

Université de Montréal

**Modélisation radiobiologique pour la planification des traitements en
radiothérapie à partir de données d'imagerie spécifiques aux patients**

par
Pier-Yves Trépanier

Département de physique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)
en physique médicale

Juillet, 2013

© Pier-Yves Trépanier, 2013.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Modélisation radiobiologique pour la planification des traitements en radiothérapie à partir de données d'imagerie spécifiques aux patients

présenté par:

Pier-Yves Trépanier

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Louis-André Hamel,	président-rapporteur
Gilles Beaudoin,	directeur de recherche
Frédéric Lacroix,	codirecteur
Patrick Dufour,	membre du jury

Mémoire accepté le: 4 juillet 2013

RÉSUMÉ

Un modèle de croissance et de réponse à la radiothérapie pour le glioblastome multiforme (GBM) basé le formalisme du modèle de prolifération-invasion (PI) et du modèle linéaire-quadratique a été développé et implémenté. La géométrie spécifique au patient est considérée en modélisant, d'une part, les voies d'invasion possibles des GBM avec l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) et, d'autre part, les barrières à la propagation à partir des images anatomiques disponibles. La distribution de dose réelle reçue par un patient donné est appliquée telle quelle dans les simulations, en respectant l'horaire de traitement. Les paramètres libres du modèle (taux de prolifération, coefficient de diffusion, paramètres radiobiologiques) sont choisis aléatoirement à partir de distributions de valeurs plausibles. Un total de 400 ensembles de valeurs pour les paramètres libres sont ainsi choisis pour tous les patients, et une simulation de la croissance et de la réponse au traitement est effectuée pour chaque patient et chaque ensemble de paramètres. Un critère de récurrence est appliqué sur les résultats de chaque simulation pour identifier un lieu probable de récurrence (SPR). La superposition de tous les SPR obtenus pour un patient donné permet de définir la probabilité d'occurrence (OP). Il est démontré qu'il existe des valeurs de OP élevées pour tous les patients, impliquant que les résultats du modèle PI ne sont pas très sensibles aux valeurs des paramètres utilisés. Il est également démontré comment le formalisme développé dans cet ouvrage pourrait permettre de définir un volume cible personnalisé pour les traitements de radiothérapie du GBM.

Mots clés: glioblastome multiforme, DTI, modèle numérique, radiothérapie, récurrence tumorale, volume-cible, traitement personnalisé, approche Monte Carlo, modèle linéaire-quadratique, modèle de prolifération-invasion.

ABSTRACT

We have developed and implemented a model of growth and response to radiotherapy for glioblastoma multiforme (GBM) based on the proliferation-invasion (PI) formalism and linear-quadratic model. We take into account patient-specific geometry to model the possible invasion pathways of GBM with diffusion tensor imaging (DTI) and the barriers to dispersal from anatomical images available. The actual dose distribution received by a given patient is applied as such in the simulation, respecting the treatment schedule. The free parameters in the model (proliferation rate, diffusion coefficient, radiobiological parameters) are randomly chosen from a distribution of plausible values. A total of 400 sets of values for the free parameters are thus chosen for all patients, and a simulation of the growth and the response to treatment is performed for each patient and each set of parameters. A failure criterion is applied to the results of each simulation to identify a site of potential recurrence (SPR). The superposition of all SPR obtained for a given patient defines the occurrence probability (OP). We show that high OP values exist for all patients and conclude that the PI model results are not very sensitive to the values of the parameters used. Finally, we show how the formalism developed in this work could help to define a custom target volume for radiation treatment of GBM.

Keywords: glioblastoma multiforme, DTI, numerical model, radiotherapy, tumour recurrence, target volume, personalized therapy, Monte Carlo, linear-quadratic model, proliferation-invasion model.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	v
ABSTRACT	vii
TABLE DES MATIÈRES	ix
LISTE DES TABLEAUX	xiii
LISTE DES FIGURES	xv
LISTE DES SIGLES	xvii
NOTATION	xix
DÉDICACE	xxi
REMERCIEMENTS	xxiii
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
1.1 Le glioblastome multiforme	1
1.1.1 Définition et statistique	1
1.1.2 Diagnostic	2
1.1.3 Traitement et pronostic	3
1.2 Définitions des volumes cibles en radiothérapie	4
1.2.1 Théorie	4
1.2.2 Pratique	6
1.3 Modélisation mathématique des tumeurs	7
1.3.1 Le modèle de prolifération-invasion	8
1.3.2 Le modèle linéaire-quadratique	10
1.3.3 Estimation des valeurs des paramètres spécifiques au patient	10
1.4 L'imagerie du tenseur de diffusion	12

1.4.1	Principes à la base de l'IRM	12
1.4.2	Calcul du tenseur de diffusion de l'eau	14
1.5	Identification des problématiques	16
1.6	Objectifs de ce mémoire	19
CHAPITRE 2 :	MÉTHODE	21
2.1	Présentation du modèle	21
2.2	Définition du domaine de simulation	23
2.3	Condition initiale	27
2.4	Distribution de dose	30
2.5	Modélisation du tenseur de diffusion cellulaire à partir du tenseur de dif- fusion de l'eau	31
2.6	Approche Monte Carlo pour identifier les lieux probables de récurrence . . .	33
2.7	Probabilité d'occurrence	34
2.8	Volume de progression modélisé	34
CHAPITRE 3 :	PRÉSENTATION DE L'ARTICLE	37
3.1	Mise en contexte	37
3.2	Contributions de chaque auteur	38
CHAPITRE 4 :	A MONTE-CARLO BASED FORMALISM TO IDENTIFY POTENTIAL LOCATIONS AT HIGH-RISK OF TUMOR RECURRENCE WITH A NUMERICAL MODEL FOR GLIO- BLASTOMA MULTIFORME	41
4.1	Introduction	43
4.2	Method	45
4.2.1	Model description	45
4.2.2	Data	50
4.2.3	Assessment of the sensitivity of tumor recurrence location to input parameter values	52
4.2.4	Assessment of convergence	55

4.3	Results	55
4.3.1	Sensitivity of SPR location to input parameter values	55
4.3.2	Assessment of results convergence with increasing number N of simulations	57
4.4	Discussion	60
4.5	Conclusion	62
CHAPITRE 5 : DISCUSSION		65
CONCLUSION		69
BIBLIOGRAPHIE		71

LISTE DES TABLEAUX

1.I	Patrons de récurrences des GBM. Présenté à titre indicatif. Certaines de ces études citent des statistiques qui englobent plusieurs grades. Le type de traitement reçu varie également d'une étude à l'autre. La notation D90, D95, et D100 fait référence au volume qui reçoit au moins 90%, 95%, ou 100%, respectivement, de la dose de prescription. Sauf indication contraire, la dose de prescription est 60 Gy. Certaines études (marquées d'une *) ne donnent pas de définition explicite sur ce que représente le volume de référence pour la description des patrons.	5
1.II	Recommandations du RTOG [27] et de la EORTC [25] pour la définition des volumes cibles.	7
4.I	Summary of model parameters values. μ and σ refer to the mean and standard deviation of a normal distribution used to generate parameter values. The ranges indicate the limits where the distributions are truncated.	50
4.II	Summary of patients properties. GTR = gross total resection, STR = sub-total resection, B = biopsy only, TMZ = temozolomide. The presence of hypoxia was considered in the model if either necrosis (preferably) or a surgical cavity (otherwise) was identifiable for a given patient.	51

LISTE DES FIGURES

- 1.1 Infiltration microscopique (gris) démontré au-delà du GTV (noir) sur des coupes histologiques réalisées après le décès des patients concernées. Les flèches démontrent que l'étendue microscopique est très variable d'un patient à l'autre, en plus d'être très hétérogène au sein d'un même patient. Figure adaptée de Burger et col. [9] . . . 18
- 2.1 Exemple d'une segmentation de l'image de référence S_0 . Les panneaux (a), (b) et (c) donnent respectivement la probabilité qu'un voxel donné soit de la MG, de la MB ou du LCR tel qu'établi par la segmentation de SPM5. Le panneau (d) donne le résultat final de la segmentation de la MG (gris pâle), de la MB (blanc) et du LCR (gris foncé). Sur le panneau (d), le LCR représente à la fois le LCR identifié automatiquement par SPM5, la cavité chirurgicale et les barrières anatomiques (section 2.2). Le contour vert représente le GTV et le contour rouge représente la zone de FA anormale qui sont utilisés pour définir la condition initiale (section 2.3). La nécrose est indiquée en noir à l'intérieur du GTV sur le panneau (d). . 26
- 2.2 Exemple (a) du ADC calculé à partir du tenseur \mathbf{D}_{eau} , (b) de la fraction de volume cellulaire f obtenue en inversant numériquement l'équation 2.5, (c) de la FA utilisée pour estimer l'étendue de l'infiltration microscopique initiale, et (d) de la densité de cellules tumorales initiale. Le contour vert représente le GTV et le contour rouge représente la zone de FA anormale. Les lignes jaunes pleines et pointillées sur le panneau (d) représentent respectivement les isodoses D95 et D50 d'un traitement de 40 Gy. Les panneaux présentés ici représentent la même coupe axiale et le même patient que ceux de la figure 2.1. 29

4.1	Example of an SPR (a), OP map (b) and MPV_{50} (c) obtained for Patient 1. The gray contours represents the GTV. Slices are not consecutive.	54
4.2	Absolute volumes of all MPV_{OP} for each patients. The gray bars indicate the MPV_T and corresponding OP_T value. The threshold volume (4.2 cm^3) used to define an SPR is indicated by the dashed line. The white bars indicates the MPV_{50} , if it exists.	56
4.3	Outward distance between a given MPV_{OP} and GTV for each patient. Gray bars indicate the distance for the MPV_T . White bars indicate the distance for the MPV_{50} , if applicable. These distances represent the margin that would need to be added to the GTV to include a given MPV_{OP} . The absence of bar (null distance) for a given OP value means that, for the concerned patient, the corresponding MPV_{OP} is either nonexistent or completely located inside the GTV. The dashed line represents the typical uniform margin (2 cm) traditionally added to the GTV to define the CTV.	56
4.4	Absolute volume the MPV_{20} for each patient as a function of the number N of ensembles of parameter values used to calculate the underlying OP maps. The vertical dotted lines indicate $N = 140$	58
4.5	Left : Black boxes indicate the OP values for which the corresponding MPV_{OP} has no statistically significant change in the absolute volume with increasing N . White boxes indicate the MPV_{OP} for which the volume show a significant change with increasing N . No box indicates that the corresponding MPV_{OP} does not exist for every $N \geq 140$ considered. Right : MPV_{OP} for which the Jac-card index J is above 0.8 . No box indicates that the corresponding MPV_{OP} does not exist for either $N = 140$ or $N = 400$. On both figures, the circles indicate the MPV_T	59

LISTE DES SIGLES

Les abréviations et unités utilisées dans ce mémoire sont résumées ici. Un effort a été fait pour écrire les expressions en français, lorsqu'elles existent. Cependant, afin de se conformer à la pratique courante dans le domaine et d'éviter les ambiguïtés, la plupart des abréviations utilisées reposent sur l'expression originale anglaise.

ADC	coefficient de diffusion apparent (<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>)
CT	tomographie axiale calculée par ordinateur (<i>Computerized Tomography</i>)
CTV	volume cible anatomoclinique (<i>Clinical Target Volume</i>)
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
D95	contour à dose constante (isodose) représentant 95% de la dose prescrite
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DTI	imagerie du tenseur de diffusion (<i>Diffusion Tensor Imaging</i>)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FA	anisotropie fractionnelle (<i>Fractionnal Anisotropy</i>)
FEM	méthode des éléments finis (<i>Finite Element Method</i>)
FLAIR	<i>FLuid Attenuation Inversion Recovery</i>
GBM	glioblastome multiforme
Gy	grey
GTV	volume tumoral macroscopique (<i>Gross Tumour Volume</i>)
HRF	<i>hypoxia reduction factor</i>
HV	volume hypoxique (<i>hypoxic volume</i>)
IRM	imagerie par résonance magnétique

LCR	liquide céphalorachidien
MB	matière blanche
MG	matière gris
MLQ	modèle linéaire-quadratique
MPV	Volume de progression modélisé (<i>Model-based Progression Volume</i>)
MPV _{OP}	MPV correspondant à une valeur particulière de OP
NaN	valeur numérique non définie (<i>Not a Number</i>)
OMS	Organisation mondiale de la santé
OP	probabilité d'occurrence (<i>Occurrence Probability</i>)
PI	prolifération-invasion
PTV	volume cible prévisionnel (<i>Planning Target Volume</i>)
RQCHP	Réseau québécois de calcul hautes performances
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SPM5	Statistical Parametric Mapping, version 5
SPR	lieu probable de récurrence (<i>Site of Potential Recurrence</i>)
T	tesla
T1-Gd	IRM pondérée T1 avec agent de contraste à base de gadolinium
TMZ	témozolomide

NOTATION

A	facteur d'amplitude de la modulation de la prolifération
b	paramètre qui mesure la décroissance du signal observé en DTI
c	densité de cellules tumorales
c_{\max}	densité de cellules tumorales maximale
c_s	seuil sur la densité utilisé pour définir le critère de récidence
$\mathbf{D}_{\text{eau}} / \mathbf{D}_{\text{water}}$	tenseur de diffusion de l'eau
\mathbf{D}_{cell}	tenseur de diffusion cellulaire
D_{av}	coefficient de diffusion moyen
D_E	diffusion dans l'espace extracellulaire
D_C	diffusion nette de la membrane cellulaire et de l'espace intra-cellulaire
\mathbf{E}	matrice contenant les vecteurs propres d'un tenseur (en colonnes)
f	fraction de volume occupée par un type de cellule donné
\hat{g}_i	direction d'un gradient encodeur de diffusion utilisée pour la DTI
\mathbf{I}	matrice identité
\mathcal{P}	taux de prolifération
N	nombre de simulations effectuées pour calculer la OP et les MPV_{OP}
n	facteur de saturation dynamique
pO_2	pression partielle d'oxygène
r	facteur d'amplification de Jbabdi
R	rayon moyen de la tumeur
s	fraction de survie
S_0	image de référence pour la DTI
S_i	image pondérée par un gradient de diffusion dans la direction \hat{g}_i pour la DTI
v	vitesse de propagation du front d'onde
V_s	seuil sur le volume utilisé pour définir le critère de récidence

- α paramètre radiobiologique (terme linéaire)
- β paramètre radiobiologique (terme quadratique)
- β_{TMZ} valeur de β pour les patients ayant reçu la chimiothérapie à la TMZ
- β_{RT} valeur de β pour les patients ayant reçu la radiothérapie seule
- γ ratio entre la diffusion moyenne dans la MB et la diffusion moyenne dans la MG
- Γ étiquette pour abaisser le taux de prolifération dans les barrières anatomiques
- κ facteur de décalage de la modulation de la prolifération
- $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ ensembles des valeurs propres du tenseur \mathbf{D}_{eau} telles que $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$
- Λ matrice diagonale contenant les valeurs propres d'un tenseur
- ρ taux de prolifération nominal
- ∇ opérateur gradient
- \rightarrow « tend vers » (limite mathématique)
- \mapsto « a pour image » ou « est envoyé sur » (définition d'une fonction)

Ce mémoire est dédié à ma fille Aurélie.

REMERCIEMENTS

Je remercie, sans ordre particulier, les personnes qui m'ont offert un soutien direct à un moment ou un autre de ce projet : Frédéric Lacroix, physicien médical au CHUQ (initialement, au CHUM), qui a supervisé mon projet depuis le début. Sa vision et son sens critique ont été essentiels pour aider à démarrer un projet sans précédent et l'amener à un stade plus que prometteur ; Guillaume Gilbert, physicien médical au CHUM, qui a fourni des conseils et des outils d'analyse pour la DTI ; Pierre Gravel, spécialiste en traitement d'images, pour son aide avec l'installation et l'utilisation de SPM5 ; Paul Charbonneau, professeur titulaire au département de physique, pour avoir fourni une version antérieure du code, de même que des conseils et des références sur la FEM ; Carole Lambert, radio-oncologue au département de radio-oncologie du CHUM, pour s'être impliquée dès le départ dans le projet. Elle a rendu possible le recrutement des patients avec DTI et a fourni des précieux conseils médicaux qui ont permis d'orienter le développement du modèle ; Israël Fortin, résident en radio-oncologie, qui a également fourni des conseils précieux pour le développement du modèle, a toujours été disponible pour répondre à mes questions, et s'est chargé de dessiner et d'approuver les structures anatomiques sur les images des patients utilisés pour les travaux présentés dans ce mémoire ; et Jonathan Ferland, analyste informatique au RQCHP, qui a implémenté la version la plus récente du code de FEM utilisé pour les présents travaux, tout en fournissant des conseils scientifiques sur la meilleure façon d'implémenter les équations. De façon plus générale, je remercie les physiciens du département de radio-oncologie du CHUM pour avoir répondu à toutes sortes de questions ponctuelles en cours de route, ainsi que toutes personnes non-mentionnées qui, par une critique, un commentaire, une discussion, ont contribué à l'avancement de ce projet.

Je remercie explicitement Philippe Després, François Vincent, Nicolas Audet et Stefan Michalowski qui ont, à un moment où un autre, apporté un soutien informatique essentiel au bon déroulement du projet et au maintien de la productivité.

Je remercie le département de physique de l'Université de Montréal, le Fonds qué-

bécois de la recherche sur la nature et les technologies (FQRNT), ainsi que le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie (CRSNG) pour le soutien financier tout au long de mon projet. Je remercie également le Réseau québécois de calcul hautes performances (RQCHP) pour avoir fourni les infrastructures nécessaires aux simulations effectuées pour les travaux présentés dans ce mémoire.

Je remercie enfin, et par dessus tout, ma conjointe Jacinthe qui a, patiemment, supporté mon épopée du début à la fin.

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1 Le glioblastome multiforme

1.1.1 Définition et statistique

En 2012, la Société canadienne du cancer estime que l'incidence (nouveaux cas) des tumeurs de l'encéphale au Canada est de 7 pour 100 000. Le Québec est la province possédant le plus haut taux d'incidence de tumeurs de l'encéphale avec 9 pour 100 000 chez les hommes (égalité avec l'Île-du-Prince-Édouard) et 7 pour 100 000 chez les femmes. À l'échelle nationale, le taux de mortalité pour les deux sexes est de 4 pour 100 000 et représente 2% de tous les décès liés au cancer [22].

La majorité des tumeurs du cerveau sont des gliomes, c'est-à-dire d'origine gliale [10]. Les cellules gliales constituent 90% des cellules dans le cerveau [45]. Elles représentent les cellules souches du cerveau et peuvent se reproduire et produire de nouveaux neurones, au besoin [45]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose une classification des tumeurs [48] qui tient compte de la distribution selon l'âge, la localisation, le profil génétique, l'évolution clinique et biologique, ainsi que l'analyse histologique. Cette classification définit aussi un grade, qui est essentiellement une mesure de l'agressivité et du pronostic d'une tumeur. L'OMS distingue quatre grades, habituellement notés en chiffre romain en ordre croissant d'agressivité. Le grade I représente une forme bénigne et le grade IV la forme la plus agressive de tumeur.

Dans la grande famille des cellules gliales se retrouvent les cellules astrocytes. Les tumeurs dont l'origine est liée aux cellules astrocytes sont appelées astrocytomes. La quatrième édition de la classification de l'OMS, publiée en 2007, distingue trois astrocytomes de grade IV : le glioblastome, le glioblastome à cellules géantes et le gliosarcome [48]. Le glioblastome, également appelé glioblastome multiforme (GBM), est la forme la plus maligne d'astrocytome [7] et représente, à lui seul, 25% de toutes les tumeurs ma-

lignes du système nerveux [7]. Environ 95% des GBM sont dits primaires, c'est-à-dire qu'ils surviennent *de novo* directement à partir des cellules astrocytes qui subissent des mutations, des délétions ou des amplifications génétiques [7]. Les autres 5% proviennent de l'évolution d'un grade inférieur (II ou III).

1.1.2 Diagnostic

Les symptômes qui mènent à un diagnostic de GBM, ou de tumeur cérébrale de façon plus générale, sont : maux de tête, crispations ou secousses musculaires, nausées, perte d'appétit, altération de l'humeur, de la personnalité ou de la capacité de concentration, troubles de mémoire, modifications au niveau de l'élocution, de l'audition ou de la vision, besoin de dormir plus longtemps et plus souvent, étourdissements, difficultés à maintenir l'équilibre ou à marcher, confusion, désorientation, faiblesse ou paralysie d'un côté du corps [10]. Ces symptômes peuvent être en lien avec la pression intracrânienne mais peuvent également être dus à d'autres problèmes de santé. Les symptômes peuvent durer quelques mois avant qu'un patient aille en consultation en raison de leur nature intermittente ou occasionnelle [7]. Il n'existe, à ce jour, aucune forme de dépistage précoce ni aucune prévention particulière pour prévenir ce genre de maladie [7].

La procédure de diagnostic commence par un questionnaire médical pour évaluer les symptômes et est accompagnée d'un examen en imagerie. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la modalité qui procure le meilleur contraste pour le diagnostic et le suivi des tumeurs cérébrales. Le GBM est caractérisé par un signal hypointense avec rehaussement irrégulier sur une séquence de type T1 avec agent de contraste à base de gadolinium (T1-Gd), et par un signal hyperintense sur une séquence de type T2-FLAIR (*FLuid Attenuation Inversion Recovery*) [7]. Le signal hyperintense sur une image T2-FLAIR est généralement associé à de l'œdème. Le signal hypointense sur le T1-Gd est généralement associé à de la nécrose et le rehaussement est généralement associé à un bris de la barrière hématoencéphalique. Le diagnostic final est toujours confirmé par une biopsie.

1.1.3 Traitement et pronostic

En 2012, le traitement standard pour les patients porteurs d'un GBM consiste en une radiothérapie avec une dose prescrite de 60 Gy conforme au volume ciblé, répartie en 30 fractions et accompagnée d'une chimiothérapie au témozolomide (TMZ) concomitante (pendant la radiothérapie), puis adjuvante (après la radiothérapie). L'ajout du TMZ apporte une augmentation significative de 2,5 mois dans la survie médiane par rapport aux patients traités sans témozolomide [76]. Pour certains patients âgés, un médecin peut, alternativement, prescrire une dose réduite et hypofractionnée de 40 Gy en 15 fractions. Chez ces patients, le régime de 40 Gy / 15 réduit les effets secondaires liés à la radiothérapie, requiert moins de ressources du point de vue départemental, et ne provoque pas de différence significative pour le patient en terme de survie par rapport au régime de 60 Gy / 30 [71]. Pour les patients recevant le régime hypofractionné, il n'est pas établi si l'ajout du TMZ procure ou non un bénéfice net en terme de survie [12, 70].

Une technique de radiothérapie est dite conforme lorsque le volume ciblé par le traitement reçoit une dose égale ou supérieure à une dose de prescription donnée et que rien, à l'extérieur de ce volume, ne reçoit une dose supérieure à la prescription. Bien que, quantitativement, le principe de « conformité » varie quelque peu d'un centre à l'autre, la pratique courante au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) est de s'assurer que la totalité du volume ciblé par le traitement reçoive au moins 95% de la dose de prescription, et qu'aucun point ne reçoivent une dose plus élevée que 107% de la dose prescrite. Pour les cas de GBM, la radiothérapie conforme (irradiation d'un volume limité) a remplacée graduellement, dans les années 1990s, la radiothérapie non conforme (irradiation du cerveau entier), sans changement notable sur la survie des patients [74] ou sur les patrons de récurrences [36]. Les techniques conformes permettent, en outre, de réduire la dose reçue par les tissus sains, et donc de réduire les effets secondaires potentiels.

Malgré tout, le pronostic des patients porteurs d'un GBM demeure très mauvais. La survie médiane pour les patients ayant reçu 60 Gy / 30 avec TMZ est de 14,6 mois et le taux de survie à 2 ans est de 26,5 % [76]. Plus de 80% des patients porteurs de GBM

développement une récurrence tumorale [8, 64]. En outre, les récurrences surgissent de façon prédominante à l'intérieur ou en bordure du volume ciblé et ce, en dépit du traitement utilisé (tableau 1.I). Le contrôle local est, conséquemment, très mauvais.

1.2 Définitions des volumes cibles en radiothérapie

1.2.1 Théorie

Il existe des contraintes qui limitent la précision avec laquelle le volume correspondant à la tumeur peut être identifié. En radiothérapie, trois classes de volumes sont utilisées pour la planification des traitements. D'abord, le volume tumoral macroscopique (*Gross Tumour Volume*, GTV) correspond au volume où l'existence de la tumeur est démontrée, le plus souvent par l'imagerie. Pour les GBM, le GTV est habituellement défini comme étant le volume rehaussant sur l'IRM T1-Gd, mais peut également inclure le rehaussement visible sur l'IRM T2-FLAIR (oedème). Dans tous les cas, l'imagerie possède une limite dans sa capacité à identifier le contour de la tumeur puisqu'une partie de cette dernière peut demeurer non détectée.

Le volume cible anatomoclinique (*Clinical Target Volume*, CTV) représente une estimation de l'étendue microscopique (invisible à l'imagerie) de la maladie. Le CTV est défini en ajoutant une marge au GTV qui dépend du type de tumeurs (classification, grade), de sa localisation, et de tous autres indicateurs permettant d'en estimer l'étendue. Les GBM sont reconnus pour être des tumeurs avec une infiltration microscopique importante, mais les modalités d'imagerie couramment utilisées en clinique ne permettent pas d'en évaluer la limite de façon précise. L'expérience clinique (tableau 1.I) révèle cependant que la majorité des récurrences tumorales pour le GBM se situent à moins de 3 cm du GTV, suggérant que l'infiltration microscopique initiale (au début du traitement) s'étendait probablement au moins jusqu'à cette distance. Pour le GBM, le CTV est défini en ajoutant une marge uniforme autour du GTV de l'ordre de 2 cm (tableau 1.II). L'uniformité mathématique de cette marge est corrigée manuellement pour tenir compte des barrières anatomiques telles que le crâne, les ventricules et le tronc [25, 27], à travers

Type de traitement Étude	Description du patron (position de la récurrence)	Occurrence (%)
40 Gy à 60 Gy non conforme (sur cerveau entier) sans témozolomide		
Hochberg et Pruitt (1980) [32]	partiellement dans GTV + 2 cm	90%
Wallner et col. (1989) [89]	partiellement dans GTV + 2 cm	78,1%
54 Gy à 60 Gy conforme (sur volume limité) sans témozolomide		
Aydin et col. (2001) [3]	entièrement dans GTV + 2 cm	73,9%
Aydin et col. (2001) [3]	entièrement dans GTV + 3 cm	93,5%
Aydin et col. (2001) [3]	entièrement dans D100	76,1%
Hess et col. (1994) [31]	entièrement dans le « volume traité » *	86%
Liang et col. (1991) [47]	entièrement dans GTV + 2 cm	67%
Liang et col. (1991) [47]	partiellement dans GTV + 2 cm	100%
Oppitz et col. (1999) [62]	entièrement dans D90 _{54Gy}	97%
60 Gy conforme (sur volume limité) avec témozolomide		
Brandes et col. (2009) [8]	à 80 % dans D95	72,2%
Dobelbower et col. (2011) [23]	à 80 % dans D95	90%
McDonald et col. (2011) [51]	à 80% dans D100	93%
Milano et col. (2010) [52]	entièrement dans D95	97%
Minniti et col. (2010) [53]	« dans le champ » *	80,9%
Oh et col. (2011) [60]	« locale » *	86,6%
Pan et col. (2011) [64]	entièrement dans D100	88%
Escalade de dose (70-80 Gy) sans témozolomide		
Lee et col. (1999) [46]	à 80% dans D95	89%

Tableau 1.I – Patrons de récurrences des GBM. Présenté à titre indicatif. Certaines de ces études citent des statistiques qui englobent plusieurs grades. Le type de traitement reçu varie également d’une étude à l’autre. La notation D90, D95, et D100 fait référence au volume qui reçoit au moins 90%, 95%, ou 100%, respectivement, de la dose de prescription. Sauf indication contraire, la dose de prescription est 60 Gy. Certaines études (marquées d’une *) ne donnent pas de définition explicite sur ce que représente le volume de référence pour la description des patrons.

lesquelles le GBM ne se propage pas.

Enfin, une fois l’étendue microscopique de la tumeur identifiée avec le meilleur degré de confiance possible, il existe encore une limite, physique cette fois, avec laquelle le CTV peut être localisé. Le troisième et dernier volume utilisé pour cibler la tumeur s’appelle le volume cible prévisionnel (*Planning Target Volume*, PTV). Le PTV est défini en ajoutant une marge supplémentaire au CTV pour tenir compte de l’incertitude du positionnement de la tumeur. Ce volume dépend du mouvement potentiel de la tumeur, de la technique d’immobilisation et de la technique de traitement. La marge ajoutée au CTV est typiquement uniforme et de l’ordre de 3 à 5 mm [27] pour les tumeurs céré-

brales. Une étude qui réfère vaguement au « volume ciblé » réfère habituellement, sauf indication contraire, au PTV.

1.2.2 Pratique

Le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), en Amérique du Nord, et la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), en Europe, émettent tous deux des recommandations pour la définition des volumes utilisés pour la planification du traitement de GBM. Les deux organismes recommandent une dose allant jusqu'à 60 Gy sur la tumeur. Le RTOG recommande un traitement sous la forme d'un premier plan (Phase 1) de 46 Gy visant la maladie microscopique suivi d'un deuxième plan (Phase 2) de 14 Gy visant plus spécifiquement la maladie macroscopique. De l'autre côté, la EORTC recommande un seul plan dont la dose totale varie de 50 Gy à 60 Gy. Dans les deux cas, les volumes cibles devraient être identifiés sur l'IRM postopératoire. Les recommandations du RTOG et de la EORTC pour la définition des volumes cibles sont résumées dans le tableau 1.II.

Au Canada, il n'existe aucune contrainte légale envers un centre ou un médecin donné de se conformer à un protocole plutôt qu'un autre. En 2010, un sondage effectué auprès de 39 radio-oncologues canadiens spécialisés dans le traitement des tumeurs du système nerveux central révélait que 14% d'entre eux suivent les recommandations de la EORTC, 32% suivent les recommandations du RTOG, et 56% suivent un protocole maison spécifique à leur centre pour définir les volumes cibles lors du traitement d'un GBM [25]. Pour un traitement à une phase, la marge nette la plus utilisée (56% des répondants) pour définir le PTV à partir du GTV est de 2,0 cm. Cette marge nette peut être aussi peu que 0,5 cm (6% des répondants) et aussi grande que 3,0 cm (12,5% des répondants). Environ deux tiers des traitements prescrits sont à une phase et un tiers à deux phases [25].

Dans la littérature, certaines études citent uniquement une marge nette pour passer directement du GTV au PTV. Bien que d'un point de vue de planification le résultat soit plus ou moins équivalent, cette approche est découragée d'un point de vue théorique puisque le CTV et le PTV représentent des corrections au GTV qui tiennent compte de

	RTOG	EORTC
Prescription	46 Gy (phase 1) 14 Gy (phase 2) fractions de 2 Gy	50 Gy à 60 Gy – fractions de 1,8 à 2 Gy
Phase 1		
GTV1	anomalie T2-FLAIR + rehaussement T1-Gd + cavité chirurgicale	rehaussement T1-Gd
CTV1	GTV1 + 2 cm (présence d'oedème) ou GTV1 + 2.5 cm (absence d'oedème)	GTV1 + 2-3 cm
Phase 2		
GTV2	rehaussement T1-Gd + cavité chirurgicale	–
CTV2	GTV2 + 2 cm	–

Tableau 1.II – Recommandations du RTOG [27] et de la EORTC [25] pour la définition des volumes cibles.

deux phénomènes fondamentalement différents, l'un associé à la propagation potentielle de la maladie, l'autre aux erreurs de positionnement potentielles de cette dernière. Théoriquement, la procédure pour définir un CTV devrait être similaire d'un centre hospitalier à un autre pour un type de tumeur donné, tandis que la marge ajoutée pour définir le PTV devrait dépendre de l'expérience du centre en question et des techniques utilisées.

1.3 Modélisation mathématique des tumeurs

Depuis le début du 20e siècle, des modèles mathématiques de croissance de tumeur et de réponse au traitement ont été développés par différents groupes à travers le monde [2]. Pendant longtemps, ces modèles sont demeurés confinés à l'intérieur des revues de mathématique ou de biologie théorique. Au début des années 2000, certains de ces modèles ont commencé à apparaître dans certaines revues spécialisées de physique médicale, de radiothérapie, ou de recherche sur le cancer. Bien que demeurant relativement méconnus de la communauté, ces modèles mathématiques font aujourd'hui partie intégrante de l'effort multidisciplinaire déployé pour développer de meilleures thérapies contre le cancer. Ces modèles, en effet, offrent le potentiel de devenir des outils très puissants pour personnaliser les traitements offerts aux patients.

1.3.1 Le modèle de prolifération-invasion

Il existe un modèle de croissance de gliomes publié dans la littérature, le modèle de prolifération-invasion (PI) [73], qui se démarque de tous les autres par la popularité grandissante qu'il connaît. La popularité du modèle PI s'explique en partie par le fait qu'il a connu un certain nombre de succès à travers les années, dont les principaux jalons sont présentés dans cette section.

En 1995, P. Tracqui et col. [84] publient un modèle de croissance de gliome basé sur le formalisme de réaction-diffusion [57]. Grâce aux données d'imagerie de suivi disponibles pour un patient d'astrocytome qui a survécu trois ans après son diagnostic, les auteurs ont calibré les paramètres du modèle en fonction de la superficie apparente de la tumeur visible sur une tomographie axiale calculée par ordinateur (*computerized tomography*, CT). Malgré que ce modèle possède beaucoup d'inconnus et qu'il soit limité à deux dimensions spatiales, les auteurs ont démontré qu'un modèle relativement simple était capable de reproduire de façon rétrospective la superficie apparente d'une tumeur en assumant un seuil de détection (en terme de la densité de cellules tumorales) estimé à partir de l'autopsie des tissus.

Au début des années 2000, K.R. Swanson publie une série d'articles dans lesquels elle décrit une variante du modèle de Tracqui qui tient compte de l'hétérogénéité du cerveau. Ce modèle, aujourd'hui connu sous le nom de modèle de prolifération-invasion [73] s'écrit sous une forme générique comme

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}_{\text{cell}} \nabla c) + \mathcal{P} \quad (1.1)$$

où \mathcal{P} représente une loi de prolifération cellulaire, c la densité de cellules tumorales, et \mathbf{D}_{cell} un tenseur de diffusion cellulaire qui dépend de la position. Bien que l'équation 1.1 suppose que \mathbf{D}_{cell} soit anisotrope, la plupart des travaux de Swanson utilisent un tenseur isotrope défini par

$$\mathbf{D}_{\text{cell}} = \begin{cases} D_{\text{av}}\mathbf{I} & \text{dans la matière grise} \\ \gamma D_{\text{av}}\mathbf{I} & \text{dans la matière blanche} \end{cases} \quad (1.2)$$

où D_{av} représente le coefficient de diffusion (homogène) dans la matière grise, et \mathbf{I} est le tenseur identité. La constante γ , dont la valeur est estimée entre 2 et 100 [79], est introduite pour reproduire le fait que les gliomes envahissent plus rapidement la matière blanche que la matière grise [78].

Le terme de prolifération \mathcal{P} utilisé dans les études récentes [73, 82] est une loi logistique donnée par

$$\mathcal{P} = \rho c \left(1 - \frac{c}{c_{\text{max}}} \right) \quad (1.3)$$

où ρ est le taux de prolifération nominal et c_{max} est la concentration maximale de cellules tumorales que peut supporter le milieu. La valeur de c_{max} dépend notamment de la disponibilité des nutriments et de l'oxygène, mais aussi de la dimension physique des cellules elles-mêmes.

Swanson et ses collaborateurs arrivent à plusieurs conclusions qui ont fait la réputation du modèle PI : 1) le cadre mathématique du modèle quantifie de façon crédible la propagation de la tumeur au-delà de la partie visible (GTV) et fournit une explication à l'échec systématique de toutes formes de thérapies [79], 2) à partir du moment où la tumeur devient détectable à l'imagerie, le délai que met la tumeur à atteindre une taille fatale est très court [80], 3) en ajoutant l'effet de la chirurgie, le temps de survie prédit par le modèle pour un patient donné n'est pas significativement différent du temps de survie réel observé pour le patient en question [82], et 4) en ajoutant l'effet de la radiothérapie, il est possible de reproduire la taille apparente de la tumeur en ajustant rétrospectivement les paramètres radiobiologiques [73].

1.3.2 Le modèle linéaire-quadratique

Le modèle PI décrit à la section 1.3.1 décrit la croissance d'un gliome en supposant qu'aucune forme de thérapie ne vient entraver sa croissance. Afin de simuler l'effet de la radiothérapie, un modèle radiobiologique est ajouté à l'équation 1.1 pour quantifier l'effet d'une dose de radiation sur la survie cellulaire.

Le modèle radiobiologique le plus utilisé en radiothérapie est connu sous le nom de modèle linéaire-quadratique (MLQ). Il reproduit avec suffisamment de fidélité les données de survie à basse dose mesurées expérimentalement [59]. Historiquement, le MLQ a été développé pour comparer l'effet de différents fractionnements sur le contrôle tumoral. Le formalisme du MLQ considère que la probabilité qu'une cellule meure dépend de l'effet de deux mécanismes : les dommages réparables (lésions sous létales) et irréparables (lésions létales). L'expression mathématique du MLQ s'écrit

$$s = e^{-\alpha\tilde{D}-\beta\tilde{D}^2} \quad (1.4)$$

où \tilde{D} est la dose de radiation reçue au cours d'une fraction, et s est la fraction de survie. Le paramètre α modélise les lésions létales et le paramètre β modélise les lésions sous létales. Le fait que les lésions sous létales soient modélisées par un terme qui dépend du carré de la dose repose sur l'observation que plusieurs types d'aberrations chromosomiques pouvant mener à la mort de la cellule sont clairement la conséquence de deux événements d'ionisation indépendants [29].

1.3.3 Estimation des valeurs des paramètres spécifiques au patient

Dans la version originale du modèle PI qui tient compte de l'effet de la radiothérapie, il existe quatre paramètres libres auxquels des valeurs doivent être spécifiées : D_{av} , ρ , α et β [73]. Très peu de technique existe pour mesurer ces paramètres de façon prospective chez un patient particulier. Les quelques techniques trouvées dans la littérature sont sommairement présentées dans cette section.

Dans le cas très particulier où la tumeur possède une symétrie sphérique, qu'il existe

un rayon r_1 mesuré à partir du centre de la tumeur tel que $c = c_{\max}$ pour $R < r_1$, qu'il existe un rayon $r_2 > r_1$ tel que $c = 0$ pour $R > r_2$, que le tenseur de diffusion est parfaitement homogène et isotrope (équation 1.2 avec $\gamma = 1$), et que R est « suffisamment grand », il est possible de démontrer [58] que le profil de densité cellulaire pour $r_1 < R < r_2$ forme un front d'onde fixe dans un référentiel se déplaçant à vitesse v donnée par

$$v \approx 2\sqrt{D_{\text{av}}\rho} \quad (1.5)$$

L'équation 1.5 est connue sous le nom d'approximation de Fisher. En mesurant la vitesse de propagation du front visible de la tumeur sur une série temporelle d'images médicales, il est possible, à partir d'une connaissance de D_{av} ou ρ , d'obtenir le paramètre manquant. L'approximation donnée par l'équation 1.5 possède toutefois des limitations importantes qui la rendent très souvent inapplicable en pratique. Elle suppose, d'une part, que le front visible de la tumeur est associé à la même densité c sur les deux images utilisées. Cela peut raisonnablement être considéré comme vrai si l'examen est effectué avec une même modalité d'imagerie, préférablement sur le même appareil et avec les mêmes paramètres d'acquisition. Cependant, l'équation 1.5 suppose aussi que les seuls mécanismes à l'œuvre sont la prolifération et la diffusion. La tumeur doit donc demeurer non traitée durant l'intervalle de temps entre les deux acquisitions. En outre, les deux séries d'images doivent avoir un délai d'au moins cinq jours, ou une augmentation du rayon du GTV d'au moins 1 mm afin que la vitesse v mesurée soit fiable [73]. La réalité clinique est, très souvent, bien différente de ces conditions. Les patients atteints d'une tumeur cérébrale tendent en effet à subir une exérèse très rapidement. Ceci est d'autant plus vrai chez les patients diagnostiqués d'un GBM.

Pour obtenir une mesure complémentaire permettant d'isoler les valeurs de D_{av} et ρ dans l'équation 1.5, Rockne et col. [73] utilisent une relation permettant d'estimer le ratio D_{av}/ρ à partir des deux rayons moyens de la tumeur visibles respectivement sur les IRM T1-Gd et T2-FLAIR acquises au cours d'une même séance. Cette relation, mystérieusement, n'a jamais été publiée dans la littérature accessible au public. Elle semble

être disponible uniquement dans la thèse de doctorat de K.R. Swanson (parue en 1999 [77]), dont aucune copie n'a pu être obtenue malgré cinq requêtes, restées sans réponse, formulées à l'auteur et/ou à ses proches collaborateurs sur une période d'un an. D'après les références citées [30, 73], la relation permettant de mesurer D_{av}/ρ « *by no means is a simple ratio of any part(s) of the MR images, but includes fractional exponents of ratios of differences that make it highly non-linear* » [82]. Cette omission de publication, après plus de 13 ans, laisse planer le doute quant à la validité de la méthode. Même en admettant que ladite méthode soit valide, elle est inutilisable en l'absence d'une description appropriée du formalisme et de ses limites.

Par ailleurs, Rockne et col. [73] ont démontré une corrélation très forte entre la valeur de ρ et celle de α , rendant, en théorie, possible l'estimation prospective de α . Néanmoins, il existe un important biais de sélection dans les patients utilisés par Rockne et col. En effet, seuls les patients ayant reçu une biopsie ou une résection chirurgicale de moins de 25% du GTV original sont considérés.

Quant à β , aucune étude qui en estime la valeur pour un patient particulier n'a été trouvée dans la littérature, et très souvent une valeur moyenne obtenue pour une population de patient [4, 69] est assumée.

1.4 L'imagerie du tenseur de diffusion

L'imagerie du tenseur de diffusion (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) est au coeur des travaux présentés dans ce mémoire. Une courte revue des principes de la DTI est de mise avant de plonger dans le vif du sujet.

1.4.1 Principes à la base de l'IRM

La mesure d'un signal en IRM commence par l'immersion de l'objet d'étude (e.g. la tête d'un patient) dans un champ magnétique puissant et uniforme. Ce champ magnétique externe est typiquement de l'ordre de 1.5 T (teslas) ou 3 T pour des appareils d'IRM cliniques. Sous l'influence du champ externe généré par l'appareil, le moment magnétique net (spin) des noyaux possédant un nombre impair de nucléons tend à s'aligner avec les

lignes de champs dans un mouvement de précession. La vitesse de précession est donnée par la fréquence de Larmor [34]. La fréquence de Larmor dépend à la fois de l'amplitude du champ externe et du noyau considéré. Dans le corps humain, les noyaux ^1H , ^{13}C , ^{19}F et ^{31}P peuvent ainsi être utilisés en IRM puisqu'ils sont suffisamment abondant pour produire un signal qui est au-dessus du bruit de fond [68].

En appliquant une onde électromagnétique dont la fréquence est égale à la fréquence de Larmor, les spins des noyaux sélectionnés (^1H pour la très grande majorité des applications) entrent en résonance et subissent une nutation dont l'angle dépend de la durée d'application de l'onde. Après cette excitation, les spins sont en phase et leur magnétisation nette possède une composante transversale à l'axe du champ externe. Le signal mesuré en IRM est fourni par l'induction d'un courant électrique dans une boucle dont l'intensité dépend de la magnétisation transverse d'un voxel donné.

Le retour à l'équilibre des noyaux excités s'effectue via deux grands mécanismes [68]. D'un côté, l'échange d'énergie avec le champ magnétique du réseau atomique contribue à la relaxation exponentielle de la composante longitudinale de la magnétisation du voxel selon un temps caractéristique T_1 . De l'autre, l'échange d'énergie avec les noyaux voisins contribue à la relaxation exponentielle de la composante transversale aux lignes de champ de la magnétisation du voxel selon un temps caractéristique T_2 . Ces deux mécanismes de relaxation dépendent de l'interaction moléculaire aléatoire et sont donc irréversibles. Enfin, la présence d'hétérogénéités dans le champ magnétique net, due par exemple à la présence de substances para- ou diamagnétiques ou à des irrégularités dans le champ externe, peuvent modifier légèrement la fréquence de Larmor et provoquer un déphasage des spins plus rapide que celui expliqué par l'interaction moléculaire seule. Cela contribue à la relaxation de la composante transversale de la magnétisation avec un temps caractéristique T_2^* . De façon générale, $T_1 > T_2 > T_2^*$. Les différences qui existent entre les temps de relaxation pour les différents tissus peuvent être exploitées pour générer des contrastes dans les images. Par exemple, une image est dite « pondérée T_1 » si le contraste dépend du temps de relaxation T_1 . L'injection d'un agent de contraste à base de gadolinium (Gd) modifie les temps de relaxation et permet d'obtenir un contraste

supplémentaire.

En raison de sa nature, la relaxation $T2^*$ est réversible puisque les hétérogénéités du champ qui en sont à l'origine sont statiques. L'application d'un second pulse d'excitation, avec un angle de nutation de 180° , permet d'inverser la magnétisation et ainsi de retrouver un signal transverse. La séquence d'acquisition IRM qui utilise cette technique est appelée écho de spin. Les détails de cette séquence et sur la façon dont l'encodage spatial du signal mesuré est faite dépassent le cadre de cet ouvrage. En résumé, une séquence écho de spin permet l'acquisition d'une image pondérée par le temps $T2$ et est à la base de la séquence dite de Stejskal et Tanner [41], utilisée pour l'imagerie pondérée par la diffusion.

1.4.2 Calcul du tenseur de diffusion de l'eau

D'un point de vue technique, l'imagerie de diffusion analyse l'autodiffusion de l'eau, c'est-à-dire la diffusion d'une molécule d'eau dans un milieu principalement constitué d'eau [56]. Cette technique consiste à créer une séquence pondérée par la diffusion en ajoutant une paire de gradients encodeurs de diffusion à une séquence d'écho de spin. L'ajout d'un gradient encodeur de diffusion avant le pulse à 180° a pour effet d'encoder spatialement la fréquence de Larmor [41]. Une molécule d'eau qui diffuse dans la direction du gradient encodeur de diffusion verra donc sa fréquence de Larmor modifiée. La différence dans les vitesses de précession ainsi induite aura pour effet de contribuer au déphasage des spins, et donc à la perte de signal. En l'absence de diffusion, le déphase induit par le gradient encodeur de diffusion est parfaitement réversible par l'ajout d'un second gradient encodeur de diffusion, identique au premier, après le pulse à 180° .

Lorsque la diffusion est non nulle, la perte de signal pour une image S_i acquise avec une paire de gradients encodeurs de diffusion par rapport à une image S_0 acquise sans gradients encodeurs de diffusion est purement exponentielle lorsque le milieu est homogène et isotrope :

$$S_i = S_0 \exp\{-bD_i\} \quad (1.6)$$

où b est un facteur connu et contrôlable qui dépend de l'intensité et de la durée des gradients appliqués, et D_i est la diffusion mesurée dans la direction \hat{g}_i du gradient encodeur de diffusion [41]. Dans un milieu biologique, plusieurs barrières structurelles peuvent inhiber le libre déplacement des molécules d'eau. Très souvent, la diffusion n'est ni isotrope, ni homogène. L'équation 1.6 constitue donc une approximation. En général, pour des valeurs de $b \lesssim 2000 \text{ s/mm}^2$, l'approximation de décroissance mono-exponentielle est considérée comme bonne [41].

À partir de plusieurs mesures de la diffusion échantillonnées dans différentes directions \hat{g}_i , telles que décrites par l'équation 1.6, il est possible de construire un tenseur de diffusion qui contient l'information directionnelle sur la diffusion dans un voxel donné. Le tenseur de diffusion est une matrice symétrique 3x3 qui possède six composantes indépendantes. Un minimum de six directions de gradients encodeurs de diffusion sont ainsi requises pour déterminer complètement les composantes du tenseur. Le tenseur de diffusion de l'eau, noté \mathbf{D}_{eau} , est alors donné en trouvant la solution au système d'équations tensorielles formé par la généralisation de l'équation 1.6 [91]

$$S_i = S_0 \exp \left\{ -b \hat{g}_i^T \mathbf{D}_{\text{eau}} \hat{g}_i \right\} \quad (1.7)$$

Les directions \hat{g}_i utilisées pour le calcul du tenseur sont disponibles à même les en-tête DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine, le format standard pour les images médicales) des images S_i . Il y a autant d'équations semblables à l'équation 1.7 à résoudre qu'il y a de directions utilisées dans la séquence. Il est fréquent, en clinique, d'utiliser un plus grand nombre de directions de gradients sensibilisateurs de diffusion afin de réduire l'impact du bruit sur le calcul du tenseur. Dans ces situations, le système d'équations 1.7 est surdéterminé et est résolu par une méthode des moindres carrées [42].

Enfin, il existe plusieurs quantités scalaires pouvant être calculées à partir des composantes du tenseur \mathbf{D}_{eau} . Deux quantités en particulier sont couramment utilisées dans la littérature, de même que dans le présent ouvrage. La première quantité mesure l'amplitude moyenne de la diffusion dans un voxel. Parfois appelée diffusivité moyenne, il est plus rigoureux de désigner cette amplitude comme le coefficient de diffusion apparent

(*Apparent Diffusion Coefficient*, ADC). Il existe en effet des obstacles dans les tissus qui, durant le temps d'acquisition du signal IRM, empêchent le libre parcours des molécules d'eau. Le coefficient de diffusion ainsi mesuré est, en général, plus petit que le vrai coefficient de diffusion, d'où l'expression « apparent ». Le ADC est calculé en faisant la moyenne des valeurs propres du tenseur \mathbf{D}_{eau} ou, de façon équivalente, la moyenne des éléments diagonaux.

La deuxième quantité utilisée porte le nom d'anisotropie fractionnelle (*fractional anisotropy*, FA). Comme son nom l'indique, la FA mesure le degré d'anisotropie du tenseur \mathbf{D}_{eau} . La FA peut être calculée soit à partir des composantes du tenseur, soit à partir des valeurs propres $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ [41]. Bien que les deux définitions soient mathématiquement équivalentes, la définition de la FA écrite en terme des valeurs propres possède l'avantage d'être compacte et intuitive à comprendre :

$$\text{FA} = \sqrt{\frac{3[(\lambda_1 - \text{ADC})^2 + (\lambda_2 - \text{ADC})^2 + (\lambda_3 - \text{ADC})^2]}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (1.8)$$

L'expression détaillée de FA en terme des composantes de \mathbf{D}_{eau} est présentée au tableau 2 d'un article de revue par Kingsley [41]. La définition de FA est telle que $\text{FA} \rightarrow 1$ dans les milieux fortement anisotrope et $\text{FA} = 0$ dans les milieux où la diffusion est isotrope.

1.5 Identification des problématiques

À la section 1.1.3, le très mauvais pronostic des patients porteurs de GBM a été souligné. Outre l'agressivité de la tumeur elle-même, une des causes soupçonnées du mauvais succès des traitements de radiothérapie est une mauvaise définition du CTV. En effet, le GBM est connu pour être une tumeur qui infiltre les tissus. Une portion potentiellement énorme de la tumeur est en réalité indétectable même avec les plus récentes modalités d'imagerie. Cette hypothèse est renforcée par le fait que, tel qu'en témoigne le tableau 1.I, la plupart des récurrences surviennent à l'intérieur ou en bordure du PTV. En outre, il a été démontré, par des analyses histologiques *post mortem*, que des cellules tumorales

sont présentes jusqu'à 5 cm au-delà du GTV [9]. La figure 1.1 illustre bien cette problématique. La définition du CTV pour le GBM (section 1.2), qui vise à capturer l'étendue microscopique de la tumeur au moment du traitement, est ainsi inadéquate. Un CTV défini avec une marge uniforme depuis le GTV inclut fort probablement des tissus sains, où il serait préférable de réduire la dose de radiation autant que possible, et exclut tout aussi probablement des zones infiltrées par la tumeur, où il serait préférable d'irradier avec la pleine dose de prescription. Afin d'offrir un traitement de radiothérapie optimal aux patients porteurs de GBM, il est souhaitable de définir le CTV en tenant compte des particularités de chaque patient, en terme d'étendue microscopique de la tumeur.

Dans la dernière décennie, un nombre croissant de groupes de recherche ont utilisé le modèle PI (section 1.3.1) pour simuler la croissance et/ou la réponse au traitement des GBM [17, 18, 24, 50, 65, 72, 79, 88]. Les applications visées par ces études sont variées, allant de la pure description de l'étendue microscopique potentielle de la tumeur [17, 79] à la définition d'un volume cible personnalisé [18, 88], en passant par l'étude théorique de différents régimes de fractionnement en radiothérapie [65, 72]. Le modèle PI, aujourd'hui, est considéré comme l'un des modèles les plus prometteurs pour la modélisation de la croissance des gliomes en raison de sa capacité à reproduire rétrospectivement certaines observations cliniques (section 1.3.1). Il a aussi l'avantage, contrairement à d'autres modèles, de posséder relativement peu de paramètres libres (D , ρ , α , β) qui, en théorie, peuvent être mesurés (section 1.3.3). Le modèle PI s'avère ainsi très attrayant comme outil de planification de traitement personnalisé en radiothérapie. Cependant, bien que l'estimation de la valeur d'au moins deux de ces paramètres à partir des données disponibles en clinique soit, en théorie, possible pour un patient particulier (section 1.3.3), les techniques proposées ne sont pas applicables pour tous les patients. Pour les deux autres paramètres, il n'existe tout simplement pas de méthode claire pour obtenir des valeurs spécifiques au patient et, au mieux, il faut utiliser des valeurs moyennes obtenues pour une population de patients. Conséquemment, les valeurs de paramètres utilisées pour un patient particulier sont fort probablement entachées d'une incertitude élevée étant donné que les techniques utilisées pour les estimer peuvent, ironiquement,

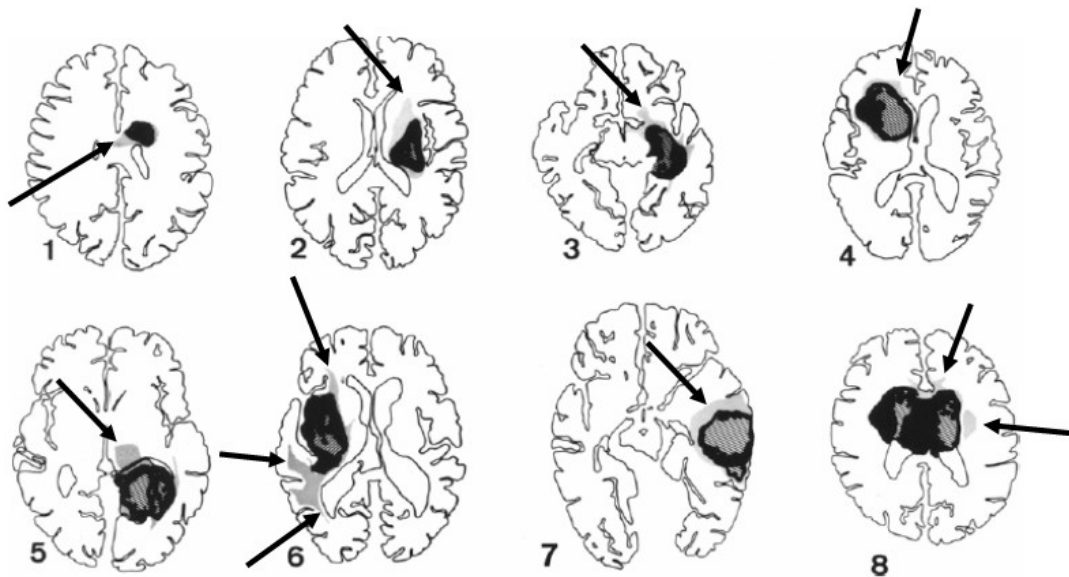


Figure 1.1 – Infiltration microscopique (gris) démontré au-delà du GTV (noir) sur des coupes histologiques réalisées après le décès des patients concernées. Les flèches démontrent que l’étendue microscopique est très variable d’un patient à l’autre, en plus d’être très hétérogène au sein d’un même patient. Figure adaptée de Burger et col. [9]

ne pas être adaptées au patient considéré.

Depuis au moins deux décennies, il est connu que les cellules gliales infiltrent préférentiellement les fibres de la matière blanche [26]. Or, la DTI permet d’identifier de façon non invasive la position et l’orientation des principales fibres pour un patient particulier. Pour cette raison, certains groupes de recherches ont incorporé la DTI dans le modèle PI afin de mieux modéliser le tenseur de diffusion cellulaire \mathbf{D}_{cell} utilisé dans l’équation 1.1 [6, 37]. Or, la DTI ne faisant pas parti du protocole d’imagerie standard en IRM dans la plupart des cliniques, ces deux études reposent sur les données DTI d’un atlas, issues d’images obtenues sur plusieurs sujets sains. Parmi toutes les études recensées dans ce chapitre, aucune n’a utilisé la DTI spécifique au patient pour modéliser l’infiltration des cellules gliales avec un modèle PI.

Enfin, malgré les succès passés du modèle PI et sa popularité grandissante, il n’existe pas, aujourd’hui, de validation directe du modèle, définie comme une comparaison réussie entre la densité de cellules tumorales mesurée à plusieurs endroits dans le cerveau avec la densité calculée par le modèle. Pour des raisons à la fois éthiques et techniques,

une telle comparaison est en fait impossible à obtenir. Les patients sont sujets à une biopsie lors du diagnostic qui, au mieux, pourrait permettre de mesurer la densité de cellules tumorales en un point. La validation du modèle PI doit donc reposer sur des prédictions indirectes, c'est-à-dire des prédictions observables dérivées de la densité de cellules tumorales. De telles prédictions, notamment le rayon moyen du GTV [73] et le délai avant le décès [82], ont déjà servi à valider partiellement le modèle PI. Dans l'optique d'obtenir, à long terme, une confiance suffisante en les prédictions du modèle PI, il est crucial de développer une plus grande variété de quantités observables afin de confronter ces prédictions avec la réalité.

1.6 Objectifs de ce mémoire

Suite aux problèmes illustrés à la section 1.5, le présent mémoire propose les objectifs suivants :

1. Utiliser des données DTI spécifiques au patient pour modéliser l'infiltration des cellules gliales avec un modèle PI.
2. Développer une nouvelle classe de prédictions indirectes qu'il soit possible de comparer avec les données cliniques (prédiction observable dérivée de la densité de cellules tumorales).
3. Évaluer la sensibilité des prédictions dérivées du modèle PI aux valeurs utilisées pour les paramètres libres du modèle
4. Proposer un formalisme pour identifier un volume cible (CTV) spécifique au patient.

L'organisation de ce mémoire est comme suit. Le chapitre 2 présente en détails le modèle utilisé de même que les techniques permettant de répondre aux objectifs formulés ci-dessus. Le chapitre 3 introduit un article dont le premier auteur est également l'auteur du présent mémoire. Le chapitre 4 est une reproduction intégrale du texte de l'article en question. Une discussion de la façon dont les résultats présentés au chapitre 4 permettent

de répondre aux objectifs fixés est présentée au chapitre 5. Enfin, une conclusion aux travaux présentés dans ce mémoire est dressée au dernier chapitre.

CHAPITRE 2

MÉTHODE

2.1 Présentation du modèle

Le modèle utilisé dans ce mémoire pour simuler la croissance d'un GBM est une variante du modèle PI original (équation 1.1). L'équation décrivant la croissance de la tumeur est

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}_{\text{cell}} \nabla c) + \Gamma \cdot \underbrace{\frac{1}{\text{HRF}} \cdot \frac{\rho c (1 - c/c_{\text{max}})}{1 + \exp\{-A(c - \kappa)\}}}_{\mathcal{P}} \quad (2.1)$$

où c , \mathbf{D}_{cell} , ρ , c_{max} et \mathcal{P} ont la même signification que dans l'équation 1.1. Les différences entre les modèles 1.1 et 2.1 sont au niveau des définitions de la prolifération \mathcal{P} et du tenseur de diffusion cellulaire \mathbf{D}_{cell} . En effet, l'équation 2.1 tient compte de modulations supplémentaires du taux de prolifération. D'abord, en plus de l'effet de saturation à haute densité (terme logistique, $1 - c/c_{\text{max}}$), une diminution de la prolifération à très faible densité a été introduite ($1 + \exp\{-A(c - \kappa)\}$). L'ajout de cette deuxième modulation est motivée par l'observation que les cellules tumorales associées à l'infiltration microscopique, là où la densité est faible, ont un taux de prolifération réduit par rapport aux cellules de la masse tumorale principale [20].

Ensuite, le facteur Γ sert à simuler des barrières anatomiques. En général, $\Gamma = 1$, sauf là où il existe des barrières, où $\Gamma = 1/1000$. Une discussion plus détaillée à propos des barrières anatomiques sera présentée à la section 2.2, en même temps que les détails sur la définition du domaine de simulation.

Le HRF (*hypoxia reduction factor*) qui apparaît dans l'équation 2.1 est une modulation de la prolifération qui dépend de la concentration d'oxygène. En effet, il est connu que le taux de prolifération ralentit à mesure que le niveau d'oxygène diminue [35]. Le HRF est tel que $\text{HRF} = 1$ dans un milieu parfaitement oxygéné (pression partielle d'oxygène $p\text{O}_2 = 21\%$), et $\text{HRF} \rightarrow \text{HRF}_{\text{max}}$ en milieu mal oxygéné, dit hypoxique ($p\text{O}_2 \rightarrow 0\%$) [13]. Puisque aucune quantification reliant le taux de prolifération net avec le HRF n'a

été trouvée dans la littérature, une relation linéaire, telle que reflétée par l'équation 2.1, est assumée.

L'équation 2.1 est solutionnée numériquement pour tous les pas de temps à partir du « jour zéro » de simulation, défini comme le jour où une IRM préradiothérapie est disponible avec DTI. La méthode utilisée pour résoudre l'équation 2.1 est appelée méthode des éléments finis (*finite element method*, FEM). Le code numérique, en soi, est implémenté en langage de programmation C++ à l'aide de la librairie `libMesh` [43]. L'implémentation a été réalisée par un analyse informatique du Réseau québécois de calcul hautes performances (RQCHP). Les détails de cette implémentation dépassent le cadre de cet ouvrage. Le pas de temps utilisé est égal à un jour ($\Delta t = 1$ d), et les résultats sont enregistrés, pour fins d'analyse, avec une fréquence de deux jours.

L'hypoxie est connue, notamment, pour accroître la résistance des cellules à la radiation [29]. La radiothérapie est simulée en utilisant une variante du MLQ qui tient compte explicitement de cet effet de radiorésistance

$$s = \exp \left\{ -\frac{\alpha}{\text{HRF}} \cdot \tilde{D} - \frac{\beta}{\text{HRF}^2} \tilde{D}^2 \right\} \quad (2.2)$$

L'horaire correspondant aux jours où une fraction de radiothérapie est donnée est connu pour chaque patient utilisé. Cette horaire est respecté pour les simulations. Il tient compte des arrêts pour les fins de semaines, les jours fériés et, s'il y a lieu, les rendez-vous reportés. Pour les jours où une fraction de radiothérapie avec une dose \tilde{D} est donnée, la densité cellulaire sur tous le domaine de simulation est instantanément diminuée en tenant compte de la fraction de survie s , de sorte que $c \mapsto sc$. La fraction de survie s est connue pour tous les voxels du domaine puisqu'une dose \tilde{D} est définie partout dans le cerveau.

Pour les patients ayant reçu une chirurgie, cette dernière est appliquée en posant $c = 0$ dans les voxels situés à l'intérieur de la cavité chirurgicale. Du point de vu numérique, cette transformation est appliquée de façon instantanée au début du pas de temps correspondant au jour de la chirurgie.

La chimiothérapie est modélisée en considérant qu'un patient donné a reçu ou non

du TMZ. En accord avec les conclusions de plusieurs études, il est assumé que le mécanisme d'action principal du TMZ est d'augmenter la radiosensibilité des cellules tumorales [4, 15, 75]. Bien qu'il s'agisse d'une approximation, la portion adjuvante du traitement de chimiothérapie est ignorée dans les simulations. La chimiothérapie est modélisée en considérant qu'un patient ayant reçu du TMZ possède un coefficient $\beta = \beta_{\text{TMZ}}$ et qu'un patient ayant reçu la radiothérapie seule possède un coefficient $\beta = \beta_{\text{RT}}$ dans l'équation 2.2 [4].

Enfin, la capacité maximale du milieu c_{max} est autorisée à diminuer à mesure que les fractions de radiothérapie sont données, telle que :

$$c_{\text{max},t} = c_{\text{max},t-1} - n(1-s)c \quad (2.3)$$

où n est un paramètre sans dimension et $c_{\text{max},t}$ représente la valeur de c_{max} au pas de temps t . La motivation à l'équation 2.3 est de simuler l'effet net de la dégradation des ressources dans un voxel donné suite à la radiothérapie : destruction des vaisseaux sanguins, accumulation de débris cellulaires, formation de nécrose, etc.

Du point de vue numérique, les équations 2.2 et 2.3 sont appliquées au début du pas de temps concerné, c'est-à-dire avant de mettre à jour la densité cellulaire pour le pas de temps en cours (solution à l'équation 2.1). Ainsi, la densité cellulaire c utilisée pour appliquer une fraction de radiothérapie et corriger la valeur de c_{max} est celle du pas de temps précédent.

2.2 Définition du domaine de simulation

Le domaine de simulation correspond au cerveau entier. L'image de référence utilisée pour la DTI (image S_0) définit le référentiel dans lequel les simulations sont effectuées. La résolution de l'image S_0 varie d'un patient à l'autre (voir tableau 4.II, au chapitre 4, pour les détails) mais est toujours de l'ordre de 2 mm dans chaque direction. Les éléments utilisés pour la résolution de l'équation 2.1 par la FEM correspondent aux voxels de l'image S_0 . En choisissant ainsi l'image S_0 , le calcul d'un recalage sur les images

S_i utilisées pour calculer le tenseur (section 1.4.2) est évité, ce qui aurait pour effet de réduire considérablement la qualité du tenseur \mathbf{D}_{eau} .

Le logiciel de traitement d'images Statistical Parametric Mapping, version 5 (SPM5, Functional Imaging Laboratory, Londres, Royaume-Uni) est utilisé pour obtenir une segmentation de la matière blanche (MB), de la matière grise (MG) et du liquide céphalo-rachidien (LCR) pour l'image S_0 . Bien que SPM5 ne soit pas parfaitement habile pour produire une segmentation robuste dans le voisinage de la tumeur, la segmentation est utilisée en premier lieu pour définir, de façon objective, la région sur l'image S_0 correspondant au cerveau. Puisque la segmentation produite par SPM5 donne les probabilités qu'un voxel donné soit de la MB, de la MG ou du LCR, respectivement, le cerveau est défini comme la zone où au moins une des trois probabilités est non nulle. La segmentation produite par SPM5 est aussi utilisée pour identifier les zones correspondant au LCR. Le LCR se retrouvant principalement en périphérie du cerveau, la segmentation obtenue est considérée comme fiable. Les définitions du cerveau et du LCR telles qu'établies par la segmentation sont révisées visuellement pour chaque patient afin de s'assurer que SPM5 ne produit pas de résultat aberrant.

Trois barrières anatomiques inhibant la propagation du GBM sont considérées dans ce mémoire : le tronc cérébral, les ventricules, et le sillon médian. Pour chaque patient, ces structures sont identifiées manuellement par un médecin résident en radio-oncologie. Les contours de ces trois structures sont tracés, pour chaque patient, sur l'IRM T2-FLAIR avec l'aide du logiciel de planification de traitement EclipseTM version 8.9 (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, États-Unis). Ces contours sont ensuite copiés sur l'image S_0 . Aucun recalage n'est requis entre les images T2-FLAIR et S_0 puisqu'elles sont acquises durant la même session IRM. Les coordonnées des deux images sont déjà dans le même référentiel. Le volume à l'intérieur des ventricules est manuellement défini comme étant du LCR. Ceci est pour prévenir une éventuelle erreur de segmentation par SPM5 au niveau des ventricules, ces derniers étant souvent à proximité de la tumeur. Le LCR, en soi, constitue une barrière à la propagation du GBM.

La nature de la barrière associée au tronc cérébral est plus subtile. En soi, le tronc

peut permettre la propagation du GBM dans la direction des fibres (orientation plus ou moins axiale). Toutefois, le GBM ne se propage habituellement pas à travers le tronc, c'est-à-dire perpendiculairement à son axe. Une couche de LCR d'une épaisseur d'au moins un voxel est donc artificiellement ajoutée à la périphérie du tronc, en excluant les extrémités.

La barrière associée au sillon médian est gérée de façon similaire. Une couche de LCR d'une épaisseur d'au moins deux voxels est artificiellement ajoutée à l'endroit où se trouve le sillon. Un exemple de la segmentation finale utilisée pour les simulations est présenté à la figure 2.1. Autant pour le tronc que pour le sillon, il est possible que l'épaisseur de la couche de LCR soit plus épaisse que celle spécifiée manuellement si SPM5 a identifié du LCR dans les régions concernées.

D'un point de vue biologique, le LCR, de même que les trois structures mentionnées ci-haut, sont, en soi, des barrières absolues à la propagation du GBM. Cependant, la croissance de la masse tumorale principale peut exercer une pression mécanique sur les structures environnantes, ce qui peut déformer, voire détruire des structures. Le résultat net est qu'un voxel qui est initialement identifié comme du LCR peut éventuellement être occupé par la tumeur en raison non pas de l'infiltration du liquide, mais de l'expansion de la tumeur. Or, le modèle utilisé dans ce mémoire ne tient pas compte explicitement de la déformation. La méthode choisie pour gérer les barrières anatomiques est d'imposer une diffusivité et un taux de prolifération tous deux réduits par un facteur 1/1000 partout où il y a du LCR. Il a été jugé que cette approximation mime raisonnablement bien l'effet de la déformation compte tenu des applications visées.

La cavité chirurgicale est identifiée manuellement sur la première image suivant la chirurgie, indépendamment qu'il s'agisse d'un IRM ou d'un CT. L'outil de recalage interne à EclipseTM est utilisé pour faire correspondre les coordonnées du contour de la cavité dessinée sur l'IRM ou le CT correspondant avec l'image S_0 . Une fois la chirurgie appliquée, la cavité est remplie de LCR.

Enfin, la définition du HRF repose sur une combinaison de deux suppositions : l'étendue du volume hypoxique (*hypoxic volume*, HV) et la distribution de la pression partielle

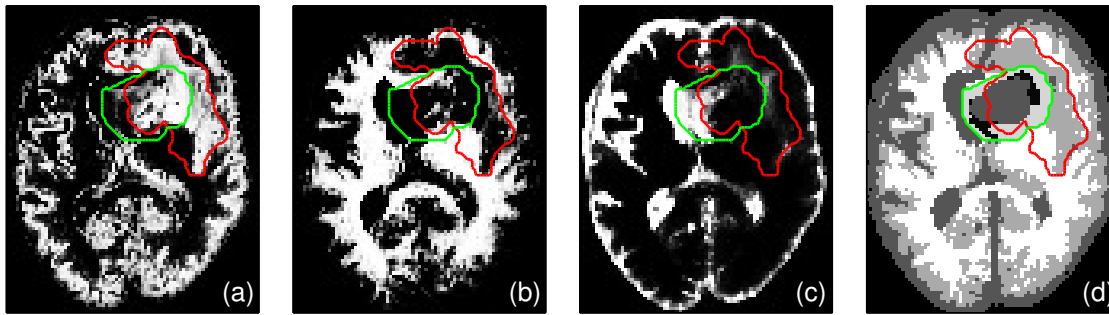


Figure 2.1 – Exemple d’une segmentation de l’image de référence S_0 . Les panneaux (a), (b) et (c) donnent respectivement la probabilité qu’un voxel donné soit de la MG, de la MB ou du LCR tel qu’établi par la segmentation de SPM5. Le panneau (d) donne le résultat final de la segmentation de la MG (gris pâle), de la MB (blanc) et du LCR (gris foncé). Sur le panneau (d), le LCR représente à la fois le LCR identifié automatiquement par SPM5, la cavité chirurgicale et les barrières anatomiques (section 2.2). Le contour vert représente le GTV et le contour rouge représente la zone de FA anormale qui sont utilisés pour définir la condition initiale (section 2.3). La nécrose est indiquée en noir à l’intérieur du GTV sur le panneau (d).

d’oxygène (pO_2).

Le HV est défini par une coquille de 3 voxels (environ 6 mm) autour des zones de nécrose. La nécrose est identifiée manuellement sur l’image T1-Gd. Un patient, parmi les neuf considérés dans cette étude, ne possède aucune zone de nécrose, et donc aucune hypoxie n’est considérée pour ce patient. Pour les huit patients pour lesquels des zones de nécrose sont identifiables, cette définition est telle que entre 51% et 93% (moyenne 75%) du HV est situé à l’intérieur du GTV. Ce pourcentage est estimé à entre 18% et 75% (moyenne 30%) dans la littérature [81]. De façon similaire, entre 7% et 28% (moyenne 15%) du HV défini pour les patients considérés dans cette étude se situe à l’intérieur du volume hyperintense sur le T2-FLAIR, contre de 10% à 48% (moyenne 30%) dans la littérature [81].

Afin de simuler l’hétérogénéité de la concentration d’oxygène à l’intérieur du HV, le HRF a été choisi aléatoirement, pour chaque voxel, en suivant une distribution qui décroît en $1/HRF$. Partout à l’extérieur du HV, $HRF = 1$. Il est possible de vérifier que cette définition dans la distribution du HRF résulte en une distribution de pO_2 qui est crédible. Il existe en effet une relation directe entre la concentration pO_2 d’oxygène dans

un milieu (mesurée en %) et le HRF [14] ¹

$$\text{HRF} = \frac{\text{HRF}_{\text{max}} \cdot K + \text{pO}_2}{K + \text{pO}_2} \quad (2.4)$$

La constante K dans l'équation 2.4 est déterminée en notant que, pour les GBM, $\text{HRF} = 2$ quand $\text{pO}_2 = 3 \text{ mmHg}$ [19] ². En inversant cette relation pour retrouver la pO_2 à partir du HRF généré, il a été vérifié que la valeur médiane de la pO_2 obtenue pour un patient donné à l'intérieur du GTV se situe entre 8,9 mmHg et 9,5 mmHg. En comparaison, des mesures directes effectuées avec une sonde ont trouvé une valeur médiane de $(11,1 \pm 9,6) \text{ mmHg}$ [19]. Par ailleurs, cette définition de la distribution de pO_2 dans le GTV est telle que 22% des voxels ont une $\text{pO}_2 < 2,5 \text{ mmHg}$, tandis que les mesures de sondes suggèrent une proportion de $(51 \pm 22)\%$ [19]. Il est à noter que les mesures de sonde ont été faites sur des patients sous anesthésie locale. Il est donc possible que cet état biaise légèrement les valeurs de pO_2 vers le bas.

En sommes, malgré que cette définition synthétique du HRF soit approximative, les données présentées ici justifient la définition utilisée. Il a été jugé que cette définition du HRF est, à défaut d'avoir en main des mesures appropriées spécifiques au patient, suffisamment réaliste pour les applications visées.

2.3 Condition initiale

L'étendue de la masse tumorale macroscopique initiale est définie par le GTV. Le GTV est identifié manuellement sur l'IRM T1-Gd acquis durant la même session que la DTI. Le contour du GTV est ensuite copié sur l'image S_0 . Tout comme le T2-FLAIR, aucun recalage n'est requis entre les images T1-Gd et S_0 . La densité de cellules tumorales à l'intérieur du GTV est estimée en utilisant un modèle théorique développé par Szafer et col. [83], validé pour des cellules gliales en culot [1], qui relie le ADC avec la fraction

¹Le notation utilisée ici diffère de celle utilisée dans Carlson et col [14], mais les concepts sont les mêmes.

²La formule donnée par l'équation 2.4 est valide lorsque la pression partielle d'oxygène est exprimée en %. Cependant, pour éviter des confusions dans le texte ci-dessus, les pressions partielles sont données en mmHg. La conversion d'une unité à l'autre s'effectue en notant que $760 \text{ mmHg} = 100\%$.

de volume f occupée par les cellules

$$\text{ADC} = \frac{f^{2/3}}{\frac{f^{1/3}}{D_C} + \frac{1-f^{1/3}}{D_E}} + (1-f^{2/3})D_E \quad (2.5)$$

où D_E est la diffusion dans l'espace extracellulaire, et D_C est la diffusion effective d'une cellule, qui tient compte de la diffusion intra-cellulaire et de la perméabilité de la membrane. Dans le formalisme du modèle de Szafer (équation 2.5), la plus petite mesure possible du ADC dans un voxel survient dans un milieu très dense ($f \rightarrow 1$) et est telle que $\text{ADC} \rightarrow D_C$; de même, la plus grande valeur possible du ADC survient dans un milieu presque exclusivement constitué d'eau ($f \rightarrow 0$) et est telle que $\text{ADC} \rightarrow D_E$. Ainsi, pour chaque patient considéré, les valeurs de D_C et D_E sont déterminées en prenant respectivement la plus petite et la plus grande valeur du ADC à l'intérieur du cerveau. Selon le patient, les valeurs utilisées pour D_E varient entre $4,93 \times 10^{-3}$ et $6,30 \times 10^{-3}$ mm²/s (moyenne : $5,51 \times 10^{-3}$ mm²/s), et les valeurs utilisées pour D_C varient entre $2,19 \times 10^{-8}$ et $8,05 \times 10^{-7}$ mm²/s (moyenne : $2,96 \times 10^{-7}$ mm²/s).

Le modèle donné par l'équation 2.5 suppose qu'il existe seulement deux compartiments dans un voxel donné : du liquide (milieu extracellulaire) et un unique type de cellule. En définissant la densité de cellules tumorales c comme étant une fraction de volume, et en assumant qu'il n'existe aucune cellule d'un autre type dans le GTV, la fraction de volume f obtenue dans chaque voxel en inversant numériquement l'équation 2.5 est directement associée à la densité de cellules tumorale c recherchée. Cela implique de définir une concentration maximale initiale $c_{\max} = 1$ (concentration normalisée), ce qui ne pose aucun problème conceptuel.

Une estimation de l'étendue microscopique initiale est également considérée. Dans les études précédentes [6], l'étendue de l'oedème visible sur l'IRM pondérée T2 est utilisée pour estimer l'infiltration microscopique. Cette hypothèse est consistante avec certains protocoles de traitement, notamment celui du RTOG (tableau 1.II), qui recommandent d'inclure l'oedème dans le CTV. Cependant, il est connu qu'il existe au moins deux types d'oedème. L'oedème cytotoxique, d'une part, est le résultat d'un processus

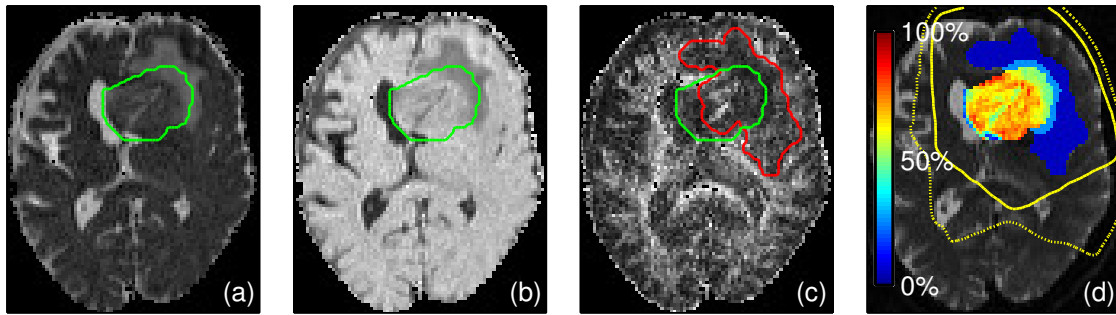


Figure 2.2 – Exemple (a) du ADC calculé à partir du tenseur \mathbf{D}_{eau} , (b) de la fraction de volume cellulaire f obtenue en inversant numériquement l'équation 2.5, (c) de la FA utilisée pour estimer l'étendue de l'infiltration microscopique initiale, et (d) de la densité de cellules tumorales initiale. Le contour vert représente le GTV et le contour rouge représente la zone de FA anormale. Les lignes jaunes pleines et pointillées sur le panneau (d) représentent respectivement les isodoses D95 et D50 d'un traitement de 40 Gy. Les panneaux présentés ici représentent la même coupe axiale et le même patient que ceux de la figure 2.1.

pathologique qui interfère localement avec la perméabilité de la membrane cellulaire, créant un gonflement par accumulation de liquide [11]. L'œdème vasogénique, d'autre part, est associé à des lésions de la barrière hématoencéphalique desquelles le liquide intravasculaire se répand dans l'espace extracellulaire. Ce type d'œdème se répand rapidement dans le cerveau (origine non locale), plus particulièrement le long des fibres de la matière blanche. Les fibres forment en quelques sortes des conduits naturels pour le flux de liquide [11]. L'œdème vasogénique tend à se résorber quand les dommages aux vaisseaux sanguins disparaissent. En outre, l'IRM pondérée T2 détecte seulement l'œdème vasogénique [11] qui, tel que précédemment mentionné, n'est pas spécifiquement causée par la présence locale de cellules tumorales. Conséquemment, il est probable que l'œdème tel qu'identifiable sur l'IRM T2 constitue une mauvaise estimation de l'étendue microscopique de la tumeur. Cette affirmation est renforcée par le fait que, en 2012, il n'existe toujours pas de consensus à savoir s'il faut ou non inclure explicitement l'œdème dans la définition du CTV en radiothérapie [54].

Alternativement, la littérature suggère que l'étendue microscopique initiale peut être obtenue en identifiant les zones anormales sur une image de FA. Au moins trois études indépendantes suggèrent en effet que l'infiltration des tissus environnants par la tumeur

altère, voire détruit, l'organisation des fibres et que cela se traduit par une baisse de la FA par rapport à l'hémisphère contralatéral [49, 67, 87]. La zone représentant une FA anormale par rapport à l'hémisphère opposé est donc manuellement identifiée pour chacun des patients. Faute de meilleure estimation, il a été décidé de conserver une valeur de 5% ($c = 0.05$) pour la densité de cellules tumorales dans la zone d'infiltration microscopique telle qu'utilisée précédemment [6]. La FA calculée lors de l'analyse du tenseur de diffusion (section 1.4.2) est convertie en image au format DICOM compatible avec EclipseTM. La région correspondant à une FA jugée anormale est identifiée manuellement et copiée sur l'image S_0 . Encore ici, le référentiel dans lequel FA est définie est identiquement le même que celui de l'image S_0 , et donc aucun recalage n'est nécessaire. La figure 2.2 montre un exemple de la carte du ADC utilisée (panneau *a*) pour calculée la fraction de volume à l'intérieur du GTV (panneau *b*). Sur la même figure, le panneau *c* montre la carte de FA utilisée pour identifier l'étendue de l'infiltration microscopique (en rouge), de même que le résultat final pour l'estimation de la densité initiale de cellules tumorales (panneau *d*).

2.4 Distribution de dose

Une distribution de dose correspondant au traitement réel qu'a reçu un patient donné est disponible dans EclipseTM. Cette dose est définie sur chaque voxel du CT utilisé pour la planification du traitement de radiothérapie. Parce que le CT de planification et l'image S_0 ne sont pas dans le même référentiel, un recalage est nécessaire. Une transformation rigide (jusqu'à trois rotations et trois translations potentielles) est calculée par SPM5 pour amener le CT sur l'image S_0 . La même transformation est utilisée pour amener la distribution de dose sur l'image S_0 . SPM5 fait également un rééchantillonnage de la distribution de dose afin d'avoir la même résolution que l'image S_0 .

2.5 Modélisation du tenseur de diffusion cellulaire à partir du tenseur de diffusion de l'eau

Les fibres de la matière blanche sont faites d'axones, elles-mêmes entourées d'une couche de myéline. La myéline étant un lipide, la diffusion de l'eau perpendiculairement à la direction des axones est fortement inhibée. Il en résulte que le tenseur de diffusion de l'eau \mathbf{D}_{eau} est anisotrope dans la matière blanche. La direction correspondant à la valeur propre la plus élevée (λ_1) correspond à la direction dans laquelle la diffusion est la plus grande. En faisant l'hypothèse que, dans un voxel donné, les axones ont toutes la même orientation, la direction de plus grande diffusivité correspond à la direction des axones.

Le tenseur de diffusion de l'eau \mathbf{D}_{eau} est calculé en utilisant la méthode décrite à la section 1.4.2. Il existe des algorithmes pour tenir compte de la présence de bruit dans les images brutes S_i acquises en DTI [42]. Aucune de ces techniques n'est utilisée dans le présent mémoire. Il est possible que la présence de bruit résulte en un tenseur qui, dans un voxel donné, ne soit pas physique. Pour les patients considérés dans cet ouvrage, entre 0,1% et 0,6% des voxels à l'intérieur du cerveau possèdent au-moins une composante du tenseur qui est non définie (NaN). En outre, entre 0,7% et 3,3% des voxels à l'intérieur du cerveau possèdent une valeur propre négative. Dans tous ces voxels, le tenseur est re-défini comme étant isotrope et égal au ADC afin d'avoir un tenseur qui est physique partout dans le cerveau. Il est à noter que le calcul du ADC tel que décrit à la section 1.4.2 possède une valeur positive sur tous les voxels à l'intérieur du cerveau.

En faisant l'hypothèse que les cellules gliales se déplacent principalement dans la direction des fibres de la matière blanche, le tenseur de diffusion cellulaire \mathbf{D}_{cell} est défini en appliquant une transformation à \mathbf{D}_{eau} qui préserve la direction des fibres :

$$\mathbf{D}_{\text{cell}} = \begin{cases} \frac{1}{1000} D_{\text{av}} & \text{LCR et GTV} \\ 0 & \text{zones de nécrose} \\ D_{\text{av}} \cdot \text{FA} \cdot \mathbf{D}_{\text{eau}} (\lambda_1 \mapsto r\lambda_1) & \text{autrement} \end{cases} \quad (2.6)$$

où D_{av} est la diffusivité moyenne pour tous le cerveau et r est un facteur d'amplification. L'ajout de FA dans la définition 2.6 est inspiré des travaux de Mosayebi [55] et a pour

effet de réduire la diffusivité dans les zones où la FA est faible. Une FA faible est généralement associée à une zone où il n’y a pas de fibres, mais peut également représenter une zone où deux (ou plusieurs) fibres se croisent. L’hypothèse est faite que les croisements de fibres représentent une portion négligeable des voxels d’intérêt, c’est-à-dire ceux dans le voisinage du GTV. En ce qui concerne les fibres principales, cette hypothèse est généralement vraie [5], bien que certaines voies d’infiltration secondaires peuvent ainsi être ignorées.

La transformation $\lambda_1 \mapsto r\lambda_1$ est appliquée en utilisant une identité [40] qui relie les trois vecteurs propres $\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3$ du tenseur \mathbf{D}_{eau} et leurs valeurs propres respectives $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$:

$$\mathbf{D}_{\text{eau}} = \mathbf{E}\mathbf{\Lambda}\mathbf{E}^T \quad (2.7)$$

où \mathbf{E} est la matrice formée par les trois vecteurs propres (placés en colonnes) et $\mathbf{\Lambda}$ est une matrice diagonale dont les valeurs correspondent au trois valeurs propres [40]. La transformation $\lambda_1 \mapsto r\lambda_1$ est appliquée en remplaçant λ_1 , la composante la plus élevée dans la matrice $\mathbf{\Lambda}$, par $r\lambda_1$, puis de calculant un nouveau tenseur avec l’identité 2.7. La direction des vecteurs propres ne change pas durant cette transformation. L’ajout d’un facteur r dans l’équation 2.6 repose sur les travaux de Jbabdi et col. [37] et a pour effet d’amplifier la diffusion dans la direction des fibres et de minimiser l’importance relative des déplacements perpendiculaires à ces dernières.

Dans l’équation 2.6, un coefficient de diffusion isotrope est assigné dans le GTV, la nécrose et de LCR. Tel qu’expliqué plus haut, la faible diffusivité définie dans le GTV et le LCR se veut une approximation de l’effet net de la déformation. Quant à la nécrose, il est assumé qu’il n’existe aucune zone viable à l’intérieur de celle-ci. D’après cette hypothèse, une récurrence tumorale ne peut pas survenir dans la nécrose, et le fait d’imposer un coefficient de diffusion nul empêche cela.

Enfin, la forme finale du tenseur \mathbf{D}_{cell} est normalisée en s’assurant que la diffusion moyenne sur tous le cerveau est égale à D_{av} .

2.6 Approche Monte Carlo pour identifier les lieux probables de récurrence

Le modèle décrit à la section 2.1 contient huit paramètres libres pour un patient donné. Pour chacun des patients considérés dans cette étude, $N = 400$ simulations (solution à l'équation 2.1) sont exécutées en utilisant autant de combinaisons de valeurs des paramètres générées aléatoirement avec des distributions normales. La moyenne et l'écart type des distributions sont estimés d'après les études antérieures dans la littérature. Les détails concernant le choix des valeurs utilisées sont discutés à la section 4.2.1.3 du manuscrit présenté au chapitre 4 [86].

Afin d'identifier où et quand, à partir de la densité cellulaire prédite par le modèle, une récurrence tumorale potentielle (ou virtuelle) survient chez un patient donné, le concept de critère de récurrence est introduit. Dans un premier temps, il est supposé que la tumeur devient visible à l'imagerie (ou, alternativement, devient symptomatique) à partir du moment où la densité cellulaire c dépasse un certain seuil c_s et que le volume couvert par $c \geq c_s$ dépasse un certain seuil V_s . L'application du critère de récurrence permet d'identifier un lieu probable de récurrence (*site of potential recurrence*, SPR) pour chaque ensemble de valeurs des paramètres.

Il n'existe pas *a priori* d'argument théorique solide pour choisir des seuils c_s et V_s en particuliers. Pour le seuil sur la densité, une valeur correspondant à $c_s = 0.8$ (80%) a déjà été utilisée précédemment dans des études similaires [30], et cette valeur est conservée pour la présente étude. Pour le seuil sur le volume, un volume tel que le rayon moyen soit égal à 1 cm est choisi. Cela résulte en un $V_s = 4,3 \text{ cm}^3$. Bien qu'il s'agisse d'une valeur relativement basse par rapport à la gamme de valeurs possibles pour le volume d'une récurrence tumorale réelle ($\lesssim 1 \text{ cm}^3$ et jusqu'à $\gtrsim 30 \text{ cm}^3$), ce choix permet au modèle de simuler une détection précoce de l'échec du traitement.

La durée des simulations est arbitrairement fixée à 850 jours (≈ 28 mois), correspondant à la durée médiane du suivi dans l'étude randomisée de Stupp et col. [76]. En tronquant la simulation à 850 jours, il se trouve que, en moyenne, 16% des ensembles de paramètres ne produisent pas de récurrence tumorale. Avec les ressources informatiques disponibles, il a été estimé qu'environ 90 heures de calculs ininterrompus sont nécessaires

pour préparer, simuler et analyser les 400 simulations d'un seul patient. Cette estimation tient compte du fait que les calculs sont en parties parallélisés sur une grappe de calcul, mais ne tient pas compte des délais d'attentes pour accéder à la grappe. Il a été jugé que le fait de prolonger la durée des simulations au-delà de 850 jours apporterait peu aux objectifs visés.

2.7 Probabilité d'occurrence

Afin d'évaluer la variabilité dans les positions prédites pour les différents SPR, la totalité des SPR obtenus pour un patient donné sont superposés. La probabilité d'occurrence (*occurrence probability*, OP) est définie comme le nombre de SPR qui se chevauchent sur un voxel donné divisé par le nombre total de SPR. Il est à noter que le nombre total de SPR n'est pas forcément égal à 400, puisque, en raison de la durée limitée de la simulation, certains ensembles de paramètres ne donnent pas lieu à une SPR dans le temps alloué. La OP est interprétée comme la probabilité qu'un voxel donné soit le lieu d'une récurrence tumorale.

2.8 Volume de progression modélisé

Historiquement, le concept de CTV pour les GBM a été défini de façon à inclure les zones qui, en moyenne pour une population de patient, sont les lieux des récurrences. L'un des objectifs du présent mémoire est de voir s'il est possible, à partir des prédictions des positions des récurrences potentielles, de définir un CTV spécifique au patient qui soit suffisamment précis pour la planification de traitement avec les techniques modernes de radiothérapie conforme.

Le concept de OP repose précisément sur les lieux potentiels de récurrences. En continuité avec la philosophie ayant historiquement guidé la définition du CTV, le concept de volume de progression modélisé (*Model-based Progression Volume*, MPV) est proposé. Le MPV est défini comme le volume possédant une OP statistiquement supérieure à une certaine valeur. La signification statistique de la OP dans un voxel donné est éva-

luée avec une technique connue sous le nom de *bootstrap*, qui consiste à rééchantillonner aléatoirement l'échantillon initial. L'échantillon dont il est question ici est constitué des ensembles de simulations produisant chacun des SPR. Neuf rééchantillonnages sont ainsi réalisés. Un test- t est appliqué sur chacune des dix estimations de la OP ainsi obtenues, en comptant l'estimation originale (avant le rééchantillonnage). La signification statistique est établie lorsque la valeur- p est inférieure à 0,05. Le volume tel que $p < 0,05$ pour une certaine valeur de OP est noté explicitement comme le MPV_{OP} . Par exemple, un volume dont la OP serait statistiquement supérieure à 50% serait noté MPV_{50} .

CHAPITRE 3

PRÉSENTATION DE L'ARTICLE

3.1 Mise en contexte

La totalité des résultats et la majorité des conclusions aux travaux décrits dans ce mémoire ont été publiés en novembre 2012 dans le journal *Medical Physics* [86]. Cet article est présenté intégralement au chapitre suivant. Les problèmes adressés dans cet article sont essentiellement les problèmes décrits à la section 1.6. La méthode utilisée dans l'article pour étudier ces problèmes a été décrite en détails au chapitre 2.

Les données de neuf patients porteurs de GBM pour lesquels une DTI était disponible avant le traitement de radiothérapie ont été utilisées pour cette étude. Pour chaque patient, une géométrie (section 2.2), une condition initiale (section 2.3), un tenseur de diffusion cellulaire \mathbf{D}_{cell} (section 2.5) et une distribution de dose (section 2.4) qui lui sont spécifiques ont été définis et utilisés pour simuler la croissance de la tumeur et la réponse à la radiothérapie. Un total de 400 simulations ont été effectuées pour chaque patient en utilisant autant d'ensembles de valeurs pour les paramètres libres (section 2.6). Un SPR a été identifié pour chacune des simulations (section 2.6). La OP (section 2.7) et la famille de volumes MPV_{OP} (section 2.8) ont par la suite été calculés pour chaque patient.

L'objectif premier de l'article était de démontrer la robustesse aux valeurs des paramètres libres du modèle PI pour prédire un SPR. Cette robustesse a été démontrée et quantifiée par l'existence de MPV_{OP} pour des valeurs élevées de OP. En particulier, il a été démontré que, pour huit des neuf patients considérés, il existe un volume statistiquement significatif pour lequel $\text{OP} > 50\%$, c'est-à-dire qu'un MPV_{50} existe pour ces patients. Statistiquement parlant, cela signifie que le modèle décrit au chapitre 2 prédit une récurrence tumorale qui est au moins partiellement incluse à l'intérieur de ce volume pour la majorité des ensembles de paramètres choisis.

L'objectif secondaire de l'article était de proposer un formalisme pour identifier un CTV personnalisé. Les MPV_{OP} ont été présentés comme des candidats potentiels à cet

effet. Une analyse de convergence a été effectuée pour vérifier si les MPV_{OP} pouvaient être définis avec une précision suffisante pour les techniques de radiothérapie moderne. Formellement, il a été démontré qu'il faudrait un nombre plus grand d'ensembles de paramètres ($N > 400$) pour atteindre une véritable convergence. Cependant, une classe de volume, noté MPV_T a été identifiée. Il a été démontré que, pour $N \lesssim 400$, le MPV_T d'un patient donné pouvait être identifié avec une précision comparable à l'incertitude de positionnement pour les traitements de tumeurs cérébrales.

3.2 Contributions de chaque auteur

Pier-Yves Trépanier est à la fois le principal auteur de cet article et l'auteur du présent mémoire. Il a apporté les contributions les plus importantes à ce projet, notamment :

- Revue de littérature et choix du modèle radiobiologique utilisé (combinaison du modèle PI et du MLQ) ;
- Invention des concepts de critère de récurrence, de OP et de MPV_{OP} ;
- Implémentation de tous les outils de traitement de données et d'analyse, incluant : interface entre les données DICOM (images, contours sur EclipseTM, distribution de dose), le logiciel MatlabTM (The MathWorks, Inc., Natick, MA, É.-U.) et le code FEM, transformation du tenseur D_{eau} calculé par une routine MatlabTM existante en tenseur de diffusion cellulaire D_{cell} , interface entre les résultats du modèle et les routines MatlabTM, développement des outils pour appliquer le critère de récurrence, calculer la OP et identifier les MPV_{OP}
- Développements théoriques de la variante du modèle PI décrite à la section 2.1, sauf celles explicitement attribuées à d'autres auteurs
- Rédaction de la très grande majorité du manuscrit publié [86]

Israël Fortin est médecin résident au département de radio-oncologie du CHUM. Carole Lambert est radio-oncologue spécialisée en tumeur cérébrale au département de radio-oncologie du CHUM. Tous les deux ont agi à titre de consultants médicaux pour les

développements théoriques proposés au modèle PI, tels que décrits à la section 2.1. De façon plus spécifique, les contributions de Israël Fortin sont :

- Dessin de toutes les structures énumérées à la section 2.2 ;
- Évaluation visuelle du comportement du modèle de saturation dynamique (équation 2.3) ayant, ultimement, servi à guider le choix de l'intervalle de valeurs du paramètre n (tableau 4.I)

De façon plus spécifique, les contributions de Carole Lambert sont :

- Recrutement et suivi des patients GBM pour lesquels une DTI était disponible
- Formulation des objectifs du projet

Frédéric Lacroix est physicien médical. Il a commencé le projet en tant qu'employé du CHUM, mais est maintenant un employé du CHUQ. Il est le principal instigateur de ce projet. Ses contributions peuvent être décrites comme :

- Formulation des objectifs du projet
- Contribution au développement du concept d'un volume ciblé personnalisé en radiothérapie, ayant ultimement mené au concept de MPV_{OP}
- Contribution au recrutement des patients utilisés dans cette étude
- Contribution à la formulation des conclusions obtenues dans l'article

Bien que la rédaction, en soi, aient été principalement faite par Pier-Yves Trépanier, chaque auteur a contribué au contenu du manuscrit par des discussions et/ou la révision du texte. Tous les auteurs de même que l'éditeur du journal ont fourni leur autorisation écrite à l'utilisation du manuscrit publié dans ce mémoire.

CHAPITRE 4

A MONTE-CARLO BASED FORMALISM TO IDENTIFY POTENTIAL LOCATIONS AT HIGH-RISK OF TUMOR RECURRENCE WITH A NUMERICAL MODEL FOR GLIOBLASTOMA MULTIFORME

(Received 26 March 2012 ; revised 20 September 2012 ; accepted for publication 21 September 2012 ; published 16 October 2012)

Pier-Yves Trépanier, Israël Fortin, Carole Lambert

*Département de radio-oncologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
Hôpital Notre-Dame, 1560 Sherbrooke Est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

Frédéric Lacroix

*Département de radio-oncologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),
Hôpital Notre-Dame, 1560 Sherbrooke Est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada and
Département de radio-oncologie du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ),
Pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec, 11 Côte du Palais, Québec, Québec G1R 2J6, Canada*

Medical Physics, Vol. 39, No. 11, pp. 6682-6691, November 2012

Purpose : The strategy currently used to treat glioblastoma multiforme (GBM) patients, which mostly relies on population-based failure patterns, does not consider the important variability in such patterns reported in the literature. As part of the multidisciplinary efforts being made to develop personalized therapeutic approaches, numerical models of tumor growth and treatment are increasingly being used by different groups around the world. In this study, a new formalism relying on the proliferation-invasion model is developed to identify potential locations of GBM recurrences. We assess the sensitivity of the location of potential tumor recurrences to the input parameter values predicted for a

given patient by varying those values using a Monte-Carlo based approach. Our approach is designed to be prospective in the sense that it relies on patient-specific imaging data that can be gathered in one single preradiotherapy imaging session.

Method : We modeled the infiltration paths of glial cells using patient-specific diffusion tensor imaging (DTI) data. Nine GBM patients with preradiotherapy DTI data are considered in this study. The possible locations of tumor recurrences are determined by randomly selecting many ensembles of values for each of the growth and radiobiological parameters in the GBM growth model. A novel concept, the occurrence probability (OP), is introduced to assess the sensitivity of potential tumor recurrence locations to the input parameter values. For a given patient, the OP map is derived from a superposition of all potential tumor recurrence locations obtained with all sets of parameter values.

Results : For eight out of nine of patients, we have identified a statistically significant region where the OP is above 50%. For two patients, these high risk regions are found to be located at a distance greater than 3.9 cm from the border of the gross tumor volume (GTV) highlighting the inaccuracy of current margins for some patients. The exact location and size of these volumes with $OP > 50\%$ are, however, sensitive to the number N of ensembles of parameter values for $N \lesssim 400$. On the other hand, we have identified for each patient a threshold OP, the OP_T , which defines a volume that converges more rapidly with increasing N . The OP_T for each patient varies between 20% and 40%. The volume defined by $OP > OP_T$ may be an adequate candidate to define a personalized margin for radiotherapy treatment planning of GBM patients.

Conclusion : A new Monte-Carlo based formalism was described and used to assess the variability of sites of potential recurrence predicted by the proliferation-invasion model to input parameter values. We have shown that high risk areas could be consistently identified with a limited number of sets ($N \lesssim 400$) of randomly chosen parameter values. A major strength of this formalism is its potential prospective nature. Although a validation of the accuracy of the model-predicted tumor recurrence location still remains to be done, our method is potentially applicable to orient patient-specific definition of margins.

©2012 American Association of Physicists in Medicine. [<http://dx.doi.org/10.1118/1.4757972>]

Key words : GBM, DTI, numerical modeling, tumor recurrence location, radiation margin

4.1 Introduction

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most frequent and malignant histologic type among gliomas [61]. The local control of this tumor is very poor. Most patients develop a recurrent tumor within one year [76], even those receiving very aggressive treatments [16]. The majority of GBM recurrences are located within 2 to 3 cm of the presurgical margin [3]. Historically, this has motivated the margin added to the gross tumor volume (GTV) to define the clinical target volume (CTV) [25]. However, histological analyses have identified an anisotropic propagation of tumorous cells up to 5 cm from the computerized tomography (CT) contrast-enhanced rim and have shown a large interpatient variability [9]. This variable microscopic infiltration is not considered in the population-based approach currently used to define the radiation margin.

Numerical models of tumor growth and treatment are increasingly being used by different groups around the world as part of the multidisciplinary efforts being made to develop patient-specific therapeutic approaches. One such model, the proliferation-invasion (PI) model [73], is specifically tailored to model gliomas and has gained much popularity in the last decade. This model is capable of producing patterns for the infiltrating tumor beyond the GTV [79] which are similar to the ones obtained histologically [9]. It can also reproduce the apparent size of the tumor over time [84], even following radiotherapy [73]. It has moreover succeeded in prospectively predicting the survival time of GBM patients who underwent surgery [82]. Finally, the patient-specific growth parameter values of the PI model were shown to have prognostic significance [90].

One challenging issue with the use of any numerical model is the estimation of appropriate patient-specific parameter values to use in the model. Rockne *et al.* [73], Konukoglu *et al.* [44] and Hogeia *et al.* [33] have computed patient-specific values for the cellular diffusion coefficient D_{av} and clonogen proliferation rate ρ used in the PI model by using

images from two magnetic resonance imaging (MRI) sessions. These three studies provide consistent and independent values for patient-specific growth parameters. The broad idea behind each of the proposed methods is to infer the growth parameter values from the evolution of the visible edge of the tumor. Images from two time series of untreated tumor are required to isolate the effect of growth. It is also preferable for such images to be acquired using the same imaging modality to ensure that the “visible edge” is consistent on both images. These constraints render these methods not applicable to every clinical situation. Two such time series of untreated tumor are not always available for GBM patients as they tend to be surgically treated rapidly. Our experience in trying to use one of such method [73] with one patient found in our archive for whom two appropriate scans are available led to inconsistent (negative) parameter values. Rockne *et al.* [73] have also computed patient-specific values for the α parameter used in the linear-quadratic model (LQM) [29] using both pre- and postradiotherapy MRI. The α values were found to be correlated with the proliferation rate ρ [73]. Yet, the technique described by Rockne *et al.* does not seem to be applicable to patients receiving gross total resection (GTR). As most GBM patients receive a GTR whenever possible, this renders problematic the prospective estimation of α with only an *a priori* knowledge of ρ . Overall, although we do not question the validity of the above studies in estimating patient-specific parameter values, we believe that the difficulties encountered and the potential error associated with such parameter values are serious limitations to a widespread use of the PI model in a regular clinical setting.

Diffusion tensor imaging (DTI), a clinically approved MRI modality, allows the measurement of the orientation of white matter fibers in the brain. The knowledge of the spatial organization of such fibers can be used to identify the main pathways of glioma invasion since malignant glioma cells infiltrate preferentially along such fibers [26]. Clatz *et al.* [17] and Jbabdi *et al.* [37] have incorporated DTI data from healthy subjects or atlases to capture the anisotropy of tumor expansion in a PI model. However, the presence of the tumor can disrupt the white matter fiber organization as far as 3.1 cm away from the GTV [38]. For this reason, we believe that a PI model may have a better predictive

potential when using patient-specific DTI to model clonogen propagation. As most GBM patients undergo an MRI exam at some point before starting their radiotherapy treatment, a DTI sequence can be included within a preradiotherapy MRI protocol.

In this paper, a proliferation-invasion type model is used to identify, prior to radiotherapy, the possible locations of tumor recurrence. Due to the technical difficulty of estimating precisely patient-specific parameter values, we have developed a Monte Carlo formalism which considers the variability in such parameter values. The patient-specific data incorporated in our model are 1) an MRI scan to provide information about the location of tumor and main anatomic barriers, 2) a DTI exam to identify the dominant infiltration paths, and 3) the dose distribution and treatment schedule. Our formalism relies on the hypothesis that most GBM failures should be either local or located along one of the dominant infiltration paths. Our technique differs from previous studies in three major aspects. First, to our knowledge this is the first study to incorporate patient-specific DTI data to model the infiltration paths of GBM clonogens. Second, we quantify the robustness of the site of potential tumor recurrence predicted by a PI model for a given patient by incorporating the variability in the growth parameter values. Finally, the prerequisite of our approach relies on patient-specific imaging data that can be gathered in one single preradiotherapy imaging session, beside the treatment planning CT itself.

4.2 Method

4.2.1 Model description

4.2.1.1 Growth model

The equation for the proliferation-invasion model may be written as

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}_{\text{cell}} \nabla c) + \mathcal{P} \quad (4.1)$$

where c is the tumor cell density, \mathbf{D}_{cell} is the cell diffusion tensor and \mathcal{P} is the proliferation law. We treat the tumor cell density as a volume fraction, where c equals the number of clonogens divided by the maximum possible number of cells (tumorous + healthy) that

could reside in a given volume of interest, expressed as a percentage (%).

To model the cell diffusion tensor \mathbf{D}_{cell} , the water diffusion tensor $\mathbf{D}_{\text{water}}$ was measured using DTI. The principal eigenvalue was amplified by a factor r following the method described by Jbabdi *et al.* [37]. The tensor was multiplied on a voxel-by-voxel basis by the fractional anisotropy (FA) [41] and normalized by a constant value D_{av} , which represents the average (scalar) diffusivity of the whole brain. Finally, an isotropic diffusivity of $D_{\text{av}}/1000$ was imposed in cerebrospinal fluid (CSF), the resection cavity, and the GTV (excluding necrotic areas), and a diffusivity of zero was imposed inside nonresected necrotic areas. The expression for \mathbf{D}_{cell} is

$$\mathbf{D}_{\text{cell}} = \begin{cases} \frac{1}{1000} D_{\text{av}} & \text{CSF and GTV} \\ 0 & \text{necrotic area} \\ D_{\text{av}} \cdot \text{FA} \cdot \mathbf{D}_{\text{water}} (\lambda_1 \mapsto r\lambda_1) & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.2)$$

where λ_1 is the largest eigenvalue. This definition of \mathbf{D}_{cell} aims to emphasize the diffusion along white matter fibers. We fixed $r = 1$ where $\text{FA} < 0.3$ but kept it variable otherwise (Section 4.2.1.3 and Table 4.I). The threshold of 0.3 for FA has been used previously [33, 44] to distinguish white matter from grey matter. Regarding the zero diffusion assigned to necrotic areas, it is motivated by the hypothesis that the necrotic tissue identified on the images have no viable areas. We assume that recurrent tumor cannot occur in such non-viable areas, and setting a null diffusion coefficient prevents this. Regarding the CSF, the cell diffusion tensor \mathbf{D}_{cell} aims to model the motility of tumor cells, which is an active process for glioma cells [21]. CSF, by itself, does not allow the propagation of tumor cells as far as motility is concerned. However, a voxel that is initially occupied by CSF may be the location of a tumor recurrence due to the volume expansion of the main tumor mass. The scaling (1/1000) of both the diffusion coefficient and proliferation rate in CSF (see equation 4.3 below) are approximations that were made to mimic the growth of the tumor inside CSF in areas that are contiguous to the bulk tumor.

We use a proliferation law \mathcal{P} given by

$$\mathcal{P} = \Gamma \cdot \frac{1}{\text{HRF}} \cdot \frac{\rho c (1 - c/c_{\max})}{1 + \exp\{-A(c - \kappa)\}} \quad (4.3)$$

where ρ is the nominal proliferation rate, c_{\max} is the maximum tumor cell density, A , κ , and Γ are dimensionless modulation parameters, and HRF is the hypoxia reduction factor [13]. We set $\Gamma = 1/1000$ inside CSF and $\Gamma = 1$ otherwise. The term $\rho c (1 - c/c_{\max})$ is the widely used logistic growth law. We consider an exponential modulation which phenomenologically reproduce the lower proliferation associated with the infiltrating (low density) part of the tumor [20]. Finally, as a statistically significant reduction in proliferation with decreasing oxygen concentration has been reported [35], we hypothesize that the proliferation is scaled by the same factor as radiosensitivity, namely the HRF (see equation 4.4 below).

4.2.1.2 Treatment model

Three types of therapies are considered : radiotherapy, surgery and chemotherapy. Surgery is modeled by removing all the cells present inside the surgical cavity. Radiotherapy is modeled using a modified version of the LQM that explicitly includes the effect of hypoxia. The fraction s of cell survival following the absorption of a given dose \tilde{D} of radiation is

$$s = \exp \left\{ -\frac{\alpha}{\text{HRF}} \cdot \tilde{D} - \frac{\beta}{\text{HRF}^2} \tilde{D}^2 \right\} \quad (4.4)$$

where α and β are the aerobic radiosensitivity parameters. We use a single factor, the HRF, to reduce the radiosensitivity of both the linear (α) and quadratic (β) components of the LQM in the presence of hypoxia [14]. A dose protraction factor is sometimes included in the LQM formalism to incorporate the effect of time on the β term. However, in external beam radiotherapy, this factor can be very close to one [63]. Both the surgery and radiotherapy are thus assumed to be instantaneous processes.

Hypoxic regions are defined by adding a 6 mm shell to the necrotic areas when possible. If an MRI was not available before surgery to assess the presence of necrotic areas

(two patients in our sample), the surgical cavity was used to approximate the extent of the necrotic volume. This definition results in a hypoxic volume whose coverage of both the T1-Gd MRI (gadolinium contrast-enhanced) volume and T2-FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) hyperintense regions is consistent with clinical observations [81]. Each hypoxic voxel is assigned a different HRF randomly chosen with a probability that decreases with the inverse of the HRF. The minimum possible value, by definition, is $\text{HRF}_{\min} = 1$. The maximum possible value is set to $\text{HRF}_{\max} = 3$. This is a conservative choice [29] to reflect the highly radioresistant nature of GBM. We have verified that the oxygen distribution inferred from this HRF distribution [14] is plausible for GBM patients [19] (data not shown).

Preclinical [15], clinical [75] and modeling studies [4] suggest that temozolomide has a purely radiosensitizing effect. Barazzuol *et al.* [4] have shown that temozolomide affects primarily the β parameter and has little effect on the α parameter. We therefore model the concomitant cycle of temozolomide by using two distinct β parameters, one for patients who receive radiotherapy only (β_{RT}) and one for patients who also receive temozolomide (β_{TMZ}). We do not model the adjuvant cycle of temozolomide.

We allow the saturation tumor cell density c_{\max} to decrease as the radiotherapy is applied. For the time steps where a radiotherapy fraction is given, the value of c_{\max} is adjusted according to

$$c_{\max,t} = c_{\max,t-1} - n(1-s)c \quad (4.5)$$

where n is a dimensionless parameter and $c_{\max,t}$ represents the value of c_{\max} at timestep t . Equation 4.5 aims to model the net effect of biological processes that may inhibit the regrowth of tumor following irradiation, such as the formation of radionecrosis or the deterioration of vascularity.

4.2.1.3 Monte Carlo method

For each patient, $N = 400$ simulations are run using as many randomly-generated model parameter values combinations generated with normal distributions. Each parameter and

the corresponding mean value μ and standard deviation σ are summarized in Table 4.I. The values for ρ and D_{av} are based on the distribution obtained by Rockne *et al.* [73] and truncated to respect the lower bounds found in that paper. The σ for D_{av} was increased by a factor of 10 to capture possible extreme invasion scenarios. The values for α , β_{TMZ} , and β_{RT} are based on the modeling results of Barazzuol *et al.* [4]. The values for r are based on the work of Jbabdi *et al.* and the distribution is truncated to ensure $r \geq 1$ [37]. We propose values for A , κ , and n based on the following ; in the case of A and κ , we desired the proliferation to be lowered at low density, but not too much otherwise no tumor would recur within the simulation timeframe. In the case of n , we wished to inhibit the repopulation of irradiated voxels, but not completely since local recurrence can occur in GBM. We impose $n \leq 1$ to prevent the saturation density c_{max} to go below zero. For all parameters that do not have explicit bounding, the distributions are truncated to avoid negative values and an upper bound corresponding to 5σ is set as a consequence of the available numerical precision. We refer to an *ensemble of parameter values* a given set of eight values, one for each parameter in Table 4.I. Only one value of β , either β_{TMZ} or β_{RT} , is considered for a given patient, whichever is appropriate. We limited our analysis to 400 parameter values combinations because we have judged that it was sufficient to demonstrate the potential of our approach given the computing resources at our disposal at this point in time.

4.2.1.4 Numerical aspects

The finite element method is used to solve equation 4.1 in three dimensions with a C++ code using the libMesh library [43] (University of Texas, Austin, TX, U.S.A.). The surgery is applied at the beginning of the time step where it is performed. Equations 4.4 and 4.5 are applied at the beginning of each time step where a radiotherapy fraction is given. Elements correspond to the voxels of the reference diffusion image. The time step is one day and one of every two time steps are recorded for analysis. The initial cell density inside the GTV is defined by converting the apparent diffusion coefficient (ADC) to cell density using the parallel-series approximation of a tissue diffusion model described by

Parameter	Symbol (units)	(μ, σ)	Range
Average diffusion coefficient [73]	D_{av} ($\text{mm}^2\text{day}^{-1}$)	(0.046, 0.4)	[0.018, 2.0]
Jbabdi amplification factor [37]	r (none)	(10, 30)	[1, 150]
Nominal proliferation rate [73]	ρ (day^{-1})	(0.05, 0.04)	[0.01, 0.20]
Growth modulation strength-factor	A (none)	(0, 2.5)	[0, 12.5]
Growth modulation shift-factor	κ (none)	(0, 0.025)	[0, 0.125]
Dynamic saturation	n (none)	(0, 0.25)	[0, 1]
Radiosensitivity parameters [4]	α (Gy^{-1})	(0.10, 0.10)	[0, 0.5]
	β_{TMZ} (Gy^{-2})	(0.03, 0.008)	[0, 0.04]
	β_{RT} (Gy^{-2})	(0.008, 0.006)	[0, 0.03]

Tableau 4.I – Summary of model parameters values. μ and σ refer to the mean and standard deviation of a normal distribution used to generate parameter values. The ranges indicate the limits where the distributions are truncated.

Szafer *et al.* [1, 83] and fixed to $c = 0.05$ inside the assumed microscopic infiltration region. Necrotic regions are assigned $c = 0$. The initial saturation density c_{max} is set to unity in all voxels. Peripheral CSF is identified using a segmentation done with the Statistical Parametric Mapping software version 5 (SPM5, Functional Imaging Laboratory, London, United Kingdom), and the CSF-filled brain midline is forced to be at least two voxels thick. The ventricles are filled with CSF. A layer of one voxel around the trunk is forced to be CSF to simulate a barrier to GBM growth. We set $\text{HRF} = 1$ outside the hypoxic volume. Given the computing resources at our disposal, we terminated the simulations after 850 days (28 months), which corresponds to the median follow-up period in the clinical study of Stupp *et al.* [76]. On average, 84% of the simulations run for a given patient predicted a tumor recurrence within this timeframe.

4.2.2 Data

4.2.2.1 Patients

Nine histologically confirmed primary GBM patients for which preradiotherapy DTI is available are considered in this study. All patients underwent radiotherapy between November 2010 and December 2011. The characteristics of each patient and the treatment that each has received are summarized in Table 4.II.

Patient	Prescribed dose / No. of fractions	Surgery	Concomitant chemotherapy	DTI voxel dimensions	Hypoxia considered
1	40 Gy / 15	GTR	None	2 x 2 x 2 mm ³	Yes
2	60 Gy / 30	GTR	TMZ	2.05 x 2.05 x 2 mm ³	Yes
3	60 Gy / 30	B	TMZ	2 x 2 x 2 mm ³	No
4	60 Gy / 30	STR	TMZ	1.75 x 1.75 x 2 mm ³	Yes
5	40 Gy / 15	STR	None	2 x 2 x 2 mm ³	Yes
6	60 Gy / 30	GTR	TMZ	2.05 x 2.05 x 2 mm ³	Yes
7	60 Gy / 30	GTR	TMZ	2.05 x 2.05 x 2 mm ³	Yes
8	40 Gy / 15	GTR	None	2 x 2 x 2 mm ³	Yes
9	40 Gy / 15	B	TMZ	2.05 x 2.05 x 2 mm ³	Yes

Tableau 4.II – Summary of patients properties. GTR = gross total resection, STR = sub-total resection, B = biopsy only, TMZ = temozolomide. The presence of hypoxia was considered in the model if either necrosis (preferably) or a surgical cavity (otherwise) was identifiable for a given patient.

4.2.2.2 Images

The water diffusion tensor $\mathbf{D}_{\text{water}}$, the ADC, and the FA maps are calculated from the raw DTI acquisition using a MatlabTM script (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, U.S.A.) developed in our center based on linear least-squares fit [42]. Four patients were scanned with an AvantoTM 1.5T scanner (Siemens, Munich, Germany) with the following parameters for the DTI sequence : $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, repetition time (TR) of 12330 ms, echo time (TE) of 94 ms, voxel size of $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, 78 axial slices, 12 diffusion gradient directions. Four patients were scanned with an AchievaTM 3T scanner (Phillips, Amsterdam, The Netherlands) with $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, TR=8314 ms, TE=69 ms, voxel size of $2.05 \times 2.05 \times 2 \text{ mm}^3$, 78 axial slices, 15 diffusion gradient directions. One patient was scanned with the AchievaTM scanner with $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, TR=6147 ms, TE=60 ms, voxel size of $1.75 \times 1.75 \times 2 \text{ mm}^3$, 60 axial slices, 15 diffusion gradient directions. The GTV is contoured on the T1-Gd acquired within the same imaging study as that of DTI. Necrotic areas are contoured on the same T1-Gd image. The extent of the microscopic tumor cell infiltration is based on the anomalous FA region [66]. The surgical cavity is contoured on the CT following the surgery. The brain midline, the ventricles and the trunk are contoured on the T2-FLAIR image. All contours are made manually by a single physician specialized in brain tumors. All contours are drawn on the respective images

in EclipseTM version 8.9 (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA, U.S.A.) and copied onto the reference diffusion image ($b = 0$) using the internal rigid registration tool provided with EclipseTM.

4.2.2.3 Radiotherapy treatment plan

The dose distribution received by a given patient as well as his treatment schedule are exported from EclipseTM. The treatment planning CT is rigidly registered using SPM5 to fit the reference diffusion image, an anatomic image with low spatial resolution that defines the geometry in which the simulations are run. The same transformation is applied to the dose distribution. The quality of the registration is assessed by ensuring that, visually, all the main structures on both images correspond.

4.2.3 Assessment of the sensitivity of tumor recurrence location to input parameter values

4.2.3.1 Site of potential recurrence

The location of a potential recurrence is identified from the cell density distribution produced by the model. We assume that the tumor becomes visible on a T1-Gd MRI when the density reaches 80% [30]. We further assume that the visible tumor is noticed on a T1-Gd MRI when it reaches a volume $\geq 4.2 \text{ cm}^3$ (equivalent to a sphere with a 2 cm diameter). Based on our experience, this is on the low side of the wide range of possible values for the volume of a real recurrent tumor ($\lesssim 1 \text{ cm}^3$ up to $\gtrsim 30 \text{ cm}^3$). By choosing such a small threshold volume, we allow our model to simulate an early detection of treatment failure. The combination of the threshold volume and threshold density define the *failure criterion*. Once the simulated tumor has been “detected” according to this failure criterion, the volume obtained by the segmentation of the cell density ($c \geq 80\%$) at this time is defined as a *site of potential recurrence* (SPR). Our algorithm considers the entire volume above the threshold density at the time of tumor recurrence to identify an SPR, with no consideration of it being unifocal or multifocal. One SPR is thus defined for each ensemble of parameter values for which a tumor recurrence occurs within the

simulation timeframe, for each patient. An example of an SPR is shown on Figure 4.1a along with the GTV.

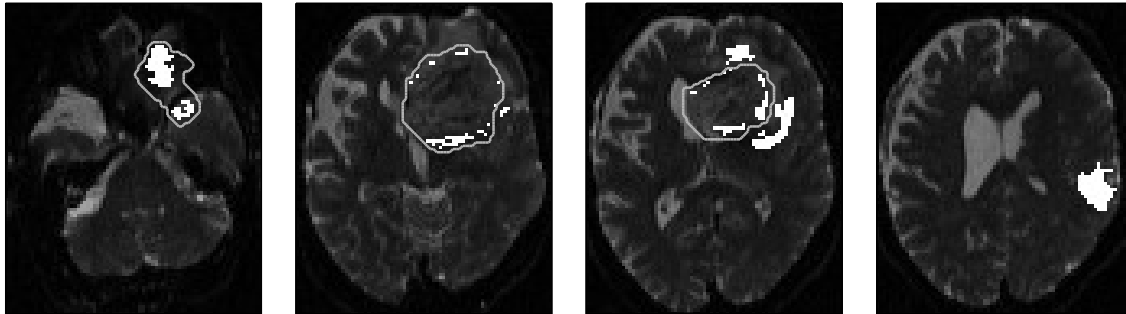
4.2.3.2 Occurrence probability

All SPRs for a given patient are superimposed onto the same image. We define the *occurrence probability* (OP) as the number of SPRs overlaying a given voxel divided by the number of simulations for which a tumor recurrence occurs within the simulation timeframe. The OP represents the probability that a given voxel is the location of a potential tumor recurrence. Unless explicitly stated otherwise, $N = 400$ simulations per patient are used to compute all results presented in Section 4.3. Regions where OP is high represent regions where the sensitivity of SPR location to input parameter values is low. An example of OP map is shown on Figure 4.1b.

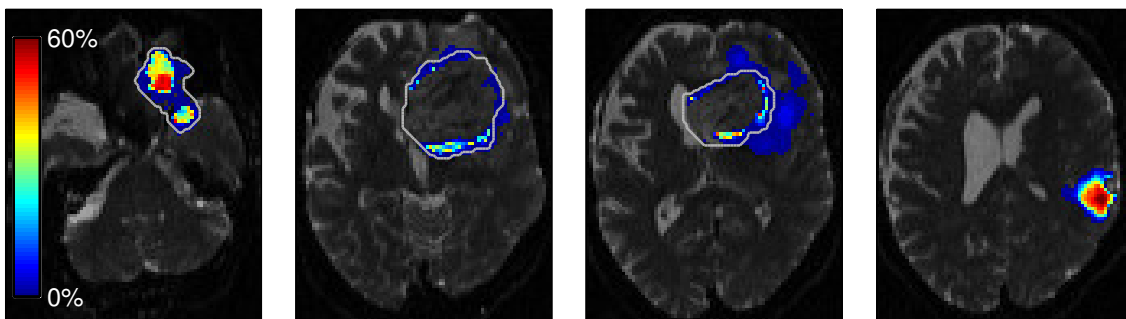
4.2.3.3 Model-based progression volume

The robustness of the location of SPR to input parameter values is assessed by identifying statistically significant volumes with high OP values. We first evaluated the variability of the OP maps by applying a random resampling with replacement of all simulations used to compute the OP. This technique, commonly known as bootstrapping, consists in randomly selecting N ensembles of parameter values (and corresponding simulation results) among the N original ensembles. We allow replacement when making this resampling selection in the sense that a given ensemble of parameter can be selected twice (or more times). We performed nine such resamplings for a total of ten measurements of the OP map (including the original sets before resampling) for a given patient. The volume for which the OP has a statistically significant value higher than a given threshold defines the *model-based progression volume* for that OP threshold (MPV_{OP}). For example, a volume in which the OP is shown to be significantly higher than 50% would be referred to as the MPV_{50} . Statistical significance is tested by applying a right-tail t -test ($p < 0.05$) on the ten OP measurements for each voxel. The OP thresholds considered for this analysis are 10% to 90% by steps of 5%. An example of an MPV_{50} is shown on Figure 4.1c.

(a) SPR (white-filled region) obtained with one given ensemble of parameter values



(b) OP map (red to blue color gradient shown on the left) obtained with $N = 400$ ensembles of parameter values



(c) MPV₅₀ volume (white-filled region indicated by arrows) obtained with $N = 400$ ensembles of parameter values

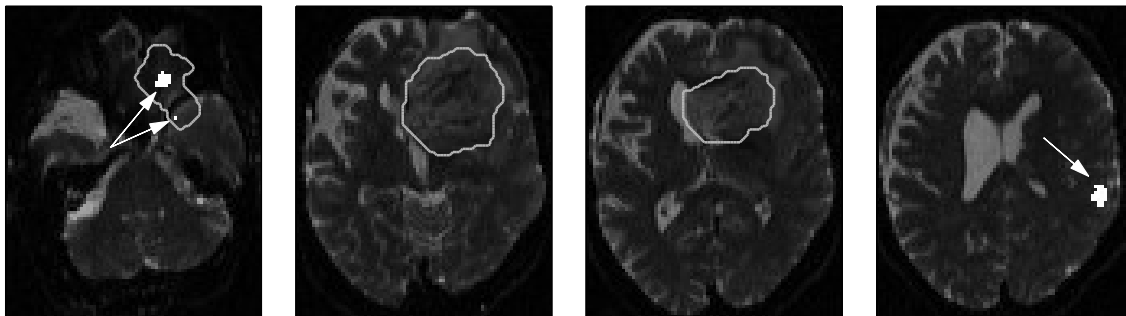


Figure 4.1 – Example of an SPR (a), OP map (b) and MPV₅₀ (c) obtained for Patient 1. The gray contours represents the GTV. Slices are not consecutive.

4.2.4 Assessment of convergence

We calculated OP maps and corresponding MPV_{OP} with different values for N : 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 200, 250, 300, 350 and 400, where N is the number of ensembles of parameter values used. We considered two criteria to quantify the convergence with increasing N : 1) the change in the absolute volume (in cm^3) of a given MPV_{OP} , and 2) the geometrical similarity between any given MPV_{OP} produced with a given $N = N_1$ with the corresponding MPV_{OP} produced with $N = 400$, where $N_1 < 400$. The potential change in absolute volume of a given MPV_{OP} was tested by looking at the correlation between the absolute volume of a given MPV_{OP} and the value of N . Statistical significance of this correlation was tested ($p < 0.05$) by transforming the correlation into a t statistic. The geometrical similarity was tested by calculating the Jaccard index. This index is defined by the number of voxels that are common to both volumes, divided by the number of voxels that belong to either one of the two volumes.

4.3 Results

4.3.1 Sensitivity of SPR location to input parameter values

There exists a fundamental difference between Figure 4.1a and Figure 4.1c. Figure 4.1a represents a single SPR. A possible tumor recurrence would have an $\sim 1/N$ probability of actually occurring at that specific location, with this specific morphology. Figure 4.1c, on the other hand, shows that there is a 50% probability that a possible tumor recurrence would be partly enclosed within the area identified in white. The areas shown on Figure 4.1c are therefore much more robust to input parameter values than those shown on Figure 4.1a.

The absolute volume (in cm^3) of each of the 17 different MPV_{OP} identified for each patient are shown on Figure 4.2. Interestingly, an MPV_{50} (white bars) could be identified in eight out of nine (89%) patients. Figure 4.2 shows that the absolute volume of the MPV_{OP} decreases as the OP increases. This is a direct consequence of the definition of an MPV_{OP} , which includes all areas with OP higher than a given threshold.

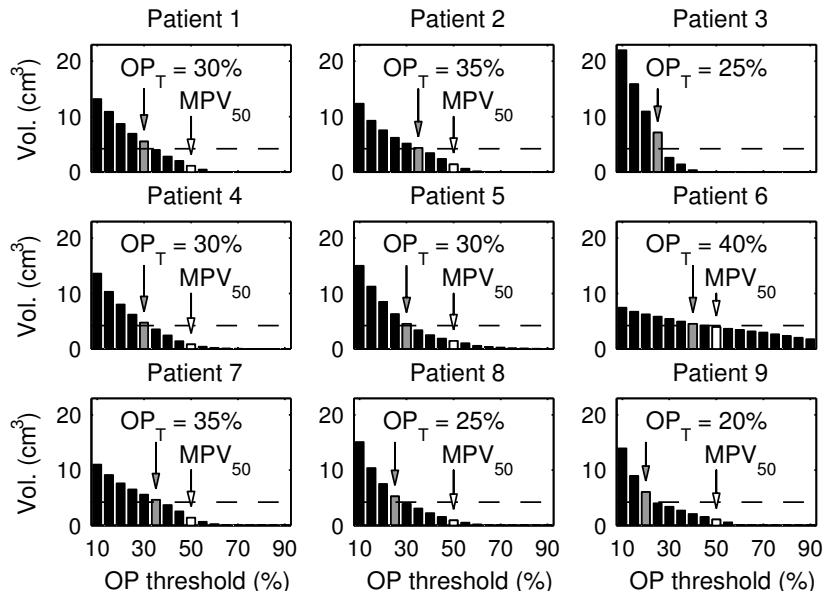


Figure 4.2 – Absolute volumes of all MPV_{OP} for each patients. The gray bars indicate the MPV_T and corresponding OP_T value. The threshold volume (4.2 cm^3) used to define an SPR is indicated by the dashed line. The white bars indicates the MPV_{50} , if it exists.

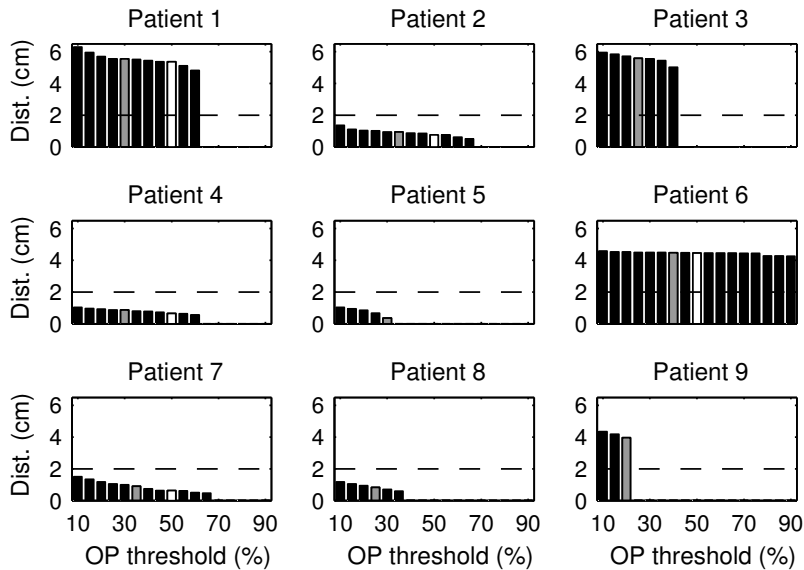


Figure 4.3 – Outward distance between a given MPV_{OP} and GTV for each patient. Gray bars indicate the distance for the MPV_T . White bars indicate the distance for the MPV_{50} , if applicable. These distances represent the margin that would need to be added to the GTV to include a given MPV_{OP} . The absence of bar (null distance) for a given OP value means that, for the concerned patient, the corresponding MPV_{OP} is either nonexistent or completely located inside the GTV. The dashed line represents the typical uniform margin (2 cm) traditionally added to the GTV to define the CTV.

Figure 4.3 shows the distance between the outward boundary of each considered MPV_{OP} to the GTV. It represents the margin that would need to be added to the GTV to include the concerned MPV_{OP} . A distance of zero indicates that the volume is either inside the GTV or nonexistent. The dashed line represents the 2 cm margin that is traditionally used to define the CTV from the GTV. These results suggest that four out of nine (44%) patients would be at risk of having a tumor recurrence beyond the 2 cm margin from the GTV, as suggested by the existence of MPV_{OP} that extend beyond this margin. Figure 4.3 suggests that a 2 cm margin to define the CTV would be inappropriate for about half the patients, based on the possible tumor recurrence locations. These patients would probably have benefited from a margin extension. Areas of high OP would appear as a natural choice to guide personalized margin definition as they represent areas that could be at high risk of tumor recurrence.

4.3.2 Assessment of results convergence with increasing number N of simulations

Figure 4.4 shows the absolute volume of the MPV_{20} for each patient as a function of N . The reason for showing the MPV_{20} is arbitrary but was aimed to represent a qualitative tendency which characterizes all MPV_{OP} versus N curves. The tendency is an apparent stabilization of the absolute volume for $N \gtrsim 140$. For this reason, we restrict further quantitative analyses of convergence to $N \geq 140$. Regarding Patient 3 on Figure 4.4, the evolution of the absolute volume of the MPV_{20} , as well as most other MPV_{OP} that we looked at for this patient, appear to behave very differently than all other patients. As Patient 3 is the only patient for which no hypoxia was considered (Table 4.II), further investigation would be needed to determine if the absence of hypoxia is responsible of this behavior.

A quantitative analysis of all MPV_{OP} for all patients is performed and the results are compactly summarized on Figure 4.5. The left panel of Figure 4.5 shows the correlation between the absolute volume of a given MPV_{OP} and the value of N for each patient. Black boxes indicate MPV_{OP} for which no statistically significant correlation exists and represent 62% of all tested MPV_{OP} . If considering only the MPV_{OP} for which a statisti-

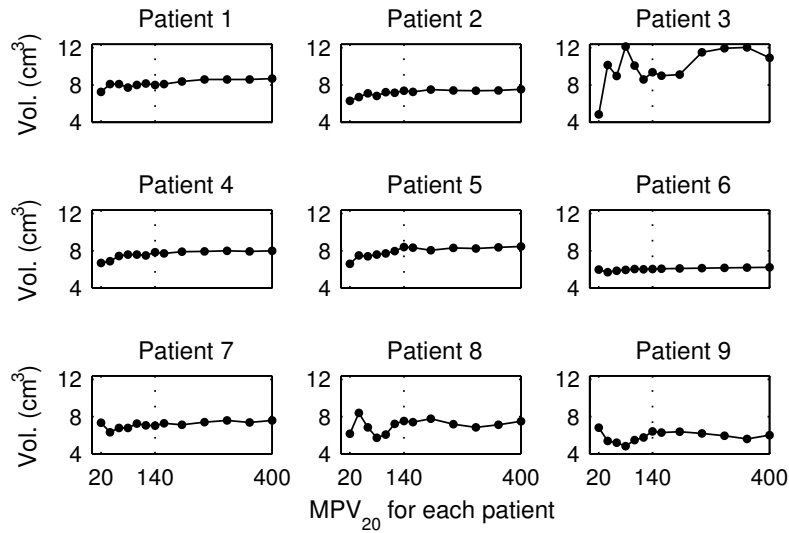


Figure 4.4 – Absolute volume the MPV₂₀ for each patient as a function of the number N of ensembles of parameter values used to calculate the underlying OP maps. The vertical dotted lines indicate $N = 140$.

cally significant change in absolute volume is found with increasing N (white boxes on the left panel of Figure 4.5), we found that the extrapolated growth of volume is 0.15 cm^3 , on average, per 100 supplementary ensembles of parameter values. This means that, by using 100 more parameter values sets to define the OP maps, the absolute volume of a given MPV_{OP} is expected to grow by 0.15 cm^3 .

The right panel of Figure 4.5 shows a summary of the classification of the Jaccard index J calculated between a given MPV_{OP} produced with $N = 140$ and the corresponding MPV_{OP} produced with $N = 400$. The black boxes represent cases for which $J > 0.80$, and represent 65% of all tested MPV_{OP}. The mean Jaccard index for all patients and all (tested) MPV_{OP} is 0.80. Very few MPV_{OP} meet both convergence criteria described in Section 4.2.4,. In fact, the two panels of Figure 4.5 even suggest that the quality of the convergence is patient-dependent.

We now investigate if a particular family of MPV_{OP} for which the convergence would be better according to the two convergence criteria could be identified. Intuitively, we suspect that an MPV_{OP} whose absolute volume is equivalent to the threshold volume used to define an SPR (4.2 cm^3 , see section 4.2.3.1) would be more likely to converge.

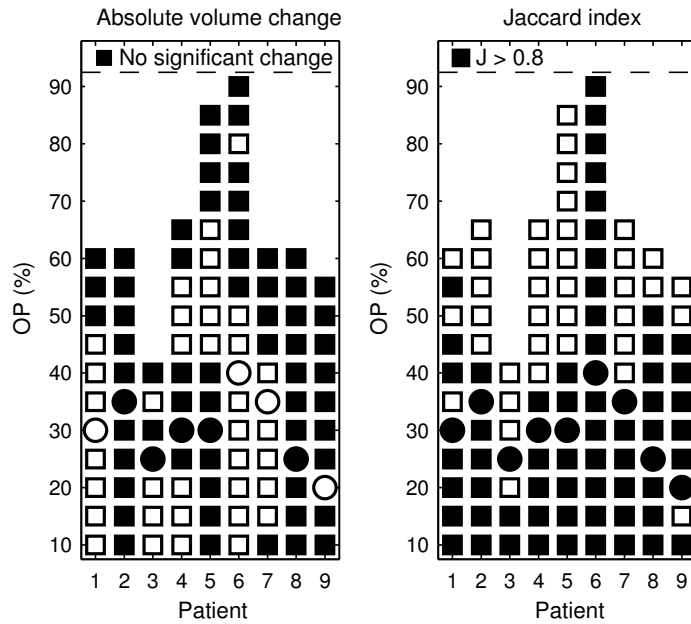


Figure 4.5 – **Left** : Black boxes indicate the OP values for which the corresponding MPV_{OP} has no statistically significant change in the absolute volume with increasing N . White boxes indicate the MPV_{OP} for which the volume show a significant change with increasing N . No box indicates that the corresponding MPV_{OP} does not exist for every $N \geq 140$ considered. **Right** : MPV_{OP} for which the Jaccard index J is above 0.8 . No box indicates that the corresponding MPV_{OP} does not exist for either $N = 140$ or $N = 400$. On both figures, the circles indicate the MPV_T

This threshold volume is illustrated by the dashed lines on figure 4.2, where the absolute volume of each MPV_{OP} are shown. To motivate our intuition, we recall that the OP maps underlying the MPV_{OP} are made by the superimposition of all SPR. Let us denote this particular family of MPV_{OP} as the MPV_T (T for “threshold”). The OP value that defines the MPV_T for a given patient is referred to as OP_T . The OP_T concept is illustrated with arrows on Figure 4.2. The special property of the MPV_T is that its size is more or less the same for each patient, being equal or slightly higher than the assumed volume of an SPR. What distinguishes the MPV_T from patient to patient is the OP with which it is associated. It is found that the OP_T value is patient-dependent, ranging from 20% to 40%.

In the specific cases of the MPV_T (circles on figure 4.5), five out of nine (56%) cases have no statistically significant change of absolute volume with increasing N . If consi-

dering only the four MPV_T with a statistically significant change in absolute volume, the extrapolated growth is 0.09 cm^3 , on average, per 100 supplementary ensembles. All MPV_T have a $J > 0.80$, with a mean value of 0.85 .

4.4 Discussion

To our knowledge, the proliferation-invasion model is the only published model for GBM growth for which some predictions have been validated against real clinical data [73, 79, 82, 84, 90]. Still, the potential lack of precision for the patient-specific parameter values in the PI model renders the predicted distribution of tumorous cells subject to large errors, and therefore unusable for the high precision treatment planning performed nowadays. In this paper, we have developed an alternative approach to use the PI model that accounts for the variability in the parameter values. We have demonstrated that, even with a random selection of parameter values, we can achieve fairly consistent predictions regarding possible sites of tumor recurrence.

The existence of the MPV_{OP} , by themselves, for high OP values indicates the robustness of possible tumor recurrence locations predicted by a proliferation-invasion (PI) model to input parameter values. More specifically, we have identified a family of geometrical volumes, the MPV_T , that can be defined with good precision with a limited number of parameter values ensembles. Given the number of parameter values ensembles that we used, we estimated that the MPV_T could be defined with a precision of 0.09 cm^3 , that is a volume equivalent to a sphere of radius 0.3 cm. If a radiation margin was to be defined based on an MPV_T obtained with $N = 200$, we would expect a potential uncertainty of the order of 0.3 cm compared, for instance, with a margin based on an MPV_T obtained with $N = 300$. This is of the order of the treatment positioning uncertainty in brain cancer patients. The error is expected to become ever lower with increasing N .

The quality of the convergence of each of the MPV_{OP} was assessed and shown to differ from one patient to the other. Considering that all parameter values used to produce the OP of all patients are the same, we conclude that the particular geometry of fiber organization around the GTV might influence the convergence. The specific dose distribution

used in the radiotherapy treatment could also be a factor to explain this variability.

Many more than 400 ensembles of parameter values would likely be needed to achieve a complete convergence of all MPV_{OP} volumes for all patients. If the MPV_T was to be used to guide personalized margin extension, a proper convergence analysis, such as the one presented in Section 4.2.4, should be done for each patient to determine the “optimal” N . Beside patient geometry and dose distribution, the “optimal” N for a given patient might also be impacted by the various hypotheses made in the model itself, especially the width of the distributions used to select the parameter values (Table 4.I). Nevertheless, the arbitrary choice of $N = 400$ used for all patients in this paper was sufficient to illustrate the potential applicability of our proposed method.

Regarding a potential predictive value, the method described in this paper has some limitations. One of those is related to the identification of white matter fibers direction. DTI-based tractography cannot resolve fiber crossings, which can represent secondary invasion pathways. However, multi-fiber tractography offers little gain regarding the tracking of dominant fibers compared with single-fiber (DTI-based) tractography [5].

Our main hypothesis is that we can predict the location of GBM recurrences by knowing the dominant pathways of glioma invasion given by DTI. This is arguably true for distant failures. However, regarding the model formalism, a recurrence in the vicinity of the GTV is not determined by the pathways identified by DTI but rather by radiobiologic considerations, namely the radiosensitivity quantified by the HRF, α , and β . Our assumptions regarding the modeling of hypoxia could be an important source of error. A quantification of this potential error could be made by doing the simulations again but with different definitions of the hypoxic volume and assumed pO_2 distribution. This is beyond the scope of the present paper and will be the subject of future work. A more accurate prediction of tumor recurrences inside or close to the GTV could be achieved with some input of patient-specific HRF, for example with a measure of hypoxia using PET or MRI perfusion data. The addition of such data would be valuable in future investigations.

Similarly, the assumed initial cell density and initial tumor extent could also be important sources of error but assessing the impact of a wrongly defined initial condition is

beyond the scope of this study. Beside DTI [66], some other advanced imaging techniques have been proposed to assess the extent of the microscopic infiltration, namely MR spectroscopy [92] and PET with ^{11}C -methionine [39]. Such data could also be considered in future investigations.

We have considered a single failure criterion to define sites of potential recurrence (SPR). Preliminary results show that MPV_{OP} sizes and locations are sensitive to the assumed combinations of threshold density and threshold volume. Thus, the definition of the failure criterion might also influence the accuracy at which the model results would correlate with real data. As we have no theoretical argument to favor one criterion or the other, this remains an open question that might be answered in a clinical validation phase of the model.

Overall, we believe that the new formalism we have described is of potential value in the definition of patient specific radiotherapy margins. We acknowledge that many sources of error still need to be resolved before our approach becomes suitable for an actual clinical trial, which ultimately will determine the value of our approach to personalize radiotherapy treatment in regular clinical practice. However, we highlight that most previous studies using the PI model [17, 33, 37, 44, 73, 79, 82, 90] do not consider the explicit effect of hypoxia nor do they use patient-specific DTI. A recent study by Gu *et al.* makes an attempt to model more thoroughly the effect of hypoxia [28] but this study is still limited by the precision of the growth parameter values. The assumptions made in our model description can be revised if necessary during the model validation phase without invalidating the formalism presented. The validation with patient-specific clinical data will be the matter of future work as more patients are still under recruitment and/or have not yet a post-treatment image available.

4.5 Conclusion

A new formalism to predict patient-specific potential sites of tumor recurrence for GBM with a proliferation-invasion model was introduced. A major finding of our study is the demonstration that patient-specific parameter values need not to be known with great pre-

cision for the model to provide consistent predictions. Another strength of our method is its potential prospective nature. We use data routinely available before the onset of radiotherapy, the only prerequisite being the inclusion of a DTI sequence to the existing MRI protocol. The introduction of a failure criterion to identify a site of potential recurrence is also an improvement compared to previous studies as it may allow a more intuitive comparison with real clinical data, as opposed to a comparison based on the predicted tumor cell density. Beside these improvements, we have highlighted a number of limitations regarding the hypotheses made in the model itself that still need to be resolved before our approach becomes suitable for an actual clinical trial and, ultimately, a regular clinical use.

We have identified a statistically significant volume, the MPV_T , which was shown to possess some interesting properties that makes it an attractive choice to orient patient-specific non-uniform margin to define the CTV from the GTV. It has a small size, includes all high risk areas and was shown to converge more rapidly with increasing N than other MPV_{OP} volumes in general. The number N of ensembles of parameter values needed to achieve a given precision in the location and size of the MPV_T depends on the patient specific geometry and, possibly, dose distribution. On average, a precision comparable to the positioning uncertainty for brain tumor patients is expected with $N \lesssim 400$ ensembles.

Acknowledgements

This work was supported by the Fonds québécois de la recherche sur la nature et les technologies (FQRNT) and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC grant 357402). All simulations were run using the computing facilities of the Réseau québécois de calcul de haute performance (RQCHP). RQCHP also provided support in writing our current numerical code. We finally thank Prof. Paul Charbonneau (Université de Montréal) for providing an early version of our numerical code.

CHAPITRE 5

DISCUSSION

Une particularité des présents travaux, par rapport aux travaux antérieurs des autres groupes, est l'incorporation d'une grande quantité de données spécifiques au patient. Notamment, une distribution de dose réelle, en trois dimensions, de même que l'horaire de traitement détaillé, ont été utilisés pour simuler le traitement de radiothérapie de chaque patient. L'effet de la chimiothérapie au témozolomide a été explicitement modélisé, de même que l'étendue précise de la résection chirurgicale. En outre, toutes les structures pertinentes spécifiques au patient, incluant les barrières anatomiques, ont été considérées dans la définition du domaine de simulation.

Également, l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) spécifique au patient a été utilisée pour modéliser les voies d'invasion du GBM. La définition utilisée pour le tenseur de diffusion cellulaire \mathbf{D}_{cell} est inspirée des travaux antérieurs [37, 55] qui ont obtenus de bons résultats qualitatifs pour la modélisation des gliomes. L'utilisation de la DTI spécifique au patient dans la présente étude est une amélioration par rapport à ces travaux. Cependant, malgré les efforts déployés au chapitre 2 pour imaginer une définition crédible de \mathbf{D}_{cell} basée sur les mécanismes connus, il demeure que la validité de la transformation utilisée pour définir \mathbf{D}_{cell} à partir de \mathbf{D}_{eau} (équation 2.6) reste à démontrer.

Parallèlement, le concept de critère de récurrence, qui permet d'identifier un lieu probable de récurrence (SPR), a été introduit. L'intérêt du concept de SPR repose sur le fait que la position et la géométrie d'un SPR peuvent être directement comparées avec la récurrence tumorale réelle observée chez un patient donné grâce aux examens d'imagerie de suivi. Cela procure ainsi un point de comparaison concret entre les prédictions du modèle PI et les résultats cliniques. Tel qu'expliqué à la section 1.5, le développement d'une nouvelle classe de prédictions dérivées du modèle PI devrait permettre de confronter ce modèle avec un plus grand nombre de contraintes observables. Puisque aucune validation directe ne sera possible dans un avenir prévisible, il s'agit là de la meilleure façon d'augmenter,

à long terme, la confiance envers les prédictions du modèle PI en vue d'une potentielle utilisation en clinique. Néanmoins, les choix de la densité seuil c_s et du volume seuil V_s utilisés dans ce mémoire, bien qu'appuyés par des arguments théoriques, demeurent arbitraires.

La robustesse du modèle décrit au chapitre 2 aux valeurs des paramètres libres a été démontrée à travers l'existence de zones dans le cerveau où la probabilité d'occurrence (OP) est très élevée et ce, pour tous les patients. Des résultats préliminaires à ceux publiés dans le manuscrit intégré au chapitre 4 [86] ont été présentés en juillet 2011 dans une présentation orale au congrès de l'AAPM (*American Association of Physicists in Medicine*) [85]. K.R. Swanson, à qui est généralement attribuée l'invention du modèle PI (équation 1.1), était présente dans l'auditoire et a qualifié cette découverte à la fois de « surprenante » et de « très intéressante ». Les implications potentielles de l'existence de hautes valeurs de OP sont :

1. S'il existe un unique ensemble de valeurs des paramètres libres pour tous les patients porteurs de GBM, alors la connaissance de la DTI suffit, à elle-seule, pour prédire le lieu de la récurrence tumorale. Les valeurs des paramètres déterminées pour une population pourraient ainsi être légitimement utilisées pour modéliser un patient particulier.
2. S'il n'existe pas un unique ensemble de valeurs des paramètres qui soit commun à tous les patients, alors des techniques relativement imprécises telles que celles décrites à la section 1.3.3 doivent être utilisées pour déterminer les valeurs des paramètres spécifiques aux patients. Cependant, le formalisme décrit dans l'article [86] est en soi une méthode permettant d'intégrer l'incertitude sur les paramètres mesurés. En outre, l'article démontre que le modèle produit quand même des résultats qui sont consistants, même avec une connaissance imprécise des valeurs des paramètres

Évidemment, les deux interprétations ci-dessus sont mutuellement exclusives. Les résultats présentés dans au chapitre 4 ne suffisent toutefois pas à déterminer laquelle de ces

deux affirmations est la bonne.

Le chapitre 4 propose également un formalisme pour définir un CTV personnalisé. Pour ce faire, le concept de MPV_{OP} a été introduit. Néanmoins, aucun argument pour favoriser un seuil optimal sur la OP n'a été développée puisque cela dépassait le cadre désiré du manuscrit [86]. En contrepartie, il a été démontré qu'il existe un seuil particulier, noté OP_T , pour lequel le nombre d'ensembles de paramètres utilisés ($N = 400$) était suffisant pour avoir une précision de positionnement comparable à la précision de positionnement utilisée pour les traitements de radiothérapie conforme des tumeurs cérébrales. Le OP_T , en soi, n'a rien de particulier, outre le fait qu'il s'agit du seuil OP pour lequel le MPV_{OP} converge le plus rapidement en fonction du nombre N d'ensembles de valeurs utilisées pour les paramètres libres. Outre la vitesse de convergence, le choix du seuil OP est un compromis entre la probabilité d'inclure la récurrence (mesurée par la OP) dans le volume traité et le volume total (en cm^3) qu'un investigateur donné serait prêt à irradier. En effet, de par sa définition, le MPV_{OP} est un volume qui grossit à mesure que le seuil OP diminue.

Si une étude avait pour objectif d'utiliser le concept de MPV_{OP} pour définir un CTV personnalisé, le chapitre 4 décrit un cadre à partir duquel l'erreur de positionnement potentielle de ce MPV_{OP} pourrait être estimée. De là, un investigateur potentiel pourrait 1) estimer l'erreur de positionnement associée à un MPV_{OP} pour un OP particulier et un nombre donné N d'ensembles de valeurs pour les paramètres, ou 2) déterminer le nombre N optimal d'ensembles de valeurs pour les paramètres nécessaires pour obtenir une erreur de positionnement jugée acceptable pour un OP particulier.

En somme, les nombreuses questions soulevées dans la présente discussion (définition de D_{cell} , choix de c_s et V_s , seuil OP optimal, interprétation générale des résultats obtenus) ne trouveront réponses que suite à une comparaison appropriée avec des données cliniques. Une telle comparaison sortait du cadre de cet ouvrage. En outre, étant donné la nature statistique des prédictions faites dans le cadre de ce mémoire, un plus grand nombre de patients serait sans doute nécessaire. Il faudrait, en outre, disposer des données nécessaires à l'estimation des paramètres spécifiques aux patients, qui font mal-

heureusement défaut à l'étude présentée dans cet ouvrage.

CONCLUSION

Dans ce mémoire, un modèle radiobiologique décrivant la croissance d'un glioblastome (GBM) et sa réponse à un traitement de radiothérapie a été présenté. Le modèle de croissance repose sur le formalisme du modèle de prolifération-invasion (PI) [73] mais tient compte de mécanismes supplémentaires pour simuler la prolifération. Le modèle de réponse au traitement est une variante du modèle-linéaire quadratique (MLQ) [29] qui tient compte explicitement de l'effet de l'hypoxie. Autant le modèle PI que le MLQ sont considérés comme bien établis dans la littérature.

Un formalisme Monte Carlo a été développé pour prédire les positions des récurrences potentielles pour les patients porteurs de GBM. Il a été montré comment ce formalisme pourrait servir, d'une part, à tenir compte des erreurs dans l'estimation de la valeur des paramètres libres et, d'autre part, à définir un CTV spécifique au patient qui tient compte des lieux probables de récurrences.

Telles que mentionnées en détail dans la discussion du manuscrit intégré à ce mémoire (section 4.4), de même que dans la discussion générale du présent ouvrage (chapitre 5), il existe plusieurs limitations aux travaux présentés ici. Ces limitations se présentent en fait comme autant d'ouvertures vers les travaux futurs. En effet, la plupart des hypothèses (ou assumptions) formulées dans la description du modèle au chapitre 2 restent à vérifier.

En particulier, une des hypothèses à la base des présents travaux est qu'il existe un ensemble unique de valeurs de paramètres communes à tous les patients porteurs de GBM. Cette hypothèse ne pourra être vérifiée qu'en confrontant les prédictions obtenues, notamment les cartes de OP et l'emplacement des MPV_{OP} , avec la position des récurrences réelles observées chez chaque patient. L'introduction du critère de récurrence à partir duquel sont définis la OP et les MPV_{OP} rend possible une comparaison directe entre ces quantités et la position de la récurrence réelle, bien qu'une telle comparaison sortait du cadre de cet ouvrage.

Une autre faiblesse de l'approche utilisée est l'hypothèse, implicite à la DTI, que les cellules gliales envahissent exclusivement les fibres principales de la matière blanche.

Cela n'est pas forcément vrai. Étant donnée que la DTI est incapable d'identifier les croisements de fibres dans un voxel donnée, il est impossible de déterminer, sans l'apport de données permettant d'identifier ces voies secondaires, dans quelle mesure cette hypothèse est vraie. L'utilisation d'une techniques d'imagerie permettant de reconstruire les fibres avec une haute résolution angulaire permettrait d'évaluer dans quelle mesure les fibres secondaires contribuent à la propagation de la tumeur et, ultimement, à la formation de récurrence.

En somme, il demeure que le formalisme développé dans ce mémoire est adaptable à un très grand nombre de situations, indépendamment des données cliniques disponibles. Par exemple, la définition de D_{cell} pourrait reposer sur un formalisme totalement indépendant de la DTI. Également, des données de tomographie par émission de positrons pourraient être utilisées pour définir la concentration initiale de cellules tumorales, ou encore pour estimer de façon plus précise l'étendue du volume hypoxique. Bien que beaucoup de travail reste à faire, le développement du formalisme présentés dans ce mémoire et, en particulier, dans le manuscrit publié [86] s'avère en soi une contribution significative qui augmente le potentiel du modèle PI comme outil éventuel de planification de traitement personnalisé en radiothérapie pour les patients porteurs de GBM.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A.W. Anderson, J. Xie, J. Pizzonia, R.A. Bronen, D.D. Spencer et J.C. Gore. Effects of cell volume fraction changes on apparent diffusion in human cells. Magn. Reson. Imag., 18(6):689–695, 2000. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X\(00\)00147-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X(00)00147-8).
- [2] R.P. Araujo et D.L.S. McElwain. A history of the study of solid tumour growth : the contribution of mathematical modelling. Bull. Math. Biol., 66(5):1039–1091, 2004. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulm.2003.11.002>.
- [3] H. Aydin, I. Sillenberget H. von Lieven. Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma. Strahlenther. Onkol., 177(8):424–431, 2001. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-001-0880-9>.
- [4] L. Barazzuol, N.G. Burnet, R. Jena, B. Jones, S.J. Jefferies et N.F. Kirkby. A mathematical model of brain tumour response to radiotherapy and chemotherapy considering radiobiological aspects. J. Theor. Biol., 262(3):553–565, 2010. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2009.10.021>.
- [5] T.E.J. Behrens, H.J. Berg, S. Jbabdi, M.F.S. Rushworth et M.W. Woolrich. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations : What can we gain ? NeuroImage, 34(1):144–155, 2007. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>.
- [6] P.-Y. Bondiau, O. Clatz, M. Sermesant, P.-Y. Marcy, H. Delingette, M. Frenay et N. Ayache. Biocomputing : numerical simulation of glioblastoma growth using diffusion tensor imaging. Phys. Med. Biol., 53:879–893, 2008. URL <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/53/4/004>.
- [7] A.A. Brandes, A. Tosoni, E. Franceschi, M. Reni, G. Gatta et C. Vecht. Glioblastoma in adults. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 67(2):139–152, 2008. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.02.005>.

- [8] A.A Brandes, A. Tosoni, E. Franceschi, G. Sotti, G. Frezza, P. Amistà, L. Morandi, F. Spagnoli et M. Ermani. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma : correlation with mgmt promoter methylation status. *J. Clin. Oncol.*, 27(8):1275–1279, 2009. URL <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.4969>.
- [9] P. C. Burger, E. R. Heinz, T. Shibata et P. Kleihues. Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J. Neurosurg.*, 68:698–704, 1988.
- [10] Société canadienne du cancer. Rubrique « Qu'est-ce qu'une tumeur cérébrale ? ». En ligne. Consulté le 12 novembre 2012.
- [11] E. Candelario-Jalil, S. Taheri et G.A. Rosenberg. Brain edema in neurological diseases. Dans John P. Blass, éditeur, *Neurochemical Mechanisms in Disease*, volume 1 de *Advances in Neurobiology*, pages 125–168. Springer New York, 2011. ISBN 978-1-4419-7103-6. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-7104-3_5.
- [12] J.Q. Cao, B.J. Fisher, G.S. Bauman, J.F. Megyesi, C.J. Watling et D.R. Macdonald. Hypofractionated radiotherapy with or without concurrent temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme : a review of ten-year single institutional experience. *J. Neurooncol.*, 107(2):395–405, 2012. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-011-0766-3>.
- [13] D.J. Carlson, P.J. Keall, B.W. Loo, Z.J. Chen et J.M. Brown. Hypofractionation results in reduced tumor cell kill compared to conventional fractionation for tumors with regions of hypoxia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 79(4):1188–1195, 2011. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.007>.
- [14] D.J. Carlson, R.D. Stewart et V.A. Semenenko. Effects of oxygen on intrinsic radiation sensitivity : A test of the relationship between aerobic and hypoxic linear-

- quadratic (LQ) model parameters. Med. Phys., 33(9):3105–3115, 2006. URL <http://dx.doi.org/10.1118/1.2229427>.
- [15] A. Chakravarti, M.G. Erkkinen, U. Nestler, R. Stupp, M. Mehta, K. Aldape, M.R. Gilbert, P.M.L. Black et J.S. Loeffler. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma : a report on underlying mechanisms. Clin. Cancer Res., 12(15):4738–4746, 2006. URL <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0596>.
- [16] J. L. Chan, S.W. Lee, B.A. Fraass, D.P. Normolle, H.S. Greenberg, L.R. Junck, S.S. Gebarski et H.M. Sandler. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. J. Clin. Oncol., 20(6):1635–1642, 2002. URL <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.6.1635>.
- [17] O. Clatz, P.-Y. Bondiau, Hervé Delingette, M. Serresant, S.K. Warfield, Grégoire Malandain et N. Ayache. Brain tumor growth simulation. Rapport technique RR-5187, INRIA, 2004.
- [18] D. Cobzas, P. Mosayebi, A. Murtha et M. Jagersand. Tumor invasion margin on the riemannian space of brain fibers. Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv. : MICCAI 2009, pages 531–539, 2009. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-04271-3_65.
- [19] D.R. Collingridge, J.M. Piepmeier, S. Rockwell et J.P.S. Knisely. Polarographic measurements of oxygen tension in human glioma and surrounding peritumoural brain tissue. Radiother. Oncol., 53(2):127–131, 1999. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(99\)00121-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(99)00121-8).
- [20] S.J. Dalrymple, J.E. Parisi, P.C. Roche, S.C. Ziesmer, B.W. Scheithauer et P.J. Kelly. Changes in proliferating cell nuclear antigen expression in glioblastoma multiforme cells along a stereotactic biopsy trajectory. Neurosurgery, 35(6):1036–1045, 1994.
- [21] T. Demuth et M.E. Berens. Molecular mechanisms of glioma cell migration and

- invasion. J. Neurooncol., 70(2):217–228, 2004. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-004-2751-6>.
- [22] Comité directeur de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2012.
- [23] M.C. Dobelbower, O.L. Burnett III, R. A. Nordal, L.B. Nabors, J.M. Markert, M.D. Hyatt et John B. Fiveash. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following concurrent radiation and temozolomide. J. Med. Imag. Radiation Oncol., 55(1):77–81, 2011. URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1754-9485.2010.02232.x>.
- [24] I. Garg et M.I. Miga. Preliminary investigation of the inhibitory effects of mechanical stress in tumor growth. Dans Medical Imaging, pages 69182L–69182L. International Society for Optics and Photonics, 2008. URL <http://dx.doi.org/10.1117/12.773376>.
- [25] A. Ghose, G. Lim et S. Husain. Treatment for glioblastoma multiforme : current guidelines and Canadian practice. Curr. Oncol., 17(6):52–58, 2010.
- [26] A. Giese, L. Kluwe, B. Laube, H. Meissner, M.E. Berens et M. Westphal. Migration of human glioma cells on myelin. Neurosurg., 38(4):755–764, 1996.
- [27] M.R. Gilbert. RTOG 0825 protocol information : Phase III double-blind placebo-controlled trial of conventional concurrent chemoradiation and adjuvant temozolomide plus bevacizumab versus conventional concurrent chemoradiation and adjuvant temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. RTOG, 2010.
- [28] S. Gu, G. Chakraborty, K. Champley, A.M. Alessio, J. Claridge, R. Rockne, M. Muzi, K.A. Krohn, A.M. Spence, E.C. Alvord et al. Applying a patient-specific bio-mathematical model of glioma growth to develop virtual [18F]-FMISO-PET images. Math. Med. Biol., 29(1):31–48, 2012. URL <http://dx.doi.org/10.1093/imammb/dqr002>.

- [29] E.J. Hall et A.J. Giaccia. Radiobiology for the radiologist. Lippincott Williams and Wilkins, 6e édition, 2006.
- [30] H.L.P. Harpold, E.C. Alvord et K.R. Swanson. The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 66(1): 1–9, 2007.
- [31] C.F. Hess, J.C. Schaaf, R.D. Kortmann, M. Schabet et M. Bamberg. Malignant glioma : patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. Radiother. Oncol., 30(2):146–149, 1994. URL [http://dx.doi.org/10.1016/0167-8140\(94\)90044-2](http://dx.doi.org/10.1016/0167-8140(94)90044-2).
- [32] F.H. Hochberg et A. Pruitt. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. Neurology, 30(9):907, 1980. URL <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.30.9.907>.
- [33] C. Hoguea, C. Davatzikos et G. Biros. An image-driven parameter estimation problem for a reaction-diffusion glioma growth model with mass effects. J. Math. Biol, 56(6):793–825, 2008. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00285-007-0139-x>.
- [34] J.P. Hornak. The Basics of MRI. Online book, 2008. URL <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>.
- [35] P.J. Hoskin, A. Sibtain, F.M. Daley, M.I. Saunders et G.D. Wilson. The immunohistochemical assessment of hypoxia, vascularity and proliferation in bladder carcinoma. Radiother. Oncol., 72(2):159–168, 2004. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2004.03.017>.
- [36] E.P. Jansen, L.G. Dewit, M. van Herk et H. Bartelink. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. Radiother. Oncol., 56(2): 151–156, 2000. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(00\)00216-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(00)00216-4).

- [37] S. Jbabdi, E. Mandonnet, H. Duffau, L. Capelle, K.R. Swanson, M. Pélégrini-Issac, R. Guillevin et H. Benali. Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. Magn. Reson. Med., 54(3):616–624, 2005. URL <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20625>.
- [38] R. Jena, S.J. Price, C. Baker, S.J. Jefferies, J.D. Pickard, J.H. Gillard et N.G. Burnet. Diffusion tensor imaging : possible implications for radiotherapy treatment planning of patients with high-grade glioma. Clin. Onco., 17(8):581–590, 2005. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2005.04.012>.
- [39] N. Kawai, Y. Maeda, N. Kudomi, K. Miyake, M. Okada, Y. Yamamoto, Y. Nishiyama et T. Tamiya. Correlation of biological aggressiveness assessed by 11 C-methionine PET and hypoxic burden assessed by ¹⁸F-fluoromisonidazole PET in newly diagnosed glioblastoma. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 38(3):441–450, 2011. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-010-1645-4>.
- [40] P.B. Kingsley. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics : Part I. Tensors, rotations, and eigenvectors. Concepts Magn. Reson. Part A, 28A(2):101–122, 2006. URL <http://dx.doi.org/10.1002/cmr.a.20048>.
- [41] P.B. Kingsley. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics : Part II. Anisotropy, diffusion-weighting factors, and gradient encoding schemes. Concepts Magn. Reson. Part A, 28A(2):123–154, 2006. URL <http://dx.doi.org/10.1002/cmr.a.20049>.
- [42] P.B. Kingsley. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics : Part III. tensor calculation, noise, simulations, and optimization. Concepts Magn. Reson. Part A, 28A(2):155–179, 2006. URL <http://dx.doi.org/10.1002/cmr.a.20050>.
- [43] B.S. Kirk, J.W. Peterson, R.H. Stogner et G.F. Carey. libMesh : a C++ library for parallel adaptive mesh refinement/coarsening simulations. Eng.

- Comput., 22(3–4):237–254, 2006. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00366-006-0049-3>.
- [44] E. Konukoglu, O. Clatz, P.-Y. Bondiau, M. Sermesant, H. Delingette et N. Ayache. Towards an identification of tumor growth parameters from time series of images. Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv. : MICCAI 2007, 4791:549–556, 2007. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-75757-3_67.
- [45] A. Koob. The root of thought : unlocking glia—the brain cell that will help us sharpen our wits, heal injury, and treat brain disease. Ft Pr, 2009.
- [46] S.W. Lee, B.A. Fraass, L.H. Marsh, K. Herbort, S.S. Gebarski, M.K. Martel, E.H. Radany, A.S. Lichter et H.M. Sandler. Patterns of failure following high-dose 3-d conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas : a quantitative dosimetric study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 43(1):79–88, 1999. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00266-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00266-1).
- [47] B.C. Liang, A.F. Thornton Jr., H.M. Sandler et H.S. Greenberg. Malignant astrocytomas : focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. J. Neurosurg, 75(4):559–563, 1991. URL <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1991.75.4.0559>.
- [48] D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee, P.C. Burger, A. Jouvett, B.W. Scheithauer et P. Kleihues. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol., 114(2):97–109, 2007. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>.
- [49] S. Lu, D. Ahn, G. Johnson et S. Cha. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. Am. J. Neuroradiol., 24(5):937–941, 2003.
- [50] A. Mang, A. Toma, T.A. Schuetz, S. Becker, T. Eckey, C. Mohr, D. Petersen et T.M. Buzug. Biophysical modeling of brain tumor progression : From unconditionally

- stable explicit time integration to an inverse problem with parabolic PDE constraints for model calibration. Med. Phys., 39(7):4444–4459, 2012. URL <http://dx.doi.org/10.1118/1.4722749>.
- [51] M.W. McDonald, H.-K.G. Shu, W.J. Curran et I.R. Crocker. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 79(1):130–136, 2011. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.048>.
- [52] M.T. Milano, P. Okunieff, R.S. Donatello, N.A. Mohile, J. Sul, K.A. Walter et D.N. Korones. Patterns and timing of recurrence after temozolomide-based chemoradiation for glioblastoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 78(4):1147–1155, 2010. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.018>.
- [53] G. Minniti, D. Amelio, M. Amichetti, M. Salvati, R. Muni, A. Bozzao, G. Lanzetta, S. Scarpino, A. Arcella et R.M. Enrici. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. Radiother. Oncol., 97(3):377–381, 2010. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.08.020>.
- [54] L. Moghaddasi, E. Bezak et L.G. Marcu. Current challenges in clinical target volume definition : Tumour margins and microscopic extensions. Acta Oncol., 51(8):984–995, 2012. URL <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2012.720381>.
- [55] P. Mosayebi. Tumor invasion margin from diffusion weighted imaging. Thèse de doctorat, University of Alberta, 2010.
- [56] P. Mukherjee, J.I. Berman, S.W. Chung, C.P. Hess et R.G. Henry. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography : theoretic underpinnings. AJNR Am. J. Neuroradiol., 29(4):632–641, 2008. URL <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1051>.

- [57] J. D. Murray. Reaction diffusion, chemotaxis, and nonlocal mechanisms. Dans Mathematical biology, volume 1, chapitre 11. Springer, 3e édition, 2002.
- [58] J.D. Murray. Biological waves : Single-species models. Dans Mathematical biology, volume 1, chapitre 13. Springer, 3e édition, 2002.
- [59] A.H.W. Nias. An introduction to radiobiology. John Wiley and Sons Ltd, 1ère édition, 1990.
- [60] J. Oh, A. Sahgal, P. Sanghera, M.N. Tsao, P. Davey, K. Lam, S. Symons, R. Aviv et J.R. Perry. Glioblastoma : Patterns of recurrence and efficacy of salvage treatments. Can. J. Neurol. Sci., 38(4):621–625, 2011.
- [61] H. Ohgaki. Epidemiology of brain tumors. Methods Mol. Biol., 472:323–342, 2009. URL <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-492-0>.
- [62] U. Oppitz, D. Maessen, H. Zunterer, S. Richter et M. Flentje. 3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation. Radiother. Oncol., 53(1):53–57, 1999. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(99\)00117-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(99)00117-6).
- [63] S.F.C. O'Rourke, H. McAneney et T. Hillen. Linear quadratic and tumour control probability modelling in external beam radiotherapy. J. Math. Biol., 58(4–5):799–817, 2009. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00285-008-0222-y>.
- [64] H. Pan, J. Alksne, A.J. Mundt, K.T. Murphy, M. Cornell, S. Kesari et J.D. Lawson. Patterns of imaging failures in glioblastoma patients treated with chemoradiation : a retrospective study. Med. Oncol., 29(3):2040–2045, 2012. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-011-0116-5>.
- [65] G. Powathil, M. Kohandel, S. Sivaloganathan, A. Oza et M. Milosevic. Mathematical modeling of brain tumors : effects of radiotherapy and chemotherapy. Phys. Med. Biol., 52(11):3291–3306, 2007. URL <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/52/11/023>.

- [66] S.J. Price, R. Jena, N.G. Burnet, P.J. Hutchinson, A.F. Dean, A. Peña, J.D. Pickard, T.A. Carpenter et J.H. Gillard. Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging : an image-guided biopsy study. Am. J. Neuroradiol., 27(9):1969–1974, 2006.
- [67] S.J. Price, A. Peña, N.G. Burnet, J.D. Pickard et J.H. Gillard. Detecting glioma invasion of the corpus callosum using diffusion tensor imaging. Br. J. Neurosurg., 18(4):391–395, 2004. URL <http://dx.doi.org/10.1080/02688690400005255>.
- [68] J.L. Prince et J.M. Links. Medical Imaging Signals and Systems. Pearson Prentice Hall, 2006.
- [69] X.S. Qi, C.J. Schultz et X.A. Li. An estimation of radiobiologic parameters from clinical outcomes for radiation treatment planning of brain tumor. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 64(5):1570–1580, 2006. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.12.022>.
- [70] M. Reingold, A.B. Lassman, T.A. Chan, Y. Yamada, P.H. Gutin et K. Beal. Abbreviated course of radiation therapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma in patients of advanced age or poor functional status. J. Neurooncol., 110(3):369–374, 2012. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-012-0972-7>.
- [71] W. Roa, P.M.A. Brasher, G. Bauman, M. Anthes, E. Bruera, A. Chan, B. Fisher, D. Fulton, S. Gulavita, C. Hao, S. Husain, A. Murtha, K. Petruk, D. Stewart, P. Tai, R. Urtasun, J.G. Cairncross et P. Forsyth. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme : a prospective randomized clinical trial. J. Clin. Oncol., 22(9):1583–1588, 2004. URL <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.06.082>.
- [72] R. Rockne, E.C. Alvord, J.K. Rockhill et K.R. Swanson. A mathematical model for

- brain tumor response to radiation therapy. J. Math. Biol., 58(4–5):561–578, 2009. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00285-008-0219-6>.
- [73] R. Rockne, J.K. Rockhill, M. Mrugala, A.M. Spence, I. Kalet, K. Hendrickson, A. Lai, T. Cloughesy, E.C. Alvord et K.R. Swanson. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo : a mathematical modeling approach. Phys. Med. Biol, 55(12):3271–3285, 2010. URL <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/55/12/001>.
- [74] W.R. Shapiro, S.B. Green, P.C. Burger, M.S. Mahaley Jr, R.G. Selker, J.C. Vangilder, J.T. Robertson, J. Ransohoff, J. Mealey Jr, T.A. Strike et T.A. Pistenmaa. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. J. Neurosurg., 71(1):1–9, 1989. URL <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1989.71.1.0001>.
- [75] T. Sridhar, A. Gore, I. Boiangiu, D. Machin et R.P. Symonds. Concomitant (without adjuvant) temozolomide and radiation to treat glioblastoma : a retrospective study. Clin. Oncol., 21(1):19–22, 2009. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2008.08.008>.
- [76] R. Stupp, W.P. Mason, M.J. Van Den Bent, M. Weller, B. Fisher, M.J.B. Taphoorn, K. Belanger, A.A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R.C Janzer, S.K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J.G. Cairncross, E. Eisenhauer et R.O. Mirimanoff. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N. Engl. J. Med., 352(10):987–996, 2005. URL <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
- [77] K.R. Swanson. Mathematical modeling of the growth and control of tumors. Thèse de doctorat, 1999.
- [78] K.R. Swanson, E.C. Alvord et J.D. Murray. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. Cell Prolif., 33(5):317–329, 2000.

- [79] K.R. Swanson, E.C. Alvord et J.D. Murray. Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. Brit. J. Cancer, 86(1):14–18, 2002. URL <http://dx.doi.org/doi:10.1038/sj.bjc.6600021>.
- [80] K.R. Swanson, E.C. Alvord et J.D. Murray. Dynamics of a model for brain tumors reveals a small window for therapeutic intervention. Discrete Continuous Dyn. Syst. Ser. B, 4(1):289–295, 2004.
- [81] K.R. Swanson, G. Chakraborty, C. Wang, R. Rockne, H.L.P. Harpold, M. Muzi, T.C.H. Adamsen, K.A. Krohn et A.M. Spence. Complementary but distinct roles for MRI and ^{18}F -fluoromisonidazole PET in the assessment of human glioblastomas. J. Nucl. Med., 50(1):36–44, 2009. URL <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.108.055467>.
- [82] K.R. Swanson, R.C. Rostomily et E.C. Alvord. A mathematical modelling tool for predicting survival of individual patients following resection of glioblastoma : a proof of principle. Brit. J. Cancer, 98(1):113–119, 2008. URL <http://dx.doi.org/doi:10.1038/sj.bjc.6604125>.
- [83] A. Szafer, J. Zhong et J.C. Gore. Theoretical model for water diffusion in tissues. Magn. Reson. Med., 33(5):697–712, 1995. URL <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910330516>.
- [84] P. Tracqui, G.C. Cruywagen, D.E. Woodward, G.T. Bartoo, J.D. Murray et E.C. Alvord. A mathematical model of glioma growth : the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. Cell Prolif., 28(1):17–31, 1995.
- [85] P.-Y. Trépanier, I. Fortin, C. Lambert et F. Lacroix. TU-A-BRC-07 : Toward predicting the location of GBM recurrence after radiotherapy using patient-specific DTI and numerical modelling. Med. Phys., 38:3743, 2011.
- [86] P.-Y. Trépanier, I. Fortin, C. Lambert et F. Lacroix. A Monte-Carlo based formalism to identify potential locations at high-risk of tumor recurrence with a numerical

- model for glioblastoma multiforme. Med. Phys., 39(11):6682–6691, 2012. URL <http://dx.doi.org/10.1118/1.4757972>.
- [87] A. Tropine, G. Vucurevic, P. Delani, S. Boor, N. Hopf, J. Bohl et P. Stoeter. Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas. J. Magn. Reson. Imaging, 20(6):905–912, 2004. URL <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.20217>.
- [88] J. Unkelbach, B. Menze, E. Konukoglu, A. Motamedi, N. Ayache et H. Shih. SU-C-BRB-05 : Accounting for anisotropic growth of glioma in radiotherapy planning. Med. Phys., 39(6):3602, 2012.
- [89] K.E. Wallner, J.H. Galicich, G. Krol, E. Arbit et M.G. Malkin. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 16(6):1405–1409, 1989. URL [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90941-3](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(89)90941-3).
- [90] C. Wang, J.K. Rockhill, M. Mrugala, D.L. Peacock, A. Lai, K. Jusenius, J.M. Wardlaw, T. Cloughesy, A.M. Spence, R. Rockne, E.C. Alvord et K.R. Swanson. Prognostic significance of growth kinetics in newly diagnosed glioblastomas revealed by combining serial imaging with a novel biomathematical model. Cancer Res., 69(23):9133–9140, 2009. URL <http://dx.doi.org/doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-3863>.
- [91] C.-F. Westin, S.E. Maier, H. Mamata, A. Nabavi, F.A. Jolesz et R. Kikinis. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. Med. Image Anal., 6(2): 93–108, 2002. URL [http://dx.doi.org/10.1016/S1361-8415\(02\)00053-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1361-8415(02)00053-1).
- [92] A.J. Wright, G. Fellows, T.J. Byrnes, K.S. Opstad, D.J.O. McIntyre, J.R. Griffiths, B.A. Bell, C.A. Clark, T.R. Barrick et F.A. Howe. Pattern recognition of MRSI data shows regions of glioma growth that agree with DTI markers of brain tumor

infiltration. Magn. Reson. Med., 62(6):1646–1651, 2009. URL <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.22163>.