
- Giraud P, De Rycke Y, Dubray B, *et al.* Conformal radiotherapy planning for lung cancer: Analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1081–1092.
- Shimizu S, Shirato H, Kagei K, *et al.* Impact of respiratory movement on the computed tomographic images of small lung tumors in three-dimensional (3D) radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1127–1133.
- Mehta M, Scrimger R, Mackie R, *et al.* A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:23–33.
- Cheung PC, Sixel KE, Tirona R, *et al.* Reproducibility of lung tumor position and reduction of lung mass within the planning target volume using active breathing control (ABC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1437–1442.
- 12. Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of

dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:110–116.

- Seppenwoolde Y, De Jaeger K, Lebesque JV. In regard to Tsujino *et al.*: Predictive value of dose–volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1208–1209.
- 14. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with threedimensional conformal radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:329–339.
- Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:323–329.
- 16. Goitein M. Organ and tumor motion: An overview. Semin Radiat Oncol 2004;14:2–9.
- Remouchamps VM, Letts N, Yan D, *et al.* Three-dimensional evaluation of intra- and interfraction immobilization of lung and chest wall using active breathing control: A reproducibility study with breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:968–978.
- Negoro Y, Nagata Y, Aoki T, *et al.* The effectiveness of an immobilization device in conformal radiotherapy for lung tumor: Reduction of respiratory tumor movement and evaluation of the daily setup accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:889–898.
- 19. Mageras GS, Yorke E. Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:65–75.
- Ford EC, Mageras GS, Yorke E, et al. Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52: 522–531.
- Wagman R, Yorke E, Ford E, *et al.* Respiratory gating for liver tumors: Use in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:659–668.
- 22. Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, *et al.* What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;48:71–77.
- 23. Murphy M. Tracking moving organs in real time. Semin Radiat Oncol 2004;14:91–100.
- 24. Keall P. 4-Dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:81–90.
- Dawson L, Balter JM. Interventions to reduce organ motion effects in radiation delivery. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14:76–80.
- Dawson LA, Brock KK, Kazanjian S, *et al.* The reproducibility of organ position using active breathing control (ABC) during liver radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 54:1410–1421.
- Wilson EM, Williams FJ, Lyn BE, et al. Validation of active breathing control in patients with non–small-cell lung cancer to be treated with CHARTWEL. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;7:864–874.
- O'Dell WG, Schell MC, Reynolds D, *et al.* Dose broadening due to target position variability during fractionated breathheld radiation therapy. *Med Phys* 2002;29:1430–1437.
- Kim DJ, Murray BR, Halperin R, *et al.* Held-breath self-gating technique for radiotherapy of non-small-cell lung cancer: A feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:43–49.
- Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, *et al.* The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911–919.
- 31. Remouchamps VM, Letts N, Vicini FA, et al. Initial clinical

experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:704–715.

- 32. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, et al. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:392–406.
- Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, *et al.* Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:302–311.
- Balter JM, Brock KK, Litzenberg DW, et al. Daily targeting of intrahepatic tumors for radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:266–271.
- Sixel KE, Aznar MC, Ung YC. Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:199–204.
- 36. Stromberg JS, Sharpe MB, Kim LH, et al. Active breathing control (ABC) for Hodgkin's disease: Reduction in normal tissue irradiation with deep inspiration and implications for treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:797–806.
- Chen G, Kung JH, Beaudette KP. Artifacts in computed tomography scanning of moving objects. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:19–26.
- Hu S, Hoffman EA, Reinhardt JM. Automatic lung segmentation for accurate quantitation of volumetric X-ray CT images. *IEEE T Med Imag* 2001;20:490–498.
- Zitova B, Flusser J. Image registration methods: a survey. Imag Vis Comp 2003;21:977–1000.
- Bookstein FL. Principal warps: Thin-plate splines and the decomposition of deformations. *IEEE T Pat An Mach Int* 1989;11:567–585.
- 41. Thirion JP. Image matching as a diffusion process: An analogy with Maxwell's demons. *Med Image Analys* 1998;2:243–260.
- 42. Cachier P, Ayache N. Regularization in image non-rigid registration: I. Trade-off between smoothness and intensity similarity. Technical Report 4188, INRIA, 2001.
- 43. Cachier P, Ayache N. Regularization methods in non-rigid registration: II. Isotropic energies, filters and splines. Technical Report 4243, INRIA, 2001.
- Boldea V, Sarrut D, Clippe S. Lung deformation estimation with non- rigid registration for radiotherapy treatment. In Ellis RE, Peters TM, editors. Medical image computing and computer-assisted intervention—MICCAI 2003. Lecture Notes in Computer Science 2003;2878:770–777.
- 45. Horn BKP, Schunk B. Determining optical flow. *Artific Intell* 1981;17:185–203.
- 46. Deriche R. Recursively implementing the gaussian and its derivatives. Technical Report 1893, INRIA, April 1993.
- Bro-Nielsen M, Gramkow C. Fast fluid registration of medical images. In: Hone KH, Kikinis R, editors. SPIE visualization in biomedical computing. *Lecture Notes in Computer Science* 1996;1131:267–276.
- Jannin P, Fitzpatrick M, Hawkes D, *et al.* Validation of medical image processing in image-guided therapy [Editorial]. *IEEE T Med Imag* 2002;21:1445–1449.
- Rogelj P, Kovaèiè S. Validation of a non-rigid registration algorithm for multi-modal data. In: Sonka M, Fitzpatrick JM, editors. SPIE medical imaging 2002, image processing. Proceedings of SPIE, vol. 4684. Bellingham, WA: SPIE; 2002. p. 299–307.
- Maes F, Collignon A, Vandermeulen D, Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE T Med Imag* 1997;16:187–198.
- 51. Wells WM, Viola PA, Atsumi H, *et al.* Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Med Image Analys* 1996;1:35–51.

- 52. Danielsson PE. Euclidean distance mapping. *Comp Graphics Image Process* 1980;14:227–248.
- Mah D, Hanley J, Rosenzweig KE, et al. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1175–1185.
- 54. Hanley J, Debois MM, Mah D, et al. Deep inspiration breathhold technique for lung tumors: The potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:603–611.
- 55. Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, et al. A new irradiation system for lung cancer combining linear accelerator, com-

puted tomography, patient self-breath-holding, and patient-directed beam-control without respiratory monitoring devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:14–20.

- 56. Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, *et al.* CT evaluation of patient deep inspiration self-breath-holding: How precisely can patients reproduce the tumor position in the absence of respiratory monitoring devices? *Med Phys* 2003;30:1183–1187.
- 57. Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, *et al.* Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:435–442.

Article 2

SARRUT D., BOLDEA V., MIGUET S. and GINESTET C. "Simulation of 4D CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans". *Med Phys*, 33(3) :605–617. **2006**.

Simulation of four-dimensional CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans

David Sarrut^{a)}

Centre Léon Bérard, Department of Radiotherapy, Lyon, France, LIRIS Laboratory, Université Lumière Lyon 2, Lyon, France, and CREATIS Laboratory, INSA — Bâtiment Blaise Pascal, 7, avenue Jean Capelle, 69621 Villeurbanne cedex, France

Vlad Boldea

LIRIS Laboratory, Université Lumière Lyon 2, Lyon, France, and Centre Léon Bérard, Department of Radiotherapy, Lyon, France

Serge Miguet

LIRIS Laboratory, Université Lumière Lyon 2, Lyon, France

Chantal Ginestet

Centre Léon Bérard, Department of Radiotherapy, Lyon, France

(Received 21 March 2005; accepted for publication 30 November 2005; published 9 February 2006)

Purpose: We propose to simulate an artificial four-dimensional (4-D) CT image of the thorax during breathing. It is performed by deformable registration of two CT scans acquired at inhale and exhale breath-hold. Materials and methods: Breath-hold images were acquired with the ABC (Active Breathing Coordinator) system. Dense deformable registrations were performed. The method was a minimization of the sum of squared differences (SSD) using an approximated second-order gradient. Gaussian and linear-elastic vector field regularizations were compared. A new preprocessing step, called a priori lung density modification (APLDM), was proposed to take into account lung density changes due to inspiration. It consisted of modulating the lung densities in one image according to the densities in the other, in order to make them comparable. Simulated 4-D images were then built by vector field interpolation and image resampling of the two initial CT images. A variation in the lung density was taken into account to generate intermediate artificial CT images. The Jacobian of the deformation was used to compute voxel values in Hounsfield units. The accuracy of the deformable registration was assessed by the spatial correspondence of anatomic landmarks located by experts. Results: APLDM produced statistically significantly better results than the reference method (registration without APLDM preprocessing). The mean (and standard deviation) of distances between automatically found landmark positions and landmarks set by experts were 2.7(1.1) mm with APLDM, and 6.3(3.8) mm without. Interexpert variability was 2.3(1.2) mm. The differences between Gaussian and linear elastic regularizations were not statistically significant. In the second experiment using 4-D images, the mean difference between automatic and manual landmark positions for intermediate CT images was 2.6(2.0) mm. Conclusion: The generation of 4-D CT images by deformable registration of inhale and exhale CT images is feasible. This can lower the dose needed for 4-D CT acquisitions or can help to correct 4-D acquisition artifacts. The 4-D CT model can be used to propagate contours, to compute a 4-D dose map, or to simulate CT acquisitions with an irregular breathing signal. It could serve as a basis for 4-D radiation therapy planning. Further work is needed to make the simulation more realistic by taking into account hysteresis and more complex voxel trajectories. © 2006 American Association of Physicists in Medicine. [DOI: 10.1118/1.2161409]

I. INTRODUCTION

Accounting for organ motion in lung cancer radiation treatment is an important challenge.¹ Breathing motion may be the source of several problems. It can lead to image artifacts such as distorted target volume.² Motion potentially leads to undercoverage of the Gross Tumor Volume (GTV) or unnecessary irradiation of healthy tissues. Reducing uncertainties on target position should result in a decrease in healthy lung irradiation and should allow tumor dose escalation, potentially leading to a better outcome.³

Respiratory motion during lung cancer radiation treatment can be addressed in several ways: margin adaptation, patient breath-holding, gating, and tracking. The first approach consists of the defining of internal margins that take breathing motion into account. However, adjusting to the greatest tumor movement would increase healthy tissue irradiation, whereas defining too small margins might prevent adequate coverage of the GTV. The second approach consists of immobilizing the patient by controlled and reproducible apnea.⁴ It requires the evaluation of breath-hold reproducibility⁵ and that the patient understands and can follow the procedure. Gating consists of switching on irradiation when the target passes through the beam, and off when it moves out; it requires synchronization systems (such as Real-Time Position Management, RPM, from Varian Medical Systems), reproducibility evaluation, and adapted dosimetry, taking into account residual motion. Tracking is the most ambitious process and requires specialized equipment and software. Ideally, tracking enables the beam to move along with the target.⁶

Whatever the approach, one needs patient-specific information about movements induced by breathing, and possibly by heartbeats,⁷ Several groups have recently proposed methods to acquire four-dimensional (4-D) CT scans.^{8–12} The 4-D images are reconstructed by synchronizing acquisition with an external (spirometer, RPM, thermometer) or internal (diaphragmatic cupola position^{13,14}) respiratory signal. Data are sorted according to a binning of the synchronizing signal and a 3-D image is reconstructed for each bin. Such techniques are not yet widely available. Another common way to acquire such motion information consists of acquiring several CT images at different breath-hold levels.^{15–17}

The 4-D images are not sufficient in themselves and should be associated with new image analysis tools.¹⁸ Ideally, treatment planning should not rely only on 3-D images, but also on a patient-specific breathing thorax model, encompassing all mechanical and functional information.¹⁹ Deformable registration algorithms can be used to automatically propagate 3-D organ or target delineation to all time-series images. They can also be used to build what we call a "4-D model," composed of spatiotemporal trajectories of all volume elements in the thorax. Using such a model would contribute to better patient-adapted management of organ motion and would provide helpful information for planning real-time tracking and delivery.

In this paper, we propose a preliminary approach to build a 4-D breathing thorax model for a given patient. The model was built from CT scans acquired at exhale and inhale breath-holds, using image preprocessing, deformable registration, vector field interpolation, and image resampling with Jacobian-based generation of lung densities. This preliminary model does not yet include patient physiological properties nor mimic motion hysteresis, but could serve as a basis for more complex models.

II. PREVIOUS APPROACHES

This section is a review of several studies investigating deformable registration between CT images acquired at different breathing states. Readers interested in generic deformable registration methods can refer to Refs. 20 and 21. We will only focus on studies using deformable registration between CT thorax images: inhale/exhale breath-hold CT images, 3-D images of a 4-D CT scan, images acquired at various moments during the treatment for follow-up studies (see Ref. 22), or interpatient thorax images (to build an atlas of the human body, for instance²³).

Generally, the deformation is computed iteratively. At each iteration, the current deformation is evaluated according to two quantitative measures: a dissimilarity measure and a regularization measure. Low dissimilarity values indicate that the reference image is close to the current deformation image (high values indicate that this is not the case). There are two main types of dissimilarity measures: measures based on a sparse set of features and measures using statistical analysis on the grey level distribution. Regularization of the deformation is the process that ensures a spatial coherence of the displacement field. Low regularization values indicate that the deformation is smooth or well-behaved. Regularization can be performed by including constraints on the vector fields, in order to penalize vector fields having neighboring voxels with motions in opposite directions, for instance; or an intrinsically smooth deformation field can be obtained by using different types of splines.^{16,23–25}

Several groups used sparse sets of anatomical features (mostly selected points or extracted surfaces) in each image, established pairs of correspondences between features, and finally computed a dense displacement field with an interpolation model based on the paired features.^{26,27,23,28,16,24,22} In Refs. 26, 27, and 16, features were points manually located and paired by experts. Experts successfully established correspondence between sets of points, even when interobserver variability was taken into account, but it is a timeconsuming, error prone process that is not appropriate for daily use. In Ref. 24, features were automatically determined using the image gradient and, in Ref. 22, using slice by slice segmentation. Methods employing automatic feature selection face the difficulties of (1) establishing a correspondence between landmarks and (2) ensuring that the extracted landmarks in the two images correspond to the same physical points. Moreover, landmarks should be uniformly distributed within the volume, in order to correctly infer the deformation. Warping models used to compute dense displacement fields were as follows: thin-plate spline^{16,23} with inverseconsistent constraints,²³ radial basis interpolation with the shift log function,²² and B spline.²⁴ Table I summarizes the different types of landmarks that have been used.

An alternative class of methods relies on dense intensitybased similarity measures. Most authors^{27,29,23,30,31,25} used the sum of squared intensity differences (SSD; see Sec. IV C) or the sum of intensity differences (SID) for measuring dissimilarity and neglected the variations of lung density due to breathing. Sundaram et al.32 used normalized crosscorrelation (CC) on 2-D MRI slices, Coselmon¹⁶ used mutual information (MI) on right lung images, Weruaga et al.²⁹ computed a similarity measure that was a combination of CC and SSD. All these (dis)similarity measures potentially took into account the change in lung density due to inspiration, but this was not studied by the authors. However, such approaches required the computation of the similarity measure over the neighborhood of each point, while SSD is a voxel to voxel measure. Table II summarizes some characteristics of deformable registration methods used for thorax CT analysis.

To our knowledge, no study has addressed intermediate organ positions throughout the breathing process or compared results with and without taking into account changes in lung density. Motion can be visualize using 4-D CT images and successive deformations between 3-D image time series. However, 4-D CT scans are not widely available and further work is needed to merge successive deformable registrations

Medical Physics, Vol. 33, No. 3, March 2006

TABLE I. Types of landmarks used for thorax CT registration (BH CT=breath-Hold Computerized Tomography; FU CT=follow-up CT acquired on the same patient at several weeks intervals; VC=vital capacity; IMSP=iterative most similar point; SOM=self-organizing map). _

References	Types of features	Selection	Pairing	Numbers	Images
Fan et al., 2001 (Ref. 27)	Bronchial points of airway trees and vessels+lungs surfaces	Manual for points and auto for lung surface	Manual	5 to 6 features points on each slice	BHCT at 40% and 75% of the VC
Li et al., 2003 (Ref. 23)	Branch of the pulmonary airway tree	Auto (airway tree segmentation and thinning)	Manual	10-15 points	BH CT interpatient (85% VC)
Betke et al., 2003 (Ref. 28)	Sternum, vertebra, trachea	Auto (templates based)	Template- based method	80 landmarks	FU CT (affine registration)
Coselmon et al., 2004 (Ref. 16)	Right lung, in exhale image	Manual (roughly)	Semiauto	30 poins on right lung (5–6 by slices)	BH CT at the end of normal inhale/exhale
Stewart et al., 2004 (Ref. 24)	Points according to image gradient characteristics	Auto (image gradient)	Auto (IMSP)		FU CT, CT from 4-D CT
Matsopoulos et al., 2005 (Ref. 22)	Vertebral spine, thoracic ribs and shoulder blades	Auto (slice by slice segmentation)	Auto (SOM)	About 500 points	FU CT

TABLE II. Characteristics of some dense deformable registration methods used for thorax CT registration (SSD=sum of squared intensity differences; SID=sum of intensity differences; CC=cross-correlation; OFC=optical flow constraint; MI=Mutual information; TPS=thin-plate spline; BH-CT=breath-hold CT; MRI=magnetic resonance imaging). _

Reference	Similarity measure	Regularization/warping model	Resolution	Images
Fan et al., 2001 (Ref. 27)	SSD (OFC)	Optical flow constraint+ anisotropic smoothness+divergence free	Gradient descent	BH CT inhale/exhale
Weruaga et al., 2003 (Ref. 29)	Combination of CC+SID	Parametric models and smooth regularization adapted from snake	Fitting and filtering	BH CT inhale/exhale
Li et al., 2003 (Ref. 23)	Consistent SSD	Consistent TPS	Gradient descent (alternate with landmark)	BH CT inter-patient
Lu et al., 2004 (Ref. 30)	SSD (OFC)	Frobenius norm on Jacobian matrix	Gauss-Seidel finite difference	BH CT inhale/exhale
Guerrero et al., 2004 (Ref. 31)	SSD (OFC)	Frobenius norm on Jacobian matrix	Gradient descent	BH CT inhale/exhale
Kaus et al., 2004 (Ref. 25)	SSD	B spline	Levenberg-Marquardt	4DCT
Coselmon et al., 2004 (Ref. 16)	MI	TPS	Iterative with control points	BH CT inhale/exhale
Sarrut et al., 2005 (Ref. 5)	SSD (second-order gradient)	Gaussian	Gradient descent	BH CT (~ same volume)
Sundaram et al., 2005 (Ref. 32)	CC	Linear elastic (fluid)	Gradient descent	MRI 2D
This work	SSD (second-order gradient)+APLDM	Gaussian and linear elasitc (fluid)	Gradient descent	BH CT inhale/exhale



FIG. 1. Concatenation of three parts of an ABC (air flow) signal. Each part shows a short period of normal breathing followed by a breath-hold of about 20 s. The three breath-hold levels correspond to about 0.2*L* below normal expiration (exhale, denoted BH1), 0.2*L* above normal inspiration (inhale, BH2) and 70% of the total capacity (BH3). The three horizontal lines delimit the end, the beginning, and the mean of normal respiration.

into a single, consistent 4-D deformable model. In this study, we propose an image processing technique that takes into account the changes in lung densities during the deformable registration, and we outline a method for generating artificial intermediate CT images.

III. MATERIAL

We used images from patients enrolled in a clinical study initiated at our institution (a study approved by the local ethics committee according to French law). For each patient, three CT image sets were acquired in breath-hold. Active breath-holding was implemented with Active Breathing Control (ABC) device, developed by Wong et al.33 and commercialized by Elekta[®]. ABC immobilizes a patient's breath during acquisition at a predefined respiratory level controlled by a digital spirometer. The three image sets were acquired at about 0.2L below normal expiration (BH1), about 0.2L above normal inspiration (BH2) and at 70% of the total lung capacity (BH3), according to patient ability. The dataset was composed of 3-D images of size 512×512 with 60-70 slices and $0.9 \times 0.9 \times 5 \text{ mm}^3$ voxels. In this study we studied four datasets. Functional lung information such as vital capacity, residual functional capacity, and compliance was available for each patient. Finally, for each CT image acquisition, the air-time signal was recorded by the ABC device. The signal corresponded to the airflow (in liters) as a function of time (in seconds), at a rate of 1/50 s. Figure 1 depicts the three parts of the signal. Each part shows a short period of free breathing, followed by a breath-hold of about 20 s.

IV. METHOD

The proposed method involved four main steps. (*I*) Preprocessing consisted of segmenting the 3-D images into three regions labeled as air, patient, and lung. (*II*) We performed an *a priori* lung density modification in order to take into account the density decrease due to inhalation. (*III*) A dense deformation field between two CT images was then computed by using an optical-flow-like approach, adapted for large deformations. (*IV*) The last step consisted of generating intermediate deformation fields by linear interpolation and generating intermediate 3-D CT images by backward warping and Jacobian-based lung density generation.

A. Step I: Image preprocessing

Preprocessing steps consisted of identifying voxels that did not belong to the patient (air, table) and removing them from images. This was done by thresholding and morphological operations.⁵ Voxels outside the patient were attributed a Hounsfield value of -1000 (air density). Images were then rigidly registered in order to align as much as possible the rigid bony structures (spine). This was done by downsampling voxel intensities from 16 bits to 8 bits and by selecting intensities centered on bony structures. We used an imple-



FIG. 2. Two examples of overlapping between segmented bony structures. Left images were taken before rigid registration and right images after. Overlapping areas are displayed in light grey and nonoverlapping areas in dark grey.

mentation of voxel-based rigid registration (based on Refs. 34 and 35) developed at our institution, using a correlation coefficient as the similarity measure and Powell–Brent as the optimization method. The quality of rigid registration was difficult to assess because images were not related by a rigid transformation. However, we checked that rigid structures were aligned by computing the overlap percentage of a segmented spine. The mean overlap was 64% between BH1–BH2 and 51% between BH1-BH3 before rigid registration, and, respectively, 74% and 84% after registration; see Fig. 2. We did not further investigate the validation of rigid registration because the accuracy of deformable registration is not sensitive to the rigid step's accuracy. When registered, images were resampled using the rigid transformation model and trilinear interpolation in order to have isotropic voxels.

B. Step II: *A priori* Lung Density Modification (APLDM)

The use of dissimilarity measures such as SSD leads to the assumption that point intensity is conserved from one image to another, but at a different location. This intensity conservation assumption is globally valid for each volume element outside the lungs because images are of the same modality. However, it is invalid inside the lung where the quantity of inspired air leads to a decrease of lung density. The density decrease is known to be distributed in the whole lung volume,³⁶ although it is more important in the lower parts of the lungs than in the upper parts;³⁷ indeed, regional specific thoracopulmonary compliance was found to increase with the lung distance from the lung apex. We thus proposed to artificially change the lung density of one image in order to be closer to the intensity conservation assumption.

The *a priori* precise knowledge of correct densities in the lungs is not possible because it would require knowing each

volume element's displacement, which is exactly what we are looking for. On the other hand, if the final density of each volume element was known, correct local norms of displacement could be computed. Let I_1 and I_2 be the two images to be registered. Let $\rho_1(z)$ and $\rho_2(z)$ denote the mean lung density of slice z. By identifying and pairing the first and last lung slices in the two images, we linearly related slice z in image I_1 with slice z' in image I_2 . Then, modifying density $I_1(\mathbf{x})$ of voxel \mathbf{x} belonging to slice z, by $I'_1(\mathbf{x})=I_1(\mathbf{x})$ $+\rho_2(z')-\rho_1(z)$ allowed to artificially change lung densities of image I_1 according to those of I_2 . Images modified with this technique are called APLDM images.

C. Step III: Deformable registration schemes

Deformable registration between two images I_1 and I_2 is generally considered as the minimization of an energy function composed of a tradeoff between image dissimilarity and deformation regularity. We denoted by $\mathbf{u}(\mathbf{x})$ the displacement of a point **x** and by $\phi(\mathbf{x}) = \mathbf{x} + \mathbf{u}(\mathbf{x})$ the related deformation. Dissimilarity was measured using the sum of squared differences (SSD), SSD $(I_1, I_2, \phi) = \sum_{\mathbf{x} \in \Omega} (I_1(\mathbf{x}) - I_2(\phi(\mathbf{x})))^2$ (with Ω the overlapping image domain). We used two types of regularization. The first one was Gaussian convolution²¹ of the vector field, denoted by G, because it is known to allow fast convergence for large displacements. It consists of the application of a 3-D Gaussian filter to the three components of the vector field, resulting in a smoother field. The second regularization was linear elastic²⁰ regularization that constrains the vector field to be close to the deformation of an elastic material, for which the force- displacement relationship is assumed to be linear.

As minimization was performed by a steepest gradient descent, the local gradient (i.e., the gradient of each point) of the SSD and the regularization had to be computed. For the gradient of the SSD, we used an expression, denoted by ∇L , proposed by Pennec et al.,³⁸ which limits the local displacement at each iteration according to a maximum vector displacement α [see Eq. (1)]. This criterion is an approximation of a second-order gradient descent of the SSD.³⁹ For small displacements, as is the case at each iteration, it is equivalent to express ∇L according to the gradient of image I_1 or of image I_2 (by inverting the transformation). It is, however, simpler and faster to use ∇I_1 because it does not require the computation of ∇I_2 at each iteration, unlike in Ref. 30. For one given voxel x, the local iterative update schemes according to the two methods G (Gaussian) and LE (linear elastic) are expressed in Eq. (2) as proposed in Ref. 39, and Eq. (3) using steepest gradient descent:⁴

$$\nabla L(\mathbf{x}, \mathbf{u}) = \frac{I_1(\mathbf{x}) - I_2(\mathbf{x} + \mathbf{u}(\mathbf{x}))}{\|\nabla I_1(\mathbf{x})\|^2 + \alpha^2 (I_1(\mathbf{x}) - I_2(\mathbf{x} + \mathbf{u}(\mathbf{x})))^2} \nabla I_1(\mathbf{x}),$$
(1)

(G)
$$\mathbf{u}_{i+1}(\mathbf{x}) = G_{\sigma}(\mathbf{u}_i(\mathbf{x}) + \nabla L(\mathbf{x}, \mathbf{u}_i)),$$
 (2)

$$(LE) \quad \mathbf{u}_{i+1}(\mathbf{x}) = \mathbf{u}_i(\mathbf{x}) + \epsilon(\gamma \, \nabla L(\mathbf{x}, \mathbf{u}_i) + (1 - \gamma) \nabla L E(\mathbf{x}, \mathbf{u}_i)), \tag{3}$$

$$\nabla \text{LE}(\mathbf{x}, \mathbf{u}) = (1 - \xi) \nabla (\nabla \cdot \mathbf{u}(\mathbf{x})) + \xi \Delta \mathbf{u}(\mathbf{x}); \tag{4}$$

 \mathbf{u}_i denotes the displacement field at iteration *i*, $\mathbf{u}(\mathbf{x})$ denotes the displacement at point x, $\nabla I_1(x)$ denotes the gradient of image I_1 at point **x**, $G_{\sigma}(\cdot)$ denotes Gaussian kernel of variance $\sigma > 0$ (large s values smooth the vector field), LE(·) denotes linear-elastic regularization operator, γ denotes the tradeoff between image dissimilarity and regularization, and $\epsilon > 0$ denotes the gradient descent step. Large γ values increase the weight of image dissimilarity, while low values increase the weight of regularization ($\gamma \in [0:1]$). Large ϵ values could decrease the number of iterations required to converge, but also increase the possibility to get trapped in local minima. The gradient of linear elastic regularization is expressed in Eq. (4), with $\xi \left(\frac{1}{2} < \xi \le 1\right)$ denoting the tradeoff between the Laplacian and the gradient of divergence, as defined in Ref. 41. Low values of ξ are related to the lateral contraction due to longitudinal extension. Differential operators of the linear elastic regularization model were computed by finite differences. Gaussian filtering was performed using Deriche's recursive Gaussian filter.⁴²

D. Step IV: Intermediate image generation

We describe here a method to generate artificial CT images corresponding to intermediate breathing states, taking into account deformation fields between two inhale/exhale CT images. The goal of the first step is to generate intermediate deformation fields. The second step performs image warping with Jacobian-based density generation.

1. Intermediate deformation field

Computed vector fields described the start and end positions of each volume element (voxel) in the source image. To obtain the intermediate thorax position, we considered the linear pathway of each particle along its displacement vector, assuming that each particle displacement is along a straight line. Let **u** be the displacement map that deforms image I_1 into image I_2 . Let $s \in [0, 1]$ denote the intermediate step between the two images. The intermediate displacement field corresponded to $\mathbf{u}_s = s\mathbf{u}$.

This is an approximation of real movements since we know that displacements are subject to hysteresis:⁴³ the inhalation pathway is different from the exhalation pathway. In Ref. 43, hysteresis was observed (on tumors) in 50% of cases (10 of 20 patients) and the amplitude was lower than 3 mm, except for one patient with 5 mm amplitude. According to the data presented in Ref. 43, we computed the ratio between hysteresis and displacement (see Table III). Results suggested that the major part of the displacement is not concerned with hysteresis (particularly for large displacements) and that lower parts of the lung show less hysteresis than upper parts, although this does not imply that displacement and the effect of hysteresis should not be neglected in the future, particularly for upper parts of the lung.

as in Ref. 43. The last column indicates the location of the measured point.

Patient	Magnitude of 3-D displacement	Hysteresis norm	Ratio	Lobe
20	24.7	1.0	4%	Lower
9a	13.6	2.0	15%	Lower
10	12.2	2.0	16%	Lower
19	12.6	3.0	24%	Middle
12	6.0	2.0	33%	Upper
8	12.0	5.0	42%	Upper
1	4.2	2.1	49%	Upper
11	3.3	1.8	54%	Upper
2	2.9	1.8	63%	Upper
15	3.4	2.5	73%	Upper
9b	4.8	3.6	75%	Upper

TABLE III. Ratio between hysteresis and displacement (in mm) determined

2. Jacobian-based intermediate voxel density generation (JBDG)

For a given intermediate displacement field \mathbf{u}_s computed between two images I_1 and I_2 , simple image warping would not take into account the density change due to the variation in air volume. Generating intermediate lung densities is possible by interpolating start and end densities. For that, we need to know the inverse of the deformation (when inversion is possible) or the two deformation fields between I_1 and I_2 , using alternatively each image as a reference. We also proposed to compute local lung densities according to local volume change due to the deformation.

Let ϕ denote a deformation field computed between images I_1 (reference) and I_2 . Reverse mapping makes it possible to warp intensities of image I_2 and obtain an I_1 -like image.³⁹ Note that ϕ was computed from I_1 to I_2 , but it was I_2 , which was deformed by (implicitly) the inverse of the deformation. Let v_2 denote an initial volume in I_2 with initial density ρ_2 , and v_1 denote the final volume obtained after deformation. We are looking for final density ρ_1 , expressed in Hounsfield units, $HU_1 = 1000[(\rho_1 - \rho_w)/(\rho_w - \rho_a)]$ with ρ_w the water density and ρ_a the air density (inferred by an estimation of the Hounsfield units of air and water on the images²⁷). A local volume change due to the deformation could be approximated from the determinant of the Jacobian of the deformation field:⁴⁴ $v_2/v_1 \approx \det(\nabla \phi) = \det(\nabla \mathbf{u} + \mathrm{Id})$ (with Id the identity matrix). The only difference between two lung states is the volume of air. Irrespective of the mass of air (because ρ_a is close to 0), the masses of the two volumes v_1 and v_2 are identical: $\rho_1 v_1 = \rho_2 v_2$. Thus, we have ρ_1 $=\rho_2(v_2/v_1)$. In Hounsfield units, we get (with $\rho_a=0$ and ρ_w =1)

$$HU_1 = \det(\nabla\phi)(1000 + HU_2) - 1000.$$
(5)

Finally, the warped image can be computed by reverse mapping of $\phi(I_2)$ values, converted according to Eq. (5).

3. Temporal sequence

The intermediate states do not form a temporal sequence because index s does not refer to a temporal dimension but to

an intermediate position. To relate index *s* to a temporal deformation (indexed by *t*), we used the airflow signal available from the ABC device, denoted $\operatorname{Flow}_{\operatorname{air}}(t)$, that gives inhaled air volume as a function of time. For a given *s*, we computed the corresponding lung air volume, denoted by $\operatorname{Vol}_{\operatorname{air}}(\mathbf{u}_s) = V_s$, from the generated intermediate image. Then, the intermediate image was associated with time *t* such that $\operatorname{Flow}_{\operatorname{air}}(t) - \operatorname{Flow}_{\operatorname{air}}(\operatorname{ref}) = V_s - V_{\operatorname{ref}}$, with $\operatorname{Flow}_{\operatorname{air}}(\operatorname{ref})$ and V_{ref} the air flow and volume corresponding to image I_1 . The percentage of air volume inside the regional lung was computed as in Ref. 27 [Eq. (6)], where the relation between Hounsfield units and densities of air and water is considered linear. For any temporal breathing signal, it was thus possible to associate each intermediate step *s* with a time step *t*,

$$\% \operatorname{air} = 1 - \frac{\mathrm{HU} - \mathrm{HU}_{\mathrm{air}}}{\mathrm{HU}_{\mathrm{water}} - \mathrm{HU}_{\mathrm{air}}}.$$
 (6)

V. EXPERIMENTS AND RESULTS

A. Experimental setup

Several registrations were performed in order to compare and evaluate the methods: with and without APLDM, with Gaussian or linear elastic regularization. Trilinear interpolation was used throughout the different steps. The number of iterations for Gaussian regularization was empirically set to 3000 (after convergence) in order to compare results. Linear elastic regularization was performed after Gaussian regularization using 1000 supplementary iterations because convergence using Gaussian is faster at the first steps of the registration.⁴⁰ Results obtained when using linear elastic from the first iteration were similar to those obtained using Gaussian, then linear elastic regularization, but this required substantially more iterations. Maximum vector displacement α , Eq. (1), was set to 1.0 voxel. The variance of Gaussian regularization was σ =1.0. For linear elastic, γ was set to 0.5, ϵ to 0.1, and ξ to 0.6.

Registrations were performed according to the same reference (breath-hold at maximal lung volume, BH3–BH1, BH2–BH1, BH3–BH2) for four different patients. The registrations correspond to different magnitudes of deformation: BH3–BH1 and BH2–BH1 were large deformations (lung volume increase by, respectively, 162% and 151%; larger displacements of about 30 mm), whereas BH3–BH2 were small deformations (108%). We did not study registration consistency; interested readers can refer to Refs. 40 and 20. Images and computed vector fields were sampled at 2.5 $\times 2.5 \times 2.5$ mm³, leading to an image size of about 200 $\times 200 \times 120$ voxels (4.8 million voxels). We obtained a total of 48 deformation fields.

B. Validation with expert landmarks

1. Material and method

Anatomical landmarks inside the lungs were manually selected and labeled in each image by four experts (a lung specialist, a physician, and two physicists). For each patient, the first expert determined a reference set of landmarks in each image, with the following instructions: each landmark should be undoubtedly identifiable and labeled with a descriptive name, allowing other experts to find it; the landmarks should be spread as uniformly as possible throughout the lungs (in left/right lung, upper/lower, and central/ peripheral part of the lungs). Between 14 and 25 image points were selected, corresponding to the carina, calcified nodules, culmen-lingula junction, division branch of pulmonary artery, apical pulmonary vein of upper lobe, for instance.

These landmarks were then located in the two other images by all the experts. Let \mathbf{p}_i^e denote a landmark location in image I_i , selected by expert *e*. The four locations of the point were averaged to define a pseudoground truth landmark denoted by $\mathbf{q}_i = \frac{1}{4} \sum_e \mathbf{p}_i^e$. In order to evaluate the variability associated with the manual identification of anatomical landmarks by observers, we computed the mean and the standard deviation of the distances between all \mathbf{q}_i and all \mathbf{p}_i^e . Let I_1 and I_2 be two images to be registered. For each \mathbf{q}_1 in reference image I_1 , we computed its location \mathbf{r}_2 in I_2 using the displacement field \mathbf{u} computed between I_1 and I_2 : $\mathbf{r}_2 = \mathbf{q}_1 + \mathbf{u}(\mathbf{q}_1)$. Distances d_2 between the reference landmark \mathbf{q}_2 and the estimated landmark \mathbf{r}_2 were then computed: $d_2 = \sqrt{(\mathbf{q}_2 - \mathbf{r}_2)^2}$.

2. Precision of manual landmark selection

The task of manually selecting landmarks was time consuming and was considered tedious by experts. The selection of landmarks in end-expiration images was also considered more difficult because of tissue thickening. Interobserver variability, characterized by the mean and standard deviation of all distances between all \mathbf{q}_i and all \mathbf{p}_i^e , was 2.3(1.2) mm or 1.6(0.9) voxels. Distances d_i are displayed in Table IV. An example of landmark positions is shown in Fig. 3.

3. Jacobian of the deformation field

We also computed the percentage of points with a negative Jacobian in each deformation field. A negative Jacobian means that the deformation is locally noninvertible and is an indicator of the locally bad estimation of the deformation.⁴⁴ Table V shows the mean percentage of volume elements with a negative Jacobian and indicates whether differences between methods were or not statistically significant.

4. Conclusion

Both criteria (the distance between landmarks, negative Jacobian) lead to two similar conclusions: (1) deformable registration performed better with APLDM than without, and (2) the difference between Gaussian and linear elastic regularization was not statistically significant. Registrations with APLDM provided superior accuracy, with 2.7(1.1) mm mean and standard deviation for Gaussian and large deformation, versus 6.3(3.8) mm without APLDM. The difference was statistically significant for large deformations (BH3–BH1 and BH2–BH1, p=0.001) and not significant for small deformations (BH3–BH2). This accuracy was similar to the inter-

612 Sarrut et al.: Simulation of 4D CT images

TABLE IV. Mean of distances between reference and estimated landmark positions for the initial pairs of images (column "initial distance") and for each deformable registration: with and without A Priori Lung Density Modification (APLDM) method, with Gaussian (G), or linear elastic (LE) regularization methods. Distances are expressed in millimeters in the left table and in voxels in the right table (computed according to the anisotropic resolution of the voxel in initial images).

		Distances are in millimeters				Distances are in voxels				
	Initial distance	Without	APLDM	API	LDM	Initial distance	Without	APLDM	API	.DM
		G	LE	G	LE		G	LE	G	LE
BH3–BH1										
P1	16.5	7.6	7.6	2.1	2.2	16.0	6.4	6.1	2.1	2.0
P2	15.1	10.2	9.0	3.7	3.5	5.4	7.2	6.4	2.3	2.3
P3	23.8	8.4	8.6	4.2	5.0	22.7	7.0	6.7	3.6	3.7
P4	17.6	11.7	8.8	3.6	4.2	13.2	11.6	8.3	3.0	3.6
Mean Stdev	18.2	9.5	8.5	3.4	3.7	14.3	8.0	6.9	2.7	2.9
	3.8	1.8	0.6	0.9	1.2	7.2	2.4	1.0	0.7	0.9
BH2–BH1										
P1	16.2	7.4	7.2	2.0	1.9	13.3	6.2	5.9	1.7	1.6
P2	11.0	6.2	5.7	1.6	1.8	5.1	5.0	4.6	1.3	1.3
P3	20.6	5.5	6.5	4.4	4.8	20.5	4.8	6.0	3.3	3.5
P4	13.8	11.5	8.6	3.7	4.6	11.7	11.3	8.4	3.3	4.2
Mean Stdev	15.4	7.6	7.0	2.9	3.3	12.7	6.8	6.2	2.4	2.7
	4.1	2.7	1.2	1.3	1.6	6.3	3.1	1.6	1.1	1.4
BH3–BH2										
P1	5.8	2.2	2.3	2.2	2.3	3.7	1.6	1.6	1.6	1.6
P2	4.8	1.7	1.9	1.8	2.0	1.3	1.3	1.5	1.2	1.4
P3	6.8	1.8	1.8	1.7	1.8	3.1	1.0	1.0	1.1	1.1
P4	5.2	1.9	1.8	1.8	1.8	2.4	1.4	1.2	1.2	1.1
Mean	5.6	1.9	2.0	1.9	2.0	2.6	1.3	1.3	1.3	1.3
Stdev										
	0.9	0.2	0.2	0.2	0.2	1.1	0.2	0.3	0.2	0.3
Total										
Mean Stdev	13.1	6.3	5.8	2.7	3.0	9.9	5.4	4.8	2.1	2.3
	6.4	3.8	3.0	1.1	1.3	7.4	3.7	2.8	0.9	1.1

expert variability (2.3 mm). Gaussian and linear elastic regularizations led to similar results (differences were not statistically significant). APLDM led to significantly fewer points with negative Jacobian values (p < 0.002). Gaussian regularization led to fewer points with negative Jacobian values than linear elastic regularization, but this result was not statistically significant.

For five landmarks (over 60 points), distances d_i were larger than 10 mm (maximum was 15 mm), clearly indicating that the deformable field was badly estimated locally. This was probably due to the high differences between lung densities in parts of the lung due to the increased air volume and to the presence of emphysema bubbles. Further work is needed to investigate these situations and to automatically detect and correct them. Images warping with deformation fields generated with or without APLDM achieved comparable visual results, except in some lung locations, provided that the mode of intensity scaling was carefully selected (see Fig. 4). However, we observed that the deformation fields



FIG. 3. Slices from BH3 (inhale, on the left) and BH1 (exhale, on the right). Examples of (pseudoground truth) landmarks selected by experts are marked with a white cross. Black positions were obtained by applying a deformable field to the white positions within images on the left.

TABLE V. Mean percentage of negative Jacobian (averaged on all patients). A comparison between pairs of methods: with/without APLDM, G/LE. The last column indicates whether the differences were statistically significant or not (paired t tests).

	BH3-BH1	BH2–BH1	BH3–BH2	Mean	Signific.
With APLDM	2.4%	1.4%	0.3%	1.4%	Yes
Without APLDM	4.4%	3.0%	0.4%	2.6%	p<0.002
Gaussian	3.2%	1.9%	0.3%	1.8%	
Linear elastic	3.7%	2.4%	0.4%	2.2%	no

themselves were different (see Fig. 5): discontinuities existed without APLDM and disappeared when using it. The mean (standard deviation) of norms of the vector field differences was about 9.1(5.2) mm [or 3.6(2.0) voxels]. Differences were mostly located in the lung periphery.

C. Artificially generated intermediate image

1. Materials and methods

Our goal was to evaluate artificially generated intermediate images. We used a 4-D CT dataset acquired using a protocol similar to the one described in Ref. 10. This 4-D dataset was composed of ten 3-D CT images acquired at different phases of the respiratory cycle, from the end of normal inspiration to the end of normal expiration. All 3-D CT images were taken with the following resolution: 512 \times 512 \times 88, with a voxel size of 0.97 \times 0.97 \times 2.5 mm³. They were downsampled to an isotropic voxel size of 2.5³ mm³. From the two extrema 3-D images (denoted I_I for end-inspiration and I_E for end-expiration), we generated two initial deformation fields (with APLDM), denoted by ϕ_{IE} and ϕ_{EI} , taking alternatively each image as a reference. According to the method described in Sec. IV D, we generated intermediate vector fields and intermediate images. Vector fields were evaluated by a using expert-selected landmarks and images were evaluated by a voxel-based comparison with 3-D images available in the reference 4-D dataset.

(a) Intermediate vector fields. A physician selected 25 landmark points (a similar protocol as in Sec. V B) in four images: I_E , I_I , and two intermediate images denoted by I_1 and I_2 , corresponding to intermediate lung volumes (lung volumes for I_E , I_1 , I_2 , and I_I were, respectively, 4315, 4692, 5004, and 5181 cm³). Let **p** be a landmark and \mathbf{p}_E , \mathbf{p}_1 , \mathbf{p}_2 , and \mathbf{p}_I its positions in images I_E , I_1 , I_2 , and I_I .

We first computed the shortest distance, denoted by l_i , between \mathbf{p}_i (with $i = \{1, 2\}$) and the line segment defined by \mathbf{p}_I and \mathbf{p}_E . Low values of l_i indicated that the displacement of the landmark was close to a straight line (as we assumed in Sec. IV D 1). Our assumption not only implies that the landmarks were close to the \mathbf{p}_E to \mathbf{p}_I line, with each $\mathbf{p}_i \approx \mathbf{p}_I$ $+k_i(\mathbf{p}_E - \mathbf{p}_I)$, but also that the factor k_i was the same for all points (see Fig. 6). Landmarks \mathbf{p}_I were then warped according to the intermediate vector field, and we compared the new warped positions \mathbf{p}_i^* to the reference positions \mathbf{p}_i .

(b) **Intermediate warped images**. Intermediate deformation fields ϕ_s were computed such that warped images have approximately the same lung volume as the intermediate images. We used the sum of absolute differences (SAD) as a quality measure between warped I_i^* and reference I_i images: SAD $(I_i^*, I_i) = \sum_{\mathbf{x} \in \Omega} |I_i^*(\mathbf{x}) - I_i(\mathbf{x})|$, with Ω the overlapping region of the lung areas. Points with a negative Jacobian (less than 1.3%) were removed from the SAD computation. We tested three methods to generate intermediate images: with or without JBDG, and by combining two vector fields by linear interpolation between images warped with ϕ_{IE} and with ϕ_{EI} (see Sec. IV D 2).

2. Results

Distances between landmarks in image I_1 and landmarks in other images (I_E , I_1 , and I_2) are displayed in Table VI.



Medical Physics, Vol. 33, No. 3, March 2006

FIG. 4. A comparison between the reference image (BH3) and warped images $[\phi^{-}(BH1)]$ obtained from deformation fields with and without the APLDM method. Images are displayed with a grey scale that enhances the intensities in the lungs. The displayed slice was selected to focus on the differences between the two methods: white arrows indicate regions with visible differences.


FIG. 5. Deformation fields superimposed on an axial slice. Deformations represent lung contraction between inhale and exhale images. The left field was computed without APLDM and right field with APLDM. For display purpose, displacement vectors are shown every 6 mm.

Only four of 50 intermediate point positions have distances greater than 4 mm. Distances l and factors k are also indicated (see Sec. V C 1. The mean of SAD rates between artificial images I_1^* and I_2^* and reference images I_1 and I_2 are displayed in Table VII.

3. Conclusion

The accuracy of the initial deformation (between I_I and I_E) was 2.1(1.4) mm, which was similar to the one reported above (Sec. V B). Distances l_i were small (1.3 mm), indicating that the straight-line assumption was globally valid. However, the relatively high standard deviation of the k_2 factor (0.3) suggested that, even if landmarks seem to follow a straight-line path, a single k cannot be used for all voxels. For example, it should be possible to compute a parameter kfor each voxel according to an a priori displacement speed derived from a physiological study. For intermediate images, the accuracy was of the same order as for the initial registration [2.6(1.7) mm]. The JBDG method only slightly improved image warping. Better results were obtained by using linear interpolation between warped images with ϕ_{IE} and with ϕ_{EI} , but this requires the computation of two vector fields. This will be investigated in the future. Figure 7 illustrates artificial intermediate images.



FIG. 6. \mathbf{p}_E , \mathbf{p}_1 , and \mathbf{p}_I positions of landmark \mathbf{p} are shown. l denotes the distance between \mathbf{p}_1 and the line segment defined by \mathbf{p}_I and \mathbf{p}_E . Factor k is the ratio between segment length $[b = \sqrt{(\mathbf{p}_E - \mathbf{p}_I)^2}]$ and distance a from \mathbf{p}_I to the projection of \mathbf{p}_1 on the segment.

Medical Physics, Vol. 33, No. 3, March 2006

TABLE VI. The first two lines display the means (and standard deviation) of distances between landmarks in image I_I and landmarks in images I_E , I_1 , and I_2 , before and after registration. Distances are expressed in millimeters. The last two lines display the mean of distances l and of factors k.

Distances in mm	In	L	In
before registration	10.6(5.5)	7.8(4.6)	4.4(3.4)
after registration	2.1(1.4)	2.6(2.0)	2.7(1.5)
Mean of distance l	0	1.5(1.4)	1.2(0.8)
Mean of factor k	1	0.7(0.2)	0.4(0.3)

VI. DISCUSSION

Overall accuracy was clearly better with APLDM than without (2.7 vs 6.3 mm). However, we have only performed a global validation by averaging landmark distances. Validation on landmark positions does not necessarily imply that the deformation is correct everywhere inside the volume. Further validation should be performed to locally study deformation. Moreover, intensity-based deformation registration is sensitive to image quality: acquisition artifacts may induce locally imprecise or wrong deformation.

Interpolation of vector fields relied on assumptions that were not strictly satisfied such as straight line displacement or the absence of hysteresis. Displacements around the heart region were not taken into account. Nevertheless, the model simulated the major part of the displacement as the distance between landmarks and straight-line path was small (1.3 mm). Intermediate density generation was found to be slightly better with JBDG than without. Bilinear interpolation using two vector fields led to better results, but required twice as much time. We used 4-D CT acquired data because we wanted to compare a synthetic 4-D image with an acquired one. It allows a test of the proposed method with realistic deformation amplitudes. However, the differences between a static breath-hold image and a corresponding image (with the same lung volume) extracted from a dynamic 4-D dataset, are not well known (e.g., hysteresis, 4-D reconstruction). It would be interesting to compare breath-hold images and 4-D CT images of the same patient.

No particular effort has been made regarding computation times. Preprocessing took about 2-3 min, APLDM was quasi-instantaneous, and intermediate image generation took a few seconds. The computation time of deformable registrations depends on the resolution of images and on the deformation amplitude, i.e., the number of iterations required to

TABLE VII. The column "before registration" displays the SAD (sum of absolute differences) computed between I_i (with i=1,2) and I_{E} . Other columns display the SAD between I_i and artificial I_i^* computed without JBDG (Jacobian-Based Density Generation), with JBDG, and with linear interpolation (LI). SAD is expressed in Hounsfield units.

	Before reg.	Without JBDG	With JBDG	LI
I_1	129	84	82	76
I_2	187	89	87	83





converge. Using a 2.8 Ghz PC with a 1 Gb RAM running Linux operating system, the computation time is about 1.5 s for one million voxels and for one iteration. For example, the registration of a whole thorax (about 45000 cm³ took 3 min with 5^3 mm³ voxel size and 1000 iterations (medium deformation), or 1 h for 3^3 mm³ voxel size and 4000 iterations (a very large deformation).

It should be stressed that the straight-line approach is a first step in building a 4-D model of the thorax. Further models will include more detailed motion parameters, such as lung hysteresis, temporal regularization, physiological information. However, it is important that the model remains driven by the patient's images in order to be adapted to each patient's characteristics. Compared to 4-D acquisition, building a 4-D model based on only two CT acquisitions can lower the imaging dose. Moreover, using such a model should help reduce image motion artifacts still present in current 4-D acquisitions.¹⁸

The advantages of a using 4-D model, which not only includes a 4-D image but also provides a motion description, are the following. Organs and target contours can be automatically propagated at any given respiratory instant: drawing contours on several 3-D images is time consuming; our model would provide the users with initial contours that must be corrected only locally if needed. This approach still needs to be validated.

The 4-D model can also be used to estimate a 3-D dose map, taking into account respiratory motion. The respiratory

cycle is split into several instants, and a dose deposition calculation is performed on each instant using the same irradiation beam parameters. Then, the 3-D dose maps are merged into a single spatial reference by using the displacement map and temporal information of the 4-D model. It results in a 4-D map of the estimated dose deposition while the patient moves.

Some studies use the probability density function (PDF) of tumor presence to help define adequate margins.⁴⁵ Whereas the straight-line model remains a first-order approximation of real motion, a PDF can be automatically computed from the 4-D model for each voxel within a given region of interest, according to its own displacement amplitude and direction. The resulting PDF of a given region could be different from what would be obtained by using a single PDF for all voxels, with two extreme positions (end inhale, end exhale). Moreover, the 4-D model can help simulate any type of irregular breathing pattern (by choosing a given 1-D respiratory signal with irregularities in both amplitude and frequency) in order to generate an artificial 4-D image. The resulting 4-D image can be used, for example, to evaluate the robustness of a margin definition technique requiring regular breathing. We have already used this model to simulate free-breathing CT acquisitions using cone beam or helical CT for studying image-based respiratory signal extraction methods.14

VII. CONCLUSION

We have presented a method to compute a deformation field between inhale and exhale breath-hold CT images, taking into account changes of lung density. We have validated this approach by using landmarks manually selected by physicians. Global accuracy was better with APLDM than without (2.7 vs 6.3 mm) and close to the interobserver variability (2.3 mm). The number of points with a negative Jacobian was also statistically significantly lower. Linear elastic and Gaussian regularizations led to comparable results.

We also propose a method to create artificial intermediate CT images in order to simulate a 4-D CT model of the thorax. The model comprises the 4-D CT image, individual volume element displacement and deformation. The accuracy of intermediate vector fields was 2.6 mm. Jacobian-based lung density generation led to slightly better results than simple warping. Linear interpolation of two inverse deformation fields improved image resemblance.

Work is ongoing to enhance the performance of the APLDM method by alternating APLDM and deformable registration. We also aim at taking into account hysteresis and incorporating physiological information (such as lung compliance) into the model. We finally plan to use this 4-D model to help detect and remove 4-D acquisition artifacts by comparing 4-D acquisitions and simulated images.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Greg Sharp, Steve Jiang, and Noah Choi, from the Massachusetts General Hospital in Boston for providing us a 4-D CT dataset. The authors also wish to thank Dominique Arpin, Line Claude, and all other persons who have given their time to select landmark points.

- ^{a)}Author to whom correspondence should be addressed.. Department of Radiotherapy, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France. Phone number: 33 4 78 78 51 51; Fax: 33 4 78 26 26. Electronic mail: David.Sarrut@creatis.insa-lyon.fr
- ¹M. Goitein, "Organ and tumor motion: An overview," Semin. Radiat. Oncol. **14**, 2–9 (2004).
- ²G. Chen, J. H. Kung, and K. P. Beaudette, "Artifacts in computed tomography scanning of moving objects," Semin. Radiat. Oncol. 14, 19–26 (2004).
- ³C. C. Ling, E. Yorke, H. Amols, J. Mechalakos, Y. Erdi, S. Leibel, K. Rosenzweig, and A. Jackson, "High-tech will improve radiotherapy of NSCLC: a hypothesis waiting to be validated," Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. **60**, 3–7 (2004).
- ⁴G. S. Mageras and E. Yorke, "Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment," Semin. Radiat. Oncol. **14**, 65–75 (2004).
- ⁵D. Sarrut, V. Boldea, M. Ayadi, J. N. Badel, C. Ginestet, and S. Clippe, "Non-rigid registration method to assess reproducibility of breath-holding with ABC in lung cancer," Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. **61**, 594– 607 (2005).
- ⁶M. Murphy, "Tracking moving organs in real time," Semin. Radiat. Oncol. **14**, 91–100 (2004).
- ⁷M. Pollari, J. Lotjonen, T. Makela, N. Pauna, A. Reilhac, and P. Clarysse, "Evaluation of cardiac pet-mri registration methods using a numerical breathing phantom," in *International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI): Macro to Nano*, IEEE Computer Society, Arlington, VA, 2004, pp. 1447–1450.
- ⁸S. S. Vedam, P. J. Keall, V. R. Kini, H. Mostafavi, H. P. Shukla, and R. Mohan, "Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal," Phys. Med. Biol. 48, 45–62 (2003).

- ⁹P. Keall, "4-Dimensional computed tomography imaging and treatment planning," Semin. Radiat. Oncol. **14**, 81–90 (2004).
- ¹⁰T. Pan, T. Y. Lee, E. Rietzel, and G. T. Chen, "4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT," Med. Phys. **31**, 333–340 (2004).
- ¹¹S. A. Nehmeh, Y. E. Erdi, T. Pan, A. Pevsner, K. E. Rosenzweig, E. Yorke, G. S. Mageras, H. Schoder, P. Vernon, O. Squire, H. Mostafavi, S. M. Larson, and J. L. Humm, "Four-dimensional (4–D) PET/CT imaging of the thorax," Med. Phys. **31**, 3179–3186 (2004).
- ¹²D. A. Low, M. Nystrom, E. Kalinin, P. Parikh, J. F. Dempsey, J. D. Bradley, S. H. Mutic, S. Wahab, T. Islam, G. Christensen, D. G. Politte, and B. R. Whiting, "A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing," Med. Phys. **30**, 1254–1263 (2003).
- ¹³J. J. Sonke, L. Zijp, P. Remeijer, and M. van Herk, "Respiratory correlated cone beam CT," Med. Phys. **32**, 1176–1186 (2005).
- ¹⁴S. Rit, D. Sarrut, and C. Ginestet, "Respiratory signal extraction for 4D CT imaging of the thorax from cone-beam CT projections," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI*'2005, Lecture Notes in Computer Science, edited by J. S. Duncan and G. Gerig (Springer-Verlag, Berlin, 2005).
- ¹⁵H. A. Shih, S. B. Jiang, K. M. Aljarrah, K. P. Doppke, and N. C. Choi, "Internal target volume determined with expansion margins beyond composite gross tumor volume in three-dimensional conformal radiotherapy for lung cancer," Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. **60**, 613–622 (2004).
- ¹⁶M. M. Coselmon, J. M. Balter, D. L. McShan, and M. L. Kessler "Mutual information based CT registration of the lung at exhale and inhale breathing states using thin-plate splines," Med. Phys. **31**, 2942–2948 (2004).
- ¹⁷K. K. Brock, D. L. McShan, R. K. Ten Haken, S. J. Hollister, L. A. Dawson, and J. M. Balter, "Inclusion of organ deformation in dose calculations," Med. Phys. **30**, 290–295 (2003).
- ¹⁸P. J. Keall, S. Joshi, S. S. Vedam, J. V. Siebers, V. R. Kini, and R. Mohan, "Four-dimensional radiotherapy planning for dmlc-based respiratory motion tracking," Med. Phys. **32**, 942–951 (2005).
- ¹⁹P. F. Villard, M. Beuve, B. Shariat, V. Baudet, and F. Jaillet, "Lung mesh generation to simulate breathing motion with a finite element method," in *IEEE Conference on Information Visualization*, 14–16 July 2004, IEEE Computer Society, London, UK, 2004, pp. 194–199.
- ²⁰G. E. Christensen and H. J. Johnson, "Consistant image registration," IEEE Trans. Med. Imaging **20**, 568–582 (2001).
- ²¹J. P. Thirion, "Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons," Med. Image Anal 2, 243–260 (1998).
- ²²G. K. Matsopoulos, N. A. Mouravliansky, P. A. Asvestas, K. K. Delibasis, and V. Kouloulias, "Thoracic deformable, registration combining selforganizing maps and radial basis functions," Med. Image Anal 9, 237– 254 (2005).
- ²³B. Li, G. E. Christensen, E. A. Hoffman, G. McLennan, and J. M. Reinhardt, "Establishing a normative atlas of the human lung: intersubject warping and registration of volumetric CT images," Acad. Radiol. **10**, 255–265 (2003).
- ²⁴C. V. Stewart, Y. L. Lee, and C. L. Tsai, "An uncertainty-driven hybrid of intensity-based and feature-based registration with application to retinal and lung CT images," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI*'2004, Lecture Notes in Computer Science, (Springer-Verlag, Berlin, 2004), Vol. 3217, pp. 870–877.
- ²⁵M. R. Kaus, T. Netsch, S. Kabus, V. Pekar, T. McNutt, and B. Fischer, "Estimation of organ motion from 4D CT for 4D radiation therapy planning of lung cancer," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI*'2004, Lecture Notes in Computer Science, (Springer-Verlag, Berlin, 2004), Vol. 3217, pp. 1017–1024.
- ²⁶L. Fan and C. W. Chen, "Integrated approach to 3D warping and registration from lung images," in *Proc. SPIE Developments in X-Ray Tomography II*, edited by U. Bonse, 1999, Vol. 3772, pp. 24–35.
- ²⁷L. Fan, C. W. Chen, J. M. Reinhardt, and E. A. Hoffman, "Evaluation and application of 3D lung warping and registration model using HRCT images," in *SPIE Medical Imaging*, San Diego, CA, 2001, Vol. 4321, pp. 234–243.
- ²⁸M. Betke, H. Hong, D. Thomas, C. Prince, and J. P. Ko, "Landmark detection in the chest and registration of lung surfaces with an application to nodule registration," Med. Image Anal 7, 265–281 (2003).
- ²⁹L. Weruaga, J. Morales, L. Nunez, and R. Verdu, "Estimating volumetric motion in thorax with parametric matching constraints," IEEE Trans. Med. Imaging **22**, 766–772 (2003).

617 Sarrut et al.: Simulation of 4D CT images

- ³⁰W. Lu, M. L. Chen, G. H. Olivera, K. J. Ruchala, and T. R. Mackie, "Fast free-form deformable registration via calculus of variations," Phys. Med. Biol. **49**, 3067–3087 (2004).
- ³¹T. Guerrero, G. Zhang, T. C. Huang, and K. P. Lin, "Intrathoracic tumor motion estimation from CT imaging using the 3D optical flow method," Phys. Med. Biol. 49, 4147–4161 (2004).
- ³²T. A. Sundaram and J. C. Gee, "Towards a model of lung biomechanics: pulmonary kinematics via registration of serial lung images," Med. Image Anal 9, 254–237 (2005).
- ³³J. W. Wong, M. B. Sharpe, D. A. Jaffray, V. R. Kini, J. M. Robertson, J. S. Stromberg, and A. A. Martinez, "The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion," Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. 44, 911–919 (1999).
- ³⁴P. A. Viola and W. M. Wells, "Alignment by maximization of Mutual Information," Int. J. Comput. Vis. **24**, 137–154 (1997).
- ³⁵F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal, and P. Suetens, "Multimodality image registration by maximization of mutual information," IEEE Trans. Med. Imaging **16**, 187–198 (1997).
- ³⁶J. Milic-Emili, J. A. Henderson, M. B. Dolovich, D. Trop, and K. Kaneko, "Regional distribution of inspired gas in the lung," J. Appl. Physiol. **21**, 749–759 (1966).
- ³⁷S. Monfraix, S. Bayat, L. Porra, G. Berruyer, C. Nemoz, W. Thomlinson, P. Suortti, and A. R. A. Sovijärvi, "Quantitative measurement of regional lung gas volume by synchrotron radiation computed tomography" Phys. Med. Biol. **50**, 1–11 (2005).
- ³⁸X. Pennec, P. Cachier, and N. Ayache, "Understanding the demon's algorithm: 3D non-rigid registration by gradient descent," in *Medical Image*

Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI'99, Cambridge, UK, Lecture Notes in Computer Science, edited by C. Taylor and A. Colschester (Springer-Verlag, Berlin, 1999), Vol. 1679, pp. 597–605.

- ³⁹P. Cachier and N. Ayache, "Isotropic energies, filters and splines for vectorial regularization," J. Math. Imaging Vision **20**, 251–265 (2004).
- ⁴⁰V. Boldea, D. Sarrut, and C. Carrie, "Comparison of 3D dense deformable registration methods for breath-hold reproducibility study in radiotherapy," in *SPIE Medical Imaging: Visualization, Image-Guided Procedures, and Display*, 2005, Vol. 5747, pp. 222–230.
- ⁴¹C. Chefd'Hotel, G. Hermosillo, and O. Faugeras, "A variational approach to multi-modal image matching," in *Proceedings of the IEEE Workshop* on Variational and Level Set Methods (VLSM'01), Washington, DC, (IEEE Computer Society, Washington, D.C., 2001).
- ⁴²R. Deriche, Recursively implementing the Gaussian and its derivatives. Technical Report 1893, INRIA, April 1993, http://www.inria.fr/rrrt/rr-1893.html.
- ⁴³Y. Seppenwoolde, H. Shirato, K. Kitamura, S. Shimizu, M. van Herk, and J. V. Lebesque, "Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy," Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. **53**, 822–834 (2002).
- ⁴⁴D. Rey, G. Subsol, H. Delingette, and N. Ayache, "Automatic detection and segmentation of evolving processes in 3D medical images: Application to multiple sclerosis," Med. Image Anal 6, 163–179 (2002).
- ⁴⁵M. Engelsman, G. C. Sharp, T. Bortfeld, and H. Shirato, "How much margins reduction is possible through gating or breath hold," Phys. Med. Biol. **50**, 477–490 (2005).

Article 3

SARRUT D., DELHAY B., VILLARD P., BOLDEA V., BEUVE M. and CLARYSSE P. "A comparison framework for breathing motion estimation methods from 4D imaging". *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 26(12) :1636–1648. **2007**. IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING

A comparison framework for breathing motion estimation methods from 4D imaging

David Sarrut^{a,b}, Bertrand Delhay^b, Pierre-Frédéric Villard^c, Vlad Boldea^{a,c}, Michael Beuve^c and Patrick Clarysse^b

Abstract-Motion estimation is an important issue in radiation therapy of moving organs. In particular, motion estimates from 4D imaging can be used to compute the distribution of absorbed dose during the therapeutic irradiation. We propose a strategy and criteria incorporating spatio-temporal information to evaluate the accuracy of model based methods capturing breathing motion from 4D CT images. This evaluation relies on the identification and tracking of landmarks on the 4D CT images by medical experts. Three different experts selected more than 500 landmarks within 4D CT images of lungs for three patients. Landmark tracking was performed at 4 instants of the expiration phase. Two metrics are proposed to evaluate the tracking performance of motion-estimation models. The first metric cumulates over the 4 instants the errors on landmark location by the models. The second metric integrates the error over a time interval according to an a priori breathing model for the landmark spatio-temporal trajectory. This latter metric better takes into account the dynamics of the motion. A second aim of the study was to estimate the impact of considering several phases of the respiratory cycle as compared to using only the extreme phases (end-inspiration and end-expiration). The accuracy of three motion estimation models (two image registration based methods and a biomechanical method), were compared through the proposed metrics and statistical tools. This study points out the interest of taking into account more frames for reliably tracking the respiratory motion.

Index Terms—deformable registration, validation, thorax, radiotherapy

I. INTRODUCTION

Counting for organ motion due to breathing in lung cancer radiation treatment is an important challenge [1]. Reducing uncertainties on target position should result in decreasing irradiation of healthy lung areas and should allow tumor dose escalation, potentially leading to better outcome [2]. Several approaches are currently under investigation (breath-hold treatment, gating [3] ...) but all require patient-specific spatio-temporal information about movements and deformations induced by breathing. Ideally, treatment planning should not rely on 3D images only, but also on

Copyright (c) 2007 IEEE. Personal use of this material is permitted. However, permission to use this material for any other purposes must be obtained from the IEEE by sending a request to pubs-permissions@ieee.org (a) M. Sarrut and M. Boldea are with the Léon Bérard cancer center, 28

(a) M. Sartut and M. Bohee are with the Leon behave created center, 20 rue Laennec, 69373, Lyon, France. Email: David.Sartut@creates.iis.nisa-lyon.fr

(b) M. Sarrut, M. Delhay and M. Clarysse are with CREATIS (UMR CNRS 5220, Unité INSERM U630) INSA - Bâtiment Blaise Pascal, 7 avenue Jean Capelle, 69621 Villeurbanne cedex, France

(c) M. Villard, M. Boldea and M. Beuve are with Université de Lyon, Lyon, F-69003, France ; université Lyon 1, Lyon, F-69003, France ; CNRS, UMR 5205, LIRIS, Laboratoire d'InfoRmatique en Images et Systèmes d'information, Villeurbanne, F69622, France a patient-specific breathing thorax model, encompassing all mechanical and functional information available. Some data can be obtained from 4D CT imaging [4], but 4D images alone are not sufficient and should be associated with new image analysis tools such as motion estimators and anatomical structure tracking methods [5]. They can also be used to build a "4D model" composed of spatio-temporal trajectories of all volume elements in the thorax. Using such a model would make it possible to select the best way of managing organ motion for each patient and provide helpful information for planning real-time tracking and dose delivery.

1

For example, a motion margin can be defined in order to account for respiratory motion, leading to unnecessary irradiation of large volumes of normal tissues. Zhang et al. [6] have proposed to incorporate target motion into treatment optimization using the displacement vector fields at different breathing phases, based on patient 4D CT images; beam targeting is optimized according to the motion. Instructing the patient to breathe following a visually displayed guiding cycle potentially allows to spare larger volumes of normal tissue. Rietzel et al. [7] have delineated volumes of interest in each phase of a 4D CT dataset and used them to determine the maximal displacement of GTV¹ centroids. Using B-spline deformable registrations, they have tried to quantify the impact of respiratory motion on generated dose distributions. The dose delivered to a given volume is directly related to the time of irradiation². Therefore, motion of the tumors must be taken into account during the whole respiratory cycle. Brock et al. [8] have developed an approximation to modulate the weight of dose calculations from the exhale toward the inhale model as breathing progresses and using time weights obtained via fluoroscopy on a given population of patients. Keall et al. [5] have extended this concept to DMLC-based (Dynamic Multi-Leaf Collimator³) respiratory motion tracking. They have used deformable image registration to automatically transfer contours defined on the peak-inhale CT scan to other respiratory phase CT images. Dose distributions at each phase were then computed with phase-adapted MLC-defined beam, then mapped back to a reference CT image using estimated deformation fields.

¹Gross Tumor Volume

²Dynamic aspect of IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) may induce more complex behavior, but is not considered here

³In radiation therapy, a Multi-Leaf Collimator (MLC) is a device used for delimiting the radiation beam. It generally consists of two pairs of opposite jaws reshaping beams to a square or rectangular cross-section. Dynamic MLC supposes that leafs can move during irradiation.

Breathing motion tracking has been a fundamental element in these recent studies and must therefore be validated. Timerelated issues must also be taken into account. A major challenge in deformable motion estimation is the validation of the resulting deformation fields. Today, contrary to the rigid motion case [9]-[11], there are few evaluation standards for deformable motion estimation. A tentative evaluation framework has been proposed by Hellier et al. [12] which focuses on the deformable registration of the brains of different individuals. In the present paper, our goal was to quantitatively compare motion estimators by taking into account the temporal aspects of the observed motions. Our clinical motivation was related to the use of deformable motion estimators with 4D scans to simulate radiation dose delivery inside moving and deforming organs for given irradiation configurations. We propose a framework and criteria incorporating temporal information to evaluate the accuracy of motion estimation methods for the purpose of compensating for breathing motion in 4D CT images. The proposed framework will be illustrated with the evaluation of three different motion estimation methods in terms of accuracy.

The paper is organized as follows. Section II briefly presents the experimental 4D CT data used in the study. Our approach for the evaluation of motion tracking methods in 4D CT sequences is based on landmark location estimation. Section III-A and III-B explains how the landmarks have been selected and tracked by medical experts. Then, two error criteria to evaluate the accuracy of landmark location estimated by motion tracking methods are introduced. The first one is the generalization of the conventional TRE metric to the tracking in successive images (section III-C). The second one, takes into account the temporal nature of the motion and is presented in III-D. Section IV describes three motion tracking methods compared using the proposed strategy. Results are presented in sections V. Section VI compares the behavior of the motion tracking methods and discuss the respective properties of the two metrics.

II. MATERIALS

This study considered as input data thoracic 4D CT sequences from patients with non small-cell lung cancer (NSCLC). 4D images were acquired according to a recent protocol similar to the one described in [13], using a "cine" scanning protocol: multiple image acquisitions were performed along the cranio-caudal direction at a time interval greater than the average respiratory cycle. The acquisition was repeated until the prescribed volume was completely scanned. During the entire acquisition, an external respiratory signal, generated with the Real-Time Position Management (RPM) Respiratory Gating System (from Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), was recorded. The signal was then used to sort data into respiratory phases by selecting, for each slice position and for each phase, the closest image. The resulting 4D images were composed of ten 3D images covering a respiratory cycle from the end of normal inspiration to the end of normal expiration.

In this study, we focused on the *expiration part* of the respiratory cycle (six out of ten frames, including extreme phases).

The number of exploitable frames varies from one dataset to the other and the common maximum number in our series was four out of six. We thus decided to consider four images: two extreme images (denoted I_I for end-inspiration and I_E for end-expiration) and two intermediate images denoted I_1 and I_2 , corresponding to intermediate lung volumes. For some reasons (too rapid patient breath, inaccuracy of the external respiratory signal), selected data at a given phase and slice position may not be consistent. Hence, the corresponding 3D images presented some misaligned slices, generally around the diaphragm (see Figure 1). Some other (less frequent) artifacts were probably due to patient movement during scanning.

At the time when the acquisitions were performed according to this protocol, 3 patient datasets (referred to as patient 1, 2 and 3 in the sequel) were found exploitable. Image size was 512×512 pixels, with 88, 115, 120 slices for patients 1, 2 and 3, respectively. In all images, pixel size was $0.97 \times 0.97 mm^2$ and slice thickness 2.5 mm. All tumors were located in the lower part of the right lung. The tumor volume was approximately 160, 165 and $37 cm^3$ in patients 1, 2 and 3, respectively.

Note also that the same phase can correspond to different lung volume percentages in different patients depending on each patient's breathing pattern. Approximated lung volumes were computed (see Tab. I) by automated segmentation using thresholding and morphological operations as described in [14]. Maximal displacements close to the diaphragm were estimated to: 23 mm, 25 mm and 17 mm for patients 1, 2 and 3, respectively. We want to emphasize that the use of 4D CT images is relatively new in the field of radiation therapy and that, although the technique has already been used in several clinical studies, it is still under developpement.

TABLE I LUNG VOLUMES (IN cm^3 and in % of the difference between I_E and I_I) for all images.

Images	patient1	patient2	patient3
I_I	5181 (100%)	3214 (100%)	3121 (100%)
I_1	5004 (50%)	2981 (49%)	2897 (47%)
I_2	4692 (44%)	2880 (27%)	2797 (24%)
I_E	4315 (0%)	2755 (0%)	2696 (0%)



Fig. 1. Examples of image artifacts. (Left) several slices were missing at the given temporal phase. (Right) Blurred structures inside the lung due to unforeseen movement.

IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING

III. METHODS

Criteria permitting to evaluate and compare breathing motion estimators are proposed. They rely on the comparison of landmark locations obtained by manual reference selection (see next sub-section) and landmark locations obtained by applying deformation fields obtained using automated motion estimation methods. Three methods $(m_1, m_2 \text{ and } m_3)$ will be described in section IV to illustrate the proposed evaluation framework. For comparison purpose, we found it important to compare results obtained by these methods against the situation where no compensation was performed (noted m_0). Methods evaluation was based on two spatio-temporal distances between reference and observed trajectories, and distance to direct straight line trajectories. Section III-A and III-B describes landmark selection and tracking. Section III-C and III-D present the two evaluation approaches.

A. Landmark selection

A set of anatomical landmarks were selected and labeled inside the lungs in the reference image I_I of each of the three patients, by three medical experts. The instructions were to select salient anatomical features: each landmark should be undoubtedly identifiable and labeled with a descriptive name allowing other experts to find it. Examples of salient points are : carina, calcified nodules, culmen-lingula junction, specific branch of pulmonary arteries, apical pulmonary vein of the upper lobe, etc (see Fig. 2). Actually, there might be some degree of statistical dependence between landmark point locations. In order to limit the impact of this dependence onto the statistical analysis, we asked the experts to select points distributed as evenly as possible all over the lungs (left/right lung, upper/lower and central/peripheral parts of the lungs). The experts were also instructed to identify as many landmarks as possible with a minimum of 20. However, some experts extracted twice as many landmarks as the others. Up to 27 points were selected in Patient 1, 41 in Patient 2 and 56 in Patient 3.

The tracking of initial landmarks across the following frames was performed by all the experts. They were not authorized to see other experts' results so as not to bias the selection. Finally, all inputs were averaged to obtain mean landmark locations. Let $\mathbf{p}_i^{e,k}$ denote the location of the k^{th} landmark in image i (with $i \in \{I, 1, 2, E\}$, I and E corresponding to end-inspiration and end-expiration, respectively), selected by expert e. The three point locations issued from the different expert selections were averaged to define pseudo-ground truth landmarks denoted by :

$$\mathbf{q}_i^k = \frac{1}{3} \sum_e \mathbf{p}_i^{e,k} \tag{1}$$

except for the reference image I_I in which \mathbf{q}_I^k was the result of a unique selection. In order to estimate the inter-expert variability associated with manual identification of anatomical landmarks, we computed the standard deviation of the distances between all \mathbf{q}_i^k and $\mathbf{p}_i^{e,k}$ values.



Fig. 2. Example of landmark selection by the three experts. The mean position corresponds to the pseudo-ground truth landmark. In this example, the three positions lie on the same slice but this was not always the case.

B. Landmark tracking

Landmark motion is represented by a trajectory. A physical point at a given reference time is identified by its geometrical position: $\mathbf{x}_0 = (x_0, y_0, z_0)$. The mapping $\mathbf{x} = \boldsymbol{\phi}(\mathbf{x}_0, t)$ stands for the geometrical position of the same physical point at time t. $\boldsymbol{\phi}$ is the function which maps the physical point \mathbf{x}_0 from time t_0 to time t. By definition, $\boldsymbol{\phi}(\mathbf{x}_0, t_0) = \mathbf{x}_0$. The geometrical positions of the landmarks are expressed for discrete times of interest according to the previous definitions. \mathbf{q}_I^k denotes the position of the k^{th} landmark in the reference image \mathbf{I}_I . We have the following relation:

$$\mathbf{q}_i^k = \boldsymbol{\phi}(\mathbf{q}_I^k, t_i) \tag{2}$$

where $\phi(\mathbf{x}, t_i)$ maps every geometrical point \mathbf{x} from reference time t_i to time t_i (with $i \in \{1, 2, E\}$).

In section IV, we will introduce examples of methods allowing to automatically estimate the displacement of the landmarks. For the three patient datasets, each method will be used to estimate the transformation $\tilde{\phi}$ between all images in the sequence (ie. I_1, I_2, I_E) and the reference end-inhalation image I_I (see Fig. 3). In the following, we will denote $\tilde{\phi}_i$ the estimated function which maps image I_I to image I_i .

C. Punctual accuracy analysis

The first criterion to assess the accuracy of the motion estimation methods is an extension of the Target Registration Error (TRE) proposed in [10]. Initially proposed for rigid motion, this criterion was extented to motion tracking of the sets of landmark points. Let us consider \mathbf{q}_{I}^{k} , the k^{th} pseudoground truth landmark in the reference image I_{I} ; its estimated geometrical location \mathbf{r}_{i}^{k} in image I_{i} is calculated as $\mathbf{r}_{i}^{k} = \tilde{\phi}_{i}(\mathbf{q}_{I}^{k})$. The difference between pseudo-ground truth landmark positions and estimated landmark positions is illustrated in Fig. 3. The TRE for the transformation between image I_{I} and image I_{i} is defined by:

$$TRE_i = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \sqrt{(\mathbf{q}_i^k - \mathbf{r}_i^k)^2}$$
(3)

where n = 27 for patient 1, n = 41 for patient 2 and n = 56 for patient 3. Error dispersion was represented using 'box



Fig. 3. (a) Transformations between all images in a sequence and the endinspiration reference image I_I are estimated. (b) Expert (q_i^k) and estimated (r_i^k) landmark definitions.

and whiskers plots' [15] to highlight the median and mean of each sample, its spreading and possible outliers. Bland-Altman diagrams [16] were used to compare the motion estimation results obtained with the different methods. Finally, paired Student t-tests were performed to check whether two methods behaved equivalently or not, under the assumptions that the paired differences are independent and normally distributed (such assumptions were verified before applying the test).

D. Analysis of spatio-temporal trajectories

1) Respiratory cycle modeling: It is generally assumed that all the points in the volume reach their final position at the same time and that the temporal behavior along the trajectory is determined by a one dimensional breathing signal. Several models of breathing cycles have been proposed in the literature. We chose the one proposed by Lujan et al. [17] (Eq. 4) which models the dynamic breathing volume curve. It is based on a periodic but asymmetric function (more time spent at exhalation versus inhalation). In Eq. 4, V_0 is the volume at exhalation, b corresponds to the tidal volume (TV) which is the amount of air breathed in or out during normal respiration, $V_0 + b$ is the volume at inhalation, τ is the period of the breathing cycle, n is a parameter that determines the general shape (steepness or flatness) of the model, and φ is the starting phase of the breathing cycle (Fig. 4). Using the Lujan model, George et al. [18] have studied the correlation of respiratory motion traces between breathing cycles, based on 331 four-minute respiratory traces acquired from 24 lung cancer patients. They advocated the use of n = 2. We followed their suggestion in the present study. Of course, the period and magnitude of the motion due to breathing can vary, even over a short period of time. This model represents a priori knowledge of a conventional breathing cycle which will be incorporated into the validation procedure through the metrics introduced in the next section. Other models could also be considered. An illustration of the temporal position of each image in the test sequences according to this respiratory cycle modeling and the estimated volumes is given in Fig. 5 (see also Tab. I). The parameters for such a model can also be estimated using an external measurement system, such as the RPM.

$$V(t) = V_0 + b\cos^{2n}(\frac{\pi}{\tau}t - \varphi), \qquad (4)$$



Fig. 4. Breathing cycle modeling proposed by Lujan et al. [17] (n = 2). See text for details.

2) Spatio-temporal localization error: The main drawback of the TRE metric is that it does not take into account the time spent at the main phases of a trajectory. According to the previously introduced breathing model (section III-D.1), material points move along their trajectory at variable speed (determined by the derivative of the volume curve V). In section A, we mentioned that the dose deposit was mainly related to the duration of irradiation. Thus, a global and more pertinent metric should take into account that more time is spent at the end-inspiration and end-expiration phases than between these extremes. In other words, estimation errors at an intermediate phase of the cycle should have lower weight than errors at extreme phases. This is the purpose of the following metric: for a given temporal interval $[t_a, t_b]$ of the respiratory cycle, we defined the Spatio-Temporal Error (STE) as:

$$STE_{t_a,t_b}(T_1,T_2) = \frac{1}{t_b - t_a} \int_{t_a}^{t_b} dist(T_1(s(t)), T_2(s(t)))dt$$
(5)

with dist the Euclidean distance and s(t) the curvilinear abscissa. T_1 and T_2 denoted two trajectories. Let T be a parametric trajectory (which defines the set of the different locations of a material point during its motion) defined by:

$$T : [0, 1] \in \mathbb{R} \longrightarrow \mathbb{R}^{3}$$

$$s \longmapsto T(s) = \begin{bmatrix} x(s) \\ y(s) \\ z(s) \end{bmatrix}$$
(6)

where s is the normalized curvilinear abscissa of the trajectory. This abscissa is a function of time and denotes the curve length traveled between initial time t_a and time t. The relation between time t and abscissa s is thus defined by:

s

$$: [t_a, t_b] \in \mathbb{R} \longrightarrow [0, 1] \in \mathbb{R}$$
$$t \longmapsto s(t)$$
(7)

where s is a strictly increasing function. The breathing cycle a priori model is incorporated into the STE metrics through the volume evolution function V(t) defined by Eq. (4). s is thus

5





Fig. 5. Lung volume curves for the three patients during expiration. Values are indicated for the four time points estimated by the respiratory model introduced in section III-D.1. Left: *Patient*1; center: *Patient*2; right: *Patient*3.

expressed by $s(t) = (V(t) - V(t_a))/(V(t_b) - V(t_a))$. Fig. 6 illustrates the relation between respiratory cycle modeling V(t) and the curvilinear abscissa. In this figure, the non-linear relation is compared to the linear case where $s(t) = (t - t_a)/(t_b - t_a)$. Practically, a constant time step δt corresponds to a non constant abscissa step such as $\delta s = \delta t \cdot ds/dt$ because of the relative breathing velocity ds/dt. The relation depends on the chosen breathing model. In our case, the trajectory samples are denser at phases close to the end-inspiration and end-expiration time points than at intermediate phases.



Fig. 6. Relation between the global breathing cycle model and the curvilinear abscissa s of the trajectories. The linear case $s_l(t) = t$ is represented by the dashed plot while the non linear case s_{nl} computed from the breathing cycle model (plain curve) is illustrated by the dash-dotted plot.

The parametric trajectories were chosen such that the elementary displacements are approximated by linear interpolation between each pair of phases considered, and the abscissa *s* traverses this piecewise-linear trajectory (see Fig. 3).

STE varies with the respiratory cycle model and the temporal spacing between images in the sequence (*i.e.*, the relative position at t_1 and t_2 during expiration phase). A STEvalue equal to x means that, over a given portion of the cycle (from t_a to t_b), using trajectory T_1 instead of T_2 leads to x mm shift in average. In practice, Eq. 5 was computed by approximating the integral by a sum over a set (one hundred or more) of regularly temporally spaced samples. Figure 7 illustrates the distances between two trajectories computed with a linear and a non-linear relation between t and s.



Fig. 7. Illustration of the STE criterion with a linear (left) and a non-linear (right) model.

3) Straight-linear and piecewise-linear direct trajectories: In order to clarify the different trajectories considered in the sequel, we introduced a set of acronyms whose meaning is illustrated in figure 8.

- **SRT** denotes the *Straight-linear Reference Trajectory*, that is the rectilinear trajectory obtained when directly connecting the points defined by the experts at the beginning and the end of expiration.
- SET stands for the Straight-linear Estimated Trajectory, the rectilinear trajectory obtained when directly connecting the position of a landmark extracted from the image taken at the beginning of expiration to the estimated corresponding point by a given method at the end of expiration.
- **PRT** corresponds to the *Piecewise-linear Reference Trajectory*, piecewise linear trajectory obtained when connecting the reference points issued from all the time points.
- **PET** denotes the *Piecewise-linear Estimated Trajectory*, the piecewise linear trajectory obtained when connecting the estimated points issued from all the time points.

IV. EXAMPLES OF MOTION ESTIMATORS EVALUATED IN OUR FRAMEWORK

In order to illustrate the use of this evaluation framework, we selected and compared three available motion estimation methods. The literature on motion estimation methods is abundant. One approach is to seek for a geometric transformation



Fig. 8. Definition of Straight-Linear/Piecewise-Linear Reference/Estimated Trajectories.

between two consecutive images in a sequence. This process is known as image registration and two of the three methods are based on this concept. Image registration algorithms are currently described as the combination of several components: a feature space, a similarity measure, a transformation model and an optimization algorithm [19]-[21]. The goal is to find an optimal transformation that leads to maximum similarity (or minimum distance) between a reference image and a deformable floating image. Numerous methods have been proposed. Feature-based methods use landmark points [22], [23], organs contours [24], [25] or segmented surfaces to drive the transformation search. Intensity-based methods often refer to optical-flow like methods [22], [26], [27]. In this case, image similarity is defined as a statistical measure between the intensity (gray-levels) distributions of the two images, and deformable fields are the result of the optimization of a function establishing a tradeoff between image similarity and deformation smoothness. Another approach relies on biomechanical models [28]–[30] which do not explicitly use a similarity measure. Instead, they simulate organ deformation based on both physical material properties and constraints given by the initial and final states of the organs. They are usually based on the Finite-Element Method (FEM) and use physically-based equations (elastic model for example) to simulate individual organ deformation (represented by triangular meshes for surface-based models or tetrahedral meshes for volume-based models). The individual material properties of each organ have to be described, with parameters such as Young's modulus and Poisson's ratio.

In order to illustrate our evaluation framework, we considered the three following motion estimation methods: m_1 is a bi-pyramidal free form deformation method, m_2 is an optimized optical flow method and m_3 is a biomechanical method. These methods constitute rather conceptually different approaches to the problem of motion estimation. While m_1 is a parametric registration-based method, m_2 is a non-parametric one, and m_3 is based on an *a priori* physiological model of the lung dynamics. The three methods are therefore representative of different categories of motion estimation methods and good candidates to illustrate the proposed comparison techniques and metrics. The three methods are described hereafter. Let I_1 and I_2 be two images to be registered. We denote by $\mathbf{u}(\mathbf{x})$ the displacement of a point \mathbf{x} and by $\phi(\mathbf{x}) = \mathbf{x} + \mathbf{u}(\mathbf{x})$, the deformation.

A. Method m_1 : bi-pyramidal free form deformation-based image registration

The non-rigid transformation is modeled using multi-level free form deformations [31], [32]. The basic idea of the free form deformation is to warp an object (a 3D image in the present case) by moving an underlying set of control points distributed over a regular grid [33], [34] (the sets of control points and the landmarks defined in section III-A are strictly uncorrelated). An interpolation function at each node of the grid is used to recover the final spatial continuous transformation. At any point **x**, the deformation is computed by:

$$\phi(\mathbf{x}) = \mathbf{x}^* = \mathbf{x} + \sum_{j \in J} \mathbf{Q}^j B_j(\mathbf{x})$$
(8)

where $J \in \mathbb{Z}^d$ defines the set of spatial parameter values, \mathbf{Q}^j is a vector which contains the parameters of the transformation to be estimated (i.e. displacements of the control points) and \mathbf{B}_j is a tensorial product of interpolation functions. We chose cubic B-Spline functions which are recognized to be the best choice in terms of computational efficiency, good approximation properties, and implicit smoothness (minimum curvature property) [35]. Cubic B-Spline functions have a limited support, and are C^3 continuous. Thus, the influence of each control point is local and the final motion field is continuous. If we consider that the object to deform belongs to the \mathbb{R}^d space and that the warping grid size is N, the transformation is thus defined by $d \times N^d$ parameters.

The algorithm relies on a bi-pyramidal formulation. In the first pyramid \mathcal{P}_1 , a multiresolution decomposition of the original image $(I_m, I_{m-1}, ..., I_0)$ is stored, where each subresolution level I_{m-1} is obtained by first applying a low-pass Gaussian filter to the current image I_m , then decimating the number of pixels (or voxels). The second pyramid \mathcal{P}_2 allows for the multiscale decomposition of motion field **u** [35]–[37]. The final mapping function ϕ belongs to the Hilbert space of finite energy deformation fields and can be approximated with a set of multilevel functions. The multilevel formulation of the transformation is described in [38]. At the coarsest level, ϕ_0 is defined by a few parameters. Once a deformation field has been estimated for one level l of \mathcal{P}_2 , the next level is initialized using a projection onto the finer space. The algorithm is organized as follows: first, the transformation parameters are estimated at the coarsest image resolution and transformation level. Then, the image resolution is increased without changing any parameter of the transformation and a new estimation is performed. Afterward, the transformation level increases and previous parameters are projected onto the new finer space. These steps are repeated until the final image resolution and transformation levels are reached. The sum of squared differences (SSD) similarity criterion is used:

$$SSD(I_1, I_2, \boldsymbol{\phi}) = \int_{\mathbf{x} \in \Omega} (I_1(\mathbf{x}) - I_2(\boldsymbol{\phi}(\mathbf{x})))^2 \qquad (9)$$

(with Ω the image overlapping domain). This criterion assumes the invariance of the material point brightness during

This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication.

$$\nabla_Q SSD(I_1, I_2, \boldsymbol{\phi}) = -2 \times \int_{\mathbf{x} \in \Omega} (I_1(\mathbf{x}) - I_2(\boldsymbol{\phi}(\mathbf{x}))) \times \frac{\partial I_2(\boldsymbol{\phi}(\mathbf{x}))}{\partial \mathbf{Q}}$$
(10)

motion which is reasonable in our monomodal case. The optimization is achieved through a gradient descent search based on the first derivative (Eq. 10) of the SSD similarity criterion, with respect to the parameters of the current transformation level.

$$\frac{\partial I_2(\boldsymbol{\phi}(\mathbf{x}))}{\partial \mathbf{Q}} = \frac{\partial I_2(\boldsymbol{\phi}(\mathbf{x}))}{\partial \mathbf{x}} \bigg|_{\boldsymbol{\phi}(\mathbf{x})} \times \frac{\partial \boldsymbol{\phi}}{\partial \mathbf{Q}} \bigg|_{\mathbf{x}}$$
(11)

In Eq. 11, the terms on the right are respectively the gradient of I_2 at point $\mathbf{x} = \boldsymbol{\phi}(\mathbf{x})$ and the Jacobian of the transformation with respect to the parameters at point \mathbf{x} . At each iteration, the parameters of the current transformation level are updated according to:

$$\mathbf{Q}_{i+1} = \mathbf{Q}_i + \lambda \nabla_Q SSD(I_1, I_2, \boldsymbol{\phi})$$
(12)

where λ is the maximum step of the gradient descent algorithm. We developed a C++ multithreaded version of the algorithm where the region of interest of the reference image was split according to the number of available processors. This considerably reduced the computing time on SMP architectures.

B. Method m_2 : optimized optical flow method

The method m_2 is described in details in [39]. It involved three main steps: (1) preprocessing step consisting of segmenting the 3D images into three regions labeled as air, patient and lung, (2) *a priori* lung density modification in order to take into account the density decrease due to inhalation, (3) dense optical-flow like deformable registration.

The intensity conservation assumption implies that an image point has the same intensity in the other image but at a different location. However, lung densities are known to decrease from exhalation to inhalation according to the quantity of inhaled air. Therefore, the second step of this method aimed at artificially changing the lung density of one image in order to be closer to the intensity conservation assumption. We called this method A Priori Lung Density Modification (APLDM) [39]. Deformable registration was achieved by optimizing of a criterion composed of the SSD (see Eq. 9) and a regularization measure by a steepest gradient descent algorithm. Previous works have shown that elastic and Gaussian regularizations lead to similar results for thorax CT images [39]-[41]. In this work, we considered Gaussian regularization [42]. Gradient ∇L of the SSD criterion was expressed as proposed by Pennec et al. [43] (Eq. 13), which limits the local displacement at each iteration according to a maximum vector displacement α . This criterion is an approximation of a second order gradient descent of the SSD [44]. The iterative process is given by Eq. 14.

$$\mathbf{u}_{i+1}(\mathbf{x}) = G_{\sigma}(\mathbf{u}_i(\mathbf{x}) + \nabla L(\mathbf{x}, \mathbf{u}_i))$$
(14)

7

 $\mathbf{u}(\mathbf{x})$ denotes the displacement at point \mathbf{x} , $\nabla I_1(\mathbf{x})$ denotes the gradient of image I_1 at point \mathbf{x} , \mathbf{u}_i denotes the displacement field at iteration *i* and $G_{\sigma}(.)$ denotes Gaussian kernel of variance $\sigma > 0$ (the higher the σ value the smoother the vector field). Gaussian filtering was performed using Deriche recursive Gaussian filter [45]. Images were previously resampled to an isotropic voxel's size of $2.5 \, mm^3$.

C. Method m_3 : Biomechanical method

Various studies have analyzed organ motion with FEM methods. Some methods have been proposed to reproduce the lung behavior, such as the one by Grimal et al. [46] that was used to study thoracic impact injuries. In this work, biomechanical parameters were studied in depth but breathing motion was not included into the modeling. Other methods focused on the breathing motion [47]. We recently proposed to apply, as boundary conditions, a normal displacement field to the external lung surface extracted from I_E limited by the maximal displacement field of the surface extracted from I_I . The method proposed has been detailed in [48]. It is based on a biomechanical approach and aims at physically simulating the lung behavior with laws of continuous mechanics based on physiological and anatomical studies and solved by FEM methods.

a) Model: The mechanical model was composed of: 1 -A geometrical description of the lung which was discretized into small elements to constitute a mesh, 2 - Mechanical parameters to properly describe lung tissue behavior and 3-Boundary conditions to define the muscle actions allowing pulmonary motion. The initial state was obtained by lung surface mesh extraction from the CT images. The mesh was multi-level: 1- An external smooth mesh was obtained by a surface reconstruction method (Marching Cube) [49]. 2-This algorithm was extended to also provide an accurate tetrahedral mesh of the lung periphery [50]. 3- A bulk mesh was modeled by hexahedrons directly extracted from CT scan voxels for better convergence rate. The mechanical parameters, especially compliance, were issued from physiological measurements [51]. Compliance represents the ratio of air volume variation to the related air pressure variation. Each patient's data are linked to lung tissue elasticity, especially the Young modulus. The boundary conditions were derived from

$$\nabla L(\mathbf{x}, \mathbf{u}) = \frac{I_1(\mathbf{x}) - I_2(\mathbf{x} + \mathbf{u}(\mathbf{x}))}{||\nabla I_1(\mathbf{x})||^2 + \alpha^2 (I_1(\mathbf{x}) - I_2(\mathbf{x} + \mathbf{u}(\mathbf{x})))^2} \nabla I_1(\mathbf{x})$$
(13)

mechanical pleura action [52]. We computed the boundary conditions by imposing surface displacements. The boundaries of the lungs were modeled with a mesh extracted from CT scan image I_2 representing the deformed state. A uniform normal pressure was applied around the rib cage and around the diaphragm areas to simulate the pleural elastic recoil pressure. Adding contact condition constraints to that boundary allowed either to block the displacement or to simulate the slipping skins. Figure 9 illustrates these constraints. Note that in one dataset, the upper part of the lungs was missing. Therefore, the model could not be applied directly. To overcome this problem, the missing part of the lung apex (only about 1.5 cm) was approximated with a semi-ellipsoid. The semi-axe lengths were manually set.



Fig. 9. Boundary conditions defined by diaphragm and rib cage actions for the biomechanical model

b) <u>Displacement estimation</u>: The solution to the problem was achieved using the finite element method [53]. This numerical method consists in approaching the solution by a simple expression based on the discretization of the space into a mesh. In the present case, displacements U were estimated to minimize the residue R defined by:

$$R(U) = F - K(U) \cdot U = 0$$
(15)

where K is the stiffness matrix and F is the load vector. The term K expresses the rigidity of the lung. It depends both on mechanical parameters (Young modulus and Poisson's ratio) and on topological relationships between mesh nodes. The term F expresses the external forces applied to the lung, such as negative pressure. The displacement vector U represents the displacement of all the mesh nodes and allows to estimate the displacement in the whole lung by interpolation. The space of such displacements is a subspace of functions and minimizing the residue R(U) is equivalent to finding the best approximation of the solution to laws of continuous mechanics describing the behavior of deformable solid under boundary condition stresses.

In our FEM approach, this non-linear problem was solved using the Newton-Raphson algorithm which is an iterative method based on the computation of the gradient and the second order gradient of R(U). The displacements and strains were too large to assume that geometrical mesh changes would not influence the mechanical behavior. Therefore, we employed the iterative scheme presented in [54]. This method consists in readjusting the geometrical description at each load step in order to re-evaluate K(U). To account for contact conditions, we calculated algebraic distances between the nodes of the lung surface and the triangles representing the target lung surface (end-inhalation). If a distance remained positive, a negative pressure was applied to the corresponding node. When this became zero or negative, a contact between the current and the target lung surface was assumed. In this case, a restoring force was applied to ensure that the node was pulled back to the target surface. The restoring force was set as normal at the surface in order to allow surface sliding.

Up to now, we have focused on the technical aspects of the method: convergence, biomechanical parameters influence and the interest of using a multi-layer mesh. The fact that the lungs are composed of different biological tissues was not taken into account in this study. As a consequence, mechanical properties were supposed to be uniform all over the lungs.

V. RESULTS

The two criteria TRE and STE, introduced in Eq. 3 and 5, were used to evaluate the motion estimates obtained by the three previously described methods applied to the 4D image sequences for the 3 patients presented in section II. Box and whiskers, Bland-Altman and Student paired t-tests analyses were derived for the two criteria. For methods m_1 and m_2 , the resulting deformation field obtained between images I_I and I_1 was used as the starting deformation field for the subsequent registration (I_I to I_2), and so on. It allowed to save some initial iterations by starting closer to the solution. Method m_1 was run on a 1.5 Ghz Non Uniform Memory Access Multiprocessor SGI with 64Gb RAM, running Linux OS. The computation time for one iteration was related to the image resolution and the transformation level. For all the registrations, four image resolutions and four transformation levels were used with cubic B-Spline basis functions. The size of the regular grids were $5 \times 5 \times 5$, $7 \times 7 \times 7$, $11 \times 11 \times 11$ and $19 \times 19 \times 19$. Registration time, using 10 processors, ranged from 18 minutes (patient 1) to 22 minutes (patient 2). Method m_2 was run on a 2.8Ghz PC with 1Gb RAM running Linux OS. The computation time was about 1.5 seconds for one million voxels and for one iteration. Registration time ranged from 5 minutes to 9 minutes depending on the image size and the deformation to recover. Method m_3 was run on a 3.2Ghz PC. The computation time was about 2 minutes for a mesh composed of 7000 nodes and 20000 elements. Method m_3 was not applied to patient 3. Indeed, as the tumor was attached to the diaphragm, the lung surface was found difficult to extract reliably.

A. First criterion : TRE

Figure 10 displays the Box and Whiskers plots for TRE on the three patients (one line per patient). The three columns correspond to the three transformations ϕ_1 , ϕ_2 and ϕ_E , respectively. Each plot shows the statistics for the four methods (m_0 stands for 'without registration', methods m_1 , m_2 , m_3 were described in section IV). Table II gives the TRE statistics obtained with all the methods. Bland-Altman analysis was performed on each pair of methods. Only two representative plots are given here as other plots lead to similar behavior. Figure 11 compares the landmark cranio-caudal coordinates

given by the experts to those obtained with method m_3 (Fig. 11a) and method (Fig. 11b) for the transformation ϕ_E , in patient 1. A Bland-Altman diagram plots the differences between two methods against their mean. For each diagram, 95% of differences will lie between the two straight line limits (or, more precisely, between d - 1.96s and d + 1.96s, where d stands for the mean difference and s for the standard deviation). Such a representation is very helpful to identify situations where the results given by two methods are truly discordant. Table III shows the Student t-test results between each pair of methods, allowing to identify whether the TRE obtained with a method is statistically different from the TRE obtained with another method. The acceptable significance value α was set to 0.05. The p-value is a probability measure of the confidence against a null hypothesis \mathcal{H}_0 . In the present case, hypothesis \mathcal{H}_0 was: "the two methods are equivalent according to the computed TRE metric". The lower the pvalue, the more likely the difference between methods is significant.



Fig. 10. Box and Whiskers plots for the TRE criterion obtained for the motion estimation methods. The first line corresponds to patient 1, the second line to patient 2 and the third line to patient 3. First column corresponds to ϕ_1 , second to ϕ_2 and third to ϕ_E . Each subfigure displays the box and whiskers plot for the four methods: m_0 is without transformation, m_1 corresponds to the bi-pyramidal free form-based image registration, m_2 to the optimized optical flow method and m_3 to the biomechanical method.

B. Second criterion : STE

Figure 12 displays the length of the **PRT** according to the distance to the lung apex for patient 1. The greater displacements were observed near the diaphragm. Therefore, the magnitude of the motion to be recovered by motion estimators was variable along the thorax (from about 3 mmnear the apex to 25 mm close to the diaphragm). Table IV gives the STE statistics between the **PRT** and **PET** obtained with each method in order to discuss spatio-temporal errors.

TABLE II

TRE IN MILLIMETERS FOR EACH METHOD AT EACH TIME POINT. FOR EACH CASE, THE FIRST VALUE CORRESPONDS TO THE MEAN VALUE OF THE TRE CRITERION. THE TWO VALUES IN PARENTHESES CORRESPOND TO THE FIRST AND THIRD QUARTILES, RESPECTIVELY

Methods	Patient 1				
	ϕ_1	$oldsymbol{\phi}_2$	$oldsymbol{\phi}_E$		
m_0	5.1 (1.8 / 7.4)	8.4 (4.3 / 10.8)	11.4 (7.6 / 15.1)		
m_1	2.7 (1.1 / 4.0)	1.8 (1.1 / 2.2)	$1.7\ (1.0\ /\ 2.3)$		
m_2	3.0 (1.2 / 3.5)	2.0 (1.0 / 2.4)	$1.7\ (0.9\ /\ 2.5)$		
m_3	4.5 (2.3 / 5.5)	5.9 (3.0 / 7.5)	6.5 (4.5 / 7.7)		
Methods		Patient 2			
	$oldsymbol{\phi}_1$	$oldsymbol{\phi}_2$	$oldsymbol{\phi}_E$		
m_0	3.9 (2.5 / 4.5)	5.8 (3.1 / 7.7)	6.8 (3.5 / 9.2)		
m_1	2.2 (1.0 / 3.0)	2.5 (1.2 / 3.4)	$1.8\ (0.5\ /\ 2.2)$		
m_2	1.8 (1.1 / 2.2)	1.8 (1.0 / 1.9)	1.6 (1.8 / 2.0)		
m_3	2.8 (2.2 / 3.5)	3.8 (2.7 / 5)	5 (3.1 / 6.5)		
Methods		Patient 3			
	$oldsymbol{\phi}_1$	$oldsymbol{\phi}_2$	$oldsymbol{\phi}_E$		
m_0	2.5 (1.7 / 2.9)	3.3 (2.2 / 3.8)	6.4 (4.8 / 7.7)		
m_1	1.7 (1.0 / 2.4)	1.4 (0.9 / 1.7)	1.4 (0.9 / 1.8)		
m_2	2.2 (1.4 / 2.8)	$1.2\;(0.6\;/\;1.7)$	$1.3\ (0.9\ /\ 1.5)$		
m_3	_	_	_		



Fig. 11. Example of Bland-Altman plots for comparing motion estimation methods (transformation ϕ_E , patient 1); on top, comparison of craniocaudal displacements: expert's reference against m_3 estimations; on botton, comparison of cranio-caudal displacements: expert's reference against m_1 estimations.

This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication.

IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING

TABLE III

Statistical tests performed on each pair of methods (for all patients, all landmarks and all motion estimation methods). If p-value is greater than 0.1, the difference is not statistically significant (symbol '='). If p < 0.1 the difference is significant (symbol '+') and if p < 0.001, the difference is

HIGHLY SIGNIFICANT (SYMBOL '+++').

	Comparison	p-value	Is difference significant ?
	m_0 vs m_1	< 0.0001	+++
	m_0 vs m_2	$<\!0.0001$	+++
Patient 1	m_0 vs m_3	0.00001	++
	m_1 vs m_2	0.42	=
	m_1 vs m_3	$<\!0.0001$	+++
	m_2 vs m_3	$<\!0.0001$	+++
	Comparison	p-value	Is difference significant ?
-	m_0 vs m_1	< 0.0001	+++
	m_0 vs m_2	$<\!0.0001$	+++
Patient 2	m_0 vs m_3	0.5067	=
	m_1 vs m_2	0.007	+
	m_1 vs m_3	$<\!0.0001$	+++
	m_2 vs m_3	$<\!0.0001$	+++
	Comparison	p-value	Is difference significant ?
Detient 2	m_0 vs m_1	< 0.0001	+++
i attent 3	m_0 vs m_2	< 0.0001	+++
	m_1 vs m_2	0.34	=

The temporal sampling differed from one sequence to another as a function of the breathing cycle modeling (Eq. 4 and Fig. 5). The importance of accounting for motion (through intermediate time points) in radiation treatment is assessed in table V which provides the STE statistics between the **PRT** and **SET** obtained with each registration method. In particular, these results allow to discuss whether all the frames of the sequence are essential or if only a few of them (i.e. the two extreme phases) are needed. Table VI displays the results of the Student t-test comparing the STE metric obtained with **SET** and **PET**, respectively.



Fig. 12. Distribution of the norm of the displacements according to the distance to the lung apex for patient 1 (PRT).

TABLE V

For each sequence, STE metric (mean value in millimeters \pm standard variation), between *PRT* s and the *SRT* s on the one hand and the *SET* s on the other hand. All landmarks are taken into account.

		STE	
Methods	Patient 1	Patient 2	Patient 3
PRT vs. SRT	2.9 ± 1.7	$1.2\ \pm 0.7$	$0.6\ \pm 0.2$
PRT vs. SET (m_1)	3.3 ± 1.8	$1.7\ \pm 1.1$	$1.0\ \pm 0.5$
PRT vs. SET (m_2)	3.4 ± 2.0	$1.7\ \pm 1.2$	$1.0\ \pm 0.4$
PRT vs. SET (m_3)	5.6 ± 2.4	3.9 ± 1.8	-

VI. DISCUSSION

The proposed framework allows the comparison, in terms of accuracy, of motion estimation methods from 4D scans. First, the punctual accuracy of the three selected methods $(m_1, m_2 \text{ and } m_3)$ was evaluated with the TRE criterion, and the behavior of the different methods was studied with the help of statistical tools (Bland-Altman, Box and Whiskers and Student t-tests). The STE criterion introduces temporal information into the evaluation framework through a breathing model. This is to better take into account the dynamics of the organs in our context, which is of particular importance in radiotherapy of the lungs.

A. Method accuracy (TRE criterion)

Overall landmark errors (TRE, table II) for the two intensity-based methods m_1 and m_2 (2.1 mm and 2.0 mm, respectively) were in agreement with the voxel size (0.9 \times $0.9 \times 2.5 \, mm^3$) and the experts variability $(1.2 \, mm)$. We also observed that displacements were generally slightly underestimated (mean difference of the Bland-Altman diagrams below the zero line), suggesting that the regularizations used in intensity-based methods (cubic B-splines for m_1 and Gaussian smoothing for m_2) sometimes prevent points to reach their true location. For the biomechanical method m_3 , only a rather rough mesh was considered (mean hexahedron size is $24 \times 12 \times 3mm^3$ for patient 1 and $10 \times 10 \times 10mm^3$ for patient 2). The landmark points were defined in areas of significant intensity gradients which correspond to materially heterogeneous regions not yet included into the biomechanical model. Nevertheless, we observe in Fig. 10 that the estimated average error is approximately less than half the average mesh element size: lower than 6.5 mm for patient 1 and lower than 5 mm for patient 2. Bland-Altman diagrams (Fig. 11), revealed one specific landmark position for which the location provided by the experts was not in agreement. After discussion with the experts, this landmarks was discarded from the experiments.

The TRE statistical descriptors (mean, quartiles, Fig. 10 and table II) computed from m_1 and m_2 are similar between patient 1 and patient 2 despite the overall greater motion magnitude in patient 1 (see tab. II). The slight differences observed between m_1 and m_2 may be related to the transformation model used. The non parametric representation of method m_2 allows to estimate deformation with a precision depending on the voxel size. For method m_1 , the motion field was expressed TABLE IV

STE metric (mean value in millimeters \pm standard variation), for the three datasets, between *PRT*s and *PET*s obtained with each method. The last three columns depict maximum **STE** values.

	STE			N	Iaximum ST	Е
Methods	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 1	Patient 2	Patient 3
m_0 (no motion)	6.8 ± 3.6	$4.2\ \pm 2.7$	3.2 ± 1.7	14.6	11.6	9.4
m_1 (PRT vs PET)	2.2 ± 1.2	1.7 ± 0.9	1.2 ± 0.4	5.1	4.4	2.6
m_2 (PRT vs PET)	2.3 ± 1.5	1.3 ± 0.9	$1.2\ \pm 0.5$	6.5	5.7	3.4
$m_3 (PRT \text{ vs } PET)$	5.6 ± 1.9	4.3 ± 1.4	-	10.4	8.7	_

TABLE VI

Statistical tests performed (for each patient and each point) to compare **Set**'s and **Pet**'s for each method. If p-value is greater than 0.1, the difference is not statistically significant (symbol '='). If p < 0.1 the difference is significant (symbol '+') and if p < 0.001, the difference is very significant (symbol '++').

	Comparison	p-value	Is difference significant ?
Patient 1	$SET(m_1)$ vs $PET(m_1)$	< 0.0001	+++
I attent I	$SET(m_2)$ vs $PET(m_2)$	$<\!0.0001$	+ + +
	$SET(m_3)$ vs $PET(m_3)$	0.63	=
Datiant 2	Comparison	p-value	Is difference significant ?
	$SET(m_1)$ vs $PET(m_1)$	0.95	=
1 attent 2	$SET(m_2)$ vs $PET(m_2)$	$<\!0.0001$	+ + +
	$SET(m_3)$ vs $PET(m_3)$	0.0039	++
	Comparison	p-value	Is difference significant ?
Patient 3	$SET(m_1)$ vs $PET(m_1)$	0.0005	+++
	$SET(m_2)$ vs $PET(m_2)$	$<\!0.0001$	+ + +

with a continuous model and the accuracy depended on the size of the grid and of a region of interest (ROI). For example, in patient 1 dataset, the ROI was about 200×200 pixels in the acquisition plane, corresponding to approximately one control point every 10 voxels (9 mm in native image plane). The ROI was larger for patient 2 dataset (250×250 pixels) due to morphological differences between the two patients implying a distribution of one control point every 14 voxels (12.6 mm in native image plane). This might explain accuracy differences between the two sequences when using method m_1 .

Methods m_1 and m_2 were found to be statistically similar but significantly different from method m_3 (p < 0.001), as shown by results of the Student t-tests summed up in table III.

B. Trajectory study (STE criterion)

1) STE as a method evaluation criterion: The study of trajectories through the STE metric showed that the mean distance between reference (**PRT**) and estimated piecewise-linear trajectories (**PET**) was around 1.6 mm with methods m_1 and m_2 and around 5 mm with method m_3 (tab. IV). The difference between methods m_1 and m_2 was found not statistically significant. With m_1 and m_2 , the STE for patient 1 (see tab. IV) was slightly higher than the mean of the three TRE (2.0 and 2.2 mm compared to 2.2 and 2.3 mm, table II), while the STE for patients 2 and 3 were inferior to the corresponding TRE values. Even if m_1 and m_2 lead to comparable average results, the maximum STE was lower using method m_1 . Whereas each time point contributes with an equal weight to the mean TRE, STE metric introduces a variable weight according to the breathing cycle model and

displacement speed along the trajectories. This implies that intermediate time points (ϕ_1 and ϕ_2) influence depends on their relative location in the breathing cycle (see Fig. 5). STE values are inferior to the mean TRE values for patients 2 and 3 (1.7/1.2 mm vs 2.2/1.5 mm average TRE for method m_1) because most influent time point is t_E . On the contrary, STE values are greater to the mean TRE values for patient 1 since first intermediate time point contributes more. In conclusion, STE metric takes into account the breathing dynamics and the acquisition time of each of the sequence frame.

The STE criterion depends on the selected breathing model. Other breathing models could be considered. The proposed framework could also be used to study the hysteresis pattern which is known to occur during breathing (different inhalation and exhalation pathways), but it would require the definition of many more landmarks. STE criteria should be well adapted to compare inhalation and exhalation trajectories and to put the focus on different parts of the breathing cycle.

2) Taking intermediate frames into account in lung radiotherapy treatments: Table V illustrates, through the three sequences studied, the importance of taking into account motion in radiotherapy treatment. **PRT** compared to **SRT** represents the error committed when straight-linear trajectories are considered instead of piecewise-linear ones. This error was particularly low for patients 2 and 3 (1.2 mm and 0.6 mm, respectively). It suggests that, for the considered trajectories, the observed motion was almost rectilinear. Indeed, using straight-linear trajectories (one single motion estimation between end-inspiration and end-expiration images) increased the overall error for patient 1 whereas errors remain almost

equivalent for patients 2 and 3 (in Tab. IV and V, STE rises from 2.2 to 3.3 mm for method m_1). However, it is not clear at this stage whether such discrepancies in accuracy results between patients come from the variablity in patient organ motion or from the 4D acquisitions. Moreover, methods behave differently: although results for m_1 and m_2 lead to similar STE, table VI shows that the error difference between straight-linear and piecewise-linear trajectories was highly significant for method m_2 for all patient whereas, for method m_1 it was significant for patient 1 and 3. It seems that trajectories estimated with method m_1 were more linear than those estimated with method m_2 . The results concerning method m_3 called our attention to the contact conditions of the Finite Element Model. We observed afterward that this contact condition had not been properly handled. In particular, the conditions for surface contact had not been met for some nodes due to the mesh resolution, thus explaining why some differences could be observed. Inaccuracy at the contact was of the order of 5 mm, which explains why the differences were almost constant, whatever the displacement, and why the straight-linear process gave better results. Moreover, even if the method m_3 is still under development, the current evaluation study has made it possible to point out some of the problems that should be solved in the future. Overall, the benefit of incorporating additional frames for taking into account the breathing motion appears to depend on the patient. So, in the abscence of *a priori* information on the patient breathing pattern, it is certainly better to dispose of more than the two extreme phase images.

Criteria were computed over the whole image domain. But it is known that lung motion is not homogeneous during the breathing cycle and that trajectories are longer and more linear near the diaphragm than near the lung apex (Fig. 12). In the future, by using the same criteria, it should be very interesting to study motion behavior in the different parts of the lungs (lower part of the lung versus upper part, tumor areas). The chronology of the landmark trajectory is globally imposed by the Lujan's model : all the landmarks are assumed to have the same temporal evolution (homogeneous behaviour), but it is known that such an assumption is not rigorously true. However, if information about the breathing pattern in different lung regions would be available (for example by means of external or internal markers), it could be easily inserted into the proposed STE measure : currently V(t) only depends on the time variable, it would switch to $V(\mathbf{x}, t)$ according to a spatiotemporal breathing model. Indeed, the main reason for using a breathing model is to compensate for the limited number of temporal frames. The model would be less necessary if we dispose of more temporally resolved sequences. However, there is still a tradeoff between image spatial and temporal resolutions and the acquisition costs in terms of dose delivered to the patient, the compatibility of the acquisition time with the clinical constraints and the management of large amounts of data. The acquisitions considered in this paper take into account those constraints as they have been indeed used for patient treatment planning.

Motion validation by means of landmarks is intrinsically limited to the point location with the consequence that no information is available in between those points. Landmarks were selected as evenly as possible all over the lungs based on visible anatomical structures. However in homogeneous regions, no landmark could be identified and thus the quality of the estimated deformation field could no be assessed within these regions. Moreover, medical experts generally find it difficult and time consuming to select landmarks . This is the reason why the number of landmarks was limited to some tens. To our knowledge, this is one of the first time that such an evaluation is performed on the lungs with such a significant number of landmarks. More complex primitives (such as 3D lines following vessels) would bring higher level information and thus contribute to define a better ground truth for the evaluation. This would still require to be evaluated by experts which is a difficult task in 3D.

VII. CONCLUSION

In this paper, we propose a strategy and criteria in order to evaluate the accuracy of motion estimators from 4D CT sequences with a limited number of phases between endinspiration and end-expiration. Such an evaluation is particularly crucial in radiation therapy where estimated motion can be used to estimate the distribution of the absorbed dose during the therapeutic irradiation of moving organs such as the lungs. The main contributions of this paper were the setup of test cases and of a procedure to obtain expert inputs (carefully identifying more than 500 landmarks over 4 phases and 3 patients) and the proposal of spatio-temporal criteria to evaluate the predictions of landmark displacements through the respiratory cycle. The spatio-temporal trajectory error (STE) criterion allows to take into account the dynamics of the motion by introducing an a priori respiratory cycle modeling. It can be considered as a specialization of the TRE metric to the specific context of breathing motion compensation. The proposed comparison framework was illustrated by the study of three different motion estimation methods (two registration based methods, and one biomechanical model based method). The study allowed to compare the accuracy of those methods and to highlight some of their limits. The analysis also demonstrated the interest of incorporating several frames over the respiratory cycle in view to better adapt the therapy of lung tumors to the patient. This study has been conducted on three 4D datasets encompassing only half the respiratory cycle. The study should be pursued by including additional datasets and extending the tracking over the entire respiratory cycle. Adding more landmarks, in particular outside the lung region, could also improve the evaluation of accuracy. Dose deposit simulations could be performed on 4D images in order to quantify the influence of the type of motion estimators on dose distribution. Finally, a similar framework could also be used to evaluate motion tracking methods in other medical imaging contexts such as in cardiac motion analysis.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Greg Sharp, Steve Jiang and Noah Choi from the Massachusetts General Hospital in Boston for providing 4D CT datasets. The authors also wish to thank Line Claude and all other persons who spent a lot of time to select landmarks. This work was partly supported by the French research program "ACI-Masse de données" (http://acimd.labri.fr/), AGIR project (http://www.aci-agir.org/) and by the "Région Rhônes-Alpes", France, through the EU-RODOC Program.

REFERENCES

- [1] M. Goitein, "Organ and tumor motion: An overview," *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 14, no. 1, pp. 2–9, Jan. 2004.
- [2] C. Ling, E. Yorke, H. Amols, J. Mechalakos, Y. Erdi, S. Leibel, K. Rosenzweig, and A. Jackson, "Editorial : high-tech will improve radiotherapy of NSCLC: a hypothesis waiting to be validated," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 60, no. 1, pp. 3–7, 2004.
- [3] G. Mageras and E. Yorke, "Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment," *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 14, no. 1, pp. 65–75, Jan. 2004.
- [4] S. Vedam, P. Keall, V. Kini, H. Mostafavi, H. Shukla, and R. Mohan, "Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal," *Physics in Medecine and Biology*, vol. 48, no. 1, pp. 45–62, 2003.
- [5] P. Keall, S. Joshi, S. Vedam, J. Siebers, V. Kini, and R. Mohan, "Fourdimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking," *Medical physics*, vol. 32, no. 4, pp. 942–951, 2005.
- [6] T. Zhang, R. Jeraj, H. Keller, W. Lu, O. GH., M. TR., T. Mackie, and P. B., "Treatment plan optimization incorporating respiratory motion," *Medical physics*, vol. 31, no. 6, pp. 1576–86, June 2004.
- [7] E. Rietzel, G. Chen, N. Choi, and C. Willet, "Four-dimensional imagebased treatment planning: Target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 61, no. 5, pp. 1535–50, Apr. 2005.
- [8] K. Brock, M. DL., T. H. RK., H. SJ., L. Dawson, and J. Balter, "Inclusion of organ deformation in dose calculations," *Medical physics*, vol. 30, no. 3, pp. 290–5, Mar. 2003.
- [9] J. West, J. Fitzpatrick, M. Wang, B. Dawant, C. Maurer, R. Kessler, R. Maciunas, C. Barillot, D. Lemoine, A. Collignon, F. Maes, P. Suetens, D. Vandermeulen, P. Elsen, S. Napel, T. Sumanaweera, B. Harkness, P. Hemler, D. Hill, D. Hawkes, C. Studholme, J. Maintz, M. Viergever, G. Malandain, X. Pennec, M. Noz, G. Maguire, M. Pollack, C. Pelizzari, R. Robb, D. Hanson, and R. Woods, "Comparison and Evaluation of Retrospective Intermodality Image Registration Techniques," *Journal of Computed Assisted Tomograpy*, vol. 21, no. 4, pp. 554–566, 1997.
- [10] J. Fitzpatrick and J. West, "The distribution of target registration error in rigid-body point-based registration," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 20, no. 9, pp. 917–927, Sept. 2001.
- [11] N. Pauna, P. Croisille, N. Costes, A. Reilhac, T. Makela, O. Cozar, M. Janier, and P. Clarysse, "A strategy to quantitatively evaluate MRI/PET cardiac rigid registration methods using a Monte Carlo simulator," in Springer LNCS 2674, Proceedings of FIMH'03 (Second International Workshop on functional Imaging and Modeling of the Heart), Lyon France, 2003, pp. 194–204.
- [12] P. Hellier, C. Barillot, I. Corouge, B. Gibaud, G. L. Goualher, D. L. Collins, A. Evans, G. Malandain, N. Ayache, G. E. Christensen, and H. J. Johnson, "Retrospective evaluation of intersubject brain registration," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 22, no. 9, pp. 1120–1130, Sept. 2003.
- [13] T. Pan, T. Lee, E. Rietzel, and G. Chen, "4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT," *Medical physics*, vol. 31, no. 2, pp. 333–340, 2004.
- [14] D. Sarrut, V. Boldea, M. Ayadi, J. Badel, C. Ginestet, and S. Clippe, "Non-rigid registration method to assess reproducibility of breathholding with ABC in lung cancer," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 61, no. 2, pp. 594–607, 2005.
- [15] J. W. Tukey, "Box-and-Whisker Plots," *Exploratory Data Analysis*, pp. 39–43, 1977.
- [16] J. Bland and D. Altman, "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement," *Lancet*, vol. 1, pp. 307– 310, 1986.
- [17] A. Lujan, L. EW, J. Balter, and R. Ten Haken, "A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations," *Medical physics*, vol. 26, no. 5, pp. 715–20, 1999.

- [18] R. George, S. Vedam, T. Chung, V. Ramakrishnan, and P. J. Keall, "The application of the sinusoidal model to lung cancer patient respiratory motion," *Medical physics*, vol. 32, no. 9, pp. 2850–2861, Sept. 2005.
- [19] W. Crum, T. Hartkens, and D. Hill, "Non-rigid image registration: theory and practice," Br J Radiol., vol. 77, no. 2, pp. 140–153, 2004.
- [20] B. Zitova and J. Flusser, "Image registration methods: a survey," *Image and Vision Computing*, vol. 21, pp. 977–1000, 2003.
- [21] C. Maurer and J. Fitzpatrick, "A review of medical image registration," In Interactive ImageGuided Neurosurgery, R. J. Maciunas, Ed. American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, IL, pp. 17–44, 1993.
- [22] L. Fan, C. Chen, J. Reinhardt, and E. Hoffman, "Evaluation and application of 3D lung warping and registration model using HRCT images," in *SPIE Medical Imaging*, vol. 4321, San Diego, CA, 2001, pp. 234–243.
- [23] B. Li, G. Christensen, E. Hoffman, G. McLennan, and J. Reinhardt, "Establishing a normative atlas of the human lung: intersubject warping and registration of volumetric CT images," *Acad. Radiol.*, vol. 10, no. 3, pp. 255–265, 2003.
- [24] D. Yan, D. Jaffray, and J. Wong, "A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 44, no. 3, pp. 665–75, June 1999.
- [25] B. Schaly, J. Kempe, G. Bauman, J. Battista, and J. Van Dyk, "Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy," *Physics in Medecine and Biology*, vol. 49, no. 5, pp. 791– 805, Mar. 2004.
- [26] W. Lu, M. Chen, G. Olivera, K. Ruchala, and T. Mackie, "Fast free-form deformable registration via calculus of variations," *Physics in Medecine and Biology*, vol. 49, no. 14, pp. 3067–3087, 2004.
- [27] T. Sundaram and J. Gee, "Towards a model of lung biomechanics: pulmonary kinematics via registration of serial lung images," *Medical Image Analysis*, vol. 9, no. 6, pp. 254–37, Dec. 2005.
- [28] M. Birkner, D. Yan, M. Alber, J. Liang, and F. Nusslin, "Adapting inverse planning to patient and organ geometrical variation: algorithm and implementation." *Medical physics*, vol. 30, no. 10, pp. 2822–31, Oct. 2003.
- [29] J. Lian, L. Xing, S. Hunjan, C. Dumoulin, J. Levin, A. Lo, R. Watkins, K. Rohling, R. Giaquinto, D. Kim, D. Spielman, and B. Daniel, "Mapping of the prostate in endorectal coil-based MRI/MRSI and CT: a deformable registration and validation study," *Medical physics*, vol. 31, no. 11, pp. 3087–3094, July 2003.
- [30] T. Zhang, N. Orton, T. Mackie, and B. Paliwal, "Technical note: A novel boundary condition using contact elements for finite element based deformable image registration," *Medical physics*, vol. 31, no. 9, pp. 2412–5, Sept. 2004.
- [31] B. Delhay, "Estimation spatio-temporelle de mouvement et suivi de structures déformables. Application l'imagerie dynamique du coeur et du thorax," Ph.D. dissertation, Institut National des Sciences appliques de Lyon, 2006.
- [32] B. Delhay, P. Clarysse, C. Pera, and I. E. Magnin, "A spatio-temporal deformation model for dense motion estimation in periodic cardiac image sequences," in Workshop MICCAI 2006 : From Statistical Atlases to Personalized Models : Understanding Complex Diseases in Populations and Individuals., Copenhage Denmark, 2006, pp. 87–90.
- [33] T. W. Sederberg and S. R. Parry, "Free-Form Deformation of solid geometric models," *Proceedings of SIGGRAPH 86, Computer Graphics* 20, vol. 4, pp. 151–159, August 1986.
- [34] D. Rueckert, L. I. Sonoda, C. Hayes, D. L. Hill, M. O. Leach, and D. J. Hawkes, "Nonrigid registration using Free-Form Deformations: application to breast MR images." *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 18, no. 8, pp. 712–721, August 1999.
- [35] M. J. Ledesma-Carbayo, J. Kybic, M. Desco, A. Santos, M. Shuling, and P. H. ans M. Unser, "Spatio-temporal nonrigid registration for ultrasound cardiac motion estimation," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 24, no. 9, pp. 1113–1126, Sept 2005.
- [36] V. Noblet, C. Heinrich, F. Heitz, and J. Armspach, "3-D deformable image registration: a topology preservation scheme based on hierarchical deformation models and interval analysis optimization," *IEEE Trans. Image Processing*, vol. 14, no. 5, pp. 553–566, May 2005.
- [37] T. Rohlfing, C. Maurer, D. Bluemke, and M. Jacobs, "Volume-preserving non-rigid registration of MR breast images using free-form deformation with an incompressibility constraint," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 22, no. 6, pp. 730–741, June 2003.
- [38] S. Lee, G. Wolberg, and S. Y. Shin, "Scattered data interpolation with multilevel B-Splines," *IEEE Trans. Visual. Comput. Graphics*, vol. 3, no. 3, pp. 228–244, 1997.

- [39] D. Sarrut, V. Boldea, S. Miguet, and C. Ginestet, "Simulation of 4D CT images from deformable registration between inhale and exhale breathhold CT scans," *Medical physics*, 2006, to appear.
- [40] V. Boldea, D. Sarrut, and S. Clippe, "Lung deformation estimation with non-rigid registration for radiotherapy treatment," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI'2003*, vol. 2878. Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science, 2003, pp. 770–7.
 [41] V. Boldea, D. Sarrut, and C. Carrie, "Comparison of 3D dense de-
- [41] V. Boldea, D. Sarrut, and C. Carrie, "Comparison of 3D dense deformable registration methods for breath-hold reproducibility study in radiotherapy," in SPIE Medical Imaging: Visualization, Image-Guided Procedures, and Display, vol. 5747, 2005, pp. 222–230.
- [42] J. Thirion, "Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons," *Medical Image Analysis*, vol. 2, no. 3, pp. 243– 260, 1998.
- [43] X. Pennec, P. Cachier, and N. Ayache, "Understanding the demon's algorithm: 3D non rigid registration by gradient descent," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI'99*, C. Taylor and A. Colschester, Eds., vol. 1679. Cambridge, UK: Springer Verlag, Lecture Notes in Computer Science, 1999, pp. 597–605.
- [44] P. Cachier and N. Ayache, "Isotropic energies, filters and splines for vectorial regularization," *J. of Math. Imaging and Vision*, vol. 20, no. 3, pp. 251–265, May 2004.
- [45] R. Deriche, "Recursively implementing the gaussian and its derivatives," INRIA, Tech. Rep. 1893, Apr. 1993, http://www.inria.fr/rrrt/rr-1893.html.
- [46] Q. Grimal, A. Watzky, and S. Naili, "Nonpenetrating impact on the thorax : a study of the wave propagation," *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences*, vol. IIb, no. 329, pp. 655–662, 2001.
- [47] K. Brock, M. Sharpe, L. Dawson, S. Kim, and D. Jaffray, "Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration," *Medical physics*, vol. 32, no. 6, pp. 1647–59, June 2005.
 [48] P. Villard, M. Beuve, B. Shariat, V. Baudet, and F. Jaillet, "Simulation
- [48] P. Villard, M. Beuve, B. Shariat, V. Baudet, and F. Jaillet, "Simulation of lung behaviour with finite elements: Influence of bio-mechanical parameters," in *MEDIVIS '05: Proceedings of the Third International Conference on Medical Information Visualisation–BioMedical Visualisation.* Washington, DC, USA: IEEE Computer Society, 2005, pp. 9–14.
- [49] W. Lorensen and H. Cline, "Marching cubes: a high resolution 3D surface reconstruction algorithm," *Computer Graphics*, vol. 21, pp. 163– 169, 1987.
- [50] P. Villard, M. Beuve, B. Shariat, V. Baudet, and F. Jaillet, "Lung mesh generation to simulate breathing motion with a finite element method," in *Information Visualisation*. London, GB: IEEE Computer Society, 2004, pp. 194–199.
- [51] M. L. Moy and S. H. Loring, "Compliance," Seminar in respiratory and critical care medecine, vol. 19, no. 4, pp. 349–359, 1998.
- [52] J. Humphrey, "A possible role of the pleura in lung mechanics," J Biomech, vol. 20, no. 8, pp. 773–777, 1987.
- [53] O. C. Zienkiewicz and R. L. Taylor, *The finite element method*, 5th ed. Butterworth-Heinemann, 2000.
- [54] J. Simo and C. Miehe, "Associative coupled thermoplasticity at finite strains: formulation, numerical analysis and implementation," *Comp. Meth. Appl. Mech. Eng.*, vol. 98, pp. 41–104, 1992.



Bertrand Delhay Bertrand Delhay was born in 1979. He received in 2003 the M.S degree in Electrical engineering and Image Processing and in 2007 a Ph.D. in Medical Image Processing from the Institut National des Sciences Appliquées (INSA) of Lyon, France. He is currently a Researcher at the Center for Research and Applications in Image and Signal Processing (CREATIS). His research interests include signal and image processing and more particularly motion estimation and structure tracking applied to CT or MR image sequences.



Pierre-Frédéric Villard Pierre-Frederic Villard is a post-doctorate fellow at the University Claude Bernard Lyon 1. He received his PhD from the University Claude Bernard Lyon 1 in 2006. His research interests include computer graphics, finite element methods, soft object deformation modeling and medical images processing.



Vlad Boldea Vlad Boldea graduated in computer science from the Université Claude Bernard Lyon 1, France in 2001. He obtained the M.S. degree (DEA Images et Systemes) from the Institut National des Sciences Appliquées (INSA) of Lyon, France in 2002, and a Ph.D. in Computer Science from the Université Lumière Lyon 2, France in 2006. He currently holds a post-doctoral position at Laboratoire d'InfoRmatique en Images et Systèmes d'information (LIRIS), in Lyon, France, and his research is done in collaboration with the Radiother-

apy Department of Léon Bérard cancer center. His research areas of interest are the estimation and analysis of organ motion and deformation from different image modalities.



David Sarrut Born in 1974, David Sarrut received a PhD in computer science in 2000. Initially assistant professor, he is now a researcher at Léon Bérard cancer center. He is a member of the Center for Research and Applications in Image and Signal Processing (CREATIS). His principal domain of interests is image analysis and processing applied to radiotherapy and hadrontherapy.



Michael Beuve After studying engineering at the Ecole Centrale de Lyon, Michael did my Ph-D at the Centre Interdisciplinaire de Recherche Ion Laser (Caen-France) on the Monte Carlo simulation of the electronic processes induced in material by ion irradiation. In 1999, he studied the specific effects of high-LET radiations at the Centro Atom-ico Bariloche (Argentina). Both at the Gesellschaft fr Schwerionenforschung (Darmstadt-Germany) and at the Hahn Meitner Institut (Berlin-Germany), he developed a simulation of damages induced by ion

irradiation. Since 2001, he is associate professor in computing science and physics at the University of Lyon, working on cancer treatment by hadrontherapy (radiobiology effects of ion irradiation and modeling organ motions for an accurate tumor targeting). This article has been accepted for publication in a future issue of this journal, but has not been fully edited. Content may change prior to final publication.

IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING



Patrick Clarysse Patrick Clarysse received the MD degree in 1987 and a PhD in 1991 from the Scientific and Technological University of Lille, France. Since 1992, Patrick Clarysse has been working with the French National Center for Scientific Research (CNRS) at CREATIS, CNRS UMR 5220, Inserm U630, Lyon, France. His primary research interests are in bioengineering and medical image analysis, and include multimodal image segmentation and registration, motion estimation and deformable models with applications to the analysis of heart functions

and the motion of thoracic structures.

Article 4

SARRUT D. and GUIGUES L. "Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations". *Med Phys.* A paraître. 2008.

Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations

David Sarrut^{1,2} and Laurent Guigues²

1 : Léon Bérard cancer center, 28 rue Laënnec, 69373 Lyon cedex 08, France2 : CREATIS laboratory (UMR CNRS 5220, Inserm U 630),

INSA, Bât. Blaise Pascal, av. Jean Capelle, 69621 Villeurbanne cedex, France

Abstract

Purpose. We propose a new method for efficient particle transportation in voxelized geometry for Monte-Carlo simulations. We describe its use for calculating dose distribution in CT images for radiation therapy.

Material and methods. The proposed approach, based on an implicit volume representation named segmented volume, coupled with an adapted segmentation procedure and a distance map, allows to minimize the number of boundary crossings which slows down simulation. The method was implemented with the Geant4 toolkit and compared to four other methods: one box per voxel, parameterized volumes, octree-based volumes and nested parameterized volumes. For each representation, we compared dose distribution, time and memory consumption.

Results. The proposed method allows to decrease computational time by up to a factor of 15, while keeping memory consumption low and without any modification of the transportation engine. Speed up is related to the geometry complexity and to the number of different materials used. We obtained an optimal number of steps with removal of all unnecessary steps between adjacent voxels sharing a similar material. However, the cost of each step is increased. When the number of steps cannot be decreased enough, due for example to the large number of material boundaries, such method is not considered suitable.

Conclusion. This feasibility study shows that optimizing the representation of an image in memory potentially increases computing efficiency. We used the Geant4 toolkit but could potentially use other Monte-Carlo simulation codes. The method introduces a tradeoff between speed and geometry accuracy allowing computational time gain. However, simulations with Geant4 remain slow and further work is needed to speed up the procedure while preserving the desired accuracy.

1 Introduction

In radiation therapy, simulations are used to compute the three-dimensional (3D) dose distribution within a patient's body from a given set of irradiation parameters. Monte Carlo (MC) methods allow accurate simulation of the physical interactions of irradiation particles within patient tissues with photon/electron beams used in conventional radiotherapy [25], but also with proton [11] or carbon [15] beams used in hadrontherapy. Amongst other applications, MC simulations are a promising basis for designing fast treatment planning systems based on analytical simulations.

The present paper will focus on condensed simulation model which simulates the global effects of collisions in the course of a given step, but uses approximations. Condensed MC is known to track particles on a step-by-step basis [17]. There are two types of steps: *physical steps* transport particles and simulate physical processes (e.g. photoelectric effect, Compton scattering, etc) in homogeneous media, whereas *geometrical steps* take into account the spatial environment of the particle and occur when it passes from a medium to another during transport.

Generally, the anatomical representation of the patient's organs is obtained from a Computerized Tomography (CT) image. Such a spatial description requires a large amount of data. In [7], the authors have used about 38 million voxels. Besides the need for computer memory, the lengthy processing time limits the use of MC. Besides using more powerful computers, several other approaches are currently under study to reduce the computational time. For example, several authors have used variance reduction [1], optimized energy cut or production range parameters [13, 14, 9]. Hybrid approaches combining analytical models and MC simulation have also been proposed [4]. All these methods either decrease the number of physical steps or accelerate the stepping process.

At least two possibilities exist to reduce the computational burden due to complex geometry: either reduce the complexity of the scene or speed up the geometrical stepping algorithm. We propose here a new approach to fasten the simulation when representing a 3D image using a MC code. It is based on allowing particles to cross voxel boundaries between two similar materials. The principle is not new since several authors have proposed comparable approaches, for example for DOSXYZnrc (EGSnrc) code [27, 23]. However, the way such boundaries are removed is different since, in our case, the transportation algorithm is not modified and thus any algorithm can be used. Instead, a new volume representation was defined, and we used a distance map to efficiently return to the transportation engine the distance to the nearest real boundary. Moreover, the method was implemented in the Geant4 toolkit. At our knowledge, similar approaches has not been published before. This method can be coupled with other acceleration techniques (e.g. variance reduction, use of parallel machines, etc) to further decrease simulation times.

This paper is organized as follows. Section 2 describes the state-of-the-art procedure to prepare a CT image in order to use it in a MC simulation (2.1) and the existing representations allowing to handle it in Geant4 (2.2). Section 3 describes

the proposed approach, which consists in an optimized image representation (3.1) for CT data which have been preprocessed by an adequate image segmentation procedure (3.2). Section 4 describes and discusses three series of experiments that we have carried out in order to evaluate the newly proposed method in comparison to existing ones. Section 5 finally concludes.

2 Existing image representations for particle tracking

2.1 From CT image to tissue composition

In order to represent a patient's anatomy given by a CT image in a MC simulation, it is necessary to associate each voxel of the image with a given tissue composition. A material m is defined by a mass density ρ $(g.cm^{-3})$ and an element weight vector denoted by $\omega_i \in [0; 1]$, with $\sum_i \omega_i = 1$. The MC simulator uses such a description to load cross sectional datafiles and compute physics tables. The image acquisition process of a CT is the measure of the attenuation coefficients (μ , expressed in Hounsfield Units, H) of traversed tissues. H are obtained with eq. 1 ([20]), where $\mu(E)$ is the linear attenuation coefficient of a tissue $m = (\rho, \{\omega_i\})$ at energy E (see eq. 2), with N_A (mol⁻¹) the Avogadro constant, *i* the element index and σ_i the total cross section of the physical processes involved during the image acquisition.

$$H = \left(\frac{\mu}{\mu_{water}} - 1\right) \times 1000 \qquad \qquad \mu = \frac{H - H_{air}}{H_{water} - H_{air}} \tag{1}$$

$$\mu(E) = \rho N_A \sum_{i=1}^{n} \left(\frac{\omega_i}{A_i} \sigma_i(E) \right)$$
(2)

A stoichiometric calibration method to establish a relationship between H and tissue compositions has been proposed by Schneider et al. [21]. Images of phantoms made up of materials with known compositions and densities are used to calibrate the CT scanner. The authors have assigned the known materials to the measured H. Materials corresponding to intermediate H values have been interpolated both in terms of atomic composition and density according to eq. 3 and eq. 4.

$$\rho = \frac{\rho_1 H_2 - \rho_2 H_1 + (\rho_2 - \rho_1) H}{H_2 - H_1} \tag{3}$$

$$\omega_i = \frac{\rho_1(H_2 - H)}{(\rho_1 H_2 - \rho_2 H_1) + (\rho_2 - \rho_1)H} (\omega_{1,i} - \omega_{2,i}) + \omega_{2,i}$$
(4)

As stated by the authors, such a calibration procedure provides an approximated description of the composition of body tissues. Indeed, at conventional scanner energies (around 120 KeV) the imaging process mostly involves the photoelectric effect, coherent scattering and Compton scattering. Tissues with different compositions may thus result in similar H (this is particularly true for soft tissues). Moreover,

the partial volume effect may assign an artificial H value to a voxel containing a mixture of several tissues. Schneider et al [21] have estimated the accuracy of their calibration method to be better than $0.04g.cm^{-3}$, which corresponds to about 20 to 40 H units, depending on the density (slightly lower slope for denser tissues). Kanematsu et al [8] have estimated the precision to be 1% (about 20 H). Schaffner et al. [19] have estimated the accuracy to be around 1.1% for soft tissues and 1.8% for bone tissues (from 20 to 40 H).

2.2 Existing image representations in Geant4

Once the CT image has been converted to an image of materials, different possibilities exist to insert the data into a MC simulation. In a MC simulation code, the physical world is described by means of elementary volumes of homogeneous composition. This work was elaborated using the Geant4 toolkit [1] but could be adapted to other simulation codes (provided that they force interactions at voxel boundaries, unlike DPM or VMC [5]). In Geant4, an image of materials can be introduced using several techniques :

- 1. Box Volume (BV). This first method is straightforward. For each voxel of the image, it creates a parallelepiped box (G4Box) filled with the associated material. Memory consumption is high (about 56 bytes per voxel [5]) and navigation is very slow, thus preventing the use of such a representation for large images.
- 2. Parameterized Volume (PV). This method, advocated for example by Jiang et al. [7], allows storing a single voxel representation in memory and dynamically changing its location and composition at run-time during the navigation. The main advantage of this method is high efficiency in memory space.
- 3. Isothetic Volume (IV). By merging adjacent voxels sharing similar material (with a given tolerance) into a larger voxel, it is possible to reduce the number of parallelepipeds. Hubert-Tremblay et al. [5] have proposed the use of octree compression to merge adjacent voxels. All resulting parallelepipeds are inserted into Geant4 by means of the BV (or possibly PV) approach. "Isothetic" means that the image is composed of parallelepiped cells arranged with their faces parallel to the three principal axes.
- 4. Nested Parameterized Volume (NPV). While reusing the same mechanism as PV, this representation also splits the 3D volume along the three principal directions, allowing logarithmic finding of neighboring voxels.

All these representations have in common that images are splitted into subvolumes of homogeneous composition which are parallelepipeds, either of the voxel size or larger. In BV, PV and NPV all parallelepipeds have the same dimensions, while in IV parallelepipeds have different sizes (the side length can be a multiple of the initial voxel side length). The main advantage is that geometrical operations needed for particle tracking (for example computing the intersection between a vector and a volume) are fast to compute for a parallelepiped. However, the main drawback is that all the particles are forced to stop at the boundaries of all parallelepipeds, generating a supplementary step and additional time cost, even if the two neighboring parallelepipeds share the same content. Such artificial steps occur very often as human organs are far from being parallelepipedic.

Another potential source of slowness is the navigation algorithm used to find parallelepiped neighbors when a particle moves outside a volume. Geant4 uses a technique called *SmartVoxel* or *voxelisation* which consists in spanning the space with virtual geometrical slices. When seeking for the next volume, research is performed hierarchically, dimension by dimension. *Smartless*, a parameter corresponding to the average number of slices used per contained volume, defines the granularity of the voxelisation. Setting a high value when using an image composed of millions of parallelepipeds, leads to too many created slices, which increases memory consumption and prevents launching the simulation. The default value in Geant4 is 2, which is not adapted to very large geometry. As proposed in [6], a value of 0.02 was used.

3 Proposed approach : regions of arbitrary shape

The CT calibration accuracy estimations reported in section 2.1 above suggest that it should not be necessary to use the whole range of H and that voxels with neighboring H can be associated in a same homogeneous region. This is typically an *image segmentation problem* aiming at reducing the complexity of the scene while preserving overall accuracy. Our approach is based on two steps : (1) segmenting the CT image into homogeneous regions, whatever the shape of the resulting regions (parallelepiped or not), and (2) inserting the segmented image into the simulation using a new representation which allows to handle voxelised regions of arbitrary shape. The next section first describes the new representation proposed which allows to handle arbitrary shaped voxelised regions in Geant4 simulations. This method is very general and can be used with any segmented image as input. We then describe a method used to segment a CT image into regions.

3.1 Handling segmented volumes in Geant4 simulations

We assume here that an initial CT image has been segmented into regions of homogeneous composition, resulting into a *label image* in which each voxel is labeled with the index of a material. Together with this label image comes a file which associates each label to a given material composition and density. In the label image, a region is defined as a set of voxels sharing the same label, and is not necessarily a parallelepiped. Instead of providing an analytical description (such as NURBS or superquadric modeling [12]), we propose to describe the regions using the initial underlying discrete uniform voxel grid. We propose new geometric operators to manage such a geometry. This approach is named Segmented Volume (SV).

In Geant4, the geometrical properties of a volume are handled by a G4VSolid class which must be able to answer several geometrical queries during the navigation process. The main operations are:

- Inside(p), which computes whether the point p is inside, outside or on the surface of the volume.
- DistanceToIn(p,v), which computes the distance covered by a particle at point p to enter the volume when travelling in direction v. If the line defined by (p, v) does not intersect the volume then an infinite distance is returned. Another version of DistanceToIn computes the shortest distance between the point p and the volume, independently of the direction. This is used as a *safety distance*, avoiding further computation when, for example, a shorter distance to another volume has been found previously.
- DistanceToOut(p,v) is similar to DistanceToIn and computes the distance needed by a particle at point p to move out of the volume according to the direction v. A direction-independent version is also available.

Such functions are very fast to compute if the volume is as simple as a parallelepiped (independently of its size). To represent a SV, we propose a new G4VSolid class, called **RegionSolid**, and we provide an efficient way to compute the above mentioned geometric queries. Given a label image, a RegionSolid is created for each region in the image; it has access to the label image and to the label of the region it represents. Each **RegionSolid** then performs the computation of the different geometrical queries as follows. For Inside(p), the calculation is straightforward. By rounding the coordinate of the point **p** according to the underlying voxel grid, one directly obtains the region to which **p** belongs by reading the voxel label. For DistanceToIn and DistanceToOut, we adapted a voxel-based discrete ray-tracing algorithm allowing to compute the distance on a step-by-step basis, each step being determined according to the voxel boundaries (see figure 1). For the directionindependent versions, we used a distance map which stores, for each voxel, the shortest distance to the nearest boundary of the region to which the voxel belongs (see figure 1). More precisely, for a voxel v belonging to region R(v), the distance dmin(v) is the shortest distance between any location in v and any location in R(v). the complementary set of R(v):

$$dmin(v) = min\{d(p,q)|p \in v, q \in \overline{R(v)}\}$$
(5)

Hence for a given particle located at non integer coordinates within a voxel, the distance is an underestimate of the real nearest distance to the boundary of the region. Such an image of distances is usually called a *Distance Map* and efficient algorithms to compute them have been proposed in the image processing community. We used the **Insight Toolkit¹** implementation of Danielsson's algorithm [3].

¹http://www.itk.org



Figure 1: 2D illustration of the SegmentedVolume approach. To compute the DistanceToOut operation from the point p and along the direction v, a discrete ray-tracing is performed (green dots : geometrical steps). The numbers indicated inside the voxels in the dark region on the left represent the distance map values used for safety distance computation.

Of course, the computation of these geometrical operations is longer for a **RegionSolid** than for a parallelepiped (G4Box). However, in case of homogenous regions spanning multiple voxels, the technique optimizes the number of geometrical steps, which now only occur at real boundaries (between two different adjacent materials) and not at artificial boundaries (between two parallelepipeds sharing the same material).

In practice, such an approach does not involve modifying the Geant4 code. It is sufficient to create the new **RegionSolid** class derived from the abstract class **G4VSolid**. The distance map is computed and stored before the simulation. The two voxel matrices (the initial one composed of the matrix of labels and the distance map) are loaded and stored in memory. The **SegmentedVolume** in itself does not occupy much more space in memory than the NPV approach (see section 4.1).

3.2 Image segmentation procedure

In the image processing field, the term segmentation refers to the process of partitioning an image into multiple regions (sets of pixels) in order to decrease scene complexity by removing noise or unnecessary image details. For the sake of simplicity, we will only focus on photon beams for which the majority of physical processes depend on the electronic density of the material. Hence, the merging of two materials will be performed with a certain tolerance regarding the difference of electronic density between the voxels. For other types of beams (proton, carbon), such a step should be performed using a different density distribution, such as the stopping power density [8]. Electronic density was computed with eq. 6, where ρN_g is the number of electrons per unit volume of the mixture, Z_i the atomic number and A_i the atomic weight of element *i*.

$$\rho_e = \rho N_g / \rho^{water} N_g^{water} \qquad N_g = N_A \sum_i \frac{\omega_i Z_i}{A_i} \tag{6}$$

Based on such a density image, several image segmentation methods can be applied to merge homogeneous neighboring regions. Amongst other approaches, region-based segmentation methods are generally composed of a homogeneous criterion and a regularization one. For example, Hubert-Tremblay et al. [5] have proposed to define a region as homogeneous if it has no density gradient value greater than a user-specified threshold (named DGT, Density Gradient Threshold). Based on an octree method, the regions were constrained to be parallelepipeds. For the sake of comparison, we used this procedure for image segmentation. The resulting octree structure was used with the IV method and the resulting segmented image was also used with the proposed SV method. After segmentation, resulting images have a large number of regions (the leaves of the octree) with an averaged density. Like others authors [7, 5], we then attributed labels according to a quantization of the range of density, leading to a discrete number of different densities and corresponding materials. Quantization was performed according to the mean density difference obtained between initial and segmented density images. Such a procedure allows to obtain both an octree structure for the IV method and a label image for the SV one. The difference is that in our SV model, all parallelepipeds sharing the same label are viewed as an unique volume.

3.3 Dose scoring : voxel and dosel grids

We decided to separate the 3D matrix of voxels describing the patient (the geometrical grid) from the 3D matrix of scoring voxels (the scoring grid). By analogy with the term "voxel" describing a volume element used to record a material description, we propose to name "dosel" any volume element used to record a deposited dose. As emphasized in [24], this method allows, when high resolution is required for image description (for example when inhomogeneous materials are considered), to gain computational time by scoring doses in dosels that are larger than voxels and thus to accelerate convergence to reduced statistical uncertainty. Note that when dealing with segmented images, we used the average density obtained after segmentation to compute the dose in order to be consistent with the way energy deposit was simulated.

Relative statistical uncertainty $\varepsilon(\mathbf{x})$ at a given dosel \mathbf{x} was estimated by eq.7 (see for example [10]). n is the number of primary events (or history), and $d^i(\mathbf{x})$ is the deposited energy in dosel \mathbf{x} at (primary) event i. Average relative uncertainty s (eq. 8) was computed with the method proposed by [16] for all m dosels \mathbf{x} such that $d(\mathbf{x}) > 0.5dmax$, with dmax the maximum deposited dose in a dosel. More details on statistical uncertainty can be found in [2]. We used mean relative difference $MRD(d_1, d_2) = \frac{1}{m} \sum_{x}^{m} \frac{|d_1(\mathbf{x}) - d_2(\mathbf{x})|}{d_1(\mathbf{x})}$ to compare the dose distribution d_2 relatively to d_1 . For comparison purpose, we will also present the results using dose difference

relatively to dmax, because this form is sometimes used in the literature ([5]) : $MRD_{dmax}(d_1, d_2) = \frac{1}{m} \sum_{x}^{m} \frac{|d_1(\boldsymbol{x}) - d_2(\boldsymbol{x})|}{dmax}.$

$$\varepsilon(\boldsymbol{x}) = \sqrt{\frac{n \sum_{i=1}^{n} d^{i}(\boldsymbol{x})^{2} - (\sum_{i=1}^{n} d^{i}(\boldsymbol{x}))^{2}}{(n-1)(\sum_{i=1}^{n} d^{i}(\boldsymbol{x}))^{2}}}$$
(7)

$$s = \sqrt{\frac{1}{m_{d>0.5dmax}} \sum_{x}^{m} (\varepsilon(\boldsymbol{x}))^2}$$
(8)

Contrary to [24], in the proposed Geant4 implementation, adding a dosel matrix to the voxel matrix does not significantly increase the computational time (less than 10% of the total time). Each dose deposition event leads to a floating point coordinate (in the world coordinate system) which is rounded to find the correct dosel index. The memory requirement is four floating point numbers per dosel: one for the deposited energy, one for the squared energy (for computing statistical uncertainty), one temporary value and one value storing the last hit event number as proposed in the efficient update method of [26, 22] that we implemented in Geant4. Finally, in Geant4, each step is defined by a line segment determined with a pre (starting) and a post (ending) position. In order to avoid biases and as advocated in the documentation, we computed a random location on the segment and added the current energy deposition to the dosel containing this location.

4 Experiments

We tested the proposed *SegmentedVolume* in three experiments. The first experiment was the irradiation of a simple water box. The goal was to validate the approach and estimate the computational burden due to the introduction of voxels. The second experiment used a phantom. It aimed at illustrating the time decrease as a function of the number of voxels. The third experiment was performed on patient data. It illustrates the proposed method in a complex geometry with numerous heterogeneities.

4.1 Water box experiment

4.1.1 Description

This first experiment aimed at illustrating the difference between non-voxelized and voxelized geometry in terms of computation time, dose distribution and memory consumption. It also aimed at validating the proposed method. The geometry was composed of a box of water. The beam source was a 6 MV photon conic beam with an energy spectrum obtained by MCNPX simulation of an Elekta PreciseTM device. The physics list was based on the low energy electromagnetic package. Distance to axis was set to 100 cm and we used a 20 mm radius beam size (at isocenter). Sixty million primary events were simulated. The box $(160 \times 160 \times 300 \text{ mm}^3)$ was

Daram	Daram	Rel.	diff.	Diff rel	to dmax
rai ai i i	raiaiii.	mean	stdev.	mean	stdev.
SB	BV	1.0%	0.7	0.7%	0.5
SB	PV	1.0%	0.8	0.7%	0.5
SB	NPV	1.0%	0.7	0.7%	0.5
SB	SV	0.7%	0.6	0.5%	0.4
BV	PV	0.0%	0.0	0.0%	0.0
BV	NPV	0.1%	0.0	0.0%	0.2
BV	SV	1.0%	0.8	0.7%	0.5
NPV	PV	0.5%	0.4	0.4%	0.3
NPV	SV	1.0%	0.8	0.7%	0.5

Table 1: Water box experiment. Mean (standard deviation) relative difference between various image parameterization; differences relative to dmax are also given. Parameterizations were Single Box (SB), Box Volumes (BV), Parameterized Volumes (PV), Nested Parameterized Volumes (NPV) and Segmented Volumes (SV).

described successively with a single homogeneous box (denoted by SB) or a voxelized volume with cubic voxels. Three sizes were used : 2^3 , 1.5^3 and 1^3 mm³, leading to 1, 2.3 and 7.7 million voxels, respectively. Four methods were compared : multiple G4Box (BV), parameterized volume (PV), nested parameterized volume (NPV) and segmented volume (SV). Of course, the IV model would give the same result as SB because the octree segmentation would lead to only one box. For all configurations, the deposited energy distribution was stored in a $80 \times 80 \times 150$ dosel grid with $2 \times 2 \times 2$ mm³ dosel size. Production cuts were set to 0.5 mm for photons and 0.3 mm for electrons/positrons in the water box, and 2 mm for all particles outside the box. Such cuts prevent the creation of secondary particles when the energy range is below the chosen values ; instead, the energy is deposited locally.

4.1.2 Results

Table 1 displays the mean relative difference between the dose distribution obtained with the various parameterizations (BV,PV,NPV,SV) and without voxelisation (SB). All simulations led to average relative uncertainties below 0.9%. We also computed the total dose deposited inside the whole box with the different methods and found the following relative differences : 0.2 % between SB and PV (or BV), 0.18 %, between SB and NPV, 0.0023 % between SB and SV. Computational time, number of geometrical and physical steps (relatively to the SB experiment with 0.96 million voxels) are given in table 2 for SB, NPV and SV configurations, and for 0.96, 2.3 and 7.7 million voxels. Memory consumption (on a 64-bits AMD Athlon PC) according to the different parameterizations is displayed in table 3.

4.1.3 Discussion

In table 1, BV, PV and NPV should produce exactly the same results because Geant4 has been forced to use the same random number sequence. Indeed, the history of all



Table 2: *Water box experiment*. Time, number of geometrical steps and number of physical steps (expressed relatively to the SB experiment with 0.96 million voxels), for the three different configurations (SB,NPV,SV) and three voxel numbers (0.96, 2.3 and 7.7 million voxels).

Parametrisation	RAM
SB (no voxels)	62 Mb
BV	1416 Mb
PV (smartless = 2)	850 Mb
PV (smartless = 0.2)	303 Mb
PV (smartless = 0.02)	122 Mb
NPV	66 Mb
SV	70 Mb

Table 3: *Water box experiment*. Memory (in Mega-bytes) used for processing 1 million voxels according to the different methods. Three versions of the PV parameterization with different *smartless* values are indicated.

particles should be identical because all are stopped at exactly the same positions, whatever the parameterization used. However, even if it came true for BV compared to PV, NPV induced a slightly different behaviour. Inadequate management of some particular situations (a particle touching the edge of a volume but not entering it, for instance) was observed in Geant4 when using NPV. We have proposed the use of a patch to partially correct the problem (submitted to the Geant4 community). This patch reduces relative differences between BV/PV and NPV to less than 0.07%. We thus consider that the three parameterizations BV, PV, NPV are equivalent in terms of deposited dose.

First, we observed that dose differences between voxelized (BV, PV, NPV, SV) and non-voxelized (SB) volumes remained equivalent or below the statistical uncertainty (1%). The number of histories (60 million) was chosen to keep statistical uncertainty below 1%. SV should also be statistically identical to SB because it removes all voxel boundaries inside the box. However, there are some approximations in the computation of safety distance based on the distance map and we observed slight differences. We recall that all the mentioned differences are made (on average) dosel by dosel. Global differences computed on the whole box were very low (< 0.003% between BV and SV for example).

Such experiments also bring to light the computational cost of introducing voxels. For NPV, time was increased by a factor between 4 and 8 when using 0.96, 2.3 and 7.7 million voxels, respectively. We observed that the number of geometrical steps dramatically increased (by a factor of 50 to 100). The number of physical steps was also increased by a factor of 3 to 4. SV remained slower than SB (1.5 times slower for 7.7 million voxels) due to the burden of geometrical steps which increases when the image is complex. The simulation is however about 5 times faster with SV than with NPV for approximately the same memory requirement as SB (table 3).

4.2 Phantom experiment

4.2.1 Description

In these experiments, we used a CT image of a manufactured phantom composed of wood $(0.47 \, g.cm^{-3})$, polyethylene $(0.9 \, g.cm^{-3})$ and PMMA $(1.2 \, g.cm^{-3})$, used for portal image calibration in our radiotherapy department. The phantom image (see figure 2) was segmented into five materials (by adding air and graphite). The image was $512 \times 512 \times 47$ (about 12.3 million voxels) with a resolution of $0.6 \times 0.6 \times 5$ mm³. We compared NPV, IV and SV methods. For IV, as only five materials were used, we used an exact octree segmentation [5] with a DGT value of 0. Parameters were the same as for the previous experiment, except for the beam radius which was 50 mm. One hundred million primary events were simulated. Dosel size was set to $2 \times 2 \times 2$ mm. Production cuts were set to 0.01 mm for gamma, electrons and positrons.



Figure 2: Slice of the phantom used in the experiment. The phantom is composed of wood, polyethylene and PMMA.

	Davana Davana		Rel. diff.		Diff rel to dmax		
	Param	. Param.	mean	stdev.	mean	stde	v.
	NPV	IV	0.92%	0.67	0.68%	0.5	3
	NPV	SV	0.93%	0.72	0.68%	0.5	3
	IV	SV	0.90%	0.71	0.66%	0.5	3
]	NPV	IV	sv	NPV/IV	NPV/SV	IV/S
Ti	me (mn)	216 mn	43 nm	14 mn	5.1	15.1	3.0
	SG	562 million	72 million	16 mil l ion	7.8	33.9	4.4
	SP	48 million	28 million	24 mil l ion	1.7	2.0	1.2

Table 4: *Phantom experiment. Top*: Mean (standard deviation) relative difference between NPV, IV and SV for the phantom experiment. Differences relative to *dmax* are also given. *Bottom*: Time, number of geometrical steps and number of physical steps with NPV, IV and SV for 1 million events.

4.2.2 Results

Octree compression (IV) led to about 800 thousand parallelepipeds (compression ratio of about 93%, comparable to what is found in [5] for another phantom image). Simulations performed with 100 million primary particles led to average relative uncertainties below 0.8%. Table 4 displays the relative dose difference, the time and the number of geometrical and physical steps. The simulation was performed on a remote cluster of workstations (composed of AMD Opteron dual-core processors under Linux, 2Ghz). The time measurements were done for 1 million events. Time measurements were subject to variation due to the load of the cluster, however the normalization of values according to the percentage of CPU used allowed to compare simulation times.

4.2.3 Discussion

Computational time was decreased by a factor greater than 15 when using SV compared to NPV. Such a performance can be explained by the large reduction in the number of steps (almost 34 times less). We note that the reduction here was superior to the one obtained in the waterbox experiment. There are more voxels (12.3 million) and the number of physical interactions is higher. Average dose relative differences between the three methods remain lower than 1% which in the order of the statistical uncertainty. Figure 3 illustrates the dose distribution in the phantom and figure 4 shows a depth dose distribution plot with the three methods (NPV, IV and SV) and the corresponding differences between NPV and SV. We observed that there were no dosel with relative error greater than 3%. The effect of the boundaries between different media can be observed with the vertical lines.



Figure 3: Example of the dose distribution superimposed on one phantom CT slice. The corresponding dose difference distribution between NPV and SV is shown at bottom.

4.3 CT image experiment

4.3.1 Description

For the third series of simulations, we used a thorax CT image of a patient with NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). Initial image size was $512 \times 512 \times 77$ (more than 20 million voxels) with a resolution of $1.2 \times 1.2 \times 5 \text{ mm}^3$. We reduced the number of voxels by segmenting the air region surrounding the patient (according to the method described in [18]) and kept the bounding box corresponding to $349 \times 228 \times 77$ voxels (about 6 million). After CT calibration [21], six segmentations were performed with the octree method according to six DGT parameters (see table 5 and figure 5). In this figure, we do not show all segmentations because they are hardly visually distinguishable from the original image. Three methods were compared for dose and timing: NPV, IV and SV. One hundred million primary events were simulated. Dosel size was set to $2.5 \times 2.5 \times 5 \text{ mm}^3$ (about 1.3 million dosels). Other parameters were the same as for previous experiment.



Figure 4: Dose profile in the phantom computed with the methods NPV, SV and IV (dose is expressed relatively to the maximum dose observed with NPV, on the left axe). Relative differences between NPV and SV are shown with vertical boxes (values are on the right axe). Vertical lines show the limits between different media.


Octree segmented CT slice

Final segmented CT slice

Figure 5: Top-left: original CT slice. Top-right: The four images show the segmentation results obtained with different DGT values. Mean Density Difference (MDD) and corresponding number of materials is indicated on the images (see table 5). Bottom-left: parallelepipeds leaves resulting from the octree procedure. Bottomright: same images after quantization procedure. Simplification is especially visible on the last images.

	DGT	Mat.	Mean	Max	Stdev	Nb of boxes
Test1	0.010	242	0.002	0.013	0.002	2,733,826
Test2	0.020	117	0.004	0.028	0.004	2,069,821
Test3	0.025	79	0.005	0.041	0.006	1,855,670
Test4	0.050	41	0.010	0.079	0.012	1,233,620
Test5	0.075	27	0.014	0.120	0.017	934,133
Test6	0.100	16	0.027	0.181	0.030	750,708

Table 5: Segmentation DGT $(g.cm^{-3})$, quantization (number of materials), density differences (mean, max, standard deviation) and number of resulting boxes (octree leafs).

4.3.2 Results

All 18 simulations (3 methods, 6 cases) led to average relative uncertainties below 0.9%. Table 6 displays the dose relative differences and table 7 the computational time according to the different segmentations, for NPV, IV and SV methods. Time is expressed relatively to NPV and test1 experiment.

4.3.3 Discussion

The mean accuracy in mass density during the segmentation stage ranged from 0.002 to $0.027 \, q.cm^{-3}$. The octree stage yielded between 750,000 and near 2 million boxes. Table 7 illustrates that using SV with a reduced number of materials allowed to reduce the computational time by up to a factor greater than 4. Using the octree structure also decreased the time by up to a factor of approximately 1.5. The gain is attributable to the large decrease in the number of geometrical steps, the number of physical steps only slightly decreases. We also observed that for excessive numbers of materials, the methods are not efficient and can even lead to increased computing time (test1). We observed that the dose distribution differences between NPV, IV and SV methods remained below 1.2% (left part of table 6). In this case, this is the same material approximation and, as in the phantom experiment, differences are in the order of the uncertainty (which is below 0.9%). In the right part of the table 6, dose differences due to material approximation can be observed and range from 1.1% to 1.5%. Figure 6 illustrates the experiment with profiles : on the upper part, electronic density profiles are displayed for reference image, test $n^{\circ}5$ and test $n^{\circ}6$. The approximation due to the segmentation part can be observed (note that the segmentation was performed in 3D, which explain that in the right part of the figure, the segmentation $n^{\circ}6$ seems crude). On the bottom part of the figure, deposited dose distribution profiles are shown for test $n^{\circ}1$ compared to test n°5 and 6, with the corresponding differences between NPV and RV. In this example, some differences are greater than 3% with test n°6, while this is not the case with test $n^{\circ}5$. We computed that 90% of the dosels in test $n^{\circ}6$ have

								SV (ref=test1/NPV)			
								Rel. diff. Diff rel to de			to dmax
	Param.	Param.	Rel. diff.		Diff rel to dmax			mean	stdev.	mean	stdev.
			mean	stdev.	mean	stdev.	Test1	1.1%	0.9	0.8%	0.6
Test 1 242 mat.	NPV	IV	1.0%	0.8	0.7%	0.6	Test2	1.1%	0.9	0.8%	0.6
	NPV	SV	1.1%	0.9	0.8%	0.6	Test3	1.2%	09	0.8%	0.6
	IV	SV	1.1%	0.8	0.8%	0.6	Toet/	1 20/	1 1	0.0%	0.7
Test 2 117 mat.	NPV	IV	1.1%	0.8	0.7%	0.6	Test4	1.3%	1.1	0.9%	0.7
	NPV	SV	1.1%	0.9	0.8%	0.6	Test5	1.5%	1.4	1.0%	0.9
	IV	SV	1.1%	0.8	0.8%	0.6	Test6	1.5%	1.4	1.0%	0.9
Test 3 79 mat.	NPV	N	1.0%	0.8	0.7%	0.6	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				
	NPV	SV	1.1%	0.9	0.8%	0.6	[IV (ref-test1/NPV)			
	IV	SV	1.1%	0.9	0.8%	0.6					/
Test 4 41 mat.	NPV	IV	1.0%	0.8	0.7%	0.6		Rel. diff. Diff rel to dma			to amax
	NPV	SV	1.2%	0.9	0.8%	0.6		mean	stdev.	mean	stdev.
	IV	SV	1.1%	0.9	0.8%	0.6	Test1	1.0%	0.8	0.7%	0.6
Test 5 27 mat.	NPV	N	1.1%	0.8	0.7%	0.6	Test2	1.1%	0.8	0.7%	0.6
	NPV	SV	1.2%	0.9	0.8%	0.6	Test3	1 1%	0.9	0.8%	0.6
	IV I	SV	1.2%	0.9	0.8%	0.6	Toet/	1.00/	1 1	0.00/	0.7
Test 6 16 mat.	NPV	IV	1.1%	0.8	0.7%	0.6	T	1.270	1.1	0.0%	0.7
	NPV	SV	1.2%	0.9	0.8%	0.6	rest5	1.4%	1.4	1.0%	0.9
	IV IV	SV	1.2%	0.9	0.8%	0.6	Test6	1.4%	1.3	1.0%	0.8

Table 6: *CT experiment*. Dose relative difference between NPV, IV and SV, according to different segmentations. Left: differences between methods using the same segmentation. Right : differences relatively to the reference NPV with test1 case.



Table 7: Time, number of geometrical steps and number of physical steps (expressed relatively to the NPV case with 242 materials), for the three different configurations (NPV,IV,SV) and the six segmentation cases.

relative dose difference lower than 3%. Maximum differences were greater than 7% for about 50 dosels and can reach 10% in four dosels. It is however difficult to separate what is due to statistical uncertainties (around 0.9%) from what is due to NPV vs. SV implementation (maybe about 0.5%) and what is due to material approximation. Note that [5] also observed that the mean dose difference expressed in % of the maximum is around 1%, which is in the same order as our observation. More validation are still needed to compare the different approaches according to experimentally measured data in such very inhomogeneous media.

Finally, the gain of computational time with the proposed method increases almost linearly according to the parameter DGT. This parameter is linked to the number of regions of the segmentation. For high DGT values, a small number of regions is obtained and the proposed method is faster. However, dose differences increase as the image is simplified. The image segmentation parameters (DGT here) can thus be used to control the tradeoff between speed and desired accuracy.

5 Conclusion

We have proposed a method to decrease the computational time required for Geant4 simulations involving a 3D image-based description of the scene, such as a CT image of a phantom or a patient. Our method consists in representing the matrix of voxels with regions having specific boundary-finding functions based on discrete ray-tracing. It is different from previously published methods because the transportation algorithm is not modified. We have also described experiments permitting to validate the proposed method in different configurations. According to the image segmentation procedure, the proposed method allowed to eliminate the MC steps required at artificial interfaces (between two voxels sharing the same material) until reaching an optimal number of geometrical steps. We are able to decrease the computational time by up to a factor of 15 (in the phantom case involving few materials).

The gain still remains a tradeoff between time and accuracy, with the reduction in the number of different materials leading to larger speed up. We want to emphasize that the main goal of this paper was not the in depth study of the influence of this segmentation stage on final simulation results. The loss of accuracy due to the material simplification still needs to be evaluated for each application : it is the responsibility of the user to decide if dose differences that occur between NPV and SV are acceptable of not for a given application. For example, scene simplification will probably not have the same importance for dosimetric or for imaging applications. As in the method DOSSCORE proposed by Smedt at al. [23], the speed gain is much more significant for weakly inhomogeneous medias (factor of 15). However, it also remains interesting (reduction in time of 3 to 4) for patient data.

On patient data, the segmentation of the CT image could be difficult to perform automatically a priori because of the noise. Manual segmentation can also be employed. Other criteria than the DGT of homogeneous criteria could be used (such as



Figure 6: (Top) electronic density profiles for initial image data and tests $n^{\circ}5$ and 6. (Bottom) deposited dose profiles for test $n^{\circ}1$ with NPV and tests $n^{\circ}5$ and 6 with RV. Corresponding differences are shown with boxes.

region density variance). Generally, segmentation combines a homogeneity criterion (internal energy) with a shape regularization (external energy) allowing to introduce a certain a priori in the region shape. Finding the best way to segment an image could be the subject of another study.

The proposed approach has been applied to the Geant4 code but should also be applicable to other simulation codes. It does not require to modify the transportation algorithm. It is not dedicated to accelerating radiotherapy simulations only and is also applicable to other simulations, for example PET imaging with the GATE software [6]. Finally, even with the proposed technique, complete simulation still remains relatively slow. Other acceleration techniques (variance reduction, tracking cuts) must be used to further speed up the whole process. The particle navigation algorithm [7] should still be optimized with the proposed SV approach. It would accelerate the time reduction. A discrete ray-tracing algorithm faster than the simple one we used should also contribute to further decrease computational time. The method proposed here is available within an open source licence on the following website http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio/ThIS . The proposed method has been proposed to the OpenGate collaboration for further study and will be introduced in a future release of the GATE [6] platform.

References

- J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce Dubois, M. Asai, G. Barrand, R. Capra, S. Chauvie, R. Chytracek, G.A.P. Cirrone, G. Cooperman, G. Cosmo, G. Cuttone, G.G. Daquino, M. Donszelmann, M. Dressel, G. Folger, F. Foppiano, J. Generowicz, V. Grichine, S. Guatelli, P. Gumplinger, A. Heikkinen, I. Hrivnacova, A. Howard, S. Incerti, V. Ivanchenko, T. Johnson, F. Jones, T. Koi, R. Kokoulin, M. Kossov, H. Kurashige, V. Lara, S. Larsson, F. Lei, O. Link, F. Longo, M. Maire, A. Mantero, B. Mascialino, I. McLaren, P. Mendez Lorenzo, K. Minamimoto, K. Murakami, P. Nieminen, L. Pandola, S. Parlati, L. Peralta, J. Perl, A. Pfeiffer, M.G. Pia, A. Ribon, P. Rodrigues, G. Russo, S. Sadilov, G. Santin, T. Sasaki, D. Smith, N. Starkov, S. Tanaka, E. Tcherniaev, B. Tome, A. Trindade, P. Truscott, L. Urban, M. Verderi, A. Walkden, J.P. Wellisch, D.C. Williams, D. Wright, and H. Yoshida. Geant4 developments and applications. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, 53(1):270–278, Feb. 2006.
- [2] I.J. Chetty, M. Rosu, M.L. Kessler, B.A. Fraass, R.K. Ten Haken, F.M.S K., and D.L. McShan. Reporting and analyzing statistical uncertainties in monte carlo-based treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(4):1249–1259, Jul 2006.
- [3] P.E. Danielsson. Euclidean distance mapping. Computer Graphics and Image Processing, 14:227–248, 1980.

- [4] N. Freud, J.M Létang, and D. Babot. A hybrid approach to simulate Xray imaging techniques, combining Monte Carlo and deterministic algorithms. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 52(5):1329–1334, oct 2005.
- [5] V. Hubert-Tremblay, L. Archambault, D. Tubic, R. Roy, and L. Beaulieu. Octree indexing of dicom images for voxel number reduction and improvement of monte carlo simulation computing efficiency. *Med Phys*, 33(8):2819–31, July 2006.
- [6] S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assié, D. Autret, S. Avner, R. Barbier, M. Bardiès, P. M. Bloomfield, D. Brasse, V. Breton, P. Bruyndonckx, I. Buvat, A. F. Chatziioannou, Y. Choi, Y. H. Chung, C. Comtat, D. Donnarieix, L. Ferrer, S. J. Glick, C. J. Groiselle, D. Guez, P. F. Honore, S. Kerhoas-Cavata, A. S. Kirov, V. Kohli, M. Koole, M. Krieguer, D. J. van der Laan, F. Lamare, G. Largeron, C. Lartizien, D. Lazaro, M. C. Maas, L. Maigne, F. Mayet, F. Melot, C. Merheb, E. Pennacchio, J. Perez, U. Pietrzyk, F. R. Rannou, M. Rey, D. R. Schaart, C. R. Schmidtlein, L. Simon, T. Y. Song, J. M. Vieira, D. Visvikis, R. Van de Walle, E. Wieërs, and C. Morel. Gate: a simulation toolkit for pet and spect. *Phys Med Biol*, 49(19):4543–4561, Oct 2004.
- [7] H. Jiang and H. Paganetti. Adaptation of GEANT4 to monte carlo dose calculations based on CT data. *Med Phys*, 31(10):2811–2818, September 2004.
- [8] N. Kanematsu, N. Matsufuji, R. Kohno, S. Minohara, and T. Kanai. A CT calibration method based on the polybinary tissue model for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol*, 48(8):1053–1064, April 2003.
- [9] M. Ljungberg, S.E. Strand, and M.A. King. *Monte-Carlo Calculation in nuclear medicine*. Medical Science Series. Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 1998.
- [10] C. M. Ma, J. S. Li, T. Pawlicki, S. B. Jiang, J. Deng, M. C. Lee, T. Koumrian, M. Luxton, and S. Brain. A monte carlo dose calculation tool for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol*, 47(10):1671–1689, May 2002.
- [11] H. Paganetti, H. Jiang, JA. Adams, GT. Chen, and E. Rietzel. Monte carlo simulations with time-dependent geometries to investigate effects of organ motion with high temporal resolution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(3):942–950, November 2004.
- [12] J. Peter, M.P. Tornai, and R.J. Jaszczak. Analytical versus voxelized phantom representation for monte carlo simulation in radiological imaging. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 19(5):556–564, May 2000.
- [13] E. Poon, J. Seuntjens, and F. Verhaegen. Consistency test of the electron transport algorithm in the GEANT4 Monte Carlo code. *Phys Med Biol*, 50(4):681– 694, February 2005.

- [14] E. Poon and F. Verhaegen. Accuracy of the photon and electron physics in Geant4 for radiotherapy applications. *Med Phys*, 32(6):1696–1711, June 2005.
- [15] I. Pshenichnov, I. Mishustin, and W. Greiner. Neutrons from fragmentation of light nuclei in tissue-like media: a study with the geant4 toolkit. *Phys Med Biol*, 50(23):5493–507, December 2005.
- [16] D.W.O Rogers and R. Mohan. Questions for comparison of clinical monte carlo codes. In W. Schlegel and T. Bortfeld, editors, 13th Int. Conf. on the Use of Computer in Radiation Therapy (ICCR), Springer, pages 120–122, Heidelberg, 2000.
- [17] S. Agostinelli et al. Geant4 a simulation toolkit. Nuclear Instruments and Methods, A506(3):250–303, July 2003.
- [18] D. Sarrut, V. Boldea, S. Miguet, and C. Ginestet. Simulation of 4D CT images from deformable registration between inhale and exhale breath-hold CT scans. *Med Phys*, 33(3):605–617, March 2006.
- [19] B. Schaffner and E. Pedroni. The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning: experimental verification of the relation between ct-hu and proton stopping power. *Phys Med Biol*, 43(6):1579–1592, Jun 1998.
- [20] U. Schneider, E. Pedroni, and A. Lomax. The calibration of CT Hounsfiled units for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol*, 41:111–124, 1996.
- [21] W. Schneider, T. Bortfeld, and W. Schlegel. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Phys Med Biol*, 45(2):459–478, February 2000.
- [22] J. Sempau, A. Sánchez-Reyes, F. Salvat, H. O. ben Tahar, S. B. Jiang, and J. M. Fernández-Varea. Monte carlo simulation of electron beams from an accelerator head using penelope. *Phys Med Biol*, 46(4):1163–1186, Apr 2001.
- [23] B. De Smedt, N. Reynaert, W. De Neve, and H. Thierens. Dosscore: an accelerated dosxyznrc code with an efficient stepping algorithm and scoring grid. *Phys Med Biol*, 49(19):4623–4635, Oct 2004.
- [24] B. De Smedt, B. Vanderstraeten, N. Reynaert, W. De Neve, and H. Thierens. Investigation of geometrical and scoring grid resolution for monte carlo dose calculations for imrt. *Phys Med Biol*, 50(17):4005–4019, Sep 2005.
- [25] F. Verhaegen and S. Devic. Sensitivity study for CT image use in Monte Carlo treatment planning. *Phys Med Biol*, 50(5):937–946, March 2005. Special Issue: International Workshop on current topics in Monte Carlo treatment planning.

- [26] B. R B Walters, I. Kawrakow, and D. W O Rogers. History by history statistical estimators in the beam code system. *Med Phys*, 29(12):2745–2752, Dec 2002.
- [27] L. Wang, C. S. Chui, and M. Lovelock. A patient-specific monte carlo dosecalculation method for photon beams. *Med Phys*, 25(6):867–878, Jun 1998.

Année 2008

Imagerie dynamique et simulations Monte-Carlo pour la radiothérapie guidée par l'image

David Sarrut

Résumé

Ce document est une synthèse de mes activités de recherche en imagerie dynamique et en simulations Monte-Carlo menées durant la période 2000-2007. Le contexte applicatif est l'aide à la planification et au traitement du cancer par radiothérapie, en particulier dans des organes en mouvement. Le terme imagerie dynamique recouvre des méthodes de d'acquisition, de traitement et d'analyse d'images prenant explicitement en compte de la dimension temporelle. Nous présentons ainsi nos contributions à l'acquisition d'images tomodensitométriques 4D, l'estimation par recalage déformable des mouvements et des déformations dus à la respiration, ainsi qu'a des algorithmes de reconstruction compensée en mouvement. Cette dimension temporelle est à l'origine de la mise au point d'algorithmes spécifiques, en particulier nécessitant de manipuler des volumes importants de données et de recourir à des architectures de calcul intensif. Les simulations basées sur la méthode de Monte-Carlo permettent de modéliser précisément les interactions rayonnement-matière se produisant lors de l'acquisition d'une image ou lors d'une irradiation thérapeutique. Pour la simulation réaliste du suivi des particules dans un milieu complexe tel que le corps humain, nous avons choisi une représentation discrète du milieu, qui présente notamment l'avantage de réduire les temps de calcul. Ces simulations sont développées dans le cadre du calcul de la distribution du dépôt de dose au sein d'un patient, en radiothérapie classique par faisceau de photons mais également pour l'hadronthérapie par proton ou ions carbone. La démarche adoptée est multi-disciplinaire et entre dans le cadre de la radiothérapie guidée par l'image dont l'objectif est d'exploiter de façon optimale l'ensemble des données et images disponibles afin d'améliorer l'efficacité de cette modalité de traitement du cancer.