

THESE

présentée devant

L'université de Lille 1 Sciences et Technologies

Ecole doctorale Sciences Pour l'Ingénieur

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

Spécialité

MICRO ET NANO TECHNOLOGIES, ACOUSTIQUE ET TELECOMMUNICATIONS

par

Benjamin DEMOL

Méthodes d'intégration des images à résonance magnétique dans les calculs de dose Monte Carlo appliqués à la stéréotaxie intracrânienne

Soutenue le 04 novembre 2016, à Villeneuve d'Ascq

Présentée devant la commission d'examen composée de :

Tuami LASRI	Professeur, IEMN, Villeneuve d'Ascq	Président
Jean-Philippe THIRAN	Professeur, EPFL, Lausanne	Rapporteur
Hervé SAINT-JALMES	Professeur, LTSI, Rennes	Rapporteur
David SARRUT	Directeur de recherche, CNRS, Lyon	Examineur
Gregory DELPON	Physicien médical, ICO, Nantes	Examineur
David PASQUIER	Radiothérapeute, COL, Lille	Examineur
Fabrizio CLERI	Professeur, IEMN, Villeneuve d'Ascq	Directeur de thèse
Nick REYNAERT	Physicien médical, COL, Lille	Co-directeur de thèse
David GIBON	Président-Directeur Général, Aquilab, Loos	Invité



Méthodes d'intégration des images à résonance magnétique dans les calculs de dose Monte Carlo appliqués à la stéréotaxie intracrânienne

Benjamin Demol

Laboratoire :

Institut d'Electronique, de Microélectronique, et de Nanotechnologie, (IEMN), Avenue Henri Poincaré, 59491, Villeneuve d'Ascq, France

Entreprises partenaires

AQUILAB SAS, Parc Eurasanté – Biocentre Fleming, 250 rue Salvador Allende, 59120, Loos, France
Centre Oscar Lambret, 3 rue Frédéric Combemale, 59000, Lille, France

Remerciements

Je remercie David Gibon de m'avoir permis de réaliser cette thèse. Je remercie Fabrizio Cleri d'avoir été mon directeur de thèse, bien que nos domaines soient différents. Je remercie Nick Reynaert qui m'a encadré tout le long de cette thèse, qui m'a indiqué le chemin à suivre, qui a toujours pris le temps pour discuter, et qui a dépensé son énergie à corriger à de maintes reprises les différentes versions des articles et du rapport de thèse.

Je remercie mon jury d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Merci à Hervé pour les échanges intéressants sur la physique de l'IRM lors de mes visites au LTSI.

Je remercie l'ensemble du personnel du COL que j'ai côtoyé durant ces années, principalement l'équipe de physique, le personnel d'Aquilab qui a toujours été accueillant lors de mes venues au siège d'Aquilab, le personnel administratif de l'IEMN et (anciennement) l'équipe sdyna.

Merci à Priscille, Pepin, Eléonore et Michka, qui m'ont largement aidé à supporter les moments difficiles de la thèse, en comparant nos situations respectives.

Et enfin le reste des amis, les coloc's, la famille, et Dori. Pour avoir cru en moi.

Résumé

Dans le contexte de l'amélioration des traitements de radiothérapie, la planification de traitement à l'aide d'image par résonance magnétique (IRM) présente l'avantage de supprimer les incertitudes de définition des contours liées au recalage avec l'image de scanographie (CT). L'objectif principal de la thèse est de contribuer au développement de méthodes de génération de CT synthétique (pCT) à partir de l'IRM et d'évaluer les incertitudes induites sur la dose planifiée par calcul Monte Carlo dans le cadre de la stéréotaxie intracrânienne.

Dans la première partie, une calibration stœchiométrique du CT a été réalisée. Celle-ci a été intégrée à un système de contrôle qualité des plans de traitement par simulation Monte Carlo. Nous avons ensuite démontré la précision des calculs Monte Carlo sur la base de la seule connaissance de la quantité d'hydrogène présente dans les tissus en utilisant cette calibration. La quantification de l'hydrogène des tissus à partir de séquences IRM a ensuite été étudiée théoriquement et expérimentalement.

La seconde partie concerne la génération d'un pseudo-CT par méthode atlas avec prise en compte de l'intensité des voxels de l'IRM (séquence 3D T_1). Une étude dosimétrique sur une cohorte de patients a été menée afin d'évaluer la qualité de la méthode. Des solutions ont été proposées afin d'améliorer le résultat de la méthode dans les cas anatomiques particuliers. La génération de pCT à partir d'une IRM permettra de supprimer l'examen CT de la pratique routinière, menant à une simplification du flux de travail, une diminution des coûts, et à une intégration cohérente avec les machines de traitement couplées à un scanner IRM.

Mots clés

Imagerie par résonance magnétique, Planification de traitement sur IRM, Méthode de Monte Carlo, Hydrogène, Pseudo-CT par méthode atlas, Séquence ZTE, Stéréotaxie intracrânienne.

Magnetic resonance images integration methods in Monte Carlo dose calculations applied to stereotactic radiosurgery

Summary

In the context of radiotherapy treatment quality, magnetic resonance imaging (MRI) treatment planning removes contour uncertainties from computed tomography (CT) image registration. The main aim of the thesis is to develop synthetic CT (pCT) generation methods from MRI and to evaluate uncertainties on Monte Carlo planned dose within the framework of stereotactic radiosurgery.

In the first chapter, stoichiometric calibration of the CT was realized. This was integrated into our Monte Carlo-based treatment plan quality control system. Using this calibration, we demonstrated that only the hydrogen content of tissues is required to perform accurate Monte Carlo dose calculations. Tissue hydrogen quantification from MRI sequences was then theoretically and experimentally studied.

The second part concerns pCT generation from a conventional 3D T₁-weighted sequence using an in-house atlas-based deformation method, where MRI intensity is taken into account while generating the pCT. A dosimetric study on a patient cohort was performed to evaluate the performance of the method. Several solutions were proposed in order to improve the results in the case of a particular patient anatomy. pCT generation from MRI will allow to remove the CT exam from routine practice, which will lead to a workflow simplification, a cost diminution, and a consistent integration of clinical practice when using treatment machines with an integrated MRI scanner.

Key words

Magnetic resonance imaging, MRI treatment planning, Monte Carlo method, Hydrogen content, Atlas-based synthetic CT, ZTE sequence, Stereotactic radiosurgery

Table des matières

Résumé	7
Table des matières	11
Liste des publications	15
Liste des figures hors publications	17
Liste des figures des publications	20
Liste des tableaux hors publications.....	25
Liste des tableaux des publications.....	25
Liste des abréviations	27
1. Introduction et contexte de l'étude.....	31
1.1. Radiothérapie	31
1.2. Radiothérapie basée sur l'IRM	35
1.3. Méthodes de génération de pseudo-CT.....	38
1.4. Positionnement par rapport aux méthodes existantes.....	42
2. Imagerie clinique et outils.....	47
2.1. Imagerie par résonance magnétique	48
2.1.i. Résonance magnétique nucléaire.....	48
2.1.ii. Imagerie par résonance magnétique nucléaire	51
2.2. Tomodensitométrie	52
2.2.i. Principe	52
2.2.ii. Utilisation en radiothérapie	54
2.3. Algorithmes Monte Carlo de calcul de dose	55
2.3.i. Principe	55
2.3.ii. Moderato	56
2.4. Indicateurs de comparaison de performance	57
2.4.i. Erreur moyenne absolue et erreur moyenne	57
2.4.ii. Indice gamma appliqué au nombre CT	58
2.4.iii. Paramètres de DVH	59
2.4.iv. Etude statistique sur les paramètres de DVH	60
2.4.v. Distributions de dose et profils de dose	61
3. Approche basée sur le contenu hydrogène des tissus.....	63

3.1. Contenu hydrogène des tissus	64
3.2. Publication: Monte Carlo calculation based on hydrogen composition of the tissue for MV photon radiotherapy.....	66
I. Introduction	67
II. Methods.....	68
III. Results.....	71
IV. Discussion.....	81
V. Conclusion.....	83
3.3. Relation entre la densité d'hydrogène et l'intensité des voxels IRM	84
3.3.i. Éléments théoriques et limitations des séquences classiques	85
3.3.ii. Séquence UTE.....	87
3.3.iii. Séquence ZTE	89
3.3.iv. Séquence ZTE et expérimentation sur appareil clinique	91
3.4. Conclusion	94
4. Génération de pseudo-CT par méthode atlas	97
4.1. Distorsions géométriques liées à la séquence 3D T_1	99
4.1.i. Matériel et méthodes	100
4.1.ii. Résultats.....	101
4.1.iii. Discussion.....	101
4.2. Publication : Dosimetric characterization of MRI only treatment planning for brain tumors in atlas based pseudo-CT images generated from standard T_1 weighted MR images	102
I. Introduction	103
II. Materials and Methods	105
III. Results	110
IV. Discussion.....	116
V. Conclusion.....	118
4.3. Application de la méthode atlas aux séquences ZTE	121
4.3.i. Matériel et méthodes	121
4.3.ii. Résultats.....	123
4.3.iii. Discussion.....	127
4.4. Publication : Zero TE MRI-only treatment planning for radiation therapy of brain tumors after resection.....	128

I. Introduction	129
II. Materials and methods	132
III. Results.....	136
IV. Discussion.....	139
V. Conclusion.....	140
4.5. Conclusion	142
5. Conclusion générale	145
6. Références.....	149
7. Annexe : Description de Moderato	157

Liste des publications

Monte Carlo calculation based on hydrogen composition of the tissue for MV photon radiotherapy

B. Demol, R. Viard, N. Reynaert

Journal of Applied Clinical Medical Physics, 2015; 16(5); 117-130

Dosimetric characterization of MRI only treatment planning for brain tumors in atlas based pseudo-CT images generated from standard T₁ weighted MR images

B. Demol, C. Boydev, J. Korhonen, N. Reynaert

Article soumis à *Medical Physics* le 08.06.16, accepté sous réserve de modifications le 03.08.16. Deuxième soumission le 30.08.16

Zero TE MRI-only treatment planning for radiation therapy of brain tumors after resection

C. Boydev, **B. Demol**, D. Pasquier, N. Reynaert

Article soumis à *Physics in Medicine and Biology*, Special Issue, le 05.09.16

Clinical implementation of a Monte Carlo based treatment plan QA platform for validation of Cyberknife and Tomotherapy treatments

N. Reynaert, **B. Demol**, M. Charoy, S. Bouchoucha, F. Crop, A. Wagner, T. Lacornerie, F. Dubus, E. Rault, P. Comte, R. Cayez, C. Boydev, D. Pasquier, X. Mirabel, E. Lartigau, T. Sarrazin

Article soumis à *Physica Medica* le 10.05.16, accepté le 09.09.16, en attente de publication

Liste des figures hors publications

Figure 1-1 : Accélérateur de type Clinac iX™ (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA)...	32
Figure 1-2 : Schémas illustrant la modulation en intensité des faisceaux en comparaison d'un traitement conformationnel (au centre) dans le cas d'un traitement de la prostate.	32
Figure 1-3 : Exemple d'interface graphique du TPS Masterplan® ((Nucletron B.V., Veenendaal, The Netherlands) montrant le CT du patient en positions axiale et sagittale, le contour de la cible tumorale en jaune, la disposition des faisceaux de traitement définie pour ce plan de traitement, la répartition de la dose sous forme d'un code couleur, l'histogramme dose-volume associé au plan de traitement (en bas à gauche), et la modélisation en 3D des organes et des faisceaux (en bas à droite).....	34
Figure 1-4 : Chaîne de traitement en radiothérapie. L'étape de recalage est décrite au paragraphe 1.2.	34
Figure 1-5 : L'accélérateur Cyberknife dédié à la stéréotaxie/IGRT (à gauche), et la Tomotherapy dédiée à l'IMRT/IGRT (à droite).	43
Figure 2-1 : Mouvement de précession d'un noyau autour d'un champ magnétique constant B_0	48
Figure 2-2 : Représentation schématique de la direction de précession de plusieurs spins, et aimantation résultante M	48
Figure 2-3 : a) Effet d'une impulsion RF 90° sur l'aimantation. b) Celle-ci est basculée dans le plan transverse. A la fin de l'excitation, l'aimantation transversale est égale à l'aimantation longitudinale initiale (si le temps de l'impulsion est largement inférieur à T_2). c) et d) L'aimantation transversale diminue tandis que l'aimantation longitudinale repousse. e) Après un temps suffisamment grand, l'aimantation longitudinale retrouve sa valeur initiale.	50
Figure 2-4 : Comportement de l'aimantation longitudinale et transversale après une impulsion RF de 90°.....	50
Figure 2-5 : Le signal de précession de l'aimantation M est recueilli par une bobine de réception. Le signal montré est celui obtenu après une impulsion RF de 90°, et suit une exponentielle décroissante en T_2	50
Figure 2-6 : a) Absence de gradient de champ magnétique, l'aimantation a la même valeur (relative à B_0) pour l'ensemble du volume. b-d) Effets lors de l'application d'un gradient de champ magnétique G_z , G_x et G_y , selon les directions x , y , z	51

Figure 2-7 : Diagramme de séquence d'une séquence écho de spin classique. Une première impulsion RF bascule l'aimantation à 90° dans le plan sélectionné par le gradient de sélection de coupe. Les gradients d'encodages de la fréquence et de la phase permettent de sélectionner l'espace du plan de Fourier à remplir lors de la lecture du signal (de l'écho). La séquence écho de spin introduit une impulsion RF de 180° afin de récupérer la dispersion de la phase ayant pour origine les inhomogénéités de champ. Cet enchaînement est répété N_p fois pour remplir l'espace de Fourier d'une coupe. Image reproduite de Jung et Weigel [58].
..... 52

Figure 2-8 : Schéma du scanner CT dans le plan axial. Image reproduite de Bernard Nicolas, Editions PEMF, BT2 « L'imagerie médicale » 53

Figure 2-9 : Principe de projection : la mesure $P\theta(u)$ correspond à l'intégrale de la fonction $f(x,y)$ à reconstruire le long d'une droite parallèle à l'axe v (axe de la source RX)..... 54

Figure 2-10 : DVH représentant la dose minimale reçue par une certaine fraction du PTV. Les paramètres de DVH utilisés dans les différentes études sont indiqués sur la figure par l'intersection entre le pourcentage du volume (traits pointillés) et la courbe de DVH (trait plein, bleu)..... 59

Figure 2-11 : La fonction de densité de probabilité en trait plein, vert, a été estimée à partir des différences relatives empiriques, représentées sous forme d'histogramme, en bleu. La partie grisée sous la courbe représente l'intégrale de la fonction entre -2% et 2%, et cette valeur permet de déterminer la fraction de la population globale dont l'erreur entre la méthode testée et la méthode de référence est inférieure à 2% (82.7% dans ce cas)..... 61

Figure 3-1 : Coefficients d'atténuations massiques pour les éléments chimiques présents dans les tissus..... 65

Figure 3-2 : Pouvoirs d'arrêt massiques pour les éléments chimiques présents dans les tissus 65

Figure 3-3 : Schéma synthétique du processus d'étalonnage stœchiométrique. L'équation du modèle stœchiométrique correspond à l'équation (1) page 69..... 66

Figure 3-4 : Simulation de la trajectoire de l'aimantation durant une impulsion gaussienne (FWHM = 2 ms) de 90° d'une durée de 3 ms, montrant la rotation de l'aimantation longitudinale M_z dans le plan transverse, et créant ainsi l'aimantation transversale M_{xy} pour des tissus possédant des T_2 entre 0.01 ms et 100 ms, et un T_1 de 1 s. Image reproduite de Robson *et al* [70]. 87

Figure 3-5 : Diagramme de séquence pour une séquence UTE 2D basique. Les demi-impulsions RF sont appliquées avec le gradient de sélection de coupe G_{slice} négatif dans la première partie de l'acquisition, et positif dans la deuxième partie. L'impulsion RF est

tronquée et rapidement suivie par la fenêtre d'acquisition pendant laquelle les gradients de lecture G_x et G_y génèrent le gradient radial. Image reproduite de Robson <i>et al</i> [70].	88
Figure 3-6 : Diagramme de séquence d'une séquence ZTE. Les gradients G_x , G_y , et G_z sont gardés actifs pendant l'émission des impulsions RF et l'acquisition du signal (non représenté sur ce diagramme), et sont incrémentés d'un pas directionnel relativement faible entre les répétitions, résultant à un TE nominal de 0 ms. Image reproduite de Wiesinger <i>et al</i> [76].	89
Figure 3-7 : Distribution de l'inverse du logarithme de l'intensité ZT en fonction du nombre CT pour une image ZTE de la tête. Image reproduite de Wiesinger <i>et al</i> [76].	91
Figure 3-8 : Relation entre le densité massique et la fraction massique d'hydrogène des tissus humains répertoriés dans la table de Woodard and White [78]. R^2 est le coefficient de détermination.	92
Figure 3-9 : Exemple d'une image ZTE (à gauche), et sa coupe CT associée (à droite).	93
Figure 3-10 : Histogramme de l'image ZTE figure 3-9. La discontinuité de la distribution provient de la phase de ré-échantillonnage des données du plan sagittal vers le plan axial de l'image ZTE réalisée sous Matlab.	93
Figure 3-11 : Distribution de l'inverse du logarithme de l'intensité ZT en fonction du nombre CT pour une image ZTE de la tête. La présence d'un quadrillage dans l'image provient de la phase de ré-échantillonnage des données du plan sagittal vers le plan axial de l'image ZTE.	94
Figure 4-1 : GUI développé sous Matlab pour permettre la visualisation de deux images, ainsi que la visualisation d'un outil de comparaison d'image. Ici, la qualité du recalage rigide d'un CT et d'une IRM est visualisée par transparence des images.	99
Figure 4-2 : Objet-test 3D geometry phantom.	100
Figure 4-3 : Image binaire d'identification des trous du « 3D geometry phantom » dans les plans (de gauche à droite) axial 0 cm, sagittal et coronal. La position de différence maximale entre les coordonnées mesurées et théoriques est entourée en jaune dans chaque image.	101
Figure 4-4 : Génération virtuelle sur l'image ZTE (à gauche) et l'image CT (à droite) d'un trou dans l'os pariétal proche du PTV, que traversent une proportion importante des faisceaux du traitement (environ 50%).	123
Figure 4-5 : Erreur absolue moyenne (MAE) et erreur moyenne (ME) en fonction du nombre CT. Les courbes représentent la valeur moyenne des deux patients.	123
Figure 4-6 : a) DVH du plan Cyberknife (PTV courbe bleue) et b) DVH du plan Tomotherapy (PTV courbe orange). Les autres courbes représentent les OARs. Les courbes en trait plein représentent les doses calculées avec le CT patient, les courbes en pointillés avec le pCT.	124

Figure 4-7 : Cas du plan Cyberknife. a) CT patient ; b) pCT ; c) répartition de la dose sur la coupe ; d) profil de dose le long de la ligne blanche tracée en c)..... 125

Figure 4-8 : Cas du plan Tomotherapy. a) CT patient ; b) pCT ; c) répartition de la dose sur la coupe ; d) profil de dose le long de la ligne blanche tracée en c)..... 126

Figure 4-9 : Patient avec trou dans l'os pariétal artificiellement généré. a) IRM patient avec trou généré ; b) atlas IRM déformé sur a) ; c) différence relative de b) par rapport à a) avec un fenêtrage à partir de 0.5 (sans unité) ; d) génération du pCT + assignation postérieure de 0 HU aux voxels c) d'intensité supérieure à 0.5. Les flèches en violet et rouge sont des aides aux explications dans le texte. 126

Figure 4-10 : Patient avec trou dans l'os pariétal artificiellement généré. a) CT patient avec trou généré ; b) génération du pCT sans modification ultérieure ; c) distribution de dose dans la coupe et contour du PTV ; d) DVH comparant la dose au PTV (courbe bleue) dans le CT patient avec trou généré (trait plein) et dans le pCT (trait pointillé). 127

Liste des figures des publications

Publication: Monte Carlo calculation based on hydrogen composition of the tissue for MV photon radiotherapy

Figure 1 : Correlation between hydrogen content and mass density of the human tissues provided by Woodard and White 70

Figure 2 : Mass density calibration curve. The equations of linear regression are displayed on the graph. R^2 is the correlation coefficient. Tissue CT numbers are calculated using the stoichiometric model 73

Figure 3 : Ratio to reference subset mass attenuation coefficients of some subsets for the HO scheme and the HA scheme. Not all subset curves have been displayed to improve clarity. The top right window shows the same curves on a higher vertical range 74

Figure 4 : Ratio to reference unrestricted mass stopping powers of some subsets for the HO scheme and the HA scheme 76

Figure 5 : Density of relative dose difference of several dose indexes between the reference scheme and the HO scheme for all treatments. Dose difference is expressed as $(D_{X,ref} - D_{X,HO})/D_{X,ref}$. Density is normalized to unity. μ is the mean of the distribution, σ is the standard deviation of the distribution, and t is the p-value of the distribution for the null hypothesis (mean equal zero)..... 78

Figure 6 : Density of relative dose difference of several dose indexes between the reference scheme and the HA scheme for all treatments. Dose difference is expressed as $(D_{X,ref} - D_{X,HA})/D_{X,ref}$. Density is normalized to unity. μ is the mean of the distribution, σ is the

standard deviation of the distribution, and t is the p-value of the distribution for the null hypothesis (mean equal zero)..... 81

Figure 7 : Delineation of the GTV (red contour), the CTV (green contour) and the PTV (blue contour) comprising the bone marrow (brown contour) of a T11 vertebra palliative treatment (a). Dose repartition using the reference scheme (b) and using the HO scheme (c). Color scale goes to dark blue (0 Gy) to green (23 Gy -30 Gy) up to intense red (42 Gy). D_{mean} to PTV: 32.1 Gy. Maximum dose to bone marrow is under 30 Gy 78

Figure 8 : DVH of a vertebra target case. One color (online version) corresponds to one volume. Full line corresponds to the reference scheme, dashed to the HO scheme, dotted to the HA scheme 79

Figure 9 : Line profile (top to bottom) crossing the tumor and the bone marrow of the same treatment plan than on figure 7 (a) and dose value along this line for the reference scheme and the HO scheme (b)..... 79

Figure 10 : Line profile (top to bottom) crossing the tumor of the same treatment plan than on figure 7 (a) and dose value along this line for the reference scheme and the HO scheme (b) 80

Publication: Dosimetric characterization of MRI only treatment planning for brain tumors in atlas based pseudo-CT images generated from standard T1 weighted MR images

Figure 1 : Overall strategy of the proposed atlas-based methods 106

Figure 2 : Simplified scheme of the pCT generation of the MRint method. nCT is the CT number, and r is the distance of a voxel to the blue central voxel. If no voxel is found in the box, the intensity search is performed on the entire slice, and the CT numbers of the five nearest voxels are averaged 107

Figure 3 : Examples of the generated pCTs compared with the corresponding CT slices in a). b) pCT by the MRint method; and c) pCT by the MRdef method 110

Figure 4 : pCTs and their associated gammaCTs calculated with the true CT as the reference. a) pCT from the MRint method; b) gammaCT of a); c) pCT from the MRdef method; and d) gammaCT of c). In the air outside the internal contour of the head, the value of gammaCT (red color) has no meaning because an nCT value of -2048 HU was artificially introduced: it is a value that is considered to be air in the dose calculation. The color map of the gammaCT is always the same throughout the entire paper. 110

Figure 5 : Mean error and mean absolute error, both calculated in the bins of 20 HU and averaged across all the patients for the two methods. 111

Figure 6 : Density distribution of the dose difference between the pCT from the MRint method and true CT for several DVH parameters. Bars (blue): data distribution; Line (green): probability density function based on these data. The height of the green curve was reduced for clarity. The width of the bars is equal to 0.1%.. 112

Figure 7 : A sphenoid case where the target is represented by the blue contour on the image a) (true CT). b) and c) are the dose distribution in the true CT and pCT, respectively. The DVH of this case is plotted in d), where the PTV curves are in dark blue at the most right of the window. Other curves represent organs at risk. A profile following the white line starting from the upper left corner to bottom right in a) is plotted in e)..... 113

Figure 8 : a) pCT, b) gammaCT, and c) gamma index of the slice selected in Figure 7. Two misleading areas are white circled on the gammaCT image and copied on the gamma index image..... 114

Figure 9 : Set of images showing a patient with atypical anatomy. a) True CT; b) pCT from the MRint method; and c) gammaCT between b) and a)..... 115

Figure 10 : Set of images showing a patient with atypical anatomy. a) Patient MR image; b) deformed model MR image; and c) absolute relative ratio of the two former images 115

Publication: Zero TE MRI-only treatment planning for radiation therapy of brain tumors after resection

Figure 1: Pipeline of the data processing followed in this study 133

Figure 2 : Relation between CT numbers and MRI intensities using (a-b) the T1-w image, the (c-d) ZTE image and the CT image of the test patient after alignment, for all pixels inside the head (same mask used). Scatter plots have two different marker sizes: (a,c) high size (area of 0.01 points squared) and (b,d) the lowest size afforded by matplotlib (Hunter 2007), that is, an area of 0.000003 points squared.-log(IMRI) values are shown in (a-d) in order to compare with (Wiesinger et al. 2016)..... 134

Figure 3 : *Post hoc* correction of the pCT image: strategy for selecting the neighbors (shown in (b)) of a given pixel of interest (POI) of the patient MR image (shown in (a)) that were used for correcting its HU value (shown in (c)). Only neighbors of the same class as that of the POI were eligible for selection. All images were in the coordinate system of the patient MR image. I_1 , I_2 and I_3 are the patient MR image, the deformed atlas MR image, and the pCT image, respectively. i and j are mute indices addressing pixels in the neighborhood, \mathbf{p} is the position of the POI, \mathbf{q}_i is the position of a pixel in the neighborhood of \mathbf{p} , α_i and α_j are inverse-distance weighting coefficients and A is a given threshold 135

Figure 4 : Rectangle-shaped region of interest (in red) used for MAE calculations and containing the bone resection region, overlaid on the planning CT scan of the test patient, in (a) axial, (b) sagittal and (c) coronal planes 136

Figure 5 : Axial (a-c) ZTE MRI and (d-f) CT slices of (first column) the test patient, (second column) the atlas and (third column) the atlas mapped using the transformation resulted from atlas-to-patient MR image deformable registration and before the proposed *post hoc* correction. 137

Figure 6 : Slice of the pCT image of the test patient (a) after using the simple smoothing with a neighborhood radius of 1 pixel and (b) after applying the proposed *post hoc* classification-based correction with $A = 0:3$ and a neighborhood radius of 4 pixels, using the same window level as in figure 5..... 137

Figure 7 : Visual comparison of the classified MR image partitioned into two tissue classes (one for air and bone together and one for soft tissue) against the tCT segmented by thresholding (ground truth), in (a,d) axial, (b,e) sagittal and (c,f) coronal planes..... 138

Figure 8 : Effect of the pCT correction using (a-b) a simple smoothing with four different sizes of neighborhood and (c-d) our proposed method with a neighborhood radius of 4 pixels, considering pixels only (a,c) within the head and (b,d) in $ROI_{resection}$. The cumulative number of pixels was also shown to enhance the range of HUs with higher proportion of pixels (curve in blue, with a differently scaled y-axis on the right)..... 139

Liste des tableaux hors publications

Tableau 3-1 : Moyenne approximative du T_2 de quelques tissus et composants de tissus à T_2 de faibles valeurs [70].	86
Tableau 3-2 : Paramètres d'acquisition du protocole par défaut dans l'étude de Wiesinger <i>et al</i> [76] et du protocole établi sur notre scanner.	92
Tableau 4-1 : Paramètres de la séquence 3D T_1 (GRE, GE) utilisée dans la méthode de génération de pseudo-CT.	98
Tableau 4-2 : Calcul de la distorsion géométrique entre la position théorique et la position mesurée des trous. La colonne « position » représente la distance entre le point d'écart maximal et le centre de l'objet-test, positionné au centre du champ magnétique statique pour les acquisitions dans les plans axial 0 cm, sagittal et coronal, et positionné à x cm du centre du champ magnétique dans la direction inférieure tête-pieds pour l'acquisition dans le plan « axial x cm ».	101
Tableau 4-3 : Paramètres d'acquisition du protocole de la séquence ZTE.	122

Liste des tableaux des publications

Publication: Monte Carlo calculation based on hydrogen composition of the tissue for MV photon radiotherapy

Table 1 : Anatomical repartition of the treatment plans. PTVs in the head are localized in soft tissues or close to bone of the skull. The pelvis group gathers prostate, cervix, endometrium, and anus. The bone metastasis group gathers vertebra, femoral head, pelvic bone, and femur.	71
Table 2 : Differences in terms of CT numbers between measures (H_{measured}) and calculations ($H_{\text{calculated}}$) using the stoichiometric calibration of the inserts of the cheese phantom. CT numbers are expressed in HU.	72
Table 3 : Elemental composition of dosimetric tissue subsets of the reference scheme. Subsets are represented by a name, a CT number lower limit H_l , a CT number upper limit H_u , an atomic weight fraction w_i and a continuous mass density calculated from the mass density calibration curve. The density provided in the last column is the mean density of the tissues within the subset and is given to show the inverse proportionality between density and hydrogen content.	73

Table 4 : Composition of the bone6 subset for the three schemes under consideration..... 74

Publication: Dosimetric characterization of MRI only treatment planning for brain tumors in atlas based pseudo-CT images generated from standard T1 weighted MR images

Table 1 : Statistical indicators of relative dose differences of different DVH parameters calculated from the dataset of 35 tumor sites. Mean, min, max are respectively the mean value, the lowest value, and the highest value across the dataset. stdev is the standard deviation of the mean across the dataset calculated under the assumption of the central limit theorem. p-value is the p-value resulting from the Wilcoxon signed-rank test..... 112

Table 2 : Estimation of the percentage of patients within the global population passing 2% and 3% dose agreement criteria (DVH parameters) in pCT compared to CT 114

Publication: Zero TE MRI-only treatment planning for radiation therapy of brain tumors after resection

Table 1 : Proportion of pixels in different tissue types in the head based on thresholding of the tCT scan of the patient..... 138

Liste des abréviations

1D : une dimension

2D : deux dimensions

3D : trois dimensions

4D : quatre dimensions

ANOVA : analysis of variance

CBCT : cone beam CT / tomographie numérique par faisceau conique

COL : centre Oscar Lambret

CT : computerized tomography / tomodensitométrie

CTV : clinical target volume / volume cible clinique

DCE-MRI : dynamic contrast enhanced MRI / IRM à contraste dynamique

DICOM : digital image and communications in medicine

DRR : digitally reconstructed radiograph / radiographie reconstruite numériquement

dUTE : double UTE / séquence UTE à double temps d'écho

DVF : deformation vector field / champ de déformations

DVH (ou HDV) : dose volume histogram

EM : expectation maximization / maximisation d'espérance

FID : free induction decay / signal de précession libre

FOV : field of view / champ de vue

FWHM : full width at half maximum / largeur à mi-hauteur

Gy : unité de dose (Gray), $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$

GTV : gross tumor volume / volume tumoral macroscopique

GUI : graphical user interface / interface utilisateur graphique

HA : hydrogen - adipose

HDV (ou DVH) : histogramme dose volume

HO : hydrogen - oxygen

HU (ou UH) : Hounsfield units

IGRT : image-guided radiation therapy / radiothérapie guidée par l'image

IMRT (ou RCMI) : intensity-modulated radiation therapy

IRM (ou MRI) : imagerie par résonance magnétique

IRMf : IRM fonctionnelle

IVDT : image value to density table / courbe d'étalonnage du CT

Linac : linear accelerator / accélérateur linéaire d'électrons

LTSI : laboratoire de traitement du signal et de l'image (Rennes)

MAE : mean absolute error / erreur absolue moyenne

MC : Monte Carlo

MCDE : Monte Carlo dose engine

MCTP : Monte Carlo treatment planning / Planification de traitement Monte Carlo

ME : mean error / erreur moyenne

MLC : multi-leaf collimator / collimateur multi-lames

MR: magnetic resonance

MRI (ou IRM): magnetic resonance imaging

MRS: magnetic resonance spectroscopy / spectroscopie de résonance magnétique

MRSI : magnetic resonance spectroscopic imaging / imagerie par spectroscopie de résonance magnétique

MU (ou UM) : monitor unit

MV: megavolt

MVCT : megavolt CT / tomographie numérique par faisceau megavolt

NIST: National Institute of Standards and Technology

OAR: organe à risque

ORL: oto-rhino-laryngologique

pCT: pseudo-CT

PET (ou TEP): positron emission tomography

PTV: planning target volume / volume cible prévisionnel

RCMI (ou IMRT) : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RF : radio-fréquence

RM: résonance magnétique

RMN : résonance magnétique nucléaire

ROI: region of interest / région d'intérêt

RTP : radiotherapy treatment planning / planification de traitement en radiothérapie

RX : rayons X

SAR : specific absorption rate

SBRT : stereotactic body radiation therapy / stéréotaxie extra-crânienne

SRS : stereotactic radiosurgery / stéréotaxie intracrânienne

TE : temps d'écho

TEP (ou PET) : tomographie par émission de positons

TPS: treatment planning system / système de planification de traitement

TR : temps de répétition

UH (ou HU): unités Hounsfield

UM (ou MU) : unité moniteur

UTE: ultra-short time echo (sequence)

VMAT: volumetric modulated arc therapy / arc-thérapie avec modulation d'intensité

xml : extensible markup language

ZTE: zero time echo (sequence)

1.Introduction et contexte de l'étude

Sommaire

1.1	Radiothérapie.....	31
1.2	Radiothérapie basée sur l'IRM.....	35
1.3	Méthodes de génération de pseudo-CT	38
1.4	Positionnement par rapport aux méthodes existantes.....	42

1.1. Radiothérapie

La radiothérapie est une technique de traitement des cancers utilisant les rayonnements ionisants de haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se diviser et à se reproduire. Les cellules saines sont également affectées par l'exposition aux rayonnements ionisants, mais la plupart d'entre elles pourront récupérer de ces effets en suivant un schéma de traitement adapté. Cependant, les tissus sains à proximité immédiate de la tumeur sont potentiellement sujets à complication car ils peuvent recevoir des niveaux de radiation proches de ceux délivrés à la tumeur. L'objectif général de la radiothérapie est donc de détruire les cellules tumorales tout en minimisant les atteintes des tissus sains environnants. En radiothérapie, la grandeur physique utilisée pour quantifier les effets des rayonnements sur les cellules est l'énergie ionisante déposée dans les tissus par unité de masse, également appelée dose, et est mesurée en Gray ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$). Pour garder un niveau de complication acceptable, la dose totale délivrée à la tumeur, et par extension aux tissus sains à proximité, doit être limitée et étalée dans le temps, selon des critères radiobiologiques dépendants de la caractérisation de la tumeur, de la localisation anatomique, et de la technique de traitement. Par exemple, en radiothérapie externe conventionnelle, une prescription de dose classique est typiquement de l'ordre de 60 Gy administrés en fractions de 2 Gy, cinq fois par semaine.

La radiothérapie externe regroupe tous les traitements de radiothérapie dont la source de rayonnements ionisants est externe au corps humain. Il existe à l'inverse des traitements de radiothérapie interne lorsque la source de rayonnements ionisants est placée à l'intérieur du corps humain, mais ce type de radiothérapie n'est pas abordé dans ce rapport. En radiothérapie externe, les rayonnements ionisants sont généralement produits et délivrés par des accélérateurs linéaires d'électrons (linac), comme celui présenté figure 1-1. Des électrons accélérés par un guide d'ondes hyperfréquences viennent percuter une cible en

Introduction et contexte de l'étude

métal possédant un numéro atomique élevé afin de produire des photons X de haute énergie par rayonnement Bremsstrahlung. Généralement, des collimateurs en sortie du linac permettent de focaliser et de donner une forme géométrique particulière au faisceau, en fonction de la forme de la tumeur, permettant ainsi de conformer le faisceau à la tumeur afin d'éviter une irradiation inutile des tissus sains.



Figure 1-1 : Accélérateur de type Clinac iX™ (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA)

La radiothérapie conventionnelle désigne ainsi la technique de traitement la plus répandue, utilisant plusieurs faisceaux de traitement possédant une incidence différente à la tumeur, généralement entre deux et sept, afin de répartir la dose de manière homogène dans le volume tumoral et de diminuer la délivrance de fortes doses aux tissus sains environnants. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI ou IMRT), est basée sur le même principe, et génère une modulation d'intensité du faisceau réalisée à l'aide d'un collimateur multi-lames (MLC) dont les lames se déplacent durant l'émission du faisceau, schématisée sur la figure 1-2.

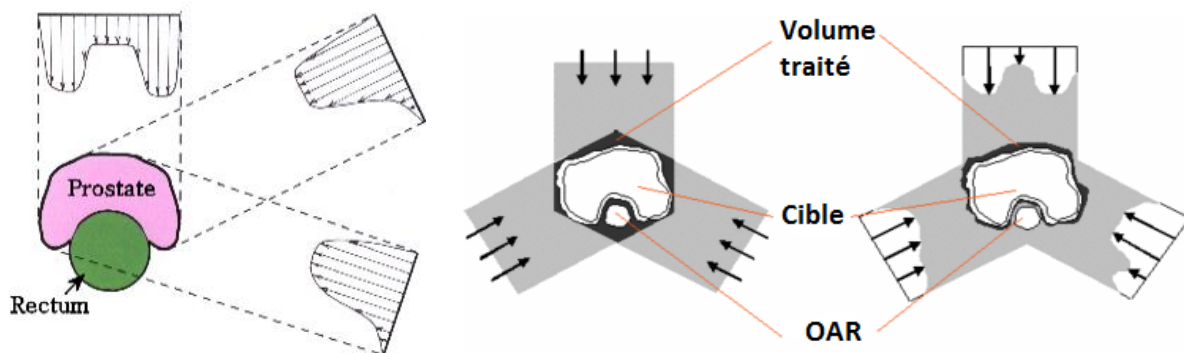


Figure 1-2 : Schémas illustrant la modulation en intensité des faisceaux en comparaison d'un traitement conformationnel (au centre) dans le cas d'un traitement de la prostate.

Cette technique de traitement permet diminuer les doses reçues par les tissus sains en créant un gradient de dose autour de la tumeur plus important qu'en radiothérapie conformationnelle. La radiothérapie guidée par l'image (IGRT) intègre un contrôle de la position du patient ou de la tumeur en temps réel pendant le traitement, par un système de radiographie ou de marqueurs infrarouges par exemple. Ce contrôle de la position améliore

la robustesse du traitement, car la dose délivrée est plus proche de la dose planifiée [1]. La stéréotaxie est une branche de la radiothérapie consistant à délivrer à des tumeurs de petite taille des doses très élevées de manière hypofractionnée (6 à 20 Gy par séance), associées le plus souvent à des faisceaux de petites dimensions (arbitrairement, un faisceau inférieur à 4 cm est désigné « petit » faisceau). Les petits faisceaux génèrent plus de contraintes et de précautions à prendre par les utilisateurs, et sont appliqués aux tumeurs intracrâniennes (SRS, stéréotaxie intracrânienne) et aux tumeurs extra-crâniennes (SBRT, stéréotaxie extra-crânienne).

Afin de planifier un traitement de radiothérapie et de calculer la répartition de la dose dans la tumeur et le patient, une simulation virtuelle incluant la modélisation du patient et des faisceaux de traitement est réalisée sur un système de planification de traitement (TPS). Le faisceau d'un accélérateur est entièrement caractérisé dosimétriquement avant sa mise en oeuvre clinique. La caractérisation dosimétrique consiste en une série de mesures dosimétriques réalisées dans l'eau avec une chambre d'ionisation, destinée à paramétrer un algorithme de calcul de dose. Lors de la planification virtuelle de traitement, la disposition des faisceaux, la disposition des collimateurs, et le temps actif de faisceau sont à déterminer, de manière manuelle (planification directe) ou automatique (planification inverse), afin de concevoir le plan de traitement. Ce dernier est établi en fonction de la localisation de la tumeur, de la prescription de dose et des contraintes de dose sur les organes à risque (OAR). Le patient est quant à lui modélisé à partir d'un examen CT (computerized tomography, tomodensitométrie), qui est la modalité d'imagerie principale de la planification de traitement depuis son introduction au début des années 70 [2]. L'examen CT du patient est réalisé en position de traitement avec les accessoires de positionnement et de contention installés dans un but de reproductibilité du positionnement lors des séances de traitement. Cette image, en plus d'apporter une information sur la géométrie patient-dépendante des tissus, permet le calcul de la dose par l'algorithme du TPS, notamment par l'information en densité massique (ou densité électronique) contenue dans les voxels. Les voxels du CT contiennent également une information sur la composition élémentaire des tissus, qui est nécessaire au fonctionnement de certains algorithmes de calcul de dose, tels que les algorithmes Monte Carlo. Le CT est ainsi la modalité de référence pour tout traitement de radiothérapie. Un exemple d'interface graphique de TPS est montré à la figure 1-3.

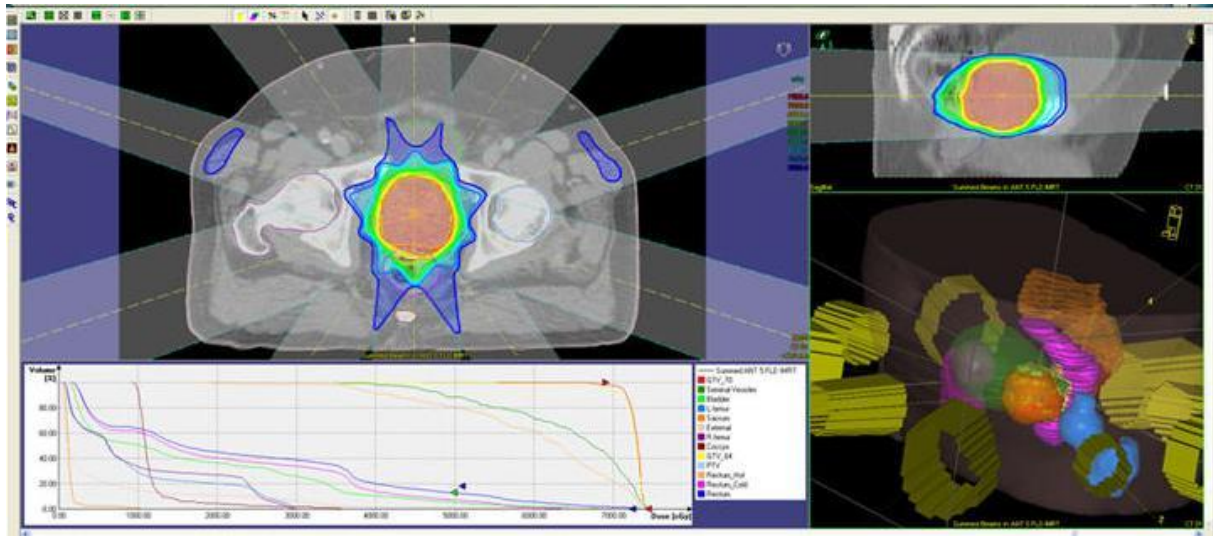


Figure 1-3 : Exemple d'interface graphique du TPS Masterplan® ((Nucletron B.V., Veenendaal, The Netherlands) montrant le CT du patient en positions axiale et sagittale, le contour de la cible tumorale en jaune, la disposition des faisceaux de traitement définie pour ce plan de traitement, la répartition de la dose sous forme d'un code couleur, l'histogramme dose-volume associé au plan de traitement (en bas à gauche), et la modélisation en 3D des organes et des faisceaux (en bas à droite).

En résumé, l'ensemble des étapes décrites ci-dessus sont reprises chronologiquement sur la figure 1-4.

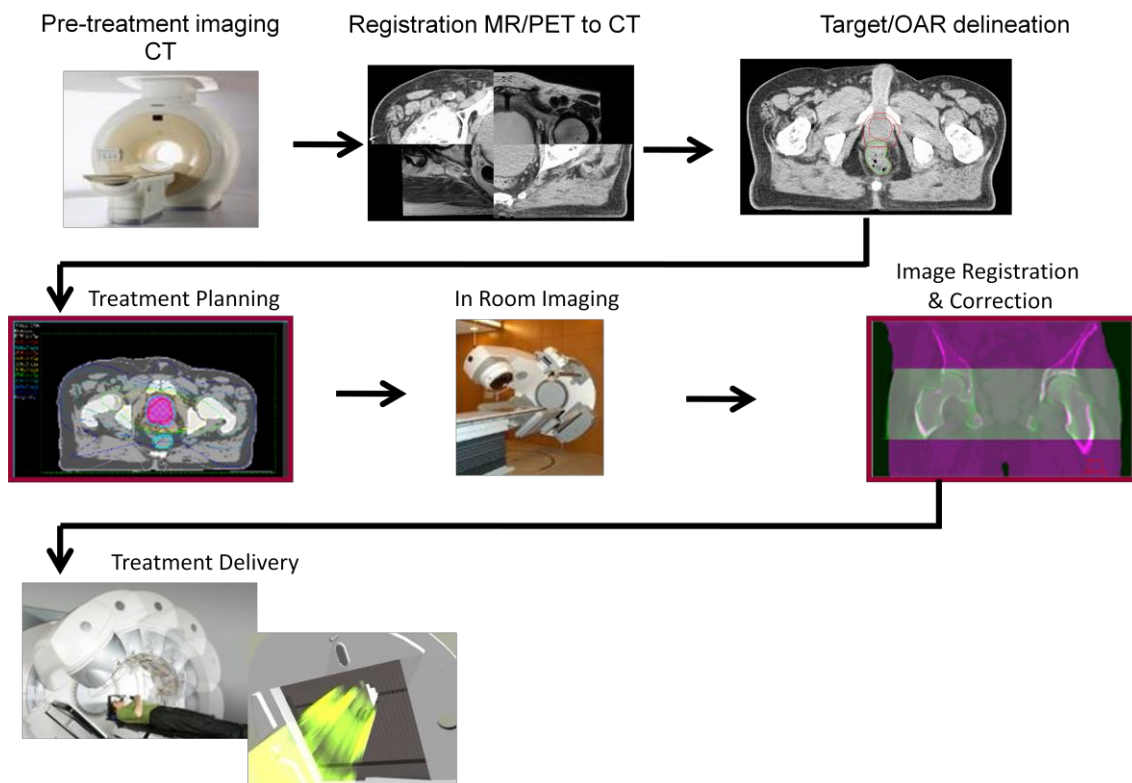


Figure 1-4 : Chaîne de traitement en radiothérapie. L'étape de recalage est décrite au paragraphe 1.2.

1.2. Radiothérapie basée sur l'IRM

Depuis son introduction à la fin des années 1970 [3], l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie avancée qui est rapidement devenue incontournable en radiothérapie [4]. Le principe de l'IRM repose sur la polarisation des noyaux d'hydrogène par un champ magnétique constant, et sur leur excitation à des niveaux d'énergie supérieurs par des impulsions électromagnétiques radiofréquences qui vont modifier l'aimantation macroscopique dans les tissus. Lorsque ces noyaux retournent à leur état stable (équivalent à leur aimantation initiale), ils émettent des ondes radiofréquences qui sont détectées par des antennes composées de bobines. Les temps de retour à l'état stable, qui dépendent notamment des temps de relaxation T_1 et T_2 , caractérisent le type de tissus. Les séquences IRM permettent de pondérer le contraste de l'image par ces temps de relaxation, permettant une distinction des tissus en fonction de leur T_1 et de leur T_2 .

Les images pondérées en T_1 sont utilisées en particulier pour délimiter le contour des différents tissus et peuvent être améliorées en utilisant un produit de contraste à base de gadolinium. Les images pondérées en T_2 sont des indicateurs sensibles à la détection des cancers et permettent de caractériser la plupart de ses phases. Elles permettent également de distinguer les lésions bénignes des lésions malignes [5].

De ce fait, l'IRM permet de mieux discerner les tumeurs que les images CT, et a donc été intégrée dans les pratiques de la radiothérapie en tant qu'image diagnostique. En effet, le volume tumoral est délimité plus précisément sur une image RM que sur une image CT, que ce soit dans le cas des tumeurs de la prostate [6][7][8][9], des lésions cérébrales [10][11], ou des tumeurs tête et cou [12]. Ces études montrent que les variations intra-observateur et inter-observateur sur les contours de la tumeur sont diminuées dans le cas de l'utilisation de l'IRM [13].

En pratique, une fois que l'examen IRM est réalisé, le volume cible, généralement le volume tumoral principal (GTV), est contouré directement sur l'image IRM par le radiothérapeute. L'image CT servant de base au calcul de dose grâce à l'information en densité massique contenue dans les voxels, les contours tracés sur l'IRM sont transférés sur celle-ci, suivant une transformation géométrique déterminée par une opération mathématique de recalage entre les deux images. Cette étape de recalage est cruciale pour superposer les deux images de manière cohérente [14] mais elle introduit une incertitude de recalage plus ou moins importante selon la localisation, due aux différences de positionnement entre les deux examens, et aux changements anatomiques des organes déformables comme le remplissage du rectum qui a une influence sur la position de la prostate, ou encore comme l'inclinaison du cou en fonction du positionnement d'un coussin appui-tête. L'incertitude de recalage, exprimée en écart-type, est estimée à 2mm pour la région tête et cou [15] et jusque 3,5 mm pour la prostate[16][17].

Cette incertitude se propage dans la localisation des contours transférés sur l'image CT : la cible « virtuelle » peut donc être décalée de quelques millimètres par rapport à la cible

« réelle ». Cette incertitude peut être prise en compte par l'application de marges supplémentaires au GTV, mais cela contribue à augmenter la taille du volume ciblé prévisionnel (PTV). De plus, ce calcul de marges est basé sur l'incertitude des études statistiques publiées, qui montrent une grande variance selon les cas [18] et les utilisateurs [15]. L'application d'une marge liée au recalage ne protège donc pas totalement des erreurs de recalage au sens statistique.

Cette erreur de recalage peut avoir un impact dosimétrique élevé lorsqu'elle affecte les petites cibles, comme dans les traitements stéréotaxiques par Cyberknife™ (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA). Le Cyberknife est capable de traiter un volume cible en délivrant de forts gradients de dose autour de celui-ci. La capacité à réaliser de forts gradients de dose est due au nombre important de petits faisceaux d'incidences différentes, généralement supérieur à 100, permettant de diminuer les doses délivrées aux tissus sains avoisinants la tumeur par rapport à un traitement conventionnel. Une erreur de 1 mm sur une cible de 1 cm de diamètre, introduite par exemple par une erreur de recalage, implique un sous-dosage d'environ 10% du volume tumoral, et une sur-irradiation importante des tissus sains juxtaposés. Une erreur de recalage signifie qu'une mauvaise correspondance entre les gradients de dose délivrés et la cible sera obtenue.

Une réduction des marges du PTV ainsi que l'utilisation de la même image pour le contourage et pour la préparation du traitement, assurant ainsi la consistance entre ces deux étapes, est un objectif qui contribuera à diminuer les erreurs dans la chaîne de traitement et à augmenter la précision globale du processus de traitement [19]. C'est dans ce but que s'est développé ces dernières années le concept de la radiothérapie basée uniquement sur l'IRM (MRI-based treatment planning). L'IRM serait alors utilisée pour le contour du volume cible et des OARs, pour planifier le traitement sur la console du TPS, comme support pour le calcul de dose, et pour produire les images radiographiques reconstruites (DRR) nécessaires au contrôle de positionnement du patient. Ceci permettrait une simplification du workflow lié à la multi-modalité, et réduirait la charge de travail ainsi que le coût financier [20][21]. Retirer l'examen CT revient aussi à supprimer l'exposition aux rayonnements ionisants associés et à une diminution de l'inconfort du patient. Des avantages majeurs pourraient découler de cette pratique, notamment en termes d'évaluation de la réponse au traitement lorsque une IRM fonctionnelle pourrait être réalisée lors de l'examen en tant que bio-marqueur, telle qu'une IRM avec amélioration dynamique du contraste (DEC) [22]. La radiothérapie basée sur l'IRM est de plus en totale cohérence avec la radiothérapie guidée par l'IRM en temps réel, bientôt accessible grâce à l'essor des simulateurs IRM et surtout des machines de traitement couplées à une IRM [23][24]. La radiothérapie adaptative sur IRM serait également possible en ligne lors de la séance de traitement. Enfin, l'IRM pourrait être utilisée dans le concept des Radiomics®, un outil de médecine prédictive se basant sur les résultats de plusieurs types d'examens non-invasifs. La mise en pratique de ce concept est donc un réel enjeu d'avenir qui serait capable d'améliorer la caractérisation et la qualité des traitements des cancers.

La principale limitation à ce modèle est le manque d'information sur la densité électronique des tissus dans les images IRM, grandeur impliquée dans le calcul de dose. En effet la production du signal en IRM repose sur la manipulation de l'aimantation des noyaux d'hydrogène contenus dans les tissus [5]. Le signal est sous forme d'ondes électromagnétiques radiofréquences et est récolté par des antennes de bobines. Ce signal est associé à un espace de Fourier, qui une fois restitué dans le domaine spatial produit une image exprimée en niveau de gris. L'intensité de cette image est pondérée par de nombreux paramètres, mais également par les grandeurs intrinsèques aux tissus, comme la densité de proton, le T_1 et le T_2 . Pour ces raisons, il n'y a actuellement aucun lien existant entre le signal IRM et la densité électronique, ni formule théorique pour relier ces deux grandeurs.

Un autre obstacle à l'utilisation de l'IRM en tant qu'image de référence pour les plans de traitement est la sensibilité de ces images aux distorsions géométriques [25]. Les distorsions sont causées par les effets non-linéaires des gradients de champ magnétique, par les inhomogénéités du champ magnétique statique, et par des artefacts de déplacement chimiques et de susceptibilité magnétique. Dans les scanners IRM modernes, les problèmes d'inhomogénéités de champ statique sont limités, mais les problèmes de non-linéarité des gradients magnétiques ont augmenté [26]. Ces effets peuvent toutefois être caractérisés [27] et corrigés [28][29], par exemple par des algorithmes utilisant l'expansion des harmoniques sphériques des champs générés par les bobines de gradient [30]. Les constructeurs intègrent aujourd'hui automatiquement ce type d'algorithme de correction d'inhomogénéité à leur software IRM [31]. Les artefacts de déplacement chimique et de susceptibilité magnétique sont liés au patient et au type de séquence utilisée, leurs effets a été montré faible dans le case des traitements de la prostate [32]. En général, les séquences utilisant une bande passante d'encodage élevée diminuent les artefacts de susceptibilité aux interfaces tissu/air et tissu/os à un niveau acceptable pour la radiothérapie [25]. Dans le cadre d'adaptation à la radiothérapie, les distorsions doivent être quantifiées et rectifiées avant d'utiliser l'IRM en routine clinique comme image de référence pour le traitement, car elles peuvent varier d'un millimètre jusqu'à 2 cm [33]. Elles peuvent même être diminuées à l'aide de méthode d'acquisition particulière, utilisant seulement un encodage de la phase et un sous-échantillonnage des acquisitions longues [34].

Les accessoires de positionnement et les contentions de traitement doivent également être adaptés pour être compatible avec l'IRM. Des antennes spécifiques à usage de la radiothérapie sont nécessaires afin de pouvoir placer les contentions et de ne pas créer de déformation physique, comme c'est le cas actuellement de l'antenne pelvienne qui déforme le contour externe du patient par compression. Enfin, une méthode alternative pour générer des images radiographiques reconstruites nécessaires au contrôle de la positionnement du patient lors du traitement occasionne une contrainte supplémentaire liée à cette pratique [35].

1.3. Méthodes de génération de pseudo-CT

Pour se servir de l'image IRM comme base de traitement, celle-ci doit être exprimée en termes de densité électronique (ou densité massique), grandeur nécessaire au calcul de dose. Il est alors apparu parmi la communauté scientifique le terme de pseudo-CT, qui désigne une image IRM dont l'intensité a été manipulée et réécrite sous la forme d'un nombre CT exprimé en unités Hounsfield (HU), afin de se placer dans une situation connue et usuelle que représente l'image CT. Ainsi transformé, le pseudo-CT (pCT) garde sa place et son rôle dans le workflow de la radiothérapie. Le mécanisme de transformation de l'image IRM en pseudo-CT est un maillon bien défini dans le processus du traitement global basé sur l'IRM. Il peut être considéré de manière indépendante des autres problématiques liées à ce sujet telles que le contrôle qualité de l'IRM et la génération de DRR. C'est pourquoi de nombreux groupes se sont impliqués dans cette thématique, et proposent plusieurs approches de génération de pseudo-CT.

Une méthode relativement accessible appelée « bulk densities » consiste à segmenter les tissus à partir de l'image IRM, généralement en dissociant l'air, les os, et les tissus mous, chacun de ces tissus possédant des densités sensiblement différentes capables d'impacter le calcul de dose en conséquence, et de leur attribuer une densité homogène. La segmentation des tissus peut se faire manuellement selon la localisation, comme dans le cas du pelvis pour un traitement de la prostate, mais cette pratique est chronophage. Généralement, une segmentation automatique des tissus est réalisable [36][37], mais la distinction entre l'air et l'os reste difficile car le signal IRM est très faible pour ces deux milieux pour tout type de séquence et de pondération en contraste. L'utilisation de séquences particulières à temps d'écho très court telles que les séquences UTE (Ultra short Echo Time)[38] a été exploitée par plusieurs groupes pour augmenter la sélectivité de la segmentation [39][40], mais celle-ci reste encore améliorable. Cependant, une combinaison de séquences avec de multiples contrastes améliore le résultat de la segmentation, surtout si le jeu comporte une séquence UTE [37][41].

Kristensen *et al* [42] ont appliqué cette méthode pour des tumeurs intracrâniennes sur une cohorte de 11 patients, puis des calculs de dose Monte Carlo ont été réalisés sur ce pseudo-CT sans le cadre de traitements conventionnels utilisant des faisceaux d'énergie de 4 MV et de 6 MV. Les résultats dosimétriques montrent une déviation supérieure à 2% pour les zones de faible dose, et une différence de dose de 2% si l'os n'est pas segmenté, c'est-à-dire si une densité homogène de 1 g.cm^{-3} correspondant à la densité de l'eau est appliquée à l'intégralité des tissus.

Jonsson *et al* [43] ont utilisé la même méthode pour différentes localisations, et un plan de traitement conformationnel a également été prescrit pour un jeu de 10 patients par localisation. La différence de la dose moyenne au volume cible entre le pseudo-CT et le CT du patient est inférieure à 1% en valeur absolue pour les régions de la prostate et du thorax,

mais n'a pas pu être déterminée pour la région tête et cou à cause du positionnement non identique entre les deux examens.

Karotki *et al* [44] ont montré qu'en utilisant la méthode de bulk densities appliquée au CT, les déviations sur la dose moyenne à la cible était inférieure à 1% pour les 10 traitements IMRT tête et cou de l'étude. Cependant l'IRM n'a été utilisée à aucun moment dans cette étude.

Lambert *et al* [45] appliquent cette méthode dans le cas du traitement de la prostate pour 55 patients selon un traitement conventionnel en 4 ou 5 faisceaux. La moyenne de la dose moyenne au PTV est de -1.3% avec un écart-type de 0.8% (1σ). La dose moyenne au PTV peut donc atteindre une erreur de supérieure à -3% lorsque l'IRM est utilisée comme base pour le calcul de dose.

Hoogcarspel *et al* [46] présentent plusieurs niveaux de complexité d'assignation des bulk densities dans le cadre des traitements des métastases spinales par radiothérapie stéréotaxique extra-crânienne pour 20 patients. Les résultats dosimétriques sont évalués par des cartes de différence de dose et des indices gamma (explication de cet indice au paragraphe 2.4.ii), et la conclusion de cette étude indique la non-faisabilité de cette méthode d'attribution des densités dans ces localisations où l'os représente un volume important sauf si l'information en densité électronique des vertèbres est à disposition (i.e. obtenues du CT), car les écarts dosimétriques sont trop élevés.

Korsholm *et al* [47] ont considéré les mêmes niveaux de complexité dans le cas des traitements IMRT ou VMAT de la prostate (21 patients), de la tête et du cou (18 patients), et pelviens (8 patients). Bien qu'une analyse de variance (ANOVA) ne montre pas de différence significative entre les pseudo-CT et le CT pour la plupart des indices de dose analysés, une variance supérieure à 0.9% est systématiquement indiquée, et pouvant aller jusque 7.4% sur la dose moyenne aux parotides.

Ces deux dernières publications montrent la limitation dosimétrique de la méthode des bulk densities qui mettent en défaut les résultats énoncés des quatre premières publications. Les causes relevées par les auteurs sont la présence d'os et de cavité d'air près des volumes cibles, ainsi qu'une géométrie différente du patient entre le CT et l'IRM.

Une autre approche pour synthétiser un pseudo-CT consiste à disposer d'un atlas comprenant un examen CT et IRM d'un même patient (ou d'une paire CT/IRM de plusieurs patients) et de calculer un recalage déformable (non-rigide) entre ce modèle IRM et l'IRM du patient, pour ensuite l'appliquer à l'atlas CT ou à des structures associées au CT atlas (atlas-based methods). Diverses opérations sur les voxels peuvent ensuite être appliquées au CT atlas ainsi déformé. Cette méthode présente néanmoins un risque reconnu d'échec en cas d'anatomie non-conventionnelle du patient.

Cette technique peut être associée avec une méthode de bulk densities, comme dans Stanescu *et al* [48], où les structures du crâne associées à l'atlas IRM sont utilisées à cet effet une fois le recalage déformable appliqué. Une planification IMRT a été conduite sur 4 patients dans cette étude, et la différence de dose moyenne au PTV ne dépasse pas 0.3%. La dose minimale au PTV présente cependant de grandes différences allant de 4.7% à 12.5%. Il reste toutefois difficile de conclure sur la précision dosimétrique de cette méthode au regard de la statistique peu élevée.

Dowling *et al* [49] utilisent la méthode atlas en s'appuyant sur une méthode de déformation itérative utilisant les contours des structures dans chaque image IRM. Cette déformation est appliquée au CT atlas et à ses structures osseuses associées, et aucune opération supplémentaire n'est appliquée sur les voxels, sauf une valeur aléatoire suivant une loi Gaussienne centrée sur 70 HU qui est ajoutée aux nombre CT des structures osseuses, mais qui agit en compensation d'un manque de densité constaté au niveau de l'atlas. Un traitement de la prostate a été simulé sur 26 patients en suivant cette méthode, l'analyse du Chi indique un haut niveau de concordance entre le pseudo-CT et le CT du patient. Il est cependant difficile d'évaluer la précision dosimétrique de cette méthode car le test du Chi ne donne pas d'indications sur la variance.

Gudur *et al* [50] ont développé une méthode d'unification de densité de probabilité en fonction de l'intensité des voxels entre l'IRM du patient et l'IRM atlas déformé et en fonction de la géométrie de ces deux IRM. Cette approche utilise la statistique bayésienne pour combiner ces deux fonctions de densité de probabilité en une fonction unique. Cette méthode atlas implique un traitement des voxels une fois les déformations obtenues. Il n'y a cependant que peu d'intérêt dosimétrique dans cette étude, un seul traitement VMAT ayant été réalisé sur un patient, mais aucune mesure de dose n'a été réalisée.

Siversson *et al* [51] proposent un algorithme sélectionnant plusieurs atlas IRM parmi une base d'images. Cet algorithme sélectionne les plus représentatifs par rapport à l'IRM du patient, et se base ensuite sur une extraction des structures caractéristiques des images sélectionnées. A chaque structure est associée une déformation correspondant à une paire IRM/CT, qui une fois appliquée à tous les CT sélectionnés, génère un pseudo-CT par fusion de ces CT. Cette technique a été validée dans le cas des traitements de la prostate. Cette étude montre une précision dosimétrique remarquable pour une cohorte de 10 patients traités en VMAT, la moyenne de la dose moyenne au PTV étant de 0.0% avec un écart type de 0.2% (1σ). La comparaison porte cependant sur le pseudo-CT et le CT recalé non-rigidement sur l'IRM, afin de s'affranchir de l'erreur de repositionnement du patient et des distorsions (selon les auteurs).

Enfin, une dernière approche concernant la création de pseudo-CT est de formuler le nombre CT en fonction de l'intensité des voxels IRM à partir d'une ou plusieurs séquences (intensité-based method ou voxel-based method). Ces méthodes n'utilisent ni atlas ni recalage déformable, mais vont plutôt essayer de trouver une relation entre le nombre CT et

l'intensité IRM à partir d'un jeu d'entraînement, qui sera ensuite applicable pour tout nouveau patient.

Johansson *et al* [52] utilisent une séquence UTE à double écho (dUTE) et une séquence 3D écho de spin pondérée T_2 pour établir une corrélation d'intensité avec le CT pour un set d'entraînement de 5 patients. Une génération d'images supplémentaires est réalisée en calculant la moyenne et l'écart type des 27 voxels voisins au voxel central pour chaque image IRM, portant le nombre total d'images à 16. Chaque voxel est ensuite caractérisé par l'observation des 16 variables stochastiques correspondantes. La fonction de distribution de cet espace est ensuite définie par une somme de 20 gaussiennes multi-variées, dont les paramètres sont estimés par un algorithme de maximisation d'espérance (EM). Des tumeurs cérébrales ont été simulées sur 5 patients [53] et une simulation de traitement conventionnel en 3 ou 4 champs a été produite. Les points de dose étudiés ont une différence moyenne inférieure à 1%, mais avec une déviation standard de 1.2% (1σ) pour les lésions cérébrales inférieures. Un gamma index supérieur à 97% est mesuré pour tous les patients avec un critère de 3%/3 mm.

Hsu *et al* [54] utilisent également une séquence dUTE, ainsi que des images pondérées en T_1 , en T_2 , et des images de séparation du signal en eau et en graisse par méthode de Dixon [55]. Une classification des tissus est réalisée à partir de ces images en utilisant un algorithme probabiliste (fuzzy c-means clustering avec contrainte spatiale). Une probabilité d'appartenance à un type de tissu est déterminée pour chaque voxel et pour chaque type de tissu, en définissant un nombre fini de tissus possibles. Les tissus ainsi définis sont préalablement reliés à une densité électronique. Pour chaque voxel, la densité électronique finale est calculée par la somme des densités électroniques pondérées par les probabilités calculées. Une contrainte spatiale sur la localisation des tissus ainsi que sur l'environnement autour du voxel considéré est utilisée pour réduire l'influence du bruit et améliorer la connectivité spatiale des voxels. Cette étude souligne une augmentation de la distinction entre os et air en utilisant les séquences UTE. Un plan de radiochirurgie stéréotactique a été effectué pour une cible cérébrale, et ne présente pas de déviation observable sur le DVH.

Kapanen *et al* [56] établissent une relation empirique à l'aide d'un polynôme du second degré entre le nombre CT et l'intensité d'une image par écho de gradient (LAVAFlex®) pour les régions osseuses manuellement segmentées dans le cadre des traitements de la prostate. La densité des tissus mous est définie de manière homogène à 1 g.cm^{-3} . Une étude dosimétrique sur 5 patients a été réalisée pour un traitement conventionnel à 4 faisceaux d'énergie de 6 MV et de 15 MV. La déviation maximale entre le pseudo-CT et le CT est de -1.2% pour les paramètres de DVH relevés. Les auteurs soulignent que ce modèle doit être appliqué uniquement dans le pelvis.

Korhonen *et al* [33] ont repris et amélioré ce modèle en distinguant trois catégories de tissus mous par seuillage sur la même image en contraste de phase (graisse, urine, muscle). La segmentation des os est toujours nécessaire pour appliquer le modèle empirique de

Kapanen *et al.* 10 plans de traitement IMRT et VMAT ont été calculés, et les indices de dose relevés sur le DVH diffèrent de 0.3% entre le pseudo-CT et le CT, avec un écart-type compris entre 0.2% et 0.3% (1σ). Les indices gamma 2%/2 mm sont atteints par plus de 99% des points dans tout le volume.

Andreasen *et al* [57] utilisent une extraction de patchs (petites régions cubiques de l'image) de l'IRM du patient, pour les mettre en relation avec les patchs les plus similaires d'une base d'images IRM de référence, sous contrainte spatiale. Il n'y a pas de recalage déformable utilisé dans cette méthode, seulement un recalage rigide pour guider l'algorithme. Les images CT des patchs de référence sont incorporés dans le modèle afin de pouvoir générer un pseudo-CT par fusion de la globalité des patchs. Deux cibles intracrâniennes ont été artificiellement créées pour une série de 5 patients, et un plan de traitement conventionnel en 3 ou 4 champs a été produit. Les indices de dose étudiés montrent une différence moyenne proche de 0% entre le pseudo-CT et le CT, avec un écart-type maximal de 0.8% (1σ).

Edmund *et al* [35] font un banc d'essai de 6 méthodes de création de pseudo-CT basées sur l'intensité. Ces méthodes sont regroupées deux à deux en 3 catégories comprenant la segmentation par seuil, les statistiques bayésiennes, et la régression statistique. Un plan de traitement photon 3 champs a été simulé pour une tumeur proche du tronc cérébral pour 5 patients. Les résultats dosimétriques sont en faveur des méthodes de régression statistique, telles que celle de Johansson *et al* [52], celles-ci conservant une déviation dosimétrique moyenne inférieure à 2%.

Les techniques de synthèse de pseudo-CT sont donc nombreuses et de complexité variables. Principalement, les études dosimétriques portent sur les localisations de la prostate et du crâne. Cependant, le changement de mode opératoire entre les études, tel que la technique de traitement, la méthode d'évaluation des résultats et la statistique de nombre de cas ne permet pas une comparaison globale de ces différentes approches. Il est difficile de tirer des conclusions sur la précision dosimétrique associée à chaque méthode, qui est souvent un point discuté en information additionnelle mais qui ne constitue pas une étude à part entière, notamment dans les méthodes basées sur atlas et intensité. En effet, l'accent est mis sur la description de la méthode en soi, et de la mesure de la similarité des images pseudo-CT et CT. La quantification des différences entre le pseudo-CT et le CT est une analyse importante, mais dans le cadre de la radiothérapie, l'objectif final demeure la qualité de la précision dosimétrique.

1.4. Positionnement par rapport aux méthodes existantes

Le centre Oscar Lambret (COL) a pour ligne stratégique depuis quelques années le développement de la radiothérapie basée sur l'IRM, notamment sur la base des travaux de Pasquier *et al* [32] dans le cadre du traitement de la prostate. L'acquisition d'une IRM partagée entre le service d'imagerie et le service de radiothérapie (50%) est en cours de processus, afin de pouvoir positionner le patient en position de traitement sur l'IRM, et

d'acquérir des séquences particulières comme les séquences UTE et les séquences à temps d'écho nul (ZTE). La décision d'installer une machine de traitement couplée à une IRM dans un avenir proche a notamment été prononcée. L'équipe de radiothérapeutes et de médecins médicaux a également répondu à plusieurs appels à projet concernant le suivi des patients après traitement et impliquant des mesures de suivi d'efficacité et de toxicité du traitement sur IRM. La radiothérapie basée sur l'IRM est donc un projet en cours d'élaboration au sein du COL.

Les lésions cérébrales et les tumeurs tête et cou traitées par radiothérapie représentent au total 465 patients traités au COL en 2014, soit 16% des traitements par radiothérapie de l'année, ce chiffre étant constant sur les 3 dernières années. La localisation du crâne a ainsi été justifiée comme base de réflexion selon cette motivation. De plus, elle offre une anatomie présentant tout type de densité et avec des interfaces entre l'os et l'air, permettant ainsi de tester l'efficacité des méthodes de génération de pseudo-CT développées dans des zones complexes. Une IRM protocolaire est réalisée dans une majorité des cas pour ces indications, au sein du département d'imagerie médicale du COL. Cependant, aucune disposition particulière n'est actuellement considérée en vue d'un traitement par radiothérapie, notamment aucune contention n'est mise en place lors de l'examen IRM et le patient n'est pas placé en position de traitement. Ce protocole évoluera néanmoins lors de l'installation prochaine du scanner IRM dédié radiothérapie (50%) avec l'utilisation d'une table plate, de contentions et d'antennes adaptées, et de laser externes de positionnement.

Ces indications sont traitées majoritairement sur deux types de machines reposant sur une technologie avancée, le Cyberknife™ et la Tomotherapy™ du constructeur Accuray (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA).



Figure 1-5 : L'accélérateur Cyberknife dédié à la stéréotaxie/IGRT (à gauche), et la Tomotherapy dédiée à l'IMRT/IGRT (à droite).

Le Cyberknife est une machine dédiée à la stéréotaxie guidée par l'image, où le traitement est constitué d'un nombre élevé (supérieur à 100) de faisceaux de faible diamètre (de 5 mm à 6 mm) délivrés par un accélérateur linéaire compact installé sur un bras robotisé, et où le positionnement du patient est contrôlé par des projections radiographiques rapprochées

dans le temps (quelques secondes). La Tomotherapy est une machine dédiée à l'IMRT et à la radiothérapie guidée par l'image (IGRT), comprenant un anneau circulaire où un accélérateur linéaire compact et un collimateur multi-lames (MLC) binaire tournent autour du patient le long de cet anneau pendant que la table de traitement avance dans le tunnel. Le positionnement du patient est vérifié par tomographie réalisée à l'aide de l'accélérateur linéaire et d'un détecteur couplé. Les cibles tumorales sont de taille généralement plus grande que les cibles traitées au Cyberknife, et ces deux machines sont complémentaires sur ces localisations.

Dans ce cadre, l'objectif général de la thèse est le développement de méthodes de génération de pseudo-CT à partir d'images RM, et l'estimation de la précision de ces méthodes, notamment d'un point de vue dosimétrique, en utilisant les techniques de traitement actuelles impliquant le Cyberknife et la Tomotherapy, pour la localisation tête et cou.

Plus précisément, ce travail a été divisé en plusieurs parties et plusieurs approches de génération de pseudo-CT ont été élaborées. Dans le deuxième chapitre, le fonctionnement général des IRM, du CT, et des calculs de dose Monte Carlo sont présentés car ils constituent le socle des outils utilisés dans cette thèse. Les indicateurs de comparaison utilisés entre deux modélisations de l'image CT sont également décrits

Dans le troisième chapitre, une étude sur la possibilité de quantifier le contenu en hydrogène des tissus à partir de l'IRM, et d'effectuer un calcul de dose Monte Carlo uniquement à partir de ce contenu en hydrogène a été conduite. Pour cela, le coefficient d'atténuation massique et le pouvoir d'arrêt massique des éléments chimiques constitutifs du corps humain ont été étudiés au paragraphe 3.1, afin de mettre en valeur l'importance de l'hydrogène dans ces grandeurs. Puis une calibration stœchiométrique du scanner CT, présentée dans le début du paragraphe 3.2, a dans un premier temps été réalisée. L'indépendance du calcul de dose par rapport aux éléments chimiques autres que l'hydrogène a ensuite été testée dans la suite du paragraphe 3.2, dans l'étude publiée sous le titre « Monte Carlo calculation based on hydrogen composition of the tissue for MV photon radiotherapy ». Dans le paragraphe 3.3, une réflexion a été menée sur la quantification de l'hydrogène à partir de l'image RM, notamment par l'analyse des séquences UTE et ZTE.

Dans le quatrième chapitre, une méthode de génération de pseudo-CT par atlas basée sur une image RM d'écho de gradient a été conçue. Une quantification de la distorsion de cette séquence a dans un premier temps été réalisée dans le paragraphe 4.1. La méthode atlas est décrite dans l'étude publiée sous le titre « Dosimetric characterization of MRI-only treatment planning for brain tumors in atlas-based pseudo-CT », paragraphe 4.2. Notre méthode a ensuite été appliquée sur la base de séquence ZTE au paragraphe 4.3. Au paragraphe 4.4, une classification des tissus a été introduite en amont de notre méthode de génération de pseudo-CT, afin d'améliorer notre méthode dans sa globalité.

Enfin, une conclusion générale sur l'état actuel du développement et de l'utilisation de ces méthodes au COL est donnée au paragraphe 5, ainsi que les contributions et les perspectives atteintes à la fin de cette thèse.

2. Imagerie clinique et outils

Sommaire

2.1	Imagerie par résonance magnétique	48
2.1.i	Résonance magnétique nucléaire	48
2.1.ii	Imagerie par résonance magnétique nucléaire	51
2.2	Tomodensitométrie.....	52
2.2.i	Principe	52
2.2.ii	Utilisation en radiothérapie.....	54
2.3	Algorithmes Monte Carlo de calcul de dose	55
2.3.i	Principe	55
2.3.ii	Moderato.....	56
2.4	Indicateurs de comparaison de performance	57
2.4.i	Erreur moyenne absolue et erreur moyenne.....	57
2.4.ii	Indice gamma appliqué au nombre CT.....	58
2.4.iii	Paramètres de DVH	59
2.4.iv	Etude statistique sur les paramètres de DVH.....	60
2.4.v	Distributions de dose et profils de dose.....	61

Dans ce chapitre, les techniques d'imagerie utilisées dans le cadre de cette thèse sont présentées. L'IRM, brièvement décrite en introduction, sera expliquée de manière plus détaillée. La tomodensitométrie (ou CT), qui est une technique d'imagerie par transmission de rayons X, sera elle aussi décrite, et sera appelée sous sa forme anglo-saxonne (CT) tout le long de ce manuscrit. Egalement, la méthode de Monte Carlo est un outil de calcul de dose qui a été intégrée à un logiciel de double calcul développé au COL appelé Moderato. Les explications porteront sur la méthode Monte Carlo et sur Moderato. Enfin, les indicateurs de comparaison des performances respectives des méthodes de génération de pseudo-CT seront introduits en dernière partie de ce chapitre

2.1. Imagerie par résonance magnétique

2.1.i. Résonance magnétique nucléaire

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est basée sur le concept fondamental de résonance magnétique nucléaire (RMN). Comme son nom l'indique, ce processus concerne les noyaux, et notamment les noyaux possédant un spin non nul. On se contentera ici de n'étudier que le noyau d'hydrogène, autrement dit un proton, qui possède un spin égal à $1/2$. L'adjectif « magnétique » fait référence à l'utilisation d'un assortiment de champs magnétiques pour manipuler les spins des protons d'hydrogène. Notamment, un noyau d'hydrogène baignant dans un champ magnétique constant est soumis à un couple. Le moment magnétique est donc animé d'un mouvement de rotation autour de l'axe du champ magnétique B_0 , appelé précession de Larmor, comme le montre la figure 2-1. Ce mouvement de précession s'effectue à la fréquence de Larmor définie par $f_L = \gamma B_0$. Dans cette relation, B_0 est l'amplitude du champ magnétique statique, et γ représente le rapport gyromagnétique, qui est égal à 42.58 MHz/T dans le cas du noyau d'hydrogène. Enfin, le mot « résonance » de NMR fait référence au besoin d'envoyer une onde électromagnétique à la fréquence de Larmor pour sortir de l'état stable du moment magnétique en modifiant ce mouvement de précession.

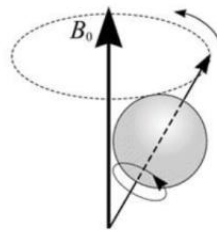


Figure 2-1 : Mouvement de précession d'un noyau autour d'un champ magnétique constant B_0 .

Le spin du noyau d'hydrogène possède deux états quantiques possibles : up and down. Ceci signifie que la composante longitudinale du moment magnétique est soit parallèle (up), soit antiparallèle (down) à la direction du champ magnétique B_0 , comme schématisé sur la figure 2-2.

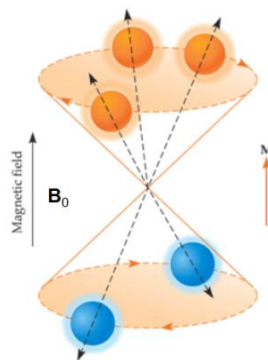


Figure 2-2 : Représentation schématisée de la direction de précession de plusieurs spins, et aimantation résultante \vec{M} .

A un niveau macroscopique, la somme des moments magnétiques contenus dans un petit élément de volume représente l'aimantation macroscopique des tissus (de la matière dans le cas général). Cette aimantation est la résultante de l'équilibre entre la minimisation de l'énergie pour un tel système et un échange thermique avec le milieu environnant selon la loi de Boltzmann. La description de ces processus complexes n'est pas proposée ici, mais peut se trouver dans Brown *et al* [5] par exemple. Le résultat est que seuls quelques spins par million participent à l'aimantation effective \vec{M} dont la direction est parallèle au champ magnétique \vec{B}_0 . A l'état stable, la valeur de l'aimantation volumique longitudinale est donnée par :

$$M_0 = \frac{\gamma^2 \hbar^2 B_0}{4kT} \rho_0 \quad (2.1)$$

où \hbar est la constante de Planck divisée par 2π , k la constante de Boltzmann, T la température, et ρ_0 le nombre de spins par unité de volume. Comme dit précédemment, une onde électromagnétique à la fréquence de Larmor est nécessaire afin de manipuler l'aimantation. Cette onde est connue sous la dénomination de champ magnétique RF, de symbole B_1 . En effet, les scanner IRM cliniques ont un champ magnétique de l'ordre du Tesla (T), et la fréquence de Larmor oscille par conséquent à plusieurs mégahertz (MHz), qui correspond à la gamme des fréquences radio (RF). La dynamique de l'aimantation dans un champ magnétique statique B_0 parallèle à l'axe z et dans un champ magnétique RF vectoriel B_1 est régie par les équations de Bloch suivantes, où $B_{ext} = B_0 + B_1$:

$$\frac{dM_x(t)}{dt} = \gamma(\mathbf{M}(t) \times \mathbf{B}_{ext}(t))_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \quad (2.2)$$

$$\frac{dM_y(t)}{dt} = \gamma(\mathbf{M}(t) \times \mathbf{B}_{ext}(t))_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \quad (2.3)$$

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = \gamma(\mathbf{M}(t) \times \mathbf{B}_{ext}(t))_z - \frac{M_z(t) - M_0}{T_1} \quad (2.4)$$

Dans ces équations, $\mathbf{M}(t)$ est l'aimantation vectorielle, et M_x , M_y , M_z ses composantes cartésiennes. Les temps de relaxation T_1 (relaxation spin-réseau) et T_2 (relaxation spin-spin) représentent les mécanismes de dissipation de l'énergie apportée par le champ RF à travers le système. Ces temps sont caractéristiques de l'environnement immédiat des noyaux, et varient de quelques microsecondes (T_2 de l'os cortical) à plusieurs secondes (T_1 , liquide céphalo-rachidien ~ 4500 ms) dans le corps humain. Dans ces équations, on remarque que T_1 régit l'aimantation longitudinale tandis que T_2 régit l'aimantation transversale.

Une représentation classique peut être utilisée pour schématiser l'aimantation dans un repère cartésien. Notamment, l'effet d'une impulsion RF de courte durée à la fréquence de Larmor) permet de basculer l'aimantation initiale dans le plan transversal selon un angle prédéfini par la forme, l'amplitude, et la durée de l'impulsion. Un exemple d'une impulsion RF de 90° est montré à la figure 2-3.

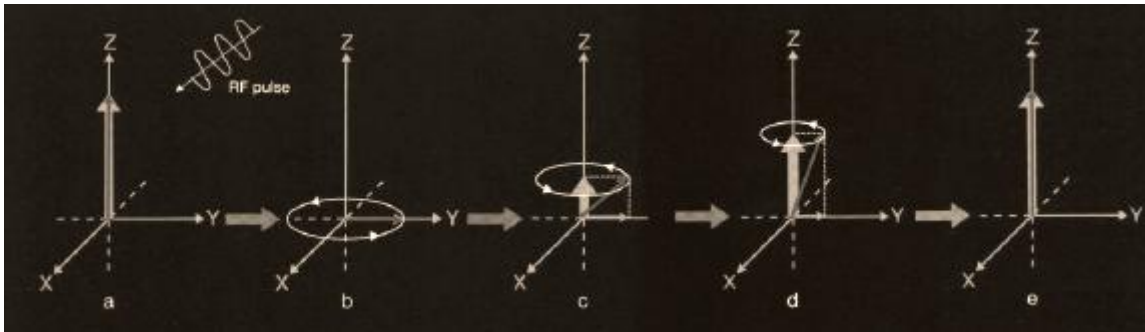


Figure 2-3 : a) Effet d'une impulsion RF 90° sur l'aimantation. b) Celle-ci est basculée dans le plan transverse. A la fin de l'excitation, l'aimantation transversale est égale à l'aimantation longitudinale initiale (si le temps de l'impulsion est largement inférieur à T_2). c) et d) L'aimantation transversale diminue tandis que l'aimantation longitudinale repousse. e) Après un temps suffisamment grand, l'aimantation longitudinale retrouve sa valeur initiale.

Suite à une impulsion de 90°, la dynamique de l'aimantation suit une exponentielle selon les équations de Bloch, comme le montre la figure 2-4.

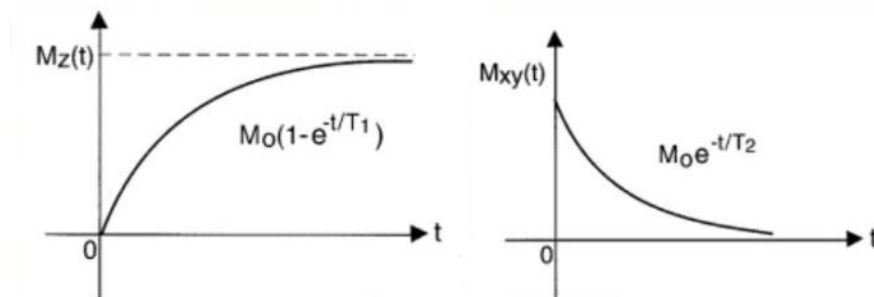


Figure 2-4 : Comportement de l'aimantation longitudinale et transversale après une impulsion RF de 90°.

L'aimantation transversale produit un signal sous forme d'onde électromagnétique à la fréquence de Larmor qui peut être recueilli par des bobines placées (presque) au contact du patient. L'origine de ce signal vient du mouvement rotatoire de l'aimantation à travers des boucles de courant selon le principe d'induction de Faraday. La forme du signal recueilli après basculement de l'aimantation dans le plan transversal s'appelle le signal de précession libre (Free Induction Decay ou FID), et est représenté à la figure 2-5. L'enveloppe de celui-ci suit une exponentielle décroissante en T_2 selon les équations de Bloch, comme sur la figure 2-4, et oscille à la fréquence de Larmor.

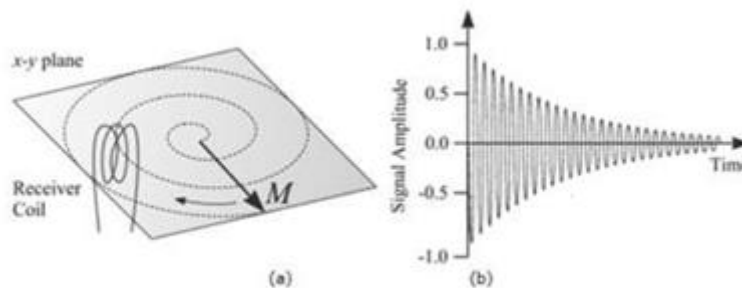


Figure 2-5 : Le signal de précession de l'aimantation M est recueilli par une bobine de réception. Le signal montré est celui obtenu après une impulsion RF de 90°, et suit une exponentielle décroissante en T_2 .

2.1.ii. Imagerie par résonance magnétique nucléaire

Le procédé décrit jusque maintenant concerne cependant la RMN uniquement. En effet, l'impulsion RF agit sur l'ensemble du volume (le corps humain) si aucune différenciation en fréquence n'est appliquée lors de l'impulsion. Egalement, le signal recueilli ainsi est l'aimantation globale du corps humain, qui n'est pas localisée spatialement. Pour produire une image à partir des mécanismes de la RMN, il faut coder l'information spatialement. C'est le rôle des gradients de champ magnétique qui produisent une variation linéaire du champ magnétique qui s'additionne au champ principal B_0 , ce qui génère une variation linéaire de la fréquence de Larmor dans la direction de ce gradient, comme le montre la figure 2-6.

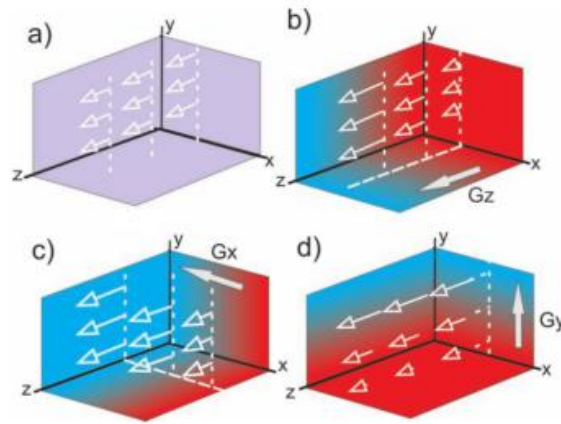


Figure 2-6 : a) Absence de gradient de champ magnétique, l'aimantation a la même valeur (relative à B_0) pour l'ensemble du volume. b-d) Effets lors de l'application d'un gradient de champ magnétique G_z , G_x et G_y , selon les directions x , y , z .

Le déphasage introduit dans la direction z par un gradient G_z appliqué pendant une durée t étant d'une part égal à :

$$\varphi_G(z, t) = -\gamma z \int_0^t G_z(t') dt' \quad (2.5)$$

Le signal recueilli par l'antenne étant d'autre part exprimé sous la forme complexe (non détaillé ici) :

$$s(t) = \int \rho(z) e^{i\varphi_G(z,t)} dz \quad (2.6)$$

Le signal temporel est alors en réalité la transformée de Fourier de la densité spatiale de protons, mise en avant par le changement de variable suivant :

$$k(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_z(t') dt' \quad (2.7)$$

Et (2.6) devient alors :

$$s(k) = \int \rho(z) e^{-i2\pi kz} dz \quad (2.8)$$

Le signal recueilli permet alors de remplir l'espace de Fourier en fonction de l'amplitude du gradient. Ces dernières équations ont été développées à une dimension, mais sont

extensibles à trois dimensions. Afin de pouvoir remplir l'ensemble de l'espace de Fourier, un schéma d'acquisition doit être mis en place. Le terme de séquence désigne un ensemble d'impulsions radiofréquences, de gradients de champ magnétique, et de fenêtres d'acquisition du signal, répétés périodiquement, qui permettent de mener l'aimantation macroscopique à un état souhaité, et de remplir l'espace de Fourier de manière intégrale.

Chaque séquence représente un arrangement particulier de ces composants qui permet de coder le signal selon une fonction spatiale dans le plan de Fourier, et est définie entre autre par le temps d'écho (TE) et le temps de répétition (TR). Le temps d'écho est la différence de temps entre le moment de l'excitation de l'aimantation et la fenêtre d'acquisition du signal, tandis que le temps de répétition est le temps entre deux enchaînements périodiques. Un post-traitement approprié de l'espace de Fourier fournit une image anatomique dont l'intensité des voxels dépend de nombreuses grandeurs telles que la température, la densité de protons, les temps de relaxation T_1 et T_2 , ainsi que des paramètres de séquence. Cette intensité est exprimée en niveau de gris et n'a pas d'unité. Un exemple de diagramme d'une séquence écho de spin est montré dans la figure 2-7.

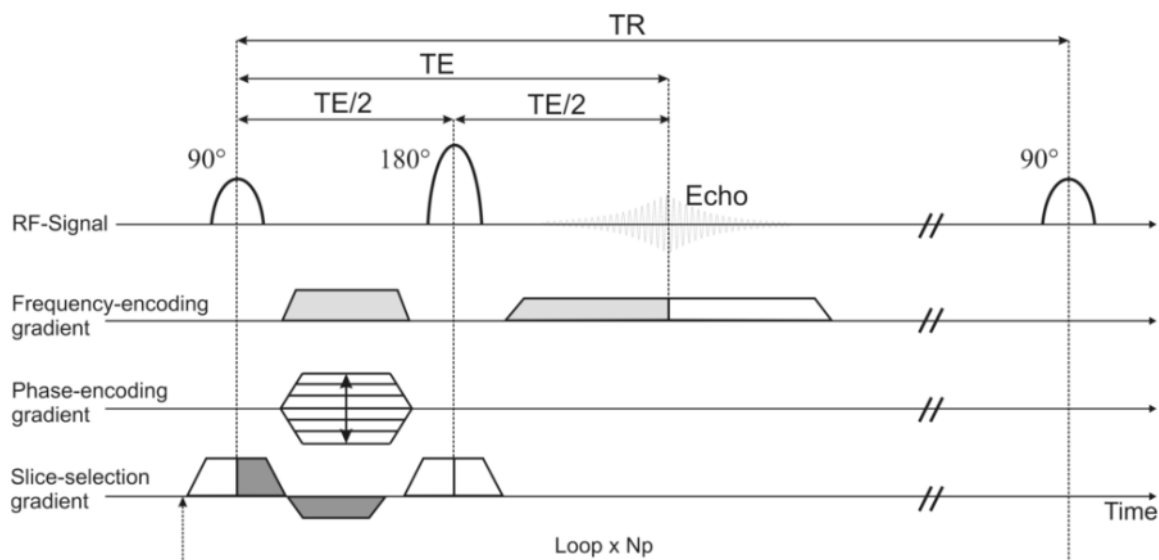


Figure 2-7 : Diagramme de séquence d'une séquence écho de spin classique. Une première impulsion RF bascule l'aimantation à 90° dans le plan sélectionné par le gradient de sélection de coupe. Les gradients d'encodages de la fréquence et de la phase permettent de sélectionner l'espace du plan de Fourier à remplir lors de la lecture du signal (de l'écho). La séquence écho de spin introduit une impulsion RF de 180° afin de récupérer la dispersion de la phase ayant pour origine les inhomogénéités de champ. Cet enchaînement est répété N_p fois pour remplir l'espace de Fourier d'une coupe. Image reproduite de Jung et Weigel [58].

2.2. Tomodensitométrie

2.2.i. Principe

La tomodensitométrie (CT) est une technique d'imagerie qui utilise la mesure de la transmission de rayons X à travers le corps humain afin de reconstruire des coupes transversales. La collecte des données est réalisée en faisant tourner sur un anneau circulaire un couple tube RX – détecteurs pendant que la table sur laquelle repose le patient

avance dans l'anneau. Le faisceau RX a une géométrie « fan beam », c'est-à-dire que des collimateurs à la sortie du tube lui confèrent une forme aplatie dans le sens de l'axe de rotation de l'anneau, de l'ordre de quelques millimètres à quelques centimètres. La géométrie de l'acquisition est présentée à la figure 2-8.

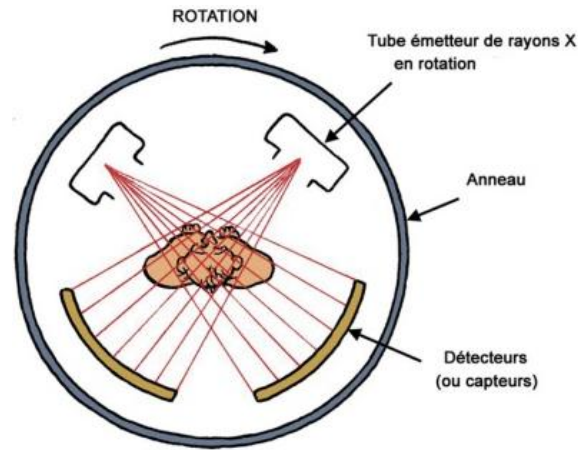


Figure 2-8 : Schéma du scanner CT dans le plan axial. Image reproduite de Bernard Nicolas, Editions PEMF, BT2 « L'imagerie médicale »

La transmission des rayons X dépend des coefficients d'atténuation linéaire μ des tissus le long de leur trajet. Le coefficient d'atténuation reflète le degré avec laquelle l'intensité I des rayons X est diminuée par un tissu, selon la formule $I = I_0 \exp(-\mu x)$, où I_0 est l'intensité initiale du faisceau et x la distance. L'image reconstruite ainsi est une cartographie de ces coefficients d'atténuation normalisés par rapport au coefficient d'atténuation de l'eau μ_{eau} selon la formule :

$$H = 1000 \left(\frac{\mu}{\mu_{eau}} - 1 \right) \quad (2.9)$$

H s'appelle le nombre CT et est exprimé en unités Hounsfield (HU). Le coefficient d'atténuation étant dépendant de l'énergie, la cartographie (l'image) est différente selon la tension nominale du tube, bien que le contraste global soit similaire pour les énergies usuelles (entre 80 kV et 140 kV).

La reconstruction d'image est basée sur un ensemble de projections récoltées par les détecteurs pendant une rotation. Une représentation d'une projection selon un angle θ est montrée sur la figure 2-9. Sur ce schéma, $f(x,y)$ représente l'atténuation du tissu au point de coordonnées (x,y) .

L'ensemble des projections de f est exprimé par la transformation de Radon $R[f]$ sous la forme :

$$R[f](u, \theta) = \int f(u \cos \theta - v \sin \theta, u \sin \theta + v \cos \theta) dv \quad (2.10)$$

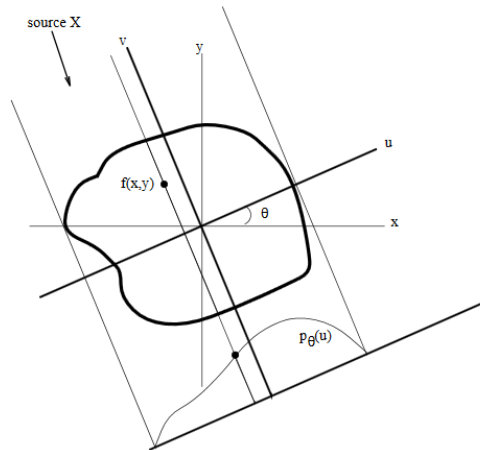


Figure 2-9 : Principe de projection : la mesure $P_{\theta}(u)$ correspond à l'intégrale de la fonction $f(x,y)$ à reconstruire le long d'une droite parallèle à l'axe v (axe de la source RX).

Dans le plan d'axes θ et u , la représentation graphique de la transformation est un sinogramme. La méthode de rétroprojection filtrée, non détaillée ici, permet de déterminer $f(x,y)$ en tout point du volume à partir d'opérations effectuées sur la transformée de Fourier de ce sinogramme. Un volume 3D est ensuite généré par la mise bout à bout des images 2D ainsi reconstruites.

2.2.ii. Utilisation en radiothérapie

Le nombre CT possède une propriété importante dans le domaine de la radiothérapie. En effet, le nombre CT et la densité massique des tissus sont corrélées de manière bilinéaire. Cette relation implique que, lorsque cette relation est connue, la densité d'un tissu peut être déterminée à partir de l'image CT. Or, la densité massique est la grandeur nécessaire aux algorithmes de calcul de dose, y compris les algorithmes Monte Carlo. Le CT possède de ce fait une double fonction : il permet la visualisation interne du patient, donc de la délimitation du volume cible par exemple, et il permet la réalisation du calcul de dose dans le patient. Il faut bien comprendre que ce n'est pas le coefficient d'atténuation qui est mesuré à l'énergie du CT (~ 120 kV) qui permet le calcul de dose à des énergies beaucoup plus grandes (~ 6 MV), mais que c'est la densité ainsi déterminée qui le permet. En effet, les algorithmes de calcul de dose prennent en entrée les informations sur la densité, et éventuellement sur la composition élémentaire comme c'est le cas pour les algorithmes Monte Carlo. La composition élémentaire peut être estimée également à partir du nombre CT, comme nous le verrons dans la partie 2.3.

La relation entre le nombre CT et la densité massique est dépendante du spectre énergétique du faisceau utilisé. Ce spectre dépend principalement de la composition de l'anode, de la tension nominale du tube, et de la filtration et de la collimation utilisée en sortie du tube. Pour ces raisons, une relation entre le nombre CT et la densité massique doit être établie pour chaque machine, mais également pour chaque protocole utilisé en routine. Cette relation va être représentée par une courbe d'étalonnage, encore appelée IVDT (Image Value to Density Table).

Classiquement, pour déterminer la courbe d'étalonnage d'un protocole, une acquisition d'un objet-test comportant des objets de densités homogènes connues couvrant la gamme de densité rencontrée dans les tissus humains est réalisée. Le nombre CT d'un objet mesuré sur l'image est ensuite attribué à la densité de cet objet, composant ainsi un jeu de données d'environ une douzaine de points selon l'objet-test utilisé. Une régression linéaire en deux segments est ensuite réalisée pour extrapoler la courbe d'étalonnage.

D'autres types d'étalonnages existent, comme par exemple la calibration stœchiométrique, qui fera l'objet du paragraphe 3.2.

2.3. Algorithmes Monte Carlo de calcul de dose

2.3.i. Principe

Une variété d'algorithmes de calcul de dose ont été développés depuis que les examens CT ont été intégrés aux pratiques de radiothérapie. Ces algorithmes permettent de calculer une répartition de la dose dans le patient suivant le plan de traitement établi, c'est-à-dire suivant un schéma unique de paramètres de faisceaux (nombre, orientation, MLC, etc...). Parmi les algorithmes de calcul de dose actuels, les algorithmes Monte Carlo (MC) sont considérés comme les plus précis, car les hétérogénéités des tissus sont intégralement prises en compte dans le calcul de dose.

Les algorithmes de Monte Carlo utilisent une méthode statistique qui permet de simuler les interactions particules-matière de manière détaillée dans le corps humain, ainsi que dans la plupart des matériaux. Notamment, elle simule les parcours individuels des particules ionisantes en utilisant l'équation de transport de Boltzmann des photons et électrons à travers les tissus. Sur son parcours, une particule peut interagir avec le milieu qu'elle traverse. A l'aide d'un générateur de nombres aléatoires et d'une table des sections efficaces des différentes interactions possibles, le programme détermine la distance et la direction de la prochaine interaction de la particule. Les interactions possibles sont fonction du type de particule, de son énergie, et du milieu environnant, ce dernier étant modélisé par l'image CT lorsque les interactions sont simulées dans le patient. Après avoir propagé la particule au lieu d'interaction, le type d'interaction à produire est généré aléatoirement. Pour chaque interaction simulée, la différence en énergie entre la particule incidente et la ou les particules sortantes est calculée, et représente l'énergie déposée au lieu de l'interaction, ce dernier étant représenté par les voxels. La dose totale est calculée en additionnant les contributions de toutes les interactions se produisant dans un voxel et en les rapportant à la masse de celui-ci.

En radiothérapie, la simulation MC est composée de deux parties. La première est la simulation du transport du faisceau des rayons X à travers la tête de l'accélérateur linéaire. Dans cette étape, ce n'est pas la dose déposée dans les matériaux constitutifs de l'accélérateur qui est étudiée, mais l'espace des phases en sortie de la tête de l'accélérateur

qui est enregistré. L'espace des phases est un fichier numérique qui contient le type de particules, leur position, leur énergie, direction ainsi que leur poids statistique.

Afin de pouvoir produire une simulation dans la tête d'un accélérateur linéaire, les éléments composants celle-ci et leur géométrie doivent être connus. En effet, la tête de traitement doit être modélisée précisément afin de produire des calculs de dose précis [59]. La tête d'un accélérateur linéaire présente généralement une construction par modules, dont les spécifications techniques et l'ordre dépendent de la machine et du constructeur. Les modules se situant à la suite du foyer primaire d'électrons sont généralement fixes et permettent ainsi de calculer un espace de phases à la sortie de ces modules qui pourra être utilisé pour chaque nouvelle simulation en entrée des modules dépendants du plan de traitement. C'est le cas de la Tomotherapy, où un espace de phases a été généré juste en amont du MLC. Pour le Cyberknife, un espace de phases a été généré pour chaque diamètre de faisceau disponible qui représente tous les états géométriques possibles, soit 12 au total.

La deuxième partie d'une simulation MC est le transport des particules dans le patient modélisé par l'image CT. La composition des tissus en termes de densité et de composition chimique élémentaire est requise à cette étape pour déterminer les sections efficaces des voxels. La densité est assignée linéairement aux voxels selon la courbe d'étalonnage, comme décrit dans le paragraphe 2.2.ii. La composition élémentaire est quant à elle toujours déterminée par un nombre fini de sous-ensemble de l'échelle du nombre CT (appelé « bins ») [60][61]. Six milieux de composition moyenne sont habituellement définis, représentant l'air, les poumons, la graisse, l'eau, le muscle et l'os. L'espace des phases est alors utilisé en entrée de cette simulation, et la distribution de dose dans le patient est enregistrée dans une grille de voxels identique ou non à celle du CT.

Le Monte Carlo est une méthode stochastique qui fournit une valeur de dose moyenne et une valeur d'incertitude statistique exprimée sous forme d'écart-type (σ) sur la valeur moyenne, pour chaque voxel de la grille du calcul de dose. La variance statistique (σ^2) est inversement proportionnelle au nombre d'événements de dépôts d'énergie enregistrés dans un voxel. Elle diminue donc avec l'augmentation du nombre total d'histoires simulées, mais également avec l'augmentation de la taille des voxels et avec l'augmentation de la densité attribuée à un voxel (plus de probabilité de création d'événements quand le milieu est dense). Ainsi, pour une taille de voxel fixée à la résolution souhaitée, et pour une densité des voxels fixée par le type de tissus modélisés, seule l'augmentation du nombre total d'histoires simulées, et donc du temps de calcul, permet de diminuer l'incertitude statistique en-dessous d'un seuil souhaité.

2.3.ii. Moderato

Dans le cadre du contrôle qualité par vérification des plans de traitement, une plate-forme MC réalisée par Reynaert *et al* a été introduite en routine clinique. Cette plate-forme consiste en un ensemble de classes C++ qui gère les fonctionnalités, et une interface graphique disponible à partir d'un explorateur internet qui permet d'accéder au serveur. Les

calculs sont basés sur les moteurs MC BEAMnrc/DOSXYZnrc [62][63] et/ou GATE [64] et sont réalisés automatiquement après avoir exporté les données DICOM du TPS vers le serveur. Le Cyberknife et la Tomotherapy y sont complètement modélisés.

Cette plate-forme a été utilisée durant cette thèse afin de réaliser les calculs MC des différentes études. La description complète de Moderato est donnée en annexe, page 157.

2.4. Indicateurs de comparaison de performance

Afin d'évaluer les performances des méthodes de génération de pseudo-CT réalisées, les indicateurs de comparaison pseudo-CT / CT utilisés dans ce cadre sont présentés dans ce paragraphe. Une partie de ces indicateurs a également été utilisée dans le chapitre 3 afin de comparer les performances des diverses modélisations du patient réalisées dans Moderato.

2.4.i. Erreur moyenne absolue et erreur moyenne

L'erreur moyenne absolue (MAE) et l'erreur moyenne (ME) sont deux indicateurs globaux portant sur la correspondance entre le nombre CT de chaque voxel dans deux images de type CT, typiquement un pseudo-CT et l'image CT associée du patient. Cette dernière est considérée comme la référence puisque l'image est effectivement produite lors d'un examen CT, et pourra être dénommée par la suite sous le terme « vrai CT » (ou « true CT »).

Les formules respectives de l'erreur moyenne absolue et de l'erreur moyenne sont :

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |nCT_{comp}(i) - nCT_{ref}(i)|$$

$$ME = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N nCT_{comp}(i) - nCT_{ref}(i)$$

où N est le nombre total de voxels, i l'indice du voxel, nCT_{comp} le nombre CT de l'image CT à comparer, et nCT_{ref} le nombre CT de l'image CT de référence.

Ces indicateurs ne tiennent pas compte de la distribution spatiale de l'erreur sur le nombre CT, mais plutôt sur l'amplitude et sur l'occurrence de ces erreurs. Ces indicateurs sont régulièrement introduits dans le domaine de la génération de pseudo-CT pour résumer les performances d'une méthode de manière globale. Cependant, ces indicateurs à eux seuls ne permettent pas une évaluation complète d'une méthode de génération de pseudo-CT, et ne donnent même que peu d'informations sur la reproductibilité générale et les performances réelles de ces méthodes.

Ces indicateurs peuvent toutefois être exploités de manière plus utile, dans une représentation graphique indiquant l'erreur (absolue) moyenne en fonction du nombre CT, comme l'ont présentée Andreasen *et al* [57] et Rank *et al.* [65]. L'opérateur somme devient alors conditionnel, et est alors restreint sur un faible intervalle de nombre CT, typiquement de largeur 20 HU. Cette opération est effectuée sur la gamme [-1000 HU; 2000 HU] par pas

correspondant à la largeur de l'intervalle choisi (20 HU). Ceci permet d'analyser plus en profondeur les intervalles de nombres CT qui sont plus ou moins bien modélisés par la méthode de génération de pseudo-CT.

2.4.ii. Indice gamma appliqué au nombre CT

Dans le domaine de la radiothérapie, l'indice gamma permet de comparer quantitativement deux distributions de dose. L'indice gamma se calcule dans chaque voxel, et le résultat final se présente sous la forme d'une image dont la valeur en intensité d'un voxel correspond à la valeur de l'indice gamma, représentant l'amplitude de l'erreur, définie sur une échelle de couleur. Cet indice est défini selon :

$$\gamma = \min \left(\sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta r_{max}^2} + \frac{\Delta D^2}{\Delta D_{max}^2}} \right)$$

où ΔD et Δr sont respectivement la différence de la dose et la distance entre le voxel en considération et un voxel dans le voisinage de ce dernier, entre deux distributions de dose. Δr_{max} et ΔD_{max} sont les critères imposés par l'opérateur, représentant les limites supérieures de la réussite à ce test. Le choix de ces limites repose sur des considérations de consensus commun sur la précision souhaitée d'une distribution de dose. Il est souvent considéré à 2 mm / 2% (de la dose de prescription).

Un nouvel indice a été construit, sur la base de l'indice gamma. Celui-ci, appelé *gammaCT*, est une transposition de l'indice gamma appliqué non pas dans une matrice de dose, mais dans une matrice image composée de nombres CT. Ainsi, deux distributions de nombres CT, c'est-à-dire deux images CT, typiquement un pseudo-CT et l'image CT associée du patient, sont comparées sur le principe commun de recherche des valeurs proches dans le voisinage d'un voxel. Cet indice s'exprime sous la forme :

$$gammaCT = \min \left(\sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta r_{max}^2} + \frac{\Delta nCT^2}{\Delta nCT_{max}^2}} \right)$$

où ΔnCT et Δr sont respectivement la différence du nombre CT et la distance entre le voxel en considération et un voxel dans le voisinage de ce dernier, entre deux images. Δr_{max} et ΔnCT_{max} sont les critères imposés par l'opérateur, représentant les limites supérieures de la réussite à ce test. Cet indice n'ayant jamais été adopté auparavant, le choix de ces limites a reposé sur des critères semi-objectifs et sur une phase d'essais. Notamment, une valeur de 50 HU a été sélectionnée en se basant sur le fait que cette erreur produirait une variation de la densité équivalent à 0.05, et avec une probabilité non négligeable de passage d'une catégorie de tissus à une autre (voir paragraphe 3.2). Une valeur de 2 mm a été conservée, comme dans un calcul d'indice gamma classique.

Cet indice permet de visualiser spatialement les zones où le nombre CT n'est pas correctement modélisé par la méthode de génération de pseudo-CT, permettant ainsi une meilleure compréhension des performances et des limitations de la méthode.

2.4.iii. Paramètres de DVH

L'analyse des performances d'un pseudo-CT ne se limite pas à la génération correcte des nombres CT. L'intérêt final de ces méthodes est de produire un calcul dosimétrique fiable par rapport à un calcul effectué sur le CT patient. Il est donc primordial d'étudier l'impact dosimétrique des méthodes de génération de pseudo-CT. En effet, les indicateurs de performance décrits jusqu'à présent ne donnent aucune indication sur la précision dosimétrique qui sera atteinte en utilisant les pseudo-CT générés.

Les paramètres de DVH sont des indicateurs naturels de comparaison entre deux distributions de dose. En effet, en routine clinique, les plans de traitement sont optimisés et validés majoritairement à partir des courbes de DVH. La comparaison porte ainsi sur deux distributions de dose, représentées sous forme de répartition en fréquence de la dose dans un volume donné, le volume tumoral.

Les paramètres de DVH sont exprimés sous la forme D_x , où x représente un volume en pourcentage. La valeur de D_x correspond donc à la dose minimale que reçoit le volume x . Les paramètres de DVH étudiés à travers les différentes études sont les suivants : D_{98} , D_{95} , D_{50} , D_{05} , et D_{02} . Ces valeurs sont représentées sur la figure suivante, montrant un exemple de DVH pour une prescription de 36 Gy au PTV, sur Cyberknife.

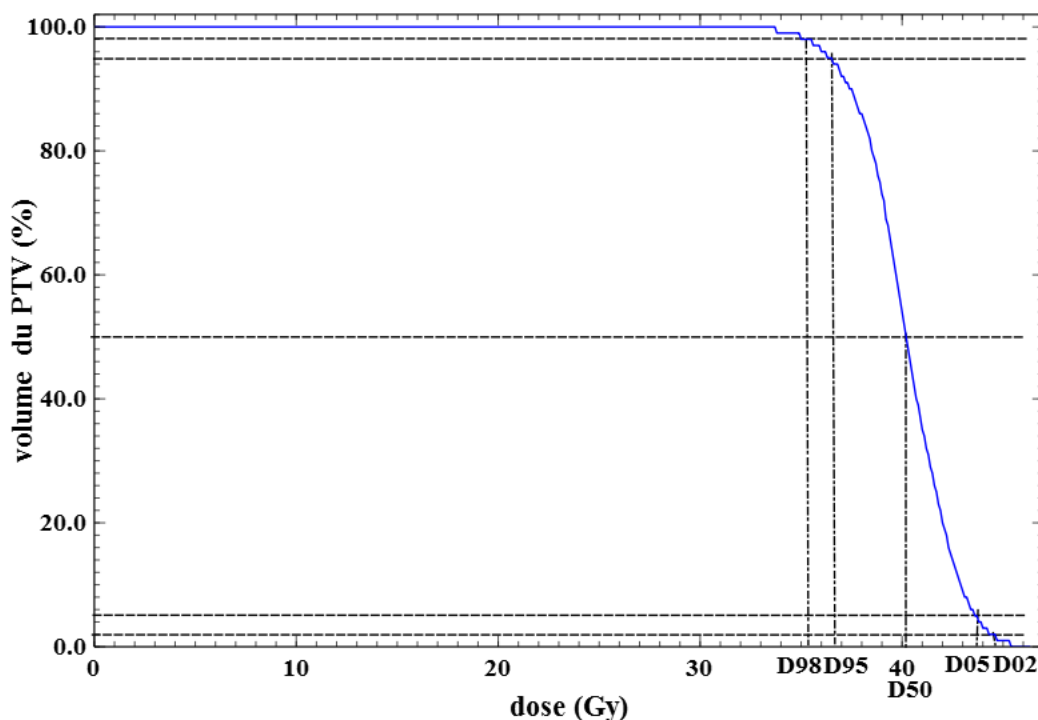


Figure 2-10 : DVH représentant la dose minimale reçue par une certaine fraction du PTV. Les paramètres de DVH utilisés dans les différentes études sont indiqués sur la figure par l'intersection entre le pourcentage du volume (traits pointillés) et la courbe de DVH (trait plein, bleu).

La dose moyenne D_{mean} dans le PTV est également un indicateur de dose conventionnel, et a été utilisée au même titre que les paramètres de DVH.

2.4.iv. Etude statistique sur les paramètres de DVH

Les paramètres de DVH ont été calculés pour comparer deux distributions de dose issues du même plan de traitement, mais obtenues sur deux images CT différentes. L'objectif visé dans cette comparaison est l'obtention de distributions similaires, qui impliquerait que les deux modélisations CT étudiées sont équivalentes. Dans le cadre de l'utilisation d'un pseudo-CT, cela reviendrait à dire que ce dernier peut être utilisé à la place de l'image CT du patient afin de réaliser le plan de traitement, et que le calcul de dose ainsi produit serait précis et fiable.

Pour ce faire, une analyse statistique sur ces indicateurs a été réalisée. Un échantillon composé de N individus a été considéré, sur lequel les paramètres de DVH et la dose moyenne ont été relevés en fonction des deux distributions de dose étudiées. La différence relative a été calculée en considérant l'image CT du patient comme référence : $D_{X,\%} = (D_{X,ref} - D_{X,test}) / D_{X,ref}$, où $D_{X,ref}$ est un paramètre de DVH de la distribution de dose calculée sur l'image CT du patient, et $D_{X,test}$ est le même paramètre de DVH provenant de la distribution de dose calculée sur l'image CT modélisée de manière alternative (pseudo-CT par exemple).

Les analyses statistiques réalisées portent sur chaque indicateur dosimétrique relatif, de manière indépendante. La moyenne et l'écart-type ont dans un premier temps été calculés pour chaque indicateur. Un test de Shapiro-Wilk a ensuite été mené afin de déterminer si la distribution des écarts relatifs de dose suivait une loi normale [66].

Lorsque la distribution suivait effectivement une loi normale, un test t de Student a été réalisé afin de déterminer si les méthodes étaient équivalentes, selon les critères imposés par l'hypothèse nulle. Dans la première étude, paragraphe 3.2, l'hypothèse nulle a été définie ainsi : moyenne de la distribution égale à 0% et incertitude inférieure à 2% (3σ). Ces critères, s'ils sont respectés, définissent la méthode alternative « test » comme très précise, car l'erreur commise par l'utilisation de cette méthode alternative serait inférieure à 1.34% (2σ) dans 95% des cas.

Lorsque la distribution ne suivait pas une loi normale, un test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé car il convient aux distributions non paramétriques [66]. Ce test permet de déterminer si deux distributions sont différentes, mais ne permet pas d'estimer l'écart-type sur la distribution dans le cas contraire, car la distribution est non-paramétrique. Lorsque la p-value de ce test était inférieure à 0.05, la méthode alternative était considérée comme produisant des résultats non-similaires à la méthode de référence, et était donc discréditée. Dans le cas contraire, la méthode alternative était considérée comme équivalente. Afin d'évaluer l'amplitude de l'incertitude de la méthode alternative, la fonction de densité de probabilité a été calculée par une méthode d'estimation non paramétrique par kernel [67]. Un exemple est illustré à la figure 2-11. Puis, la fonction de densité cumulative a été utilisée

afin de déterminer la part de la population globale possédant une incertitude inférieure à des seuils déterminés, tels qu'à 2% et à 3%.

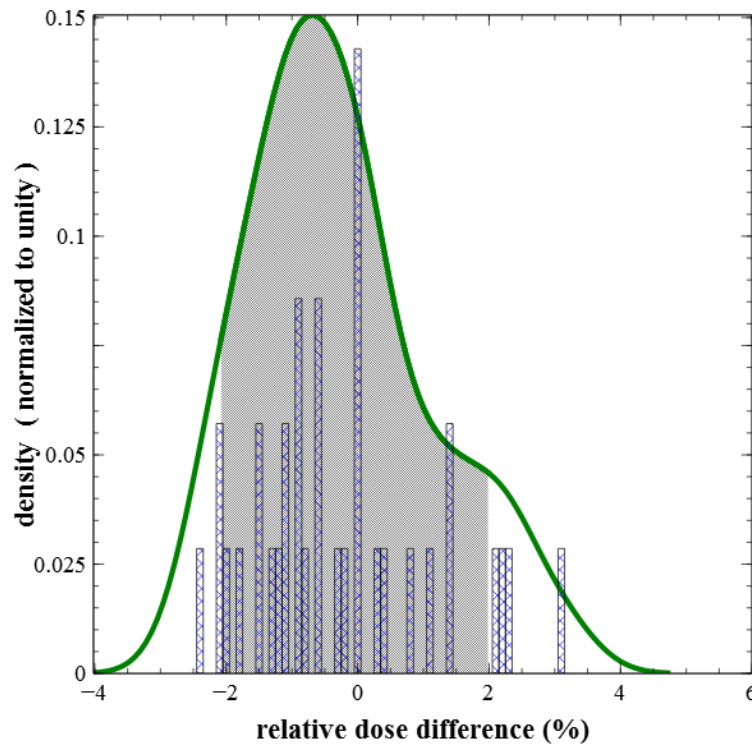


Figure 2-11 : La fonction de densité de probabilité en trait plein, vert, a été estimée à partir des différences relatives empiriques, représentées sous forme d'histogramme, en bleu. La partie grisée sous la courbe représente l'intégrale de la fonction entre -2% et 2%, et cette valeur permet de déterminer la fraction de la population globale dont l'erreur entre la méthode testée et la méthode de référence est inférieure à 2% (82.7% dans ce cas).

2.4.v. Distributions de dose et profils de dose

La différence entre deux distributions de dose a pu être analysée à différentes reprises. Il s'agit d'une analyse qualitative portant sur la répartition spatiale de la dose. Elle permet surtout une appréciation rapide de la concordance générale de la distribution de dose, et de mettre en évidence de grandes déviations spatiales de la dose.

Suivant le même concept, les profils de dose sont des distributions spatiales de dose à une dimension, suivant un axe tracé dans le volume 3D. La représentation graphique est composée de la dose en fonction de la distance. Les profils de dose ont été utilisés pour observer des éventuelles discordances de répartition de dose entre deux distributions.

3.Approche basée sur le contenu hydrogène des tissus

Sommaire

3.1	Contenu hydrogène des tissus	64
3.2	Publication: Monte Carlo calculation based on hydrogen composition of the tissue for MV photon radiotherapy	66
3.3	Relation entre la densité d'hydrogène et l'intensité des voxels IRM	84
3.3.i	Eléments théoriques et limitations des séquences classiques	85
3.3.ii	Séquence UTE	87
3.3.iii	Séquence ZTE.....	89
3.3.iv	Séquence ZTE et expérimentation sur appareil clinique.....	91
3.4	Conclusion	94

Cette approche repose intégralement sur un raisonnement physique, contrairement aux méthodes de génération de pseudo-CT existantes, qui sont plutôt fondées sur des méthodes mathématiques. Cette approche vise la quantification de l'hydrogène par IRM, dont cette information serait utilisée dans les algorithmes de calcul de dose Monte Carlo.

Dans un premier temps, au paragraphe 3.1, l'observation du coefficient d'atténuation massique et du pouvoir d'arrêt massique des éléments chimiques constitutifs du corps humain a permis l'émergence d'une hypothèse portant sur le calcul de dose. Le contenu de cette hypothèse exprime l'importance de la modélisation correcte de la quantité d'hydrogène présent dans les tissus dans le cadre des calculs de dose Monte Carlo.

Cette hypothèse a été testée par la suite dans le paragraphe 3.2, qui est constitué d'un papier publié dans *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. Afin de pouvoir correctement établir la quantité d'hydrogène dans les tissus, une méthode de calibration du tomodensitomètre, dite stœchiométrique, a tout d'abord été appliquée. Cette méthode a permis une catégorisation des tissus en découpant l'échelle de nombre CT en 15 intervalles (appelés également « bins »), qui a constitué la calibration (ou « schéma ») de référence. Sur la base de ce schéma de référence, un schéma simulant la connaissance unique de la quantité d'hydrogène, à savoir la fraction massique d'hydrogène et la densité massique, a

été construit. La comparaison des coefficients d'atténuation massiques et des pouvoirs d'arrêts massiques des tissus entre les deux schémas, ainsi que la comparaison des calculs de dose appliqués à la stéréotaxie entre ces deux mêmes schémas, a permis de valider cette hypothèse. En outre, un troisième schéma a été introduit en faussant volontairement les valeurs de la fraction massique d'hydrogène afin de valoriser de manière encore plus significative l'importance de la modélisation de la quantité d'hydrogène présente dans les tissus.

A la suite de la démonstration de cette hypothèse, une amorce générale autour de la quantification de l'hydrogène à partir de l'IRM est présentée au paragraphe 3.3. Cette information est en effet a priori accessible par IRM, puisque le signal de celle-ci est fourni par les protons, qui sont par nature le reflet de la densité d'hydrogène. Cette réflexion a été limitée au stade théorique, mais constitue une base importante pour le développement de cette approche basée sur le contenu hydrogène des tissus. Les équations de l'aimantation et du signal γ sont tout d'abord présentées pour mettre en évidence la densité de protons dans les tissus. Une limitation à l'accès de cette densité de protons est mise en évidence pour les tissus possédant un T_2 court par rapport à la durée d'émission de l'impulsion radiofréquence. Ce phénomène a donc dirigé les explorations vers des séquences spéciales à temps d'écho court, les séquences UTE d'une part, et les séquences ZTE d'autre part. Un aspect théorique a été développé de manière plus approfondie sur ces dernières, et une observation d'un auteur tiers liant l'intensité des images ainsi obtenues au nombre CT des tissus correspondants a été étudiée et exploitée plus en détail. Bien que cette partie ne présente que peu de contenu novateur, celle-ci regroupe les éléments théoriques favorables au développement d'une méthode de quantification de l'hydrogène par IRM.

3.1. Contenu hydrogène des tissus

Si l'on observe en détails le coefficient d'atténuation massique et le pouvoir d'arrêt massique des éléments chimiques présents dans les tissus (figure 3-1 et figure 3-2), on peut noter que l'élément hydrogène se distingue des autres éléments chimiques qui eux, restent groupés pour ces deux grandeurs.

En effet, le coefficient d'atténuation de l'hydrogène est supérieur à celui autres éléments dans l'intervalle d'énergie entre 200 keV et 7-8 MeV. Il est de valeur similaire au-dessus de 8 MeV, et est inférieur dans la gamme des faibles énergies. Le plus remarquable, c'est que le reste des éléments ont un coefficient d'atténuation massique similaire entre 200 keV et 20 MeV.

Le pouvoir d'arrêt massique de l'hydrogène est quant à lui supérieur à celui des autres éléments sur l'intégralité de l'échelle d'énergie couverte en radiothérapie par photons. Une fois de plus, les autres éléments ont un pouvoir d'arrêt similaire.

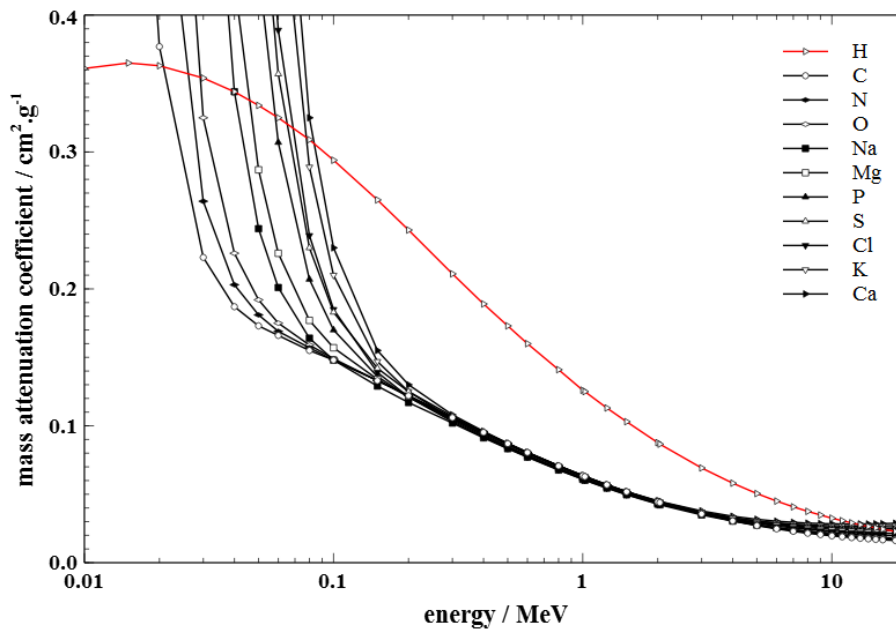


Figure 3-1 : Coefficients d'atténuations massiques pour les éléments chimiques présents dans les tissus

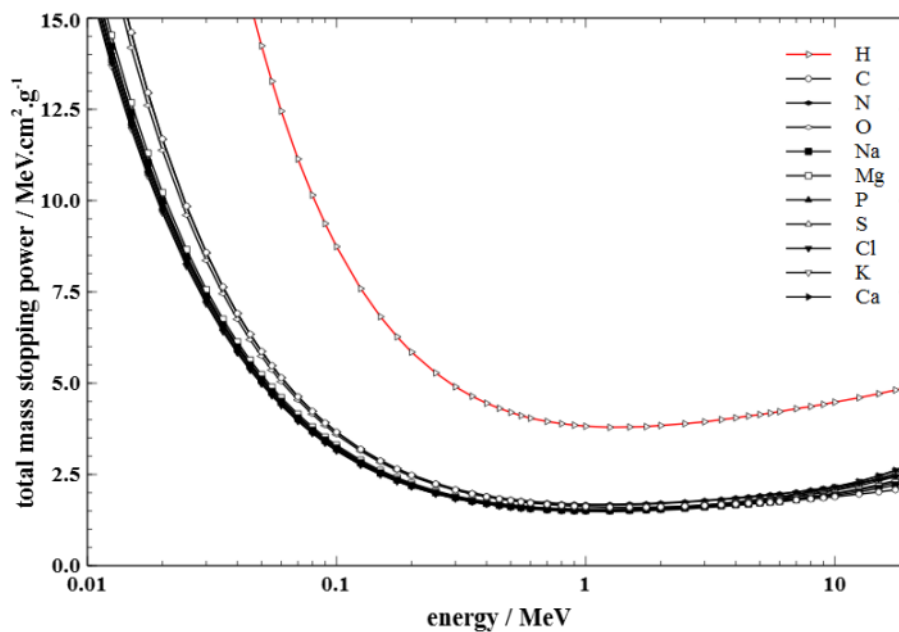


Figure 3-2 : Pouvoirs d'arrêt massiques pour les éléments chimiques présents dans les tissus

L'atténuation et le pouvoir d'arrêt sont les deux grandeurs principales qui régissent la création et le transport des particules déposant la dose dans les tissus dans un calcul Monte Carlo. La première définit la probabilité d'interaction d'un photon avec la matière, et la deuxième définit la perte d'énergie des électrons lors de leur parcours dans la matière. Au vu de la discrimination de l'élément hydrogène et à la similarité des autres éléments concernant ces grandeurs, une hypothèse peut être dès lors établie de cette observation :

Seule la quantité d'hydrogène des tissus a une influence sur un calcul de dose Monte Carlo.

Si cette hypothèse est vérifiée, alors elle implique une nouvelle approche envisageable à la dosimétrie sur IRM. En effet, le signal recueilli en IRM est basé sur l'excitation des noyaux d'hydrogène. Il est alors naturel de se demander s'il est possible de quantifier l'hydrogène des tissus en utilisant une séquence spécifique. Si tel est le cas, alors une conversion directe de l'image IRM en quantité d'hydrogène serait possible, et si l'hypothèse actuelle est vérifiée, un calcul de dose pourrait être effectué sur cette image convertie.

Cette première hypothèse a ainsi été testée dans le paragraphe suivant, constituée d'un article publié dans *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. Cette étude a débuté par un étalonnage stœchiométrique du tomodensitomètre afin de grouper les tissus en plusieurs intervalles dosimétriquement proches. Afin de faciliter la compréhension du lecteur, un diagramme synthétique représentant les diverses étapes du processus de l'étalonnage stœchiométrique, qui n'apparaît pas la publication, est présenté par anticipation à la figure 3-3. Puis une situation hypothétique où seule la fraction massique d'hydrogène et la densité a été simulée au travers des coefficients d'atténuation massiques, des pouvoirs d'arrêt massiques, et des calculs de dose Monte Carlo.

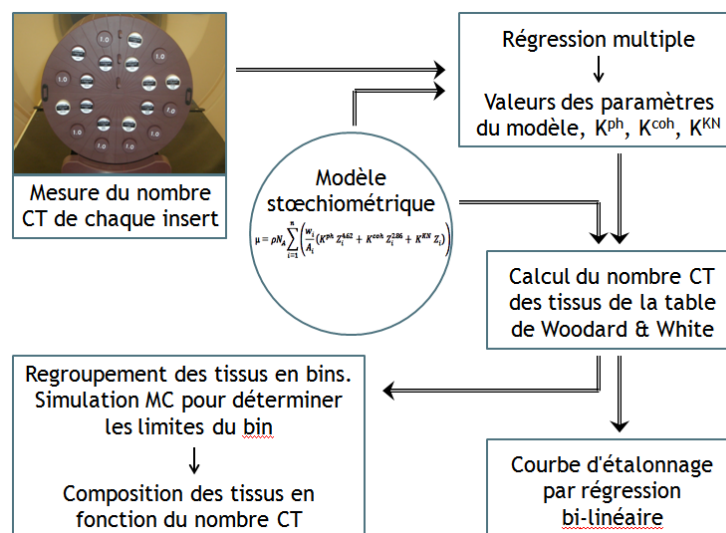


Figure 3-3 : Schéma synthétique du processus d'étalonnage stœchiométrique. L'équation du modèle stœchiométrique correspond à l'équation (1) page 69.

3.2. Publication: Monte Carlo calculation based on hydrogen composition of the tissue for MV photon radiotherapy

Benjamin Demol^{1,2,3}, **Romain Viard**², **Nick Reynaert**¹

¹ Department of radiotherapy, Centre Oscar Lambret, Lille, France

² AQUILAB SAS, Loos Les Lille, France

³ IEMN, UMR CNRS 8520, Villeneuve d'Ascq, France

Abstract. The purpose of this study was to demonstrate that Monte Carlo treatment planning systems require tissue characterization (density and composition) as a function of CT number. A discrete set of tissue classes with a specific composition is introduced. In the current work we demonstrate that, for megavoltage photon radiotherapy, only the hydrogen content of the different tissues is of interest. This conclusion might have an impact on MRI-based dose calculations and on MVCT calibration using tissue substitutes. A stoichiometric calibration was performed, grouping tissues with similar atomic composition into 15 dosimetrically equivalent subsets. To demonstrate the importance of hydrogen, a new scheme was derived, with correct hydrogen content, complemented by oxygen (all elements differing from hydrogen are replaced by oxygen). Mass attenuation coefficients and mass stopping powers for this scheme were calculated and compared to the original scheme. Twenty-five CyberKnife treatment plans were recalculated by an in-house developed Monte Carlo system using tissue density and hydrogen content derived from the CT images. The results were compared to Monte Carlo simulations using the original stoichiometric calibration. Between 300 keV and 3 MeV, the relative difference of mass attenuation coefficients is under 1% within all subsets. Between 10 keV and 20 MeV, the relative difference of mass stopping powers goes up to 5% in hard bone and remains below 2% for all other tissue subsets. Dose-volume histograms (DVHs) of the treatment plans present no visual difference between the two schemes. Relative differences of dose indexes D_{98} , D_{95} , D_{50} , D_{05} , D_{02} , and D_{mean} were analyzed and a distribution centered around zero and of standard deviation below 2% (3σ) was established. On the other hand, once the hydrogen content is slightly modified, important dose differences are obtained. Monte Carlo dose planning in the field of megavoltage photon radiotherapy is fully achievable using only hydrogen content of tissues, a conclusion that might impact MRI dose calculation, but can also help selecting the optimal tissue substitutes when calibrating MVCT devices.

Keywords. Monte Carlo, hydrogen content, stoichiometric calibration, mega-voltage photon radiotherapy, Magnetic Resonance Imaging

I. Introduction

In Monte Carlo treatment planning systems, tissue composition represented by density and elemental composition, is required as a function of Computed Tomography (CT) numbers. Some current common practices to establish tissue characterization can introduce systematic errors in dose planning. Although density is often interpolated in a continuous way, the CT number scale is always divided into a finite number of subsets to link CT number to chemical elemental composition^(1,2). Usually, six or less media of average composition are

defined, e.g. air, lung, fat, water, muscle and bone. In this way, some media are averaged on a large range of CT numbers (tissue compositions), e.g. between soft bone and high density cortical bone the composition changes dramatically⁽³⁾. It has been shown by Verhaegen and Devic that large dose errors (up to 10%) for MV photon beams can occur from inaccurate assignment of media⁽⁴⁾. Moreover tissue equivalent substitutes are often used to calibrate CT scanners just by matching their density to the density of real tissues. As their elemental composition diverges from that of real tissues, calibration curves of CT number to density can differ from reality.

In their work, Vanderstraeten *et al*⁽⁵⁾ intended to deal with these two pitfalls using a stoichiometric CT calibration method, previously described by Schneider *et al*⁽⁶⁾. This resulted in ten different bone subsets that were selected by dosimetric properties. From this work, a general inverse proportionality between hydrogen content and bone density of the obtained tissue composition subsets can be deduced. Furthermore, using the database of the National Institute of Standards and Technology (NIST) XCOM⁽⁷⁾ and ESTAR⁽⁸⁾, one can easily notice that hydrogen differs from other human body elements in both mass attenuation coefficient and total mass stopping power. Mass attenuation coefficients for a mixture can be determined by the weighted sum of the constituent elements⁽⁹⁾. Also for the mass stopping powers of compounds this method can be used as a close approximation⁽¹⁰⁾. As these two quantities govern dose deposition in a Monte Carlo algorithm, it is reasonable to assume that only the hydrogen content could be sufficient for dose calculation in human tissues and it is considered as the main hypothesis of this study.

In current work we demonstrate that for mega-voltage photon radiotherapy, only the hydrogen content of the different tissues is of interest. Treatment plans on the CyberKnife[®] accelerator have been used in this study to estimate the accuracy of such a hypothesis. Current observations might have an impact on MRI based dose calculations and on MVCT calibration using tissue substitutes.

II. Methods

A. Stoichiometric model photon attenuation and energy deposition characteristics of dosimetric tissue subsets

The cornerstone of our work is based on the stoichiometric calibration method described by Vanderstraeten *et al*^(5,6), applied to our Aquilion 16LB CT scanner (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan). The aim of this method is to divide tissue materials into more dosimetric subsets than usually described in order to depict tissue diversity in a better way. The first step of this method is to determine the empirical parameters of the total attenuation coefficient (in the CT beam) from the contribution of each individual chemical element within the following system of equations:

$$\mu = \rho N_A \sum_{i=1}^n \left(\frac{w_i}{A_i} (K^{ph} Z_i^{4.62} + K^{coh} Z_i^{2.86} + K^{KN} Z_i) \right) \quad (1)$$

$$H = 1000 \left(\frac{\mu}{\mu_{water}} - 1 \right) \quad (2)$$

with ρ the mass density, N_A the Avogadro constant, w_i the elemental weight of the element i , A_i its atomic mass, Z_i its atomic number, and H the CT number. K^{ph} , K^{coh} and K^{KN} are the parameters to be determined experimentally for our CT beam (they are CT scanner dependant). They characterize respectively the abundance of the photoelectric effect, of the Rayleigh scattering, and of the Compton scattering, in terms of cross section. For this step, the so-called cheese phantom (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) with 13 inserts of known density and elemental composition was scanned (120 kVp beam, field of view of 70 cm, $1.0 \times 1.37 \times 1.37$ mm³ voxel size) and the corresponding CT numbers were measured. The parameters were determined by a multiple linear regression and they are given here for information: $K^{PH}/K^{KN} = 3.51 \times 10^{-5}$; $K^{coh}/K^{KN} = -1.82 \times 10^{-3}$. Once the parameters are defined, the equations (1) and (2) can be used to calculate the CT number of any tissue of known density and elemental composition. A table of more of 70 tissues classified by Woodard and White⁽³⁾ was first used in this way to establish the mass density calibration curve.

The second step of the stoichiometric method in Vanderstraeten *et al*⁽⁵⁾ consists of gathering these tissues into discrete dosimetric tissue subsets with similar properties in function of CT number. Composition of these subsets is obtained by the mean composition of the tissues in the subset. A general relation between hydrogen content and density is observable (figure 1). The hydrogen weight fraction of a subset is close to that of the tissues composing this subset (small standard deviation). The number and the range of the subsets in term of CT number depend on a dosimetric criterion which states that the Monte Carlo simulated depth dose ratios in a large cubic homogenous phantom from two adjacent subsets (with mass density set to 1 g.cm⁻³) do not differ by more than 1 %. In current work, dosimetrically equivalent tissue subsets are generated using Monte Carlo calculations in homogeneous phantoms and from preconceived results of Vanderstraeten *et al*⁽⁵⁾ regarding the approximate number of intervals and the boundaries between them. Simulations were performed with DOSXYZnrc⁽¹¹⁾ using a phase space of a CyberKnife® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) unit, previously modeled⁽¹²⁾. The result is an almost continuously changing tissue composition in consecutive subsets and thus a continuously changing hydrogen content, with a continuously changing density (from the mass density calibration curve). This specific calibration scheme will be considered as the reference scheme.

To demonstrate the importance of hydrogen, a dosimetric subset scheme based on the original was generated by keeping the correct hydrogen weight fraction in all subsets and by allocating the remaining weight fraction to oxygen (replacing all non-hydrogen elements by oxygen). Only the hydrogen content is considered this way. This scheme will be denoted the HO scheme (Hydrogen Oxygen).

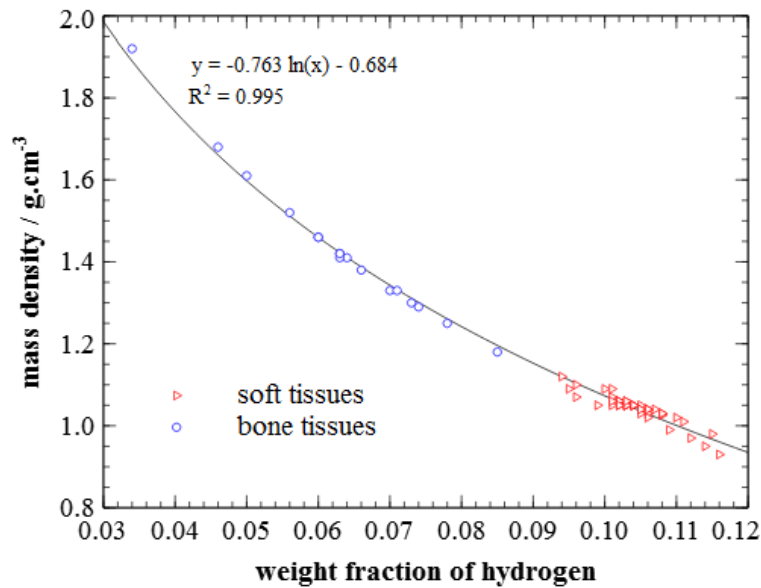


Figure 1 Correlation between hydrogen content and mass density of the human tissues provided by Woodard and White⁽³⁾.

Alternatively, a third scheme was derived from the original by keeping a constant hydrogen weight fraction of 11 % within each subset. The difference between the actual hydrogen weight and current value is transferred to the oxygen fraction. This scheme was named the HA scheme (Hydrogen Adipose) as adipose has a hydrogen weight fraction of 11%. In this scheme all non-hydrogen elements are modeled correctly (except oxygen). This scheme is expected to provide noticeable deviations from the reference scheme under the assumption that the hydrogen content mostly governs particle interactions.

The mass attenuation coefficients and total mass stopping power have been calculated using the NIST databases and have been compared for the three schemes in order to provide primary indications of the validity of the main hypothesis.

B. Monte Carlo doses calculations

An in-house developed Monte Carlo system based on MCDE⁽¹³⁾ is currently used in our center as a dose verification tool for quality assurance for all CyberKnife treatment plans performed in our radiotherapy department. This system is based on the EGSnrc⁽¹⁴⁾ code and its simulation engines BEAMnrc⁽¹⁵⁾ for the accelerator phase space and DOSXYZnrc⁽¹¹⁾ for the particle transport in the patient geometry. This required a professional reprogramming of MCDE to obtain a more robust user-friendly system using a JavaScript GUI that allows launching the calculations on different servers and evaluating the obtained results. Different Monte Carlo engines (EGS, Geant4⁽¹⁶⁾) can be selected for different parts of the simulation (e.g. Geant4 can be used to determine the phase-space and EGS to perform the dose calculation in the patient geometry or vice versa).

The CyberKnife accelerator has been modeled using BEAMnrc (and the egs++ geometry package to model the Iris collimator), generating phase space files at the exit plane of the

secondary collimator⁽¹²⁾. The system allows selecting a treatment plan established on the Multiplan® (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA) Treatment Planning System (TPS) and to compare the dose distribution and Dose Volume Histograms (DVH) between Multiplan and the Monte Carlo dose engine.

The different dosimetric subset schemes were retrospectively applied to patient treatment plans using the Monte Carlo system. The simulations were realized on 25 CyberKnife treatments divided in anatomical locations according to table 1. Different anatomical areas were used to cover a large panel of tumor tissues and tissues near the tumor, as for example the bone metastasis which allow testing the modelization of the bone subsets for the HO scheme.

Localization	CyberKnife
lung	6
head	10
pelvis	2
pancreas	1
ENT (ear, nose, throat)	1
bone metastasis	5
Total	25

Table 1 Anatomical repartition of the treatment plans. PTVs in the head are localized in soft tissues or close to bone of the skull. The pelvis group gathers prostate, cervix, endometrium, and anus. The bone metastasis group gathers vertebra, femoral head, pelvic bone, and femur.

CyberKnife treatment plans are composed of more than one hundred beams with diameters between 7.5 mm and 60 mm. CTs were scanned at a resolution of 1x1x1 mm³ and the resolution of the dose voxels in the Monte Carlo system was set at 2x2x2 mm³. The number of histories simulated was fixed to 10⁹ to get a statistical uncertainty below 1 % within at least 95 % of the voxels in the Planning Target Volume (PTV). Dose calculations using the Monte Carlo system were performed using the three dosimetric subset schemes for each treatment plan.

Comparison analyses of dose indexes from the DVH were performed. It was considered as the optimal tool to compare dose results since optimization and evaluation of treatment plans are routinely based on DVHs. DVH, dose repartition and dose profiles along the PTV are presented for one CyberKnife treatment plan allowing a more detailed analysis.

III. Results

A. Stoichiometric model photon attenuation and energy deposition characteristics of dosimetric tissue subsets

Discrepancies between the CT numbers calculated from the stoichiometric model and the measured values are presented in table 2 allowing a qualitative appreciation of the coherence between the model and the measures. There are globally no significant discrepancies and the results are in better agreement than in Vanderstraeten *et al*⁽⁵⁾. The

density calibration is presented in figure 2. The points represent the CT number of the tissues calculated using the stoichiometric model and the Woodard and White tables⁽³⁾. The correlation coefficients confirm the validity of the linear fit. As also the case for the more conventional calibration model (using tissue substitutes) the curve is not continuous at 100 HU, but the difference of mass density which could occur from a misattribution of tissue around this point is only 0.03 g.cm^{-3} , which can be considered negligible.

insert denomination	mass density (g.cm^{-3})	H_{measured}	$H_{\text{calculated}}$	residual error $H_{\text{measured}} - H_{\text{calculated}}$
LN300	0.28	-713	-727	14
LN450	0.48	-540	-532	-8
adipose	0.945	-95	-91	-4
breast	0.984	-55	-39	-16
solid water	1.019	-4	7	-11
brain	1.051	13	35	-22
liver	1.094	76	90	-14
inner bone	1.15	223	196	27
B-200 bone	1.157	222	200	22
CB2-30%	1.335	476	461	15
CB2-50%	1.561	856	835	21
cortical bone	1.824	1253	1273	-20

Table 2 Differences in terms of CT numbers between measures (H_{measured}) and calculations ($H_{\text{calculated}}$) using the stoichiometric calibration of the inserts of the cheese phantom. CT numbers are expressed in HU.

The application of the second part of the method of Vanderstraeten *et al*⁽⁵⁾ led to the dosimetric tissue subsets shown in table 3 constituting the reference scheme, consistent with their results. The weight fraction of hydrogen and the density within subsets agree with the previous observation of figure 1 that there is an inverse proportionality between these quantities, except for the lung subset which is particular in its definition. Lung tissue in the Woodard and White table has a density of 1.05 and a weight fraction of hydrogen of 10.3%, comparable to muscle tissue for example. To simulate the partial volume effect of the voxelisation of lung with air due to the small structure of pulmonary alveolus and pulmonary bronchus compared to the voxel size, density is artificially lowered within the lung subset without changing the composition. Because of that the inverse proportionality is not highlighted within table 3 although it actually exists.

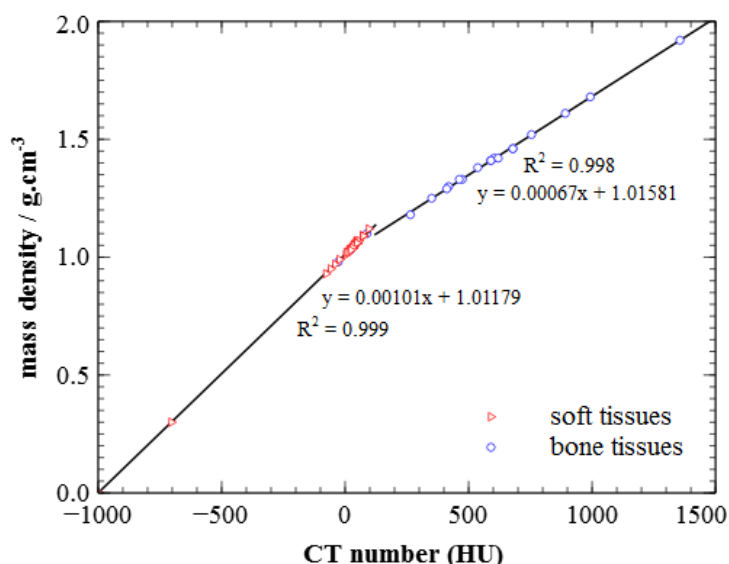


Figure 2 Mass density calibration curve. The equations of linear regression are displayed on the graph. R^2 is the correlation coefficient. Tissue CT numbers are calculated using the stoichiometric model.

subset name	H_l	H_u	w_H	w_C	w_N	w_O	w_{Na}	w_{Mg}	w_P	w_S	w_{Cl}	w_K	w_{Ca}	densit γ
lung	-900	-100	0.103	0.101	0.029	0.755	0.002	0	0.002	0.003	0.003	0.002	0	0.299
adipose	-100	20	0.11	0.345	0.015	0.523	0.002	0	0.001	0.001	0.002	0.001	0	1.001
muscle	20	80	0.103	0.143	0.031	0.713	0.002	0	0.002	0.002	0.002	0.002	0	1.054
bone1	80	200	0.095	0.153	0.042	0.683	0.0055	0	0.011	0.0075	0.003	0	0	1.105
bone2	200	320	0.085	0.405	0.028	0.367	0.001	0.001	0.034	0.002	0.002	0.001	0.074	1.192
bone3	320	440	0.075	0.294	0.037	0.45	0.001	0.001	0.044	0.002	0.001	0.001	0.094	1.278
bone4	440	560	0.069	0.264	0.037	0.46	0.001	0.001	0.053	0.001	0.001	0.001	0.112	1.343
bone5	560	680	0.062	0.291	0.035	0.402	0.001	0.001	0.065	0.002	0.001	0	0.14	1.433
bone6	680	800	0.056	0.235	0.04	0.434	0.001	0.001	0.072	0.003	0.001	0.001	0.156	1.485
bone7	800	920	0.05	0.212	0.04	0.435	0.001	0.002	0.081	0.003	0	0	0.176	1.610
bone8	920	1040	0.046	0.199	0.041	0.435	0.001	0.002	0.086	0.003	0	0	0.187	1.677
bone9	1040	1160	0.042	0.184	0.041	0.435	0.001	0.002	0.092	0.003	0	0	0.2	1.748
bone10	1160	1300	0.038	0.169	0.041	0.435	0.001	0.002	0.098	0.003	0	0	0.213	1.835
bone11	1300		0.034	0.155	0.042	0.435	0.001	0.002	0.103	0.003	0	0	0.225	1.919

Table 3 Elemental composition of dosimetric tissue subsets of the reference scheme. Subsets are represented by a name, a CT number lower limit H_l , a CT number upper limit H_u , an atomic weight fraction w_i and a continuous mass density calculated from the mass density calibration curve. The density provided in the last column is the mean density of the tissues within the subset and is given to show the inverse proportionality between density and hydrogen content.

To illustrate the generation of the two additional designed schemes from the reference scheme, the construction of the bone6 subset of the HO scheme and the HA scheme is given in table 4 as an example. In this subset, the error induced on the weight fraction of hydrogen in the HA scheme is almost twice, to regard with the actual value of 5.6% in the HO scheme.

scheme	W_H	W_C	W_N	W_O	W_{Na}	W_{Mg}	W_P	W_S	W_{Cl}	W_K	W_{Ca}
reference	0.056	0.235	0.04	0.434	0.001	0.001	0.072	0.003	0.001	0.001	0.156
HO	0.056			0.944							
HA	0.11	0.235	0.04	0.380	0.001	0.001	0.072	0.003	0.001	0.001	0.156

Table 4 Composition of the bone6 subset for the three schemes under consideration

The following representations of the mass attenuation coefficients and the mass stopping powers of both the HO and the HA schemes were normalized to those of the reference stoichiometric calibration scheme allowing better visualization of the impact of the applied modifications in tissue composition. The mass attenuation coefficients of several subsets of the HO and HA schemes are represented in figure 3. Not all subsets have been displayed for clarity. The hidden bone curves follow the same trend as displayed. Three main parts can be distinguished for both the HO and the HA schemes.

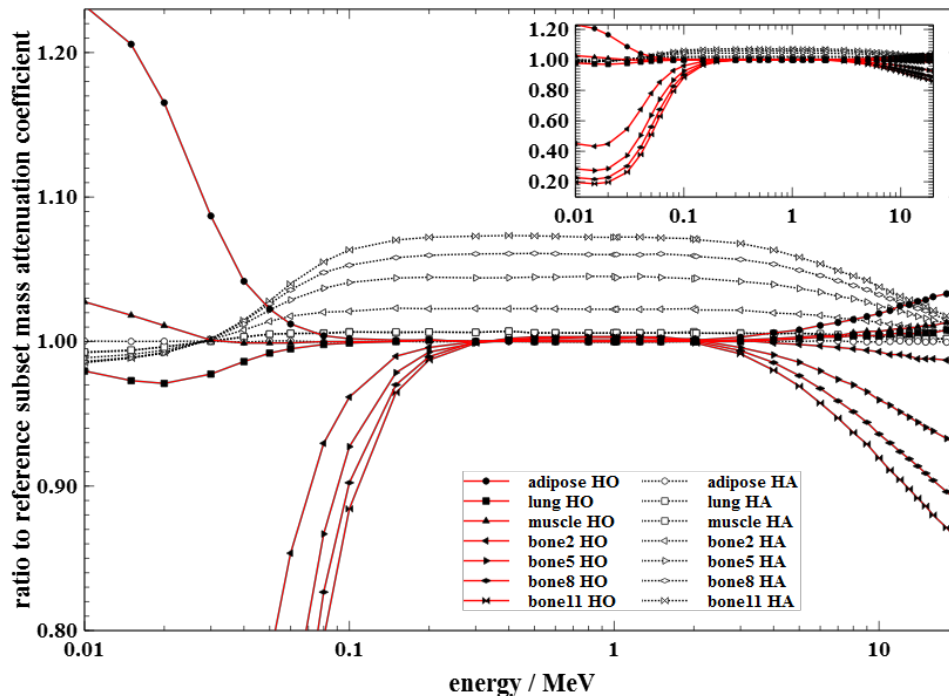


Figure 3 Ratio to reference subset mass attenuation coefficients of some subsets for the HO scheme and the HA scheme. Not all subset curves have been displayed to improve clarity. The top right window shows the same curves on a higher vertical range.

The most important part is the energy range between 200 keV and 3 MeV where the reference scheme and the HO scheme present almost the same attenuation throughout all subsets. Maximum difference in this range is about 1 % for bone11 namely the subset with the lowest hydrogen content. This result is consistent with the results obtained by Seco and Evans⁽¹⁷⁾ who have demonstrated that in this energy range the attenuation is proportional to electron density. Electron density is proportional to the weighted ratio of atomic number to atomic weight Z_i/A_i , which roughly equals 0.5 for all chemical elements of the human body except for hydrogen having a ratio of 1. Replacing elements (except hydrogen) by oxygen does not modify the weighted ratio of Z_i/A_i nor the attenuation.

Deviations arise above 3 MeV within all subsets, with larger deviations for bone tissues as shown by the example of bone11 with a ratio of 0.86 at 20 MeV. Seco *et al*⁽¹⁷⁾ have also shown pair production becomes important above 10 MeV especially for high Z elements such as calcium. A certain part of the pair production is lost when calcium is not considered within the HO scheme and leads to a decrease of attenuation. Nevertheless the use of the ratio virtually intensifies these discrepancies above 10 MeV: in this range, discrepancies ranging from 5 % to 15 % between mass attenuation coefficients of bone can be noticed. As the curve of the mass attenuation coefficient has a negative slope for these subsets and is on the order of 10^{-2} beyond 10 MeV, the relative difference for instance between bone11 (reference scheme) and bone11 (HO scheme) of absolute attenuation is less than 2.5 % for a distance of 5 cm. Such differences are difficult to translate to dosimetric impact but they seem negligible. Furthermore the energy spectrum of the CyberKnife⁽¹⁸⁾ has a small part of photons between 3 MeV and about 6 MeV.

Deviations also occur below 300 keV within all subsets, especially for the mass attenuation coefficient of bone tissues whose ratio is a factor 5 at 20 keV. Calcium content within the stoichiometric scheme is the origin of such deviations. Indeed the high atomic number of calcium provides more attenuation by the photoelectric effect in this energy range. Although the energy spectrum of the CyberKnife is centered around 1 MeV and does not contain a lot of photons of these energies⁽¹⁸⁾, a proportion of photons could reach such energies from scattering or Bremsstrahlung. This could cause some deviations in the dose calculation, but the effects of these discrepancies on the dose calculation are difficult to predict and may be weak.

Contrarily, even if the HA scheme curves are more faithful within the energy range extremities, they differ from the reference within the main energy range from 2.2 % for the bone2 subset, 4.5 % for the bone5 subset, 6.0 % for the bone8 subset and 7.3 % for the bone11 subset at 1 MeV. These discrepancies remain almost constant between 100 keV and 5 MeV. The adipose subset ratio is unity along the energy range because the hydrogen weight fraction of the adipose subset is 11%. These discrepancies were expected as the hydrogen weight fraction difference with the reference scheme increases. Calcium content has only an effect for low energies and energies above 10 MeV as shown before, and has almost no impact on the mass attenuation coefficient and the mass stopping power between these thresholds. The HA scheme should introduce noticeable deviations from the stoichiometric scheme within bony targets.

The total mass stopping powers for both the HO and HA schemes are displayed in figure 4. The mass stopping power curves show larger differences among the subsets and energies. The soft tissue subsets from both the HO and the HA schemes have approximately the same mass stopping power as the reference calibration scheme throughout the energy range; the deviations are well below 2%.

The bone2 subset from the HO scheme is consistent within 0.6 % throughout the energy range. The bone5 subset from the HO scheme has a mass stopping power that differs by less than 1.3 % from 10 keV to 12 MeV and reaches a 2.5 % difference at 20 MeV. The difference in mass stopping powers within the bone8 subset from the HO scheme is between 3 % and 2 % from 10 keV to 100 keV, near 1.8 % up to 1 MeV, progressively decreases to 0% at 4 MeV and to -4 % at 20 MeV. The differences in mass stopping powers are 4 % at 10 keV, 2 % at 1 MeV, near 0 % at 4 MeV, -1 % at 7 MeV and 5 % at 20 MeV within the bone11 subset from the HO scheme. This spread of discrepancies in stopping powers is more difficult to analyze, and the prediction of the impact on the dose calculation is more challenging. The energy range from about 6 to 20 MeV should not be taken into account for the CyberKnife. The differences are however small for the energies of interest. These observations on the attenuation coefficient and the stopping power will lead to an overall result which will be studied in the following section.

For the HA scheme, the bone subset curves deviate as a function of the difference in hydrogen content. Even the soft bone subsets suffer from this difference: 2.7 % difference at 1 MeV for the bone2 subset for instance. For the bone11 subset the discrepancy goes up to 8.7 % at 1 MeV. These discrepancies in the HA scheme would lead most likely to erroneous results in bony structures and point out the importance of the hydrogen content.

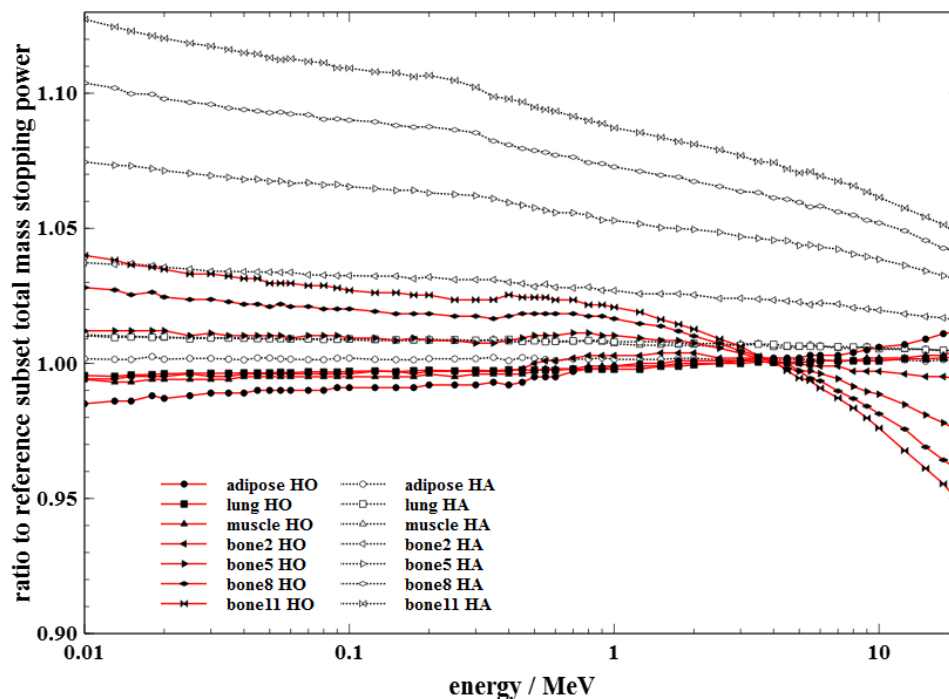


Figure 4 Ratio to reference unrestricted mass stopping powers of some subsets for the HO scheme and the HA scheme.

B. Monte Carlo doses calculations

D_{02} , D_{05} , D_{50} , D_{95} , D_{98} and D_{mean} of the PTV were evaluated for each treatment plan using the three dosimetric tissue subset schemes. A distribution of the sample has been established for each dose index. The main hypothesis is that there is no difference between the HO

scheme and the reference scheme, i.e. the null hypothesis corresponds to the mean of the population being zero. A threshold of 0.05 (p-value) is used for the t-test for significant divergence of the null hypothesis. Complementary the standard deviation of the population should stay below a defined threshold, defined as: 3σ should be inferior to 2% (to have 99% of the values below 2%). For simplicity, the standard deviation of the population has been estimated as the standard deviation of the sample. Relative difference of these indexes between the reference and the HO scheme are presented in figure 5. The red windows present the summary of the characteristics of the sample. The mean of the difference is comprised between 0% and 0.1%, which is consistent with the null hypothesis. All p-values are above the defined threshold, which further validates the null hypothesis. The low spread of the differences for each dose index explains the low standard deviation. This complies with our defined criterion of 2% (3σ) except in D_{98} . However a systematic error in small targets seems to be present in the dose index because of the small number of voxels inside the PTV. In spite of this eventual error, the value of 2.1% (3σ) has been accepted. The positive extreme value of the D_{98} distribution (1.9%) arises from a bone metastasis case (vertebra) which is presented as an example in figures 7 and 8. This small discrepancy can be attributed to a lack of calcium within the bone region when using the HO scheme. However this difference in D_{98} is hardly visible in the DVH and is not clinically significant as it will not influence the validation or the optimization of a treatment plan. The DVHs obtained for the HO and the reference schema are hard to distinguish, indicating a good agreement. In general all the DVHs compared present the same trend of quasi-superposition between the two curves and are therefore clinically equivalent. There is a concordance between the two schemes even in the bone regions and in regions close to the skin, and the behavior of attenuation at low energies did not introduce a significant bias. These overall results suggest that modeling of tissue by only density and hydrogen weight fraction is well suited for accurate dose calculations within any type of tissue for the CyberKnife treatments.

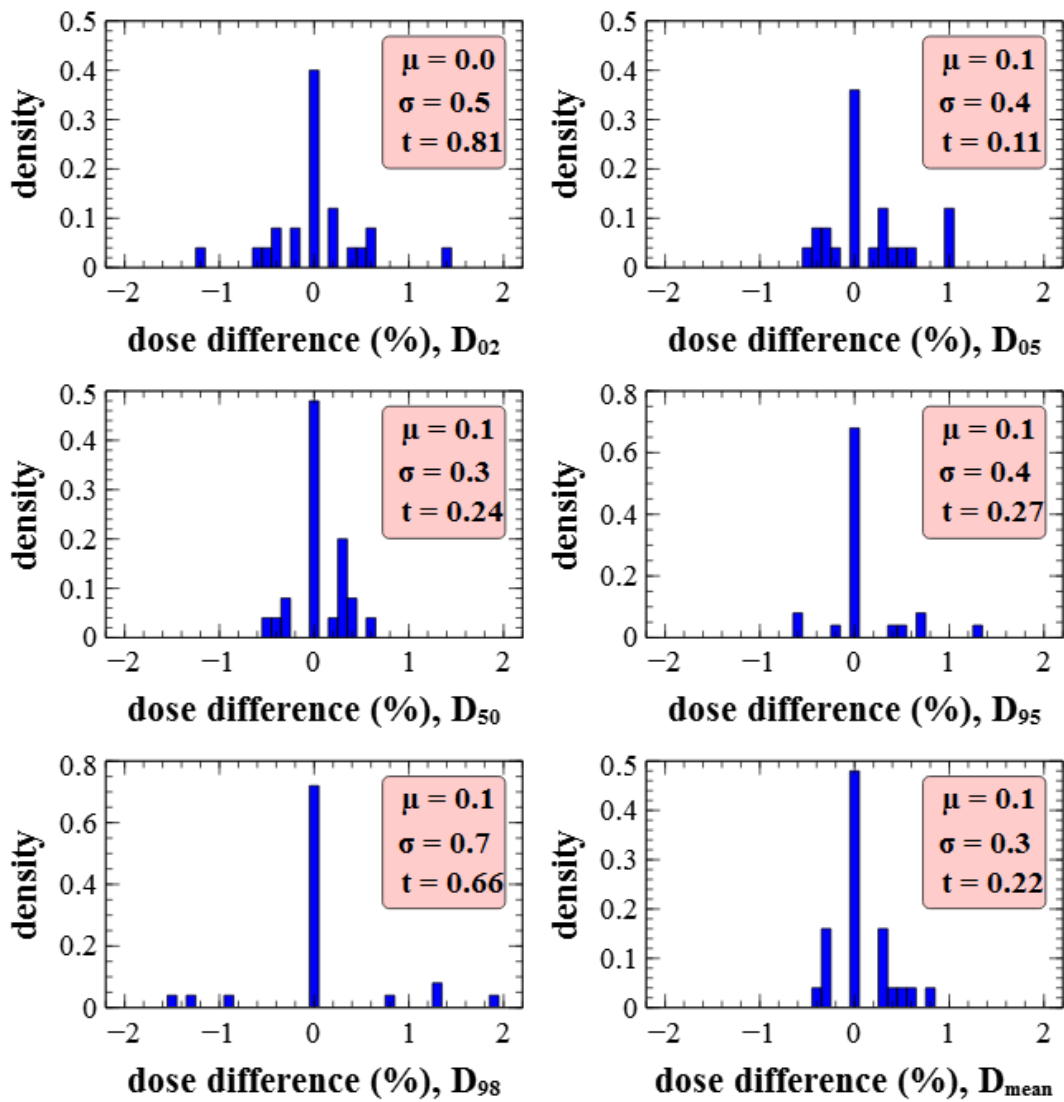


Figure 5 Density of relative dose difference of several dose indexes between the reference scheme and the HO scheme for all treatments. Dose difference is expressed as $(D_{X,ref} - D_{X,HO})/D_{X,ref}$. Density is normalized to unity. μ is the mean of the distribution, σ is the standard deviation of the distribution, and t is the p-value of the distribution for the null hypothesis (mean equal zero).

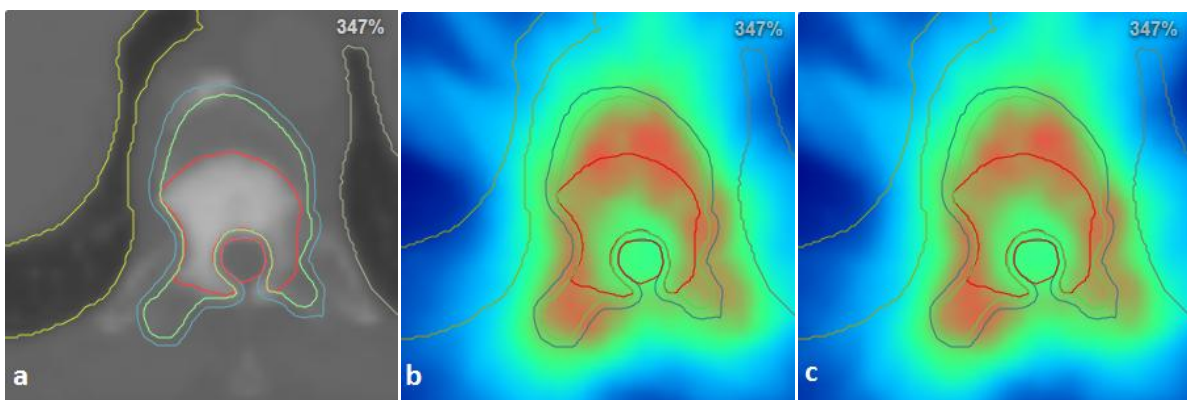


Figure 7 Delineation of the GTV (red contour), the CTV (green contour) and the PTV (blue contour) comprising the bone marrow (brown contour) of a T11 vertebra palliative treatment (a). Dose repartition using the reference scheme (b) and using the HO scheme (c). Color scale goes to dark blue (0 Gy) to green (23 Gy -30 Gy) up to intense red (42 Gy). D_{mean} to PTV: 32.1 Gy. Maximum dose to bone marrow is under 30 Gy.

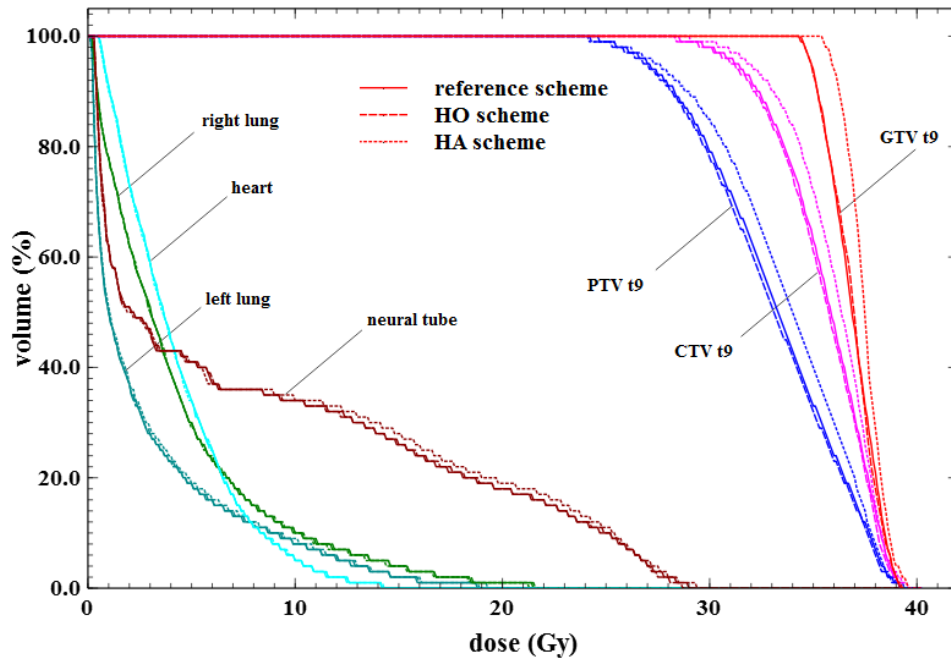


Figure 8 DVH of a vertebra target case. One color (online version) corresponds to one volume. Full line corresponds to the reference scheme, dashed to the HO scheme, dotted to the HA scheme.

Dose repartition can be evaluated qualitatively in figure 7 for the same vertebra case. Local higher dose (in intense red) are linked into the two repartitions, and there is no visual discrepancy. Dose profiles were drawn through the PTV and are presented in figures 9 and 10. The profiles of the two schemes follow the same trend with some local discrepancies which are statistical. These local differences are however averaged on the entire PTV as the previous results indicated.

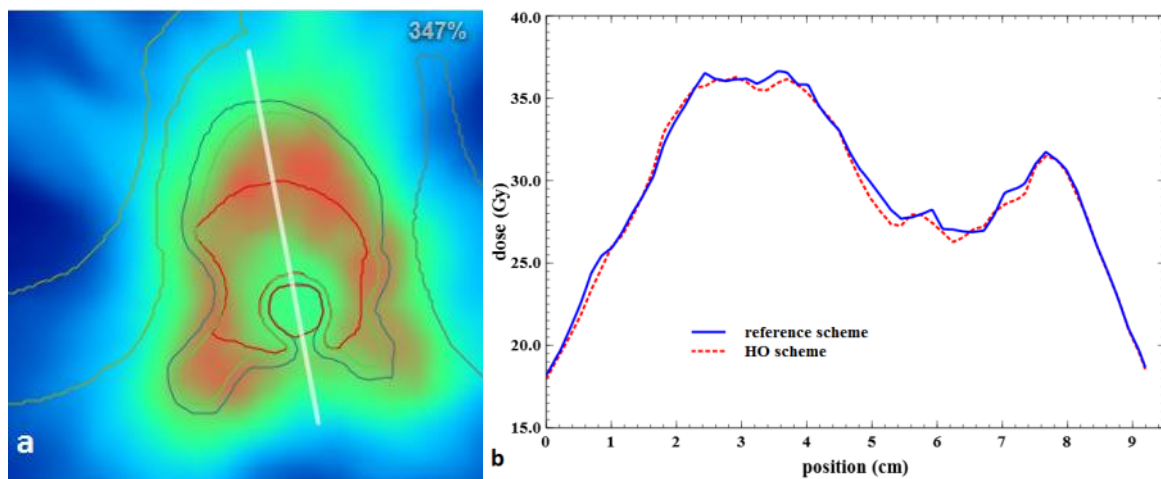


Figure 9 Line profile (top to bottom) crossing the tumor and the bone marrow of the same treatment plan than on figure 7 (a) and dose value along this line for the reference scheme and the HO scheme (b).

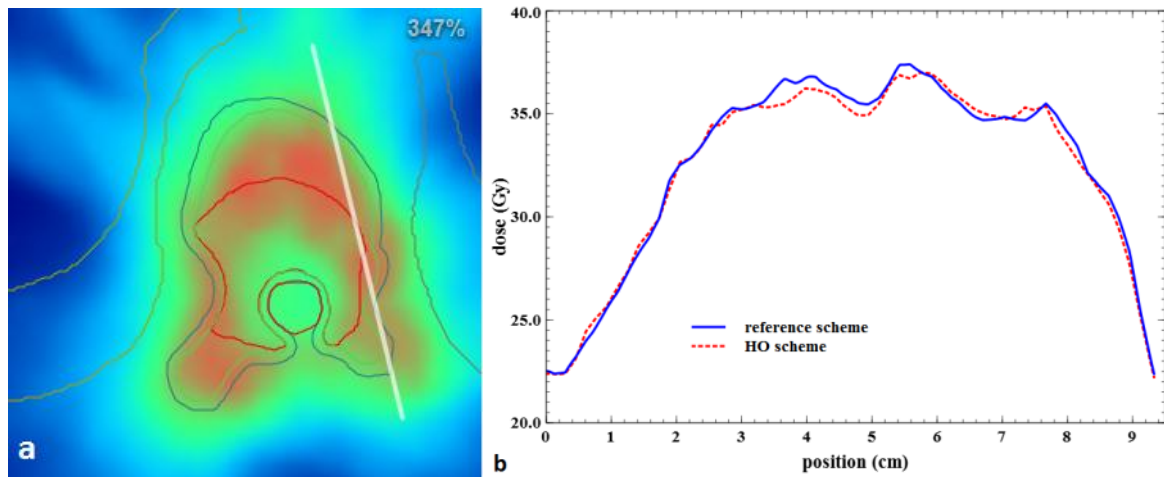


Figure 10 Line profile (top to bottom) crossing the tumor of the same treatment plan than on figure 7 (a) and dose value along this line for the reference scheme and the HO scheme (b).

Relative difference of dose indexes between the reference and the HA scheme are presented in figure 6. The same comparisons were made as described above, although only a few results are needed to prove that the HA scheme is not equivalent to the reference scheme. For example, the p-value of D02, D05, D50 and Dmean are inferior to 0.01 indicating that the mean of their respective population is not zero. The second argument is the too high standard deviation (superior to 0.9% for all dose indexes) which cannot be accepted. The discrepancies obtained with the HA scheme occur for bone targets or targets close to bone tissues, which demonstrates that the hydrogen content is an important factor in dose calculation whereas the calcium content has little impact. Such a deviation is shown in figure 8 where the HA scheme DVH systematically overestimates the dose inside the PTV. Discrepancies inferior to $\pm 1\%$ in dose indexes are obtained within targets of soft tissue when there is no bone in close proximity. This was predictable and due to the intrinsic constitution of the HA scheme in terms of hydrogen content.

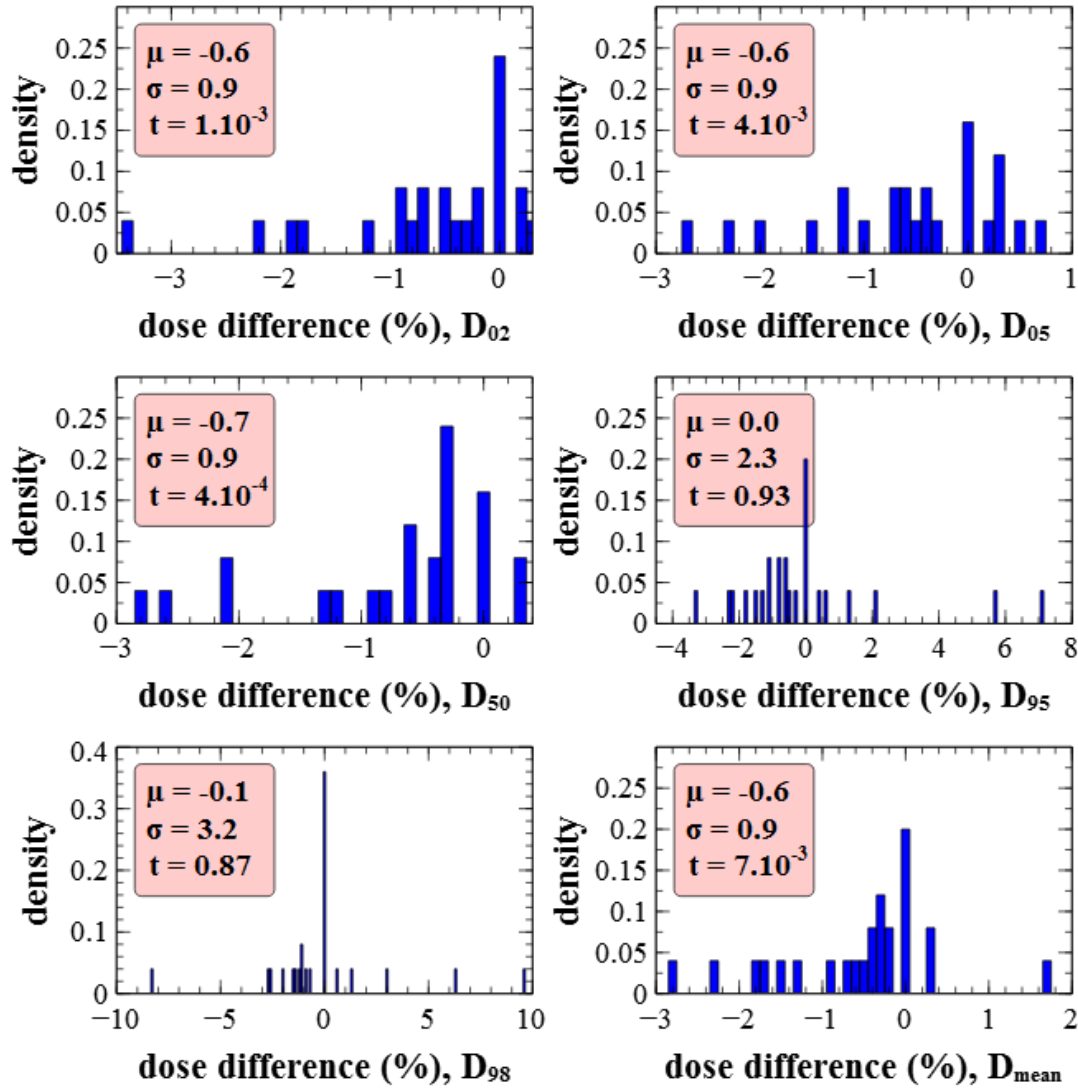


Figure 6 Density of relative dose difference of several dose indexes between the reference scheme and the HA scheme for all treatments. Dose difference is expressed as $(D_{x,ref} - D_{x,HA})/D_{x,ref}$. Density is normalized to unity. μ is the mean of the distribution, σ is the standard deviation of the distribution, and t is the p-value of the distribution for the null hypothesis (mean equal zero).

IV. Discussion

The main hypothesis postulated after studying the attenuation coefficients and the stopping powers has been verified by Monte Carlo dose calculations using the HO scheme. There are small differences in dose indexes and DVHs between the stoichiometric scheme and the HO scheme even within the bone structures. The quasi-superposition of the DVH curves for these two schemes in all studied cases is an important result since the DVH is the main tool for evaluation and optimization of a treatment plan. These overall results prove that modeling of tissue by only hydrogen weight fraction and density is suitable for accurate dose calculations within any tissue type of the target for the CyberKnife treatments. As the CyberKnife beam is produced without any hardening filter, the energy spectrum contains a higher component of photons with energy around 0.6-1 MeV compared to a conventional 6

MV spectrum. As mass attenuation coefficients and mass stopping powers for the HO scheme are in good agreement in this energy range as seen in figures 3 and 4, using a conventional 6 MV spectrum will not produce any alteration in the dose results. Previous conclusion can thus be applied more generally in the mega-voltage photon radiotherapy field. However no study on higher nominal energy like 18 MV or 20 MV was initiated due to the trend to use less and less this type of beams particularly in the fields of IMRT and stereotaxy.

This result can be of prime interest in MRI-only based Monte Carlo dose calculation, which is of great interest taking into account the high tissue contrast of MRI for target and organ delineation and removing the uncertainty induced by the CT to MRI registration. The main obstacle hampering the usage of MRI as the unique modality in treatment planning is the lack of information about electron density. Current methods to derive electron density from MRI data by generating a pseudo-CT are divided into two approaches: the anatomy based and the voxel based methods. In the anatomy based method, deformable registration of reference paired MRI/CT scan (atlas or reference patient) to the MRI scan of the patient under consideration is used to build a pseudo CT from the warped reference CT scan^(19,20,21). Although mathematical or statistical operations could be used to smooth registration errors due to inter-patient anatomical differences^(19,20), these method fail for patients presenting high anatomy dissimilarities. The voxel based methods convert MRI intensity into pseudo CT number using either a bulk density assignment after segmenting tissues or using a regression model to compute continuous values of CT number from a set of MRI data^(22,23,24,25). Ultra short echo time sequences⁽²⁶⁾ are usually used in voxel based methods to distinguish the signal of bone from air. As the signal is acquired very close to the end of the excitation in UTE imaging, almost no supplemental weighting of the signal is added to the proton density weighting, a link could be identified between UTE data and hydrogen density⁽²⁷⁾. This may open the way to a voxel based method to convert MRI data to hydrogen content which could then be used for treatment planning by the method presented in this study. This method would rely on a physical basis whereas all the current methods rely on mathematical models. This work is however outside the scope of this study. Another field of interest for this study is the use of tissue substitutes to calibrate MVCT devices for adaptive treatment planning. For adaptive Tomotherapy for example, MVCT is required to calculate dose on the patient geometry during treatment delivery. A calibration curve is needed to link MVCT intensities to tissue density. Phantom inserts that are considered tissue equivalent for kVCT calibration (determined by the high Z component) are not necessarily optimal for MVCT calibration. As demonstrated in current paper, the degree of tissue equivalence is determined by the hydrogen content, while the high Z elements have no impact. However, sometimes discrepancies in hydrogen content can be compensated by changing the density, as e.g. for Solid Water® (RMI 457, Gammex, Middleton, WI). This issue has to be investigated in more detail.

V. Conclusion

Our results are in agreement with our hypothesis that hydrogen weight fraction and density suffice to perform accurate Monte Carlo dose calculations within any tissue type in megavoltage photon radiotherapy conditions. The calcium content of bone tissues is not required for Monte Carlo simulation of a 6 MV beam. We have linked these results to mass attenuation coefficient and mass stopping power properties of designed subset schemes which explains the success of this method. This outcome may be of a high importance in the context of an MRI-only radiotherapy workflow. Indeed MRI is based on the concentration of protons inside tissues so a method could be designed to extract hydrogen content from one or several MRI sequences. This result can also be used in the field of calibration of MVCT devices to select optimal tissue substitutes. This selection should be based on the hydrogen content instead of the high z-elements that are important for KVCT calibration.

References

1. Ma C-M, Mok E, Kapur A, et al. Clinical implementation of a Monte Carlo treatment planning system. *Med Phys.* 1999;26(10):2133.
2. Wang L, Chui C-S, Lovelock M. A patient-specific Monte Carlo dose-calculation method for photon beams. *Med Phys.* 1998;25(6):867.
3. Woodard HQ, White DR. The composition of body tissues. *Br J Radiol.* 1986;59(708):1209-1218.
4. Verhaegen F, Devic S. Sensitivity study for CT image use in Monte Carlo treatment planning. *Phys Med Biol.* 2005;50(5):937-946.
5. Vanderstraeten B, Chin PW, Fix M, et al. Conversion of CT numbers into tissue parameters for Monte Carlo dose calculations: a multi-centre study. *Phys Med Biol.* 2007;52(3):539-562.
6. Schneider U, Pedroni E, Lomax A. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol.* 1996;41(1):111-124.
7. Berger MJ, Hubbell JH, Seltzer SM, et al. XCOM: Photon Cross Section Database (version 1.5). 2010.
8. Berger MJ, Coursey JS, Zucker MA, Chang J. ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions (version 1.2.3). 2005.
9. Jackson DF, Hawkes DJ. X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures. *Phys Rep.* 1981;70(3):169-233.
10. Bragg WH, Kleeman R. XXXIX. On the α particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules. *Philos Mag Ser 6.* 1905;10(57):318-340.
11. Walters B, Kawrakow I, Rogers DWO. DOSXYZnrc Users Manual. NRCC Report PIRS-794 (revB). 2011.
12. Wagner A, Crop F, Lacornerie T, Vandeveldel F, Reynaert N. Use of a liquid ionization chamber for stereotactic radiotherapy dosimetry. *Phys Med Biol.* 2013;58(8):2445-2459.
13. Reynaert N, Smedt B De, Coghe M, et al. MCDE: a new Monte Carlo dose engine for IMRT. *Phys Med Biol.* 2004;49(14):N235-N241.
14. Kawrakow I, Mainegra-Hing E, Rogers DWO, Tessier F, Walters BRB. The EGSnrc Code System: Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. NRCC Report PIRS-701; 2013.

15. Rogers DWO. BEAM: A Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Med Phys.* 1995;22(5):503.
16. Agostinelli S, Allison J, Amako K, et al. Geant4—a simulation toolkit. *Nucl Instruments Methods Phys Res Sect A Accel Spectrometers, Detect Assoc Equip.* 2003;506(3):250-303.
17. Seco J, Evans PM. Assessing the effect of electron density in photon dose calculations. *Med Phys.* 2006;33(2):540.
18. Ma C-M, Li JS, Deng J, Fan J. Implementation of Monte Carlo Dose calculation for CyberKnife treatment planning. *J Phys Conf Ser.* 2008;102:012016.
19. Andreasen D, Van Leemput K, Hansen RH, Andersen JAL, Edmund JM. Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI- only radiotherapy of the brain Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI-only radiotherapy of the brain. *Med Phys.* 2015;42(4):1596-1606.
20. Gudur MSR, Hara W, Le Q-T, Wang L, Xing L, Li R. A unifying probabilistic Bayesian approach to derive electron density from MRI for radiation therapy treatment planning. *Phys Med Biol.* 2014;59(21):6595-6606.
21. Dowling J, Lambert J, Parker J, et al. An atlas-based electron density mapping method for magnetic resonance imaging (MRI)-alone treatment planning and adaptive MRI-based prostate radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):e5-e11.
22. Kapanen M, Tenhunen M. T1/T2*-weighted MRI provides clinically relevant pseudo-CT density data for the pelvic bones in MRI-only based radiotherapy treatment planning. *Acta Oncol.* 2013;52(3):612-618.
23. Korhonen J, Kapanen M, Keyriläinen J, Seppälä T, Tenhunen M. A dual model HU conversion from MRI intensity values within and outside of bone segment for MRI-based radiotherapy treatment planning of prostate cancer. *Med Phys.* 2014;41(1):011704.
24. Johansson A, Karlsson M, Nyholm T. CT substitute derived from MRI sequences with ultrashort echo time. *Med Phys.* 2011;38(5):2708.
25. Edmund JM, Kjer HM, Van Leemput K, Hansen RH, Andersen JA, Andreasen D. A voxel-based investigation for MRI-only radiotherapy of the brain using ultra short echo times. *Phys Med Biol.* 2014;59(23):7501-7519.
26. Robson MD, Gatehouse PD, Bydder M, Bydder GM. Magnetic resonance: an introduction to ultrashort TE (UTE) imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(6):825-846.
27. Ma W, Sheikh K, Svenningsen S, et al. Ultra-short echo-time pulmonary MRI: Evaluation and reproducibility in COPD subjects with and without bronchiectasis. *J Magn Reson Imaging.* 2014;00.

3.3. Relation entre la densité d'hydrogène et l'intensité des voxels IRM

Une fois que la précision des calculs de dose Monte Carlo à partir de la modélisation unique de l'hydrogène ait été démontrée, la capacité de l'IRM à fournir cette quantité d'hydrogène a été étudiée. Cependant, quantifier la quantité d'hydrogène dans les tissus à partir d'images RM n'est pas un indicateur de maladie et n'est donc pas réalisé en routine clinique. Il n'existe par ailleurs actuellement aucune méthode de quantification de l'hydrogène connue. Il a donc été nécessaire de définir certains éléments théoriques à satisfaire afin d'y parvenir. Cette partie n'aborde que très peu la partie expérimentale, car l'accès matériel aux

séquences évoquées dans la suite de cette partie a été restreint, impliquant une étude expérimentale limitée.

Les équations du signal ont été développées dans la partie suivante, ainsi que le phénomène de désexcitation rapide des tissus à T_2 courts par rapport à la durée de l'impulsion radiofréquence, diminuant ainsi le signal de ces tissus, et limitant donc la mesure de ce signal. Les séquences UTE et ZTE ont ensuite été étudiées afin de déterminer la possibilité de mesurer ce signal, car l'acquisition du signal se fait très rapidement après l'excitation dans ce genre de séquences. Enfin, une observation d'un auteur tiers a permis de confirmer l'existence d'une relation entre l'intensité d'une image ZTE et le nombre CT.

3.3.i. Eléments théoriques et limitations des séquences classiques

Le nombre de spins par unité de volume ρ_0 , représentant un nombre de protons d'hydrogène par unité de volume, est compris dans le terme d'aimantation par unité de volume M_0 , selon la formule 2.1 :

$$M_0 = \frac{\gamma^2 \hbar^2 B_0}{4kT} \rho_0 \quad (3.1)$$

où γ est la rapport gyromagnétique de l'hydrogène, \hbar la constante de Planck (divisée par 2π), k la constante de Boltzmann, T la température, et B_0 le champ magnétique statique. Tous les termes autres que la densité de protons sont constants dans cette expression, la température variant faiblement dans le corps humain.

Cette aimantation par unité de volume est contenue dans le signal mesuré en RMN. En effet, le signal d'un échantillon homogène de petite taille peut s'écrire, d'après le principe de réciprocité et sous condition d'indépendance spatiale [5]:

$$signal(t) \propto w_0 V_s e^{-t/T_2} M_T(0) \exp(i(\frac{\pi}{2} + \varphi_0 + w_0 t)) \quad (3.2)$$

où w_0 est la pulsation de Larmor, V_s le volume de l'échantillon, $M_T(0)$ l'aimantation transversale disponible juste après l'excitation par l'impulsion RF, et φ_0 la valeur de la phase après cette même impulsion RF. Le temps $t=0$ est défini dès la fin de l'excitation, après la bascule de l'aimantation dans le plan transverse. L'aimantation M_0 est ainsi contenue dans l'aimantation transversale M_T .

Cette équation simplifiée (3.2) permet d'émettre un premier requis sur la mesure de la quantité de protons, à savoir que le temps d'acquisition du signal doit être largement inférieur au T_2 des tissus imagés afin de pouvoir supprimer la dépendance en T_2 du signal dans l'exponentielle. D'une manière générale, si l'on veut rendre le signal uniquement proportionnel à la densité de protons, toute pondération du signal par les grandeurs liées aux tissus autres que ρ_0 telles que le T_1 , le T_2 , ou la susceptibilité magnétique, doit être limitée au plus bas niveau possible, ainsi que la pondération du signal par les paramètres de séquence tels que le TE, le TR, ou par la préparation de l'aimantation.

Cependant, l'équation (3.2) est valide tant que la fréquence de Larmor est largement supérieure à l'inverse du T_2 des tissus imagés. Cependant, de nombreux composants du corps humain tels que l'os cortical, les tendons, les ligaments et les ménisques contiennent une majorité de composants à T_2 courts. La limite entre T_2 court et T_2 long est arbitrairement définie autour de 1 à 10 ms. Le tableau 3-1 présente le T_2 pour quelques exemples de tissus. Le T_2 des solides, protéines, macromolécules peut même être qualifié d'extrêmement court, inférieur à 0.01 ms. Ces composants ne donnent typiquement pas de signal avec une séquence conventionnelle, et la région concernée apparaît en noir sur les images RM si elle est composée uniquement de ces tissus à T_2 extrêmement courts.

D'autres tissus contiennent également des composants à T_2 courts, mais en minorité par rapport aux T_2 longs, tels que le muscle squelettique ou la matière blanche et la matière grise dont la variation est typiquement de 1 à 20 % [68][69]. Dans ce dernier cas, le signal des composants à T_2 courts ne sont pas détectés avec une séquence conventionnelle, le signal RM provenant uniquement des éléments à T_2 longs.

Tissu ou composant de tissu	T_2 moyen
ligaments	4-10 ms
périoste	5 -11 ms
os cortical	0.42-0.50 ms
protons des molécules d'eau fortement liées aux protéines	10 μ s
protons des protéines	10 μ s
protons dans les solides	< 1 μ s

Tableau 3-1 : Moyenne approximative du T_2 de quelques tissus et composants de tissus à T_2 de faibles valeurs [70].

Le terme couramment employé en imagerie diagnostique de « densité de protons » reflète alors ces variations de densité de protons qui sont accessibles (mesurables) par l'IRM. C'est en réalité un terme qui n'est pas approprié car il ne représente pas explicitement les variations physiques (réelles) de densité de proton ρ_0 (qui est égale à la densité d'hydrogène), mais plutôt les variations de l'abondance des protons détectables par une séquence IRM [71]. Ainsi, une séquence pondérée en « densité de protons » ne donne pas accès à la densité de protons physique. Ce terme restera employé dans la suite du texte dans le sens physique, c'est-à-dire celui qui l'on cherche à déterminer (ρ_0).

Pour pouvoir détecter le signal de tous les protons quels que soit leur T_2 , il faut examiner le comportement de l'aimantation lors de l'excitation. Pendant une impulsion radiofréquence (RF), l'effet de rotation de l'aimantation par l'impulsion est en compétition avec le processus de relaxation qui réduit l'aimantation dans le plan transverse. Avec des composants à long T_2 , la relaxation durant l'impulsion RF est négligeable et l'aimantation est complètement amenée à l'angle spécifié dans le plan transverse. Cependant, avec des composants à T_2 courts de même ordre de grandeur que la durée de l'impulsion ou même plus faibles, c'est le processus de relaxation qui domine, et l'aimantation réellement amenée dans le plan transverse peut être beaucoup moins qu'attendue de l'angle nominal de l'impulsion [38]

comme le montre la figure 3-4. Dans le même temps, l'aimantation longitudinale est partiellement saturée, diminuant son amplitude dans la direction longitudinale. La limite de détectabilité du T_2 est par exemple probablement proche de 1 à 2 ms avec une séquence à écho de gradient rapide[38]. Il est donc nécessaire d'utiliser des impulsions RF de courte durée pour imager des composants à T_2 courts. Pour cela, les séquences UTE et ZTE ont été étudiées.

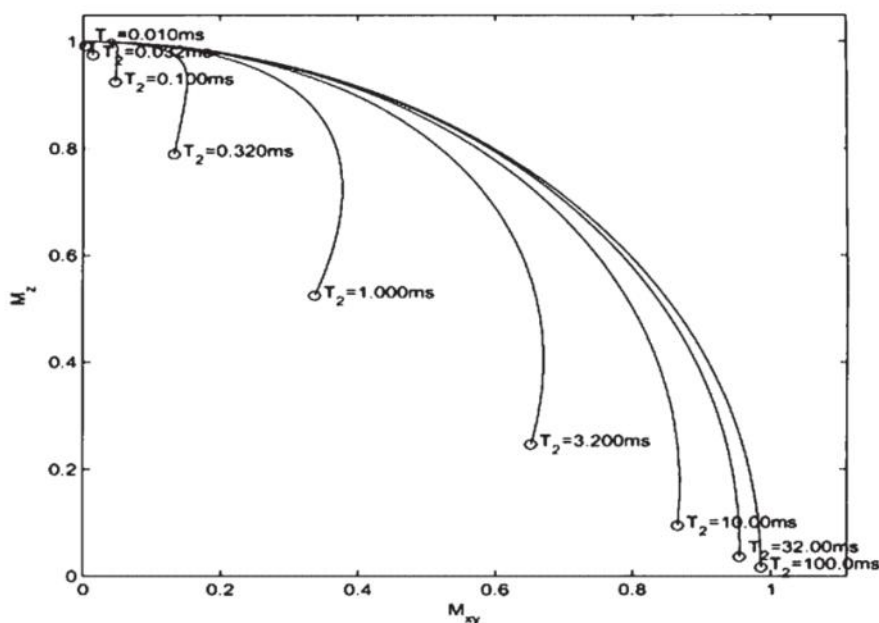


Figure 3-4 : Simulation de la trajectoire de l'aimantation durant une impulsion gaussienne (FWHM = 2 ms) de 90° d'une durée de 3 ms, montrant la rotation de l'aimantation longitudinale M_z dans le plan transverse, et créant ainsi l'aimantation transversale M_{xy} pour des tissus possédant des T_2 entre 0.01 ms et 100 ms, et un T_1 de 1 s. Image reproduite de Robson *et al* [70].

3.3.ii. Séquence UTE

Les séquences à temps d'écho ultra-courts (UTE) sont un type de séquence potentiellement susceptible de respecter ce critère, et ont notamment été décrites par Robson *et al* [38][70], Tyler *et al* [72], Du *et al* [73], dans leur implémentation en 2D. Ces séquences utilisent des demi-impulsions RF pour réduire le temps d'émission de l'impulsion par deux, afin de réduire le temps entre la bascule de l'aimantation et l'acquisition du signal. Cependant, deux acquisitions avec des demi-impulsions, l'une positive, l'autre négative, doivent être réalisées. En effet, ces signaux obtenus dans le domaine complexe doivent être additionnés afin d'obtenir un profil de coupe étroit [38]. Le gradient de lecture débute ainsi dès la fin de l'excitation, et un échantillonnage radial commence dès la montée en plateau du gradient de champ afin de recueillir le signal dès la fin de l'excitation RF, comme le montre la figure 3-5. L'utilisation d'un échantillonnage radial sert à réduire le temps entre l'excitation et l'acquisition du signal par rapport à un échantillonnage cartésien, qui aurait besoin d'un laps de temps supplémentaire pour le codage de la phase.

Les séquences UTE peuvent être combinées à plusieurs types de préparation de l'aimantation ou de techniques d'acquisition particulières, tels que l'inversion de

l'aimantation, la suppression de graisse ou encore la suppression des signaux à long T_2 [38]. Ces manipulations peuvent trouver un intérêt diagnostique dans le contraste de l'image ainsi produit, mais ne peuvent pas renseigner sur la densité de protons présente dans les tissus, et viennent même au contraire rendre l'accès à cette grandeur encore plus difficile.

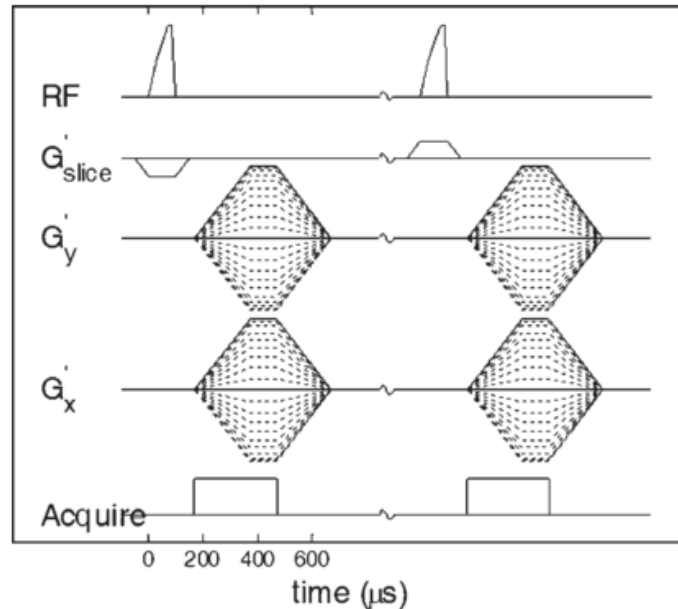


Figure 3-5 : Diagramme de séquence pour une séquence UTE 2D basique. Les demi-impulsions RF sont appliquées avec le gradient de sélection de coupe G_{slice} négatif dans la première partie de l'acquisition, et positif dans la deuxième partie. L'impulsion RF est tronquée et rapidement suivie par la fenêtre d'acquisition pendant laquelle les gradients de lecture G_x et G_y génèrent le gradient radial. Image reproduite de Robson *et al* [70].

Les images à double temps d'écho (dUTE) combinent une séquence UTE à laquelle un écho additionnel est produit en ajoutant un gradient de lecture à la suite du gradient de lecture radial propre à la séquence UTE. Cet écho possède un TE de l'ordre de quelques millisecondes, et permet de produire une image supplémentaire en parfaite concordance avec la première image UTE (pas de mouvement du patient entre les deux images). Cette image peut être utilisée pour séparer l'air et l'os par soustraction d'image [74], ce qui est actuellement un objectif important dans les méthodes de segmentation en IRM. Les séquences dUTE n'ont cependant pas été étudiées expérimentalement dans le cadre de cette thèse.

Enfin, les séquences UTE permettent de visualiser des T_2 de l'ordre de 85 μs en supposant que le délai entre l'excitation et l'échantillonnage soit effectivement nul [70]. Cette estimation de la limite pratique du T_2 détectable dans le corps humain a été établie par Robson et Bydder dans les conditions suivantes : voxel de 1 mm dans le plan, gradient de champ de 40 mT/m, vitesse de montée du gradient de 200 T/m/s, impulsion RF de 40 μs . Si l'amplitude du gradient et la vitesse de montée sont doublées, cette valeur est réduite à 60 μs . Le seuil du T_2 accessible aux séquences UTE est limité par la vitesse de montée de gradient sur les systèmes cliniques, par le temps de passage du mode émission au mode réception des antennes, ainsi que par le respect des critères de sécurité liés au patient.

La limite de détectabilité du T_2 d'une séquence UTE est donc estimée entre 50 μs et 100 μs environ, valeur probablement encore trop élevée pour satisfaire une quantification du signal de l'intégralité des protons des tissus, notamment des protons de la corticale osseuse.

A noter qu'une étude a corrélé l'intensité du signal UTE dans les poumons avec l'inverse du volume pulmonaire [75]. Etant donné que la masse totale des poumons est constante, cela revient à une relation linéaire entre l'intensité du signal et la densité. Cette relation a cependant plutôt tendance à montrer que la composition des poumons est homogène sur l'ensemble du volume, mais ne démontre pas que la densité de protons a été isolée dans la pondération du signal.

3.3.iii. Séquence ZTE

Les séquences à temps d'écho zéro (ZTE) permettent une acquisition du signal encore plus rapide que les séquences UTE. La séquence consiste en une impulsion RF non-sélective suivie d'un échantillonnage radial 3D, où les gradients de lecture restent actifs entre les répétitions contrairement aux séquences classiques [76], comme le montre la figure 3-6. L'acquisition du signal peut ainsi démarrer directement à la fin de l'excitation, menant ainsi à un TE nominal de 0 ms au centre de l'espace des phases.

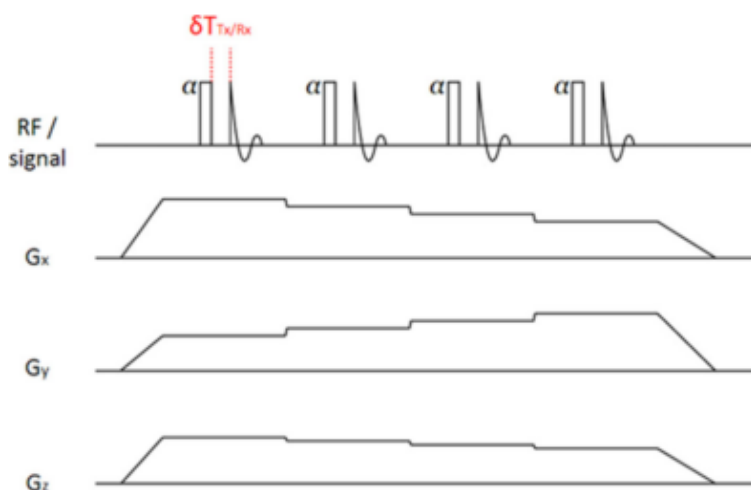


Figure 3-6 : Diagramme de séquence d'une séquence ZTE. Les gradients G_x , G_y , et G_z sont gardés actifs pendant l'émission des impulsions RF et l'acquisition du signal (non représenté sur ce diagramme), et sont incrémentés d'un pas directionnel relativement faible entre les répétitions, résultant à un TE nominal de 0 ms. Image reproduite de Wiesinger *et al* [76].

En réalité, contrairement à ce que son nom indique, la séquence ZTE n'a pas d'écho dans sa construction : c'est le signal du FID qui est recueilli immédiatement après l'excitation RF. Pour être non-sélectif, l'impulsion RF doit posséder une large bande passante afin d'exciter l'ensemble du volume imagé. Ce volume est en effet sous effet permanent des gradients de champ magnétique qui créent une plage de fréquences de précession proportionnelle à l'amplitude des gradients. Afin de pouvoir posséder une large bande passante, l'impulsion RF doit ainsi être de courte durée. Ce besoin est d'autant plus compatible avec cette séquence à temps d'écho nul, car le temps d'impulsion RF doit être le plus petit possible pour éviter de perdre le signal des composants à T_2 très court avant même le début de la mesure (voir

figure 3-4). La contrepartie associée à ce temps d'impulsion très court est que l'amplitude de l'impulsion doit être augmentée afin de basculer l'aimantation. En effet l'angle de bascule θ est exprimé dans le cas d'une impulsion rectangulaire selon la formule : $\theta = \gamma B_1 \tau$, où γ est le rapport gyromagnétique, B_1 l'amplitude de l'impulsion RF, et τ la durée d'émission de l'impulsion RF. L'amplitude de l'impulsion RF est cependant limitée par la puissance maximale de l'amplificateur du scanner IRM et par le SAR (specific absorption rate), qui représente le seuil autorisé de la puissance déposée par les ondes électromagnétiques dans le corps humain (dans un but de prévention contre les échauffements). En pratique, ceci correspond à un angle maximum de bascule de l'aimantation de l'ordre de 5°.

Typiquement, une séquence ZTE a un temps de répétition inférieur à la milliseconde [76]. En supposant que, une fois le signal acquis, les gradients permanents détruisent le reste de l'aimantation transversale par effet de déphasage des spins, on peut réaliser une analogie avec une séquence 3D par écho de gradient rapide en état d'équilibre, telle que la séquence GRE sur un appareil GE. Dans ce type de séquence, le signal $\hat{\rho}$ dans un voxel suit la relation suivante [5] :

$$\hat{\rho}(\theta, T_E) = \rho_0 \sin \theta \frac{(1 - E_1)}{(1 - E_1 \cos \theta)} e^{-T_E/T_2^*} \quad (3.3)$$

où θ est l'angle de bascule, T_E le temps d'écho, ρ_0 la densité de protons, et $E_1 = e^{-T_R/T_1}$ avec T_R le temps de répétition. Pour les valeurs de T_2^* largement supérieures à T_E , ce résultat peut être simplifié dans certaines conditions sous les formes suivantes :

$$\hat{\rho}(\theta) \approx \frac{\rho_0(1 - E_1)\theta}{1 - E_1(1 - \frac{\theta^2}{2})} = \frac{\rho_0\theta}{1 + \frac{1}{2} \frac{E_1}{(1 - E_1)} \theta^2} \quad \text{pour } \theta \ll \cos^{-1} E_1 \quad (3.4)$$

$$\hat{\rho}(\theta) \approx \frac{\rho_0\theta}{1 + \left(\frac{T_1}{2T_R}\right)\theta^2} \quad \text{pour } T_R \ll T_1 \quad (3.5)$$

Dans ces conditions, le signal est proportionnel à la densité de protons, à l'angle de bascule, au T_R et au T_1 . Si l'on réalise deux acquisitions avec des angles différents, toujours dans l'approximation des petits angles, et en gardant le T_R fixe, on se placerait dans un système à 2 équations et 2 inconnues (ρ_0 et T_1). Il serait alors possible d'estimer la densité de protons de cette manière, par méthode numérique par exemple. Cependant, ceci est théoriquement vrai pour les valeurs de T_2^* largement supérieures à T_E . Pour les protons à faible T_2 (ou T_2^*), ces approximations ne sont plus possibles et le signal dans un voxel devient plus complexe. Le T_E des séquences ZTE étant défini autour de 10 μ s, et en considérant qu'un facteur 100 entre le T_E et le T_2^* définit la limite de cette approximation, celle-ci ne serait pas applicable pour les tissus ayant un T_2 inférieur à environ 1 ms, c'est-à-dire pour les tissus à T_2 court.

Bien que partiellement abordée et justifiée, cette approche permet de concevoir que les séquences ZTE sont potentiellement capables de fournir la densité de protons de nombreux tissus. Un échantillon solide à valeur de T_2 de 25 μ s a même été imagé sur une IRM petit

animal à 9.4 T [77]. Cependant cette valeur paraît trop élevée une fois de plus, et la quantification de tous les protons des tissus humains ne semble pas encore être réalisable actuellement.

Le développement de cet aspect de quantification des protons nécessite une recherche plus fondamentale que la théorie exprimée dans ces pages. Une collaboration avec l'équipe METRIQ du laboratoire de traitement du signal et de l'image (LTSI) de Rennes, a été engagée afin de travailler sur cette problématique. Notamment, l'exploration des séquences UTE et ZTE est l'axe de recherche principal pour y satisfaire. Une modification de ces séquences est envisagée en fonction des critères théoriques et expérimentaux qui seront retenus. A ce moment, il n'est pas possible de préciser l'avancée des travaux car la collaboration est trop récente pour avoir débouché sur des résultats concrets.

3.3.iv. Séquence ZTE et expérimentation sur appareil clinique

Dans leur étude sur la segmentation des tissus du crâne basée sur une image ZTE, Wiesinger *et al* ont montré l'existence d'une corrélation linéaire empirique entre le logarithme de l'intensité de l'image RM et le nombre CT [76], présentée figure 3-7.

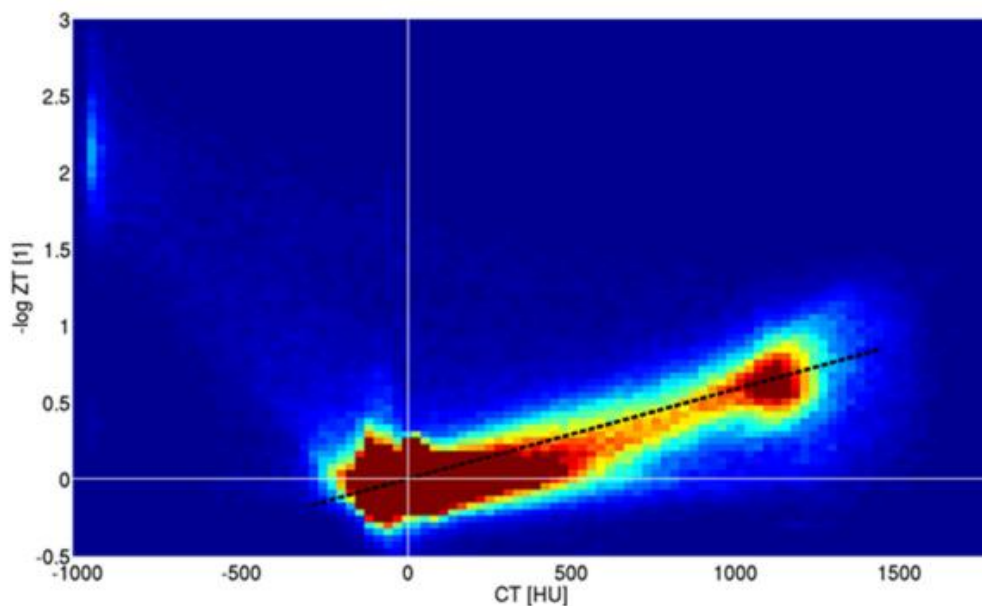


Figure 3-7 : Distribution de l'inverse du logarithme de l'intensité ZT en fonction du nombre CT pour une image ZTE de la tête. Image reproduite de Wiesinger *et al* [76].

Cette corrélation se traduit par une proportionnalité du signal ZTE à la densité massique. La densité des tissus du corps humain étant elle-même proportionnelle à la fraction massique d'hydrogène (voir figure 3-8), cette corrélation témoigne d'une pondération forte en densité de protons des images ZTE. La proportion du signal des protons dont le signal n'est pas ou partiellement acquis, c'est-à-dire les protons à T_2 court, a vraisemblablement peu d'impact ici, tout du moins sur la corrélation générale. Par contre, la grande dispersion des valeurs peut prendre origine dans la pondération du signal par les paramètres de séquences ou les grandeurs telles que le T_1 .

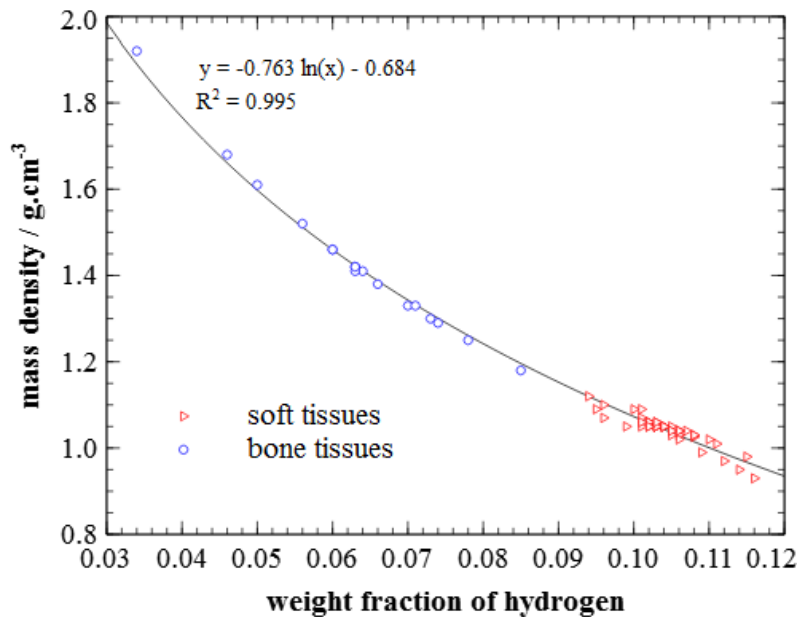


Figure 3-8 : Relation entre le densité massique et la fraction massique d'hydrogène des tissus humains répertoriés dans la table de Woodard and White [78]. R^2 est le coefficient de détermination.

Cette relation observée appuie le besoin d'une recherche fondamentale en faveur des séquences ZTE. Cependant, dans l'état actuel et malgré la corrélation mise en évidence par la modélisation d'une droite, l'erreur résiduelle sur la régression linéaire semble trop élevée pour envisager une conversion directe de l'image ZTE en pseudo-CT en utilisant cette droite. De plus, la pente de la droite n'est pas très élevée. Une valeur logarithmique de l'intensité de 0.5 donne des valeurs de nombre CT comprises entre 600 et 1300 HU, qui représentent une plage de densité et donc une erreur potentielle trop grande pour être compatible avec un calcul de dose précis.

Afin d'étudier la possibilité d'affiner une telle relation, une acquisition a été réalisée in vivo sur un scanner MR450w GE 1.5T (GE Healthcare, Milwaukee, WI) avec la séquence ZTE Silenz en utilisant des paramètres de séquence proches de ceux de Wiesinger *et al*, donnés dans le tableau 3-2. Non modifiables, le TE et le TR étaient affichés sur la console respectivement à 12 μ s et 741 μ s. L'aspect qualitatif de l'image est montré figure 3-9 en comparaison avec une coupe CT du même patient.

	Angle de bascule	Bande passante de l'excitation RF	FOV	Taille du pixel	Echantillonnage du signal le long d'un rayon
Protocole de Wiesinger et al	1.2°	±62.5 kHz	260 mm	1.35 mm	512
Protocole utilisé	1°	±31.25 kHz	260 mm	1.02 mm	376

Tableau 3-2 : Paramètres d'acquisition du protocole par défaut dans l'étude de Wiesinger *et al* [76] et du protocole établi sur notre scanner.

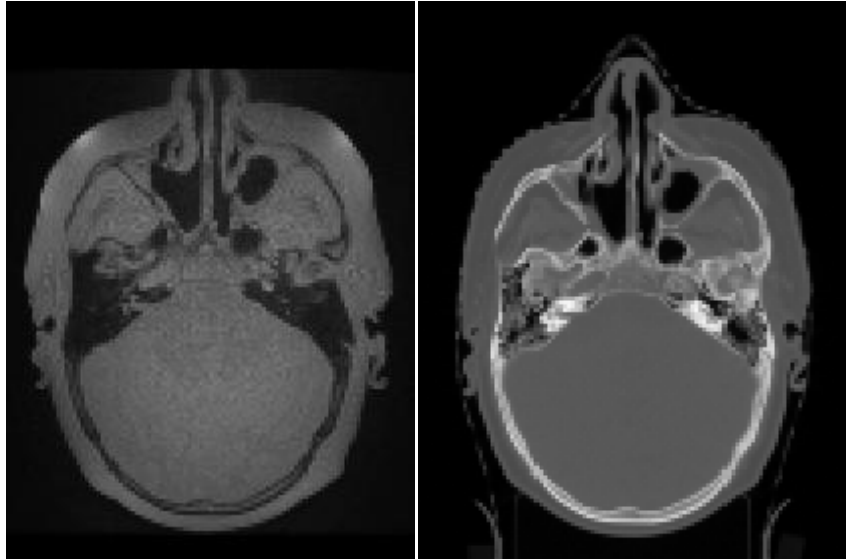


Figure 3-9 : Exemple d'une image ZTE (à gauche), et sa coupe CT associée (à droite).

On remarque que l'image ZTE contient un nombre restreint de niveau de gris, proche de ce que propose une image CT. Les tissus mous présentent peu de contraste entre eux, comme en CT. Les zones d'air et les zones d'os apparaissent toutes les deux en faible intensité. On distingue deux niveaux de gris dans l'os correspondant à l'os dense et l'os spongieux, notamment dans la calotte crânienne, qui correspondent également à deux niveaux de gris différents dans l'image CT. La partie la plus dense du crâne, c'est-à-dire celle avec une valeur de T_2 plus faible, possède peu de signal et est difficile à distinguer de l'air.

L'histogramme des intensités de l'image ZTE se répartit en 3 niveaux comme le montre la figure 3-10. Le premier pic entre 10 et 50 u.a. (unité arbitraire, est égale à l'intensité de l'image ZTE) est étroit et représente l'air extérieur au patient. Le pic entre 250 et 350 u.a. est plus étalé et correspond aux tissus mous. Entre ces deux pics, l'intensité est répartie entre l'air contenu dans le patient et l'os avec chevauchement de ces deux tissus, d'où la difficulté de différencier visuellement ces deux composants.

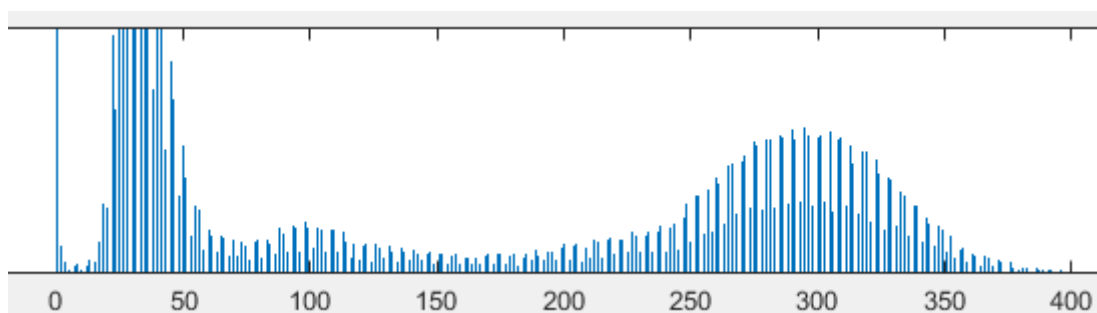


Figure 3-10 : Histogramme de l'image ZTE figure 3-9. La discontinuité de la distribution provient de la phase de ré-échantillonnage des données du plan sagittal vers le plan axial de l'image ZTE réalisée sous Matlab.

La répartition de l'intensité des voxels en fonction du nombre CT a été étudiée de manière similaire à Wiesinger *et al*, et est présentée à la figure 3-11. L'allure générale du graphique

est très ressemblante celle de la figure 3-7. Cependant deux différences majeures sont à souligner. En premier lieu, les tissus mous se répartissent sur une plage d'intensité IRM plus grande, et une partie de ces tissus mous ont ainsi la même intensité que les tissus osseux. En effet sur la figure 3-7 on peut voir que l'intensité IRM des tissus mous était bornée en amplitude verticale, se confondant moins avec les tissus osseux. En deuxième lieu, l'intensité de l'air (aux environs -1000 HU) a une intensité IRM de valeur similaire aux tissus, tandis que l'air était isolé en haut à gauche de la figure 3-7. La séparation de l'air est une caractéristique importante à posséder pour le distinguer des tissus (mous et osseux), par segmentation ou par relation bijective par exemple. Cette dernière observation est cependant en concordance avec l'observation de l'histogramme à la figure 3-10. La distribution actuelle de l'intensité en fonction du nombre CT ne nous permet donc pas de définir un modèle de conversion.

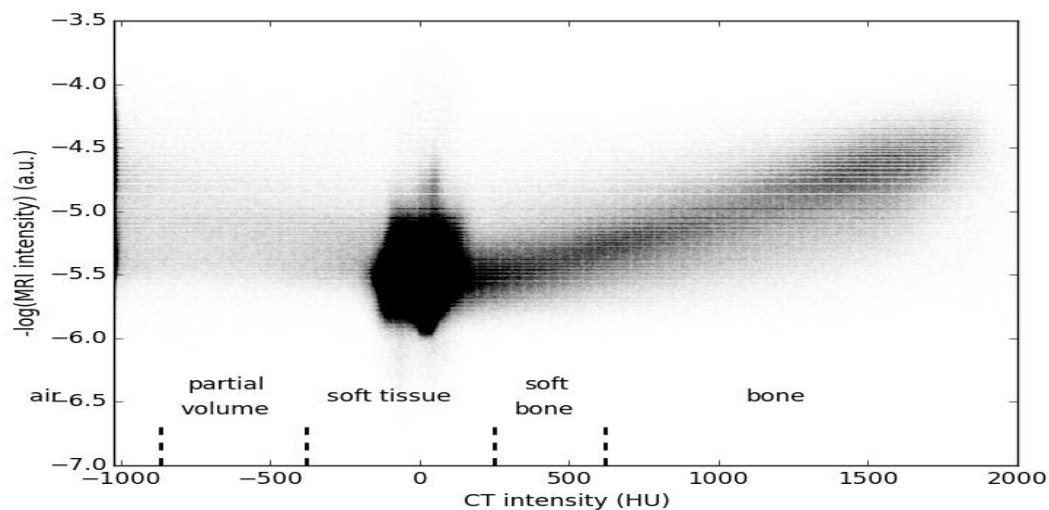


Figure 3-11 : Distribution de l'inverse du logarithme de l'intensité ZT en fonction du nombre CT pour une image ZTE de la tête. La présence d'un quadrillage dans l'image provient de la phase de ré-échantillonnage des données du plan sagittal vers le plan axial de l'image ZTE.

Actuellement, le jeu d'images ZTE disponibles est très limité (4 patients). De plus, l'accès à la machine (Centre Léonard de Vinci, Dechy, France) est particulièrement difficile. Pour l'instant, il n'est donc pas possible de réaliser de nouvelles expérimentations en faisant varier les paramètres de séquence. L'installation de ces séquences sur l'IRM du centre Eugène Marquis (Rennes, France) pour utilisation par l'équipe METRIQ du LTSI est imminente. Le but est ainsi d'explorer les capacités de la séquence ZTE, d'améliorer la distinction de l'air et de l'os, et d'accentuer la corrélation entre l'intensité IRM et le nombre CT.

3.4. Conclusion

Dans cette partie, nous avons étudié la possibilité d'obtenir la densité de protons à partir de l'IRM, et la possibilité de réaliser un calcul de dose Monte Carlo à partir de cette densité de protons.

Dans un premier temps, une calibration stœchiométrique a été mise en place, permettant une modélisation des tissus de manière plus précise dans le cadre des calculs de dose Monte Carlo. Cette classification des tissus en sous-ensembles dosimétriques est maintenant le schéma par défaut lors de l'utilisation du système de double calcul Moderato en routine clinique.

En se basant sur l'analyse des coefficients d'atténuation massiques et des pouvoirs d'arrêt massique, l'étude publiée a montré que la seule fraction massique qui avait un impact sur le calcul de la dose était celle de l'hydrogène. Autrement dit, la connaissance de la composition chimique des tissus n'a pas besoin d'être connue intégralement, il suffit de connaître la quantité d'hydrogène. Ces résultats insistent également sur l'importance de la bonne modélisation des tissus en termes de quantité d'hydrogène.

La quantité d'hydrogène correspond à la quantité de protons (d'hydrogène), source du signal en IRM. Cependant, comme aucune méthode de quantification des protons n'existe actuellement, des éléments théoriques ont été développés pour définir les requis nécessaires à une telle quantification. Principalement, un temps d'écho le plus court possible doit être obtenu afin de recueillir le signal des espèces à T_2 très court. La pondération du signal doit également être limitée à la seule densité de protons, ou alors plusieurs acquisitions doivent être réalisées pour y parvenir, comme proposé avec la combinaison de séquences ZTE à deux angles différents. La séquence ZTE a également été étudiée d'un point de vue expérimental. Cette séquence a présenté un faible contraste, de manière similaire à une image CT. Une corrélation grossière mais réelle entre l'intensité des voxels IRM et le nombre CT a également été observée. Cependant le modèle reste à améliorer.

Pour le moment, la production d'une image IRM contenant la densité de protons, et de calculer la dose par méthode Monte Carlo demeure une perspective. Le travail de recherche continue sur cet aspect, en parallèle d'autres méthodes plus pragmatiques ont été développées dans le chapitre suivant.

4. Génération de pseudo-CT par méthode atlas

Sommaire

4.1	Distorsions géométriques liées à la séquence 3D T ₁	99
4.1.i	Matériel et méthodes.....	100
4.1.ii	Résultats	101
4.1.iii	Discussion	101
4.2	Publication : Dosimetric characterization of MRI only treatment planning for brain tumors in atlas based pseudo-CT images generated from standard T ₁ weighted MR images.....	102
4.3	Application de la méthode atlas aux séquences ZTE	121
4.3.i	Matériel et méthodes.....	121
4.3.ii	Résultats	123
4.3.iii	Discussion	127
4.4	Publication : Zero TE MRI-only treatment planning for radiation therapy of brain tumors after resection.....	128
4.5	Conclusion	142

Dans ce chapitre, une méthode de génération de pseudo-CT par atlas a été développée afin d'obtenir une méthode opérationnelle et applicable en routine clinique. L'objectif de ce développement est d'intégrer, à terme, une méthode de génération de pseudo-CT dans notre workflow qui sera basé dans un avenir proche sur l'IRM. Deux méthodes originales sont présentées dans ce chapitre. Elles reposent toutes les deux sur un champ de déformation déterminé entre l'image d'un patient et une image atlas, et en utilisant la modalité IRM. Ce champ de déformation est ensuite appliqué à l'image atlas de tomodensitométrie. Cette nouvelle image, appelée CT atlas déformé, est une forme approximative de l'image CT patient. Pour se rapprocher de cette dernière image, une opération de filtrage est réalisée sur les voxels. La première méthode applique ainsi un filtre passe-bas sur le voisinage du pixel sous considération. La deuxième méthode sélectionne quant à elle uniquement les voxels voisins ayant une intensité similaire au voxel sous considération.

Ces méthodes sont basées sur des images IRM acquises avec une séquence 3D en écho de gradient rapide en régime d'équilibre (GRE), pondérée en T₁, et dont les paramètres sont

regroupés dans le tableau 4-1. Cette séquence est utilisée en routine par les radiothérapeutes dans la définition des contours. Par souci de simplification, cette séquence sera dénommée dans la suite du texte « séquence 3D T₁ ». Ces images ont été acquises sur un scanner GE Signa MR750 3.0T.

Paramètres	Valeurs
Type de séquence	écho de gradient
Temps de répétition (TR)	6.98 ms
Temps d'écho (TE)	2.29 ms
Espacement des coupes	0.5 mm
Bande passante par pixel	108.52 Hz
FOV	24 cm
Angle de bascule	15°
Epaisseur de plan	1 mm
Taille de l'image	512 x 512 pixels

Tableau 4-1 : Paramètres de la séquence 3D T₁ (GRE, GE) utilisée dans la méthode de génération de pseudo-CT.

Afin de justifier l'utilisation d'une telle séquence pour le contourage du volume cible, la précision géométrique de cette séquence a dans un premier temps été évaluée par des mesures de distorsions, présentées dans la partie 4.1. Ces méthodes ont ensuite été appliquées dans une étude dosimétrique comparative entre les pseudo-CT générés ainsi et l'image CT du patient, où le plan de traitement et le référentiel spatial sont identiques, dans le cadre de la stéréotaxie intracrânienne. La description complète de ces méthodes, ainsi que de l'étude dosimétrique et des ses résultats, a fait l'objet d'une publication dans *Medical Physics*, présentée au paragraphe 4.2. Dans cette étude, nous avons volontairement insistés sur l'application de telles méthodes atlas à des cas particuliers, tels que des patients ayant subi une intervention chirurgicale où une partie de l'os crânien a été retiré. Sur ces deux méthodes, la deuxième présentait de meilleurs résultats, et a par conséquent été conservée. Cette méthode, appelée MRint, a ensuite été appliquée non plus sur la base d'images à séquence 3D T₁, mais à des images ZTE, dans le paragraphe 4.3. La motivation de ce changement de séquence a résidé dans le contraste des images ZTE, qui est similaire à celui de l'image CT. La performance de cette configuration a été testée dosimétriquement sur un jeu restreint de patients, par manque de disponibilité des données. Cependant cette configuration semble prometteuse. A nouveau, un cas particulier a été étudié sur la base de ces séquences, en y intégrant cette fois-ci une méthode de classification des tissus. La performance de l'apport de la classification a fait l'objet d'une soumission d'article à *Physics in Medicine and Biology*, qui est présenté au paragraphe 4.4. L'utilisation générale et l'amélioration de ces méthodes est finalement discutée en partie 4.5.

D'un point de vue pratique, nos méthodes atlas et les outils d'analyse de performance ont principalement été développés sur Matlab® (The Math-Works, Inc., United States). Une interface graphique utilisateur (GUI) a également été développée afin de visualiser deux images de mêmes coordonnées (voir figure 4-1). Son but était la vérification qualitative des recalages rigides ou déformables entre deux images (le détail des opérations est donné au paragraphe 4.2) et la comparaison des pseudo-CT avec les CT des patients.

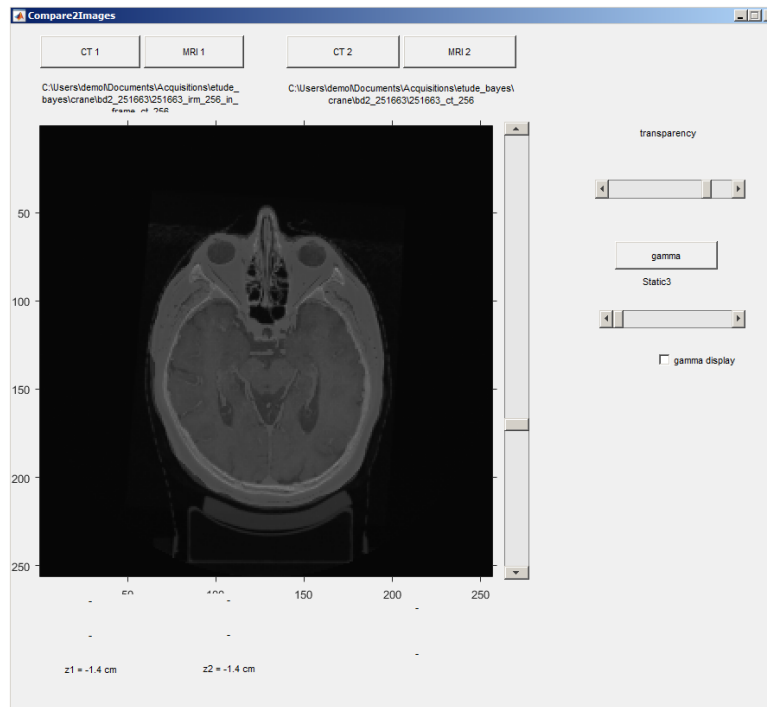


Figure 4-1 : GUI développé sous Matlab pour permettre la visualisation de deux images, ainsi que la visualisation d'un outil de comparaison d'image. Ici, la qualité du recalage rigide d'un CT et d'une IRM est visualisée par transparence des images.

Le code informatique a été divisé en classes représentant des objets pouvant être manipulés seuls ou dans le GUI, représentant un total de plus de 7000 lignes de code. Les classes ont été conçues en général par association avec le contenu d'un objet DICOM (Digital and Communication in Medicine) : les données membres du constructeur d'une classe sont issus de l'objet DICOM correspondant, notamment les classes *CT*, *IRM*, *registration*, et *rtstruct*. Une classe *roi* a été conçue pour manipuler chaque structure de la classe *rtstruct*. Une classe *dvf* a été ajoutée pour lire le fichier de champs de déformation (dvf) provenant du TPS RaySearch™.

Une semi-automatisation du code informatique a été mise en place par un menu contextuel afin de réaliser les opérations nécessaires à la production d'un pseudo-CT à partir d'une image IRM sans avoir besoin de connaître le contenu des classes et des fonctions.

4.1. Distorsions géométriques liées à la séquence 3D T₁

Plusieurs sources sont à l'origine des distorsions géométriques dans une image IRM. Les artefacts de déplacements chimiques et les artefacts de susceptibilité magnétique sont causés par l'environnement chimique des protons imagés et sont patients-dépendants. En général, les séquences modernes utilisant une grande bande passante d'acquisition du signal réduisent les distorsions causées par les différences de susceptibilité aux interfaces tissus mous / os et air / os à un niveau acceptable pour la radiothérapie [43]. Les inhomogénéités du champ magnétique statique et les non-linéarités des gradients de champ magnétique engendrent quant à elle des distorsions d'origine matérielle, liées à la séquence, et peuvent donc être mesurées et caractérisées à l'aide d'un objet-test. Dans les scanners IRM

modernes, les problèmes d'inhomogénéités de champ sont limités, mais ce sont plutôt les gradients de champ élevés qui augmentent les problèmes de non-linéarité [43]. De ce fait, les constructeurs intègrent aujourd'hui automatiquement des algorithmes de correction de ces inhomogénéités à leur software IRM [31].

En radiothérapie, les images RM sont utilisées pour le contourage des volumes cibles. Le niveau de confiance sur les contours ainsi réalisés, en-dehors de la variabilité inter-opérateur, dépend de la précision géométrique de ces séquences. Les distorsions géométriques doivent ainsi être caractérisées pour les séquences utilisées dans le cadre du traitement de radiothérapie. La séquence étudiée ici est la séquence 3D T₁ décrite dans le tableau 4-1, qui est principalement utilisée pour le contourage, et qui est également utilisée dans la méthode de génération de pseudo-CT qui a été développée en partie 4.2.

4.1.i. Matériel et méthodes

Les distorsions géométriques ont été évaluées sur un objet-test cylindrique, le 3D geometry phantom™ (Data Spectrum Corporation, Hillsborough, CN), constitué de trois plans orthogonaux en plastique percés de trous à intervalle réguliers, baignant dans un liquide diélectrique (voir figure 4-2). Cet objet-test a une hauteur et un diamètre interne de 21 cm, l'épaisseur des plaques orthogonales est de 6.4 mm. La plaque axiale comporte 148 trous mesurant 3 mm de diamètre et espacés de 1.5 cm de leur plus proches voisins. Les plaques longitudinales sont composées de 196 trous présentant les mêmes caractéristiques.

L'objet-test a été centré sur la plaque axiale, puis des acquisitions ont été réalisées selon les plans axial, sagittal et coronal, afin d'évaluer les déformations en fonction du sens d'encodage de l'espace de Fourier, et donc en fonction du schéma d'utilisation des gradients de champ dans les trois dimensions spatiales. Puis l'objet a été décentré par intervalle de 3 cm dans le sens tête-pieds, et des acquisitions axiales ont été réalisées afin d'évaluer les déformations dans le champ de vue compris entre +9 cm et -9 cm du centre du champ magnétique statique. La géométrie de l'objet-test a été paramétrée dans Matlab, afin de quantifier l'écart entre la position théorique et la position mesurée de chaque trou. La différence absolue moyenne a été calculée, ainsi que l'écart maximal, pour chaque plan de coupe.

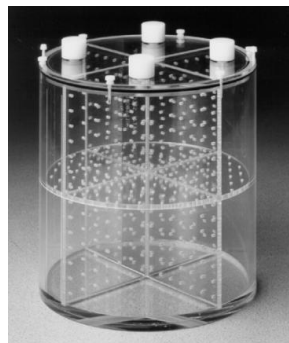


Figure 4-2 : Objet-test 3D geometry phantom.

4.1.ii. Résultats

Les résultats sont présentés dans le tableau 4-2, et l'identification des trous (image binaire) est montrée sur la figure 4-3, dans le cadre des acquisitions avec l'objet-test placé au centre du champ magnétique statique.

Plan	Ecart absolu moyen (mm)	Ecart maximal (mm)	Position (cm)
sagittal	0.4	-1.6	10.5
coronal	0.3	-1.1	10.0
axial -9 cm	0.2	-0.6	9.8
axial -6 cm	0.2	0.8	9.8
axial -3 cm	0.2	0.8	9.8
axial 0 cm	0.2	0.8	10.0
axial +3 cm	0.2	0.8	9.8
axial +6 cm	0.2	0.7	9.8
axial +9 cm	0.2	-0.8	10.0

Tableau 4-2 : Calcul de la distorsion géométrique entre la position théorique et la position mesurée des trous. La colonne « position » représente la distance entre le point d'écart maximal et le centre de l'objet-test, positionné au centre du champ magnétique statique pour les acquisitions dans les plans axial 0 cm, sagittal et coronal, et positionné à x cm du centre du champ magnétique dans la direction inférieure tête-pieds pour l'acquisition dans le plan « axial x cm ».

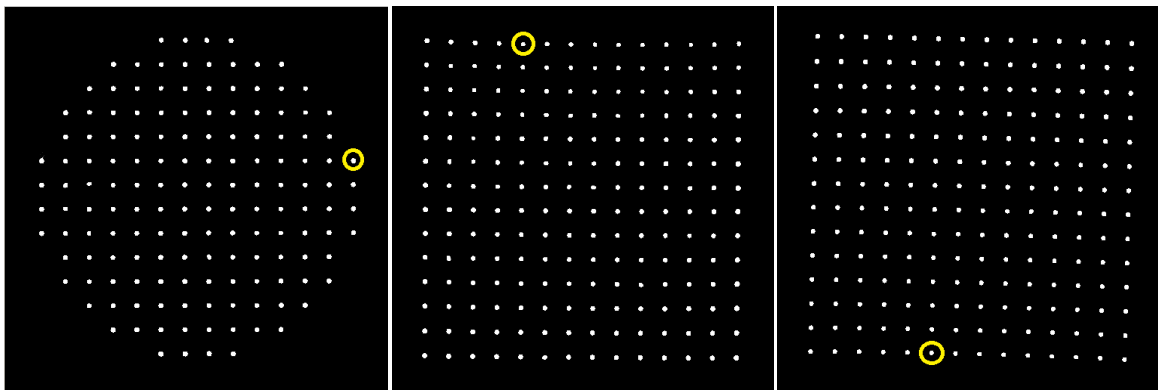


Figure 4-3 : Image binaire d'identification des trous du « 3D geometry phantom » dans les plans (de gauche à droite) axial 0 cm, sagittal et coronal. La position de différence maximale entre les coordonnées mesurées et théoriques est entourée en jaune dans chaque image.

L'écart absolu moyen entre les positions mesurées et théoriques est de 0.2 mm dans les plans axiaux centré (0 cm) et excentré, et sont inférieurs à 0.5 mm pour l'ensemble des plans. L'écart maximal est de moins de 1 mm pour les plans axiaux, et s'élève respectivement à 1.1 mm et 1.6 mm pour les plans coronal et sagittal. La position de ces points d'écart maximal se situe toujours en périphérie de l'objet-test, à environ 10 cm du centre de l'axe longitudinal de l'aimant principal. Le nombre de points d'écart supérieur à 1 mm est de 8 pour le plan coronal, et de 9 pour le plan sagittal, tous situés en périphérie du champ de vue.

4.1.iii. Discussion

On peut constater que les valeurs de déformation dans le plan axial ne varient pas en fonction de la localisation du plan axial. L'algorithme de correction intégré à l'algorithme de reconstruction d'image est donc bien paramétré et permet l'obtention d'une précision submillimétrique dans le cas des acquisitions axiales. Lors d'un changement de rôles des

gradients comme dans le cas des acquisitions sagittales et coronales, la correction de déformation est moins performante. Cependant, les acquisitions sont toujours réalisées dans le sens axial dans le cadre des examens à destination de la radiothérapie.

Les valeurs relativement faibles de l'écart absolu moyen permettent d'établir un niveau de confiance élevé sur la validité des contours réalisés sur l'image de la séquence 3D T₁. Les valeurs extrêmes de l'écart absolu indiquent néanmoins de prévoir une marge du volume cible prévisionnel (PTV) supérieure lorsque la cible tumorale est excentrée afin de prendre en compte l'impact géométrique de ces distorsions. Par exemple, une marge additionnelle de 0.8 mm pourrait être considérée si la cible est en périphérie du patient.

Cette séquence a donc ensuite été validée pour une intégration dans les deux méthodes de génération de pseudo-CT par atlas, qui sont présentées dans le paragraphe suivant, sous la forme d'un article publié dans *Medical Physics*. Les deux méthodes sont décrites en première partie, ainsi que l'étude dosimétrique et les indicateurs de comparaison entre les images produites par ces deux méthodes, et l'image de référence composée du CT patient. Les résultats, l'analyse statistique et les performances globales sont ensuite décrits en deuxième partie de cette publication. Un cas anatomique particulier y est également présenté afin d'étudier le comportement des méthodes atlas face à ce type de situation, et afin de proposer des solutions pour améliorer le résultat.

4.2. Publication : Dosimetric characterization of MRI only treatment planning for brain tumors in atlas based pseudo-CT images generated from standard T₁ weighted MR images

Benjamin Demol^{1,2,3}, Christine Boydev¹, Juha Korhonen^{4,5}, Nick Reynaert¹

¹ *Department of radiotherapy, Centre Oscar Lambret, Lille, France*

² *AQUILAB SAS, Loos Les Lille, France*

³ *IEMN, UMR CNRS 8520, Villeneuve d'Ascq, France*

⁴ *Department of Radiation Oncology, Comprehensive Cancer Center, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland*

⁵ *Department of Radiology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland*

Article soumis à *Medical Physics* le 08.06.16, accepté sous réserve de modifications le 03.08.16. Deuxième soumission le 30.08.16

Purpose: Magnetic Resonance Imaging (MRI)-only radiotherapy treatment planning requires accurate pseudo-CT (pCT) images for precise dose calculation. The current work introduced an atlas-based method combined with MR intensity information.

pCT analyses and Monte Carlo dose calculations for intracranial stereotactic treatments were performed.

Methods: Twenty-two patients, representing 35 tumor targets, were scanned using a 3D T1-weighted MRI sequence according to the clinical protocol. The MR atlas image was registered to the MR patient image using a deformable algorithm, and the deformation was then applied to the atlas CT. Two methods were applied. The first method (MRdef) was based on deformations only, while the second (MRint) also used the actual MR intensities. pCT analysis was performed using the mean (absolute) error, as well as an in-house tool based on a gamma index. Dose differences between pCT and true CT were analyzed using dose volume histogram (DVH) parameters, statistical tests, the gamma index and probability density functions. An unusual case, where the patient underwent an operation (part of the skull bone was removed), was studied in detail.

Results: Soft tissues presented a mean error inferior to 50 HU, while low-density tissues and bones presented discrepancies up to 600 HU for hard bone. The MRdef method led to significant dose differences compared with the true CT (p-value < 0.05; Wilcoxon-signed-rank test). The MRint method performed better. The DVH parameter differences compared with CT were between -2.9% and 3.1%, except for two cases where the tumors were located within the sphenoid bone. For these cases, the dose errors were up to 6.6% and 5.4% (D_{98} and D_{95}). Furthermore, for 85% of the tested patients, the mean dose to the PTV agreed within 2% with the calculation using the actual CT. Fictitious bone was generated in the unusual case using atlas-based methods.

Conclusions: Generally, the atlas-based method led to acceptable dose distributions. The use of common T1 sequences allows the implementation of this method in clinical routine. However, unusual patient anatomy may produce large dose calculation errors. The detection of large anatomic discrepancies using MR image subtraction can be realized, but an alternative way to produce synthetic CT numbers in these regions is still required.

Keywords. MRI treatment planning, pseudo-CT, atlas-based method, hybrid method, T₁-weighted sequence

I. Introduction

Radiotherapy treatment planning (RTP) using only magnetic resonance imaging (MRI) is identified as an advance in modern radiotherapy⁽¹⁻²⁾. MRI offers superior and multiple tissue contrasts compared with CT and is often used for tumor delineation using a CT-MRI registration step. One of the benefits of MR-only RTP would be to suppress the introduced registration uncertainty of approximately 0.5-3.5 mm in the head region⁽³⁾ and in the prostate⁽⁴⁾. The other benefits are the reduction in terms of examination time and cost (CT is no longer needed), non-exposure of x-ray radiation, and a coherent way of producing data when using an MRI-linac.

Previous studies have suggested several methods to generate pseudo-CT (pCT) images from one or more MRI sequences. The methods can be classified into two families. The first methods are intensity-based⁽⁵⁻⁷⁾, generating pCT using direct conversion of the intensity of the MR data. The second class consists of the so-called atlas-based methods⁽⁸⁻¹¹⁾ that synthesize pCT from a deformed reference CT atlas using the deformation between the MR images of the patient and those of the atlas. Both methods can include prior segmentation. The intensity-based methods can provide confusing results because no clearly bijective relationship between MR and CT intensities has been established at the moment. In the pelvis, previous studies have shown that it is possible to convert MR intensity values to CT intensities even when only using standard MRI sequences^(5,12). This approach has been adopted successfully for other body parts as well, such as the abdomen and head⁽¹³⁻¹⁴⁾. However, the differentiation between air and bone intensities in MR images still remains difficult, even with ultrashort echo time (UTE) sequences⁽¹⁵⁾. Atlas-based methods could provide a solution to separate bone and air even with standard MRI sequences. On the other hand, atlas-based methods suffer from registration errors due to the non-consistency between patient and atlas⁽¹⁶⁾. Post-processing steps after registration is a key step to increase the accuracy of the pCT and remains an important field of investigation.

Bulk density methods have been reported to provide good agreement in prostate cancer⁽¹⁷⁾ but not for spinal bone metastasis⁽¹⁸⁾. For head and neck treatments, Chin *et al.*⁽¹⁹⁾ stated that the bulk density method is feasible for intensity modulated radiotherapy (IMRT) treatments, although it has several limitations. Moreover, Korhonen *et al.*⁽²⁰⁾ showed dosimetric deviations of over 2% behind the bones in a pelvic phantom when using bulk densities. The dosimetric precision of MR-only RTP has been assessed in most of the previously introduced heterogeneous pCTs for conventional⁽⁶⁾, IMRT^(5,8) or volumetric modulated arc therapy (VMAT)^(5,10-11) treatments. For conventional treatments, deviations up to 3% are obtained, when comparing the median dose to the planning target volume (PTV) calculated on pCT and actual patient CT⁽⁶⁾. IMRT treatments present deviations below 1% in prostate cancers⁽⁵⁾, but large deviations up to 12.5% in the minimum dose have been reported in intracranial lesions⁽⁸⁾. The mean dose deviation of 0% ($\pm 0.2\%$, 1σ) and dose to 50% of the PTV of 0.3% ($\pm 0.2\%$, 1σ) were reported for VMAT treatments in prostate cancer^(5,10). Most of the dose calculations were realized using the anisotropic analytical algorithm (AAA).

MR treatment planning would be of prime interest for Cyberknife stereotactic treatments to ensure the correct coverage of the target as delineated on the MR images. Some characteristics of a Cyberknife treatment plan, such as the high number of small beams with diameters ranging from 0.5 to 6 cm and the lack of posterior beams due to the technical properties of the robot, make MR-only RTP challenging. Thus, all beams from anterior and lateral directions traverse with a higher probability through the bone and air cavities within the nasopharyngeal region, compared with conventional, IMRT, or VMAT treatments.

The current work was aimed to develop an intensity information-linked atlas-based set of two methods inspired by Gudur *et al.* ⁽¹¹⁾ following the same ideology but calculating the CT numbers (nCT) differently. Our approach for the pCT generation is based on a more straightforward computation of CT numbers. Instead of estimating a probability density function inside a voxel, we aimed to assign a weighted mean of neighboring voxels of the deformed CT atlas. These methods are applied in the head requiring a single conventional 3D T₁-weighted MR sequence dataset of the patient that is already included in the current workflow for target delineation. This study evaluated two pCT generation methods that rely on the atlas-based strategy. The first method used a conventional deformation-based algorithm, while the second method implicitly added the actual MR intensities while generating the pCT to find a compromise between the deformation and intensity-based methods.

The pCTs were tested for Cyberknife stereotactic treatments on a set of 22 patients representing 35 targets in the head region. Moreover, a Monte Carlo algorithm was used to obtain a high level of confidence in the planned dose. By applying the presented methods to extreme cases, the limits of the current method, as well as all atlas-based methods in general, are demonstrated.

II. Materials and Methods

A. CT and MR Imaging

Twenty-two patients were scanned using a 3D T₁-weighted sequence with injection of gadolinium on a GE Signa MR750 3.0T (GE Healthcare, Milwaukee, WI) according to clinical protocols. While Gadolinium contrast was not required for this study, it is administered as part of our routine clinical workflow. Therefore, all datasets in this retrospective study were acquired after injection. The patients were imaged in a diagnostic position without radiotherapy treatment positioning systems. TE was set to 2.3 ms, and TR to 7 ms with a flip angle of 15°. The 2D image grid is composed of 512 × 512 pixels and has an original resolution of 0.47 × 0.47 mm². The number of axial slices is variable but is always superior to 300 with a spacing of 0.5 mm. This sequence was chosen because it is used to delineate tumors by the radio-oncologists in clinical routine. The data were re-sampled using Matlab in a 256 × 256 pixel grid, and the number of slices was divided by a factor of two to obtain a voxel size of 0.94 × 0.94 × 1.0 mm³. This reduces the processing time when synthesizing the pCT using voxel sizes similar to those of CT.

CT images were acquired by a Toshiba Aquilion 16LB at 120 kV (Tokyo, Japan), using 512 × 512 pixels of 0.68 × 0.68 mm² size and a slice thickness of 1 mm (required for Cyberknife (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA) treatments), according to clinical protocols. The data were re-sampled using a 256 × 256 pixel grid of 1.36 × 1.36 mm without modifying the slice thickness.

B. Atlas generation

Two atlas-based methods were used in the current work: 1) a conventional MR deformation-based (MRdef) method and 2) a method combining MR intensity levels with deformation fields (MRint). The atlas, or model, as it is termed in the current paper, consists of a matched pair of MR and CT data from one specific patient selected from our patient list. This patient was then left out of the study. The model consists of an “average” patient with an average bone density without extreme geometrical features or image artifacts. The model CT dataset was aligned with the model MR image frame using a rigid registration determined by the MasterPlan (Nucletron B.V., Veenendaal, The Netherlands) software using the mutual information algorithm. For each patient, the model MR was non-rigidly registered to the patient MR using the hybrid deformable algorithm⁽²¹⁾ of the RayStation software (RaySearch Laboratories, Stockholm, Sweden), and the deformation was subsequently applied to the model CT using Matlab (The Math-Works, Inc., United States). After transformation, the model MR and model CT were re-sampled within the MR patient frame, and consequently, they have the same coordinate grid. Intensity dynamic adjustment was applied between the model MR and patient MR to spread the intensities into the same range. The mathematical operations on each voxel of the patient MR image were applied following one of the two methods described below. Figure 1 summarizes this atlas-based strategy.

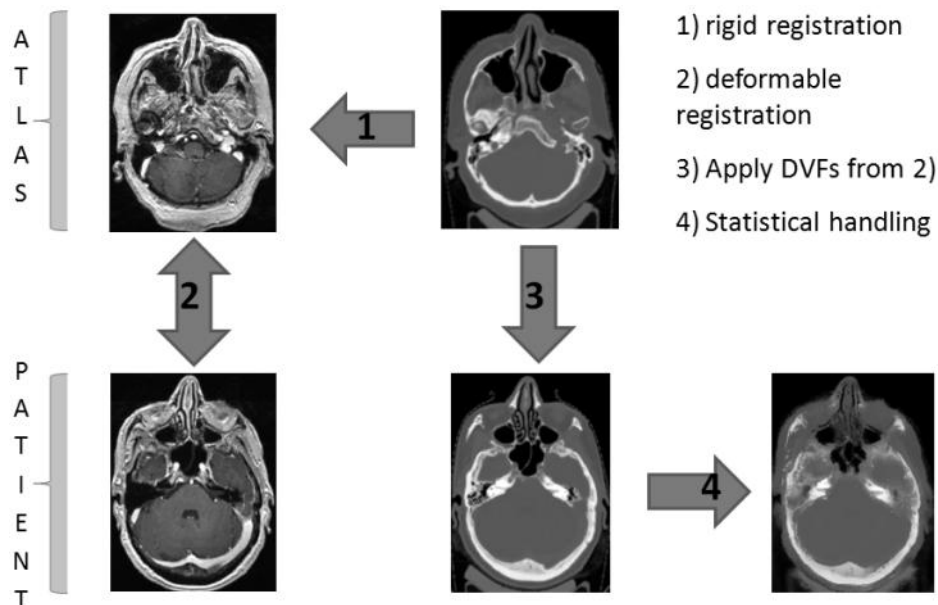


Figure 1: Overall strategy of the proposed atlas-based methods.

C. Generation of pCTs

The MRdef method does not consider any information from the patient MR image and simply acts as a low-pass filter. A 5×5×5 voxel box is centered on the voxel under consideration, and the corresponding model CT voxels inside the box are averaged using inverse-distance-weighting (the voxel under consideration has an introduced weight of twice

the inverse distance of the nearest voxel to have a coherent weighting). This method is thus purely based on deformable image registration.

The MRint method relies on a voxel intensity comparison between the patient MR image and model MR image. An intensity search inside a $9 \times 9 \times 9$ voxel box centered on each voxel of the patient MR image is performed using a 10% threshold to select a restricted group of voxels. The pCT value is calculated by averaging the corresponding deformed model CT numbers of the restricted group of voxels in an inverse-distance-weighted fashion (if the central voxel under consideration is selected, its weight was defined as twice the inverse distance to the nearest voxel). During this step, if the restricted group of voxels is empty, a global intensity search is performed on the entire slice using the same threshold, and the first five nearest voxels are averaged without weighting. This specific selection of voxels is introduced to force applying the actual MR voxel intensities. The MRint method is schematically described in Figure 2.

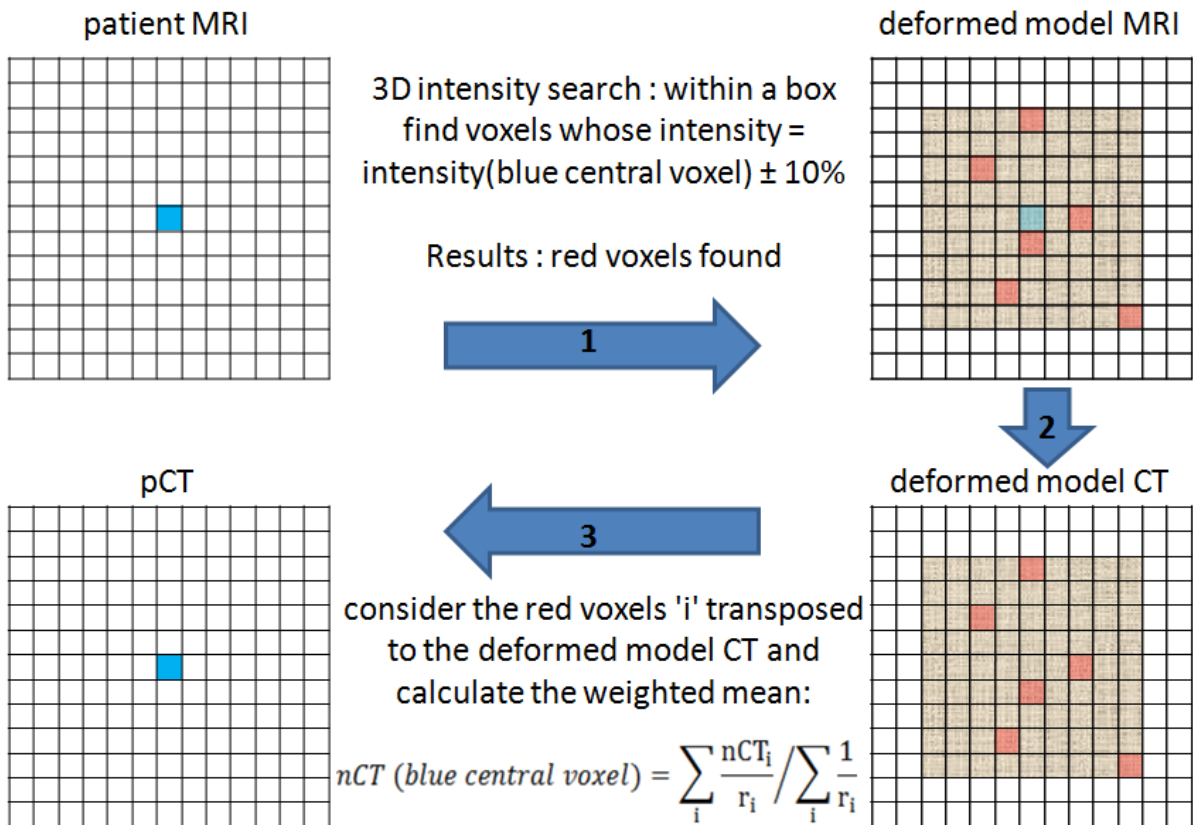


Figure 2: Simplified scheme of the pCT generation of the MRint method. nCT is the CT number, and r is the distance of a voxel to the blue central voxel. If no voxel is found in the box, the intensity search is performed on the entire slice, and the CT numbers of the five nearest voxels are averaged.

D. pCT accuracy

A semi-quantitative analysis under the form of a revised gamma index was performed on the pCT for several cases to assess the overall reliability of this method. This in-house tool can show where discrepancies between pCT and true CT occur. The gamma index is formulated as follows:

$$\text{gammaCT} = \min \left(\sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta r_{\max}^2} + \frac{\Delta nCT^2}{\Delta nCT_{\max}^2}} \right)$$

where ΔnCT is the difference in nCT between the voxel under consideration in the pCT and a voxel of the true CT at the distance Δr from the voxel under consideration. Δr_{\max} and ΔnCT_{\max} are the imposed criteria representing the superior limit of success of the test. They were set to 2 mm and 50 HU, respectively.

The mean absolute error (MAE) between the voxels of the pCT and those of the true CT was calculated to conform with previous publications ^(10,22-23). The images were previously re-sampled with a low-pass 27-voxel neighborhood filter to decrease the influence of the noise. A graphical representation of the MAE was used in the conventional range of CT numbers by collecting groups of 20 HU as in Andreasen *et al* ⁽²²⁾. The mean error (ME) was also calculated using the same settings. MAE and ME are defined by the following formulas:

$$\text{MAE} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |nCT_{pCT}(i) - nCT_{tCT}(i)|$$

$$\text{ME} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N nCT_{pCT}(i) - nCT_{tCT}(i)$$

where N is the total number of voxels, i the voxel index, nCT_{pCT} the CT number of the pCT, and nCT_{tCT} the CT number of the true CT.

E. Dose analysis

The feasibility of pCTs for dose calculation was assessed in terms of the dose to target volume compared with the true CT. A retrospective study was conducted on a dataset composed of 22 cases representing 35 tumor sites (10 patients with two targets, 2 patients with 3 targets) localized in the head region. MR data, CT data, structures and Cyberknife treatment plans were used to produce pCTs and duplicate the plans on pCTs. The targets were composed of 29 cerebral tumors located in the inner brain, close to the cranial bone, in the cerebellum, or near the eyes, including 7 targets treated with beams passing through the bone and air cavity regions of the nasopharynx anatomy. The remaining cases consist of 2 tumors covering the sphenoid bone, 1 skin melanoma and 3 choroid tumors. pCTs were registered within the true CT frame using the patient MR image to patient CT image registration, and dose calculation were performed using the Moderato Monte Carlo platform ⁽²⁴⁾. No pCT-to-true-CT registration was used to avoid introducing a bias in the results. Statistical uncertainties inside the dose voxels were below 1% (2σ) in the Monte Carlo simulations.

The study evaluated dose-volume histograms (DVHs) because these are routinely used for the optimization and evaluation of treatment plans. For the PTV, the mean dose D_{mean} and several DVH parameters D_x were used, indicating the dose to x% of the volume: D_{98} , D_{95} , D_{50} ,

D_{05} and D_{02} . For each PTV, these parameters were measured on the true CT and two pCTs. The relative dose differences between the true CT and each pCT were calculated, and an empiric density distribution was plotted for each index. The mean of the sample of 35 tumor sites was calculated, and the uncertainty of the mean was determined, assuming that the mean of the sample followed a normal law when the sample size is superior to 30 (central-limit theorem). From these results, and following the recommendations of Chaikh *et al.* ⁽²⁵⁾, the Shapiro-Wilk normality test was applied to each index for each pCT-true CT pair to evaluate the normality of the global population. As many p-values were below 0.05, a non-parametric test was used instead for all the DVH parameters. The Wilcoxon signed-rank test was performed on each index using the null hypothesis because the global population has a mean of zero. All the statistical tests were realized using R ⁽²⁶⁾.

The better of the two methods based on the result of the Wilcoxon test and on the statistical analysis of the samples was selected, and an estimation of the probability density function of each index was performed using the nonparametric kernel density estimation method ⁽²⁷⁾ in Matlab. In this way, we could assess the percentage of patients receiving MRI-only treatments with a 2% or 3% dose agreement in PTV compared with the true CT using cumulative density functions, indicating the reliability of the applied pCT methods.

The gamma index, defined by

$$\gamma = \min \left(\sqrt{\frac{\Delta r^2}{\Delta r_{max}^2} + \frac{\Delta D^2}{\Delta D_{max}^2}} \right)$$

was also computed to compare the dose discrepancies against nCT discrepancies, where ΔD is the difference in the dose between the voxel under consideration in the pCT and a voxel of the true CT at the distance Δr from the voxel under consideration. Δr_{max} and ΔD_{max} are the imposed criteria representing the superior limit of success of the test. They were set to 2 mm and 2% of the mean dose to the PTV, respectively.

F. Limitations of atlas-based methods

Atlas-based methods are well known to be sensitive to differences between the atlas and new patients. To evaluate how our methods handle this problem, a specific case, namely, a patient who has undergone surgery, was studied more intensely. In this case, a part of the skull bone was removed (see Figure 9 and Figure 10). In such a case, an atlas-based method is expected to produce large discrepancies in this area because of the non-consistency between the patient and model images. For this specific case, the pCT was generated and evaluated in detail. To isolate this type of atypical area and possibly use the patient MRI intensity levels directly, a voxel-to-voxel relative ratio between the patient MR image and deformed model MR image was used.

III. Results

A. pCT analysis

Figure 3 presents the overall appearance of the two pCTs. Figure 4 shows an example of a gammaCT image in a challenging anatomical region, including air cavities and bone regions, for both methods.

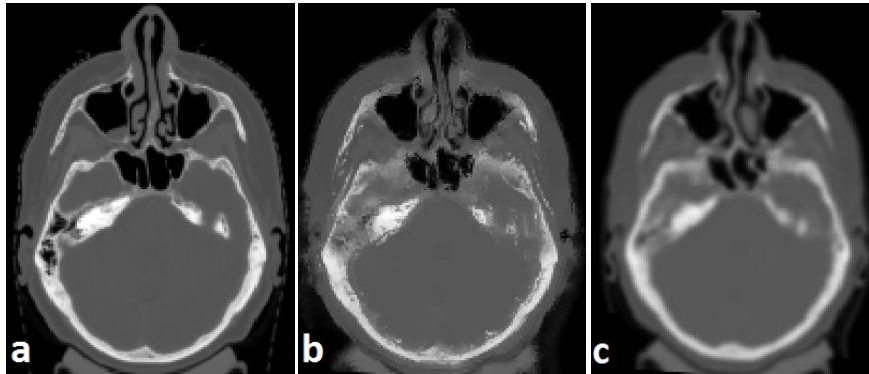


Figure 3: Examples of the generated pCTs compared with the corresponding CT slices in a). b) pCT by the MRint method; and c) pCT by the MRdef method.

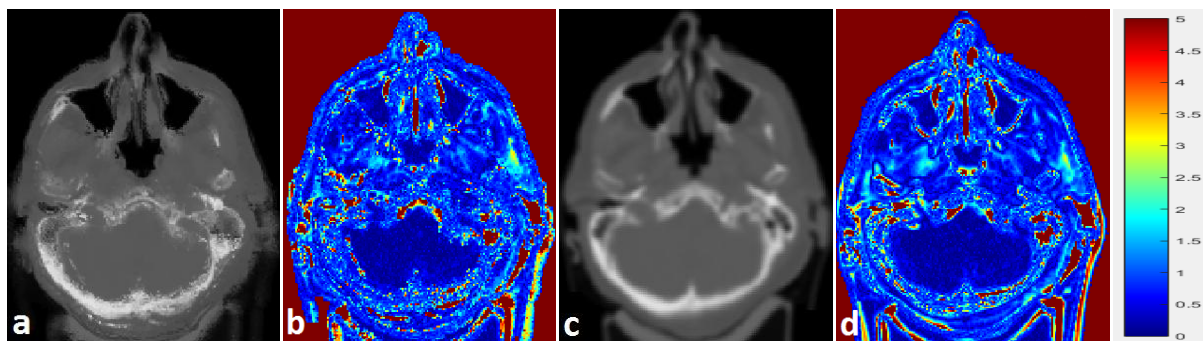


Figure 4: pCTs and their associated gammaCTs calculated with the true CT as the reference. a) pCT from the MRint method; b) gammaCT of a); c) pCT from the MRdef method; and d) gammaCT of c). In the air outside the internal contour of the head, the value of gammaCT (red color) has no meaning because an nCT value of -2048 HU was artificially introduced: it is a value that is considered to be air in the dose calculation. The color map of the gammaCT is always the same throughout the entire paper.

The gammaCT of the MRint method is more anarchical, but this is due to the original appearance of the pCT. Homogeneous areas are more easily reproducible than heterogeneous areas while generating the pCT. More quantitative results are needed for selecting the optimal method though.

Figure 5 shows the MAE averaged on all patients for both methods using the external contour to restrict the data to patient voxels only. For both methods, soft tissue characterized by CT numbers between approximately -100 and +100 HU are better assessed than air-tissue mixtures and bones. Cerebral tissues, including white and gray matter (nCT \approx 30 HU), representing the major proportion of cranial tissues, present an MAE of 50 HU. Low-density tissues (nCT < -100), representing soft tissues with a partial volume effect, show deviations between 100 HU and 650 HU. The peak near -900 HU is probably due to the

partial volume effect for voxels located at the skin. Low- and medium-density bone (nCT from 100 to 1200) present an almost invariable MAE of 280 HU, while high-density bones (nCT > 1200 HU) are more difficult to quantify correctly, with discrepancies of almost 650 HU at 1800 HU for the MRdef method and 550 HU for the MRint method. The MRint method deals better with high-density bones but produces more discrepancies within the [-600 HU, -200 HU] and [800 HU, 1200 HU] ranges than the MRdef method. The averaged MAE among the set of patients for the whole head was 150 HU using the MRint method.

The mean error (ME) is shown using the same voxel selection procedure as described for the MAE. CT numbers of the MRint method are closer to reality for the range [-1000;-200] and for the range above 1200 HU than the MRdef method. Both methods provide similar results between these intervals and a mean error inferior to 50 HU for soft tissues.

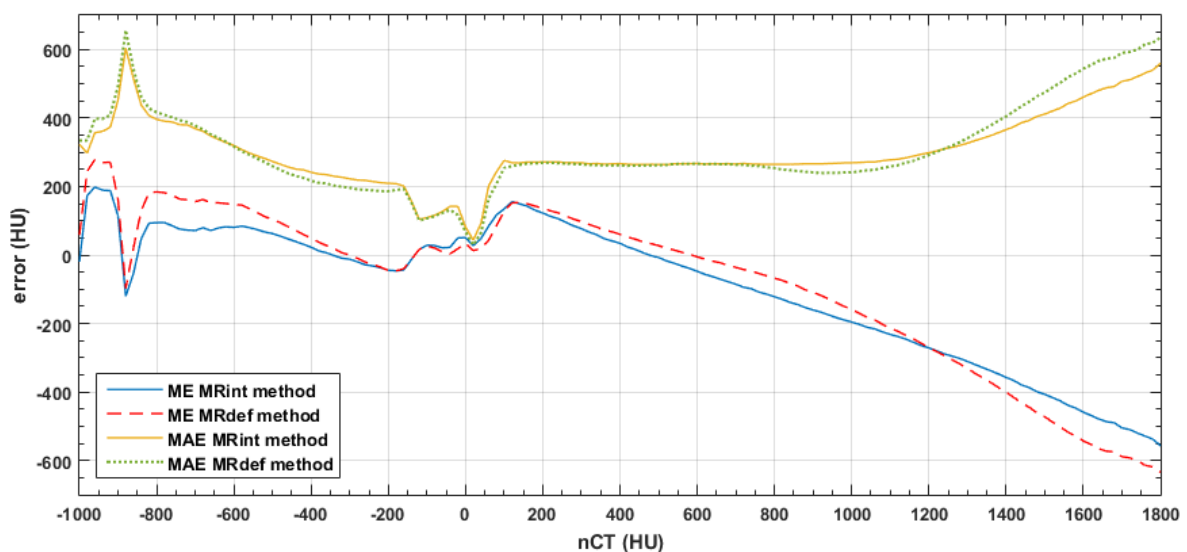


Figure 5: Mean error and mean absolute error, both calculated in the bins of 20 HU and averaged across all the patients for the two methods.

B. Dose analysis

Table 1 shows the series of statistical parameters regarding the relative dose differences for different DVH parameters for both pCT methods.

For almost all the DVH parameters, the MRint method has a smaller data range except for D_{05} and D_{02} regarding the minimum value of the dataset. The mean of the dose differences for the MRint method is closer to zero than that of the MRdef method. As the standard deviation of this mean is approximately the same for the two methods, the mean of the global population is closer to zero for the MRint method, which is confirmed by the analysis of the p-value of the Wilcoxon signed-rank test. As the p-value is inferior to 0.05 for all DVH parameters except D_{02} in the MRdef method, we can say that this method provides significant dose differences compared with the true CT. This is not the case for the MRint method because all p-values are superior to the 0.05 threshold. Following these results, the

MRint method was considered to provide the best results, and a deeper statistical analysis was conducted for this method.

DVH parameter	MRint method		MRdef method	
	mean \pm stdev [min;max]	p-value	mean \pm stdev [min;max]	p-value
D ₉₈	-0.1 \pm 0.35 [-2.9;6.6]	0.24	-0.5 \pm 0.38 [-4.7;6.6]	0.02
D ₉₅	-0.1 \pm 0.30 [-2.5;5.4]	0.22	-0.6 \pm 0.33 [-3.6;6.0]	0.01
D ₅₀	-0.4 \pm 0.21 [-2.3;2.1]	0.09	-0.7 \pm 0.22 [-2.7;2.6]	0.00
D ₀₅	-0.3 \pm 0.22 [-2.4;2.5]	0.13	-0.5 \pm 0.22 [-2.7;2.1]	0.04
D ₀₂	-0.3 \pm 0.24 [-2.4;3.1]	0.30	-0.4 \pm 0.23 [-3.2;2.2]	0.20
D _{mean}	-0.4 \pm 0.21 [-2.0;2.3]	0.14	-0.7 \pm 0.21 [-2.7;2.6]	0.00

Table 1 : Statistical indicators of the relative dose differences of different DVH parameters calculated from the dataset of 35 tumor sites. The mean, min, max are, respectively, the mean value, lowest value, and highest value across the dataset; stdev is the standard deviation of the mean across the dataset, calculated under the assumption of the central limit theorem; p-value is the p-value resulting from the Wilcoxon signed-rank test.

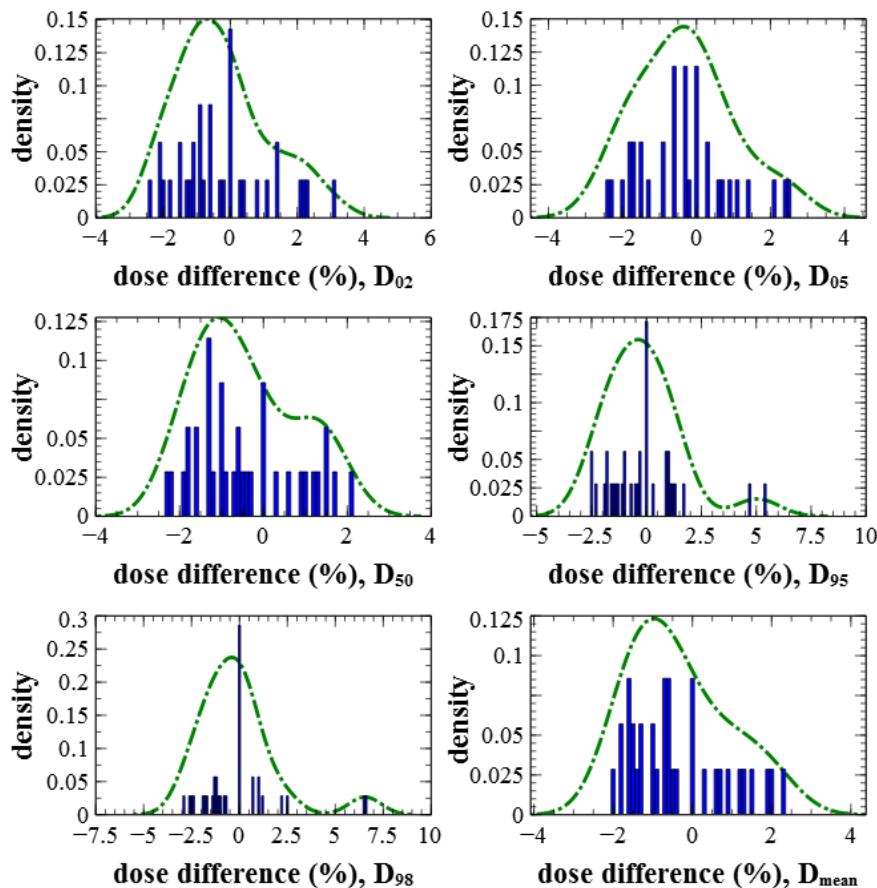


Figure 6: Density distribution of the dose difference between the pCT from the MRint method and true CT for several DVH parameters. Bars (blue): data distribution; Line (green): probability density function based on these data. The height of the green curve was reduced for clarity. The width of the bars is equal to 0.1%.

The empirical distribution and estimated density function of all DVH parameters of the MRint method are shown in Figure 6.

The estimated probability density function indicates that for D_{50} , D_{05} , D_{02} , and D_{mean} , the absolute dose difference of the global population is less than 4%. For the D_{98} and D_{95} indices, there are two empirical values that pull out the curve from this range. These two values are associated with a target localized within a sphenoid bone area. Figure 7 displays the anatomical region, the dose distribution into a slice, and the corresponding DVH for one of these two cases. A dose profile is plotted as an example to complete the observation.

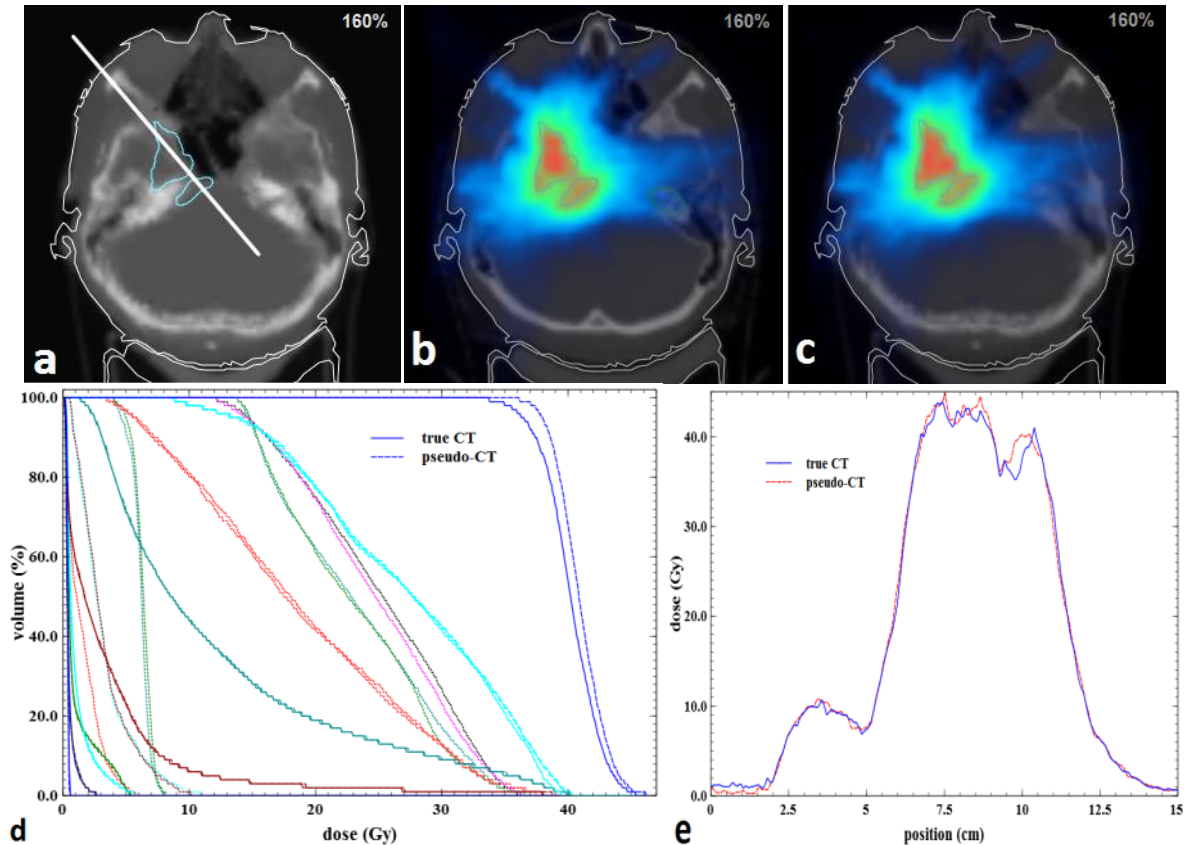


Figure 7: A sphenoid case where the target is represented by the blue contour on the image a) (true CT). b) and c) are the dose distribution in the true CT and pCT, respectively. The DVH of this case is plotted in d), where the PTV curves are in dark blue at the most right of the window. Other curves represent organs at risk. A profile following the white line starting from the upper left corner to bottom right in a) is plotted in e).

The target is clearly localized in a challenging region encompassing soft tissues, bone and air. Furthermore, beams pass through this diversity of tissues. The 2D dose distribution presents no noticeable discrepancies between the dose in pCT and true CT, but the dose profile highlights some differences, particularly near the smallest part of the PTV. The discrepancies may be the consequence of an incorrect assignment of CT numbers in the pCT in the area of the target or on the beam path, which are revealed by the gammaCT in Figure 8.b).

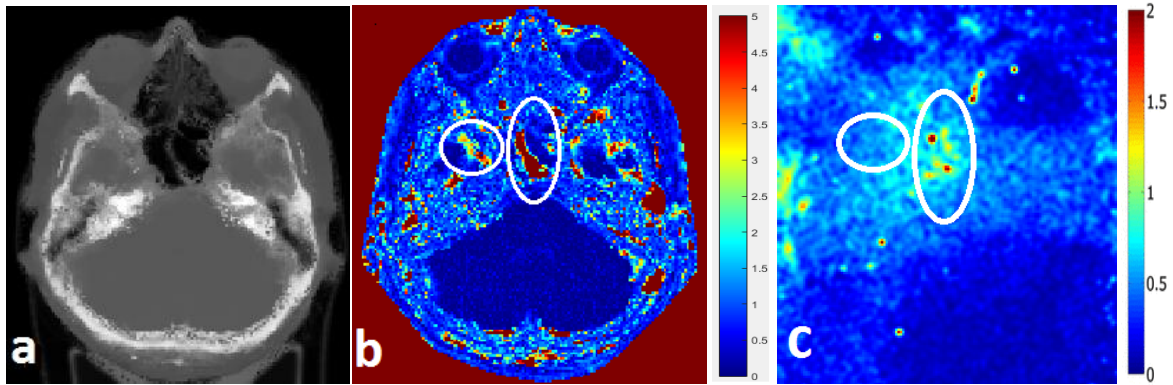


Figure 8: a) pCT, b) gammaCT, and c) gamma index of the slice selected in Figure 7. Two misleading areas are white circled on the gammaCT image and copied on the gamma index image.

An important inconsistency can be visualized within the main air cavity, where some artificial soft tissue has been introduced in the pCT. As several beams cross this region, attenuation is modified, and more secondary electrons reach the target at the edge of the air cavity, inducing a higher dose around this region. This can at least partially explain the results of the DVH and of the dose profile. Other differences of CT numbers are revealed, including in the target area, and can affect the global result. However, this type of disagreement seems to affect more the minimum dose in the target, as D_{98} and D_{95} reveal in Figure 6 and Figure 7.d), as other DVH parameters are mostly below 2% (except for D_{mean} , which equals 2.3% for the other sphenoid case). The gamma index distribution of the same slice is shown in Figure 8.c). Discrepancies between the gamma index and gammaCT present some agreement within some regions, but no clear connection was noticed on the entire volume.

Results of the cumulative density function are presented in Table 2.

	method	D_{98}	D_{95}	D_{50}	D_{05}	D_{02}	D_{mean}
[-2% ; 2%]	MRint	73.6%	75.4%	87.2%	81.3%	82.7%	84.8%
	MRdef	69.1%	71.5%	80.4%	80.5%	81.1%	83.8%
[-3% ; 3%]	MRint	88.9%	90.4%	99.3%	96.9%	97.2%	98.4%
	MRdef	85.2%	86.2%	97.4%	96.9%	96.8%	98.1%

Table 2: Estimation of the percentage of patients within the global population passing 2% and 3% dose agreement criteria (DVH parameters) in pCT compared with CT. The following example is set for the global understanding of the table: for the mean dose to the PTV, results for plans generated using the MRint method agreed within 2% with those from the original CT-based plans for 84.8% of cases.

Although the MRdef method was dismissed by the Wilcoxon test, its estimations are displayed to reinforce the better results obtained using the MRint method, which indeed surpasses the MRdef method for all DVH parameters. The agreement is less for D_{98} and D_{95} for the reasons already mentioned.

C. Limitations of atlas-based methods

As shown in Figure 9, large geometrical differences between the atlas and new patient lead to the appearance of fictitious bone in the pCT, although the patient MR image presents no

bone (see Figure 10.a). This virtual bone is generated due to the existence of similar MR values near the area of concern in the deformed model.

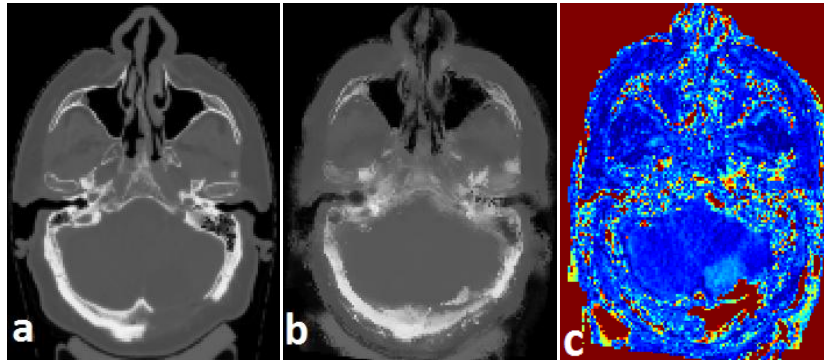


Figure 9: Set of images showing a patient with atypical anatomy. a) True CT; b) pCT from the MRint method; and c) gammaCT between b) and a)

Figure 10.c) shows that it is not straightforward to determine a unique threshold through the entire image to delimit the regions of high discrepancies. Some regions appearing in red are also targeted by this operation, so the technique should be adaptive in the function of localization (context-based). Moreover, these T_1 -weighted images are not representative of the bone thickness as we can observe the extremely thin dark line in the first row of images corresponding approximately to the localization of the slice in Figure 9, where the bone thickness is shown to be larger. However, discrepancies were detected on further slices, but the bone width was still inferior to the real value. For example, an alternative value could be set for the isolated regions using a global relationship between the MR intensity and CT number. However, no clear relationship between MR intensity and CT number could be defined. Soft tissue, represented by a limited range of CT numbers, is spread over the entire range of MR intensities. Furthermore there is no clear distinction between bone and air regions. Therefore this correction method was not applicable when using conventional MRI sequences.

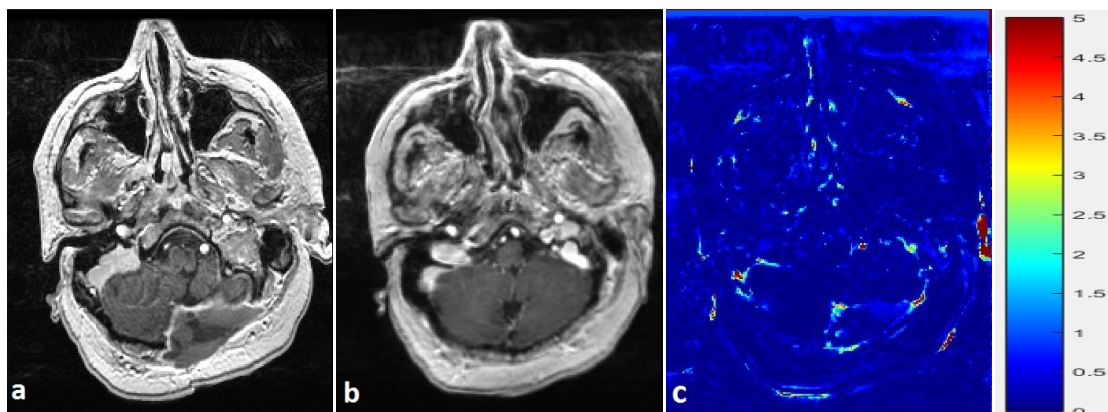


Figure 10: Set of images showing a patient with atypical anatomy. a) Patient MR image; b) deformed model MR image; and c) absolute relative ratio of the two former images.

As the tumor was outside this anatomical particularity location, the case was excluded from the dataset. Nevertheless, dose calculation was similar between the true CT and pCT

because no beam entered from this side (a Cyberknife plan does not contain beams coming from the back).

IV. Discussion

As illustrated in Figure 3, the pCT of the MRint method contains noise near bones and air cavities, whereas the pCT of the MRdef method clearly introduces blurring and geometry errors. The geometry is accurately reproduced in the case of the MRint method regarding air cavities and bony regions, illustrating the importance of considering patient MRI intensities. These patient-specific regions can currently never be reconstructed correctly using only atlas-based deformation fields. Moreover, these air cavities have a large impact on the particle transport for small beams traversing these regions, which happens regularly when using Cyberknife. Thus, the impact on the final dose distribution can be relevant. On the other hand, for these conventional MRI sequences, one cannot rely completely on the patient MR intensity levels because bone and air cannot be distinguished. Combining deformation fields and MRI intensity levels seems to provide a very good compromise for most of the cases handled in the current work. The current limitation of our method combining the MRI intensity levels with deformation fields is that for approximately 10% of patient MRI voxels, no surrounding voxels with corresponding grey values (within 10 % as defined in the MRint method) were found. For these voxels, we tried to dynamically increase the search region around the voxel of interest. This method can be considered as an MRI-to-CT calibration method using only the local context. However, this method regularly introduced incoherent CT numbers, such as negative values for a voxel in dense bone. Therefore, this method was replaced by using the CT number of the deformed model CT instead. All the occurrences in air were due to noise and did not introduce any bias in the dosimetric results because those voxels were still considered as air. Additionally, occurrences in soft tissue should not have introduced important differences in terms of the CT number because cerebral tissues are relatively homogeneous. As substitution by the CT number of the CT model occurred only a limited number of times within the bone region, no bias was expected in general.

Generally, as illustrated by gammaCT, soft tissue regions and large air areas in the oral cavity are well quantified by the two methods. The CT numbers of the skin are correctly reproduced except near the ears and the posterior part of the head due to deformable registration errors. Some differences are due to the contention material (pillow and mask), which is not in the same configuration between the model image and patient image. The remaining differences are caused by the generation of the pCT itself. More important differences are visible in small or linear air cavities and for small or mixed-composition bones.

As confirmed by the MAE and ME results, soft tissues are well characterized by the two methods, whereas bone still remains difficult to synthesize. Bone density is underestimated by approximately 500 HU, and the divergence increases with higher densities. Large MAE

values, up to 600 HU, were obtained. It is stressed that this comparison of voxel intensities relies on a rigid registration that is not exempt from error. Thus, the voxel-to-voxel comparison is not the optimal way to characterize a method but can assess an overall trend. The results are similar to Andreasen ⁽²²⁾, except for CT numbers inferior to -200 HU, where the results do not match. The reason might be a different handling of voxels outside the patient or a real difference originating from the methods. Moreover, the absolute error does not indicate its distribution. The values of ME, lower than MAE in the range [-1000;-100], demonstrate that air-tissue mixture CT numbers present a high variance with many negative and positive values compared with the true CT. This observation can be applied to a lesser extent up to 1200 HU. The both use of MAE and ME allows a general evaluation of a pCT but does not set single-handedly the reliability of the pCT generation method. The MAE value of 150 HU for the whole head using the MRint method is similar to those of Johansson et al ⁽⁷⁾ (137 HU) and Gudur et al ⁽¹¹⁾ (between 126 HU and 283 HU depending the method).

The dosimetric results clearly demonstrated that the MRint method reproduces the patient anatomy more accurately, and they also confirmed that the MRdef method depends too much on the model anatomy and has difficulties dealing with air cavities, as shown in Figure 3. The dosimetric precision of the MRint method is well characterized by Table 2. In this table, the number of cases falling into a threshold criterion of 2% or 3% is reported, indicating a certain confidence level when implementing the method in clinical practice. If we focus on the mean dose D_{mean} , the results indicate that approximately 85% of patients with MR-only treatment will receive a similar mean dose ($\pm 2\%$) to conventional CT-based treatment, and 98.4% of patients will receive a mean dose of $\pm 3\%$. Consequently, 1.6% of pCT patients will receive an absolute dose difference superior to 3%. One often considers the threshold of 2% to be the highest incertitude ⁽²⁸⁾ of the planned dose. Here, this threshold is not respected in approximately 20% of cases when combining all the DVH parameters, but it has to be emphasized that dose will be effectively planned to the localization of the target because the main advantage of the MR-only treatment is the removal of the registration error between MRI and CT: small dose discrepancies (with known limits) are obtained, but the target is correctly covered, which is not always the case with MR-contour CT-based treatments. Although registration errors can occur during the deformable registration step of this method, these errors will lead solely to an incorrect CT number and not to an incorrect targeting. The main advantages of this method remain that classical T_1 -weighted sequences are used, which are already available in clinical practice, and that no segmentation is required; thus, no time is lost to produce or verify additional contours that are not required for the treatment prescription. This method could easily be set up in clinical routine. The use of a multi-atlas could also enhance the registration process and is currently under development.

Nevertheless, some cases are more challenging, such as the case for the sphenoid target. For such a case, the method shows its limits. The difference in the target DVH of Figure 7.d) is relatively important. Furthermore, for very particular cases where the patient contains some

anatomic anomaly such as missing tissue due to surgery, the proposed method can potentially provide high divergences compared with CT-based treatment. This is a characteristic of the atlas-based method in general, which is currently limited to some spatial constraints. Bone is artificially created by the deformation vector field of the atlas. This problem cannot be solved even when using a multi-atlas, where some specific situations could have been added to the atlas database. For the current case, detection was particularly limited by the excessively high diversified tissue contrast and underestimation of the bone width due to the T_1 weight. This difficulty could be resolved using UTE sequences within our method—for example, where the bone width was demonstrated to be assessed correctly ⁽²⁹⁾. The excessively high tissue contrast is also most probably at the origin of the failure of the defined alternative way of producing restricted data when no similar voxels are found in the bounding box.

One way to address unusual cases would be to combine the current method with an error detection engine, such as the gammaCT tool applied to MR images, and an alternative way, to produce pCT numbers in regions where the main method is detected to fail. For instance, we could imagine reproducing this method with zero time echo (ZTE) sequence images, analyzing the intensity differences between the patient MR image and deformed model MR image to detect large areas of deviation coming from a hypothetical anatomy anomaly, such as crane holes, and applying an alternative method, such as a direct conversion from MR intensity to CT number. Wiesinger *et al.* ⁽³⁰⁾ have actually demonstrated the potential linearity between the ZTE intensity and CT number. The relationship of Wiesinger *et al* is currently coarse but we are trying to improve such a relation. This is the direction we are giving to our future work.

This argument could also be integrated to the core of the method to propose a hybrid method. For all points of the patient MR image where no similar values could be found in neighboring voxels, such an intensity conversion could be applied on-the-fly with ZTE images. Not finding any voxels near the voxel of interest would justify using an empiric relationship, even if this relationship is not robust yet.

V. Conclusion

This study presented a new atlas-based method to produce pCT from MR data using a simple conversion model dealing with MR intensity. The MRint method combined deformation fields and MRI intensities. MAE and ME indicated that soft tissues were well represented, while low-density tissues and bones presented discrepancies up to 600 HU for hard bone. The MRint method did not provide significant dose differences compared with the true CT because all p-values were superior to 0.05 using a Wilcoxon signed-rank test. The DVH parameter differences compared with true CT were between -2.9% and 3.1%, except for two cases where the tumors were located within the sphenoid bone. For these cases, the dose errors increased to 6.6% and 5.4% (D_{98} and D_{95}). Mean dose to the PTV for plans generated using the MRint method agreed within 2% and 3% with those from the original CT-based

plans for 84.8% and 98.4% of cases respectively. Fictitious bone was generated in the unusual case of missing bone when using our atlas-based method. A hybrid method was designed to detect and manage this type of particular anatomy, but the correlation between the MR intensities and CT numbers has not been achieved yet. The use of common T_1 sequences allows implementing straightforwardly the method in a clinical routine. Nevertheless, the unusual anatomy in the patient data may result in low-quality pCT and thus unacceptable dose calculation errors.

References

1. M. A. Schmidt and G. S. Payne, "Radiotherapy planning using MRI," *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 22, pp. R323–R361, 2015.
2. J. J. W. Lagendijk, B. W. Raaymakers, C. a T. Van den Berg, M. a Moerland, M. E. Philippens, and M. van Vulpen, "MR guidance in radiotherapy," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 21, pp. R349–R369, Nov. 2014.
3. K. Ulin, M. M. Urie, and J. M. Cherlow, "Results of a multi-institutional benchmark test for cranial CT/MR image registration.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 77, no. 5, pp. 1584–9, Aug. 2010.
4. T. Nyholm, M. Nyberg, M. G. Karlsson, and M. Karlsson, "Systematisation of spatial uncertainties for comparison between a MR and a CT-based radiotherapy workflow for prostate treatments.," *Radiat. Oncol.*, vol. 4, no. 1, p. 54, Jan. 2009.
5. J. Korhonen, M. Kapanen, J. Keyriläinen, T. Seppälä, and M. Tenhunen, "A dual model HU conversion from MRI intensity values within and outside of bone segment for MRI-based radiotherapy treatment planning of prostate cancer.," *Med. Phys.*, vol. 41, no. 1, p. 011704, Jan. 2014.
6. J. M. Edmund, H. M. Kjer, K. Van Leemput, R. H. Hansen, J. A. Andersen, and D. Andreasen, "A voxel-based investigation for MRI-only radiotherapy of the brain using ultra short echo times.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 23, pp. 7501–19, Dec. 2014.
7. A. Johansson, M. Karlsson, and T. Nyholm, "CT substitute derived from MRI sequences with ultrashort echo time.," *Med. Phys.*, vol. 38, no. 5, p. 2708, 2011.
8. T. Stanescu, H.-S. Jans, N. Pervez, P. Stavrev, and B. G. Fallone, "A study on the magnetic resonance imaging (MRI)-based radiation treatment planning of intracranial lesions.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 13, pp. 3579–93, Jul. 2008.
9. J. Dowling, J. Lambert, J. Parker, O. Salvado, J. Fripp, A. Capp, C. Wratten, J. W. Denham, and P. B. Greer, "An atlas-based electron density mapping method for magnetic resonance imaging (MRI)-alone treatment planning and adaptive MRI-based prostate radiation therapy," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 83, no. 1, pp. e5–e11, 2012.
10. C. Siversson, F. Nordström, T. Nilsson, T. Nyholm, J. Jonsson, L. E. Olsson, and T. Nilsson, "Technical Note : MRI only prostate radiotherapy planning using the statistical decomposition algorithm," *Med. Phys.*, vol. 42, no. 10, pp. 6090–6096, 2015.
11. M. S. R. Gudur, W. Hara, Q.-T. Le, L. Wang, L. Xing, and R. Li, "A unifying probabilistic Bayesian approach to derive electron density from MRI for radiation therapy treatment planning," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 21, pp. 6595–6606, Nov. 2014.

12. M. Kapanen and M. Tenhunen, "T1/T2*-weighted MRI provides clinically relevant pseudo-CT density data for the pelvic bones in MRI-only based radiotherapy treatment planning.," *Acta Oncol.*, vol. 52, no. 3, pp. 612–618, Apr. 2013.
13. L. Koivula, L. Wee, and J. Korhonen, "Feasibility of MRI-only treatment planning for proton therapy in brain and prostate cancers: Dose calculation accuracy in substitute CT images," *Med. Phys.*, vol. 43, no. 8, pp. 4634–4642, 2016.
14. J. Korhonen, L. Koivula, T. Seppälä, M. Kapanen, and M. Tenhunen, "PO-0912: MRI-only based RT: adopting HU conversion technique for pseudo-CT construction in various body parts," *Radiother. Oncol.*, vol. 119, p. S440, 2016.
15. S. Hsu, Y. Cao, K. Huang, M. Feng, and J. M. Balter, "Investigation of a method for generating synthetic CT models from MRI scans of the head and neck for radiation therapy," *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, pp. 8419–8435, 2013.
16. M. Holden, "Nonrigid Body Registration OF PA VS WM," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 27, no. 1, pp. 111–128, 2008.
17. D. Pasquier, N. Betrouni, M. Vermandel, T. Lacornerie, E. Lartigau, and J. Rousseau, "MRI alone simulation for conformal radiation therapy of prostate cancer: technical aspects.," *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 1, pp. 160–3, Jan. 2006.
18. S. J. Hoogcarspel, J. M. Van der Velden, J. J. W. Lagendijk, M. van Vulpen, and B. W. Raaymakers, "The feasibility of utilizing pseudo CT-data for online MRI based treatment plan adaptation for a stereotactic radiotherapy treatment of spinal bone metastases.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 23, pp. 7383–7391, Nov. 2014.
19. A. L. Chin, A. Lin, S. Anamalayil, and B. K. Teo, "Feasibility and limitations of bulk density assignment in MRI for head and neck IMRT treatment planning," *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 15, no. 5, pp. 100–111, 2014.
20. J. Korhonen, M. Kapanen, J. Keyrilainen, T. Seppala, L. Tuomikoski, and M. Tenhunen, "Absorbed doses behind bones with MR image-based dose calculations for radiotherapy treatment planning.," *Med. Phys.*, vol. 40, no. 1, p. 011701, 2013.
21. O. Westrand and S. Svensson, "The ANACONDA algorithm for deformable image registration in radiotherapy.," *Med. Phys.*, vol. 42, no. 1, pp. 40–53, 2015.
22. D. Andreasen, K. Van Leemput, R. H. Hansen, J. A. L. Andersen, and J. M. Edmund, "Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI- only radiotherapy of the brain Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI-only radiotherapy of the brain," *Med. Phys.*, vol. 42, no. 4, pp. 1596–1606, 2015.
23. C. M. Rank, C. Tremmel, N. Hünemohr, A. M. Nagel, O. Jäkel, and S. Greulich, "MRI-based treatment plan simulation and adaptation for ion radiotherapy using a classification-based approach.," *Radiat. Oncol.*, vol. 8, p. 51, Jan. 2013.
24. B. Demol, R. Viard, and N. Reynaert, "Monte Carlo calculation based on hydrogen composition of the tissue for MV photon radiotherapy," *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 16, no. 5, pp. 117–130, 2015.
25. A. Chaikh, J.-Y. Giraud, E. Perrin, J.-P. Bresciani, and J. Balosso, "The choice of statistical methods for comparisons of dosimetric data in radiotherapy.," *Radiat. Oncol.*, vol. 9, no. 1, p. 205, Jan. 2014.

26. R. Ihaka and R. Gentleman, "R: A Language for Data Analysis and Graphics," J. Comput. Graph. Stat., vol. 5, no. 3, pp. 299–314, Feb. 1996.
27. A. W. Bowman and A. Azzalini, Applied Smoothing Techniques for Data Analysis : The Kernel Approach with S-Plus Illustrations: The Kernel Approach with S-Plus Illustrations. Oxford: Oxford University Press, 1997.
28. A. Ahnesjö and M. M. Aspradakis, "Dose calculations for external photon beams in radiotherapy," Phys. Med. Biol., vol. 44, no. 11, pp. R99–R155, Nov. 1999.
29. L. Wang, X. Zhong, L. Zhang, D. Tiwari, and H. Mao, "Ultra-short TE (UTE) Imaging of Skull and a Quantitative Comparison of Skull Images Obtained from MRI and CT," Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., vol. 18, p. 796, 2010.
30. F. Wiesinger, L. I. Sacolick, A. Menini, S. S. Kaushik, S. Ahn, P. Veit-haibach, G. Delso, and D. D. Shanbhag, "Zero TE MR Bone Imaging in the Head," Magn. Reson. Med., vol. 75, no. 1, pp. 101–114, 2016.

4.3. Application de la méthode atlas aux séquences ZTE

Dans l'étude précédente, la nécessité de développer une méthode hybride de génération de pseudo-CT où la valeur du nombre CT serait calculée à partir d'une courbe de conversion de l'intensité IRM a été démontrée de fort intérêt dans les cas anatomiques particuliers. Notamment, la séquence ZTE était une séquence potentiellement candidate à l'intégration dans une méthode hybride. Cependant, aucune corrélation distincte n'a été atteinte lors de nos essais in vivo, contrairement à l'étude de Wiesinger *et al.* (voir la discussion paragraphe 3.3, figure 3-7 page 91 et figure 3-11 page 94).

Les images ZTE présentent néanmoins un faible nombre de contraste des tissus mous, et ont un aspect visuel similaire aux images CT. Nous avons considéré que cette caractéristique pouvait potentiellement améliorer la capacité de détection des zones de haute divergence entre l'IRM patient et l'IRM atlas déformée par rapport aux séquences 3D T₁, par exemple en utilisant la différence relative entre les deux images.

La valeur ajoutée de l'utilisation de la séquence ZTE par rapport à la séquence 3D T₁ a été estimée par l'évaluation de la précision de la méthode de génération de pseudo-CT appliquée aux images ZTE, et par l'évaluation de la capacité de détection de ces zones anatomiques de haute divergence. La méthodologie reste par conséquent identique à l'étude précédente. Une anatomie particulière reproduisant le cas atypique présenté dans le paragraphe précédent a cependant du être introduite artificiellement, car le set de données d'origine ne comportait pas ce genre de cas dans le cadre d'un traitement éligible par Cyberknife.

4.3.i. Matériel et méthodes

La méthode MRint de génération de pseudo-CT développée précédemment a été appliquée à l'identique sur la base d'images ZTE, pour des tumeurs crâniennes. Le principe général des opérations de recalage entre les images patients et atlas a été conservé, ainsi que le calcul du nombre CT par la moyenne pondérée des voxels sélectionnés selon le critère d'intensité défini. Seules les images 3D T₁ ont été remplacées par des images ZTE. La cohorte de

patients étant différente entre l'étude précédente et l'étude actuelle, un nouvel atlas IRM/CT a été établi.

Pour cette étude, l'acquisition des données a été effectuée au centre de radiothérapie Léonard de Vinci à Douai (Hauts-de-France). 3 patients ont été imagés avec la séquence Silenz (ZTE) sur un scanner MR450w GE 1.5T avec les paramètres du tableau 4-3. Le TE et le TR étaient affichés sur la console respectivement à 12 μ s et 741 μ s.

Angle de bascule	Bande passante de l'excitation RF	FOV	Taille du pixel	Echantillonnage du signal le long d'un rayon
1°	± 31.25 kHz	260 mm	1.02 mm	376

Tableau 4-3 : Paramètres d'acquisition du protocole de la séquence ZTE.

Une séquence CUBE (écho de spin 3D) pondérée en T_2 , utilisée en routine clinique au centre Léonard de Vinci, a également été réalisée lors du même examen afin de délimiter et de contourner la tumeur. Les images CT ont été réalisées sur un scanner SOMATOM Definition AS (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) à 120 kVp. Une courbe d'étalonnage stœchiométrique a été établie pour ce protocole en suivant la méthodologie du paragraphe 3.2, et a été utilisée par la suite dans les calculs de dose.

Les pseudo-CT ont été analysés en calculant l'erreur absolue moyenne (MAE) et l'erreur moyenne (ME), telles que définies dans l'étude précédente.

De la même manière que dans l'étude précédente, une étude dosimétrique a également été réalisée sur 2 de ces cas, en prenant le troisième cas comme atlas. Après avoir vérifié sur les images que le patient était immobile durant l'examen, les contours des volumes cibles et des OARs ont été transférés sans recalage des images CUBE vers les images ZTE, cette opération étant permise par des coordonnées d'image identiques. Sur les deux patients, un seul cas était éligible à un traitement stéréotaxique. Un plan de traitement Cyberknife a donc été produit pour ce patient tandis qu'un plan de tomothérapie a été réalisé pour le deuxième patient. Ces plans de traitements ont été établis au COL uniquement à destination de cette étude, et n'ont donc pas été délivrés aux patients. Les résultats obtenus ont été évalués sur la base de DVH, néanmoins aucune étude statistique n'a pu être réalisée sur cette cohorte de patients, car elle ne contenait évidemment pas un nombre de cas suffisamment élevé.

Pour évaluer la détection des zones anatomiques de haute divergence sur les images ZTE, un cas présentant un trou dans l'os crânien et où les tissus mous ont pris la place, imitant le cas de la figure 9 page 115, a virtuellement été conçu à partir d'un patient de la cohorte. Pour cela, une région d'intérêt a été tracée au niveau latéral de l'os pariétal sur l'IRM du patient, dans laquelle l'intensité a été générée de manière aléatoire dans chaque voxel de la région d'intérêt, en considérant une distribution gaussienne établie sur le pic d'intensité la plus élevée de l'histogramme de distribution (voir figure 3-10 page 93 et figure 4-4 ci-après).

Cette opération de génération d'intensité aléatoire est basée sur le fait que les tissus mous ayant pris la place de l'os sont constitués d'une part de tissus cérébraux, et d'autre part de tissus adipeux présents autour du crâne. Après recalage entre l'IRM et le CT patients, la région d'intérêt a été transférée à l'image CT patient, et une génération aléatoire de nombre CT a également été appliquée, en considérant une distribution uniforme dans un intervalle de -20 HU à 40 HU (voir figure 4-4). Cet intervalle correspond aux variations relevées dans la zone de haute divergence de la figure 9 page 115.

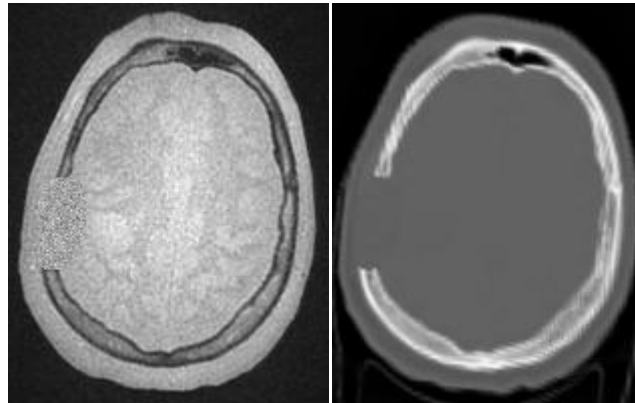


Figure 4-4 : Génération virtuelle sur l'image ZTE (à gauche) et l'image CT (à droite) d'un trou dans l'os pariétal proche du PTV, que traversent une proportion importante des faisceaux du traitement (environ 50%).

La méthode de génération de pseudo-CT a ensuite été appliquée à ce jeu d'images, et la différence relative entre l'IRM patient et l'IRM atlas déformée a été étudiée. Le plan de traitement initial associé aux images non modifiées a été appliqué au CT patient modifié et au pseudo-CT, et la différence dosimétrique a été analysée.

4.3.ii. Résultats

Les courbes moyennées de MAE et de ME sont montrées figure 4-5.

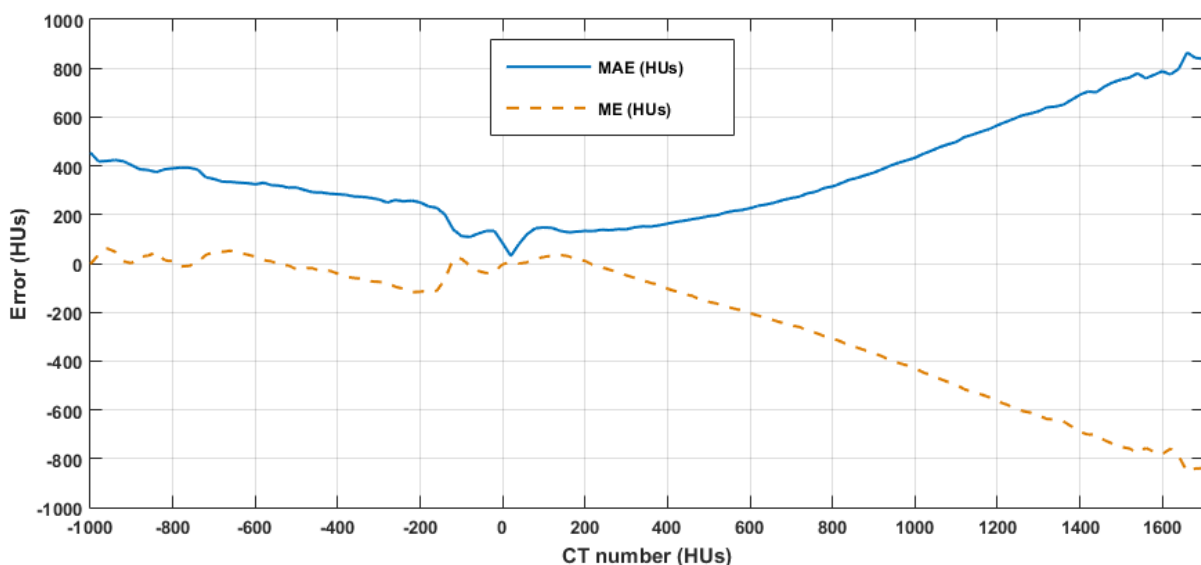


Figure 4-5 : Erreur absolue moyenne (MAE) et erreur moyenne (ME) en fonction du nombre CT. Les courbes représentent la valeur moyenne des deux patients.

L'erreur moyenne entre le nombre CT du pCT et celui du CT patient est autour de 0 HU entre -1000 HU et 200 HU. Dans ce même intervalle, la MAE est de 400 HU pour l'air (nCT = -1000 HU) et diminue progressivement pour être inférieure à 180 HU dans les tissus mous (nCT \in [-150 ; +100]). Au-delà de 200 HU, la MAE et la ME évoluent de manière symétrique jusqu'à une valeur absolue de 800 HU pour les tissus osseux d'une valeur de 1600 HU. Cette évolution symétrique indique à nouveau une sous-estimation générale de la densité des tissus osseux par la méthode de génération de pseudo-CT.

Les DVH des plans Cyberknife et Tomotherapy sont présentés à la figure 4-6. On peut constater que pour ces deux cas, la dose calculée au PTV et aux OARs est similaire entre le pCT et le CT patient.

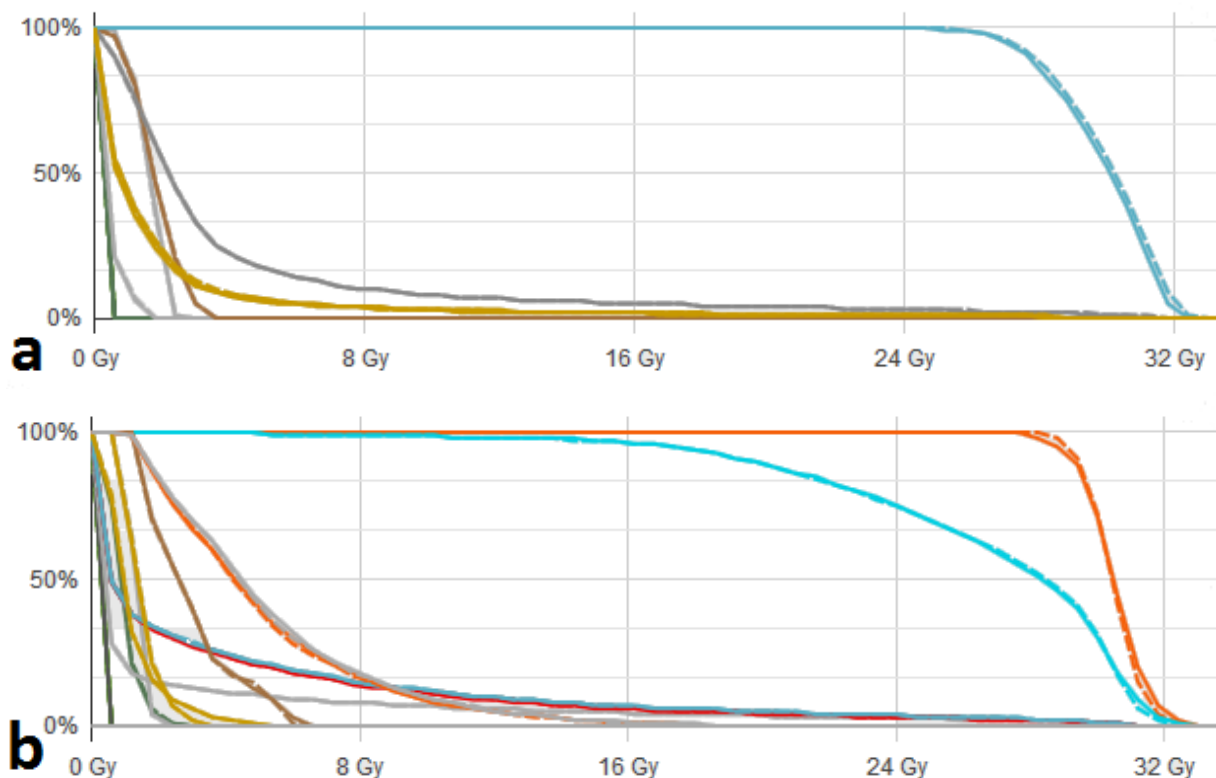


Figure 4-6 : a) DVH du plan Cyberknife (PTV courbe bleue) et b) DVH du plan Tomotherapy (PTV courbe orange). Les autres courbes représentent les OARs. Les courbes en trait plein représentent les doses calculées avec le CT patient, les courbes en pointillés avec le pCT.

La figure 4-7 et la figure 4-8 présentent l'aspect visuel du pseudo-CT par rapport au CT patient, ainsi qu'un aspect quantitatif de la dose à travers un profil. La partie supérieure du crâne, représentée figure 4-7.a) et b), est bien modélisée par la méthode de génération de pseudo-CT. La géométrie est reproduite avec précision, bien que la densité des tissus osseux soit sous-estimée de manière globale, ce qui est en cohérence avec les observations de la figure 4-5. Ceci n'empêche pas un calcul de dose précis, comme le montre le DVH figure 4-6.a) et les profils de dose figure 4-7.d), qui se superposent entre les deux distributions.

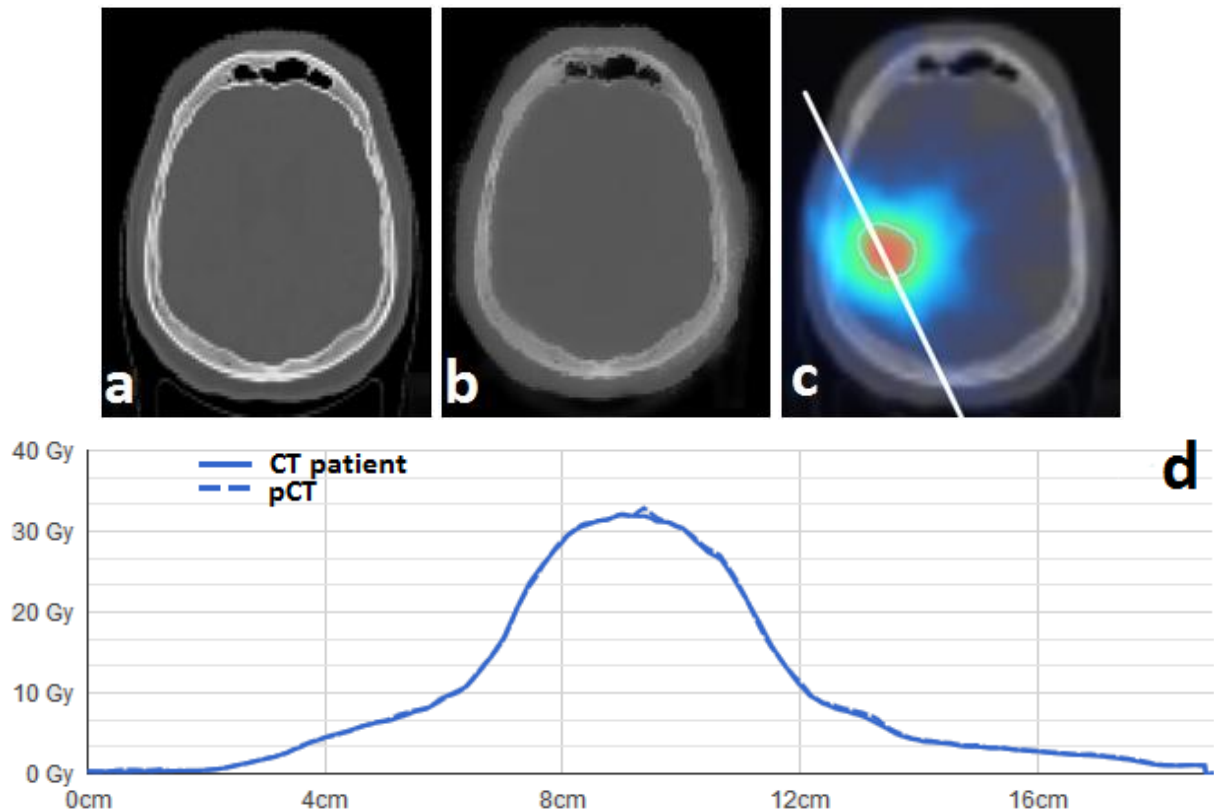


Figure 4-7 : Cas du plan Cyberknife. a) CT patient ; b) pCT ; c) répartition de la dose sur la coupe ; d) profil de dose le long de la ligne blanche tracée en c).

La partie inférieure du crâne, représentée figure 4-8.a) et b), est plus difficile à modéliser. L'image a un aspect plus bruité, la densité des tissus osseux est également sous-estimée, et la géométrie est reproduite avec une baisse de précision. Sur cette coupe, on peut remarquer qu'il manque une partie de l'os occipital sur le CT patient. Le pCT génère un os fictif à cet endroit, comme lors de l'utilisation de la séquence 3D T₁, qui produit une distribution de dose légèrement différente par rapport au CT patient comme le montre le profil de dose.

Les résultats du trou artificiel généré dans l'os pariétal sont présentés à la figure 4-9. Le recalage déformable de l'atlas IRM sur l'IRM patient ne parvient pas à reproduire la partie manquante de l'os pariétal, comme le montre la figure b). La différence relative de ces deux images présentée figure c) permet la détection partielle de cette zone (flèche violette), mais révèle également une zone dans la partie supérieure du crâne (flèche rouge). L'assignation globale dans ces zones d'une densité unique postérieure à la génération du pseudo-CT mène à la figure d), où la partie manquante de l'os pariétal est corrigée d'une manière probablement proche de la réalité, mais où une erreur est introduite dans la partie supérieure du crâne (flèche rouge).

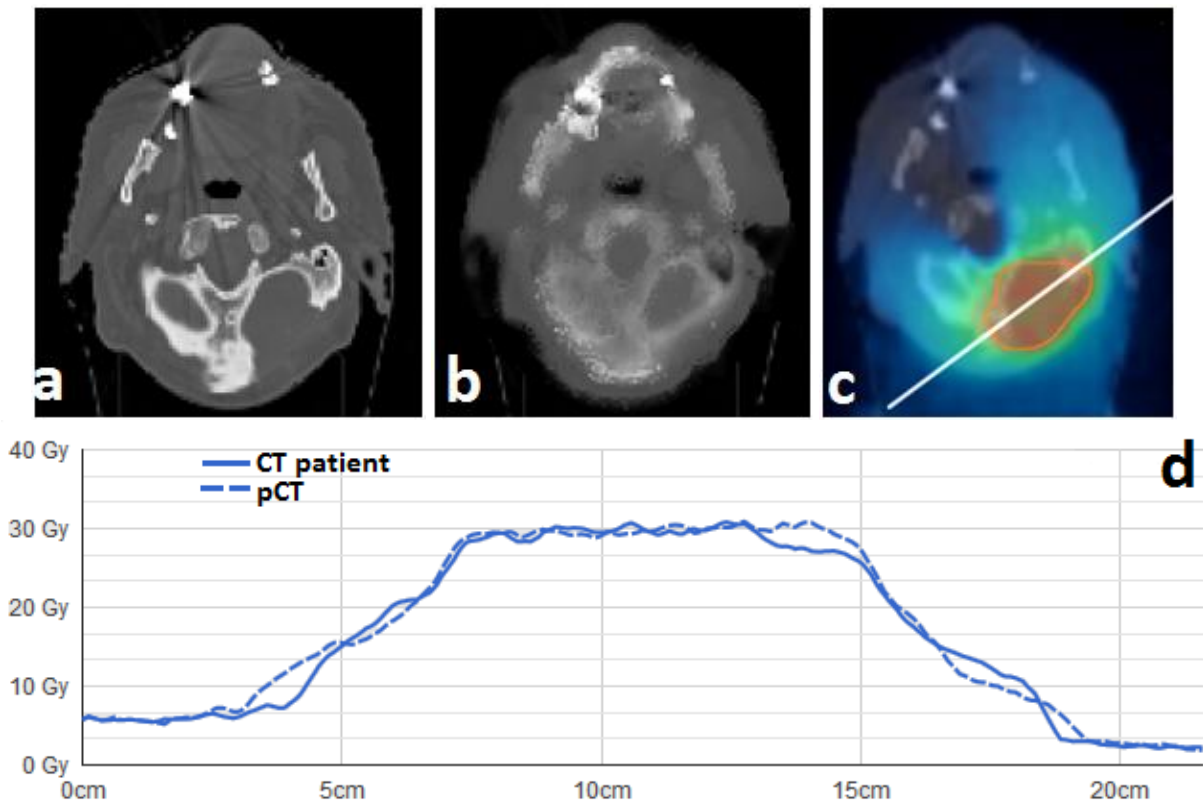


Figure 4-8 : Cas du plan Tomotherapy. a) CT patient ; b) pCT ; c) répartition de la dose sur la coupe ; d) profil de dose le long de la ligne blanche tracée en c).

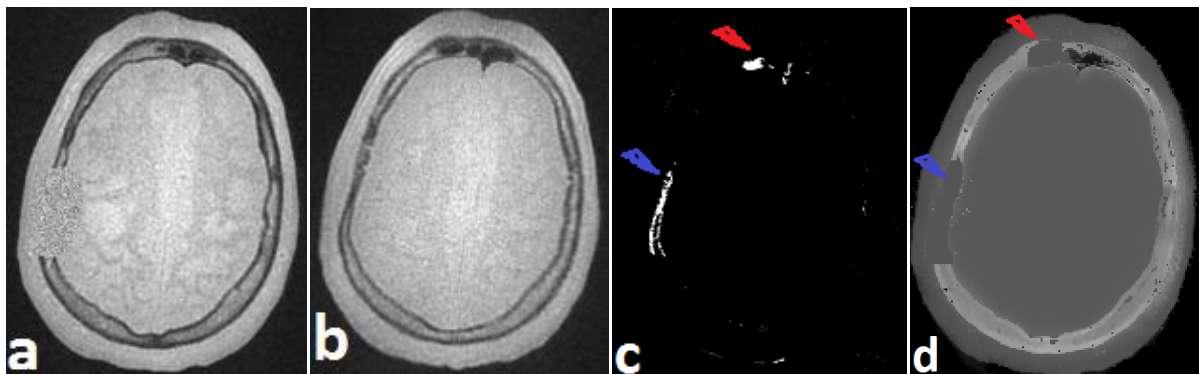


Figure 4-9 : Patient avec trou dans l'os pariétal artificiellement généré. a) IRM patient avec trou généré ; b) atlas IRM déformé sur a) ; c) différence relative de b) par rapport à a) avec un fenêtrage à partir de 0.5 (sans unité) ; d) génération du pCT + assignation postérieure de 0 HU aux voxels c) d'intensité supérieure à 0.5. Les flèches en violet et rouge sont des aides aux explications dans le texte.

La génération du pseudo-CT seule, sans modification ultérieure, est étudiée figure 4-10. On peut observer sur la figure b), que la méthode génère des voxels de tissus osseux dans la partie manquante de l'os pariétal, mais en nombre et en densité inférieurs par rapport à la génération de pCT avec une séquence 3D T₁. Le calcul de dose ne montre aucune différence entre le CT patient avec trou artificiel et le pCT, comme le montre le DVH.

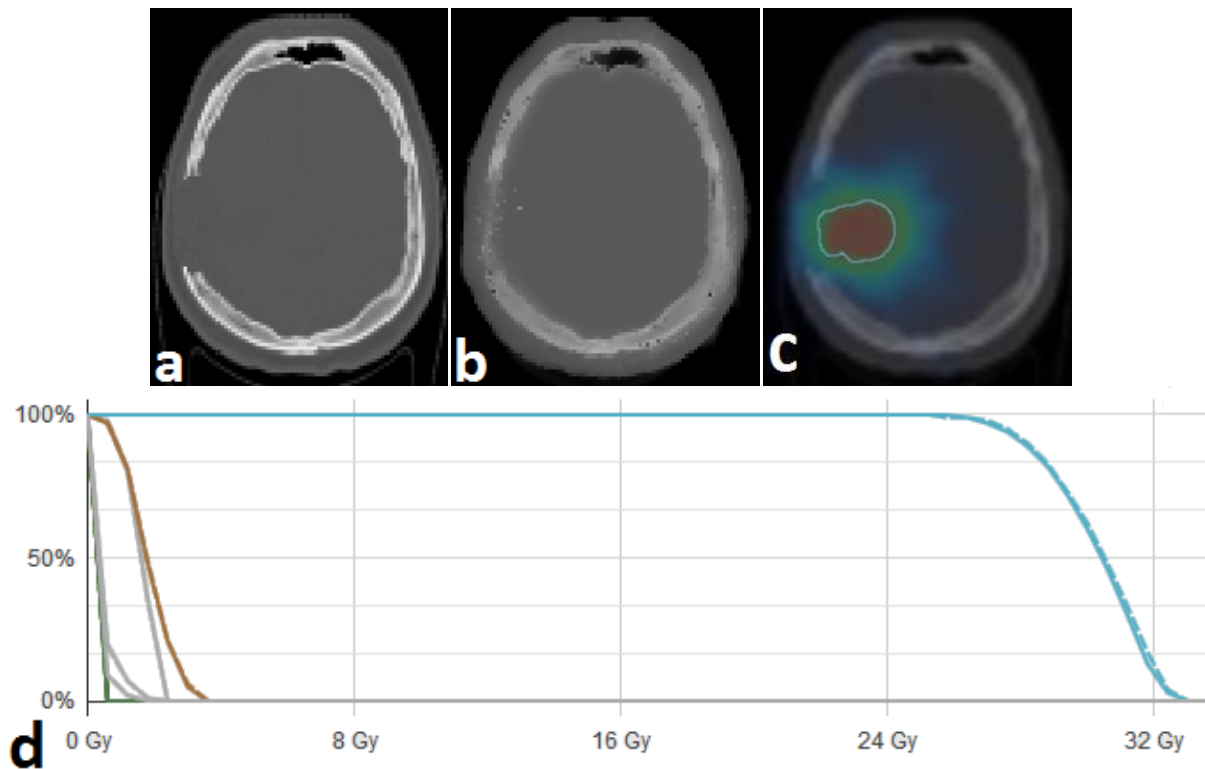


Figure 4-10 : Patient avec trou dans l'os pariétal artificiellement généré. a) CT patient avec trou généré ; b) génération du pCT sans modification ultérieure ; c) distribution de dose dans la coupe et contour du PTV ; d) DVH comparant la dose au PTV (courbe bleue) dans le CT patient avec trou généré (trait plein) et dans le pCT (trait pointillé).

4.3.iii. Discussion

Les pCT produits sur la base de séquence ZTE (pCT-ZTE) paraissent équivalents aux CT patients en termes de qualité visuelle par rapport aux pCT produits sur la base de séquence 3D T_1 (pCT-3DT₁). Les pCT-ZTE souffrent d'une plus grande sous-estimation de la densité des tissus osseux, visible sur les images et sur les courbes de ME et de MAE, mais modélisent les tissus peu denses et les tissus mous avec une plus grande précision. La sous-estimation de la densité des tissus osseux peut en partie avoir pour origine le CT atlas, qui semble présenter une densité osseuse générale moins élevée que la normale. Ceci souligne à nouveau le fait que le choix de l'atlas doit être réalisé en sélectionnant un patient représentatif de la moyenne, et évidemment sans particularités anatomiques.

L'étude des pCT-ZTE a mis en évidence le caractère aléatoire de la génération de tissus osseux fictifs issus du recalage déformable lorsqu'une partie de l'os du crâne est manquante. En effet, dans la figure 4-8.b) un os fictif est généré de manière importante, tandis que dans la figure 4-10.b) on ne peut plus parler de génération « d'os fictif », mais d'une génération disparate de voxels contenant du tissu osseux. Un os fictif avait été généré également de manière importante dans le pCT-3DT₁ du cas analogue. Bien qu'aléatoire, il semblerait donc que les pCT-ZTE aient une capacité plus grande à restreindre la génération de tissus osseux fictifs. Cependant, la détection des zones de haute divergence sur les pCT-ZTE par la différence relative de l'atlas IRM déformé et de l'IRM patient a mis en évidence un défaut inhérent à cette méthode de détection. Bien que la zone du trou dans l'os pariétal ait bien

été révélée (figure 4-9.c), une autre zone de type os/air a été détectée par cette méthode, qui engendre une erreur de nombre CT si une assignation générale de densité est appliquée à l'ensemble des zones détectées. Le même problème avait été rencontré pour les pCT-3DT₁. Pour une méthode optimale, les zones de divergence devraient donc être détectées de manière automatique comme actuellement, puis l'assignation de densité devrait être réalisée de manière décisionnelle en fonction de la connaissance générale de l'environnement tissulaire pour chaque zone de divergence, par un opérateur par exemple. Cette étape pourrait cependant être potentiellement incorrecte puisque ce procédé serait subjectif. D'autres méthodes de détection des zones de haute divergence doivent être établies afin d'améliorer la précision de ce processus.

Les résultats dosimétriques liés aux pCT-ZTE montrent des DVHs similaires entre les calculs réalisés sur les pCT et sur les CT patients. Pour le cas Cyberknife, la distribution de dose est analogue entre le pCT et le CT patient, que ce soit dans le cas d'origine ou dans le cas modifié. Cependant, pour le cas de Tomotherapy, où la cible se situe dans une zone plus complexe, le DVH est correct bien que la modélisation des tissus du pCT présente des erreurs, occasionnant des différences de distribution de dose comme l'atteste la figure 4-8.c) et d). Ceci s'explique par le fait que les différences de répartition de dose sont moyennées sur l'ensemble du volume lors du calcul de DVH, rendant celui-ci correct par compensation des différences positives et négatives.

Toutefois, il n'est pas possible de connaître la récurrence d'une telle compensation pour la population globale, par manque de statistique. Il est alors difficile d'estimer la précision dosimétrique des pCT-ZTE malgré les résultats encourageants.

Cependant cet axe de recherche se poursuit au sein de l'équipe de recherche du centre Oscar Lambret et de l'équipe METRIQ du LTSI. Notamment, une classification des tissus sur la base d'images ZTE a été intégrée avant l'étape de sélection en intensité des voxels. Cette classification sépare les tissus en deux catégories, à savoir les tissus mous d'une part, et l'os et l'air d'autre part. Ce procédé a été appliqué principalement pour le patient de la figure 4-8.a) qui a subi une résection de l'os du crâne. Cette étude est présentée dans le paragraphe suivant, sous la forme d'un article soumis à *Physics in Medicine and Biology*. Les résultats de la classification y sont détaillés.

4.4. Publication : Zero TE MRI-only treatment planning for radiation therapy of brain tumors after resection

Christine Boydev¹, Benjamin Demol^{1,2,3}, David Pasquier¹, Nick Reynaert¹

¹ *Department of radiotherapy, Centre Oscar Lambret, Lille, France*

² *AQUILAB SAS, Loos Les Lille, France*

³ *IEMN, UMR CNRS 8520, Villeneuve d'Ascq, France*

Article soumis à *Physics in Medicine and Biology*, Special Issue, le 05.09.16

Abstract. Using magnetic resonance imaging (MRI) as the sole imaging modality for patient modeling in radiation therapy is a challenging task due to the need to derive electron density information from MRI and construct a so-called pseudo-computed tomography (pCT) image. The purpose of this study was to propose an ordinary atlas-based method to derive synthetic CT numbers from an MR image acquired using a single ZTE sequence, combined with a novel *post hoc* classification-based correction method to improve the correctness of the pCT in regions of large anatomical discrepancies between the atlas and the patient using local intensity information. In the proposed two-stage correction process, a classification of the MR patient image was performed and pCT numbers were replaced by an inverse-distance weighted sum of the intensities of neighbors of the same class and with similar intensities. To evaluate results, the mean absolute error in bins of 20 HU was calculated with respect to the true planning CT scan of the patient. The proposed method improved pCT number estimation, in particular in the bone resection region where an ordinary atlas propagation scheme failed in generating soft tissue-equivalent CT numbers.

Keywords. MRI-only treatment planning, ZTE sequence, pseudo-CT, atlas-based method, head cancer

I. Introduction

Interest in magnetic resonance imaging (MRI) for use in radiation therapy (RT) planning and delivery has steadily increased over the last years due to its superior soft-tissue contrast compared to that of computed tomography (CT), and its potential for probing chemical composition, physiological behavior of tissues and changes in response to RT. These advantages, as well as the non-ionizing nature of MRI, the motivation to remove MRI-to-CT image fusion uncertainties and the recent development of commercial combined MRI-linear accelerators, account for the growing enthusiasm for MRI-only RT planning. However, there are challenges in using MRI as the sole imaging modality for patient modeling in RT, including lack of electron density information required for dose calculation and digitally reconstructed radiograph (DRR) generation for patient position verification. Indeed, image intensity in MRI, unlike in CT, does not reflect electron density and no clear relationship between MRI signal and electron density has clearly been demonstrated using any of the existing standard imaging sequences.

Different methods to derive electron density information from MRI have been proposed. Four main approaches can be distinguished: atlas-based methods, patch-based, segmentation based and classification-based methods.

With atlas-based methods, an atlas comprised of an aligned pair of MR and CT images is used. The atlas MR image is registered to a patient MR image using deformable registration and the resulting transformation is applied to the atlas CT image to generate a predictive pseudo-CT image of the patient. This method was investigated by (Greer et al. 2011, Dowling et al. 2012) using an average atlas and T2-w MR images of male pelvis and by (Gudur et al. 2014) using a single random atlas and T₁-weighted (T₁-w) images of the brain. Also (Burgos et al. 2014) mapped each CT/T₁-w MRI pair of a multiple brain atlas to the patient MRI and, in order to generate linear attenuation information, for each pixel in the patient, they fused CT intensities of all registered atlases at the investigated position on the basis of local image similarity measures between the patient MR image and each atlas MR image. The main advantages of these methods are that they are fully automatic and they generate realistic pseudo-CT images. The main drawbacks of these methods are that they ignore differences of tissue-equivalent electron density between atlas and patient and that registration algorithms may be unable to deform an atlas onto a patient with atypical or abnormal anatomy such as bone resections or implants.

With patch-based methods, a database of patches is constructed on the basis of pairs of aligned CT/MR images from different patients. By doing an intensity-based nearest neighbor search in the database and a similarity-weighted average of the CT numbers of the selected patches, a continuous-valued pCT number is assigned to each pixel of the test patient MR image. (Andreasen et al. 2015) used this technique with a conventional T₁-w MRI sequence, and without using deformable registrations.

With segmentation-based methods, a direct conversion of MR intensities to HU is performed. The simplest approach is to assign a uniform water-equivalent electron density to the whole patient (Beavis et al. 1998). To account for the heterogeneous nature of biological tissues, some authors used a more advanced 2-step approach consisting of manually segmenting tissue types relevant to dose calculations (typically, bone, lung and soft tissue) or specific organs, and assignment of bulk/uniform densities to each segment ((Lee et al. 2003, Chen et al. 2007, Lambert et al. 2011, Jonsson et al. 2010) using T₁- or T₂-weighted images of male pelvis, lung and head and neck. However, this approach leads to electron density errors derived from inter-observer contouring variability and lacks detailed representation of patient anatomy. A more sophisticated approach was proposed by (Korhonen et al. 2014), consisting of manually segmenting bones in male pelvic T₁-T₂*-weighted MR images and applying a direct non-uniform dual-model conversion of MRI intensities to HU within and outside the bone segment.

To bypass the difficult task of manually segmenting bone, air cavities and soft tissue with traditional MR sequences, in particular in the brain where air and bone exist side by side and cannot be separated due to their similarly low signal, automatic algorithms are necessary. Authors in (Stanescu et al. 2008) performed atlas-based auto-segmentation of the scalp, bone and brain in T2-w head images using an atlas-based non-rigid registration technique

and subsequently assigned bulk electron densities to these head sub-structures. However, air regions were not segmented as they were considered irrelevant for dosimetric calculations.

Some authors tried to address the problem of automatically separating bone, air and soft tissue and linking MRI intensities to CT numbers in the head by using unsupervised classification -or regression-based methods (Keereman et al. 2010, Catana et al. 2010, Johansson et al. 2011, Berker et al. 2012, Hsu et al. 2013) as new research-oriented ultra short echo time (UTE) sequences were developed to respond to the critical need for visualizing tissues with short T2 such as cortical bone ($T_2 \sim 0.5\text{ms}$) (Robson et al. 2003, Robson and Bydder 2006, Tyler et al. 2007, Du and Bydder 2013). More specifically, dual-echo UTE (DUTE) sequences offer potential for elegantly differentiating bone from air. Indeed, with well-chosen echo times, the signal from bone is present in the first echo and not in the second echo, while signals from air and soft tissue are similar at both echo times. (Johansson et al. 2011, Berker et al. 2012, Hsu et al. 2013) combined DUTE and other standard MR imaging sequences. Authors in (Keereman et al. 2010) classified brain into 3 tissue classes (bone, soft tissue and air) using only the DUTE sequence (with 0.14ms/1.8ms echo times), and subsequently, assigned uniform linear attenuation coefficients to classes. To do so, they calculated the R2 map from the MR images acquired at the two echo times, ignoring pixels classified as air in the first-echo image using region-growing and thresholding techniques for mask generation, and after thresholding the R2 map to discriminate bone from soft tissue, they assigned uniform linear attenuation coefficients to classes. Derivation of attenuation-correction map for PET/MRI using the DUTE sequence with 0.07ms/2.46ms echo times was also performed for head imaging by (Catana et al. 2010).

Hybrid approaches combining the above-described methods have been investigated with the hope of compensating for the limitations of the methods if used alone. (Hofmann et al. 2008) combined local pattern recognition and atlas registration for T_1 -w brain images. (Gudur et al. 2014) developed an electron density mapping method using standard T_1 -w brain MRI and combining both intensity and geometry information into a probabilistic Bayesian framework.

This paper is an extension of a previous work where we proposed a new method to map CT numbers to MRI scans using a single-atlas propagation scheme followed by a post hoc correction of the CT numbers using local intensity information (Demol et al. 2016). The intensity of each pixel \mathbf{p} in the deformed atlas CT image was replaced by an inverse-distance weighted sum of the intensities of some selected neighbors. The neighbors selected were those that had their MR intensity in the deformed atlas MR image close enough to the intensity of pixel \mathbf{p} in the patient MR image. That boiled down to assigning a HU value to each pixel by calculating *on the fly* a local MRI-to-CT intensity conversion based on its neighborhood. We obtained promising results using standard T_1 -w head images for 22

patients who underwent CyberKnife stereotactic treatment. However, we found that our method failed in accurately estimating CT numbers in bone resection regions.

In the current paper, we therefore focused our efforts on trying to improve results in this very specific scenario where the patient had part of the skull removed by surgery prior to RT, causing surrounding soft tissue to naturally fill in the hole. For that purpose, we used MR images obtained with a zero echo time (ZTE) sequence resulting in higher differentiation between air, bone and soft tissue and hence, improved performance of the correction filter. In addition to our previous implementation, a classification of the patient MR image was performed and the correction filter was applied using local information of neighboring pixels of the same class for a more accurate correction of CT numbers in the bone resection region. To the best of our knowledge, no publications to date have addressed the problem of electron density estimation from MRI in bone resection regions of the head, and specifically from ZTE MRI.

II. Materials and methods

A. Data description

The study population comprised 4 patients. One of these 4 patients underwent resection of part of the occipital bone, in the back of the head, prior to RT and was used as the test patient for this study. The three remaining patients were considered as atlas candidates. The normalized mutual information similarity metric was calculated between the MR image of each atlas candidate and the MR image of the test patient, and the most similar patient among the three candidates was chosen as the atlas. MR and CT images were acquired using the MR450w 1.5T GE scanner and the SOMATOM Definition AS Siemens scanner, respectively. For each patient, a planning CT image was acquired under the clinical routine protocol in treatment position, and additionally, for our research purposes, an MRI scan was acquired in the same position using the 3D Silenz ZTE sequence, with the following parameters: 12 μ s echo time, 741 μ s repetition time, 1° flip angle, 240-260 mm FOV, 1.2 mm pixel size and 244 Hz/pixel bandwidth. For CT acquisition, the peak voltage, the X-ray tube current and the exposure time were 120 kVp, 133 mA and 1000 ms, respectively. Images were retrospectively analyzed after conversion from DICOM format to meta-image format (.mhd). For all our processing, MR and CT images had a size of 256x256x256 and 512x512x223 pixels, respectively, and a spacing of 0.94x0.94x0.94 mm³ and 0.98x0.98x1 mm³, respectively.

B. Pseudo-CT generation algorithm

The workflow of the image processing in the proposed framework is summarized in figure 1.

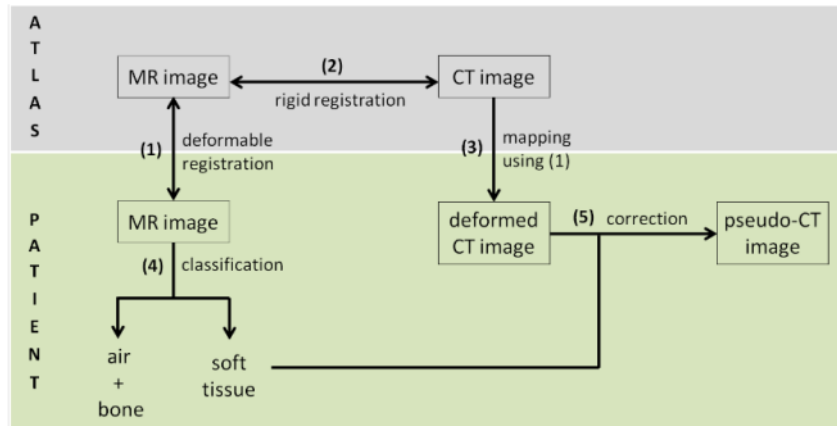


Figure 1: Pipeline of the data processing followed in this study.

B.a. Mapping of the atlas CT image onto the patient MRI anatomy

A single atlas was carefully chosen among the set of atlas candidates. To do so, the normalized mutual information similarity measure between the MR image of each atlas candidate and the MR image of the patient was computed and the atlas candidate with the highest similarity measure was chosen as the atlas. Thereafter, the CT and MR images of the atlas were aligned using rigid registration as deformations within the head of the same patient are considered negligible (step (2) in figure 1). Furthermore, the atlas MR image was mapped onto the patient MR image using B-spline free-form deformable registration with Mattes mutual information similarity metric (step (1) in figure 1), and the resulting transformation was finally applied to the atlas CT image (step (3) in figure 1). The result was an estimated CT number map adapted to the patient MRI anatomy, in the physical space coordinate system of the patient MR image (i.e. same image grids). To improve accuracy, post-processing operations were carried out before producing the final pCT image (steps (4-5) of figure 1).

B.b. Post-processing correction

The post-processing correction step (steps (4-5) in figure 1) aimed at improving the correctness of the CT number map estimated through the ordinary atlas propagation scheme described in steps (1-3). A simple approach was to smooth the pCT image generated by steps (1-3) to remove noise. For example, replacing each pixel intensity of the generated pCT by an inverse-distance weighted sum of the intensities of the pixels in the neighborhood had the effect of reducing registration uncertainties. As a matter of fact, not all pixels in the neighborhood of a given pixel of interest (POI) were of the same tissue type as that POI, primarily at interfaces. Sometimes, applying a simple smoothing filter could be sufficient to reduce registration errors. However, it may be the case that not all pixels in the neighborhood should contribute to the smoothing, on pain of introducing unwanted additional correction errors.

Our approach aimed to select only pixels in the neighborhood that deserved to contribute to the smoothing, i.e. those that belonged to the same class as the POI. For that purpose, prior

to correction, the patient MR image was classified using an expectation-maximization (EM) based clustering algorithm (Fedorov et al. 2012). Although the ZTE sequence allowed for a better separation between air, bone and soft tissue than standard sequences (e.g. T_1 -w), it did not completely solve the problem of separation as illustrated in figure 2, with no clear bijective relation between CT and MR intensities, and classification into three tissue classes yielded unacceptable errors. However, a classification into two tissue classes, one for air and bone together and one for soft tissue, yielded satisfactory results. Separating soft tissue pixels from the rest of the pixels was sufficient to meet the purpose of this study, i.e. correcting CT numbers at pixels actually belonging to soft tissue in the bone resection region. The following correction process was carried out.

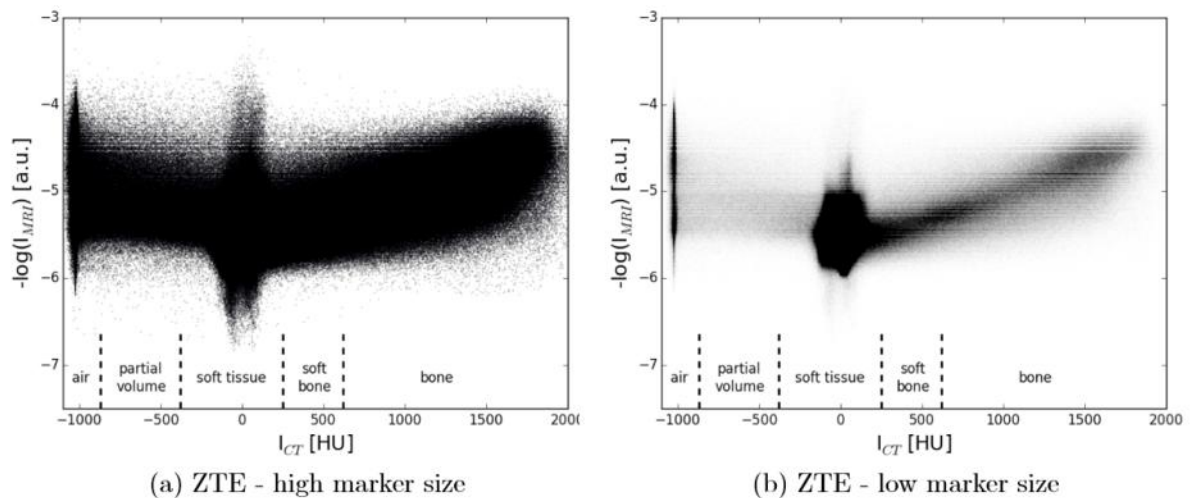


Figure 2: Relation between CT numbers and MRI intensities using (a-b) the T_1 -w image, the (c-d) ZTE image and the CT image of the test patient after alignment, for all pixels inside the head (same mask used). Scatter plots have two different marker sizes: (a,c) high size (area of 0.01 points squared) and (b,d) the lowest size afforded by matplotlib (Hunter 2007), that is, an area of 0.000003 points squared. $-\log(I_{MRI})$ values are shown in (a-d) in order to compare with (Wiesinger et al. 2016).

Let I_{MRI} , $I_{defAtlasMRI}$ and I_{pCT} denote the patient MR image, the deformed atlas image and the pCT image generated from steps (1-3) of figure 1, respectively, and after normalization of grayscale values between the MR images by histogram matching. Let $C_p \in \{0,1\}$ be the estimated class of a pixel \mathbf{p} , with 0 for air and bone, and 1 for soft tissue.

Loop 1: for each pixel \mathbf{p} of the patient image grid in the patient image grid (figure 3 (a)),

- 1. loop 2: iterate over the neighborhood of \mathbf{p} to find all pixels $\{\mathbf{q}_i\}_{i=0,1}$ such that

$$C_{\mathbf{q}_i} = C_p \quad (1)$$

and

$$\left| \frac{I_{defAtlasMRI}(\mathbf{q}_i) - I_{MRI}(\mathbf{p})}{I_{MRI}(\mathbf{p})} \right| < A \quad (2)$$

where A is a given threshold (values ranging from 0.05 to 1 were tested) and the neighborhood is a box of $9 \times 9 \times 9$ pixels, i.e. of radius 4 pixels (figure 3 (b)),

- 2. Replace $I_{pCT}(\mathbf{p})$ by $\sum_i \frac{\alpha_i}{\sum_j \alpha_j} I_{pCT}(\mathbf{q}_i)$ where $\alpha_i = \frac{1}{d_i}$ if $\mathbf{q}_i \neq \mathbf{p}$, otherwise $\alpha_i = \frac{2}{d_0}$ (arbitrarily) with d_i the distance between \mathbf{p} and \mathbf{q}_i , and d_0 the minimum spacing between pixels (figure 3(c)).

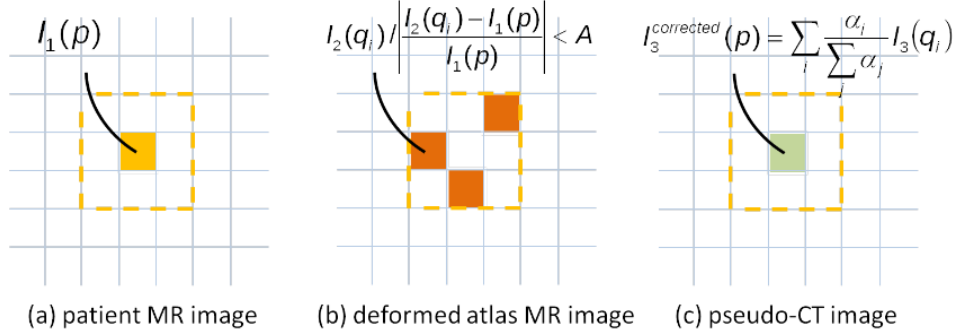


Figure 3: *Post hoc* correction of the pCT image: strategy for selecting the neighbors (shown in (b)) of a given pixel of interest (POI) of the patient MR image (shown in (a)) that were used for correcting its HU value (shown in (c)). Only neighbors of the same class as that of the POI were eligible for selection. All images were in the coordinate system of the patient MR image. I_1 , I_2 and I_3 are the patient MR image, the deformed atlas MR image, and the pCT image, respectively. i and j are mute indices addressing pixels in the neighborhood, p is the position of the POI, q_i is the position of a pixel in the neighborhood of p , α_i and α_j are inverse-distance weighting coefficients and A is a given threshold.

Ensuring that pixel \mathbf{q}_i in the neighborhood of \mathbf{p} belonged to the same tissue type as that of \mathbf{p} aimed at preventing from selecting a pixel \mathbf{q}_i that showed a similar MR intensity as \mathbf{p} , without actually belonging to the same tissue class. In this work, although only soft tissue was separated from other tissues through a two-class image segmentation, correction was applied to pixels of both classes. This post-processing correction step was presented in (Demol et al. 2016) without making a distinction between classes. No classification prior to correction was conducted and each neighbor of a POI that verified equation 2 was selected for correction, without considering whether its tissue type was identical to that of the POI, which could possibly cause correction errors. The main new contributions here were the following. The method integrated a classification step and was evaluated on a patient having undergone bone resection, using a new dataset of ZTE MR images.

C. Validation

To evaluate the correctness of the CT number estimate, the pCT image was compared to the true planning CT (tCT) scan of the patient by calculating the pixel-to-pixel mean absolute error (MAE) histogram using consecutive, non-overlapping bins of size 20 HU across the HU scale as in (Andreasen et al. 2015): $MAE(HU) = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N |CT(i) - pCT(i)|$ where N is the number of pixels having intensity values falling into interval $[HU-10, HU+10]$ in the tCT scan. The MAE histogram was calculated in the head, as well as in a smaller, rectangle-shaped region of interest, ($ROI_{resection}$), containing the bone resection area to reveal the potential of our method, and illustrated in figure 4.

D. Software

For this study, all the data processing and visualization were performed on a Linux computer with distribution openSUSE LEAP 42.1, x86 64 architecture, Intel Core i7-5600U, 3.1 GHz processors, 2 cores/2 threads per core, 16 GB RAM and 4 MB cache. For the implementation of our methods, the following open-source software, based on C++, was used:

- the Insight Toolkit ITK (Johnson et al. 2015)
- `elastix`, based on the ITK library (Klein et al. 2010)
- the ITK-based Command Line Image Toolkit `clitk` for the pre-processing of the images, and the integrated image-visualization tool `VV` (Rit et al. 2011)

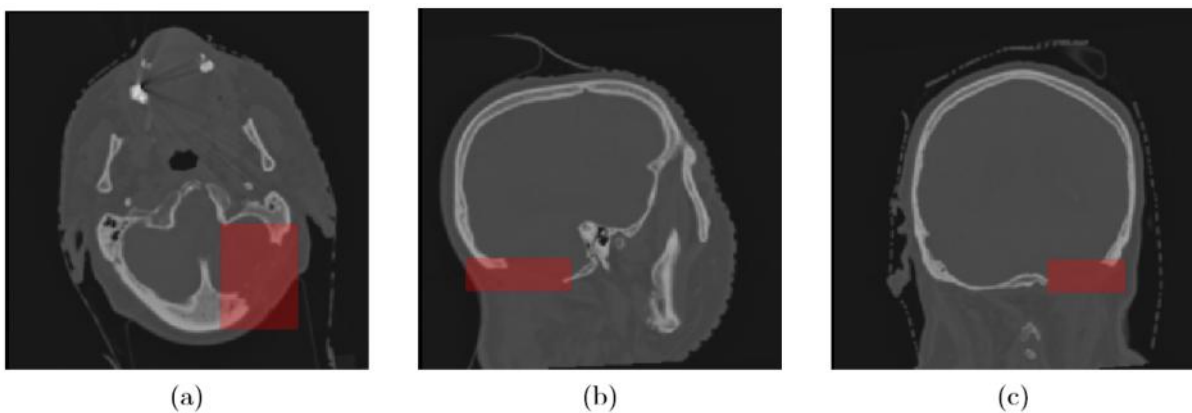


Figure 4: Rectangle-shaped region of interest (in red) used for MAE calculations and containing the bone resection region, overlaid on the planning CT scan of the test patient, in (a) axial, (b) sagittal and (c) coronal planes.

III. Results

In figure 5, axial slices of the MR and CT images of the test patient, the atlas and the atlas mapped onto the patient are shown. Figure 5f corresponds to the pCT image generated by the atlas propagation scheme described in steps (1-3) of figure 1, and before applying the proposed *post hoc* classification-based correction. Thus, we observed that the atlas mapping resulted in the assignment of cortical bone CT numbers in the bone resection region of the test patient. Expectedly, the atlas propagation scheme was unable to generate correct CT numbers in a region where the anatomy of the atlas and that of the patient did not match, as in $ROI_{resection}$.

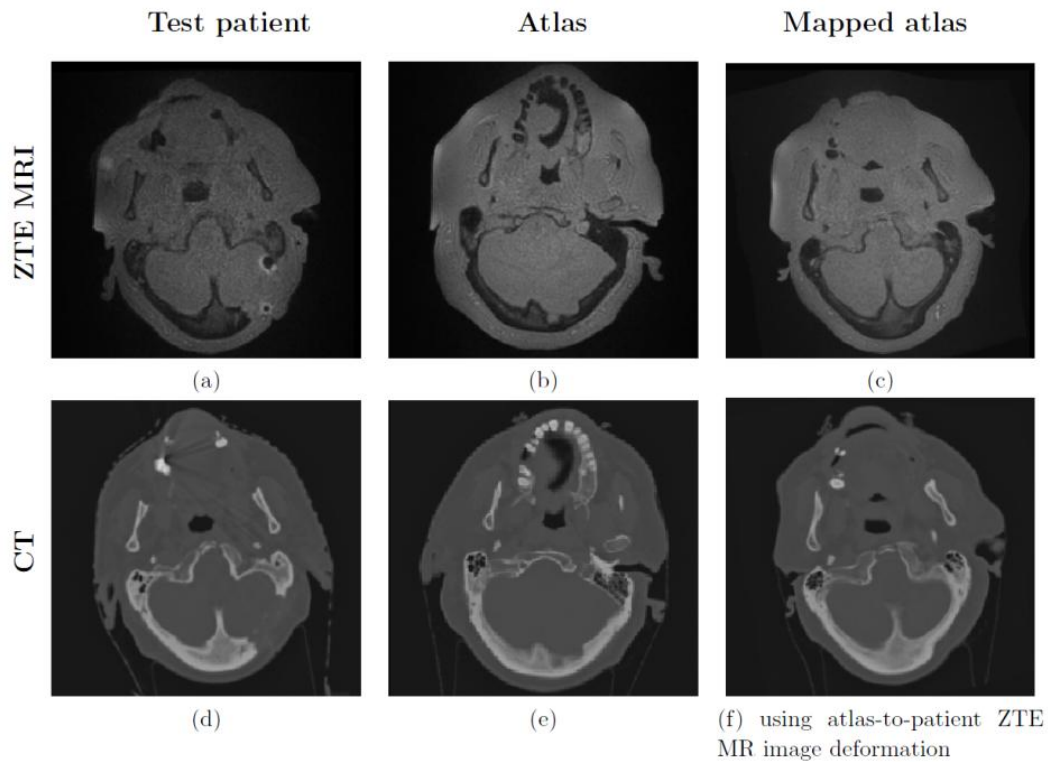


Figure 5: Axial (a-c) ZTE MRI and (d-f) CT slices of (first column) the test patient, (second column) the atlas and (third column) the atlas mapped using the transformation resulted from atlas-to-patient MR image deformable registration and before the proposed *post hoc* correction.

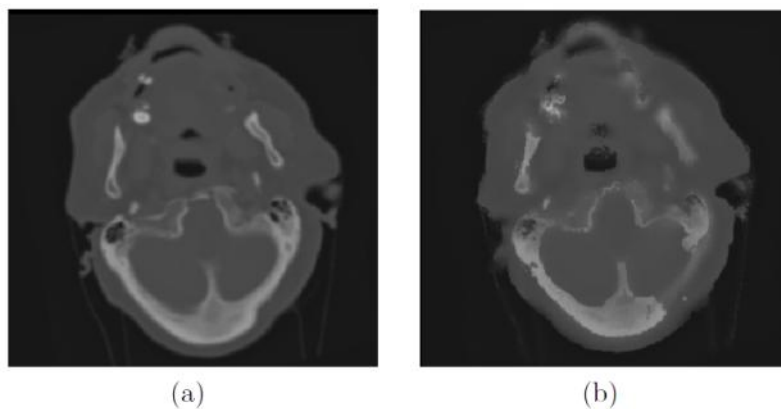


Figure 6: Slice of the pCT image of the test patient (a) after using the simple smoothing with a neighborhood radius of 1 pixel and (b) after applying the proposed *post hoc* classification-based correction with $A = 0.3$ and a neighborhood radius of 4 pixels, using the same window level as in figure 5.

Figure 6 highlights the improvement produced by the proposed *post hoc* correction scheme (with $A=0.3$ and a neighborhood radius of 4 pixels) in the pCT image, especially in $ROI_{resection}$, in comparison with a simple smoothing method (with a neighborhood radius of 1 pixel), showing the same axial slice as in figure 5. In addition, the result of the classification of the test patient MR image is displayed in figure 7. To evaluate the performance of the classifier, we segmented the tCT scan into 2 classes using thresholding. All pixels with CT numbers lower than -380 and higher than 250 were considered as air, partial volume and bone, and intermediary CT numbers were associated to soft tissue, similarly to (Rank et al. 2013). Table 1 reports the proportions of pixels calculated in different tissue types in the head in the tCT

scan. Visually, a good agreement between the classified patient MR image and the segmented tCT image was reached, as depicted in figure 7. Quantitatively, we found a sensitivity of 89% (97%) and a specificity of 96% (82%) in the head (in $ROI_{resection}$). The sensitivity measures the percentage of soft tissue pixels that were correctly identified as such. The specificity measures the percentage of bone and air pixels that were correctly identified as such.

air	partial volume	soft tissue	soft bone	bone
< -870 HU	[-870; -380] HU	[-380; 250] HU	[250; 620] HU	> 620 HU
2%	1%	81%	4%	12%

Table 1: Proportion of pixels in different tissue types in the head based on thresholding of the tCT scan of the patient.

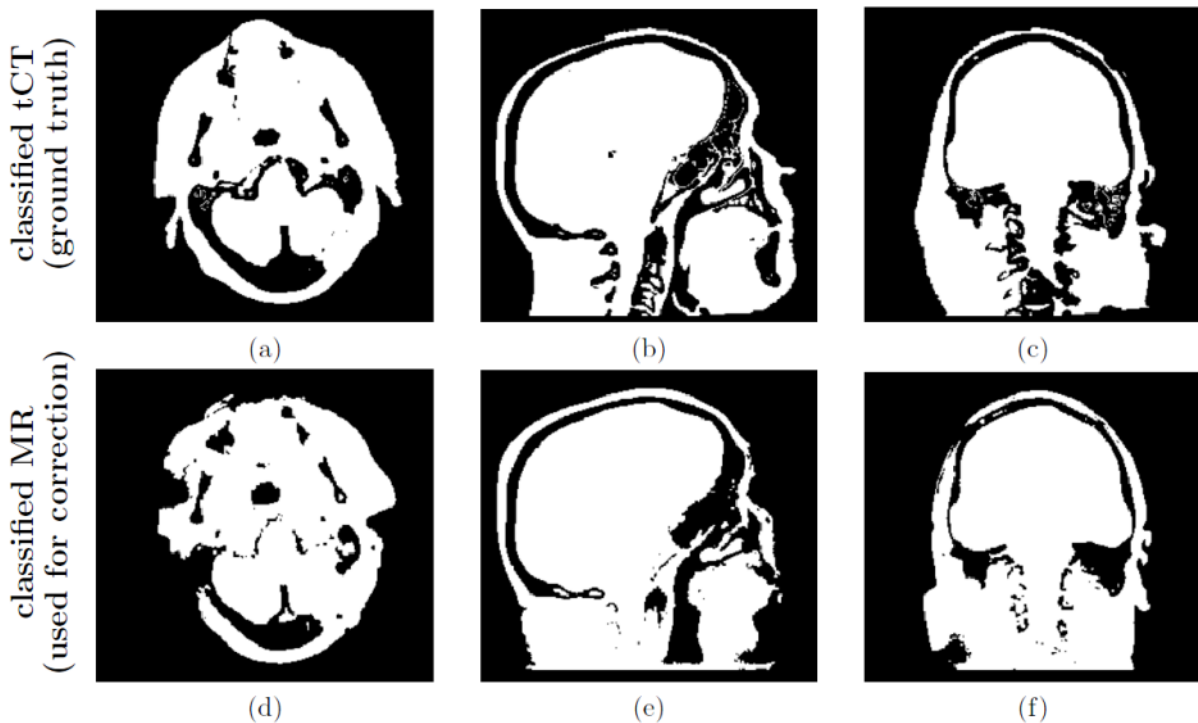


Figure 7: Visual comparison of the classified MR image partitioned into two tissue classes (one for air and bone together and one for soft tissue) against the tCT segmented by thresholding (ground truth), in (a,d) axial, (b,e) sagittal and (c,f) coronal planes.

Figure 8 provides graphs representing the pixel-to-pixel MAE as a function of the tCT value and calculated in consecutive, non-overlapping bins of 20 HU across the HU scale for pixels in the head, as well as in $ROI_{resection}$. Also, the cumulative number of pixels in all of the HU bins up to the specified bin was displayed on each graph to get a better sense of the proportion of pixels falling into the specified HU bin. Firstly, the simple correction approach consisting of replacing each pixel intensity of the generated pCT by an inverse distance weighted sum of the intensities of the pixels in the neighborhood regardless of what tissue type they belonged to was tested with different sizes of neighborhood ranging from 3 to 9 pixels (radii from 1 to 4 pixels) (figures 8a and 8b). Higher sizes of neighborhood lead to

lower errors for partial volume pixels and bone pixels with CT numbers up to 1000 HU, but to higher errors for bone pixels with CT numbers higher than 1000 HU. No differences were found in the soft tissue range, in particular in $ROI_{resection}$. To improve the quality of CT number estimation for soft tissue pixels in $ROI_{resection}$ while limiting its deterioration for bone pixels with high CT numbers, we tested the proposed classification-based correction method for different values of A ranging from 0.1 to 0.7. The inspection of the MAE revealed an improvement in the HU estimation for CT numbers up to 1500 HU for lower values of A in the head (figures 8a), and up to 1000 HU in $ROI_{resection}$ (figures 8b) compared to results before correction.

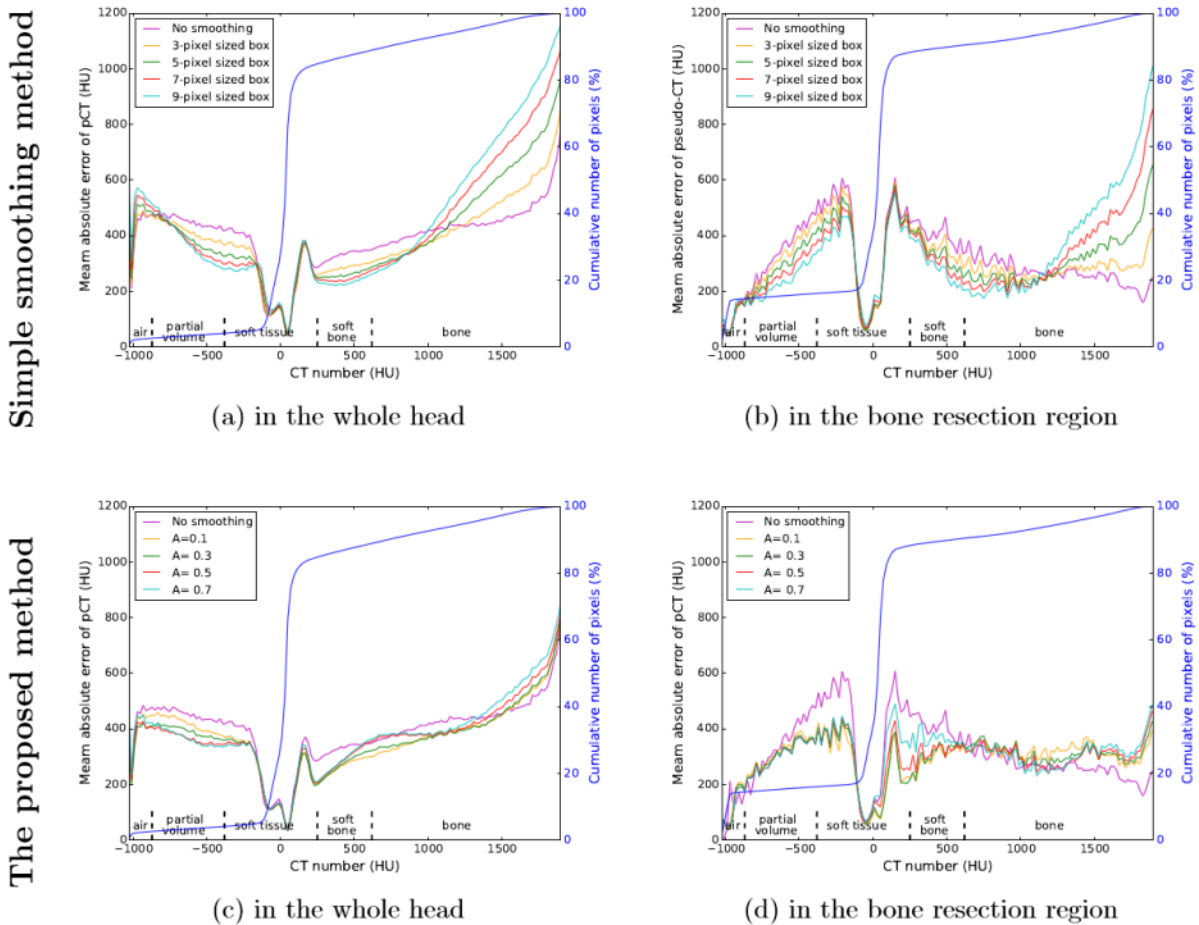


Figure 8: Effect of the pCT correction using (a-b) a simple smoothing with four different sizes of neighborhood and (c-d) our proposed method with a neighborhood radius of 4 pixels, considering pixels only (a,c) within the head and (b,d) in $ROI_{resection}$. The cumulative number of pixels was also shown to enhance the range of HU with higher proportion of pixels (curve in blue, with a differently scaled y-axis on the right).

IV. Discussion

The analysis of the results produced with the simple smoothing for different neighborhood sizes (figures 8a and 8b) showed an improvement in CT number estimation after correction, except for CT numbers higher than 1000 HU and equivalent to air where MAEs were larger. These pixels most probably concerned areas of interfaces between bone (air) and soft tissue or air (bone) where very different intensity values contributed to the smoothing regardless

of their tissue type. The best compromise seemed to be obtained with a neighborhood size of 3 pixels (i.e. radius of 1 pixel). However, additionally to errors in high CT number estimation, the simple smoothing method failed in estimating correct CT numbers at pixels located at the bone resection, as illustrated in figure 6a.

On the contrary, the proposed *post hoc* correction method improved CT number estimation in the cortical bone resection region as shown in figure 6b, and in figure 8d compared with figure 8b for soft tissue pixels. We recall that in the tCT scan, the bone that was removed by resection gave way to soft tissue. The best compromise for the proposed correction method seemed to be $A=0.1$ and $A=0.3$. Also, lower MAEs were found for high CT numbers with the proposed method (with $A=0.3$) compared with the simple smoothing correction method. Nevertheless, the proposed correction method failed in improving correctness of CT number estimation for dense bones ($HU>1500$) in comparison with the absence of correction. This could be caused by classification errors, misleading the selection of neighboring pixels in the correction process (see condition 1). In fact, the classifier was found to have a specificity of 82% in $ROI_{resection}$, which meant that 18% of pixels classified as belonging to the second class, that is, bone or air, were actually wrongly classified. Another reason could be the lack of intensity separation between bone and other tissue types as depicted in figure 2, also misleading the selection of neighboring pixels in the correction process (see condition 2).

The proposed *post hoc* correction method showed promising results and merits further investigation. In this study, a simple EM-based classifier was used and a more sophisticated clustering method would most probably enhance the classification performance and hence, the correctness of the neighboring pixel selection in the proposed correction process. Furthermore, the quality of the ZTE images could be improved to accentuate separation between tissues, and improve the correctness of the proposed correction process.

V. Conclusion

In this work, we proposed an ordinary atlas-based method to derive synthetic CT numbers from an MR image acquired using a single ZTE sequence, combined with a novel *post hoc* classification-based correction method to improve the correctness of the pCT in regions of large anatomical discrepancies between the atlas and the patient using local intensity information. We demonstrated the potential of our correction method in a patient having undergone bone resection surgery prior to radiation therapy.

Acknowledgments

The authors thank centre Léonard de Vinci (Dechy, France) where the data sets used in this study were acquired. This work was part of a PhysiCancer project financed by the French Institut National du Cancer (INCA).

References

- Andreasen D, Van Leemput K, Hansen R H, Andersen J A L and Edmund J M 2015 Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI-only radiotherapy of the brain. *Med Phys* 42(4), 1596-1605.
- Beavis A, Gibbs P, Dealey R and Whitton V 1998 Radiotherapy treatment planning of brain tumours using MRI alone. *Br J Radiol* 71(845), 544-548.
- Berker Y, Franke J, Salomon A, Palmowski M, Donker H C W, Temur Y, Mottaghy F M, Kuhl C, Izquierdo-Garcia D, Fayad Z A, Kiessling F and Schulz V 2012 MRI-based attenuation correction for hybrid PET/MRI systems: a 4-class tissue segmentation technique using a combined ultrashort-echo-time/dixon MRI sequence. *J Nucl Med* 53(5), 796-804.
- Burgos N, Cardoso M J, Thielemans K, Modat M, Pedemonte S, Dickson J, Barnes A, Ahmed R, Mahoney C J, Schott J M, Duncan J S, Atkinson D, Arridge S R, Hutton B F and Ourselin S 2014 Attenuation correction synthesis for hybrid PET-MR scanners: application to brain studies. *IEEE Trans Med Imaging* 33(12), 2332-2341.
- Catana C, van der Kouwe A, Benner T, Michel C J, Hamm M, Fenchel M, Fischl B, Rosen B, Schmand M and Sorensen A G 2010 Toward implementing an MRI-based PET attenuation-correction method for neurologic studies on the MR-PET brain prototype. *J Nucl Med* 51(9), 1431-1438.
- Chen L, Nguyen T B, Jones E, Chen Z, Luo W, Wang L, Price, Jr R A, Pollack A and Ma C M C 2007 Magnetic resonance-based treatment planning for prostate intensity-modulated radiotherapy: creation of digitally reconstructed radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(3), 903-911.
- Demol B, Boydev C and Reynaert N 2016 Atlas-based method applied to intracranial treatments using Cyberknife device in MR-only treatment planning 55èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale.
- Dowling J A, Lambert J, Parker J, Salvado O, Fripp J, Capp A, Wratten C, Denham J W and Greer P B 2012 An atlas-based electron density mapping method for magnetic resonance imaging (MRI)- alone treatment planning and adaptive MRI-based prostate radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(1), e5-11.
- Du J and Bydder G M 2013 Qualitative and quantitative ultrashort-TE MRI of cortical bone. *NMR Biomed* 26(5), 489-506.
- Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J C, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller J V, Pieper S and Kikinis R 2012 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 30(9), 1323-1341.
- Greer P B, Dowling J A, Lambert J A, Fripp J, Parker J, Denham J W, Wratten C, Capp A and Salvado O 2011 A magnetic resonance imaging-based workflow for planning radiation therapy for prostate cancer. *Med J Aust* 194(4), S24-S27.
- Gudur M S R, Hara W, Le Q T, Wang L, Xing L and Li R 2014 A unifying probabilistic Bayesian approach to derive electron density from MRI for radiation therapy treatment planning. *Phys Med Biol* 59(21), 6595-6606.
- Hofmann M, Steinke F, Scheel V, Charpiat G, Farquhar J, Aschoff P, Brady M, Schölkopf B and Pichler B J 2008 MRI-based attenuation correction for PET/MRI: a novel approach combining pattern recognition and atlas registration. *J Nucl Med* 49(11), 1875-1883.
- Hsu S H, Cao Y, Huang K, Feng M and Balter J M 2013 Investigation of a method for generating synthetic CT models from MRI scans of the head and neck for radiation therapy. *Phys Med Biol* 58(23), 8419-8435.
- Hunter J D 2007 Matplotlib: A 2D graphics environment *Computing In Science & Engineering* 9(3), 90-95.

Génération de pseudo-CT par méthode atlas

Johansson A, Karlsson M and Nyholm T 2011 CT substitute derived from MRI sequences with ultrashort echo time. *Med Phys* 38(5), 2708-2714.

Johnson H J, McCormick M M and Ibanez L 2015 *The ITK Software Guide*.

Jonsson J H, Karlsson M G, Karlsson M and Nyholm T 2010 Treatment planning using MRI data: an analysis of the dose calculation accuracy for different treatment regions. *Radiat Oncol* 5, 62.

Keereman V, Fierens Y, Broux T, De Deene Y, Lonneux M and Vandenberghe S 2010 MRIbased attenuation correction for PET/MRI using ultrashort echo time sequences. *J Nucl Med* 51(5), 812-818.

Klein S, Staring M, Murphy K, Viergever M A and Pluim J P W 2010 elastix: a toolbox for intensitybased medical image registration. *IEEE Trans Med Imaging* 29(1), 196-205.

Korhonen J, Kapanen M, Keyriläinen J, Seppälä T and Tenhunen M 2014 A dual model HU conversion from MRI intensity values within and outside of bone segment for MRI-based radiotherapy treatment planning of prostate cancer. *Med Phys* 41(1), 011704.

Lambert J, Greer P B, Menk F, Patterson J, Parker J, Dahl K, Gupta S, Capp A, Wratten C, Tang C, Kumar M, Dowling J, Hauville S, Hughes C, Fisher K, Lau P, Denham J W and Salvado O 2011 MRI-guided prostate radiation therapy planning: Investigation of dosimetric accuracy of MRI-based dose planning. *Radiother Oncol* 98(3), 330-334.

Lee Y K, Bollet M, Charles-Edwards G, Flower M A, Leach M O, McNair H, Moore E, Rowbottom C and Webb S 2003 Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone. *Radiother Oncol* 66(2), 203-216.

Rank C M, Tremmel C, Hünemohr N, Nagel A M, Jäkel O and Grelich S 2013 MRI-based treatment plan simulation and adaptation for ion radiotherapy using a classification-based approach. *Radiat Oncol* 8, 51.

Rit S, Pinho R, Delmon V, Pech M, Bouilhol G, Schaerer J, Navalpakkam B, Vandemeulebroucke J, Seroul P and Sarrut D 2011 VV, a 4D slicer. in 'Medical Imaging and Computer-Assisted Intervention MICCAI, Fourth International Workshop on Pulmonary Image Analysis' pp. 171-175.

Robson M D and Bydder G M 2006 Clinical ultrashort echo time imaging of bone and other connective tissues. *NMR Biomed* 19(7), 765-780.

Robson M D, Gatehouse P D, Bydder M and Bydder G M 2003 Magnetic resonance: an introduction to ultrashort TE (UTE) imaging. *J Comput Assist Tomogr* 27(6), 825-846.

Stanescu T, Jans H S, Pervez N, Stavrev P and Fallone B G 2008 A study on the magnetic resonance imaging (MRI)-based radiation treatment planning of intracranial lesions. *Phys Med Biol* 53(13), 3579-3593.

Tyler D J, Robson M D, Henkelman R M, Young I R and Bydder G M 2007 Magnetic resonance imaging with ultrashort TE (UTE) PULSE sequences: technical considerations. *J Magn Reson Imaging* 25(2), 279-289.

Wiesinger F, Sacolick L I, Menini A, Kaushik S S, Ahn S, Veit-Haibach P, Delso G and Shanbhag D D 2016 Zero TE MR bone imaging in the head *Magnetic Resonance in Medicine* 75(1), 107-114.

4.5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé une méthode de génération de pseudo-CT par atlas, basée sur une séquence conventionnelle 3D T₁. Cette séquence introduisant une faible

distorsion dans les images de l'ordre de 0.2 mm en termes de différence absolue moyenne, son utilisation pour le contour du volume cible et la génération du pCT a été justifiée.

Le calcul du nombre CT du pCT a été basé sur la similarité des intensités entre l'IRM patient et l'IRM atlas déformée. La recherche en intensité sur les pixels avoisinants a permis une cohérence dans la sélection des pixels contenant a priori un tissu similaire. Les tissus mous ont été correctement modélisés par cette méthode, tandis que les tissus osseux l'ont été plus difficilement. L'erreur moyenne est de plusieurs centaines d'unités Hounsfield pour les os denses. Cependant, cette erreur a eu un impact limité dans les distributions de dose au volume cible, sauf pour les cibles situées dans des zones complexes comprenant de l'air, des tissus mous, et de l'os, où des déviations dosimétriques de 6% ont été atteintes.

Des divergences issues du recalage déformable ont été montrées dans des cas anatomiques particuliers. Ces divergences se retrouvent dans toutes les méthodes atlas. Nous avons essayé d'améliorer notre méthode pour ces cas, en proposant une détection de ces zones divergentes, et une méthode alternative à appliquer dans ces zones.

La séquence ZTE a ainsi été testée à cette finalité, en se substituant à la séquence 3D T_1 . Cette séquence montre de bons résultats préliminaires en termes d'erreur moyenne sur le pCT et en termes de concordance dosimétrique. Pour les cas anatomiques particuliers, la particularité du contraste des images ZTE semble améliorer légèrement le pCT dans ces régions. Notamment, l'utilisation d'une classification préalable des pixels en deux catégories permet de mieux modéliser les zones anatomiques de résection de l'os. Cependant, par limitation des expérimentations, nous n'avons pas pu exploiter tout leur potentiel. Notamment, établir une relation de linéarité bijective entre l'intensité ZTE et le nombre CT, comme étudié à la partie 3.3.iv, est capitale. Cette relation pourrait être appliquée aux zones de divergence, mais également aux voxels dont la méthode de classification les aurait attribués le groupe os/air afin de diminuer l'erreur moyenne sur leur nombre CT.

Le travail de recherche se poursuit actuellement sur les séquences ZTE, ainsi que sur les méthodes de classification. Pour le moment, la méthode basée sur la séquence 3D T_1 est la méthode de référence au centre Oscar Lambret concernant l'utilisation de l'IRM dans la planification de traitement. Par ailleurs, une étude statistique sur un set de données plus grand est nécessaire pour déterminer s'il y a une différence significative entre les pCT-ZTE et les pCT-3DT₁.

5. Conclusion générale

En radiothérapie, la chaîne globale de traitement se compose de nombreuses étapes auxquelles sont associées des sources d'incertitude. L'incertitude sur le contourage de la tumeur est plus faible lorsque celui-ci est réalisé sur l'image RM du patient que sur l'image CT du patient. Cependant, l'incertitude introduite lors de l'opération de recalage entre ces deux images n'est pas négligeable et son ordre de grandeur peut se compter en plusieurs millimètres. Afin de bénéficier des multiples contrastes et de la variabilité inter et intra-observateur réduite de l'IRM tout en n'introduisant pas de nouvelle incertitude liée au recalage, les étapes de la chaîne de traitement réalisées actuellement sur CT doivent être transférées sur IRM. Ceci concerne principalement le calcul de dose prévisionnel, ainsi que les différentes techniques de contrôle de positionnement du patient lors des séances de traitement basées sur le CT, telles que les DRR, CBCT, MVCT. Le calcul de la dose est généralement réalisé sur le CT car celui-ci contient une information sur la densité et la composition des tissus, qui sont deux grandeurs nécessaires à ce calcul. Après manipulation, l'image RM doit donc être capable de fournir ces grandeurs, et la méthode générale largement répandue pour y parvenir est de générer un pseudo-CT à partir de cette image.

Dans ce contexte, l'objectif de la thèse était de produire et tester une méthode de calcul de dose Monte Carlo à partir d'images RM dans le cadre des plans de traitement Cyberknife tête et cou.

Contributions

Dans un premier temps, sur la base d'observations liées aux propriétés des éléments chimiques du corps humain, une méthode originale de calcul de dose sur IRM a été imaginée. Au lieu de générer un pseudo-CT, cette méthode calculerait directement sur une image RM convertie en quantité d'hydrogène contenue dans les tissus. En premier lieu, le calcul de dose sur des tissus représentés uniquement par leur quantité d'hydrogène a été réalisé. Cette étude a demandé une calibration stœchiométrique préalable du scanner CT, qui est maintenant utilisée par défaut dans Moderato. Cette calibration a consisté à reproduire numériquement les classes de tissus du corps humain, d'en calculer certains paramètres requis par EGSnrc, et d'en faire les simulations à l'aide de BEAMnrc et DOSXYZnrc. Les résultats de cette étude ont effectivement montré que le calcul de dose est régit presque uniquement par la quantité d'hydrogène.

A la suite de ces résultats, une recherche théorique et bibliographique importante a été menée concernant la possibilité de quantifier l'hydrogène à partir de séquences IRM. Une collaboration avec un laboratoire universitaire de recherche (LTSI) s'est engagée afin de pouvoir progresser sur cette problématique, notamment sur la séquence ZTE. Pour l'instant, aucune relation n'a été mise en évidence, mais la collaboration est récente.

Conclusion générale

Dans un deuxième temps, une méthode plus classique de génération de pseudo-CT a été réalisée. Pour cela, la distorsion a été évaluée avec la séquence utilisée dans cette méthode. Ne pas dépasser un certain seuil de distorsion permet d'être en cohérence avec l'objectif de la radiothérapie basée sur IRM, à savoir éliminer l'erreur liée au recalage sans introduire une plus grande incertitude.

Afin de développer une méthode de génération de pseudo-CT, d'analyser et de comparer les résultats, un programme Matlab a été conçu en attribuant des classes aux objets **DCIOM** usuels. Ceci a permis la possibilité de générer des pseudo-CT de manière semi-automatique, à portée d'utilisateurs non familiers à la programmation. Une grande proportion des classes et des fonctions écrites peut également être réutilisée par l'ensemble de l'équipe pour d'autres projets de recherche.

Le pseudo-CT a été généré selon une méthode utilisant un atlas composé d'une paire IRM-CT d'une même référence, dont l'IRM est recalée de manière déformable sur l'IRM patient, et dont le champ de déformation est appliqué au CT. Une opération de recherche en intensité entre les deux IRM a été réalisée afin de sélectionner les voxels d'intensité proches, et de moyenniser ces voxels transposés à l'atlas CT déformé, avec une pondération en distance. Cette méthode utilise donc à la fois les déformations et l'intensité IRM dans la production du nombre CT. L'étude dosimétrique statistique a permis de définir la précision de cette méthode. Bien que dans quelques cas l'erreur de dose peut atteindre 3%, il serait envisageable d'appliquer cette méthode en routine clinique, car 85% des patients recevraient une différence de dose inférieure à 2%. Le transfert de la méthode a également été testé sur la base de séquence ZTE, et une classification préalable des tissus en deux catégories a été implémentée.

Perspectives

Cependant, actuellement, le patient n'est pas en position de traitement lors de son examen IRM. Il est alors difficile de justifier la mise en place de la méthode de génération de pseudo-CT en routine. L'acquisition prochaine d'un scanner IRM dédié à la radiothérapie permettra de franchir une étape dans le traitement de radiothérapie basé sur l'IRM. Les contentions utilisées seront les mêmes pendant l'examen et le traitement, permettant ainsi une reproductibilité du positionnement et une augmentation de la précision du recalage déformable. Les recalages rigides et déformables sont actuellement en cours d'évaluation sur ITK® (Insight ToolKit) afin d'être intégrés dans la méthode actuelle, à la place de MasterPlan et RayStation. Ceci permettra de produire un unique exécutable capable de générer le pCT à partir des coupes IRM DICOM, et disponible à partir de n'importe quelle console de traitement. Ce travail pourra également s'inscrire dans les traitements adaptatifs sur IRM-linac, dont l'acquisition est prévue à court terme.

La méthode est également testée actuellement au COL sur la localisation de la prostate. Une réflexion intense sur le recalage entre l'IRM atlas et le CT atlas est menée, à savoir si il faut

considérer un recalage rigide ou déformable entre ces deux images sachant que beaucoup d'organes sont mobiles et/ou déformables dans le pelvis. Cette question s'applique également au recalage entre l'IRM et le CT du patient, afin de pouvoir réaliser une étude dosimétrique comparative entre le pCT et le CT patient.

L'intérêt de l'utilisation des séquences ZTE a été montré, mais l'éventail des possibilités n'a pas encore été atteint. L'acquisition prochaine d'un scanner IRM dédié à la radiothérapie permettra de bénéficier de cette séquence au sein du COL, et donc de poursuivre cette étude. Les méthodes pCT-ZTE et pCT-3DT₁ pourront ainsi être appliquées au même set de patient, permettant de réaliser une étude comparative sans risque de dépendance des échantillons. Dans le même temps, l'équipe METRIQ du LTSI poursuit l'aspect de recherche fondamental sur la séquence ZTE et sur la quantification des protons.

6. Références

- [1] L. A. Dawson and M. B. Sharpe, "Image-guided radiotherapy : rationale, benefits, and limitations," *Lancet Oncol.*, vol. 7, no. 10, pp. 848–858, 2006.
- [2] G. N. Hounsfield, "Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system.," *Br. J. Radiol.*, vol. 46, no. 552, pp. 1016–22, Dec. 1973.
- [3] P. Mansfield and A. A. Maudsley, "Medical imaging by NMR.," *Br. J. Radiol.*, vol. 50, no. 591, pp. 188–94, Mar. 1977.
- [4] S. J. Gwyther, "Modern techniques in radiological imaging related to oncology," *Ann. Oncol.*, vol. 5, no. suppl 4, pp. S3–S7, Jan. 1994.
- [5] R. W. Brown, Y.-C. N. Cheng, E. M. Haacke, M. R. Thompson, and R. Venkatesan, *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. 2014.
- [6] M. Debois, R. Oyen, F. Maes, G. Verswijvel, G. Gatti, H. Bosmans, M. Feron, E. Bellon, G. Kutcher, H. Van Poppel, and L. Vanuytsel, "The contribution of magnetic resonance imaging to the three-dimensional treatment planning of localized prostate cancer," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 45, no. 4, pp. 857–865, Nov. 1999.
- [7] C. Rasch, I. Barillot, P. Remeijer, A. Touw, M. van Herk, and J. V Lebesque, "Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observer study," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 43, no. 1, pp. 57–66, Jan. 1999.
- [8] A. Fiorentino, R. Caivano, P. Pedicini, and V. Fusco, "Clinical target volume definition for glioblastoma radiotherapy planning: magnetic resonance imaging and computed tomography," *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 15, no. 9, pp. 754–758, 2013.
- [9] A. Thiagarajan, N. Caria, H. Schöder, N. G. Iyer, S. Wolden, R. J. Wong, E. Sherman, M. G. Fury, and N. Lee, "Target volume delineation in oropharyngeal cancer: impact of PET, MRI, and physical examination.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 83, no. 1, pp. 220–7, May 2012.
- [10] N. Datta, R. David, R. Gupta, and P. Lal, "Implications of contrast-enhanced CT-based and MRI-based target volume delineations in radiotherapy treatment planning for brain tumors," *J. Cancer Res. Ther.*, vol. 4, no. 1, pp. 9–13, Jan. 2008.
- [11] R. Prabhakar, K. Hareesh, T. Ganesh, R. Joshi, P. Julka, and G. Rath, "Comparison of computed tomography and magnetic resonance based target volume in brain tumors," *J. Cancer Res. Ther.*, vol. 3, no. 2, pp. 121–123, Jan. 2007.
- [12] M. Lemort, A. C. Canizares, and S. Kampouridis, "Advances in imaging head and neck tumours," *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 18, no. 3, pp. 234–239, 2006.
- [13] G. M. Cattaneo, M. Reni, G. Rizzo, P. Castellone, G. L. Ceresoli, C. Cozzarini, A. J. M. Ferreri, P. Passoni, and R. Calandrino, "Target delineation in post-operative radiotherapy of brain gliomas: interobserver variability and impact of image registration of MR(pre-operative) images on treatment planning CT scans.,"

Références

- Radiother. Oncol.*, vol. 75, no. 2, pp. 217–23, May 2005.
- [14] L. G. Brown, “A survey of image resistration techniques,” *ACM Comput. Surv.*, vol. 24, no. 4, pp. 325–376, 1992.
- [15] K. Ulin, M. M. Urie, and J. M. Cherlow, “Results of a multi-institutional benchmark test for cranial CT/MR image registration.,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 77, no. 5, pp. 1584–9, Aug. 2010.
- [16] T. Nyholm, M. Nyberg, M. G. Karlsson, and M. Karlsson, “Systematisation of spatial uncertainties for comparison between a MR and a CT-based radiotherapy workflow for prostate treatments.,” *Radiat. Oncol.*, vol. 4, no. 1, p. 54, Jan. 2009.
- [17] M. Van Herk, “Errors and Margins in Radiotherapy,” *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 14, no. 1, pp. 52–64, 2004.
- [18] J.-F. Daisne, M. Sibomana, A. Bol, G. Cosnard, M. Lonneux, and V. Grégoire, “Evaluation of a multimodality image (CT, MRI and PET) coregistration procedure on phantom and head and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency,” *Radiother. Oncol.*, vol. 69, no. 3, pp. 237–245, Dec. 2003.
- [19] S. Devic, “MRI simulation for radiotherapy treatment planning.,” *Med. Phys.*, vol. 39, no. 11, pp. 6701–11, Nov. 2012.
- [20] M. Karlsson, M. G. Karlsson, T. Nyholm, C. Amies, and B. Zackrisson, “Dedicated magnetic resonance imaging in the radiotherapy clinic.,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 74, no. 2, pp. 644–51, Jun. 2009.
- [21] Y. Lee, “Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone,” *Radiother. Oncol.*, vol. 66, no. 2, pp. 203–216, Feb. 2003.
- [22] T. Nielsen, K. Mouridsen, R. J. Maxwell, H. Stødkilde-Jørgensen, L. Østergaard, and M. R. Horsman, “Segmentation of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging data,” *Acta Oncol. (Madr).*, vol. 47, no. 7, pp. 1265–1270, Jul. 2009.
- [23] Y. Hu, O. P. Green, P. Parikh, J. Olsen, and S. Mutic, “TH-E-BRA-07: Initial Experience with the ViewRay System - Quality Assurance Testing of the Imaging Component,” *Med. Phys.*, vol. 39, no. 6, p. 4013, Jun. 2012.
- [24] J. J. W. Lagendijk, B. W. Raaymakers, and M. van Vulpen, “The Magnetic Resonance Imaging–Linac System,” *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 24, no. 3, pp. 207–209, Jul. 2014.
- [25] J. H. Jonsson, M. G. Karlsson, M. Karlsson, and T. Nyholm, “Treatment planning using MRI data: an analysis of the dose calculation accuracy for different treatment regions.,” *Radiat. Oncol.*, vol. 5, no. 1, p. 62, Jan. 2010.
- [26] D. Wang, W. Strugnell, G. Cowin, D. M. Doddrell, and R. Slaughter, “Geometric distortion in clinical MRI systems Part I: evaluation using a 3D phantom.,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 22, no. 9, pp. 1211–21, Nov. 2004.
- [27] H. Saint-Jalmes, P.-A. Eliat, J. Bezy-Wendling, A. Bordelois, and G. Gambarota, “ViP MRI: virtual phantom magnetic resonance imaging.,” *MAGMA*, vol. 27, no. 5, pp. 419–

- 24, Oct. 2014.
- [28] S. Langlois, M. Desvignes, J.-M. Constans, and M. Revenu, "MRI geometric distortion: A simple approach to correcting the effects of non-linear gradient fields," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 9, pp. 821–831, 1999.
- [29] S. J. Doran, L. Charles-Edwards, S. A. Reinsberg, and M. O. Leach, "A complete distortion correction for MR images: I. Gradient warp correction.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 7, pp. 1343–61, Apr. 2005.
- [30] A. Janke, H. Zhao, G. J. Cowin, G. J. Galloway, and D. M. Doddrell, "Use of spherical harmonic deconvolution methods to compensate for nonlinear gradient effects on MRI images.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 52, no. 1, pp. 115–22, Jul. 2004.
- [31] C. P. Karger, A. Höss, R. Bendl, V. Canda, and L. Schad, "Accuracy of device-specific 2D and 3D image distortion correction algorithms for magnetic resonance imaging of the head provided by a manufacturer.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, no. 12, pp. N253-61, Jun. 2006.
- [32] D. Pasquier, N. Betrouni, M. Vermandel, T. Lacornerie, E. Lartigau, and J. Rousseau, "MRI alone simulation for conformal radiation therapy of prostate cancer: technical aspects.," *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 1, pp. 160–3, Jan. 2006.
- [33] J. Korhonen, M. Kapanen, J. Keyriläinen, T. Seppälä, and M. Tenhunen, "A dual model HU conversion from MRI intensity values within and outside of bone segment for MRI-based radiotherapy treatment planning of prostate cancer.," *Med. Phys.*, vol. 41, no. 1, p. 11704, Jan. 2014.
- [34] S. P. M. Crijns, C. J. G. Bakker, P. R. Seevinck, H. de Leeuw, J. J. W. Lagendijk, and B. W. Raaymakers, "Towards inherently distortion-free MR images for image-guided radiotherapy on an MRI accelerator.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 5, pp. 1349–58, Mar. 2012.
- [35] J. M. Edmund, H. M. Kjer, K. Van Leemput, R. H. Hansen, J. A. Andersen, and D. Andreasen, "A voxel-based investigation for MRI-only radiotherapy of the brain using ultra short echo times.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 23, pp. 7501–19, Dec. 2014.
- [36] V. Barra and J. Y. Boire, "Tissue segmentation on MR images of the brain by possibilistic clustering on a 3D wavelet representation.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 11, no. 3, pp. 267–78, Mar. 2000.
- [37] J. H. Kim, J. S. Lee, I.-C. Song, and D. S. Lee, "Comparison of segmentation-based attenuation correction methods for PET/MRI: evaluation of bone and liver standardized uptake value with oncologic PET/CT data.," *J. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 12, pp. 1878–82, Dec. 2012.
- [38] M. D. Robson, P. D. Gatehouse, M. Bydder, and G. M. Bydder, "Magnetic resonance: an introduction to ultrashort TE (UTE) imaging.," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 27, no. 6, pp. 825–846, 2003.
- [39] C. Catana, A. van der Kouwe, T. Benner, C. J. Michel, M. Hamm, M. Fenchel, B. Fischl,

Références

- B. Rosen, M. Schmand, and A. G. Sorensen, "Toward implementing an MRI-based PET attenuation-correction method for neurologic studies on the MR-PET brain prototype.," *J. Nucl. Med.*, vol. 51, no. 9, pp. 1431–8, Sep. 2010.
- [40] V. Keereman, Y. Fierens, T. Broux, Y. De Deene, M. Lonneux, and S. Vandenberghe, "MRI-based attenuation correction for PET/MRI using ultrashort echo time sequences.," *J. Nucl. Med.*, vol. 51, no. 5, pp. 812–818, May 2010.
- [41] Y. Berker, J. Franke, A. Salomon, M. Palmowski, H. C. W. Donker, Y. Temur, F. M. Mottaghy, C. Kuhl, D. Izquierdo-Garcia, Z. A. Fayad, F. Kiessling, and V. Schulz, "MRI-based attenuation correction for hybrid PET/MRI systems: a 4-class tissue segmentation technique using a combined ultrashort-echo-time/Dixon MRI sequence.," *J. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 5, pp. 796–804, May 2012.
- [42] B. H. Kristensen, F. J. Laursen, V. Løgager, P. F. Geertsen, and A. Krarup-Hansen, "Dosimetric and geometric evaluation of an open low-field magnetic resonance simulator for radiotherapy treatment planning of brain tumours.," *Radiother. Oncol.*, vol. 87, no. 1, pp. 100–9, Apr. 2008.
- [43] J. H. Jonsson, M. G. Karlsson, M. Karlsson, and T. Nyholm, "Treatment planning using MRI data: an analysis of the dose calculation accuracy for different treatment regions.," *Radiat. Oncol.*, vol. 5, p. 62, Jan. 2010.
- [44] A. Karotki, K. Mah, G. Meijer, and M. Meltsner, "Comparison of bulk electron density and voxel-based electron density treatment planning," *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 12, no. 4. 15-Nov-2011.
- [45] J. Lambert, P. B. Greer, F. Menk, J. Patterson, J. Parker, K. Dahl, S. Gupta, A. Capp, C. Wratten, C. Tang, M. Kumar, J. Dowling, S. Hauville, C. Hughes, K. Fisher, P. Lau, J. W. Denham, and O. Salvado, "MRI-guided prostate radiation therapy planning: Investigation of dosimetric accuracy of MRI-based dose planning.," *Radiother. Oncol.*, vol. 98, no. 3, pp. 330–4, Mar. 2011.
- [46] S. J. Hoogcarspel, J. M. Van der Velden, J. J. W. Lagendijk, M. van Vulpen, and B. W. Raaymakers, "The feasibility of utilizing pseudo CT-data for online MRI based treatment plan adaptation for a stereotactic radiotherapy treatment of spinal bone metastases.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 23, pp. 7383–7391, Nov. 2014.
- [47] M. E. Korsholm, L. W. Waring, and J. M. Edmund, "A criterion for the reliable use of MRI-only radiotherapy.," *Radiat. Oncol.*, vol. 9, p. 16, Jan. 2014.
- [48] T. Stanescu, H.-S. Jans, N. Pervez, P. Stavrev, and B. G. Fallone, "A study on the magnetic resonance imaging (MRI)-based radiation treatment planning of intracranial lesions.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 13, pp. 3579–93, Jul. 2008.
- [49] J. Dowling, J. Lambert, J. Parker, O. Salvado, J. Fripp, A. Capp, C. Wratten, J. W. Denham, and P. B. Greer, "An atlas-based electron density mapping method for magnetic resonance imaging (MRI)-alone treatment planning and adaptive MRI-based prostate radiation therapy," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 83, no. 1, pp. e5–e11, 2012.

- [50] M. S. R. Gudur, W. Hara, Q.-T. Le, L. Wang, L. Xing, and R. Li, “A unifying probabilistic Bayesian approach to derive electron density from MRI for radiation therapy treatment planning,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 21, pp. 6595–6606, Nov. 2014.
- [51] C. Siversson, F. Nordström, T. Nilsson, T. Nyholm, J. Jonsson, L. E. Olsson, and T. Nilsson, “Technical Note : MRI only prostate radiotherapy planning using the statistical decomposition algorithm,” *Med. Phys.*, vol. 42, no. 10, pp. 6090–6096, 2015.
- [52] A. Johansson, M. Karlsson, and T. Nyholm, “CT substitute derived from MRI sequences with ultrashort echo time,” *Med. Phys.*, vol. 38, no. 5, pp. 2708–14, 2011.
- [53] J. H. Jonsson, A. Johansson, K. Söderström, T. Asklund, and T. Nyholm, “Treatment planning of intracranial targets on MRI derived substitute CT data.,” *Radiother. Oncol.*, vol. 108, no. 1, pp. 118–22, Jul. 2013.
- [54] S. Hsu, Y. Cao, K. Huang, M. Feng, and J. M. Balter, “Investigation of a method for generating synthetic CT models from MRI scans of the head and neck for radiation therapy,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, pp. 8419–8435, 2013.
- [55] W. T. Dixon, “Simple proton spectroscopic imaging.,” *Radiology*, vol. 153, no. 1, pp. 189–94, Oct. 1984.
- [56] M. Kapanen and M. Tenhunen, “T1/T2*-weighted MRI provides clinically relevant pseudo-CT density data for the pelvic bones in MRI-only based radiotherapy treatment planning.,” *Acta Oncol.*, vol. 52, no. 3, pp. 612–618, Apr. 2013.
- [57] D. Andreasen, K. Van Leemput, R. H. Hansen, J. A. L. Andersen, and J. M. Edmund, “Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI-only radiotherapy of the brain Patch-based generation of a pseudo CT from conventional MRI sequences for MRI-only radiotherapy of the brain,” *Med. Phys.*, vol. 42, no. 4, pp. 1596–1606, 2015.
- [58] B. A. Jung and M. Weigel, “Spin echo magnetic resonance imaging.,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 37, no. 4, pp. 805–17, Apr. 2013.
- [59] F. Verhaegen and J. Seuntjens, “Monte Carlo modelling of external radiotherapy photon beams,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, no. 21, pp. R107–R164, Nov. 2003.
- [60] C.-M. Ma, E. Mok, a. Kapur, T. Pawlicki, D. Findley, S. Brain, K. Forster, and a. L. Boyer, “Clinical implementation of a Monte Carlo treatment planning system,” *Med. Phys.*, vol. 26, no. 10, p. 2133, 1999.
- [61] L. Wang, C.-S. Chui, and M. Lovelock, “A patient-specific Monte Carlo dose-calculation method for photon beams,” *Med. Phys.*, vol. 25, no. 6, p. 867, 1998.
- [62] D. W. O. Rogers, B. Walters, and I. Kawrakow, “BEAMnrc Users Manual,” 2011.
- [63] B. Walters, I. Kawrakow, and D. W. O. Rogers, “DOSXYZnrc Users Manual,” 2011.
- [64] D. Sarrut, M. Bardiès, N. Bousson, N. Freud, S. Jan, J.-M. Létang, G. Loudos, L. Maigne, S. Marcatili, T. Mauxion, P. Papadimitroulas, Y. Perrot, U. Pietrzyk, C. Robert, D. R.

Références

- Schaart, D. Visvikis, and I. Buvat, "A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications.," *Med. Phys.*, vol. 41, no. 6, p. 64301, Jun. 2014.
- [65] C. M. Rank, C. Tremmel, N. Hünemohr, A. M. Nagel, O. Jäkel, and S. Greulich, "MRI-based treatment plan simulation and adaptation for ion radiotherapy using a classification-based approach.," *Radiat. Oncol.*, vol. 8, p. 51, Jan. 2013.
- [66] A. Chaikh, J.-Y. Giraud, E. Perrin, J.-P. Bresciani, and J. Balosso, "The choice of statistical methods for comparisons of dosimetric data in radiotherapy.," *Radiat. Oncol.*, vol. 9, no. 1, p. 205, Jan. 2014.
- [67] A. W. Bowman and A. Azzalini, *Applied Smoothing Techniques for Data Analysis : The Kernel Approach with S-Plus Illustrations: The Kernel Approach with S-Plus Illustrations*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- [68] R. Harrison, M. J. Bronskill, and R. Mark Henkelman, "Magnetization Transfer and T2 Relaxation Components in Tissue," *Magn. Reson. Med.*, vol. 33, no. 4, pp. 490–496, Apr. 1995.
- [69] F. R. Fenrich, C. Beaulieu, and P. S. Allen, "Relaxation times and microstructures.," *NMR Biomed.*, vol. 14, no. 2, pp. 133–9, Apr. 2001.
- [70] M. D. Robson and G. M. Bydder, "Clinical ultrashort echo time imaging of bone and other connective tissues," *NMR Biomed.*, vol. 19, pp. 765–780, 2006.
- [71] D. B. Plewes and W. Kucharczyk, "Physics of MRI: a primer.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 35, no. 5, pp. 1038–54, May 2012.
- [72] D. J. Tyler, M. D. Robson, R. M. Henkelman, I. R. Young, and G. M. Bydder, "Magnetic resonance imaging with ultrashort TE (UTE) PULSE sequences: technical considerations.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 25, no. 2, pp. 279–89, Feb. 2007.
- [73] J. Du, M. Carl, M. Bydder, A. Takahashi, C. B. Chung, and G. M. Bydder, "Qualitative and quantitative ultrashort echo time (UTE) imaging of cortical bone.," *J. Magn. Reson.*, vol. 207, no. 2, pp. 304–11, 2010.
- [74] J. Rahmer, U. Blume, and P. Börnert, "Selective 3D ultrashort TE imaging: comparison of 'dual-echo' acquisition and magnetization preparation for improving short-T 2 contrast," *Magn. Reson. Mater. Physics, Biol. Med.*, vol. 20, no. 2, pp. 83–92, Apr. 2007.
- [75] W. Ma, K. Sheikh, S. Svenningsen, D. Pike, F. Guo, R. Etemad-Rezai, J. Leipsic, H. O. Coxson, D. G. McCormack, and G. Parraga, "Ultra-short echo-time pulmonary MRI: Evaluation and reproducibility in COPD subjects with and without bronchiectasis.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 0, Jun. 2014.
- [76] F. Wiesinger, L. I. Sacolick, A. Menini, S. S. Kaushik, S. Ahn, P. Veit-haibach, G. Delso, and D. D. Shanbhag, "Zero TE MR Bone Imaging in the Head," *Magn. Reson. Med.*, vol. 75, no. 1, pp. 101–114, 2016.

- [77] M. Weiger, D. O. Brunner, M. Tabbert, M. Pavan, T. Schmid, and K. P. Pruessmann, "Exploring the bandwidth limits of ZTE imaging: Spatial response, out-of-band signals, and noise propagation," *Magn. Reson. Med.*, vol. 74, no. 5, pp. 1236–1247, 2015.
- [78] H. Q. Woodard and D. R. White, "The composition of body tissues," *Br. J. Radiol.*, vol. 59, no. 708, pp. 1209–1218, Dec. 1986.

7. Annexe : Description de Moderato

Clinical implementation of a Monte Carlo based treatment plan QA platform for validation of Cyberknife and Tomotherapy treatments

N. Reynaert¹, B. Demol¹, M. Charoy¹, S. Bouchoucha¹, F. Crop¹, A. Wagner¹, T. Lacornerie¹, F. Dubus¹, E. Rault¹, P. Comte¹, R. Cayez¹, C. Boydev¹, D. Pasquier², X. Mirabel², E. Lartigau², T. Sarrazin¹

¹ Department of medical physics, Centre Oscar Lambret, Lille, France

² Academic Department of Radiation Oncology, Centre Oscar Lambret, and university Lille 2

Article soumis à *Physica Medica* le 10.05.16, accepté le 09.09.16, en attente de publication

Abstract. *Purpose:* The main focus of current paper is the clinical implementation of a Monte Carlo based platform for treatment plan validation for Tomotherapy and Cyberknife, without adding additional tasks to the dosimetry department.

Methods: The Monte Carlo platform consists of C++ classes for the actual functionality and a web based GUI that allows accessing the system using a web browser. Calculations are based on BEAMnrc/DOSXYZnrc and/or GATE and are performed automatically after exporting the dicom data from the treatment planning system. For Cyberknife treatments of moving targets, the log files saved during the treatment (position of robot, internal fiducials and external markers) can be used in combination with the 4D planning CT to reconstruct the actually delivered dose. The Monte Carlo platform is also used for calculation on MRI images, using pseudo-CT conversion.

Results: For Tomotherapy treatments we obtain an excellent agreement (within 2 %) for almost all cases. However, we have been able to detect a problem regarding the CT Hounsfield units definition of the Toshiba Large Bore CT when using a large reconstruction diameter. For Cyberknife treatments we obtain an excellent agreement with the Monte Carlo algorithm of the treatment planning system. For some extreme cases, when treating small lung lesions in low density lung tissue, small differences are obtained due to the different cut-off energy of the secondary electrons.

Conclusions: A Monte Carlo based treatment plan validation tool has successfully been implemented in clinical routine and is used to systematically validate all Cyberknife and Tomotherapy plans.

Keywords. Monte Carlo, QA, treatment planning, delivered dose

Introduction

Currently, radiotherapy treatment plans are often validated using independent monitor unit calculation algorithms [1-4]. In France e.g., there is a legal obligation to apply this QA technique for all treatments when such a calculation is “technically feasible”. This leads to a systematic validation of conformal treatments, using a limited number of beams, while the more complicated techniques, such as IMRT, VMAT and SBRT, are not often validated systematically. This is because few commercial tools are available for these techniques, or because the precision of these systems is limited. Furthermore, most monitor unit validation tools only recalculate dose at the isocenter, while for the advanced techniques a more detailed 3D dose distribution is needed, not only focusing on the PTV, but also paying attention to the organs at risk (OARs). Although there are a couple of commercial tools available, providing 3D plan validations, these do not provide a solution for Tomotherapy and Cyberknife.

During the last decades, Monte Carlo codes have become easily available and have been developed for quality control of radiotherapy treatment plans [5-8]. Furthermore, in the last decade, an increasing number of treatment planning systems are using Monte Carlo based algorithms [9,10]. As these algorithms are by nature relatively slow, a number of approximations are applied, sometimes leading to hybrid systems. Especially the beam model is often largely approximated [10]. This is unfortunate as the ability of modeling the beam in detail is the main advantage of a Monte Carlo algorithm, when comparing e.g. to collapsed cone algorithms that already provide an adequate precision for dose calculation within the patient geometry. Because of these approximations it remains important to validate treatment planning systems, with e.g. independent Monte Carlo algorithms using an accurate beam model [11]. The main challenge is not the implementation of such an algorithm but rather the introduction of such a tool in clinical routine. The Monte Carlo platform used in our department is based on our in-house Monte Carlo based dose calculation software MCDE [12]. This system was used at the University of Ghent to validate IMRT plans in different radiotherapy departments [13-15]. In MCDE the program DOSXYZnrc [16] was reprogrammed as a component module for BEAMnrc [17] and a dicom interface was added to translate the RTPlan file to a BEAMnrc input file (all beams were handled in one single input file). This demanded a reprogramming of certain parts of BEAMnrc/DOSXYZnrc. The RTStruct and RTDose files exported from the TPS were also imported in MCDE to allow the application of a statistics-based stop taking into account the statistical noise in all organs of interest [18]. A denoising algorithm was developed [19] and an independent scoring grid was introduced [20] to increase efficiency. The system was used to validate a large number of H&N treatments and was compared to Pinnacle, Helax, AAA and Peregrine [11,13-15]. The main problem of MCDE was that all QA specific modifications were applied inside BEAMnrc/DOSXYZnrc. This lack of flexibility led to the decision to reprogram the program completely, focusing on user-friendliness, flexibility and quality. This recently lead to a new system (Moderato) that allows an easy handling of new treatment

units and even switching between different Monte Carlo engines. But the main focus of current paper is to describe how such a system was introduced in clinical routine in a smooth way that didn't add additional tasks to the dosimetrists.

Methods and Materials

Description of the Monte Carlo platform

As current Monte Carlo platform is based on MCDE it was originally constructed around BEAMnrc/DOSXYZnrc while focusing on flexibility. The main flow of a Monte Carlo plan validation is illustrated in figure 1.

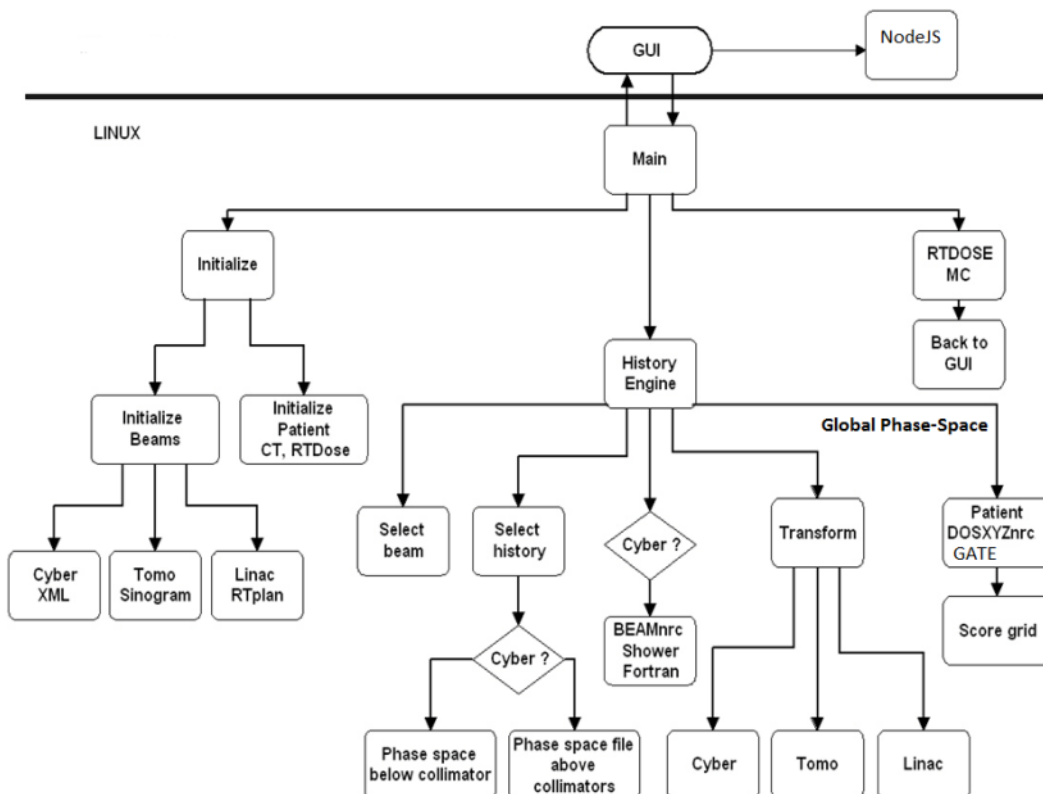


Figure 1. Flow chart of Moderato. The GUI is accessible via a web browser and allows uploading patient data, launching calculations, visualizing the isodoses and the DVHs, and printing a report. The main functionality is programmed in C++. The history engine is centralized in Moderato allowing easy switching between different Monte Carlo codes. For Cyberknife phase-space files can be pre-calculated for the two sets (fixed and Iris) of 12 collimators, consequently the BEAMnrc calculation step is replaced by simply reading these files. The initialization of Tomotherapy treatments is possible using the binary sinogram but also via the RTPlan file. The transformation depends on the degrees of freedom (rotation angles, table movement) of each modality. The patient calculation can be performed using DOSXYZnrc or GATE.

The process can be summarized as follows:

- Initializing geometry and BEAMnrc input files using the dicom/xml files exported from the TPS
- Generating a global phase-space file at the exit plane of the treatment head that combines particles from all beams (can be considered as a cylindrical phase-space surrounding the patient)

- Performing the dose calculation in the patient geometry for each sub-task (MC calculation is ran in parallel on several CPU cores)
- Combining and converting the obtained dose files for all sub-tasks and make the results available in the GUI (the web browser)

The first and the last tasks are handled by a master process (that is also providing the Javascript GUI). The middle part is handled by a number of slave processes and parallelized over multiple CPU cores. Currently 3 servers, each having 64 CPU cores are combined to parallelize the Monte Carlo calculations. Each slave sub-process runs on a single core and generates phase-space by launching for example a BEAMnrc calculation; transforms this phase-space in dicom coordinates using the beam parameter information, and performs the patient calculation. In such a way each process simulates the complete treatment and the obtained dose files are merged by the master process. As Moderato is simply launching the Monte Carlo calculations by using default commands, one can easily switch between different Monte Carlo engines, by generating the specific input files. No modifications were applied to the Monte Carlo engines. Currently BEAMnrc/DOSXYZnrc and GATE [21] are implemented in Moderato. This allows for example to generate the phase-space using BEAMnrc, while calculating the patient dose distribution, using Gate. The IAEA phase-space format is used to ensure compatibility between the different codes. Ccreate (BEAMnrc) is used to convert the CT Hounsfield units to a voxelized geometry (density and material composition). The image value to density table (IVDT) is obtained using the stoichiometric calibration method as described in [22, 23]. But other, e.g. TPS and CT specific, IVDT curves are available as well and are selected in the GUI when launching the calculation.

Modeling of the different treatment modalities

1. Cyberknife

The Cyberknife® (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) was modeled by Wagner et al. [24]. Both the Iris and fixed collimators were modeled and phase-space files for the two sets of 12 collimators were pre-calculated and stored for utilization in Moderato, i.e. for these calculations the phase-space generation step is replaced by simply reading these phase-space files while saving the transformed particles to the global patient specific phase-space file as described above. Calibration was performed by linking the Monte Carlo calculation for the 6.0 cm field at SAD= 80 cm (1.5 cm depth) with the actual calibration in the water phantom. During the treatment plan calculation, absolute dose is obtained by multiplying the Monte Carlo dose (Gy/primary history) with the obtained calibration factor and the total number of monitor units in the plan. The Cyberknife M6™ (including the Incise™ MLC) was modeled as well. The Cyberknife M6 has a modified (pyramid shape) primary collimator allowing the maximal fieldsize (11.5 cm x 10 cm) when using the MLC. To model the MLC the diagrams provided by Accuray were used. The MLC data are also available in the plan xml file.

2. Tomotherapy

The Tomotherapy® unit (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) was modeled using the drawings provided by Accuray. A double Gaussian spot as described in [25] was needed to obtain agreement between measurements and MC calculations for all jaw openings (1.0, 2.5 and 5.0 cm). Recent treatment options such as the dynamic jaws and TomoDirect were included. The transport through the MLC can be performed using full Monte Carlo transport or by a more efficient ray-tracing technique. The ray tracing considers the detailed geometry (i.e. the tongue and groove, and the leaf bank tilt) of the leafs. The total distance travelled through tungsten is used to calculate an exponential attenuation factor used in a russian roulette process. This method, which is in principle less accurate as scatter in the MLC is completely neglected, is much faster than the full Monte Carlo option and is the default option when recalculating a patient plan in clinical routine. The modeling of the MLC (geometry and position of the leafs) was based on measurements in the water phantom and treatment planning system calculations of individual beams traversing heterogeneous phantoms. The position of the leaf sides was read from the machine archive file for the individual machines (in our center, 3 Tomotherapy units are used in clinical routine). Afterwards, the commissioning of the global model of the linac head in Moderato was performed on 25 patients of different clinical indications to include treatments with different field sizes, modulation factors and pitch. For this commissioning the agreement with the TPS was considered as the metric. As the Tomotherapy TPS is using an accurate dose calculation algorithm (collapsed cone) and as the accuracy of the TPS has been validated by a large number of DQA measurements, we consider that on average, the TPS will provide accurate results. So we determined a distribution of differences between TPS and Moderato and verified if, on average both systems are in agreement. At the same time outliers could be investigated in detail.

For absolute calibration, the same method as described for the Cyberknife was applied, while replacing the number of monitor units by the treatment time.

Calculation Statistics and voxel sizes

Calculation time can be determined by simply defining the number of primary histories to be simulated, or by applying a statistic stop as described in [18]. When using this last option, the user defines the required uncertainty level and the normalization dose for each region of interest. For example, one can ask for 2 % of the prescription dose in the PTV and for 3 % of 40 Gy in the spinal cord. In a first iteration the Monte Carlo code will determine the uncertainty for $1e5$ primary histories and then estimates the number of histories to be added to obtain the required uncertainty level and launches a second iteration. The code runs until all uncertainty levels are met in 95 % of the voxels in each region of interest included in the statistic stop. As this procedure is not efficient, it was only run for a couple of cases for each treatment modality, or for very specific cases. In clinical routine, the number

of histories is defined and is only depending on the treatment modality. For Cyberknife 10^8 primary histories are simulated, while for Tomotherapy 10^7 are adequate. This leads to typical uncertainties of 2 % in 95 % of the voxels in the PTV. The number of particles in the phase-space file, just before entering the patient geometry, varies between treatment modalities and even large variations are possible when comparing different Cyberknife treatment plans, as this is largely depending on the collimator sizes used. Typically, the number of particles in these phase-space files is half of the number of primary histories. Moderato allows the user to select the number of times these particles need to be recycled in the patient calculation (on the order of 10). Calculation times on 40 CPU cores are about 15 minutes for the Cyberknife (using pre-calculated phase-space) and 45 minutes for Tomotherapy. For the Cyberknife M6 with MLC, phase-space cannot be pre-calculated and calculation time becomes comparable to Tomotherapy calculations. The dose is scored in the CT voxels. The resolution of the CT dataset can be lowered in the GUI. For Tomotherapy calculations the voxel size of the CT data exported from the Tomotherapy TPS (the CT data containing the treatment couch) is maintained ($1.5 \times 1.5 \times 2 \text{ mm}^3$). For Cyberknife, depending on the number of CT slices the original resolution is maintained or divided by 2 in all directions. The slices are always 1 mm and the in-plane resolution is always 1 mm or even below 1 mm (for the head e.g.). For the Cyberknife simulation, the skin contour is used to delimit the number of voxels to be kept in memory. In the visualization GUI the dose can be recalculated in larger spherical voxels, which comes down to smoothing. This process is only used when the results are really influenced by noise (large PTV tail e.g.).

Delivered dose reconstruction

During a Cyberknife treatment using the Synchrony™ tracking mode for liver or lung tumors, several log files are written. These files contain the actual robot position and the position of the external markers and internal fiducials. For liver treatments the center of mass of the fiducials will serve as a surrogate for the tumor motion (most liver lesions are not visible on the two orthogonal x-ray images). The position of external markers and robot are measured at a frequency of 25 Hz (data were extracted at 10 Hz). The link between external markers and internal fiducials is updated at a frequency chosen by the therapists. The actual contents of the log files have not been validated, as it seems complicated to determine the actual robot position and angles independently. One can imagine that the errors will be very limited as these Kuka robots are known to be extremely precise, as they have been used for several decades in the car industry. In any case, we believe that the usage of these log files will give us a closer approximation of the actually delivered dose, even if these files would contain small errors.

Moderato is able to reconstruct the dose for these moving geometries in an automated way. From the moment the 4D CT (consisting of 5 or 10 phases) of the patient is uploaded into the system, Moderato automatically performs a 4D calculation. When the log files are available as well they are automatically used. If not, the complete treatment plan is applied on every

phase of the 4D CT and the dose is warped and summed on the planning CT using ITK [26] and Elastix [27] deformable registration software. This ignores a possible interplay effect between robot and patient movements though [28]. When the log files are present, the synchrony between marker data (external marker or internal fiducial) and robot position is used to link the actual robot position to the different breathing phases. Then, for each CT phase a specific dose calculation is performed, using only the “active” beams (taking into account the actual position of the robot). Again a dose summation using deformable registration is performed to reconstruct the actually delivered dose. It is also possible to increase the time resolution by interpolating the deformation maps to generate intermediate CT datasets, although this has not proven to be clinically relevant for all studied cases. As shown in figure 2, any baseline shift is taken into account. The selection of the respiratory phase is based on the minimum and maximum level, defined in figure 2. These values follow the trend of the baseline.

For Tomotherapy treatments there are no specific log files, but one can calculate dose on the daily MVCT using the reconstructed sinogram (available from the patient archive). This does not take into account any patient movements during the treatment.

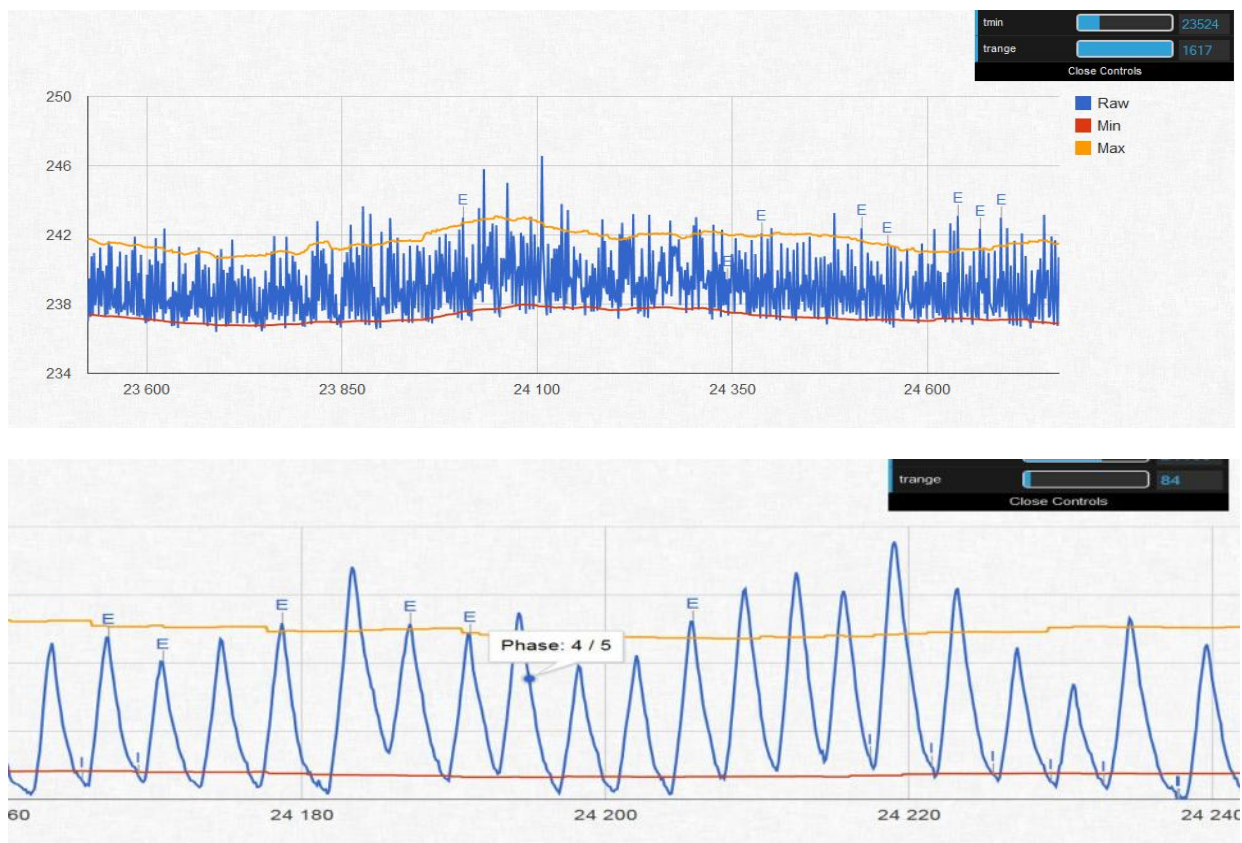


Figure 2. Information available in the log files. The x-axis provides the time in ms (with an arbitrary origin), while the y-axis shows the breathing amplitude in arbitrary units. The graph illustrates how the base line drift is taken into account when selecting the individual breathing phases. The respiratory phase is selected by scaling between the min and the max line (taking into account the difference between inspiration and expiration). As these lines are following the drift in the base line, this will be correctly taken into account when selecting the phase. An example of this selection is shown in the zoom below. The “E” denotes the start of the exhale and the “I” that of the inhale.

Introduction of Moderato in clinical routine

The main purpose of the software was to have an independent dose recalculation for Cyberknife and Tomotherapy plans. In our department a systematic dose recalculation is performed for the conformal plans (performed on our VarianTM Clinacs), using the commercial software package IMSURE QATM (Standard Imaging, Middleton, USA) that recalculates the monitor units in the prescription point. For Tomotherapy and Cyberknife treatments a more accurate system is needed providing a full 3D dose validation. Therefore, the MCDE algorithm, programmed at the University of Ghent, was reprogrammed, using an object oriented strategy, as explained above. But next to that we decided that this system shouldn't add additional work in the dosimetry department. Once a plan is finalized it is exported to a dicom server running on the Linux host of Moderato. The directory containing the incoming dicom files is continuously scanned and from the moment all data for a specific patient are available the system launches a Monte Carlo calculation automatically. The status of all cases can be visualized on the so-called Dashboard of Moderato projected on a big screen in the planning room. This window also allows a quick visual check if the export was correctly performed and if all dicom files are available. Once the calculation is finished and the results are available a flag is activated in our patient flow system (RT-FlowTM Surgiquial Institute, Grenoble, France), indicating that the patient plan is ready for validation by the physicist and the physician. One simple click activates the visualization screen containing the isodoses, the DVH data and a table containing dose-volume information for relevant dose-volume points of all delineated organs. This sheet can then directly be included in a Record and Verify system. At the same time the system is removed from the Dashboard. This procedure allows a systematic validation of all Cyberknife and Tomotherapy patients, using the 192 CPU cores on the 3 Linux servers.

MRI-only dose calculation in Moderato

It is well known that MRI provides an optimal soft-tissue differentiation and allows more accurate target volume delineation in modern radiotherapy [29]. Current dose calculation algorithms require electron density, thus MRI and CT data need to be registered, increasing uncertainty, when propagating contours. A direct dose calculation on MRI images can reduce the uncertainty and also simplifies the treatment planning process. Recently introduced radiotherapy specific MRI systems allow positioning the patient in the actual treatment position [29]. A number of research groups have focused on converting MRI datasets to pseudo-CT images that can be used for attenuation corrections in PET/MRI or for treatment planning, assigning bulk densities [31], atlas-based methods [31] or direct conversion of MRI grey levels, using dedicated MRI sequences (e.g. ZTE or DUTE) [32].

As described in a recently submitted paper [33], we are currently working on several scientific projects on MRI-only treatment planning. Moderato plays an important role in the dosimetrical validation of the pseudo-CTs, generated by the atlas-based deformation

method, which is an optimization of the method originally introduced by Dowling et al. [31]. We are specifically focusing on Head and Neck patients and thus on the impact of air cavities when using small beams (Cyberknife and Tomotherapy).

Results

Modeling and commissioning of our 3 Tomotherapy units

As the profiles and PDDs in the watertank were almost superimposing perfectly (within 1 %) and as this paper is not really focusing on these modeling issues a detailed comparison is not shown. Instead, we prefer to describe the setup and results we obtained for a direct comparison between TPS and Moderato for individual beams on a phantom.

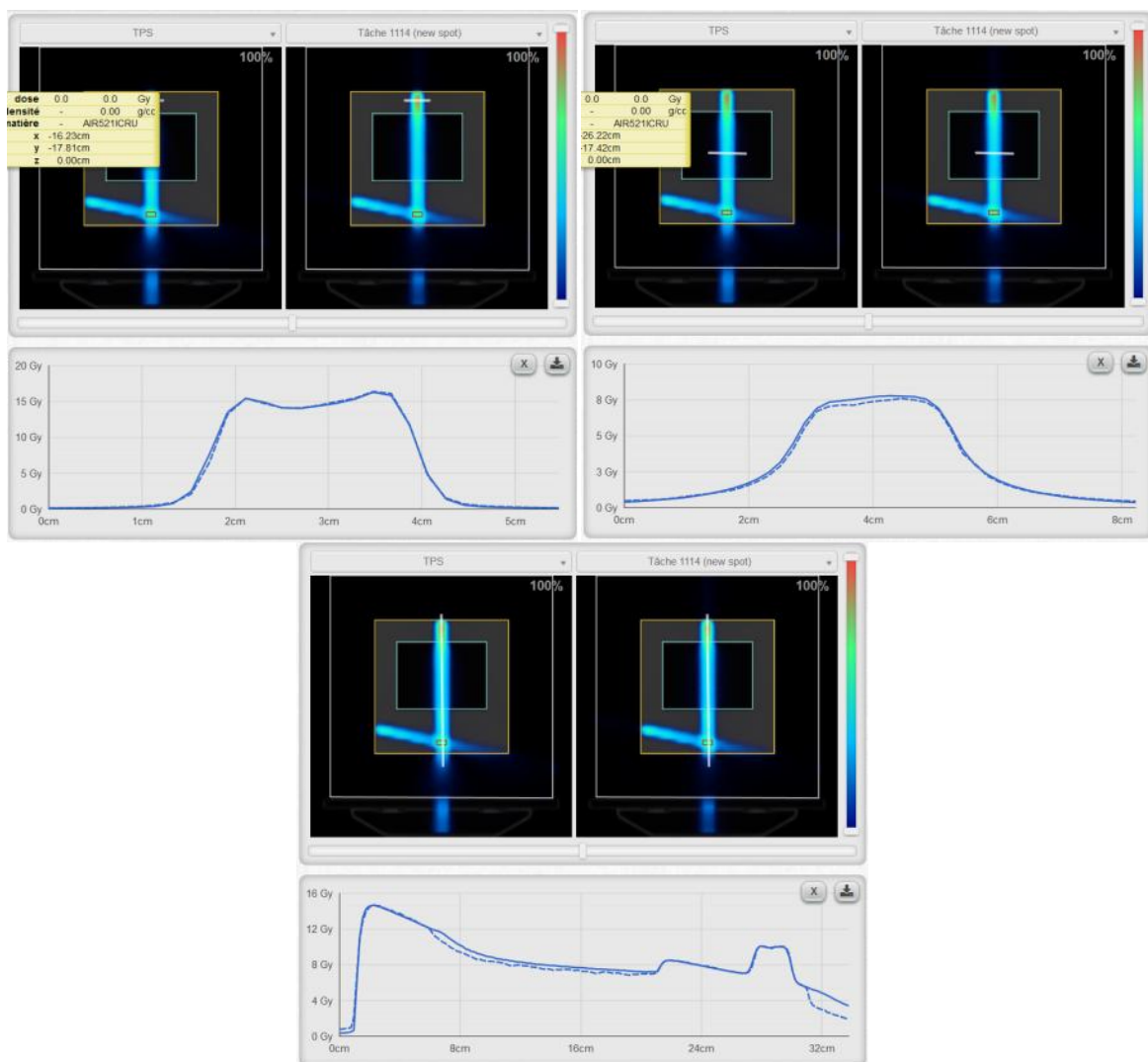


Figure 3. The dose visualisation GUI of Moderato, illustrating the direct comparison between Moderato and the Tomotherapy TPS for an individual beam on a “lung” phantom (the second beam is added because the TPS does not allow defining a single beam). Two profiles are shown. The first profile illustrates the agreement between TPS and Moderato in water. In the lung cavity a difference is observed (confirmed by the PDD below). This difference is because of the limitations of collapsed cone algorithms in this low density (0.1 g/cm^3) region. The differences in the air surrounding the phantom are caused by a different IVDT, but these differences are not relevant.

One example is shown in figure 3.a but the same test was performed for all field sizes (1.0, 2.5 and 5.0 cm). A density override was used both in the TPS and in Moderato excluding the impact of the IVDT for these test cases. A worst case scenario was considered by defining a lung density of 0.1 g/cm^3 .

The profile illustrated in figure 3 is in the direction perpendicular to the leaf and jaw motion, testing the modeled leaf sides, which has proven to be the most critical parameter (actual position read from the xml machine archive, but also the Tongue and Groove). The agreement obtained was (in absolute dose) as good as perfect for all studied cases (within 1 %). The leaf sides extracted from the xml files of our 3 Tomotherapy units were almost identical. So a common model was used for the 3 units.

A comparison of the PDD through the lung cavity is an interesting test for the collapsed cone algorithm used in the Tomotherapy treatment planning system. Even for this very low lung density the precision of the TPS is more than acceptable (see figure 3.b).

To determine the impact of the leaf sides as a function of offset a “picket fence” test was planned on the same phantom as described above. Dose was systematically prescribed to several PTVs while minimizing the dose in the regions between the GTVs in order to force the system to close intermediate leaves.

The result of this comparison is shown in figure 4, again comparing absolute dose, illustrating a perfect agreement (within 1 %).

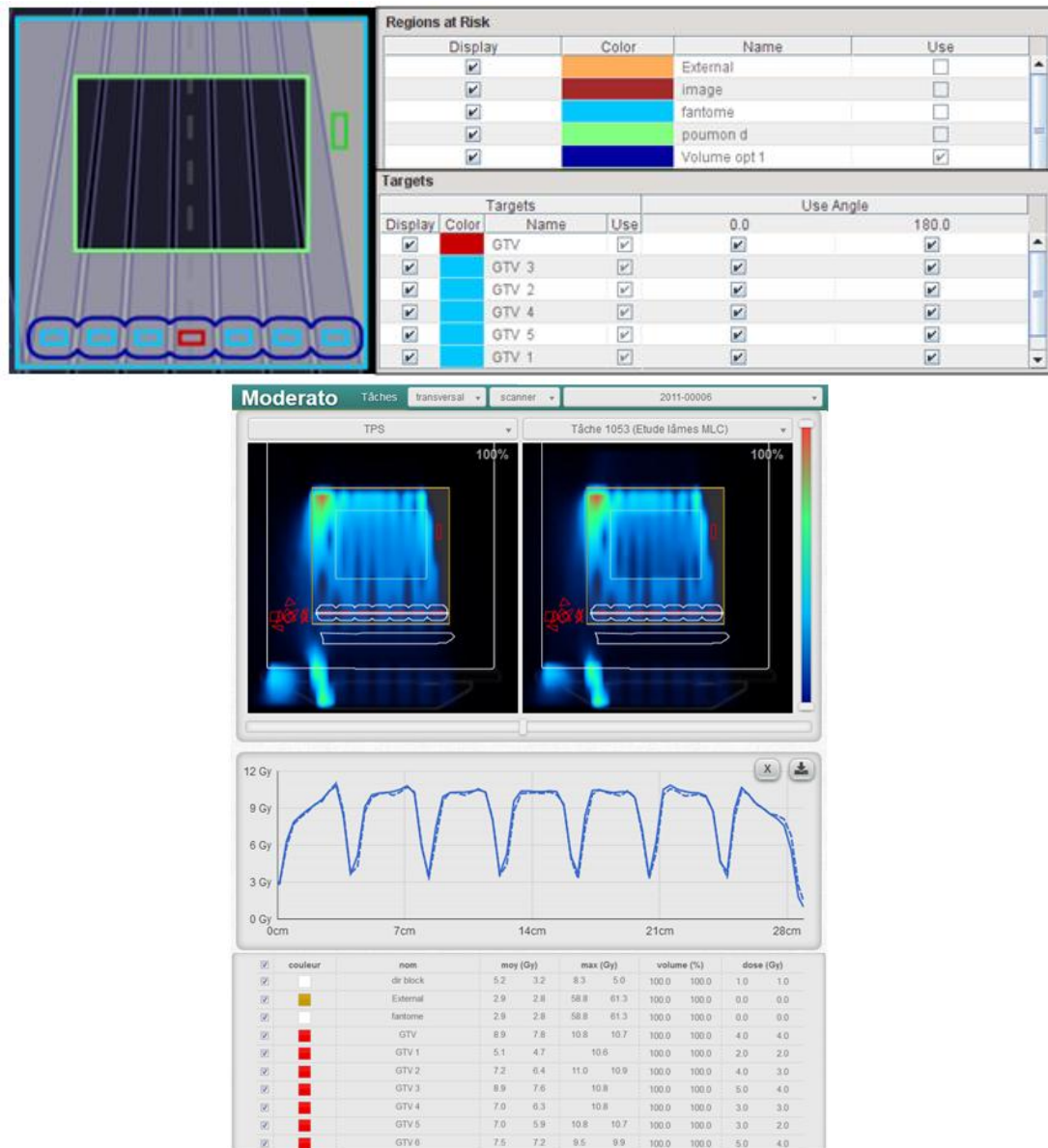


Figure 4: Picket fence test. The image above shows the TPS interface and the definition of the 7 GTVs. Below the results, illustrating an almost perfect agreement between Moderato and TPS. The travel direction of the MLC is perpendicular to the plane. This test is evaluating the leaf sides and the position (perpendicular to the leaf motion). A test parallel to the leaf motion is not necessary as a binary MLC is used.

These results encouraged us to start recalculating patient plans. Again the comparison is absolute and we used the stoichiometric IVDT curve obtained by Demol et al [22]. This curve differs from the IVDT used in the TPS to ensure an independent dose recalculation. One example of such a comparison is shown in figure 5.a for a breast treatment.

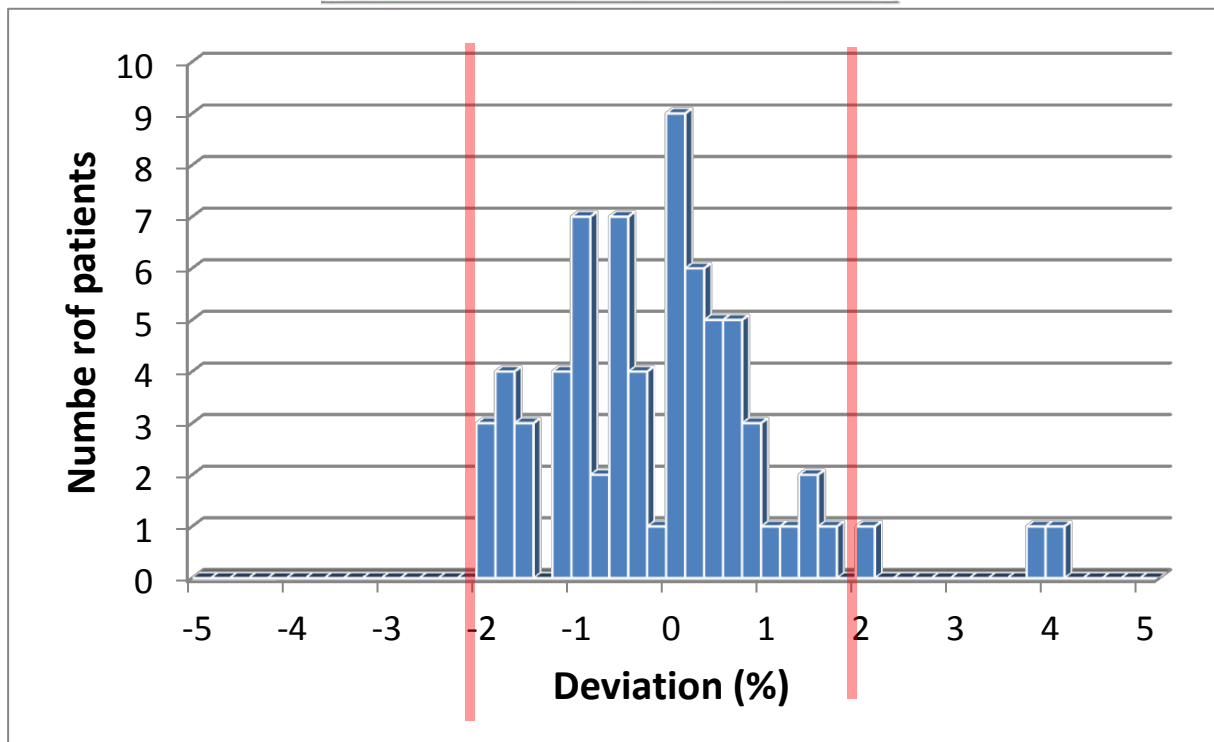
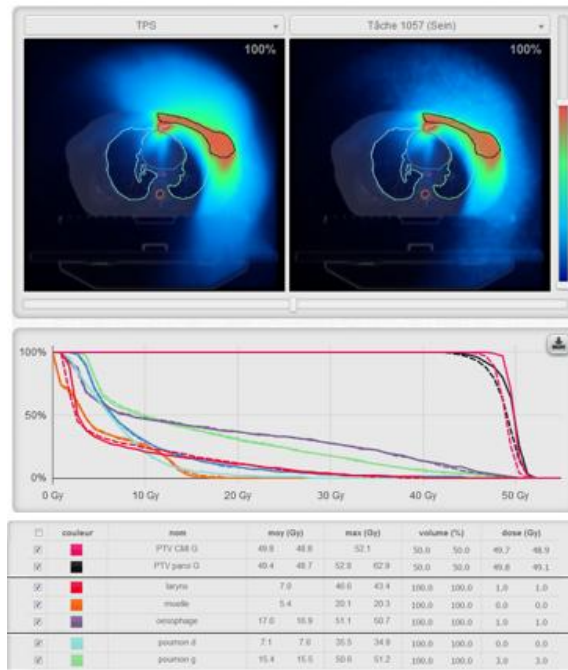


Figure 5. Comparison for a breast patient (above). Below a histogram for 25 targets in 23 patients (mixing different clinical indications) illustrating the agreement of the Tomotherapy model in Moderato. For one patient (having two PTVs) a difference of 4 % is observed because of a problem with the CT data. For all other patients, an agreement between TPS and Moderato within 2 % is obtained.

A study on 23 patients (25 PTVs) is shown in figure 5c. For all patients an agreement between TPS and Moderato within 2 % was obtained for all relevant dose-volume parameters. A gamma test for these cases is considered irrelevant as there is no positioning uncertainty as all doses are calculated on the same scoring grid. For all studied cases, the ray-tracing option provided almost identical dose distributions to the full Monte Carlo simulation through the MLC (within 1 %). As the Tomotherapy system uses a binary MLC

(individual leaves are always fully open or fully closed), the leaf scatter is less important, which explains the fact that the ray-tracing provides correct results.

For one specific breast case an important difference (4 %) between TPS and Moderato was observed. As all treatment parameters were identical to a number of other breast cases, this difference was really patient specific. The only difference with the other patients was the large CT reconstruction diameter (70 cm). Inspecting the scan revealed high HU in a ring surrounding the patient (leading to voxels in air having a density $> 0.1 \text{ g/cm}^3$). Removing this CT artifact again led to a perfect agreement.

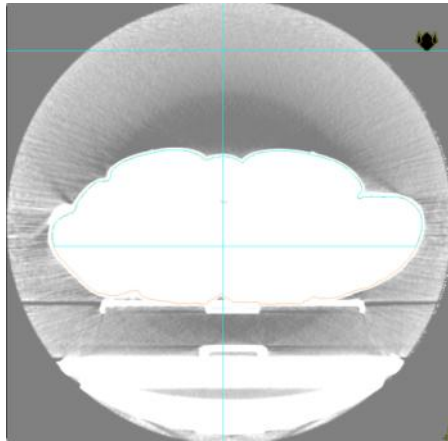


Figure 6. CT data for a large reconstruction diameter (70 cm), giving rise to a ring artifact modeled as high density air in the TPS. The air surrounding the patient has an increasing density when increasing the diameter. At the extreme diameter of 70 cm air has a density of 0.1 g/cm^3 . This leads to an overestimation of the attenuation of the beam before entering into the patient. As this effect depends on the IVDT, a large difference (4 %) was obtained between Moderato and the TPS for this specific patient.

Modeling and commissioning of the Cyberknife unit

The modeling of the Cyberknife unit was described by Wagner et al. [24]. In current paper only clinical applications are shown. For most cases the agreement was within 2 %, when comparing to the Monte Carlo results obtained using the Cyberknife TPS (Multiplan). Multiplan allows a direct comparison between the two calculation algorithms available in the TPS (ray-tracing and Multi Plan Monte Carlo). Remark that for the Cyberknife M6, Multiplan uses a third algorithm namely a Pencil Beam algorithm for the MLC plans. Two examples, for different indications, are shown in figure 7.

Annexe : Description de Moderato

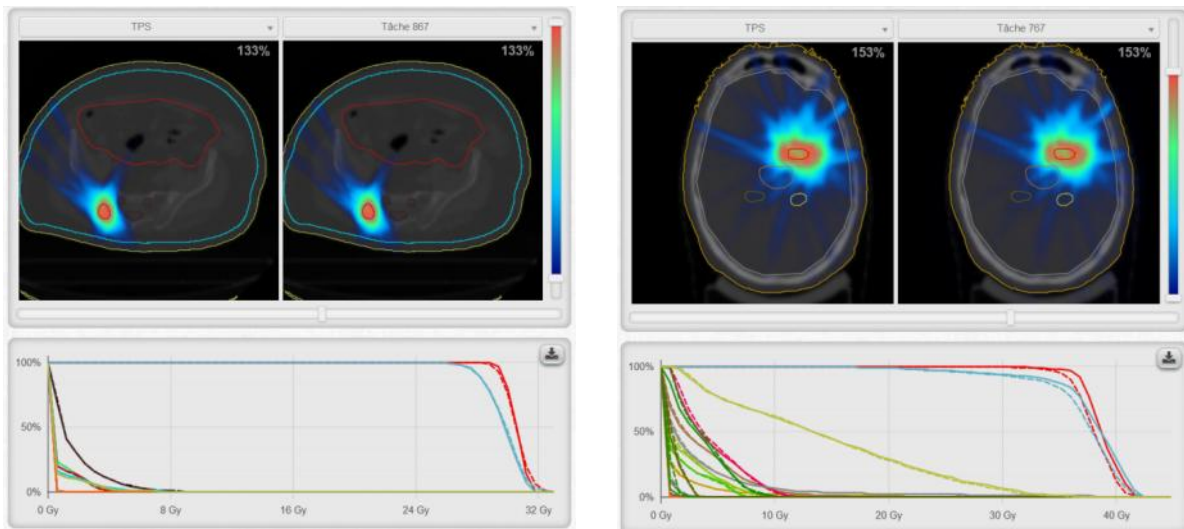


Figure 7. Comparison between Moderato and Cyberknife TPS for two Cyberknife treatments. The first case (left) is a bone metastasis in the pelvic region (iliac), while the second is a brain metastasis. Especially for the first case, small collimators are used (down to 7.5 mm). For the first case the agreement is within 0.5 % at all dose-volume levels. For the second case a difference of 1.8 % is observed for the PTV50.

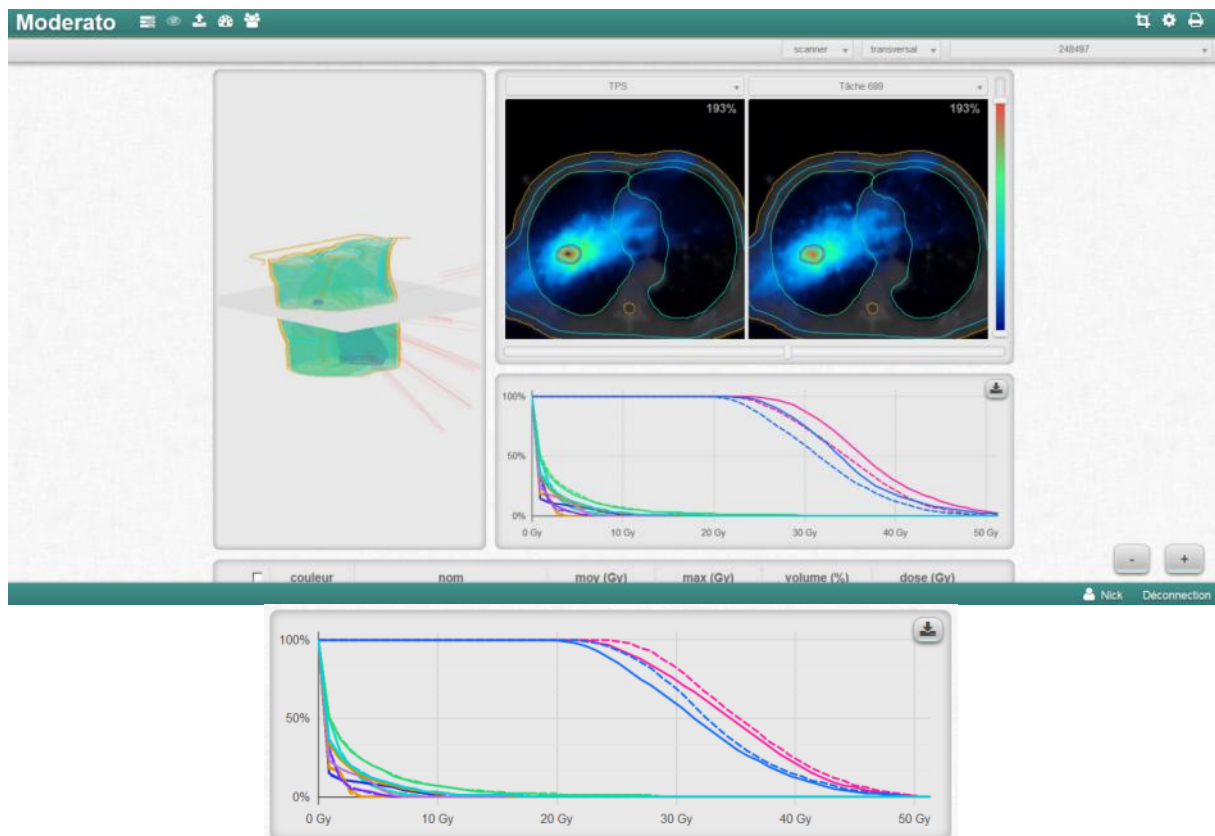


Figure 8. Comparison between Multiplan Monte Carlo (left on isodose plot, and solid line in DVH) and Moderato for a Cyberknife treatment of a small lung lesion surrounded by low density lung tissue, illustrating the impact of using different energy cut-off values for secondary electrons. A PTV50 difference of 6 % is observed between TPS and Moderato. In the figure below, the original Moderato results, calculated with an ECUT of 10 keV (solid line), are compared to a calculation using ECUT = 50 keV. Modifying ECUT does explain most of the deviation.

Even for lung patients, when the difference between the ray-tracing and Monte Carlo options in Multiplan can be very large, the agreement between Multiplan Monte Carlo and Moderato is within 2%. Only for very extreme cases, namely small lung tumors surrounded

by low density lung tissue a more important difference is obtained (PTV50 differs by 6 %), because of the different energy cut-off value used for the secondary electron transport (see figure 8).

Repeating the Moderato calculation with a higher ECUT value (50 keV instead of 10 keV) resolves most of the problem, although there still remains a small difference. This is probably because of other approximation applied in the TPS Monte Carlo algorithm. For these extreme cases, these differences can be considered as clinically acceptable.

4D dose calculation: delivered dose

An example for a specific liver patient treated on Cyberknife is provided, showing a comparison between the planned and the actually delivered dose deformed on the planning CT (see figure 9). The differences are very small (within 2 % of the prescribed dose), because of the limited motion, which is probably because of the treatment belt, systematically used for liver patients in our department. This example illustrates the feasibility of the above described method, all results were obtained automatically.

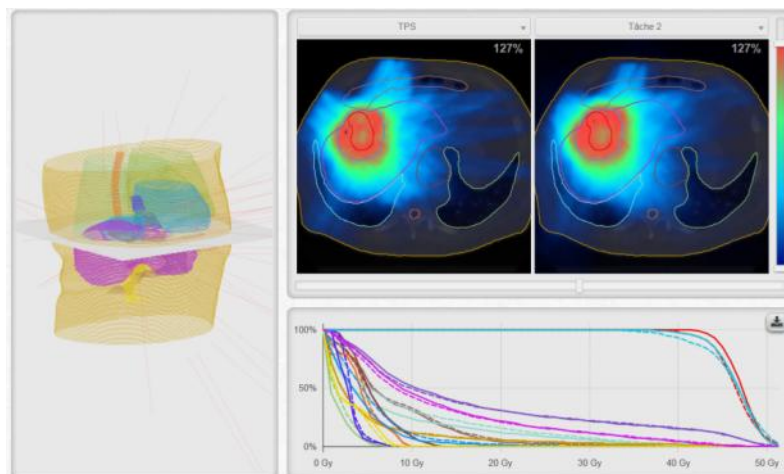


Figure 9. Comparison between planned and delivered dose (both obtained using Moderato) for a liver lesion treated on Cyberknife using the Synchrony tracking system. For the GTV50 a 1.5 % difference is observed (delivered dose < planned dose), while in the colon delivered dose is 4 % higher when normalizing to the local dose (1.5 % when normalizing to the prescription dose). This is the impact of tracking the tumor without taking into account the deformations (beams getting closer to the OAR than during planning).

Dose calculations on MRI

An example of a Monte Carlo calculation on a pseudo-CT dataset is shown in figure 10. The atlas-based method provides in general an agreement within 2 %, when comparing DVHs on actual CT and pseudo-CT. As described in a dedicated paper, for very specific cases [34], when the deformation method cannot accurately reproduce the patient geometry, more important deviations (> 5 %) can be obtained though. One specific example is a patient having part of the skull removed. As illustrated in figure 11, for this case, a simple atlas-based method can never provide an accurate pseudo-CT. For these atypical anatomies the

conversion method should fall back to a direct conversion of MRI grey levels, using tissue segmentation e.g.. The same can be said about air cavities that can vary largely from one patient to another.

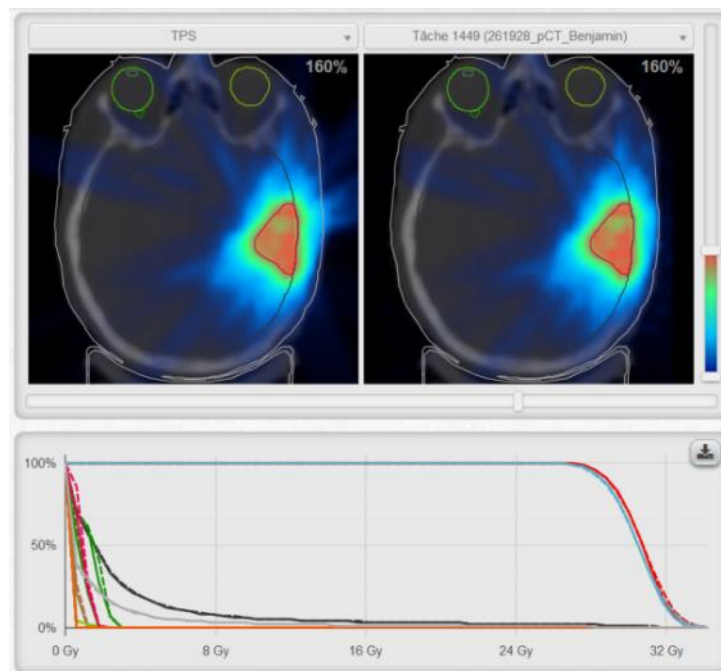


Figure 10: Comparison of dose distributions obtained on a pseudo-CT compared to the real CT, using Moderato. The DVHs are all in agreement within 0.5 %, proving the point that the pseudo-CT can be considered equivalent to the actual CT and would lead to an identical treatment plan. Comparable results are obtained for 90 % of our head and neck patients.

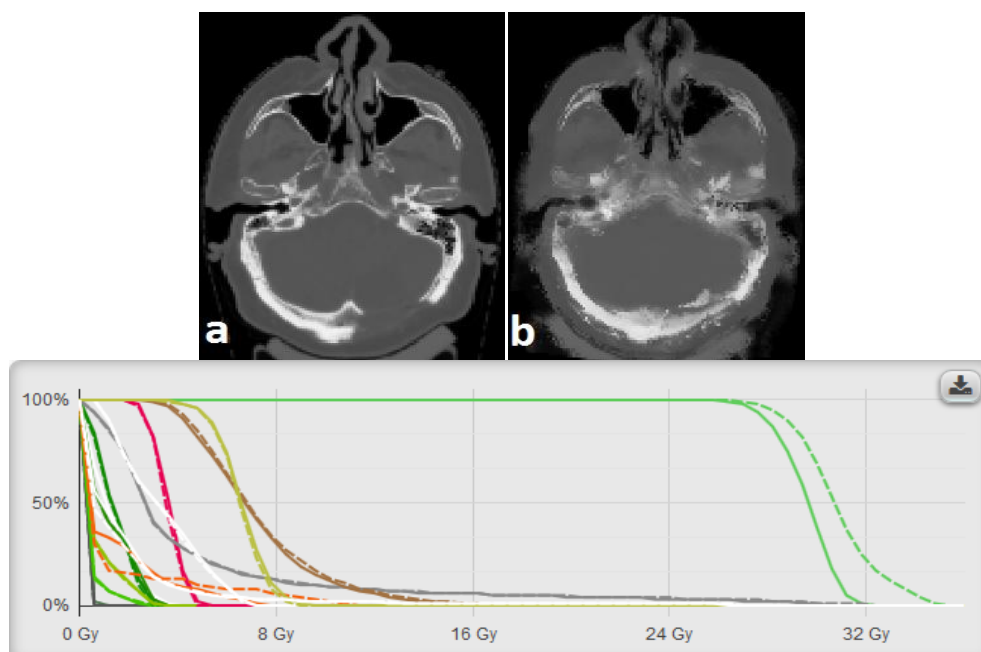


Figure 11: Comparison between actual CT (a) and pseudo-CT (b) for a patient that underwent surgery resulting in the removal of part of the skull. The atlas-based deformation method is not able to reproduce the hole in the skull in the pseudo-CT, which clearly leads to important dose deviations (> 5 %) in the GTV (located next to the hole), as shown in the DVHs below (full line = actual CT).

Discussion

An independent dose validation is a legal requirement in France, for all treatments when this is technically feasible. Up to now, all conventional conformal treatments are validated using a commercial system such as IMSURE QA. Although the system is easy to implement in clinical routine it lacks precision when more advanced treatments need to be validated, as it is using an approximate algorithm to validate a more advanced dose calculation engine. Many radiotherapy departments have developed in-house software systems for these validations, mostly based on Monte Carlo algorithms. To our knowledge most of these systems are not used on a daily basis though, or in any case not for every individual patient. This demands more than a precise algorithm, namely a robust user-friendly system that does not add additional burden to the workflow in the dosimetry department. This is the focus of current paper. Moderato is a Monte Carlo platform that can be accessed by using a simple web page, for uploading patient data, launching Monte Carlo calculations and evaluating the plan comparison in a very user-friendly way. The automation has even further increased the ease of use. Simply exporting the finalized plan data (which is a task that is already performed when exporting to the PACS) to a specific dicom server; launches the calculation using default parameters, and the status can be followed in real-time. The only additional task is handled during the plan validation by the physicist, who needs to open the visualization page of the GUI and print the report for inclusion in our R&V system (four clicks).

It is often a point of discussion if treatment plans provided by modern TPS algorithms should still be validated by an independent algorithm, as these systems often use advanced dose calculation algorithms such as collapsed cone or even Monte Carlo. Current paper describes the importance of this validation. Even for the small number of patients and even knowing that the dose calculation algorithm used in the Tomotherapy TPS is very precise, an independent dose verification tool has already proven useful for this specific case, illustrating an IVDT problem for large reconstruction diameters.

One can even consider adding additional functionality to the software. Currently, we are working on the automation of the dose prescription step (PTV dose and OAR constraints) which will allow Moderato to automatically validate the plan quality and to highlight specific constraint violations in the table below the DVHs in the Moderato GUI.

A next step is to focus on delivered dose, using all available information saved during the treatment sessions (such as daily images, log files, reconstructed sinogram ...). The main limitation of current technique is that everything is based on the 4D planning CT, which is just a snapshot of the breathing motion, not necessarily representative for motion during the actual treatment. Once 4D cone beam CT or even 4D MRI will be available during the treatment, the precision of our dose reconstruction method can even be further increased. As we are interested in a database system containing all patient treatments (“rapid learning”) [34] to construct clinical decision support systems, we need to ensure that the

quality of the data is guaranteed. Replacing planned by delivered dose is an important step towards high quality data and can be linked to clinical outcome and toxicity data. The usage of MRI is a second important brick in the construction of a predictive system. That's why we need to be able to calculate on MRI images and why this is also an important ingredient of Moderato. A dose calculation on a pseudo-CT is not specific though for our Monte Carlo tool, as any TPS can be used for this purpose. We are currently working on a more direct introduction of the MRI images into Moderato. One option could be to convert MRI grey values of a dedicated MRI sequence (ZTE e.g.) into cross sections or by using the hydrogen content as an intermediate parameter as explained in Demol et al. [22].

Conclusion

In current paper the introduction in clinical routine of a Monte Carlo based platform for quality control in radiotherapy was described. The main focus is the possibility to verify the planned dose distribution for every individual patient without adding additional burden to the dosimetrists and medical physicists of the department. This is obtained by a high degree of automation. This allows in routine validation of all patients treated by Tomotherapy and/or Cyberknife, two treatment modalities that demand very precise dose calculation algorithms. Compared to a conventional monitor unit validation tool that only provides the dose in the isocentre, the MC platform provides 3D dose information in the form of isodose information and DVH data. The possibility of switching between different Monte Carlo engines allows simulating different treatment modalities, always using the most adapted algorithm. Next to that, log files, daily images and 4D CT data can be used for calculation of actually delivered dose and dose can also be calculated on MRI. For the moment we are still using pseudo-CT data, but in the near future a more direct link between MRI grey levels and Monte Carlo cross sections will be introduced.

Acknowledgements

Part of the work presented in current paper has been financed by a Siric OncoLille project and a "PhysiCancer" project of the INCA in France.

References

- [1] Chen L, Chen LX, Huang SM, Sun WZ, Sun HQ, Deng XW. Independent verification of monitor unit calculation for radiation treatment planning system. *Chin J Cancer*. 2010; 29(2):217-22
- [2] Georg D, Nyholm T, Olofsson J, Kjaer-Kristoffersen F, Schnekenburger B, Winkler P, Nyström H, Ahnesjö A, Karlsson M. Clinical evaluation of monitor unit software and the application of action levels. *Radiother Oncol*. 2007; 85(2):306-15
- [3] Stern RL, Heaton R, Fraser MW, Goddu SM, Kirby TH, Lam KL, Molineu A, Zhu TC; AAPM Task Group 114. Verification of monitor unit calculations for non-IMRT clinical radiotherapy: report of AAPM Task Group 114. *Med Phys*. 2011; 38(1):504-30

- [4] Chan J, Russell D, Peters VG, Farrell TJ. Comparison of monitor unit calculations performed with a 3D computerized planning system and independent "hand" calculations: results of three years clinical experience. *J Appl Clin Med Phys.* 2002; 3(4):293-301
- [5] Fan J, Li J, Chen L, Stathakis S, Luo W, Du Plessis F, Xiong W, Yang J, Ma CM. A practical Monte Carlo MU verification tool for IMRT quality assurance. *Phys Med Biol.* 2006; 51(10):2503-15
- [6] Ahmad SB, Sarfehnia A, Paudel MR, Kim A, Hissoiny S, Sahgal A, Keller B. Evaluation of a commercial MRI Linac based Monte Carlo dose calculation algorithm with geant 4. *Med Phys.* 2016; 43(2):894.
- [7] Fonseca TC, Campos TP. SOFT-RT: Software for IMRT simulations based on MCNPx code. *Appl Radiat Isot.* 2016; pii: S0969-8043(15)30400-0
- [8] Jabbari I, Monadi S. Development and validation of MCNPX-based Monte Carlo treatment plan verification system. *J Med Phys.* 2015; 40(2):80-9
- [9] Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, DeMarco JJ, Ezzell G, Faddegon BA, Kawrakow I, Keall PJ, Liu H, Ma CM, Rogers DW, Seuntjens J, Sheikh-Bagheri D, Siebers JV. 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.* 2007; 34(12):4818-53
- [10] Reynaert N, Van der Marck S C, Schaart D R, Van der Zee W, Van Vliet-Vroegindeweij C, Tomsej M, Jansen J, Heijmen B, Coghe M and De Wagter C. Monte Carlo Treatment Planning for photon and electron beams (Topical Review), *Rad. Phys. Chem.* 2007; 76(4):643-686
- [11] Reynaert N, Coghe M, De Smedt B, Paelinck L, Vanderstraeten B, De Gersem W, Van Duyse B, De Wagter C, De Neve W, Thierens H. The importance of accurate linear accelerator head modelling for IMRT Monte Carlo calculations. *Phys Med Biol.* 2005; 50(5):831-46
- [12] Reynaert N, De Smedt B, Coghe M, Paelinck L, Van Duyse B, De Gersem W, De Wagter C, De Neve W, Thierens H. MCDE: a new Monte Carlo dose engine for IMRT. *Phys Med Biol.* 2004; 49(14):N235-41
- [13] Sterpin E, Tomsej M, De Smedt B, Reynaert N, Vynckier S. Monte carlo evaluation of the AAA treatment planning algorithm in a heterogeneous multilayer phantom and IMRT clinical treatments for an Elekta SL25 linear accelerator. *Med Phys.* 2007; 34(5):1665-77
- [14] Paelinck L, Smedt BD, Reynaert N, Coghe M, Gersem WD, Wagter CD, Vanderstraeten B, Thierens H, Neve WD. Comparison of dose-volume histograms of IMRT treatment plans for ethmoid sinus cancer computed by advanced treatment planning systems including Monte Carlo. *Radiother Oncol.* 2006; 81(3):250-6
- [15] Vanderstraeten B, Reynaert N, Paelinck L, Madani I, De Wagter C, De Gersem W, De Neve W, Thierens H. Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT: A comparison of Monte Carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations. *Med Phys.* 2006; 33(9):3149-58
- [16] Walters B, Kawarakow I, Rogers D W O., DOSXYZnrc users manual, NRCC Report No. PIRS-794revB, 2004; unpublished
- [17] Rogers D W O, Walters B, Kawrakow .I BEAMnrc user manual, NRCC Report No. PIRS-0509ArevK, 2006; unpublished
- [18] Vanderstraeten B, Olteanu AM, Reynaert N, Leal A, De Neve W, Thierens H. Evaluation of uncertainty-based stopping criteria for monte carlo calculations of intensity-modulated radiotherapy and arc therapy patient dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(2):628-37

Annexe : Description de Moderato

- [19] De Smedt B, Fippel M, Reynaert N, Thierens H. Denoising of Monte Carlo dose calculations: smoothing capabilities versus introduction of systematic bias. De Smedt B, Fippel M, Reynaert N, Thierens H. *Med Phys.* 2006; 33(6):1678-87
- [20] De Smedt B, Vanderstraeten B, Reynaert N, De Neve W, Thierens H. Investigation of geometrical and scoring grid resolution for Monte Carlo dose calculations for IMRT. *Phys Med Biol.* 2005; 50(17):4005-19
- [21] Sarrut D, Bardiès M, Boussion N, Freud N, Jan S, Létang JM, Loudos G, Maigne L, Marcatili S, Mauxion T, Papadimitroulas P, Perrot Y, Pietrzyk U, Robert C, Schaart DR, Visvikis D, Buvat I. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Med Phys.* 2014; 41(6):064301. doi: 10.1118/1.4871617.
- [22] Demol B, Viard R, Reynaert N. Monte Carlo calculation based on hydrogen composition of the tissue for MV photon radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2015; 16(5):5586
- [23] Vanderstraeten B, Chin PW, Fix M, Leal A, Mora G, Reynaert N, Seco J, Soukup M, Spezi E, De Neve W, Thierens H. Conversion of CT numbers into tissue parameters for Monte Carlo dose calculations: a multi-centre study. *Phys Med Biol.* 2007; 52(3):539-62
- [24] Wagner A, Crop F, Lacornerie T, Vandeveld F, Reynaert N. Use of a liquid ionization chamber for stereotactic radiotherapy dosimetry. *Phys Med Biol.* 2013; 58(8):2445-59
- [25] Chen Q, Chen Y, Chen M, Chao E, Sterpin E, Lu W. A slit method to determine the focal spot size and shape of TomoTherapy system. *Med Phys.* 2011; 38(6):2841-9
- [26] Johnson H J, McCormick M, Ibáñez L The ITK software guide. Kitware Inc.,. 2013 www.itk.org
- [27] Klein S, Staring M, Murphy K, Viergever M A, Pluim J P W, elastix: a toolbox for intensity based medical image registration, *IEEE Transactions on Medical Imaging.* 2010; 29(1), 196 - 205
- [28] Litzenberg DW, Hadley SW, Tyagi N, Balter JM, Ten Haken RK, Chetty IJ. Synchronized dynamic dose reconstruction. *Med Phys.* 2007; 34(1):91-102
- [29] Devic S. MRI simulation for radiotherapy treatment planning. Review paper. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(5):1555-62.
- [30] Pasquier D, Betrouni N, Vermandel M, Lacornerie T, Lartigau E, Rousseau J. MRI alone simulation for conformal radiation therapy of prostate cancer: technical aspects. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006; 1:160-3
- [31] Dowling JA, Lambert J, Parker J, Salvado O, Fripp J, Capp A, Wratten C, Denham JW, Greer PB. An atlas-based electron density mapping method for magnetic resonance imaging (MRI)-alone treatment planning and adaptive MRI-based prostate radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(1):e5-11
- [32] Johansson A, Karlsson M, Nyholm T. CT substitute derived from MRI sequences with ultrashort echo time. *Med Phys.* 2011; 38(5):2708-14.
- [33] Demol B, Boydev C, Korhonen J, Reynaert N. Dosimetric characterization of MRI-only treatment planning for brain tumors in atlas-based pseudo-CT images generated from standard T1-weighted MR images. *Med. Phys.* 2016; Under revision

[34] Lambin P, Roelofs E, Reymen B, Velazquez ER, Buijsen J, Zegers CM, Carvalho S, Leijenaar RT, Nalbantov G, Oberije C, Scott Marshall M, Hoebers F, Troost EG, van Stiphout RG, van Elmpt W, van der Weijden T, Boersma L, Valentini V, Dekker A. 'Rapid Learning health care in oncology' - an approach towards decision support systems enabling customised radiotherapy'. *Radiother Oncol.* 2013; 109(1):159-64.