

Université de Montréal

Performance d'une technique de
tomodensitométrie synthétique par IRM
pour le calcul de dose en radiothérapie

par

Angélique Pirenne

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

Août 2017

RÉSUMÉ

Depuis une dizaine d'années, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est d'un intérêt grandissant pour la radiothérapie, notamment grâce à la radiothérapie guidée par IRM mais surtout par le développement de l'IRM-linac qui est sur le point d'arriver en clinique. L'avantage de l'IRM est de fournir un excellent contraste pour les tissus mous tout en ne donnant aucune dose de radiation au patient. Cependant, l'information nucléaire contenue dans les images IRM n'a que peu de lien avec l'information électronique nécessaire à la planification de traitement et qui est donnée par la tomодensitométrie (CT). Différents groupes de recherche ont développé plusieurs méthodes pour simuler des images CT à partir des données IRM, aussi appelées *CT synthétiques*.

L'objectif de ce travail est d'évaluer une nouvelle approche bayésienne de production de CT synthétique utilisant un modèle de régression gaussienne (GMR). La méthode est également comparée à une méthode GMR existante. Les images IRM de trois têtes de cochon ont été acquises avec des séquences T1, T2, DP et PETRA, fournissant un total de 13 contrastes. Des images CT à 120 kVp ont également été obtenues pour les trois têtes. Les intensités des CT synthétiques sont ensuite comparées aux images CT et les erreurs sur les intensités sont analysées. Finalement, pour évaluer l'impact sur la dosimétrie, trois plans de traitement fictifs ont été calculés en utilisant le système de planification de traitement Eclipse. Les plans ont été réalisés sur les images CT et ensuite transférés sur les CT synthétiques. Les erreurs de dose sont évaluées à l'aide des histogrammes dose-volume (DVH) et des statistiques de dose ainsi qu'avec une analyse par indice γ .

Les résultats montrent que l'erreur moyenne sur les HU est de -7 ± 20 HU pour la méthode Bayes-GMR et de -4 ± 29 HU pour la méthode GMR. L'erreur la plus importante est observée pour les os avec une erreur maximale de 150 HU. Cependant, ces erreurs produisent une erreur moyenne sur la dose de moins de 0.5 % pour la plupart des plans de traitement. Bien que la méthode Bayes-GMR ait de meilleurs résultats que la méthode GMR dans 7 plans de traitement sur les 9 étudiés, une amélioration clinique apportée par la méthode bayésienne reste à démontrer.

Mots clé : CT synthétique, IRM en radiothérapie, modèle GMR

ABSTRACT

Magnetic resonance imaging (MRI)-guided radiotherapy has become a topic of great interest in the last decade, especially with MRI-linac prototypes being currently commissioned for clinical use. MRI has the benefit of providing high contrast in soft tissues while assuring zero imaging dose to the patient. However, the nuclear information contained in MRI data can have little link to electronic data, which is required by treatment planning systems and is obtained with computed tomography (CT). A lot of groups have developed several methods to produce simulated HU maps, called *synthetic CT*, from MRI images.

The purpose of this work is to present and evaluate a new bayesian approach to produce synthetic CT using a gaussian mixture regression model (GMR). The method is also compared to an existing GMR method. The data consist of MRI images of three pig heads acquired following T1, T2, PD and PETRA sequences, resulting in 13 contrasts. CT images of each heads were also acquired at 120 kVp. The synthetic CT are then compared to the CT images and the errors on HU are analyzed. Finally, to evaluate the impact on the dosimetry, three simulated treatment plans were calculated, using the treatment planning system Eclipse. The plans were done on real CT and transferred to the synthetic CT. The errors on dose are evaluated using the dose-volume histogram (DVH) curves and several dose statistics as well as with analyses based on γ index.

The results show that Bayes-GMR yields a mean error of -7 ± 20 HU and GMR -4 ± 29 HU on synthetic CT. The mean errors are large for bone only (up to 150 HU). However, these bias lead to mean dose errors of less than 0.5 % for most of the treatment plans. Although the Bayes-GMR method performs better than the GMR method on 7 out of 9 treatment plans, a clinical improvement by the Bayes-GMR method is still to be demonstrated.

Keywords : synthetic CT, MRI in radiotherapy, GMR model

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	iii
Abstract	v
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xv
Liste des sigles	xvii
Remerciements	xxi
Chapitre 1. Introduction	1
Chapitre 2. Principes de radiothérapie	5
2.1. Interactions.....	5
2.1.1. Photon-matière.....	5
2.1.1.1. Diffusion Rayleigh ou cohérente.....	6
2.1.1.2. Diffusion Compton ou incohérente.....	7
2.1.1.3. Effet photoélectrique.....	8
2.1.1.4. Production de paires électron-positon.....	8
2.1.2. Électron-matière.....	9
2.2. Planification de traitement.....	13
2.2.1. Identification des cibles.....	14
2.2.2. Calcul de dose.....	16
2.2.2.1. Dose absorbée.....	16

2.2.2.2. Techniques de calcul de dose.....	18
2.2.3. Plans de traitement et évaluation.....	21
2.2.3.1. Plans de traitement.....	21
2.2.3.2. Outils d'analyse de dose.....	22
2.3. Modalités d'imagerie et de radiothérapie.....	23
2.3.1. Production de faisceau.....	23
2.3.2. Tomodensitométrie.....	26
2.3.2.1. Principe de la tomodensitométrie.....	27
2.3.2.2. Unité Hounsfield.....	29
Chapitre 3. Tomodensitométrie synthétique par IRM.....	31
3.1. Principes généraux en IRM.....	31
3.1.1. Imagerie par résonance magnétique.....	31
3.1.1.1. Principe de base.....	32
3.1.1.2. Contraste en IRM.....	34
3.1.2. Limitations de l'IRM pour le CT synthétique.....	39
3.1.2.1. Quantification.....	41
3.1.2.2. Distorsion.....	42
3.1.2.3. Densité électronique.....	42
3.1.2.4. Discrimination air/os.....	43
3.2. Classification des méthodes de CT synthétique.....	44
3.2.1. Méthodes <i>Bulk</i>	45
3.2.2. Méthodes <i>Atlas</i>	46
3.2.3. Méthodes basées sur voxel.....	47
3.2.4. Méthodes hybrides.....	48
Chapitre 4. Acquisition et traitement des données.....	51

4.1. Montage expérimental	51
4.1.1. Spécimens étudiés	51
4.1.2. Appareils du CHUM.....	52
4.1.2.1. Appareil CT et paramètres d'acquisition.....	52
4.1.2.2. Appareil IRM et paramètres d'acquisition.....	53
4.2. Production de CT synthétiques.....	54
4.2.1. Pré-traitement des images	54
4.2.1.1. Recalage et ré-échantillonnage.....	54
4.2.1.2. Construction du masque.....	56
4.2.2. Méthode GMR	57
4.2.3. Méthode Bayes-GMR.....	60
4.3. Planification de traitement.....	65
Chapitre 5. Résultats	71
5.1. Distribution des intensités CT et IRM.....	71
5.2. Performance des techniques de tomodensitométrie synthétique	73
5.3. Impact sur le calcul de dose	82
Chapitre 6. Discussion.....	95
Conclusion.....	103
Bibliographie	107
Annexe A. Temps de relaxation T1 et T2.....	A-i
Annexe B. Contrastes CT et IRM du sujet 2	B-i
Annexe C. Données de recalage.....	C-i
Annexe D. Distributions des intensités CT et IRM.....	D-i

Annexe E. Statistiques de dose	E-i
--------------------------------------	-----

LISTE DES FIGURES

2.1	Illustration des interactions des photons avec la matière.	7
2.2	Coefficients d'atténuation massique en fonction de l'énergie pour les quatre interactions photon-matière.	10
2.3	Illustration des interactions des électrons avec la matière.	11
2.4	Pouvoir d'arrêt massique selon l'énergie pour les interactions collisionnelle et radiative des électrons	13
2.5	Géométrie à la base du principe de superposition pour le calcul de dose.	19
2.6	Illustration d'un tube à rayons X et d'un accélérateur linéaire (linac).	25
2.7	Spectre filtré de 120 kV d'un tube à rayons X.	26
2.8	Processus de projection et de rétroprojection pour la construction des images en CT.	28
2.9	Courbe HU-ED.	30
3.1	Illustration du principe de production du signal en IRM.	33
3.2	Illustration de l'espace k et du principe de remplissage en phase et en fréquence.	35
3.3	Processus de récupération du signal de résonance par une impulsion d'inversion de 180°	37
3.4	Séquence echo de spin.	38
3.5	Quelques éléments caractéristiques en IRM : relaxation T1 et T2, FID et T2*, combinaison TR-TE et contraste des images.	40
4.1	Tissus animaux et montage effectué pour les acquisitions CT et IRM	52

4.2	Exemple de montage prêt pour une acquisition dans les appareils CT et IRM	53
4.3	Exemple d'application du masque sur une image CT.....	57
4.4	Illustration de la distorsion des images PETRA.....	57
4.5	Processus d'entraînement et d'application de la technique Bayes-GMR.....	63
4.6	Structures fictives définies pour les plans de traitement pour le sujet 2.....	66
5.1	Coupes du CT à 120 kV et de cinq contrastes IRM pour le sujet 2.....	72
5.2	Distributions des intensités du CT à 120 kV et de cinq contrastes IRM.....	72
5.3	Distributions réelles et modélisées des HU pour 10 et 12 gaussiennes.....	74
5.4	Distribution des voxels entre os et tissus mous pour les contrastes IRM du sujet 2.....	75
5.5	Exemples de CT synthétiques comparés au CT réel pour les méthodes GMR et Bayes-GMR.....	76
5.6	Erreurs moyennes et RMS des données globales, des tissus mous et des os pour les 3 sujets.....	80
5.7	Distributions et distributions cumulatives des erreurs globales, sur les tissus mous et sur les os.....	81
5.8	Comparaison de la répartition de la dose pour les CT réel et synthétique pour le meilleur cas et le pire cas.....	83
5.9	Exemples de DVH de CT réel et synthétique : meilleur et pire des cas.....	84
5.10	Courbes DVH du PTV pour tous les traitements.....	85
5.11	Cartes des indices $\gamma(3\%, 3\text{mm})$ des distributions de dose obtenues avec les CT synthétiques GMR et Bayes-GMR et le CT homogène.....	90
5.12	Cartes des indices $\gamma(2\%, 2\text{mm})$ <i>locaux</i> des distributions de dose obtenues avec les CT synthétiques GMR et Bayes-GMR et le CT homogène.....	93
B.1	Contrastes CT et PETRA.....	B-i

B.2	Contrastes T1, T2 et en densité de proton (DP) en phase (in), en opposition de phase (opp), gras et eau pour le sujet 2.	B-ii
D.1	Distributions des intensités CT et PETRA.	D-i
D.2	Distributions des intensités des contrastes IRM.	D-ii

LISTE DES TABLEAUX

4. I	Paramètres des acquisitions CT.....	53
4. II	Paramètres des acquisitions IRM.....	54
5. I	Statistiques des erreurs des CT synthétiques obtenus avec 1 ou 2 sujets d'entraînement et considérant différentes méthodes de séparation os/tissus mous.....	77
5. II	Statistiques des erreurs des CT synthétiques pour les données globales ainsi que pour les tissus mous et les os.	79
5. III	Dose reçue par 50 % du volume du PTV pour tous les traitements.	87
5. IV	Valeurs p et puissance des tests de Student pour la différence de dose estimée par les CT synthétiques par rapport au CT réel.	88
5. V	Pourcentages de γ qui passent le test pour les CT synthétiques GMR et Bayes-GMR et le CT homogène pour tous les sujets et tous les traitements..	91
A. I	Temps de relaxation T1 à 1.5 T et T2 pour différents tissus.	A-i
C. I	Données de translation et de rotation effectuées pour le recalage des images CT sur les images IRM pour les 3 sujets.	C-i
E. I	Statistiques de dose au PTV pour les tous les traitements et les trois sujets.	E-i

LISTE DES SIGLES

AAA	Algorithme d'analyse anisotropique <i>Analytical Anisotropic Algorithm</i>
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CRT	Radiothérapie conformationnelle <i>Conformal Radiotherapy</i>
CSDA	Approximation du ralentissement continu <i>Continuous Slowing Down Approximation</i>
CT	Tomodensitométrie <i>Computed Tomography</i>
CTV	Volume cible clinique <i>Clinical Target Volume</i>
DP	Densité de Proton
DRR	Radiographie reconstruite à l'aide du CT <i>Digitally Reconstructed Radiograph</i>
DTA	Distance à l'accord <i>Distance To Agreement</i>
DVH	Histogramme dose-volume <i>Dose-Volume Histogram</i>
ED	Densité électronique <i>Electron Density</i>

EM	Maximum de vraisemblance <i>Expectation Maximisation</i>
FCM	K-moyennes floues <i>Fuzzy C-Means</i>
FID	Décroissance du signal induit par les spins <i>Free Induction Decay</i>
GMR	Régression de mélange gaussien <i>Gaussian Mixture Regression</i>
GTV	Volume tumoral brut <i>Gross Tumour Volume</i>
HU	Unité Hounsfield <i>Hounsfield Unit</i>
ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
IMRT	Radiothérapie par modulation d'intensité <i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITV	Volume cible interne <i>Internal Target Volume</i>
IV	Volume irradié <i>Irradiated Volume</i>
LOOCV	Validation croisée <i>Leave One Out Cross Validation</i>
MAE	Erreur moyenne absolue <i>Mean Absolute Error</i>
MLC	Collimateur multi lames <i>Multileaf Collimator</i>

OAR	Organe à risque <i>Organ At Risk</i>
PETRA	Séquence IRM rapide avec remplissage cartésien et radial de l'espace k <i>Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition</i>
PTV	Volume cible de planification <i>Planning Target Volume</i>
RF	Radio Fréquence
RMS	Erreur moyenne quadratique <i>Root Mean Square</i>
sCT	CT synthétique <i>synthetic CT</i>
TE	Temps d'Écho
TEP	Tomodensitométrie par Émission de Positons
TPS	Système de planification de traitement <i>Treatment Planning System</i>
TR	Temps de Répétition
TV	Volume traité <i>Treated Volume</i>
UM	Unité Moniteur
UTE	Temps d'écho ultra-court <i>Ultrashort TE</i>

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche Hugo Bouchard qui m'a lancée dans ce projet nouveau et stimulant, impliquant plusieurs domaines de la physique médicale. Non seulement ce projet m'a permis de toucher aussi bien à l'aspect théorique que pratique de la radiothérapie, mais j'ai également pu apprécier de près les techniques d'imagerie CT et IRM.

De plus, je tiens à exprimer toute ma gratitude à Mikaël Simard, étudiant au doctorat, qui est devenu un partenaire précieux et très actif dans ce projet. Ses connaissances en programmation, en apprentissage machine et en IRM m'ont été d'une aide inestimable.

Je remercie les autres membres du jury, Jean-François Carrier et Sjoerd Roorda, professeurs au département de physique. Je remercie également le Ministère de la Santé et des Services Sociaux pour son soutien financier.

J'apprécie l'aide que m'ont apportée les physiciens et résidents du service de radio-oncologie du CHUM. Plus particulièrement, l'aide de Stéphane Bedwani, notamment en programmation, m'a été précieuse. Je remercie également les physiciens Jean-Charles Côté et Danis Blais, non seulement pour avoir pris de leur temps pour effectuer les différentes acquisitions IRM et CT, parfois très longues, mais aussi pour leurs nombreux conseils et explications. De même, je remercie les résidents Nicolas Côté et Mohsen Ahanj pour leurs cours accélérés en planification de traitement sur le système Eclipse ainsi que le physicien Robert Doucet pour son aide sur l'analyse par indice γ .

D'un autre côté, j'ai pu bénéficier de l'expérience des étudiants en physique médicale. Arthur Lalonde et Andréanne Lapointe m'ont notamment dépannée à de nombreuses reprises sur de petits problèmes, aussi bien théoriques que pratiques.

Pour finir, je remercie du fond du coeur mes parents et ma soeur pour leur compréhension et leur soutien inconditionnel. Malgré la distance, ils ont su m'apporter l'aide et le support moral indispensables à la réalisation de mes projets.

Chapitre 1

INTRODUCTION

Après leur découverte par Röntgen en 1895, les rayons X ont été rapidement utilisés en médecine pour le traitement du cancer. Durant les premiers développements de la radiothérapie, l'énergie des rayons X n'était que de l'ordre du kilo-voltage et les traitements étaient surtout destinés aux tumeurs superficielles et aux affections de la peau. Il a fallu attendre les années 50 pour voir l'apparition des premiers accélérateurs linéaires délivrant des photons dont l'énergie maximale pouvait atteindre plusieurs MeV, permettant le traitement de tumeurs plus profondes. Cependant, la livraison de la dose restait grossière et les organes à risque n'étaient pas toujours évités. L'introduction des collimateurs multi-lames et de la radiothérapie assistée par ordinateur dans les années 90 a été une autre grande avancée. La planification en 3D, notamment la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT), a remplacé la planification en 2D et ces nouvelles technologies ont permis de former la dose à la tumeur tout en évitant une trop grande exposition aux organes à risque. Aujourd'hui, les nouvelles techniques se multiplient avec l'apparition de l'arc thérapie, de la radiothérapie stéréotaxique, délivrant une forte dose à une région très spécifique, de la tomothérapie ou encore de la radiothérapie 4D adaptant le traitement aux changements inter séances et aux mouvements intra séance du patient [56].

L'invention de la tomодensitométrie (CT) en 1971 et son apparition en clinique dans les années 80 a été un élément déterminant dans le développement de la radiothérapie. Avec cette imagerie en 3D et l'introduction des unités Hounsfield (HU) permettant de relier l'intensité des images de tomодensitométrie avec le coefficient d'absorption de la matière imagée, le CT est vite devenu un outil essentiel pour le calcul de dose en radiothérapie. Outre le calcul de dose, le CT est également essentiel au bon positionnement du patient. En effet, une des caractéristiques importantes du CT est sa capacité à reproduire la géométrie des patients. De plus, malgré un mauvais contraste pour les tissus mous, le CT fournit un bon contraste pour les os. La combinaison d'une géométrie robuste et du contraste des os permet de positionner le patient de façon correcte à chaque séance de traitement. Aujourd'hui, le CT

fait partie intégrante du processus de radiothérapie puisque chaque patient devant recevoir une radiothérapie subit un CT de simulation (CT-SIM) servant à planifier son traitement.

Une faiblesse du CT est son manque de contraste pour les tissus mous. Or, l'identification des zones tumorales à irradier et des organes sensibles à éviter est un élément important pour une bonne planification des traitement. C'est pourquoi l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a progressivement été amenée vers la radiothérapie. En effet, contrairement au CT, l'IRM fournit un très bon contraste des tissus, permettant une identification plus facile des organes, voire des tissus cancéreux, ainsi qu'un contournage plus précis de la zone à traiter et des organes à risque. On observe ainsi une utilisation de plus en plus routinière de l'IRM en complément du CT et l'installation grandissante d'appareils de résonance magnétique dédiés à la radiothérapie.

L'utilisation de deux modalités d'imagerie est lourde et onéreuse et l'utilisation de l'IRM seul permettrait une bonne identification des tissus sans donner de dose de radiation. Cependant, c'est dans le domaine de la tomodesitométrie par émission de positon (TEP) qu'est d'abord apparue la nécessité d'obtenir des informations d'atténuation par l'IRM. En effet, l'imagerie par émission de positon (TEP) est basée sur la détection de photons gamma émis en coïncidence lors de la désintégration d'un positon lui-même émis par un traceur radioactif injecté dans le corps d'un patient. Or, les photons, traversant une certaine quantité de tissus, subissent des absorptions et des atténuations pouvant altérer l'information de l'émission réelle et donc l'information sur la présence du traceur. Afin de corriger cet effet, il est donc nécessaire d'introduire des corrections d'atténuation. Ces cartes d'atténuation peuvent être obtenues directement à l'aide d'un scan en transmission utilisant les émissions gamma d'un élément radioactif incorporé au dispositif TEP, ou à l'aide de la tomodesitométrie, notamment dans les appareils TEP couplés à un CT (TEP-CT). Mais dans de nombreux cas, des données IRM sont déjà disponibles et les utiliser pour constituer des cartes d'atténuation éviterait une acquisition additionnelle. De plus, le développement de l'IRM couplé avec le TEP (TEP-IRM) a été un incitant supplémentaire pour réfléchir à un moyen d'obtenir ces cartes sans l'intervention d'un CT.

Très vite, l'idée de remplacer le CT par l'IRM a migré vers la radiothérapie. Depuis une quinzaine d'années, plusieurs groupes de recherche tentent de produire à l'aide de l'IRM des cartes simulées de nombres HU ou de densités électroniques, appelées CT synthétiques ou pseudo CT, et évaluent la faisabilité du remplacement du CT par l'IRM pour le calcul de dose. Les avantages sont nombreux. L'utilisation d'une seule modalité d'imagerie pour l'identification des zones à traiter et des organes à risques, pour le positionnement du patient et pour la planification du traitement rendrait le processus de radiothérapie plus facile, plus pratique, plus rapide et moins onéreux. Elle permettrait également d'éviter le recalage d'images issues de deux modalités différentes qui peut être une source d'erreur. Le développement récent du

MRI-Linac, une modalité IRM couplée à un appareil de traitement, pousse également vers la réalisation de CT synthétiques qui seraient de toute évidence un outil précieux pour cette nouvelle technologie.

Malheureusement nous n'en sommes pas encore là et beaucoup de problèmes restent encore à résoudre. L'IRM ne donnent en effet aucune information sur la densité électronique des tissus, qui est un élément fondamental pour le calcul de dose. De plus, la difficulté d'obtenir des informations quantitatives, les distorsions spatiales souvent présentes dans les images IRM, le manque de signal pour l'os, la difficulté de différencier l'air de l'os et le temps d'acquisition des images sont d'autres obstacles à surmonter.

De nombreuses méthodes de production de CT synthétiques ont déjà été développées et testées. Ces techniques sont très variées et basées sur différents concepts. On peut cependant identifier trois grandes catégories : l'une basée sur la segmentation des tissus et l'attribution de densités électroniques brutes correspondantes ; une deuxième basée sur la constitution d'atlas de paires CT/IRM auxquelles est comparé un IRM test ; et une dernière catégorie rassemblant les techniques reliées à l'apprentissage machine, recherchant des liens entre CT et IRM. Ces dernières méthodes utilisent un traitement par voxel et nécessitent souvent un entraînement. Ces catégories sont en partie arbitraires et très générales et beaucoup de méthodes sont qualifiées d'hybrides, à savoir qu'elles combinent plusieurs techniques entrant dans des catégories différentes.

Il est à noter que toutes les techniques de CT synthétiques sont loin de pouvoir être généralisées et ne concernent jusqu'à présent que deux sites anatomiques particuliers : la tête et le pelvis. Ainsi, ces techniques n'ont été testées que pour des tumeurs du cerveau ou des cancers de la prostate, avec souvent des particularités spécifiques à un site ou l'autre. Le choix de ces deux sites réside probablement dans le fait que le cerveau et le pelvis sont composés essentiellement de tissus mous dont la densité électronique est plutôt homogène. Quant aux tissus osseux, ils sont d'une épaisseur faible autour du cerveau et les os pelviens peuvent être facilement identifiés et segmentés.

L'objectif de ce travail est de présenter et d'évaluer une nouvelle technique d'estimation des nombres HU à partir de différents contrastes IRM, technique basée sur le théorème de Bayes et la régression gaussienne, et de la comparer à une méthode existante utilisant seulement la régression gaussienne (Gaussian Mixture Regression ou GMR). Les deux méthodes, basées sur un traitement par voxel, modélisent la distribution de l'intensité des voxels en IRM et en CT par une somme pondérée de gaussiennes. La méthode de régression gaussienne (GMR) utilise ainsi la régression gaussienne et le maximum de vraisemblance afin de trouver, pour chaque voxel, le nombre HU le plus probable. La nouvelle méthode développée ici, appelée Bayes-GMR, se base également sur la régression gaussienne mais utilise les densités estimées

pour nourrir le théorème de Bayes et trouver le nombre HU ayant la probabilité la plus élevée et ce, pour chaque voxel.

Pour analyser l'impact de ces méthodes, des acquisitions CT et IRM sont nécessaires. Cependant, pour des raisons pratiques et éthiques, l'accès à des images de patients est limité. C'est pourquoi des tissus animaux, en l'occurrence des têtes de cochon, ont été utilisés pour cette étude au lieu de données de véritables patients. Ceci a permis une plus grande liberté dans l'acquisition des différents contrastes CT et IRM ainsi qu'un meilleur contrôle de ces acquisitions. Ces données sont également pertinentes pour une preuve de concept et peuvent constituer un bon test des méthodes ainsi qu'une base pour leur optimisation, notamment au niveau des contrastes IRM à utiliser.

Après un rappel sur les interactions entre les photons et les électrons et la matière, le chapitre 2 présente les principes de base de la radiothérapie. La production de rayons X, différentes méthodes d'évaluation de la dose absorbée et le processus de planification de traitement y sont expliqués. Le fonctionnement de la tomodensitométrie est également présenté. Le chapitre 3 décrit d'abord le fonctionnement de l'IRM et expose diverses difficultés rencontrées lors de l'utilisation d'images IRM pour produire un équivalent CT. Il présente ensuite un aperçu des nombreuses méthodes développées au cours de ces dix dernières années pour la production de CT synthétiques à partir d'IRM. Dans le chapitre 4, la préparation des tissus animaux, les différentes acquisitions CT et IRM ainsi que le prétraitement des images sont décrits. Les méthodes GMR et Bayes-GMR sont également exposées de manière détaillée dans ce chapitre. Le chapitre 5 quant à lui montre les résultats de l'utilisation de ces deux méthodes. Tout d'abord, les cartes HU obtenues sont comparées au CT réel et les erreurs sont évaluées. Ensuite, la dosimétrie est étudiée pour différentes techniques de planification de traitement de radiothérapie à l'aide de plans de traitement simulés sur les tissus animaux en utilisant le système de planification Eclipse. Pour finir, ces résultats sont discutés dans le chapitre 6.

L'étude présentée ici constitue un travail exploratoire sur le potentiel d'une nouvelle méthode Bayésienne de génération de CT synthétique. Les résultats présentés utilisent les treize contrastes IRM obtenus lors de l'acquisition de quatre séquences différentes. L'idée est de mesurer le potentiel des méthodes en utilisant toutes les informations à disposition.

Chapitre 2

PRINCIPES DE RADIOTHÉRAPIE

2.1. INTERACTIONS

La tomographie utilise l'interaction entre un faisceau de rayons X et la matière pour former une image de l'anatomie interne du corps humain. En radiothérapie, cette même interaction est utilisée afin de transférer à la matière l'énergie des photons en créant des excitations et des ionisations. L'énergie des photons est en fait transférée aux électrons qui, ayant acquis de l'énergie cinétique, continuent à ioniser le milieu en cédant une partie de cette énergie à d'autres électrons. Le résultat de ces interactions est soit des bris directs de l'ADN, soit la production d'espèces réactives qui réagissent avec l'ADN et les macromolécules présentes dans le milieu cellulaire, créant ainsi des conditions propices à la mort des cellules [24]. La connaissance du comportement des photons et des électrons en interaction avec la matière constitue ainsi la base de la radiothérapie.

2.1.1. Photon-matière

Le type d'interaction entre un rayonnement électromagnétique et la matière dépend d'un côté de l'énergie des photons composant le rayonnement et d'un autre côté de la composition de la matière traversée par ces photons. De façon générale, ces interactions conduisent à la perte de photons dans un faisceau contenant une quantité N_0 de photons traversant une quantité de matière d'épaisseur x . Cette perte peut être exprimée en fonction du coefficient d'atténuation linéaire μ de la façon suivante,

$$N = N_0 e^{-\mu x} \tag{2.1.1}$$

Dans ce cas, N constitue le nombre de photons qui n'ont pas interagi.

Le coefficient d'atténuation linéaire μ exprime ainsi la fraction des photons ayant réagi par unité d'épaisseur d'un matériau. Les photons sont retirés du faisceau de deux façons. Soit ils

sont déviés de leur trajectoire, c'est-à-dire qu'ils sont diffusés, avec ou sans perte d'énergie, soit ils sont absorbés et disparaissent complètement. La diffusion et l'absorption surviennent suite à une interaction du photon soit avec le noyau d'un atome, résultant en la production d'une paire électron-positon, soit avec ses électrons, par effet photoélectrique par exemple. Quelles que soient les interactions en jeu, l'atténuation peut être exprimée selon différents coefficients, comme le coefficient d'atténuation linéaire μ déjà mentionné ou le coefficient d'atténuation massique μ/ρ plus usité. Mais elle peut également être définie par les sections efficaces atomique ou électronique. Ainsi, μ peut être exprimé selon la section efficace électronique σ_e comme suit [41]

$$\mu(E,Z) = \rho \frac{Z}{A} N_A \sigma_e(E,Z) = \rho_{elec} \sigma_e(E,Z) \quad (2.1.2)$$

où N_A est le nombre d'Avogadro, E est l'énergie du photon et Z et A sont respectivement le numéro atomique et le nombre de masse des atomes de la matière traversée par le photon. L'expression peut encore être simplifiée en considérant que $\rho Z N_A / A$ correspond à la densité des électrons dans la matière ρ_{elec} .

Comme mentionné plus haut, le photon peut interagir de plusieurs façons avec les atomes, soit avec les noyaux, soit avec les électrons, et être diffusé ou absorbé. En radiothérapie, quatre interactions sont prises en considération, à savoir les diffusions Rayleigh (ou cohérente) et Compton (ou incohérente) ainsi que l'effet photoélectrique et la production de paires électron-positon qui mènent tous deux à la disparition du photon. L'atténuation d'un faisceau de photons dépend ainsi de la probabilité de chaque interaction et la section efficace électronique globale peut être vue comme la somme des sections efficaces correspondant à chaque interaction :

$$\sigma_e = \sigma_e^{coherent} + \sigma_e^{compton} + \sigma_e^{photoélectrique} + \sigma_e^{paire} \quad (2.1.3)$$

Les différents types d'interaction sont illustrés à la figure 2.1 et peuvent être décrits comme suit :

2.1.1.1. Diffusion Rayleigh ou cohérente

La diffusion Rayleigh consiste en une interaction élastique du photon avec le nuage d'électrons d'un atome. L'interaction se produit entre le photon et l'atome entier, mais n'aboutit pas à une excitation électronique. Lors du retour à l'état initial de l'atome, on considère que le photon est dévié de sa trajectoire sans perte d'énergie et sans qu'aucun électron ne soit éjecté. Cet effet est important surtout pour des nombres atomiques Z élevés et avec des photons de faible énergie et diminue rapidement après quelques dizaines de keV. La section

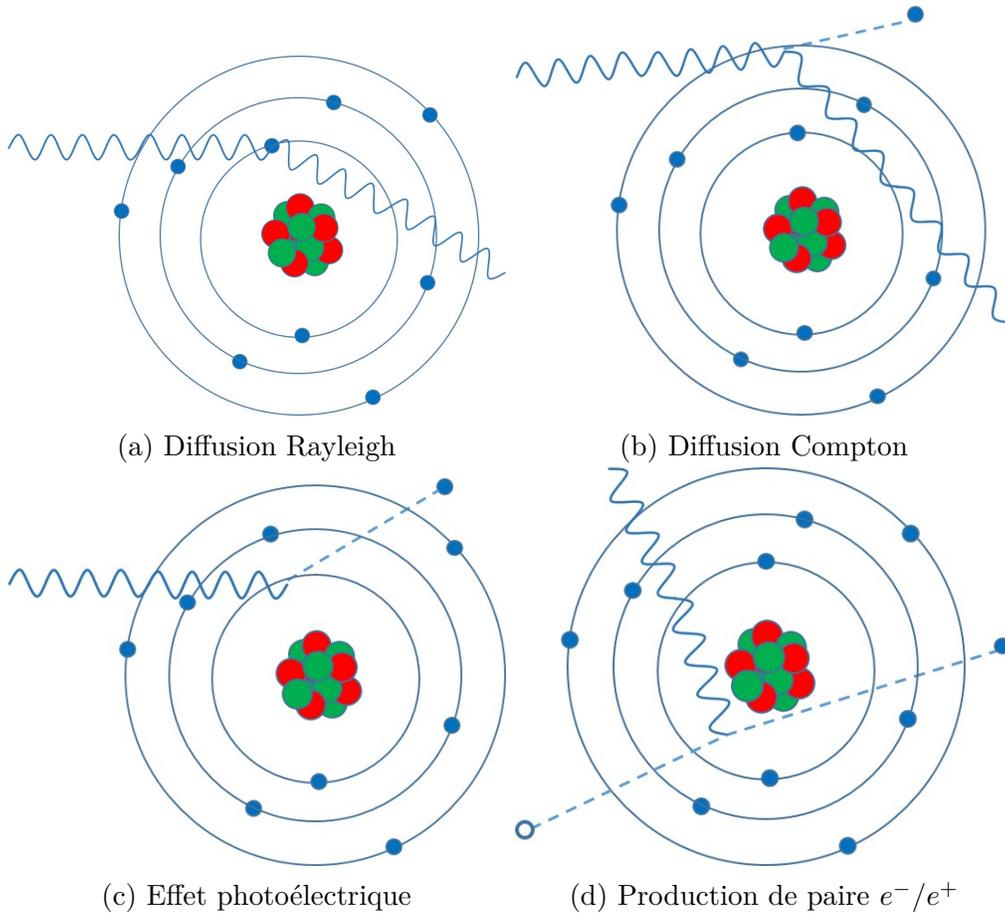


FIGURE 2.1. Illustration des interactions possibles des photons avec la matière. (a) Diffusion Rayleigh ou élastique : le photon est diffusé sans perte d'énergie. (b) Diffusion Compton ou inélastique : le photon est diffusé avec perte d'énergie et un électron est éjecté. (c) Effet photoélectrique : l'énergie du photon est absorbée par un électron des couches internes qui est éjecté. (d) Production d'une paire électron-positon : le photon interagit avec le champ coulombien du noyau et se désintègre en un électron et un positon.

efficace électronique pour la diffusion cohérente dépend de Z et de l'énergie E du photon selon la relation suivante,

$$\sigma_e^{coherent} \propto \frac{Z}{E^2} \quad (2.1.4)$$

2.1.1.2. Diffusion Compton ou incohérente

La diffusion Compton intervient lorsque l'énergie du photon est beaucoup plus grande que l'énergie de liaison de l'électron dans l'atome. Dans ce cas, l'énergie de liaison peut être négligée et l'électron est considéré comme étant libre. Lors de la diffusion Compton, le photon interagit de façon inélastique avec un électron dans un atome en lui transférant une partie de

son énergie. L'électron est éjecté de l'atome et le photon résultant de l'interaction est alors diffusé et possède une énergie moindre. L'angle de déviation est lié à la fraction d'énergie cédée à l'électron. Plus l'angle de diffusion est grand, plus la fraction d'énergie transférée est élevée, avec la fraction la plus importante pour une diffusion à 180° . La fraction d'énergie perdue par le photon lors de l'interaction augmente également avec l'énergie du photon. La section efficace électronique de la diffusion Compton est décrite à l'aide de la formule de Klein-Nishina (KN) [37],

$$\sigma_e^{Compton} = \sigma_{KN}(E) = 2\pi r_e^2 \left(\frac{1 + \alpha}{\alpha^2} \left[\frac{2(1 + \alpha)}{1 + 2\alpha} - \frac{\ln(1 + 2\alpha)}{\alpha} \right] + \frac{\ln(1 + 2\alpha)}{2\alpha} - \frac{1 + 3\alpha}{(1 + 2\alpha)^2} \right) \quad (2.1.5)$$

où r_e est le rayon classique de l'électron et $\alpha = E/m_0c^2$ avec E l'énergie initiale du photon, m_0 la masse au repos de l'électron et c la vitesse de la lumière. Contrairement aux autres interactions des photons, la diffusion Compton ne dépend pas du nombre atomique.

2.1.1.3. Effet photoélectrique

L'effet photo-électrique quant à lui consiste en une absorption complète de l'énergie du photon par un électron, en général un électron des couches internes de l'atome. L'électron est éjecté et possède une énergie cinétique correspondant à l'énergie du photon absorbé moins son énergie de liaison dans l'atome. Pour ce faire, le photon incident doit donc posséder une énergie minimale correspondant à cette énergie de liaison. Pour cette raison également, bien que l'effet diminue lorsque l'énergie du photon augmente, on observe des augmentations dans la probabilité d'interaction pour un atome donné au niveau des énergies de liaison des électrons dans cet atome, surtout pour la couche la plus interne (couche K). La section efficace électronique pour l'effet photoélectrique dépend du type d'atome et de l'énergie du photon [37],

$$\sigma_e^{photoelectrique} \propto \frac{Z^3}{E^3} \quad (2.1.6)$$

2.1.1.4. Production de paires électron-positon

Enfin, la production d'une paire électron-positon se produit lorsqu'un photon, interagissant avec le champ coulombien d'un noyau atomique, perd la totalité de son énergie en émettant un électron et un positon. La matière d'un électron ou d'un positon étant équivalente à 511 keV, le photon initial doit donc avoir une énergie minimale de 1.022 MeV afin que la réaction soit possible. Pour les photons ayant au moins l'énergie minimale requise (i.e. pour

$E \geq 1.022$ MeV), la section efficace électronique pour la production de paire à la forme suivante,

$$\sigma_e^{paire} \propto Z \ln(E) \quad (2.1.7)$$

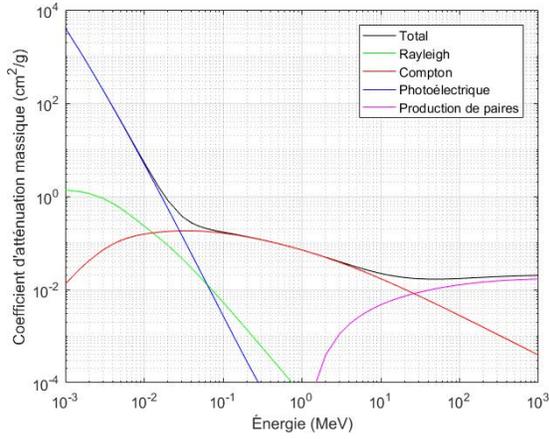
Il est à noter que la production de paires électron-positon peut également survenir dans le champ coulombien d'un électron lié à un atome. Dans ce cas, l'effet de recul de la réaction est suffisant pour que l'électron soit éjecté de l'atome et trois particules sont libérées au lieu de deux. C'est une production de triplets. Cependant, les énergies nécessaires pour ce type d'interaction étant plus élevées (l'énergie seuil est de 2.04 MeV [37]) et au-delà des énergies considérées ici, la production de triplets n'est pas prise en compte.

Ces quatre interactions surviennent donc avec des probabilités variables qui dépendent de l'énergie du photon incident ainsi que du numéro atomique de l'atome impliqué. Les tissus humains étant composés de différents atomes, il est possible de déterminer des coefficients d'atténuation μ pour ces tissus en considérant les divers atomes qui les composent. Les figures 2.2a, 2.2b et 2.2c indiquent les coefficients d'atténuation massique μ/ρ en fonction de l'énergie du photon pour l'eau, les tissus mous et les os corticaux estimés en fonction de la composition atomique de ces tissus. Les discontinuités de l'interaction photoélectrique sont bien visibles pour les os, indiquant ici la présence de calcium.

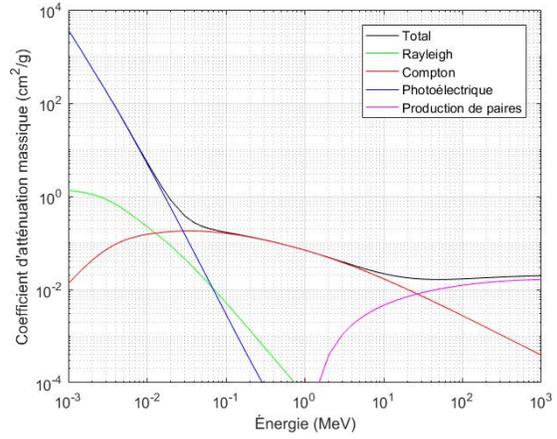
2.1.2. Électron-matière

En radiothérapie, l'énergie des photons est utilisée pour détruire les cellules cancéreuses. D'un point de vue microscopique, cette énergie est en fait transférée aux électrons selon les divers types d'interactions décrites plus haut et permet à ceux-ci de se libérer de l'atome. Ce sont ces électrons libres, possédant une énergie cinétique pouvant aller jusqu'à plusieurs MeV, qui sont à l'origine d'ionisations libérant d'autres électrons dont certains peuvent avoir suffisamment d'énergie pour ioniser le milieu à leur tour.

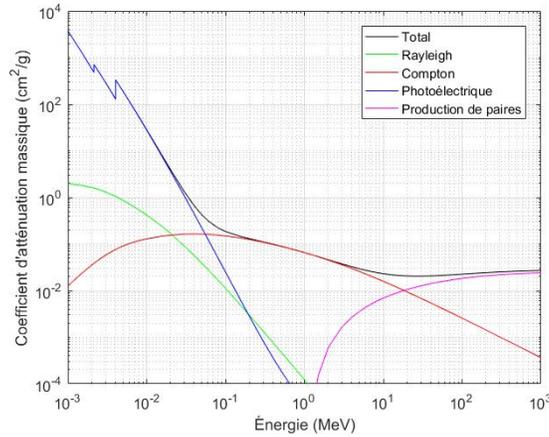
Comme les photons, les électrons interagissent donc avec la matière, soit avec d'autres électrons, soit avec les noyaux. Mais contrairement aux photons qui interagissent une ou quelques fois, les électrons ont de nombreuses interactions sur leur trajectoire et perdent leur énergie progressivement. Ils finissent par s'arrêter en occupant un état vacant dans un atome. Il existe plusieurs types d'interaction pour un électron selon la particule avec laquelle il interagit. Dans le cadre médical, trois interactions sont importantes et sont illustrées à la figure 2.3.



(a) Eau



(b) Tissus mous



(c) Os corticaux

FIGURE 2.2. Coefficients d'atténuation massique en fonction de l'énergie des photons incidents pour les interactions Rayleigh, Compton et photoélectrique ainsi que pour la production de paires électron-positon dans (a) l'eau (b) les tissus mous et (c) les os corticaux (Coefficients d'atténuation obtenus dans la base de données XCOM du National Institute of Standards and Technology).

- (1) Bremsstrahlung ou rayonnement de freinage : lors de son passage dans le champ coulombien d'un noyau, l'électron est ralenti et émet un photon emportant une partie de son énergie cinétique.
- (2) Collision et diffusion : l'électron peut entrer en collision avec un autre électron lié à un atome et lui transférer une partie de son énergie. Le résultat est un électron incident ralenti et dévié et un électron éjecté de l'atome. Si l'interaction implique deux électrons, la diffusion est appelée *diffusion Moller*. Si elle implique un électron et un positon, elle est appelée *diffusion Bhabha*.
- (3) Annihilation électron/positon : un positon étant l'anti-particule d'un électron, leur rencontre mène à leur annihilation mutuelle. Dans la plupart des cas, cette annihilation

survient lorsque les deux particules sont au repos ou possèdent un très faible moment. Dans ce cas, afin de conserver le moment et l'énergie, l'interaction résulte en la création de deux photons γ émis à 180 degrés et possédant chacun une énergie de 511 keV.

Chaque électron arraché et chaque photon produit peuvent à leur tour interagir d'une façon ou d'une autre. Certains électrons secondaires, appelé *rayon δ* , ont ainsi suffisamment d'énergie pour avoir une portée non négligeable par rapport à la portée de l'électron primaire et créent de multiples ionisations sur leur trajectoire, formant ainsi une cascade ou gerbe d'électrons.

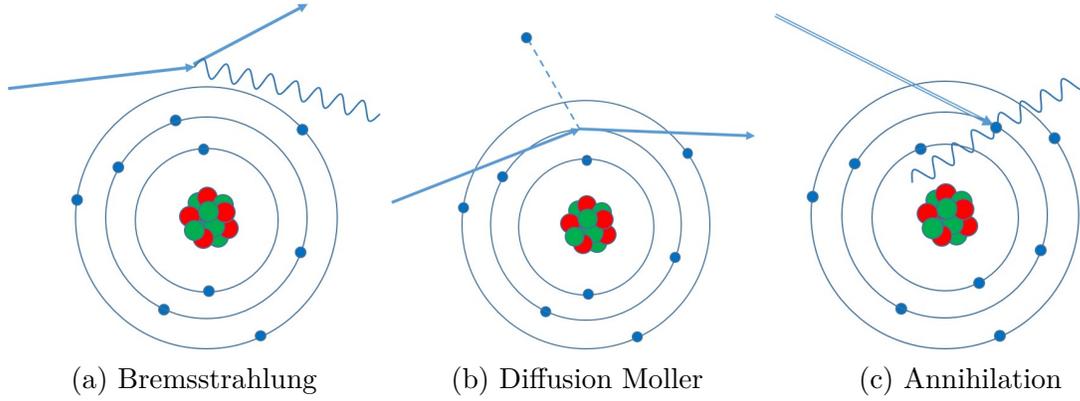


FIGURE 2.3. Illustration des interactions des électrons avec la matière. (a) Émission de rayons X de freinage lors d'une interaction avec un noyau. (b) Diffusion Moller lors d'une collision avec un autre électron qui est éjecté de l'atome. (c) Annihilation avec un positon créant deux photons de 511 keV émis à 180°.

L'électron perdant progressivement son énergie au cours de multiples interactions, on définit le pouvoir d'arrêt S comme l'énergie perdue par l'électron par unité de longueur du matériau traversé, c'est-à-dire $S = -\frac{dE}{dx}$. Comme on l'a vu, la perte d'énergie peut être soit collisionnelle, soit radiative. Le pouvoir d'arrêt total peut ainsi être vu comme la somme du pouvoir d'arrêt collisionnel (col) et du pouvoir d'arrêt radiatif (rad),

$$S(E, Z) = -\left(\frac{dE}{dx}\right)_{col} - \left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad} \quad (2.1.8)$$

La perte d'énergie d'un électron due aux collisions est déterminée par la formule suivante [37]

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{col} = \rho \frac{Z}{A} N_A \frac{2\pi r_e^2 m_0 c^2}{\beta^2} \left(\ln \left[\frac{\tau^2(\tau + 2)}{2(I/m_0 c^2)^2} \right] + F(\tau) - \delta \right) \quad (2.1.9)$$

où τ est l'énergie cinétique de l'électron, I est l'énergie moyenne d'excitation du matériau, $\beta = v/c$ avec v la vitesse de l'électron, F est une fonction de τ et δ est un terme de correction.

La perte d'énergie due à l'émission de bremsstrahlung peut, quant à elle, être estimée comme suit,

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad} = \rho \frac{Z^2}{A} N_A \alpha r_e^2 E B(E, Z) \quad (2.1.10)$$

où α est ici la constante de structure fine et $B(E, Z)$ est une fonction variant lentement avec l'énergie et le nombre atomique.

Le comportement du pouvoir d'arrêt est complexe mais il peut être simplifié si on ne considère qu'une certaine gamme d'énergie. Ainsi, au-delà des faibles énergies, les pertes collisionnelles ne dépendent plus de l'énergie mais dépendent toujours de la densité électronique du matériau. Dans cette même gamme, les pertes radiatives deviennent proportionnelles à l'énergie. Pour résumer, lorsque l'énergie augmente, on obtient

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{col} \propto \rho \frac{Z}{A} \quad \text{et} \quad \left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad} \propto \rho \frac{Z^2}{A} E \quad (2.1.11)$$

Dans les tissus humains, les interactions des électrons permettent de briser les liaisons dans l'ADN et entraînent également l'ionisation des molécules qui peuvent ainsi devenir réactives et toxiques pour les cellules. En radiothérapie, il est donc important de connaître non seulement l'atténuation des photons mais aussi le rayon d'action des électrons ainsi libérés. Les figures 2.4a, 2.4b et 2.4c montrent les pouvoirs d'arrêt massiques (S/ρ) pour l'eau, les tissus mous et les os corticaux selon l'énergie de l'électron. On observe bien qu'au-delà de 1 MeV, le pouvoir d'arrêt dû aux collisions est constant et que les pertes radiatives augmentent avec l'énergie. Il existe également un pouvoir d'arrêt minimum autour de 1 MeV. De plus, si on considère les énergies utilisées en radiothérapie (énergie moyenne des photons entre 2 MeV et 10 MeV), on constate que dans l'eau, dont la densité est de 1 g/cm^3 , le pouvoir d'arrêt est relativement constant. Ainsi, un électron dans cette gamme d'énergie perd 2 MeV/cm dans l'eau. On observe également qu'en deçà de 1 MeV, plus l'électron est lent, plus il perd son énergie rapidement.

L'élément important pour la radiothérapie est de constater que toutes les interactions dépendent non seulement de l'énergie des particules en jeu mais également de la densité du matériau et plus particulièrement de la densité électronique de celui-ci.

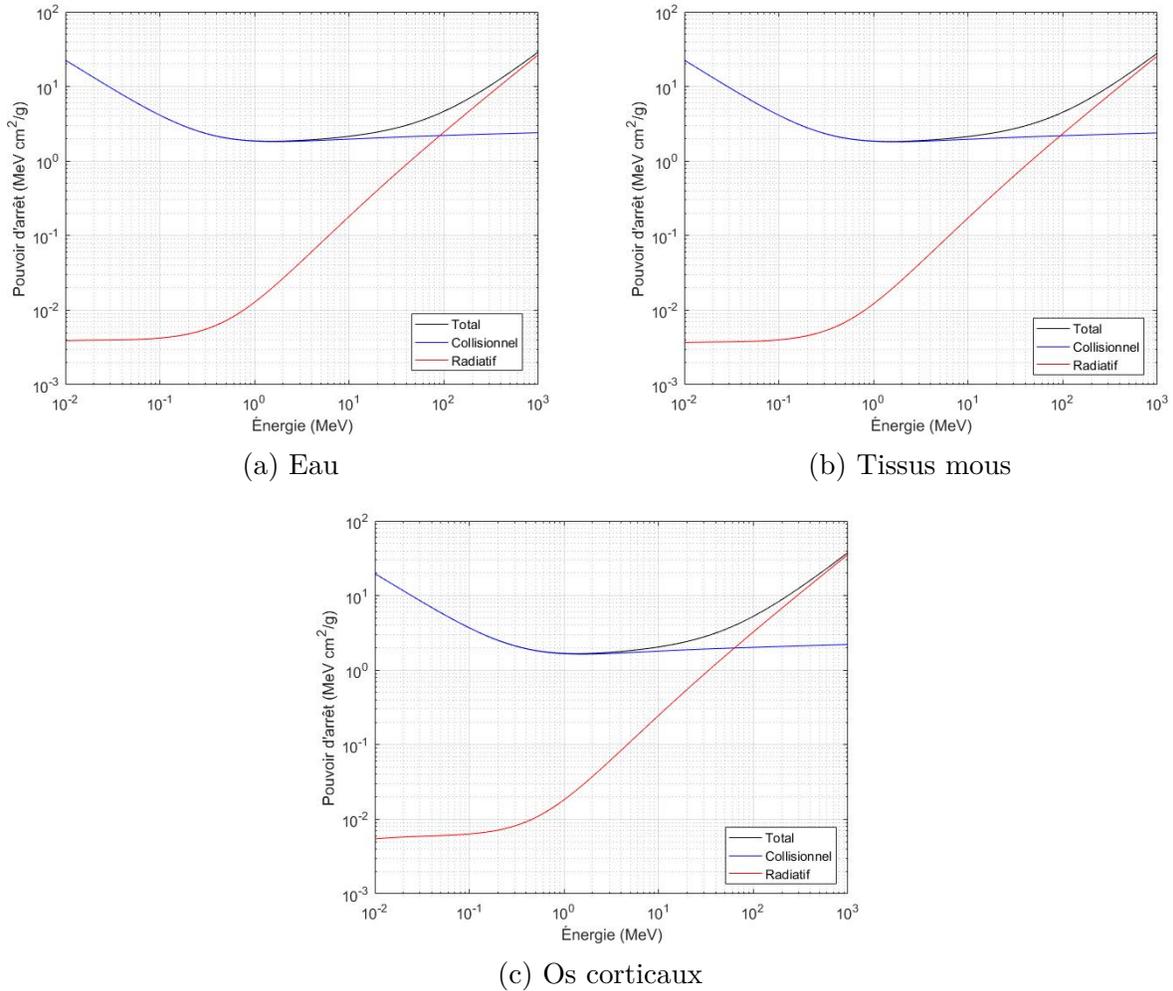


FIGURE 2.4. Pouvoir d'arrêt massique selon l'énergie des électrons pour les interactions collisionnelle et radiative dans (a) l'eau (b) les tissus mous et (c) les os corticaux (pouvoirs d'arrêt obtenus dans la base de données ESTAR du National Institute of Standards and Technology).

2.2. PLANIFICATION DE TRAITEMENT

Lorsqu'une forme de cancer est diagnostiquée chez un patient et que l'oncologue prescrit un traitement de radiothérapie, seul ou en combinaison avec une autre forme de traitement, une planification du traitement par les rayons X est nécessaire. Cette planification se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord un CT de simulation du patient (CT-SIM) doit être obtenu. Ce CT est particulier car il est acquis dans la position exacte dans laquelle le patient sera traité. Il sert ainsi de référence lors de chaque séance pour installer le patient dans la bonne position. Pour ce faire, des radiographies 2D reconstruites à l'aide de l'acquisition 3D du CT (DRR ou Digitally Reconstructed Radiography) sont comparées à des radiographies constituées lors de chaque séance de traitement.

Le CT de simulation (CT-SIM) sert également à identifier les cibles, c'est-à-dire la zone à traiter ainsi que les zones à éviter. À cette étape, une image IRM du patient peut venir s'ajouter à l'image CT afin de faciliter l'identification des cibles, l'IRM ayant un meilleur contraste pour les tissus mous que le CT. Une fois les cibles identifiées, un calcul de dose est effectué par un système de planification de traitement (TPS) afin de déterminer les différentes configurations des faisceaux ainsi que le temps d'irradiation pour fournir la dose prescrite par le radio-oncologue à la tumeur tout en ne dépassant pas les doses limites des organes à risque. La quantité de rayons X et le temps d'exposition nécessaire sont rassemblés en une seule quantité appelée *unité moniteur*. Une unité moniteur, ou UM, est la quantité de signal généré dans une chambre à ionisation lorsqu'une dose de 1 cGy est délivrée dans l'eau en un point de référence et dans des conditions de référence [37]. Le calcul de dose établit donc, entre autre chose, la quantité d'unité moniteur (UM) à fournir pour chaque configuration de faisceau pour obtenir la dose désirée.

Une fois le calcul de dose effectué, le patient peut être traité, généralement en plusieurs séances donnant chacune une fraction de la dose prescrite. Le nombre de fractions nécessaires fait aussi partie de la prescription. Comme le traitement s'étale en général sur plusieurs semaines, des changements peuvent survenir au niveau du patient tout au long du traitement (perte de poids, diminution de la tumeur, mouvement des organes, etc) et des corrections au traitement initial ou une replanification peuvent s'avérer nécessaires.

2.2.1. Identification des cibles

Après l'acquisition du CT-SIM, une première étape dans la planification de traitement consiste à identifier les cibles, c'est-à-dire à définir les zones de traitement et les organes à risque. Chaque région doit être définie de la façon la plus précise possible. En effet, pour qu'un traitement soit un succès, toutes les cellules cancéreuses doivent être détruites. Une mauvaise définition de la cible peut mener à une récurrence si le volume d'irradiation maximale est trop petit ou à un dommage inutile important à des tissus sains si le volume est trop grand. En même temps, une dose trop importante aux organes à risque doit être évitée autant que possible. Afin d'aider à mieux identifier et définir les régions importantes, l'ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements), dans ses rapports 50 et 62, décrit et établit une nomenclature pour les diverses régions d'intérêt (reprise ici de Mayles et al. [37]) :

- (1) GTV (Gross Tumour Volume) : Le volume tumoral brut est le volume localisable, visible, identifiable et palpable d'une tumeur. Il peut être bien défini en imagerie ou au contraire, difficilement différenciable des tissus environnants.

- (2) CTV (Clinical Target Volume) : Le volume cible clinique englobe le GTV et prend en compte toutes les extensions microscopiques indétectables de la tumeur. Le CTV englobe donc toutes les cellules cancéreuses sans exception et constitue le volume à traiter. Cependant, étant donné l'aspect indécélable de certains éléments, son identification reste largement empirique voire arbitraire.
- (3) ITV (Internal Target Volume) : Le volume cible interne est le CTV auquel une marge est ajoutée afin de tenir compte des mouvements physiologiques internes du patient qui pourraient survenir durant le traitement et pourraient ainsi modifier la forme et la position du CTV. Cette marge est difficile à estimer et est souvent elle aussi empirique ou arbitraire.
- (4) PTV (Plannig Target Volume) : Le volume cible de planification est le volume identifié comme la zone à traiter. En plus des mouvements dans le patient, le PTV doit aussi tenir compte des incertitudes liées à l'appareillage et à son utilisation. Bien que ces incertitudes soient quantifiables, du moins en partie, leur combinaison avec la marge physiologique n'est pas aisée. Encore une fois, la définition du PTV est largement due à l'expérience des praticiens et peut varier grandement d'un à l'autre.
- (5) TV (Treated Volume) : Le volume traité est le volume inclus dans l'isodose du minimum de prescription. Par exemple, si la prescription indique que le minimum de dose acceptable pour un point du PTV est de 95% de la dose maximale, le TV est le volume délimité par la l'isodose à 95%. Le TV est donc généralement plus grand que le PTV, même s'il devrait être le plus proche possible de ce dernier.
- (6) IV (Irradiated Volume) : Le volume irradié est le volume qui reçoit une dose significative compte tenu de la tolérance des tissus. Ce volume est utile lorsqu'il s'agit de comparer des traitements différents dont la dose au PTV et aux OAR est identique. Le choix se portera sur le traitement ayant le volume irradié le plus petit.
- (7) OAR (Organ At Risk) : Les organes à risque sont des organes proches du PTV sans être des cibles et qui sont particulièrement sensibles à une irradiation, c'est-à-dire qu'une dose trop élevée pourraient les endommager de façon conséquente. Les yeux, les glandes parotides, la moelle épinière, la vessie ou le rectum sont des exemples d'organes à risque. Des doses de tolérance ont été établies pour la plupart des organes à risque. Leur identification doit également tenir compte des marges physiologiques ainsi que des marges d'erreurs du système.

Le volume tumoral brut (GTV) et le volume cible clinique (CTV) constituent ainsi des volumes réels, c'est-à-dire correspondant à la tumeur physique. Mais c'est la définition du volume cible (PTV) et des organes à risque (OAR) qui est importante pour la planification qui peut ainsi s'avérer un tour d'équilibriste pour donner suffisamment de dose au PTV sans endommager les organes à risque.

2.2.2. Calcul de dose

2.2.2.1. Dose absorbée

L'objectif de la planification de traitement est de fournir une dose prescrite homogène et conforme au volume cible tout en évitant les tissus sains et les organes à risque. Pour cela, il est nécessaire de définir ce qu'est la *dose* ou plus précisément la *dose absorbée*. En effet, ce qui est important c'est l'énergie qui est absorbée par la matière et qui est dès lors disponible pour les différentes réactions au sein des cellules. Comme on l'a vu, ce sont les photons qui fournissent l'énergie mais ce ne sont pas eux qui sont directement responsables des dommages faits aux cellules. Leur énergie est transférée à des électrons, appelés électrons primaires, qui génèrent d'autres ionisations et sont à l'origine d'une cascade d'autres interactions qui libèrent des électrons secondaires. Ce sont ces interactions électroniques qui brisent les molécules et produisent des substances réactives.

La dose absorbée D est définie comme l'énergie moyenne \bar{E} déposée dans la matière par une radiation ionisante par unité de masse m de matière, ou encore

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm} \quad (2.2.1)$$

L'unité de la dose est donc le J/kg mais dans le cadre de la physique médicale, c'est le gray (Gy) qui est utilisé avec $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$.

La dose est souvent définie par rapport à une autre quantité très proche mais légèrement différente : le *kerma* K (kinetic energy released per unit mass in the medium ou énergie cinétique par unité de masse déposée dans le milieu). Le kerma est la somme des énergies cinétiques de toutes les particules chargées (en général des électrons) libérées dans la matière par des particules non chargées, dans ce cas les photons [28]. Il s'agit donc de l'énergie cinétique transférée aux électrons par les photons. Nous avons vu que lorsqu'un faisceau de photons traverse la matière, la fraction d'énergie perdue par les photons est représentée par le coefficient d'atténuation massique μ/ρ . Cependant, la fraction d'énergie convertie en énergie cinétique des électrons ne correspond pas tout à fait à μ/ρ puisqu'une partie de l'énergie sert à libérer les électrons des noyaux. Un nouveau coefficient, le coefficient massique de transfert d'énergie, μ_{tr}/ρ est défini par rapport à μ/ρ comme

$$\left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right) = \frac{\bar{E}_{tr}}{h\nu} \left(\frac{\mu}{\rho}\right) \quad (2.2.2)$$

où E_{tr} est l'énergie moyenne transférée en énergie cinétique lors d'une interaction avec un photon d'énergie $h\nu$. Considérant la fluence ϕ des photons et leur énergie E , le kerma équivaut à

$$K = \frac{d\bar{E}_{tr}}{dm} = \phi E \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right) \quad (2.2.3)$$

De la même façon, l'énergie transférée, ou kerma, n'est pas équivalente à l'énergie absorbée, c'est-à-dire à la dose absorbée, car une partie de l'énergie cinétique des électrons sort du milieu sous forme de bremsstrahlung. On a donc un troisième coefficient : le coefficient massique d'absorption d'énergie μ_{en}/ρ défini comme

$$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right) = \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right) (1 - g) \quad (2.2.4)$$

où g représente la fraction moyenne d'énergie cinétique perdue par les électrons sous forme radiative. Ceci permet de définir deux types de kerma, collisionnel (col) et radiatif (rad), avec $K = K_{col} + K_{rad}$. Dans ce cas, la dose absorbée correspond au kerma collisionnel et on a

$$D = K_{col} = \phi E \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right) \quad (2.2.5)$$

avec

$$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right) = \left(\frac{\mu}{\rho} \right) \frac{\bar{E}_{tr}}{h\nu} (1 - g) \quad (2.2.6)$$

Tous ces coefficients d'atténuation dépendent de l'énergie. En cas de faisceau poly-énergétique, il est donc nécessaire de connaître le spectre énergétique du faisceau et d'intégrer l'équation 2.2.5 sur toutes les énergies impliquées.

La dose absorbée peut ainsi être déduite du coefficient d'atténuation μ/ρ qui, comme on l'a vu à l'équation 2.3.2 dépend non seulement de l'énergie, mais aussi de la densité électronique. Connaître cette densité est donc essentiel pour une estimation correcte de la dose absorbée. Cette information peut être obtenue à l'aide de la tomодensitométrie comme nous le verrons plus loin. Cependant, même en connaissant la densité électronique, le calcul de dose n'est pas aisé.

Il est important de noter que cette définition de la dose est valable uniquement lorsque le milieu est en état d'équilibre électronique, c'est-à-dire lorsque, dans un volume considéré, chaque particule chargée qui quitte le volume est remplacée par une autre particule identique (i.e. de même énergie cinétique) qui y entre. Cet état d'équilibre n'est pas toujours présent et,

lorsqu'un faisceau de photon pénètre un nouveau milieu, une certaine distance est nécessaire afin que l'équilibre s'établisse dans ce milieu. On considère ainsi que l'équilibre est atteint dans un tissu homogène mais qu'il ne l'est pas à la peau ou à l'interface entre deux tissus.

2.2.2.2. Techniques de calcul de dose

Le calcul de dose a beaucoup évolué depuis les débuts de la dosimétrie. En dehors du fait de considérer les tissus comme totalement homogènes en leur attribuant la densité de l'eau, les premières techniques de calcul effectuaient quelques corrections afin de tenir compte des changements de densité dus essentiellement à l'os ou à l'air. Ces techniques se basaient sur des données expérimentales. Le développement d'ordinateurs plus puissants a permis de tenir compte des densités électroniques des tissus. De nouvelles méthodes, comme l'approche *pencil-beam* et la technique de convolution-superposition, ont vu le jour. Aujourd'hui, la technique de référence pour le calcul de dose est la méthode probabiliste Monte Carlo.

Une première méthode de correction pour la densité est d'estimer, pour un point P à une profondeur p dans un tissu de densité ρ , la profondeur équivalente en eau ou profondeur effective, c'est-à-dire l'épaisseur d'eau nécessaire pour obtenir la même atténuation qu'au point P . Pour ce faire, il suffit de multiplier la profondeur réelle par un facteur de correction correspondant à la densité relative du tissu par rapport à la densité de l'eau ou $\rho_e = \rho/\rho_{eau}$. Si le faisceau traverse plusieurs tissus i d'épaisseur p_i , la profondeur effective p_{eff} est alors donnée par

$$p_{eff} = \sum_i (\rho_e)_i p_i \quad (2.2.7)$$

Pencil-beam et convolution-superposition

Les méthodes *pencil-beam* et de convolution-superposition sont basées sur le principe de superposition [37]. Selon ce principe, les photons primaires sont considérés séparément des particules secondaires comme les électrons ou les photons diffusés. Ainsi, la convolution-superposition modélise séparément le transport des photons primaires et celui des électrons. La séparation est effectuée car les photons n'interagissent pas de la même façon que les électrons et ils ont une portée beaucoup plus grande que ces derniers dont le rayon d'action est limité de quelques mm à 3 ou 4 cm.

La méthode considère un point P situé à une distance \vec{r} de la source et des éléments de volume dV' et dV'' situés à des distances \vec{r}' et \vec{r}'' , tel qu'illustré sur la figure 2.5. Une certaine quantité d'énergie est libérée en dV' par une interaction avec un photon primaire et une partie de cette énergie parvient jusqu'à P par l'intermédiaire des électrons. La dose en un point P est donc la somme des contributions énergétiques provenant de tous les éléments de volume dV

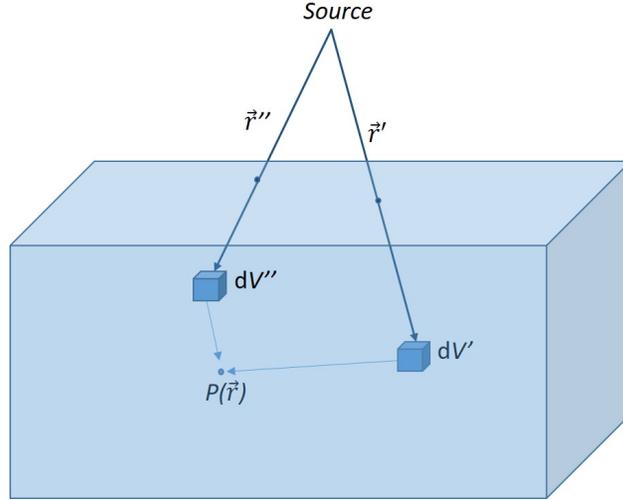


FIGURE 2.5. Géométrie à la base du principe de superposition pour le calcul de dose. Le point P reçoit une dose provenant des éléments de volume dV' et dV'' par l'intermédiaire des électrons secondaires libérés par les photons ayant interagit dans les éléments de volume.

situés à portée du point P c'est-à-dire à une distance correspondant à la portée maximale des électrons produits et constituant ainsi un volume V . La dose D au point P est alors donnée par

$$D(\vec{r}) = \int_V \frac{\mu}{\rho} \Psi(\vec{r}') k(\vec{r} - \vec{r}') dV \quad (2.2.8)$$

où Ψ est la fluence énergétique dans l'élément de volume dV (un voxel par exemple) situé en \vec{r}' , et k est un noyau de convolution représentant la fraction de l'énergie libéré en dV qui atteint P . Ce noyau de convolution dépend ainsi des électrons secondaires qui transportent l'énergie jusqu'à P . Le calcul de dose exige donc de déterminer la fluence énergétique Ψ ainsi que la matrice de convolution k . La première peut être obtenue de façon expérimentale ou par une modélisation Monte Carlo (voir ci-dessous). Le noyau de convolution k est déterminé par simulation Monte Carlo à l'aide d'un fantôme d'eau. Afin de tenir compte des inhomogénéités, un facteur de correction peut être introduit. Comme nous l'avons vu, une méthode simple pour tenir compte de la densité est de considérer la distance effective au lieu de la distance réelle (voir équation 2.2.7). Dans ce cas, les distances \vec{r} et \vec{r}' sont pondérées par les densités relatives ρ_e qui peuvent varier selon les directions considérées. Cette opération est appelée *pondération radiologique*. Mais dans ce cas, k n'est plus invariant dans l'espace et la convolution doit être remplacée par une méthode de superposition [37].

Monte Carlo

La méthode de calcul de dose la plus réaliste à ce jour est la méthode Monte Carlo. Cette méthode permet de simuler le transport des particules (photons, électrons, positons) dans la matière à l'aide des probabilités d'interaction de ces particules. Chaque particule simulée constitue une histoire et le nombre d'histoires détermine l'incertitude du calcul. La trajectoire d'une particule (photon ou électron) est estimée en considérant toutes ses interactions possibles ainsi que leur probabilité, dépendant de la section efficace, compte tenu de l'énergie de la particule et de la matière qu'elle traverse (voir la section 2.1).

Le transport de photons est modélisé à l'aide de la simulation analogue. Cette simulation prend en compte toutes les interactions effectuées par un photon jusqu'à sa disparition ou sa sortie du volume étudié. Tout d'abord un photon est choisi au hasard parmi la distribution des photons. De ce fait, il possède donc une énergie et une direction. Ensuite, la distance x parcourue par le photon jusqu'à sa première interaction est estimée. Cette distance dépend du coefficient d'atténuation μ et peut être exprimée comme suit

$$x = -\frac{1}{\mu} \ln(1 - R) \quad (2.2.9)$$

où R est un nombre aléatoire. Une fois x trouvé, un type d'interaction est choisi, toujours selon leur probabilité de survenir. L'énergie et la direction des particules résultantes (électron(s), photon diffusé éventuel) est estimé. Les électrons sont suivis de leur côté et le processus recommence pour le photon diffusé jusqu'à ce qu'il disparaisse ou sorte du volume d'intérêt.

La simulation du transport des électrons est plus complexe. En effet, une simulation analogue est très difficile en pratique car, contrairement aux photons qui interagissent rarement plus d'une ou deux fois, les électrons relativistes (i.e. ayant une énergie cinétique de plus de 1 MeV) peuvent interagir 10^5 à 10^6 fois avant de ralentir [37], ce qui exigerait un temps de calcul extrêmement long.

Pour palier à ce problème, il est intéressant de remarquer que la plupart des interactions des électrons ont un effet très minime sur ces derniers c'est-à-dire une perte d'énergie très faible et peu de déviation. Ces interactions sont essentiellement élastiques. De ce fait, les électrons perdent leur énergie lentement et une approximation peut être faite : l'approximation du ralentissement continu (CSDA ou Continuous Slowing Down Approximation). Lors de cette approximation, la perte d'énergie d'un électron peut être caractérisée par le pouvoir d'arrêt et son parcours peut être modélisé de diverses manières. Ainsi, au lieu de considérer chaque interaction, seules celles intervenant après la perte d'une certaine quantité d'énergie, ou énergie seuil, sont prises en compte. C'est la technique de l'*histoire condensée*.

Après chaque histoire, les dépôts d'énergies de chaque interaction sont enregistrés et s'accumulent jusqu'à ce que toutes les histoires soient terminées. Au final, on peut estimer la dose totale dans un volume quelconque (un organe ou un voxel par exemple). Cependant, même si la méthode Monte Carlo est la plus exacte, sa précision dépend du nombre d'histoires mais également des paramètres choisis, comme l'énergie seuil des électrons.

2.2.3. Plans de traitement et évaluation

2.2.3.1. Plans de traitement

Une fois les CT de simulation (CT-SIM) effectués et le volume à traiter et les organes à risque identifiés, le système de planification de traitement (TPS) effectue les calculs nécessaires à l'optimisation du traitement selon le type de traitement choisi. La planification de traitement a beaucoup évolué ces dernières années. La combinaison des progrès en imagerie 3D, des techniques plus avancées dans la mise en forme des faisceaux et la performance grandissante des ordinateurs ont permis le développement de traitements plus efficaces. Aujourd'hui l'utilisation de lames mobiles (MLC) permet de donner au faisceau une forme quelconque et celui-ci peut être adapté à la forme de la tumeur. En combinaison avec l'utilisation de faisceaux multiples à des angles d'incidence différents, les lames mobiles (MLC) sont capables de former un profil de dose en 3D et de l'adapter à un volume proche du volume cible tout en minimisant la dose aux tissus alentour.

Plusieurs techniques existent dont les principales sont la radiothérapie conformationnelle 3D (3D CRT) et la radiothérapie par modulation de l'intensité (IMRT), bien que la seconde tend à remplacer la première. Alors que la radiothérapie conformationnelle ne joue que sur la mise en forme géométrique du faisceau, l'IMRT adapte également la fluence. Ces techniques exigent un travail d'optimisation, notamment pour le nombre et la position des faisceaux, l'ouverture et le mouvement des lames et le temps d'exposition pour chaque faisceau (ou la pondération de chaque faisceau). Auparavant, l'optimisation était basée sur des plans standards empiriques et divers paramètres étaient réglés jusqu'à l'obtention d'un plan optimal pour le patient. Cependant, cette technique ne garantissait pas que le plan trouvé était le meilleur possible. C'est pourquoi la *planification inverse* a été développée. Au lieu d'adapter un plan existant, la planification part de la distribution de dose voulue et recherche le plan donnant une dose s'approchant le plus de cette distribution. Le principe est de trouver la combinaison de paramètres (poids des faisceaux, fluence, etc) qui minimise les objectifs [37].

2.2.3.2. Outils d'analyse de dose

L'évaluation du plan de traitement est une dernière étape importante avant de traiter effectivement le patient selon le plan établi. Cette évaluation doit permettre de confirmer que le plan donne bien la dose voulue à tout le volume de la tumeur tout en épargnant le plus possible les tissus sains, notamment en ne dépassant pas les tolérances des organes à risque, quand cela est possible. Elle permet également de comparer plusieurs plans afin de choisir celui qui atteint les objectifs ou s'en approche le plus. L'évaluation des plans s'effectue à l'aide de plusieurs outils dont les isodoses, les histogrammes dose-volume (DVH) et les statistiques de dose.

Isodoses

En 2D, une isodose est un contour de dose égale et en 3D, une isodose représente une surface de dose égale. Les isodoses sont utiles car elles permettent de visualiser la dose et donnent une idée de la distribution de la dose dans le volume du patient. Elles donnent une estimation de la couverture du volume cible et permettent d'évaluer si les organes à risque sont épargnés ou quelle partie de ceux-ci reçoit une dose importante.

DVH

L'histogramme dose-volume est calculé pour un volume précis (le volume cible, les organes à risque ou tout autre volume défini) et peut se présenter sous deux formes, différentielle ou cumulative. L'histogramme différentiel est un histogramme présentant, pour chaque intervalle de dose (relative ou absolue), la part du volume (relative ou absolue) recevant cette dose, considérant des intervalles de dose égaux. Cependant, c'est l'histogramme dose-volume cumulatif qui est surtout utilisé en clinique. Celui-ci reprend, pour chaque dose, la part du volume recevant au moins cette dose, c'est-à-dire recevant cette dose ou une dose plus élevée.

Les DVH présentent une information condensée de la distribution de dose dans un volume donné. Bien que l'information spatiale ne soit pas accessible, les DVH sont un bon outil d'évaluation de la dose car ils permettent de vérifier la couverture du volume cible et de voir à quel point les organes à risque sont touchés. Ainsi, le volume cible devrait recevoir une dose la plus homogène possible correspondant à un DVH ayant une forme proche d'une marche au niveau de la dose prescrite et les DVH des organes à risque devraient être le plus concaves possible. Les prescriptions et les tolérances de dose sont également souvent définies en fonction des informations visibles sur les DVH. L'ICRU, dans son rapport 50, recommande ainsi que la dose dans le volume cible soit comprise entre -5% et 7% de la dose prescrite.

Les DVH sont également un bon outil de comparaison pour différents plans de traitement. Ils permettent de visualiser aisément quel plan a la meilleure couverture pour le volume cible et quel plan épargne le mieux les organes à risque.

Statistiques de dose

Diverses statistiques peuvent être obtenues à partir des DVH, souvent en référence à un point particulier représentatif du volume considéré. Les statistiques suivantes sont souvent utilisées :

D_{max} : dose maximale dans un volume d'intérêt.

D_{min} : dose minimale dans un volume d'intérêt.

Dose moyenne : la somme des doses de chaque voxel du volume d'intérêt divisé par le nombre des voxels de ce volume.

D_{Vref} : dose correspondant à un volume de référence. Par exemple $D_{V50\%}$ correspond à la dose pour laquelle 50% du volume d'intérêt reçoit au moins cette dose.

V_{Dref} : volume correspondant à une dose de référence. Par exemple V_{D40Gy} correspond à la portion du volume qui reçoit au moins 40 Gy.

Comme les DVH, les statistiques peuvent servir à évaluer un plan, notamment pour vérifier que tout le volume cible reçoit bien la dose minimale. Elles sont également utiles dans la comparaison de deux ou plusieurs plans de traitement.

2.3. MODALITÉS D'IMAGERIE ET DE RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie nécessite une source de rayons X afin de livrer la dose nécessaire et un calcul précis de la dose demande de connaître non seulement le spectre énergétique et la fluence de la source, mais aussi la composition électronique des tissus traversés par le faisceau. Les deux premiers dépendent de l'appareil livrant les rayons X et sont obtenus une fois pour toute pour chaque appareil de manière expérimentale ou par calcul Monte Carlo. Quant à la densité électronique, différente pour chaque patient, elle peut être obtenue à l'aide de la tomodynamométrie, technique d'imagerie utilisant elle aussi une source de rayons X.

2.3.1. Production de faisceau

La tomodynamométrie tout comme la radiothérapie, utilise les photons produits à l'aide d'un tube à rayons X (tomodynamométrie) ou d'un accélérateur linéaire ou *linac* (linear accelerator) en radiothérapie. Leur fonctionnement est différent mais repose sur le même principe de base. Des électrons sont accélérés et guidés jusqu'à une cible, généralement composée de tungstène. Les électrons frappant la cible sont ralentis par les atomes de tungstène et

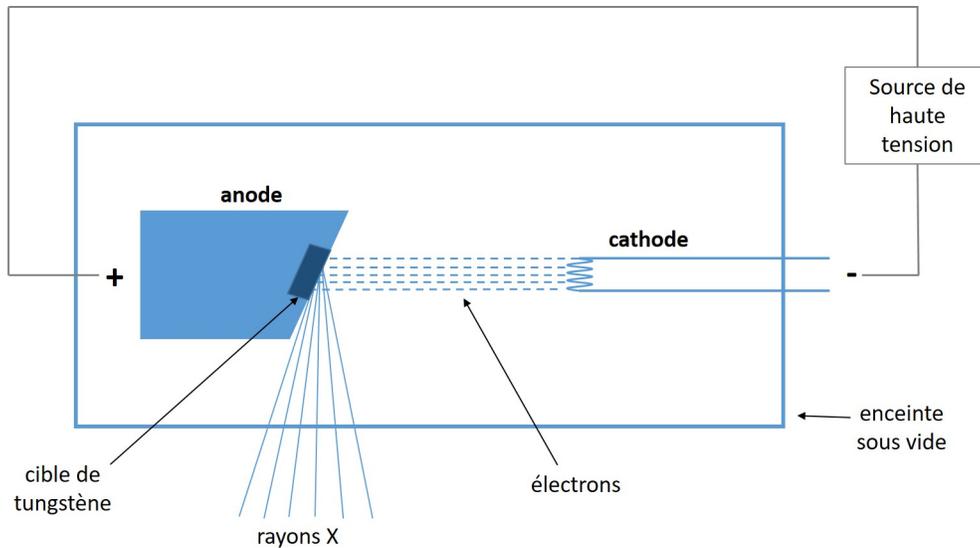
émettent un rayonnement de freinage constitué de photons. La différence entre les deux modalités est l'énergie des photons émis dépendant de la vitesse atteinte par les électrons qui est de l'ordre d'une centaine de keV pour la tomodensitométrie et de 6 MeV à 20 MeV pour la radiothérapie.

Cette différence dans le potentiel d'accélération implique également une différence dans le système permettant cette accélération. Dans une tube à rayons X, comme celui schématisé à la figure 2.6a, un filament chauffé constituant une cathode émet des électrons qui sont ensuite accélérés à l'aide d'une différence de potentiel vers une anode composée de tungstène et constituant la cible. La distance entre la cathode et l'anode est faible, ce qui permet un appareil compact. Dans un linac, dont le fonctionnement est illustré à la figure 2.6b, un canon à électrons envoie des électrons produits par chauffage et guidés par une différence de potentiel dans un guide d'onde qui les accélère à des énergies de méga-voltage à l'aide d'une onde électromagnétique dans le domaine radio ou micro-onde. Le guide d'onde, d'une longueur d'un mètre ou plus, est alimenté en micro-ondes par un magnétron ou un klystron. À la sortie du guide d'onde, les électrons accélérés sont ensuite guidés vers la cible par un champ magnétique.

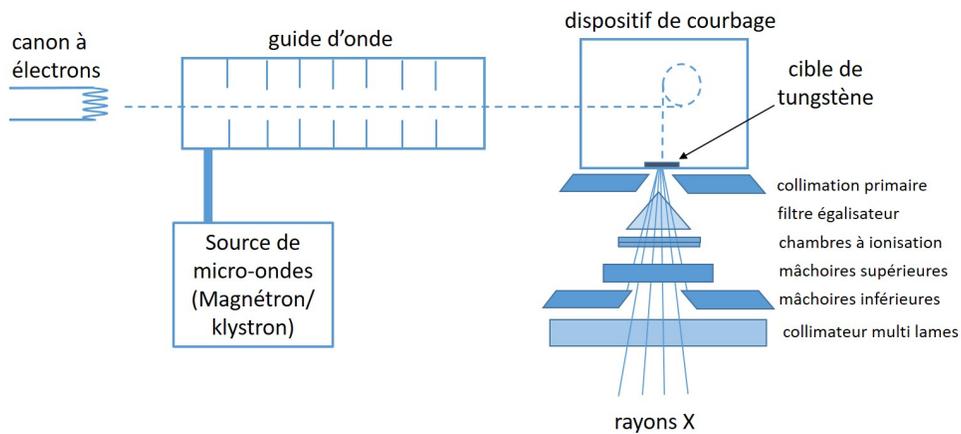
Il est à noter que la différence de potentiel servant à accélérer les électrons détermine l'énergie maximale des photons émis. Mais en-deçà de cette énergie maximale, les photons couvrent en réalité tout le spectre. Ainsi les photons de faible énergie sont les plus nombreux et leur abondance décroît linéairement au fur et à mesure que leur énergie augmente. Cependant, les photons de faible énergie n'étant pas réellement utiles car absorbés immédiatement, un filtre, constitué en général d'aluminium, est placé à la sortie du tube à rayons X et du linac afin de les arrêter. Le spectre du rayonnement sortant n'est alors plus linéaire et l'énergie moyenne des photons est approximativement entre $1/3$ et $1/2$ de l'énergie maximale [4].

La figure 2.7 illustre un spectre filtré typique de bremsstrahlung produit par des électrons accélérés par une différence de potentiel de 120 kV. Les photons de faible énergie ont été absorbés par le filtre et l'énergie maximale est observée à 120 keV. L'énergie moyenne est autour de 60 keV. Les discontinuités dans l'émission proviennent des interactions collisionnelles des électrons accélérés avec des électrons des atomes de tungstène. En effet, si les électrons libres possèdent une énergie plus élevée que l'énergie de liaison des électrons des couches internes de l'atome, ceux-ci peuvent en être éjectés lors d'une collision. La place vacante est alors comblée par un électron d'une couche plus externe qui émet un photon caractéristique dont l'énergie correspond à la différence d'énergie des deux niveaux électroniques concernés.

Pour les potentiels d'accélération de l'ordre de ceux utilisés en tomodensitométrie, à savoir entre 80 kV et 140 kV, on a donc une énergie moyenne des photons entre 35 keV et 70 keV. En revenant sur les figures 2.2b et 2.2c reprenant les coefficients d'atténuation massique des tissus mous et des os, on remarque une différence dans les interactions impliquées pour les



(a) Tube à rayons X



(b) Linac

FIGURE 2.6. (a) Tube à rayons X : les électrons éjectés du filament chauffé sont accélérés vers l'anode à l'aide d'une différence de potentiel d'une centaine de kV. Les électrons ralentis par les atomes de tungstène de l'anode émettent des rayons X par bremsstrahlung. (b) Accélérateur linéaire ou linac : les électrons éjectés d'un canon à électrons sont accélérés jusqu'à plusieurs MeV à l'aide d'un guide d'onde alimenté en micro-ondes par un magnétron ou un klystron. Les électrons sont envoyés sur une cible où ils sont ralentis par les atomes de tungstène de la cible et émettent des photons par bremsstrahlung. Un système de collimation à la sortie du dispositif permet de modeler le faisceau.

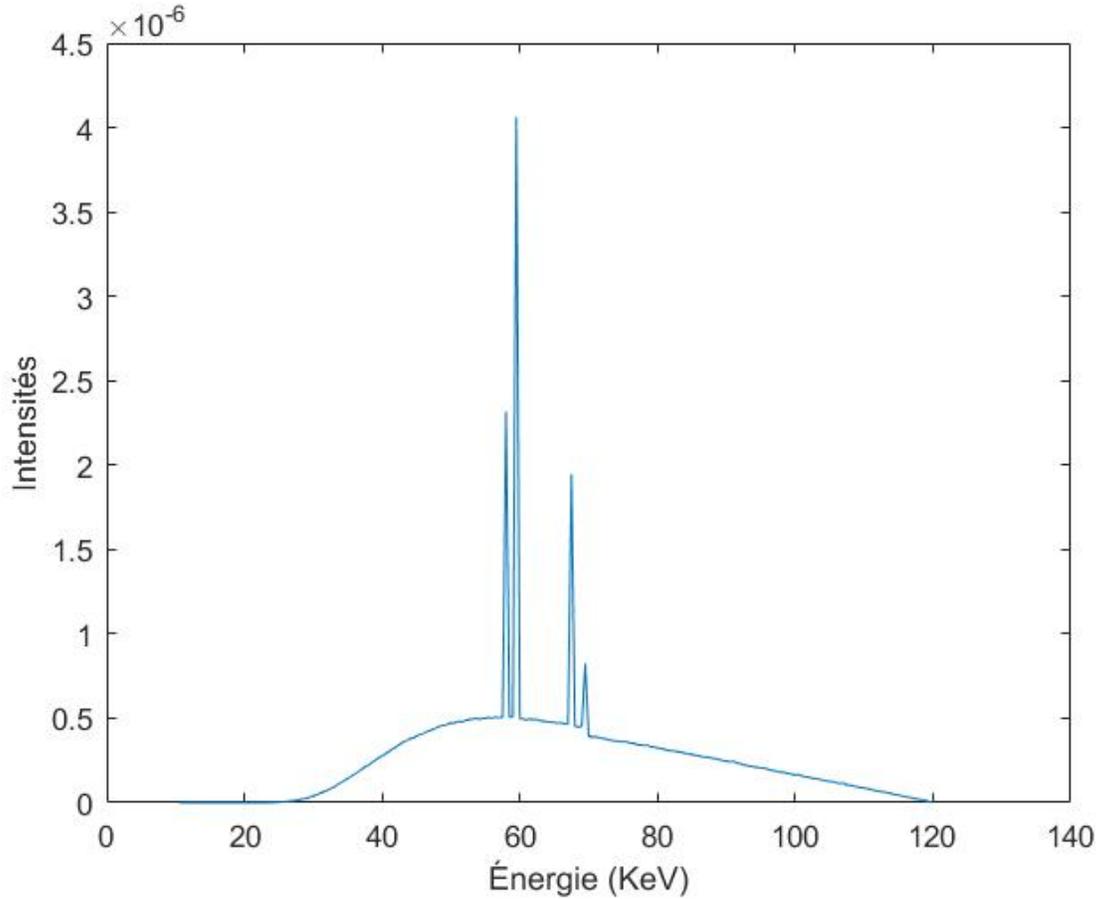


FIGURE 2.7. Spectre filtré de bremsstrahlung d'un tube à rayons X avec un potentiel accélérateur de 120 kV. L'énergie moyenne est autour de 60 keV et les raies caractéristiques du tungstène sont bien visibles.

deux tissus. Alors que pour les tissus mous, c'est la diffusion Compton qui domine pour les énergies concernées, l'effet photoélectrique est privilégié pour les os. C'est cette absorption plus importante des os qui permet d'avoir un bon contraste pour ces derniers. Pour des énergies de l'ordre du MeV par contre, c'est l'interaction Compton qui domine, quel que soit le type de tissus et les photons sont alors essentiellement diffusés.

2.3.2. Tomodensitométrie

L'interaction des rayons X avec le patient est à la base du développement de la tomodensitométrie. Outre l'imagerie à des fins de diagnostic, la tomodensitométrie est aussi essentielle à la radiothérapie. Celle-ci a en effet besoin de connaître la composition électronique des tissus soumis à une irradiation afin de calculer la dose absorbée par ces tissus, permettant ainsi une planification de traitement qui tient compte des inhomogénéités de façon plus précise.

Or, la tomодensitométrie par rayons X est une modalité permettant, à partir de l'intensité des images obtenues, de déduire la densité électronique relative des tissus.

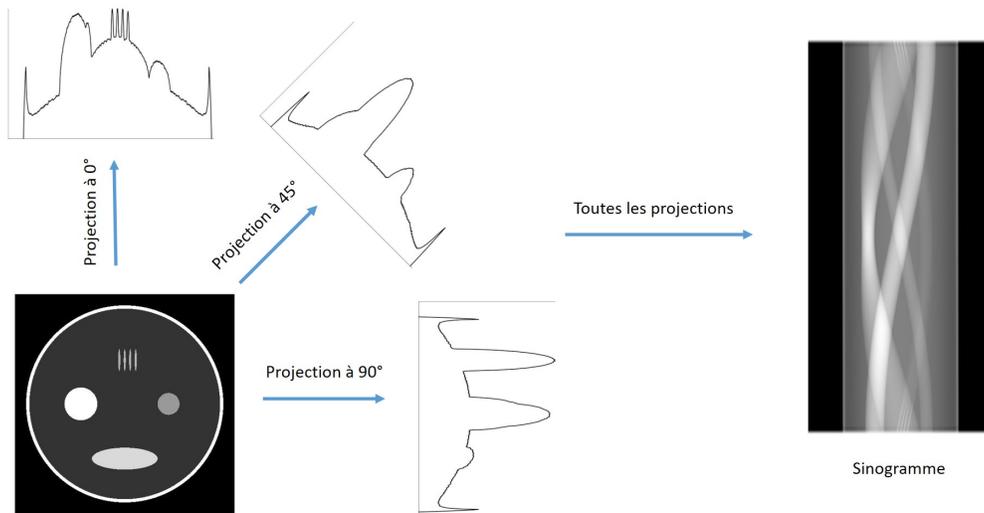
2.3.2.1. Principe de la tomодensitométrie

La tomодensitométrie par rayons X utilise à la base le même principe que la radiographie classique. Un faisceau de rayons X traverse un patient et les photons qui n'ont pas interagi rencontrent un détecteur qui les absorbe et transforme leur énergie en signal. Comme les différents tissus n'absorbent pas les photons de la même façon aux énergies utilisées, un contraste apparaît qui permet de distinguer ces tissus. Ce contraste est particulièrement marqué entre les tissus osseux et les tissus mous. Mais alors que la radiographie ne donne qu'une image en deux dimensions, la tomодensitométrie permet d'obtenir l'information d'absorption en trois dimensions.

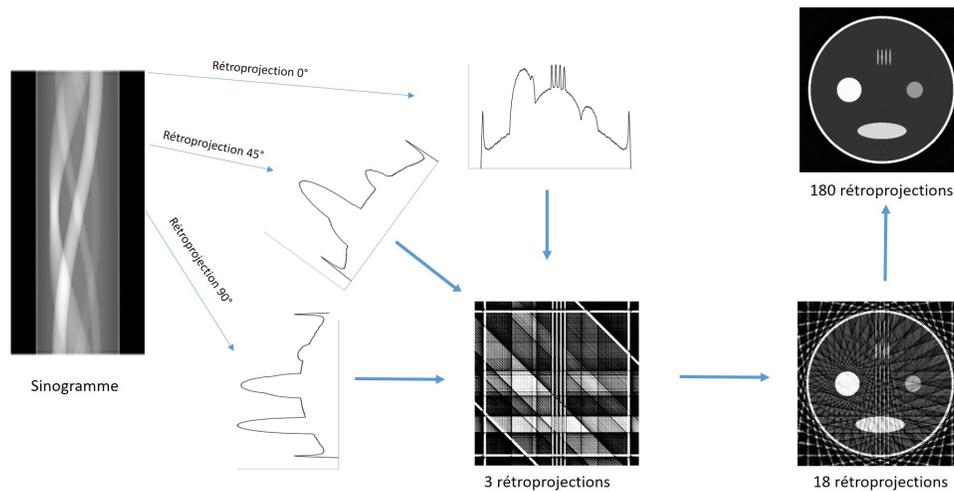
Le principe de la tomодensitométrie est d'obtenir plusieurs images représentant des coupes de l'objet imagé. Pour cela, le tube à rayons X ainsi que les détecteurs sont placés dans un anneau leur permettant de tourner rapidement autour du patient placé au centre de l'anneau. À chaque rotation, un signal est enregistré à différents angles. Les lignes de signal obtenues à tous les angles pour une rotation constituent un image appelée *sinogramme*. Ce dernier est donc une matrice dont les colonnes représentent un détecteur ou un groupe de détecteurs et qui peuvent également être vues comme une somme de voxels. La figure 2.8a illustre la production d'un sinogramme. Le même processus est répété pour chaque coupe.

Afin de retrouver l'image de l'objet à partir des sinogrammes, différentes techniques existent. La première méthode utilisée est la rétroprojection filtrée. Cette technique consiste à rétroprojeter chaque ligne du sinogramme sur toute l'image selon son angle d'enregistrement, tel qu'illustré sur la figure 2.8b. Ainsi, lors de la rétroprojection, l'intensité correspondant à une somme de voxels est redistribuée équitablement à tous les voxels de la somme. Mais comme le processus redistribue à tous les voxels une intensité provenant initialement d'un seul voxel, l'image reconstituée est floue. Afin d'améliorer l'image et d'atténuer le flou, un filtre, sous forme de convolution par exemple, est appliqué aux données avant la rétroprojection.

Aujourd'hui, la rétroprojection filtrée est peu à peu remplacée par des méthodes itératives plus efficaces. Les méthodes itératives sont nombreuses mais leur principe est toujours le même. À partir d'une image fictive, constante ou supposée proche de l'image réelle, une projection est effectuée par ordinateur et un sinogramme fictif est obtenu. Les sinogrammes fictif et réel sont comparés permettant de constituer une matrice d'erreurs. Celle-ci est utilisée pour corriger l'image fictive et la rapprocher de l'image réelle. Le processus se répète jusqu'à l'obtention d'une erreur minimale. L'image fictive obtenue alors est considérée comme



(a) Projection



(b) Rétroprojection

FIGURE 2.8. (a) Processus de construction du sinogramme à l'aide de projections de l'image selon des angles différents, projections obtenues par l'enregistrement du signal des rayons X traversant l'objet. Chaque projection est placée dans une matrice constituant le sinogramme (avec 180 angles ou projections dans le cas présent). (b) Processus de reproduction de l'image par rétroprojection : chaque ligne du sinogramme est rétro-projetée sur l'image qui se reconstitue, avec cependant l'introduction d'erreurs.

l'image réelle reconstruite. L'avantage des méthodes itératives par rapport à la rétroprojection est qu'elles permettent une meilleur gestion de divers paramètres, comme le flou et les incertitudes statistiques, et produisent des images avec un meilleur rapport signal sur bruit [4].

2.3.2.2. Unité Hounsfield

La particularité de la tomодensitométrie est que l'intensité de chaque voxel peut être relié au coefficient d'atténuation des tissus composant le voxel et la densité électronique de ceux-ci peut en être déduite. Ainsi, l'intensité des voxels est exprimée en unité Hounsfield (HU) correspondant à

$$HU = 1000 \frac{\mu_{xyz} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \quad (2.3.1)$$

Où μ_{xyz} est le coefficient d'absorption linéaire du voxel xyz et μ_{eau} est le coefficient d'atténuation linéaire de l'eau. Les nombres HU sont donc définis par rapport au coefficient d'atténuation de l'eau. Ainsi, l'eau a un nombre HU de 0 et l'air, ayant un coefficient d'absorption considéré comme nul, a un nombre HU de -1000. Toute la gamme des nombres HU est ainsi définie à partir de ces deux points et chaque appareil de tomодensitométrie est calibré afin d'obtenir les intensités voulues.

Nous avons vu dans l'équation 2.1.2 que $\mu \propto \rho \frac{Z}{A} N_A$. En considérant la densité électronique $\rho_{elec} = \rho \frac{Z}{A} N_A$, on a ¹

$$\mu(E, Z) = \rho_{elec} \sigma_e(E, Z) = \rho_{elec} (\sigma_e^{cohérent} + \sigma_e^{Compton} + \sigma_e^{photoélectrique}) \quad (2.3.2)$$

À partir de ces relations, Schneider et al. [49] ont développé une méthode permettant de relier la densité électronique relative $\rho_e = \rho_{elec} / \rho_{elec}^{eau}$ au nombre HU. En considérant les différentes sections efficaces comme proportionnelles à une certaine puissance du nombre atomique, c'est-à-dire $\sigma_e^i = K^i Z^{n_i}$ où les n_i sont connus, les constantes K^i peuvent être déterminées par une régression linéaire sur des données expérimentales obtenues sur des matériaux de numéros atomiques connus. Une fois ces constantes obtenues, il est possible de calibrer les appareils de tomодensitométrie afin de faire correspondre les HU aux densités électroniques des tissus humains. On obtient alors pour chaque appareil et chaque énergie fournie une courbe de calibration ou courbe HU-ED reliant les unités Hounsfield à la densité relative des électrons (ED), telle qu'illustrée à la figure 2.9. Bien que seuls quelques tissus sont représentés ici, trois groupes se distinguent en général dans ces courbes de calibration : l'air dont le HU est de -1000 et dont la densité est considérée comme nulle ; les tissus mous dont les HU varient entre -200 et 200 et dont les densités relatives sont proches de 1 ; et les os dont les HU sont au-delà de 500. Cette courbe sert alors de référence pour le calcul de la dose en radiothérapie basé sur les images CT.

1. les énergies n'étant pas suffisantes, la production de paires n'est pas prise en compte.

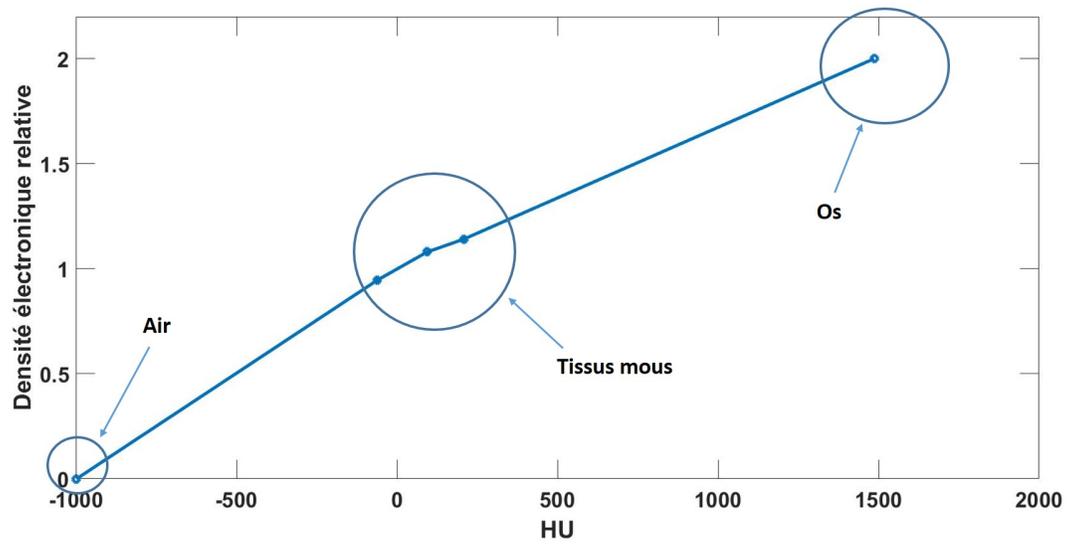


FIGURE 2.9. Courbe associant les nombres HU à la densité électronique relative de certains tissus. Trois groupes se distinguent : l'air, les tissus mous et les os.

Chapitre 3

TOMODENSITOMÉTRIE SYNTHÉTIQUE PAR IRM

3.1. PRINCIPES GÉNÉRAUX EN IRM

3.1.1. Imagerie par résonance magnétique

La résonance magnétique est une modalité d'imagerie différente de la tomodensitométrie et par certains aspects, complémentaire à celle-ci. Elle utilise une propriété quantique que possèdent notamment les noyaux atomiques appelée *spin*. Le spin est une propriété intrinsèque des particules qui se manifeste au niveau microscopique et leur confère un moment magnétique. Étant une propriété quantique, le spin est également quantifiable mais ne peut prendre que certaines valeurs particulières qui peuvent être combinées. Ainsi, le spin peut être représenté sous forme de vecteur et a donc une intensité et une direction. Il peut prendre des valeurs entières ou demi-entières et être dans l'état *up* (haut) ou *down* (bas). Les composants de la matière ordinaire, l'électron, le proton et le neutron, ont un spin de $1/2$. Comme les spins peuvent se combiner, par addition vectorielle, les noyaux atomiques ont également un spin dont la valeur dépend de leur composition en proton et en neutron. Par exemple, le ^{12}C et le ^{16}O ont un spin de 0 mais le ^{13}C a un spin de $1/2$ et le ^{17}O a un spin de $5/2$ [4]. Ainsi, les noyaux de spin non nul peuvent interagir avec un champ magnétique et donner un signal en résonance magnétique, alors que ceux ayant un spin de 0 sont invisibles.

En résonance magnétique, c'est principalement le spin du noyau d'hydrogène qui est utilisé, c'est-à-dire le spin du proton. Celui-ci est en effet très présent dans les tissus humains, essentiellement en tant que composante de l'eau mais aussi de la graisse, cette dernière consistant en de longues chaînes d'atomes de carbone auxquels sont accrochés des atomes d'hydrogène.

3.1.1.1. Principe de base

Le processus permettant d'obtenir une image à partir des spins des noyaux d'hydrogène fait intervenir divers procédés qui permettent de produire un signal de résonance, de localiser ce signal et enfin de transformer l'information reçue en image. La résonance magnétique utilise la magnétisation, c'est-à-dire le caractère magnétique macroscopique d'un matériau produit par l'ensemble des spins. Celle-ci représente ainsi la somme vectorielle de tous les spins présents dans un volume donné.

Production du signal de résonance

Le signal est généré à l'aide d'un champ magnétique puissant (entre 0.5 T et 3 T dans les appareils courants) généralement nommé B_0 , produit par des bobines supraconductrices. Une fois placés dans ce champ, les spins des noyaux d'hydrogène, présents dans un corps humain par exemple, s'alignent selon les lignes du champ soit de façon parallèle, soit de façon antiparallèle. L'état parallèle ayant une énergie plus faible, la quantité de spins dans cet état est donc un peu plus élevée (environ 3 spins d'hydrogène supplémentaires par million à 1 T ou 3 ppm [4]). De plus, tous les spins oscillent ou précessent autour de la direction du champ B_0 à une fréquence ω_0 (ou f_0) qui dépend à la fois de l'intensité du champ magnétique et du type de noyau via le facteur gyromagnétique γ spécifique à chaque noyau.

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad \text{ou} \quad f_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (3.1.1)$$

Cette fréquence spécifique de précession est la fréquence de Larmor.

L'alignement des spins fait ainsi apparaître une magnétisation non nulle de la matière placée dans le champ magnétique. La magnétisation est représentée à l'aide d'un vecteur M dont la composante M_z est par convention dans la direction du champ magnétique B_0 et est appelée magnétisation longitudinale. Les composantes M_x et M_y forment un plan perpendiculaire au champ B_0 et composent la magnétisation transverse. L'alignement des spins préférentiellement dans la direction z positive (parallèle) produit ainsi une magnétisation longitudinale non nulle. Comme les spins précessent autour de l'axe du champ magnétique, ils possèdent également une composante non nulle dans le plan xy . Cependant, comme ils n'oscillent pas en phase, la magnétisation transverse M_{xy} est globalement nulle.

En appliquant un second champ magnétique, appelé B_1 , perpendiculairement au champ B_0 , les spins sont entraînés par ce nouveau champ à osciller dans une direction supplémentaire. Le champ B_1 est appliqué de façon très brève et juste assez longtemps pour que les spins basculent dans le plan xy perpendiculaire à B_0 . Les spins ayant basculé ensemble oscillent maintenant en phase autour de B_0 produisant une magnétisation dans le plan transverse tournant à la fréquence de Larmor. Cette magnétisation en mouvement peut donc induire

un courant électrique dans une antenne, produisant ainsi un signal électrique oscillant à la fréquence de Larmor, tel que résumé à la figure 3.1.

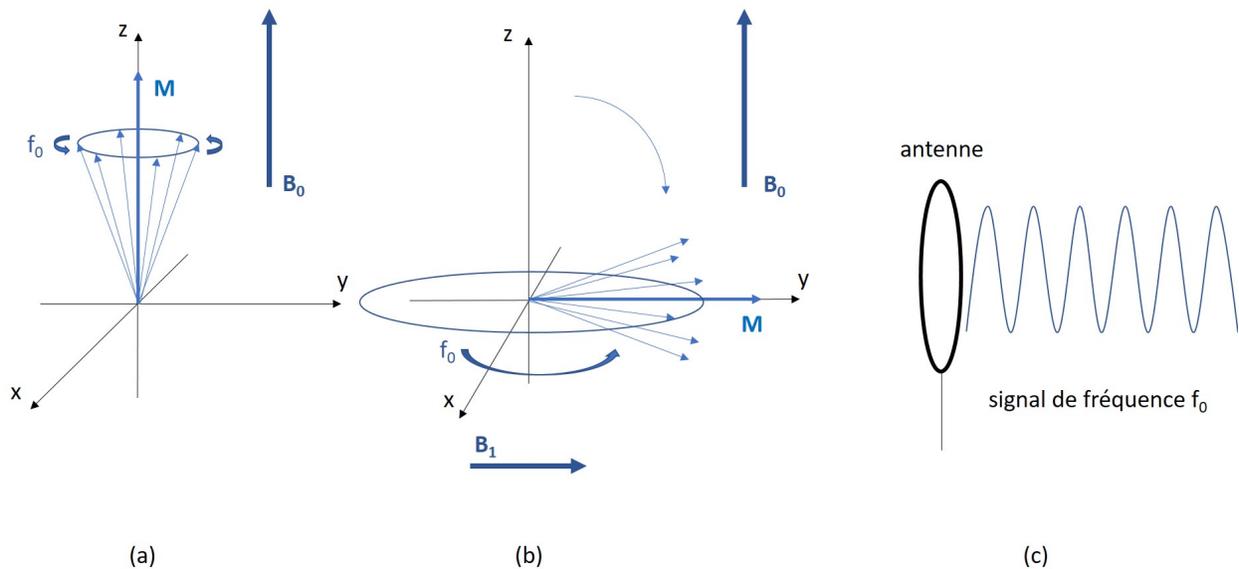


FIGURE 3.1. Principe de production du signal en IRM : (a) les spins des noyaux d'hydrogène s'alignent et précessent autour du champ magnétique B_0 à la fréquence f_0 , créant une magnétisation statique M en z . (b) L'application brève d'un champ magnétique B_1 perpendiculaire à B_0 bascule la magnétisation dans le plan xy . (c) La magnétisation oscillant à la fréquence f_0 autour de B_0 dans le plan xy induit un signal sinusoïdal de même fréquence dans une antenne.

En résonance magnétique, le champ B_1 est produit à l'aide d'antennes émettrices d'une onde électromagnétique, B_1 étant la partie magnétique de l'onde. Afin que cette onde interagisse en résonance avec les spins, elle doit osciller à la fréquence de Larmor. Pour les noyaux d'hydrogène, le ratio gyromagnétique $\frac{\gamma}{2\pi}$ est de 42.58 MHz/T. Selon l'équation 3.1.1 il faut donc une onde électromagnétique de fréquence 21.29 MHz pour un champ B_0 de 0.5 T et une onde de fréquence de 127.74 MHz pour un champ de 3 T. L'impulsion électromagnétique appliquée afin de faire basculer les spins étant dans le domaine radio, on parle alors d'impulsion radiofréquence ou impulsion RF [4].

Localisation du signal de résonance

Le champ B_0 et l'impulsion radiofréquence (RF) permettent de produire un signal mais, ce dernier étant identique pour tous les spins, il n'est pas possible d'en connaître l'origine ou de situer les spins les uns par rapport aux autres dans l'espace. Cependant, comme la fréquence de Larmor, ou fréquence de résonance, dépend du champ magnétique, une modification de ce dernier entraîne une modification de la fréquence de résonance. L'introduction d'un gradient dans l'intensité du champ magnétique permettrait ainsi d'obtenir une fréquence de résonance

différente selon la position dans le gradient. Afin de modifier l'intensité du champ et de créer ce gradient, des antennes émettrices produisent un champ magnétique supplémentaire induit par un courant parcourant les antennes. Des antennes émettrices sont positionnées le long de l'axe z et d'autres dans le plan xy de façon à créer un gradient du champ dans les trois directions de l'espace. Les spins oscillent ainsi à une fréquence différente et produisent un signal dont la fréquence dépend de leur position.

Production de l'image à partir de l'espace k

La localisation et l'enregistrement du signal ainsi que la construction de l'image est un processus qui passe par le remplissage d'une matrice en deux dimensions appelée *espace k* , dont les lignes correspondent à une phase particulière et les colonnes correspondent aux fréquences de résonance. La matrice de l'espace k est complétée suite à une série d'application d'impulsions RF et de gradients appelée séquence. Lors d'une séquence, trois gradients sont appliqués successivement. Le premier gradient est appliqué selon l'axe z et est associé à une impulsion RF d'une fréquence choisie, ce qui permet de sélectionner les spins dans l'axe longitudinal. Les spins excités font ainsi partie d'une tranche ou d'une coupe de l'objet présent dans le champ magnétique. Ce gradient appliqué dans l'axe z est appelé gradient de sélection de coupe. Un espace k est associé à cette coupe, tel qu'illustré sur la figure 3.2. Un second gradient est ensuite appliqué, conventionnellement en y , permettant la sélection non d'une fréquence mais d'une phase particulière. On parle de gradient de sélection de phase qui indique la ligne de la matrice de l'espace k à compléter. Enfin, un troisième gradient est appliqué en x , durant lequel un enregistrement du signal est effectué. C'est le gradient de lecture. Cependant, le signal enregistré contient toutes les fréquences correspondant au gradient en x . Afin de les séparer, une transformée de Fourier est appliquée et toute la ligne sélectionnée de l'espace k est complétée, chaque colonne correspondant à une fréquence et à une position en x . Le processus est répété en modifiant le gradient de phase jusqu'au remplissage complet de l'espace k . Comme celui-ci fait partie du domaine fréquentiel, une transformée de Fourier 2D de cet espace k permet de passer dans le domaine spatial, récupérant ainsi l'image recherchée.

Classiquement, l'espace k est complété de façon cartésienne, c'est-à-dire ligne par ligne. Il existe cependant d'autres méthodes de remplissage, comme la technique radiale, plus rapide mais moins précise, opérant un remplissage du centre vers les extrémités.

3.1.1.2. *Contraste en IRM*

$T1$, $T2$, $T2^$ et FID*

Lorsque l'impulsion RF a été appliquée et que les spins ne sont plus contraints par cette dernière, deux phénomènes surviennent. Tout d'abord, les spins reviennent s'aligner sur le champ B_0 le long de l'axe z . Cette relaxation longitudinale, ou relaxation *spin-réseau*

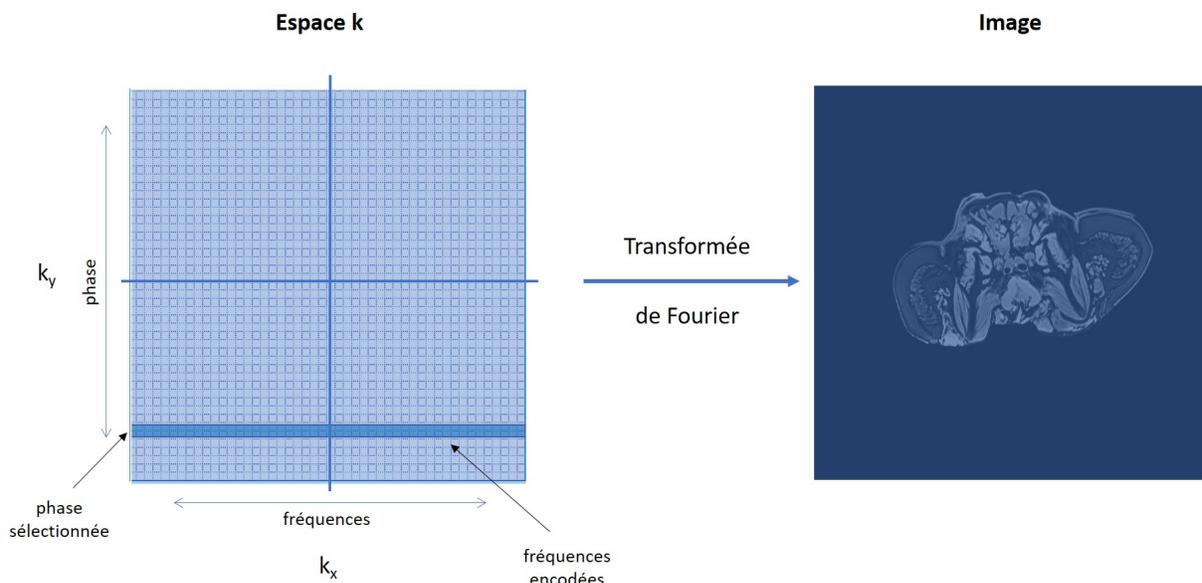


FIGURE 3.2. Un espace k , constitué d'une matrice 2D, est associé à une coupe de l'objet à imager. L'application d'un gradient de phase dans l'axe y sélectionne une ligne de l'espace k et un gradient de lecture dans l'axe x est appliqué lors de l'enregistrement du signal afin de compléter la ligne avec les intensités des différentes fréquences de résonance associées à leur position dans le gradient. Chaque ligne est complétée suite à l'application d'un gradient de phase différent. Une fois la matrice complétée, une transformée de Fourier permet de reconstruire l'image.

durant laquelle l'énergie emmagasinée par les spins retourne au milieu via des interactions avec les molécules, constitue le retour à l'équilibre de la magnétisation longitudinale. Le comportement de la magnétisation est déterminé par les équations de Bloch. En tenant compte de la relaxation, pour la composante longitudinale de la magnétisation et un champ extérieur B , l'expression a la forme suivante,

$$\frac{M_z(t)}{dt} = \gamma(\mathbf{M}(t) \times \mathbf{B}(t))_z - \frac{M_z(t) - M_0}{T_1} \quad (3.1.2)$$

où M_0 est la magnétisation à l'équilibre et T_1 est le temps caractéristique de la relaxation longitudinale. Ainsi, pour une impulsion RF entraînant un basculement des spins de 90° , le comportement de la magnétisation prend la forme d'une exponentielle croissante caractérisée par le temps T_1 [4],

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (3.1.3)$$

Le second phénomène survenant après l'impulsion RF est le déphasage progressif des spins entraînant une perte de signal. En effet, après l'excitation RF, les spins oscillent d'abord en

phase et produisent ainsi une magnétisation maximale dans le plan xy , M_{xy} . Mais les spins interagissent rapidement avec d'autres spins et modifient ainsi légèrement leur fréquence de résonance. En effet, le champ magnétique ressenti par chaque spin et modifié par la présence des autres spins et des molécules du milieu. Les spins perdent alors progressivement leur cohérence de phase, diminuant la magnétisation dans le plan xy et induisant une perte progressive du signal appelée FID (Free Induction Decay). Tout comme la relaxation longitudinale, cette perte de phase, ou relaxation transversale *spin-spin*, est déterminée par un temps caractéristique T_2 . Le comportement de la magnétisation dans ce cas peut être exprimée par les équations de Bloch pour les axes x et y

$$\frac{M_{x,y}(t)}{dt} = \gamma(\mathbf{M}(t) \times \mathbf{B}(t))_{x,y} - \frac{M_{x,y}(t)}{T_2} \quad (3.1.4)$$

Pour une impulsion basculant les spins de 90° , on a également un comportement de la magnétisation selon une exponentielle décroissante [4]

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2} \quad (3.1.5)$$

La relaxation T_2 est égale ou plus rapide que la relaxation T_1 et dépend peu du champ B_0 , contrairement à T_1 qui varie avec ce dernier. Cependant, toutes deux dépendent du type de tissus, tel qu'illustré aux figures 3.5a et 3.5b. Ainsi, les gras ont un T_1 et un T_2 courts, c'est-à-dire qu'ils regagnent facilement leur magnétisation initiale et perdent rapidement leur cohérence de phase. Quant aux liquides, ils ont un T_1 et un T_2 longs. Leur retour à l'équilibre est plus long et ils se déphasent moins vite. Les temps de relaxation T_1 et T_2 de différents tissus sont donnés dans l'annexe A.

La perte de signal dépend donc essentiellement de la relaxation transverse de temps caractéristique T_2 mais on remarque expérimentalement que la décroissance, c'est-à-dire le déphasage, est plus rapide qu'attendu. Ce phénomène est dû à la présence d'inhomogénéités intrinsèques des champs magnétiques B_0 et B_1 . Ces inhomogénéités non aléatoires accélèrent encore le déphasage. Ainsi, la décroissance exponentielle du FID ne se produit pas selon le temps de relaxation T_2 , mais selon un temps caractéristique T_2^* un peu plus court, comme illustré sur la figure 3.5c.

TE, TR et séquence IRM

La particularité des inhomogénéités caractérisant la relaxation T_2^* est qu'elles sont statiques et relativement constantes, du moins localement. Cette caractéristique est très utile car elle offre la possibilité de récupérer partiellement le signal des spins. En effet, le déphasage des spins dû à ces inhomogénéités permanentes peut être inversé en appliquant une nouvelle impulsion RF basculant les spins de 180° . Les inhomogénéités n'ayant pas été modifiées,

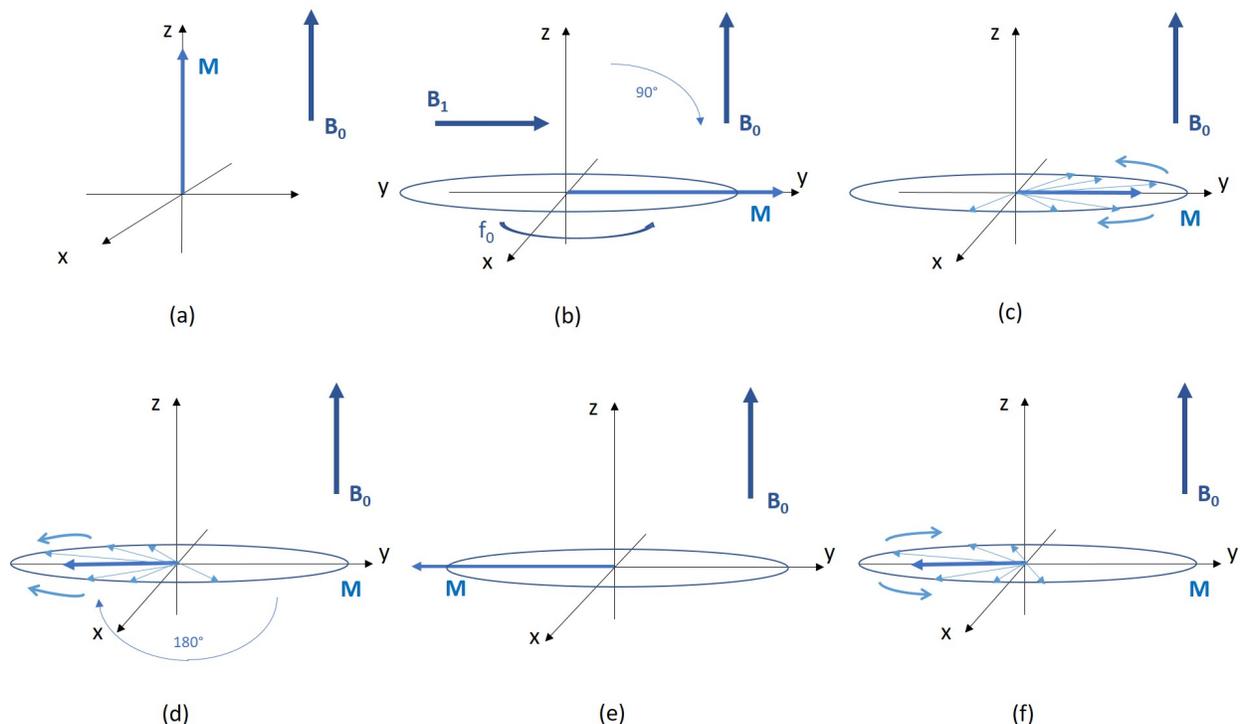


FIGURE 3.3. Processus de récupération du signal de résonance par une impulsion d'inversion de 180° . (a) Apparition de la magnétisation longitudinale statique en présence du champ magnétique B_0 . (b) Basculement de la magnétisation dans la plan xy suite à l'application d'un champ perpendiculaire B_1 à l'aide d'une impulsion RF. La magnétisation précesse autour de B_0 à la fréquence de résonance f_0 . (c) Déphasage des spins, perte de la magnétisation transverse et du signal de résonance. (d) Inversion de la magnétisation de 180° dans le plan xy suite à une impulsion RF menant au re-phasage des spins. (e) Récupération de la cohérence des spins et d'une magnétisation maximale dans le plan transverse. (f) Les spins se déphasent à nouveau.

leur influence est inversée et les spins retrouvent une partie de leur cohérence avant de se déphaser à nouveau, comme le montre la figure 3.3.

La possibilité de récupérer le signal des spins est essentielle pour produire une image et la plupart des séquences sont construites sur cette base. La figure 3.4 illustre une séquence de base en IRM, ou séquence de *spin-echo*. Tout d'abord, au moment où un gradient du champ magnétique est appliqué selon l'axe z , une impulsion RF bascule les spins de 90° , ou éventuellement d'un autre angle. L'angle de basculement est appelé angle de nutation ou angle α . La fréquence de l'impulsion permet la sélection d'une tranche particulière. Ensuite vient l'application d'un gradient en y permettant la sélection de la phase, déterminant la ligne de l'espace k à compléter. L'impulsion de 180° permettant le re-phasage des spins est appliquée ensuite, en même temps qu'un nouveau gradient en z afin que seuls les spins de la

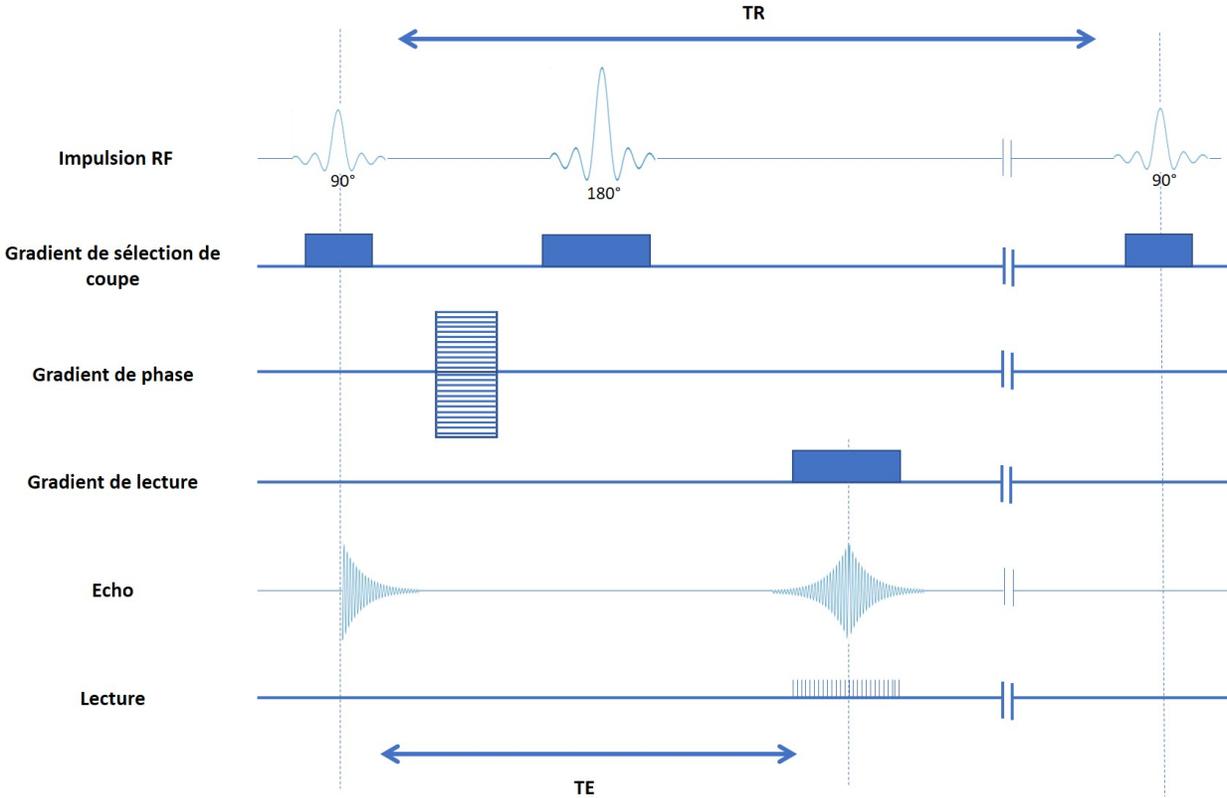


FIGURE 3.4. Séquence echo de spin : une impulsion RF (ici de 90°) appliquée en même temps qu'un gradient en z opère la sélection d'une coupe et induit un signal FID. Elle est suivie d'un gradient permettant la sélection de la phase. À un temps $TE/2$ est appliquée une impulsion de 180° permettant de récupérer le signal des spins. À un temps TE après l'excitation initiale, l'écho apparaît, le gradient de lecture appliqué et le signal est enregistré. Après un temps TR , une nouvelle impulsion d'excitation est appliquée et une nouvelle séquence commence.

tranche concernée soient inversés. Lorsque le signal, appelé dans ce cas *écho*, est récupéré, un gradient en x , ou gradient de lecture, est appliqué et l'écho est enregistré, remplissant la ligne de l'espace k sélectionnée par le gradient de phase. Lorsque la magnétisation longitudinale est récupérée, une nouvelle excitation intervient et un gradient de sélection de tranche est à nouveau appliqué et le cycle de la séquence reprend.

Comme on le voit sur la figure 3.4, le pulse de 180° et le gradient de lecture n'interviennent pas à n'importe quel moment. Le temps entre l'application de la première excitation et le moment de l'enregistrement du signal récupéré est le temps d'écho ou TE . Pour obtenir l'écho à ce moment précis, l'impulsion d'inversion des spins doit donc intervenir à la moitié du temps d'écho, soit à $TE/2$. Un autre temps caractéristique est le temps de répétition entre deux excitations de 90° ou TR . Idéalement, le temps de répétition TR devrait être le plus bref

possible afin que la construction de l'image puisse être effectuée rapidement, mais en pratique il faut attendre que la magnétisation longitudinale ait suffisamment récupéré pour avoir assez de spins disponibles pour une nouvelle excitation. Beaucoup d'autres séquences et stratégies existent pour accélérer le processus ou tirer profit d'une ou plusieurs caractéristiques des tissus et du système, mais ceci est en dehors du cadre de ce travail.

Il est cependant intéressant de noter le lien entre les temps TE et TR des séquences et les temps de relaxation T1 et T2 et comment différentes utilisations de ces temps permettent d'obtenir une variété de contrastes. Comme on l'a vu, les temps de relaxation T1 et T2 dépendent du type de tissu. Comme illustré sur la figure 3.5a, avec un TR court, les T1 des tissus sont bien différenciés ce qui permet un bon contraste. En effet, dans ce cas, les tissus de T1 court ont plus de signal que les tissus de T1 long. Alors qu'avec un TR long, tous les tissus ont retrouvé leur magnétisation longitudinale et leur signal a disparu. De la même façon en observant la figure 3.5b, on constate qu'avec un TE court, les tissus ont tous un signal fort, ce qui résulte en un contraste faible. Mais avec un TE long, les tissus de T2 long ont plus de signal que ceux de T2 court, augmentant ainsi le contraste entre les tissus de T2 différent. Enfin, lorsque ni le TE ni le TR ne permettent de différencier les tissus selon leurs caractéristiques T1 ou T2, on obtient une image reflétant la densité de proton. Le lien entre les temps TE, TR, T1 et T2 et les contrastes obtenus sont résumés dans la figure 3.5d.

Séquence Dixon

Une séquence particulière qui peut être très utile est une séquence appelée *Dixon*. Elle tire profit de la légère différence dans la fréquence de précession des spins des noyaux d'hydrogène selon qu'ils font partie d'une molécule d'eau ou d'une molécule de graisse. En effet, un noyau d'hydrogène d'une molécule d'eau ressent un champ magnétique légèrement différent d'un noyau d'hydrogène d'une molécule de graisse, dû aux grandes différences de structure et de composition de ces deux molécules. Cette différence entraîne une modification dans les fréquences de résonance, appelée déplacement chimique. Il peut être à l'origine d'artefact dans les images IRM mais peut également être utilisé pour faire ressortir l'eau ou la graisse dans les images. Pour ce faire, on construit une séquence permettant de faire une lecture lorsque l'eau et la graisse sont en phase et une autre lecture lorsqu'elles sont en opposition de phase. Deux images sont donc obtenues, l'une avec un signal *eau + gras* et l'autre avec un signal *eau - gras*. En additionnant les deux images, on obtient donc une image de l'eau uniquement et, en les soustrayant, on obtient une image du gras uniquement.

3.1.2. Limitations de l'IRM pour le CT synthétique

Lorsqu'il s'agit d'utiliser des images IRM dans le but de faire de la tomodensitométrie synthétique afin d'effectuer un calcul de dose, plusieurs problèmes se présentent. Tout d'abord, une

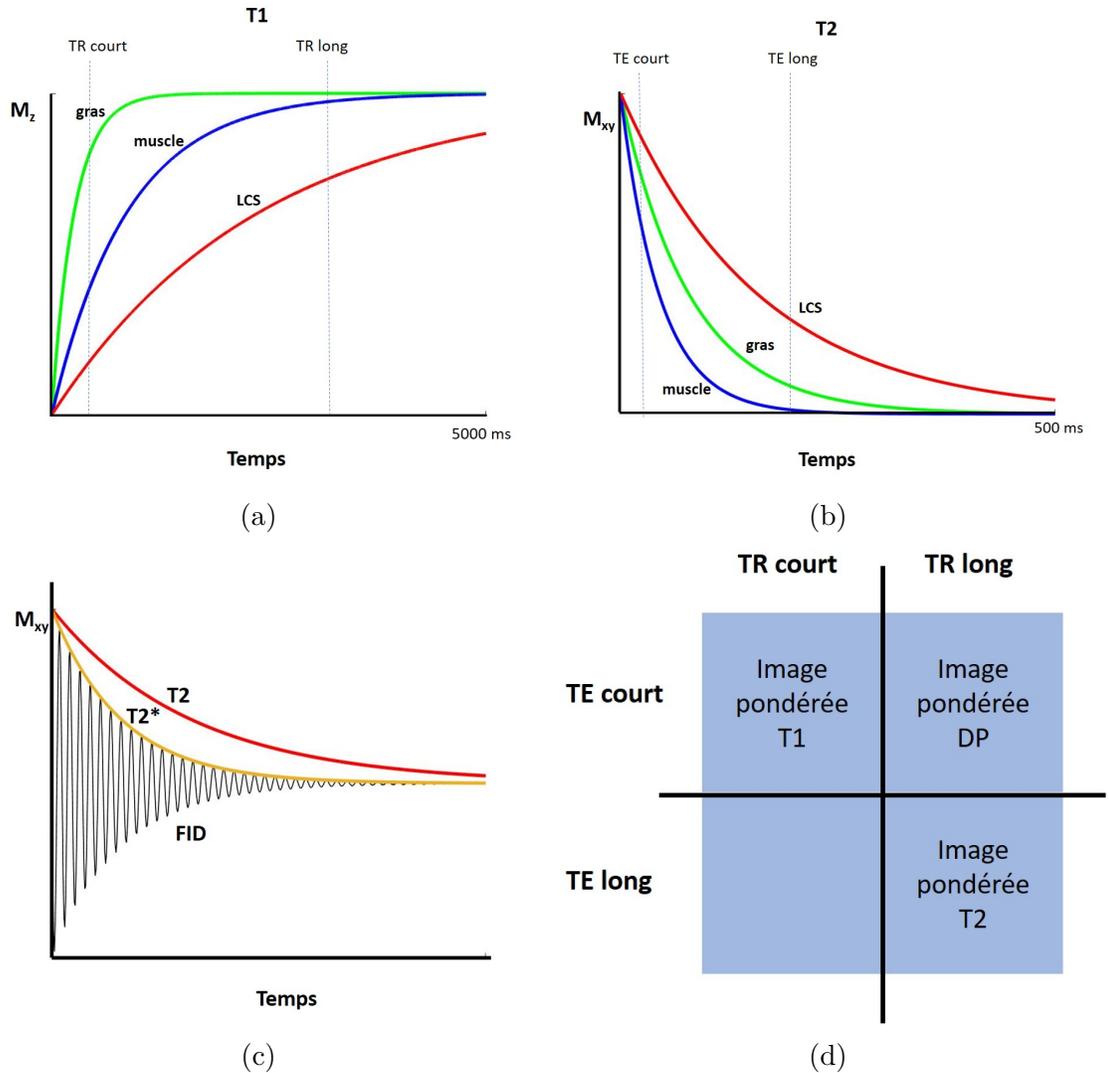


FIGURE 3.5. Quelques éléments caractéristiques en IRM. (a) Relaxation T1 à 1.5 T et (b) relaxation T2 pour le gras, les muscles et le liquide cérébro-spinal (LCS). (c) FID : signal oscillant à la fréquence de résonance induit par la précession en phase des spins dans le plan xy et s'atténuant suivant la perte de cohérence de phase. L'atténuation se fait selon le temps caractéristique T_2^* qui tient compte des petites inhomogénéités statiques locales du champ magnétique en plus des interactions spin-spin de la relaxation T2. (d) Combinaison des temps de répétition TR et des temps d'écho TE permettant d'obtenir des images en contraste T1, T2 ou en densité de proton (DP) des tissus.

quantification en IRM, telle qu'elle peut être faite avec un CT, est problématique. Ensuite, alors que la tomographie fournit des images géométriquement correctes, les images IRM sont souvent entachées de distorsions spatiales. De plus, la densité électronique nécessaire au calcul de dose n'est pas fournie par l'IRM. Enfin, l'IRM ne permet pas une bonne

distinction entre l'air et l'os car l'air n'a pas de signal en IRM et le signal de l'os, trop bref, ne peut être enregistré lors de séquences classiques.

3.1.2.1. *Quantification*

Comme on vient de le voir, l'IRM est essentiellement une imagerie de contraste qui n'est pas élaborée pour permettre une quantification. En effet, bien que les appareils d'IRM soient calibrés pour identifier la fréquence de résonance des noyaux d'hydrogène et pour capter le signal électrique induit, l'intensité du signal ainsi que l'exactitude des fréquences dépendent de beaucoup de facteurs, qui sont difficilement contrôlables.

En résonance magnétique, deux sources de perturbation du signal sont possibles : l'appareil de résonance lui-même et le patient. Les deux sources principales d'erreurs dues à l'appareillage sont les inhomogénéités du champ B_0 et la non linéarité des gradients. L'intensité du champ magnétique étant le seul élément déterminant la fréquence de résonance, un champ qui n'est pas homogène partout ou qui n'a pas l'intensité attendue induit un décalage de fréquence pouvant entraîner une perte de signal. Les antennes émettrices et réceptrices peuvent également altérer le signal, soit en ayant une mauvaise réception, soit en envoyant une onde RF mal modulée. En effet, la forme et la qualité de l'onde radiofréquence joue également un rôle dans la qualité du signal. L'impulsion RF fait basculer les spins des protons résonants. Si celle-ci ne permet pas d'entraîner avec elle un maximum de spins, il en résultera une perte de signal.

Le patient, ou l'objet imagé, constitue une autre source d'erreur possible. Le simple fait d'introduire un objet dans le champ magnétique le modifie. De plus, le patient est à l'origine des effets de susceptibilité magnétique qui altèrent localement le champ. La susceptibilité magnétique est la capacité d'une substance à s'aimanter et détermine donc la sensibilité de l'élément au champ magnétique. Bien que le système de résonance magnétique ne prenne en compte que les protons de l'hydrogène, d'autres noyaux réagissent au champ magnétique et le modifient localement. Les changements de susceptibilité magnétique peuvent accélérer le déphasage des spins et induire une perte de signal. Ce phénomène est surtout présent aux interfaces de deux tissus différents comme l'air et l'os ou les tissus mous et l'os.

Tous ces éléments influencent la qualité et la quantité du signal et ces éléments ne sont pas toujours contrôlables ou quantifiables. Dans ces conditions, il est difficile, voir impossible d'associer au niveau de gris de l'image une quantité quelconque, comme c'est le cas pour la tomодensitométrie.

3.1.2.2. *Distorsion*

Tous les facteurs affectant l'intensité du signal peuvent également induire une mauvaise localisation du signal qui se traduit par des distorsions de l'image. C'est la fréquence qui permet la localisation du signal. Dès lors, tout phénomène entraînant un décalage de fréquence peut induire une mauvaise localisation et donc une distorsion. Ces distorsions peuvent apparaître sous diverses formes.

Le déplacement chimique a déjà été mentionné pour les séquences Dixon. Bien qu'utile dans ce cas, il est également source d'erreurs de localisation. De manière générale, l'environnement magnétique immédiat des spins, dû aux molécules ou aux effets de susceptibilité, qui affecte le champ magnétique ressenti par les spins peut entraîner un décalage de fréquence et un déplacement de la localisation réelle des spins.

La non linéarité des gradients produit un autre effet sur les images. Il ne s'agit plus de déplacement mais d'allongement ou de contraction de l'image. Un effet similaire est obtenu pour l'extrémité des images lorsque l'objet imagé est trop volumineux. En effet le champ magnétique n'est homogène que dans un certain volume au centre de l'appareil. Si le champ de vue est trop grand, certaines parties peuvent déborder de ce volume et les spins présents expérimentent un champ magnétique différent, faussant les extrémités de l'image.

L'imagerie IRM reposant sur l'analyse de fréquences, des effets d'aliasing peuvent également survenir. En effet, la production de l'image est basée sur le remplissage de l'espace k , ce qui nécessite la détermination d'un champ de vue et un échantillonnage des fréquences. Ainsi, un sous-échantillonnage des fréquences ou des parties anatomiques hors du champ de vue mais dans le volume enregistré, résulte en des images dans lesquelles différentes parties coupées se superposent.

Ces distorsions et déplacements dans l'image sont courants en IRM. Or il est crucial en planification de traitement d'obtenir une localisation précise des tumeurs et des organes à risque, mais également d'avoir une géométrie exacte des densités électroniques afin d'effectuer un calcul de dose correct. Cependant, les systèmes d'imagerie actuels corrigent en partie certains problèmes. Ainsi les inhomogénéités des champs sont en partie corrigées à l'aide du *shimming*, système actif ou passif capable de compenser les modifications du champ magnétique. Un choix judicieux des paramètres d'imagerie peuvent également éviter certains problèmes, comme l'aliasing.

3.1.2.3. *Densité électronique*

Une autre difficulté importante est que les images obtenues par la résonance magnétique ne fournissent aucune information sur la densité électronique des tissus indispensable au calcul

de dose et à la planification d'un traitement de radiothérapie. En réalité, il n'y a aucun lien physique entre le CT et l'IRM. Le CT repose sur la détection de photons non absorbés par le patient imagé. En traversant le patient, l'absorption de tout ou partie de l'énergie des photons se fait par les électrons via les interactions Compton ou photoélectrique. Le CT fournit ainsi, via les nombres HU, une carte de la densité électronique du sujet. L'IRM, par contre, est basé sur l'enregistrement d'un signal électrique induit par les spins des protons des noyaux d'hydrogène oscillant en phase dans un champ magnétique suite à une impulsion radiofréquence. L'information de base provient donc essentiellement de l'hydrogène présent dans le patient. Or, d'un point de vue physique, il y a un lien faible entre une densité électronique, provenant de tous les atomes, et une densité de protons provenant des atomes d'hydrogène uniquement. Il faut donc chercher ailleurs un moyen de relier les deux modalités et de déduire d'une image IRM une carte de densité électronique semblable à celle pouvant être déduite d'un CT.

3.1.2.4. *Discrimination air/os*

Bien que la présence de distorsions et le lien non défini des intensités IRM à une quantité physique soient des freins à l'utilisation de l'IRM pour la tomodensitométrie synthétique, un des principaux obstacles réside dans l'absence de signal pour l'os. En effet, comme toute substance solide, ce dernier a un T2 très court. Le temps de relaxation T2 de l'os est de moins d'une milliseconde, en comparaison aux autres tissus dont le T2 varie de plusieurs dizaines à quelques centaines de millisecondes (voir annexe A). Son signal disparaît donc bien avant qu'il puisse être enregistré. En conséquence, non seulement l'os n'apparaît pas sur les images IRM, mais il n'est également pas possible de le différencier de l'air, qui n'a aucun signal (il n'y a pas ou peu d'hydrogène dans l'air). Or les deux éléments ont une densité électronique très différente, proche de zéro pour l'air et de $1,85 \text{ g/cm}^3$ pour les os compacts (selon l'ICRU). Il est donc essentiel pour le calcul de dose de reconnaître l'os dans les tissus.

Afin de palier à ce problème, des séquences spécifiques ont été développées appelées séquences UTE (Ultrashort TE) basée sur un TE très court. La séquence PETRA (Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition) est un exemple de séquence utilisant un TE ultra-court. Ces séquences sont basées sur des techniques permettant d'enregistrer rapidement le signal, en recherchant un TE le plus court possible et en jouant sur le remplissage de l'espace k, qui est souvent radial dans ce cas.

La séquence UTE, décrite par Robson et al. [47], est basée sur deux lectures du signal, l'une très rapidement après l'impulsion RF et une autre quelques millisecondes plus tard. Un arrangement spécifique des impulsions RF et des gradients permet une lecture dès que l'impulsion d'excitation et le gradient de sélection de coupe sont terminés, ce qui autorise un

TE de moins de 100 μs . Un angle de nutation très petit, de l'ordre d'une dizaine de degrés, permet aussi de réduire le temps d'application de l'impulsion d'excitation et d'accélérer le retour de la magnétisation longitudinale. Le résultat est l'obtention de deux images. La première, avec un TE très bref, fournit une intensité pour tous les tissus puisque le signal a été enregistré lorsque tous les FID étaient encore intenses. Pour la seconde image avec un TE de quelques millisecondes, le signal des tissus au T2 très court a disparu et seuls les tissus avec un T2 long fournissent un signal qui n'a pas eu le temps de s'atténuer de façon importante. Une différence des deux images fournit ainsi un contraste des tissus ayant un T2 très court, notamment les tissus osseux.

Une autre séquence a été décrite par Grodzki et al. [18]. Bien que la séquence soit basée sur un TE très court également (moins de 100 μs), la technique utilisée se concentre plutôt sur le remplissage de l'espace k. Le signal voulu disparaissant rapidement, il est nécessaire d'avoir un temps de lecture le plus court possible tout en gardant une qualité d'image suffisante. La séquence PETRA, ou Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition, combine un encodage cartésien pour le centre de l'espace k, conservant ainsi les fréquences les plus basses contenant l'information principale, avec un encodage radial plus rapide et moins précis pour le reste de l'espace k. Cette séquence permet ainsi de récupérer une partie du signal de l'os dont l'intensité, bien que faible, peut être séparée de l'intensité nulle de l'air.

3.2. CLASSIFICATION DES MÉTHODES DE CT SYNTHÉTIQUE

Une solution physique pour la production de CT synthétique n'étant pas envisageable au vu des diverses limitations, la plupart des recherches se sont tournées vers une solution pratique ou mathématique. Plusieurs groupes de recherche se sont penchés sur le problème et ont exploré et expérimenté des solutions différentes. Le défi est toujours le même, à savoir comment obtenir l'équivalent d'une image CT, c'est-à-dire une carte de nombres HU ou de densités électroniques, à partir d'une image IRM. Au fil du temps, différentes méthodes de production de CT synthétiques se sont dégagées, qui peuvent être regroupées en trois catégories. Une première solution consiste à segmenter les images ou à opérer une classification de quelques tissus et à attribuer une densité brute à chaque classe ou à chaque zone segmentée. Une autre catégorie de méthodes effectue un recalage déformable sur un IRM test d'un ou plusieurs couples d'images IRM/CT, constituant un *atlas*. Enfin, plusieurs méthodes s'attellent à la recherche d'un lien mathématique entre les intensités CT et IRM avec un traitement par voxel utilisant l'apprentissage machine. D'autres méthodes à part ou hybrides, c'est-à-dire n'entrant pas dans une catégorie ou combinant plusieurs méthodes, existent également. La première catégorie de méthodes est désignée sous le terme de *méthodes Bulk*, la deuxième catégorie est nommée *méthodes Atlas* et le troisième groupe est appelé *méthodes*

basées sur voxel. Quant aux techniques qui n'entrent pas dans une catégorie spécifique, elles sont désignées comme *méthodes hybrides*.

3.2.1. Méthodes *Bulk*

Parmi les premières études effectuées, plusieurs ont testé les traitements de radiothérapie en utilisant une image IRM reconvertie en densité homogène, en l'occurrence la densité de l'eau [6] [7] [5] [42]. Leur objectif était essentiellement de vérifier les corrections de distorsions et la possibilité de fournir des DRR. Ces études ont montré que les distorsions (après corrections) étaient minimales et qu'il n'y avait pas de différence significative dans le calcul de dose due à cet effet.

Une des toutes premières études menée par Ramsey et al. [44] a également comparé une densité homogène basée sur l'IRM à une densité hétérogène donnée par le CT. Les comparaisons des DVH et des statistiques de dose ont montré que pour le cerveau et dans certaines conditions (absence d'air), considérer une densité complètement homogène donnait déjà des résultats satisfaisants, bien que proches des limites acceptables. Cependant, considérer les hétérogénéités des tissus reste essentiel dans la grande majorité des cas.

La particularité des méthodes *Bulk* est d'attribuer des densités électroniques brutes ou des nombres HU uniques à différents tissus identifiés. L'identification des tissus s'effectue soit par segmentation de l'image, soit par classification des voxels.

Segmentation de l'image

Les méthodes utilisant la segmentation ne considèrent en général que 2 ou 3 tissus différents comme l'eau et l'os [34] [14] [33], l'eau (ou les tissus mous), l'os et l'air [25] [27] [10] [32] ou encore, pour le cerveau, l'os et le cuir chevelu [54] [53]. La segmentation est effectuée de façon manuelle et/ou automatique à l'aide des outils cliniques. Certaines études utilisent une technique de segmentation basée sur atlas [53]. D'autres études ne considèrent pas toujours l'IRM. Leur objectif est d'évaluer le potentiel d'éventuels CT synthétiques et leur segmentation est effectuée à l'aide d'un seuillage sur le CT directement [14] [27] [10]. L'attribution des densités aux structures segmentées s'effectue soit en considérant les densités connues ou estimées des tissus (via les données de l'ICRU par exemple), soit en se basant sur le CT en prenant une moyenne des HU pour les os [34] [33].

Les méthodes d'attribution de densités brutes à des tissus segmentés présentent deux inconvénients. Le premier est que les régions segmentées doivent correspondre le mieux possible à des régions représentant des tissus de densité similaire. Or, les segmentations manuelles peuvent varier beaucoup selon les personnes effectuant la segmentation et les segmentations automatiques peuvent être différentes selon l'outil utilisé. Le second inconvénient est que les densités attribuées sont uniques pour une classe de tissus. Ces méthodes ne prennent

donc pas en considération la variabilité de densités qui existe au sein d'un même tissu et considèrent celui-ci comme un bloc homogène. De plus, elles ne tiennent pas compte du phénomène de volume partiel.

Une amélioration destinée à palier à ce dernier inconvénient est proposée par Yu et al. [59]. Au lieu d'attribuer des densités brutes après avoir segmenté le tissus mous et les os (divisés en os corticaux et os spongieux), les HU sont attribués selon les intensités IRM à l'intérieur de chaque segmentation. Ainsi, pour les tissus mous, un nombre HU entre -400 et 200 est attribué proportionnellement aux intensités IRM et pour les os, les nombres HU sont attribués en proportion inverse des intensités IRM, entre 200 HU et 500 HU pour les os spongieux et entre 500 HU et 1000 HU pour les os corticaux.

Classification des voxels

Une technique permettant une plus grande variabilité et une meilleure attribution des densités est une méthode de classification utilisant l'algorithme des k-moyennes floues (FCM ou Fuzzy-C-Means) [20] [55]. La méthode nécessite plusieurs contrastes IRM permettant de faire ressortir différents tissus. L'objectif est de classer les voxels selon différentes classes représentant un tissu particulier tout en laissant la possibilité à un voxel d'appartenir à plusieurs classes selon une certaine probabilité. Mathématiquement, la minimisation de la fonction objective J_m est recherchée

$$J_m = \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^N u_{ik}^m \|\mathbf{x}_i - \mathbf{v}_k\|^2 \quad (3.2.1)$$

où \mathbf{x}_i est le vecteur des intensités du voxel i pour chaque contraste IRM, \mathbf{v}_k est le vecteur des centres de la classe k pour chaque contraste et u_{ik} est la pondération du voxel i pour la classe k avec un degré de flou m . À chaque classe de tissu est attribuée une densité électronique ou un nombre HU et à chaque voxel $x_{i,sCT}$ du CT synthétique correspond une densité égale à la somme pondérée des densités de chaque classe c'est-à-dire $x_{i,sCT} = \sum_k u_{ik} HU_k$. Dans le contexte du CT synthétique, l'algorithme FCM de base est amélioré par l'ajout d'une contrainte spatiale, basé sur les travaux de Chen et Zhang [9], qui tient compte des intensités moyennes dans un voisinage des voxels.

Bien que les méthodes FCM utilisent un traitement par voxel, le choix de ne considérer que quelques classes de tissus connus et de leur attribuer une densité électronique brute sans lien avec le CT les rapprochent plutôt des méthodes *Bulk*.

3.2.2. Méthodes *Atlas*

La méthode initiale utilisant une banque de paires IRM/CT ou *atlas*, constituée par des images d'un ou plusieurs patients, a été développée par Dowling et al. [11]. La technique

consiste à opérer un recalage déformable des IRM provenant d'un atlas sur un IRM test permettant d'obtenir des cartes de déformation. Ces cartes sont ensuite appliquées aux CT de l'atlas afin d'obtenir le CT synthétique correspondant à l'IRM test. Si l'atlas comprend plusieurs paires d'images, l'obtention du CT synthétique peut se faire de plusieurs façons. Soit les images de l'atlas sont recalées entre elles sur base d'un des sujets de l'atlas et un atlas moyen est obtenu. C'est la technique utilisée initialement. Soit chaque IRM de l'atlas est recalé séparément sur l'IRM test, fournissant autant de cartes de déformation et autant de CT déformés. Ces derniers sont ensuite moyennés afin d'obtenir le CT synthétique [52] [58].

La méthode de base a évolué pour donner naissance à plusieurs techniques, toujours basées sur la constitution et l'utilisation d'atlas. Une première innovation consiste à pondérer les paires de l'atlas selon divers procédés comme l'utilisation d'un indice de similarité calculé pour chaque voxel [12] ou une méthode de reconnaissance de texture [58]. L'utilisation de régions d'intérêt [8] ou la segmentation de structures spécifiques [51] pour lesquelles une correspondance est recherchée de façon indépendante dans l'atlas affine également la technique.

L'avantage de la méthode *Atlas* par rapport à la méthode *Bulk* est qu'elle permet une attribution plus fine et plus juste des nombres HU puisque ceux-ci sont tirés directement d'un CT et couvre un gamme beaucoup plus large de HU. Malheureusement, les nombreux recalages requis entre différents sujets peuvent introduire des erreurs et la technique ne convient pas aux anatomies atypiques ou éloignées des sujets de l'atlas.

3.2.3. Méthodes basées sur voxel

Les méthodes basées sur voxel sont des techniques de production de CT synthétiques qui utilisent l'apprentissage machine pour rechercher un lien entre IRM et CT. Leur usage comprend souvent deux étapes, à savoir une étape d'entraînement recherchant les paramètres d'un modèle et une étape d'application du modèle qui produit le CT synthétique. Les modèles cherchant à relier les intensités IRM et CT peuvent être de type régression gaussienne [23] [22] [46] [45] ou arbres décisionnels [13] par exemple.

Une autre méthode utilisent également l'apprentissage machine de manière particulière. Développée par Kim et al.[30], elle combine une classification des tissus avec un traitement par voxel utilisant une technique de somme pondérée des intensités IRM afin d'obtenir une valeur de HU pour le CT synthétique [60] [29] [43]. Après une classification en cinq tissus et une attribution d'une densité brute pour l'air, un entraînement permet de trouver les pondérations de chaque intensité IRM pour chaque classe de tissus permettant de retrouver

ou de s'approcher du nombre HU du CT. L'entraînement est basé sur un procédé itératif qui cherche à minimiser la distance entre le CT réel et le CT synthétique.

L'avantage des méthodes basées sur voxel est leur automatisme. Les techniques d'apprentissage machine utilisent des modèles reliant les intensités IRM et les nombres HU sans nécessiter de recalage entre différents sujets et sans qu'une segmentation ou même une classification en tissus soit indispensable. L'inconvénient est que leur efficacité dépend des contrastes IRM et de leur capacité à faire ressortir divers types de tissus, le principal problème étant l'identification de l'os et de l'air.

3.2.4. Méthodes hybrides

Il existe d'autres méthodes un peu différentes de celles déjà décrites qui sont plus particulières et n'entrent pas spécifiquement dans l'une ou l'autre catégorie comme l'approche bayésienne probabiliste basée sur atlas, le modèle double de conversion des HU ou la méthode basée sur patch.

L'approche bayésienne probabiliste est une technique basée sur le théorème de Bayes et utilisant deux fonctions de densité de probabilité, l'une relative à l'intensité et l'autre prenant en compte l'information géométrique [19]. La méthode se base sur un atlas de paires IRM/CT qui est recalé de façon déformable à un IRM test. La fonction relative à l'intensité prend en compte une moyenne des intensités CT des voxels de l'atlas dont les intensités IRM correspondent, à 5% près, à l'IRM test. Ces intensités sont également pondérées en $1/r^2$ selon la distance r entre le voxel test et le voxel de l'atlas. Quant à la fonction géométrique, elle prend en compte les intensités des CT déformés dans un certain voisinage autour des voxels, pondérées par une fonction gaussienne.

Le modèle double de conversion des HU (Dual HU conversion model) est une méthode qui applique deux techniques différentes d'attribution des nombre HU, l'une pour l'os et l'autre pour les tissus mous [26] [31]. Après une segmentation os/tissus mous, un entraînement est effectué sur les voxels d'os afin de trouver les paramètres d'un modèle polynomial permettant d'attribuer les nombres HU de l'os sur base des intensités IRM. Quant aux tissus mous, la distribution des intensités IRM est divisée en 3 parties et une moyenne des nombres HU correspondant à chaque partie est estimée à partir du CT. La particularité est que ces estimations sont effectuées non pas en considérant tous les voxels d'un sujet, mais sur base de quelques dizaines de voxels pour l'os et d'une centaine de régions d'intérêt de 5 mm de diamètre pour les tissus mous.

Une dernière technique intéressante est une méthode basée sur patch, combinant l'utilisation d'un atlas et le traitement par voxel [3] [2]. Un *patch* est l'ensemble des voxels faisant partie d'un voisinage déterminé autour d'un voxel d'intérêt. Dans ce cas, l'atlas n'est pas constitué

de paires d'images mais de patchs de quelques voxels de côté constitués autour de chaque voxel. À chaque patch IRM correspond ainsi un voxel dans le CT. Pour un IRM test, un patch est construit autour de chaque voxel et il s'agit alors de trouver dans l'atlas, les k patchs les plus similaires en se basant sur un indice de similarité. Afin de réduire le nombre de patchs à comparer, seuls les patchs dans un certain volume autour du voxel d'intérêt sont considérés (il est donc nécessaire d'effectuer un recalage non rigide entre les IRM de l'atlas et l'IRM test). Le nombre HU du CT synthétique pour chaque voxel est alors constitué de la somme pondérée des intensités CT des k patchs retenus, la pondération s'effectuant selon le degré de similarité.

Les méthodes de production de CT synthétiques à partir d'IRM sont donc nombreuses et variées. Pour ce travail, le choix a été fait de partir d'une méthode basée sur voxel utilisant l'apprentissage machine. Ce type de méthode, essentiellement probabiliste, a plusieurs avantages. Tout d'abord, l'intervention humaine est réduite au minimum, ce qui évite des erreurs systématiques. De plus, certaines étapes qui peuvent devenir longues et fastidieuses, comme le contourage de tissus, sont évitées. Ensuite, la technique choisie ne nécessite pas de recalage d'image provenant de sujets différents, qui est également source d'erreurs. Enfin, aucune segmentation de tissus n'est nécessaire et ces derniers ne se voient pas attribuer une densité brute, qui ne reflète pas les variations de densité qui peuvent exister au sein d'un même tissu. Parmi les différents modèles qui peuvent être utilisés en apprentissage machine, une méthode de régression gaussienne a été choisie car son implémentation est simple et directe, sans multiplier les étapes de pré-traitement qui peuvent également être source d'erreurs.

Chapitre 4

ACQUISITION ET TRAITEMENT DES DONNÉES

L'expérience décrite ici a eu lieu au service de radio-oncologie de l'Hôpital Notre Dame qui fait partie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Lors de l'expérience initiale, des tissus animaux, en l'occurrence trois têtes de cochon, qui seront également désignées sous le terme de *sujet*, ont été scannés en tomodensitométrie et en résonance magnétique. Après un recalage des images obtenues et un premier traitement servant à conserver uniquement les voxels d'intérêt, des CT synthétiques ont été produits à l'aide de deux méthodes : une méthode de régression gaussienne (GMR), déjà développée par un groupe de recherche suédois, et une nouvelle méthode Bayes-GMR, toutes deux présentées en détail plus loin dans ce travail. Afin de tester la performance des CT synthétiques pour le calcul de dose, différents plans de traitement ont été calculés à l'aide du système de planification Eclipse.

4.1. MONTAGE EXPÉRIMENTAL

4.1.1. Spécimens étudiés

Bien que se baser sur des images de patients soit idéal pour ce genre d'étude, l'utilisation de tissus animaux est plus aisée et surtout, offre une plus grande liberté dans l'acquisition des données. Le choix s'est porté sur le cochon étant donné son accessibilité et sa spécificité tissulaire assez proche de celle de l'humain. Il fallait également une partie de l'animal qui ne soit ni trop petite pour avoir des données suffisantes, ni trop volumineuse pour une manipulation aisée et surtout être à la taille des appareils. La tête était dès lors un choix idéal, s'avérant de plus posséder une variété de tissus et une complexité structurelle mettant au défi les méthodes choisies.

Trois têtes de cochon ont été fournies par un boucher et emballées sous vide par ce dernier (voir figure 4.1a). Elles ont été ensuite emballées une nouvelle fois dans un sac plastique afin

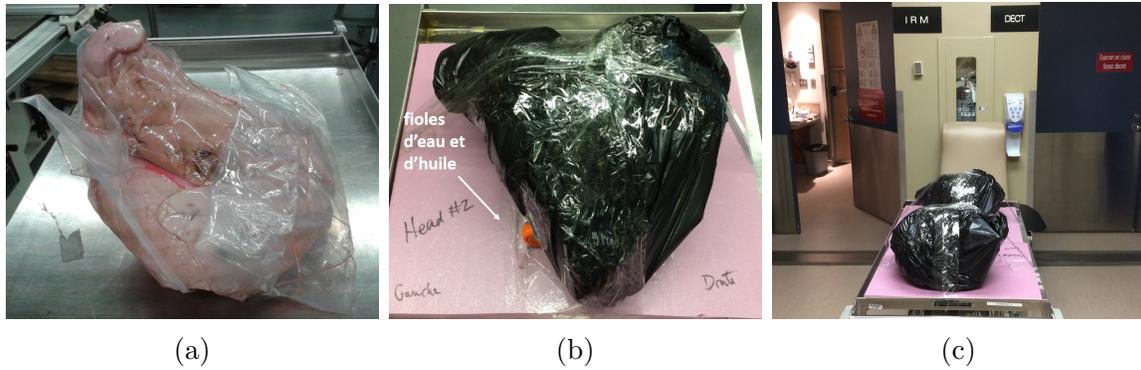


FIGURE 4.1. (a) Tête de cochon sous vide. (b) Montage effectué pour les acquisitions CT et IRM avec les fioles d'eau et d'huile placées de chaque côté des têtes. (c) Montages prêts pour les acquisitions.

de préserver l'hygiène des appareils et des locaux. Les têtes ont également été placées sur une base en styromousse et fixées à l'aide de ruban adhésif. De chaque côté des têtes emballées, deux fioles ont également été fixées, une fiole contenant de l'eau stérile avec une solution de NaCl à 0.9% et l'autre fiole contenant de l'huile d'olive. Le rôle de ces fioles est de servir d'éventuel point de référence ou pour la normalisation du signal. Le montage complet est présenté à la figure 4.1b.

Une fois les tissus animaux prêts, chaque tête a été scannée au CT et à l'IRM (voir figure 4.1c). La préparation des montages ainsi que les acquisitions CT et IRM ont toutes été effectuées le même jour.

4.1.2. Appareils du CHUM

Toutes les acquisitions ont été effectuées sur les appareils du service de radio-oncologie du CHUM. Le service possède un SOMATOM Definition Flash de Siemens, un appareil de tomodensitométrie à double énergie, ainsi qu'un MAGNETOM Aera de 1.5 T de Siemens, un appareil de résonance magnétique.

4.1.2.1. Appareil CT et paramètres d'acquisition

Le SOMATOM Definition Flash est un appareil de la compagnie Siemens possédant deux sources de rayons X offrant la possibilité de faire une acquisition en double énergie. Les deux sources sont disposées à 95 degrés l'une de l'autre. Cinq énergies sont disponibles, à savoir 70, 80, 100, 120 et 140 kVp. L'appareil a un rayon interne de 78 cm. La reconstruction de l'image est effectuée par l'algorithme itératif SAFIRE (Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction).

Pour ce travail, les tissus animaux ont été scannés à 120 kVp (voir figure 4.2a) et le tableau 4. I présente tous les paramètres d'acquisition utilisés.

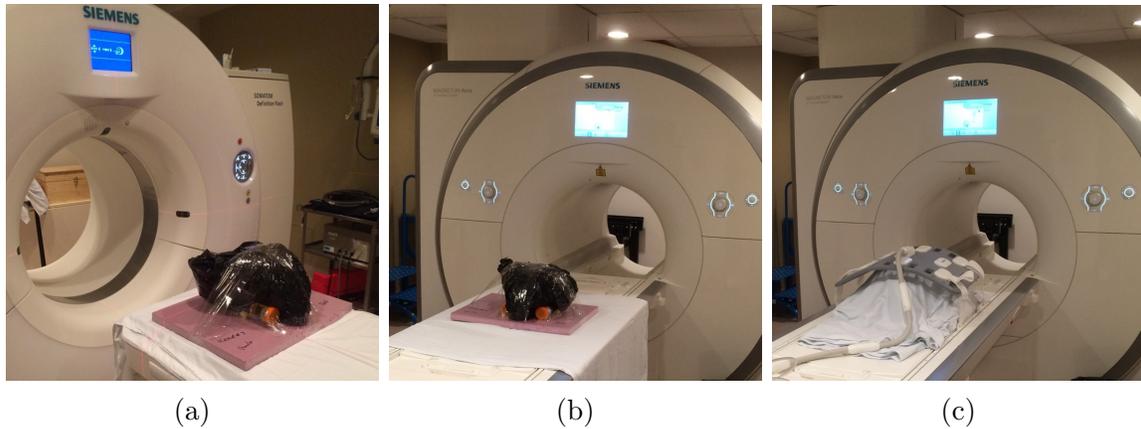


FIGURE 4.2. (a) Montage prêt pour une acquisition dans l'appareil CT. (b) Montage sur la table de l'appareil IRM. (c) Antenne de thorax installée sur un sujet en vue des acquisitions IRM.

TABLEAU 4. I. Paramètres des acquisitions CT.

Séquence	Énergie (kVp)	Bas mAs (mAs)	Haut mAs (mAs)	Résolution (mm x mm x mm)	Taille (voxels)
SECT	120	350	536	0.6 x 0.6 x 1.0	512 x 512 x 104

4.1.2.2. Appareil IRM et paramètres d'acquisition

Les données IRM ont été acquises sur un MAGNETOM Aera de 1.5 T de la compagnie Siemens. L'appareil a un rayon interne de 70 cm et la longueur des aimants créant le champ magnétique principal est de 137 cm. L'appareil fournit un champ magnétique homogène dans une sphère d'environ 45 cm de diamètre. La table est munie d'antennes réceptrices incorporées et plusieurs autres antennes spécifiques peuvent être utilisées selon les sites anatomiques imagés, comme des antennes de tête. Pour l'acquisition des tissus animaux, une antenne de thorax couvrant toute la tête a été utilisée, tel qu'illustré sur les figures 4.2b et 4.2c. En plus des séquences classiques ou plus spécifiques utilisées régulièrement en clinique, une mise à jour récente offre la possibilité d'effectuer des acquisitions PETRA avec un TE ultra-court. L'appareil fournit également un système de correction pour les inhomogénéités du champ magnétique (shimming).

Les tissus animaux ont été scannés selon quatre séquences différentes, à savoir T1, T2, une séquence en densité de proton (DP) et une séquence PETRA. Toutes les séquences, à l'exception de la séquence PETRA, ont été paramétrées afin d'obtenir des images Dixon. Le tableau 4. II reprend tous les paramètres utilisés pour les différentes séquences ainsi que le temps d'acquisition pour chacune d'entre elles. Au total, les différentes acquisitions

en résonance magnétique ont permis d’obtenir 13 images 3D offrant chacune un contraste différent. L’annexe B présente tous les contrastes IRM obtenus pour l’un des sujets.

TABLEAU 4. II. Paramètres des acquisitions IRM. Pour les séquences T1, T2 et DP, des images Dixon ont été obtenues nécessitant une acquisition en phase (*in*) et en opposition de phase (*opp*) pour l’eau et la graisse.

Séquence	Temps d’acquisition	TE (ms)	TR (ms)	α	Résolution (mm x mm x mm)	Taille (voxels)
PETRA	4min 38s	0.07	5	6 °	1.2 x 1.2 x 1.2	384 x 384 x 384
T1 Dixon 3D	32min 46s	4.77 (<i>in</i>)	20	10 °	1.2 x 1.2 x 1.2	384 x 384 x 256
		2.39 (<i>opp</i>)	20	10 °	1.2 x 1.2 x 1.2	381 x 381 x 256
T2 Dixon 2D	23min 24s	103 (<i>in</i>)	14470	180 °	1.2 x 1.2 x 2.4	384 x 384 x 128
		103 (<i>opp</i>) ¹	14470	180 °	1.2 x 1.2 x 2.4	384 x 384 x 128
DP Dixon 2D	23min 44s	13 (<i>in</i>)	12830	180 °	1.2 x 1.2 x 2.4	384 x 384 x 128
		13 (<i>opp</i>)	12830	180 °	1.2 x 1.2 x 2.4	384 x 384 x 128

4.2. PRODUCTION DE CT SYNTHÉTIQUES

Les images CT et IRM obtenues ont servi à la production des CT synthétiques des trois sujets. Mais avant d’appliquer les algorithmes des différentes méthodes aux images, celle-ci doivent être recalées et ré-échantillonnées étant donné que toutes n’ont pas la même taille ni la même résolution. De plus, les méthodes utilisées effectuant un traitement par voxel, il est judicieux d’enlever tous les voxels inutiles, c’est-à-dire ceux qui ne représentent pas les tissus animaux.

4.2.1. Pré-traitement des images

4.2.1.1. Recalage et ré-échantillonnage

Afin d’éviter les erreurs d’alignement entre les images des différentes modalités, toutes les images CT et IRM doivent être recalées, c’est-à-dire qu’elles doivent être placées dans un référentiel commun de façon à ce que les différentes structures anatomiques correspondent. De plus, la méthode de CT synthétique choisie effectuant un traitement par voxel, les images

1. Les TE des séquences T2 et DP étant longs comparativement au temps séparant l’oscillation en phase et hors phase de l’eau et de la graisse, le système de gestion des séquences IRM ne fait plus la différence entre les deux TE (*in* et *opp*).

doivent également être ré-échantillonnées afin d’avoir la même résolution et que chaque voxel d’une image corresponde au même voxel dans les autres images de modalité ou de contraste différents. Le recalage et le ré-échantillonnage ont été effectués à l’aide de la version 5.1 du logiciel clinique MIM de la compagnie MIM Software Inc. Il s’agit du logiciel utilisé en clinique pour le recalage d’images d’une même modalité ou de modalités différentes.

Afin d’effectuer les recalages, le logiciel MIM utilise une méthode appelée *Assisted Alignment Fusion*. Bien que peu d’informations sur l’algorithme utilisé soient disponibles pour l’utilisateur, la compagnie mentionne que le recalage effectué par le logiciel est basé sur une technique d’optimisation de l’information mutuelle (mutual information) des images [21]. L’information mutuelle I de deux images A et B peut être définie comme suit [35] [40]

$$I(A,B) = H(A) + H(B) - H(A,B) \quad (4.2.1)$$

où H représente l’entropie de Shannon, c’est-à-dire $H = \sum_i p_i \log p_i$ avec p , la distribution de probabilité des niveaux de gris dans l’image considérée. L’entropie peut être vue comme une mesure de l’information contenue dans une image. Ainsi, une image ayant beaucoup de niveaux de gris contient beaucoup d’information et a donc une entropie élevée.

$H(A,B)$ quant à elle représente l’entropie jointe des images A et B ou $H(A,B) = \sum_{i,j} p_{i,j} \log p_{i,j}$. Si l’entropie est une mesure de l’information, elle peut également être vue comme une mesure de la dispersion des probabilités. L’idée initiale est de considérer que les ratios des niveaux de gris des voxels correspondants de deux images varient peu lorsqu’ils sont situés dans des tissus similaires. La variance des ratios devrait donc être minimale lorsque les deux images sont correctement alignées. Une autre mesure de cette dispersion peut être faite en prenant l’histogramme joint des images A et B. Si les images sont correctement superposées, la dispersion des probabilités, ou l’entropie jointe, dans l’histogramme joint est faible et elle augmente si les images sont décalées. Ainsi, l’entropie jointe est l’élément clé du recalage des images A et B. En effet, l’objectif est de trouver la superposition des images qui minimise la dispersion, autrement dit qui minimise $H(A,B)$, afin de maximiser l’information mutuelle $I(A,B)$. Un recalage rigide est donc effectué en laissant une image fixe et en déplaçant l’autre image à l’aide de translations et de rotations dans les trois dimensions jusqu’à trouver la position qui maximise l’information mutuelle.

Toutes les images IRM ayant été obtenues sur le même appareil en une seule séance (i.e. sans que le sujet ait été déplacé), celles-ci ont le même référentiel et sont donc automatiquement recalées entre elles. La même remarque est valable pour les images CT. Le recalage a donc été effectué entre les images CT et les images IRM en utilisant des translations et des rotations uniquement, constituant un recalage rigide. Ainsi, le recalage et le ré-échantillonnage ont été effectués sur base des images en densité de proton acquises en phase car celles-ci avaient la

résolution la plus grossière et étaient de meilleure qualité et mieux contrastée que les images en pondération T2 de même résolution. Le recalage automatique du système a également été vérifié visuellement. Les données de translation et de rotation appliquée sur les images CT sont reprises à l'annexe C.

4.2.1.2. *Construction du masque*

Afin d'accélérer le traitement par les algorithmes et également afin de ne pas tenir compte dans les résultats des voxels sans intérêt comme l'air ambiant, un masque 3D a été constitué pour ne prendre en considération que les voxels des sujets. Pour ce faire il a d'abord fallu constituer un masque pour les fioles. Tous les masques ont été construits à l'aide de Matlab sur les images CT à 120 kVp haut mAs. Les fioles ayant des sections circulaires, des cercles centrés sur les fioles et de rayons correspondant ont d'abord été créés sur une image. Les fioles n'étant pas nécessairement parfaitement alignées par rapport à l'axe z, un ajustement des cercles image par image a été effectué jusqu'à ce que le masque recouvre chaque fiole. Celles-ci ont alors été retirées de toutes les images à l'aide du masque et conservées dans des images séparées.

Une fois les objets parasites disparus de l'image, un autre masque, constitué d'une image binaire, a été construit pour ne conserver que les sujets. Le contraste entre le fond et le sujet étant important dans les images CT, un seuillage d'Otsu¹, déjà implémenté dans Matlab, a été utilisé pour créer un masque temporaire. Ce masque ne prenant pas en compte les poches d'intensité très faible à l'intérieur du sujet, comme les pixels l'air, le masque temporaire a été rempli à l'aide d'une fonction Matlab utilisant les opérations morphologiques, afin d'obtenir le masque final qui a ensuite été appliqué sur toutes les autres images. La figure 4.3 illustre un exemple de masque pour une coupe du sujet 2.

Lors du recalage et du ré-échantillonnage des images, une vérification visuelle a permis de déceler une distorsion importante dans les images PETRA aux extrémités axiales pour tous les sujets, comme on peut le voir sur la figure 4.4. Cette distorsion est due à la divergence du champ magnétique qui apparaît aux extrémités de la zone de champ homogène. Les têtes étant assez volumineuses, leurs extrémités expérimentent les distorsions présentes aux limites de la partie homogène du champ. Contrairement aux autres séquences utilisées, la séquence PETRA n'effectue pas de correction pour les inhomogénéités. En conséquence, les images subissent des distorsions et apparaissent contractées là où le champ magnétique commence à diverger. Afin que ces distorsions n'introduisent pas de biais et ne représentent pas une difficulté supplémentaire, le masque a été réduit en éliminant une trentaine de coupes à chaque extrémité axiale des images 3D.

1. Le seuillage d'Otsu est expliqué plus en détail à la section 4.2.3

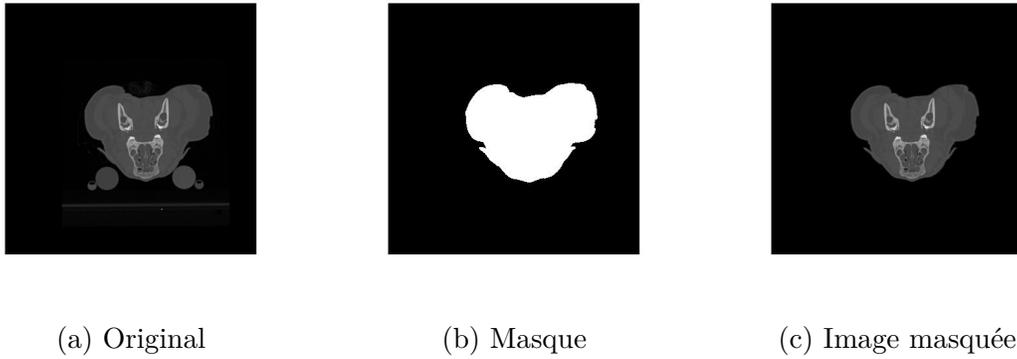


FIGURE 4.3. Exemple d'application du masque sur une image CT. (a) Image originale d'une coupe CT à 120 kV du sujet 2. (b) Masque construit à partir des images CT à 120 kV. (c) Image masquée.

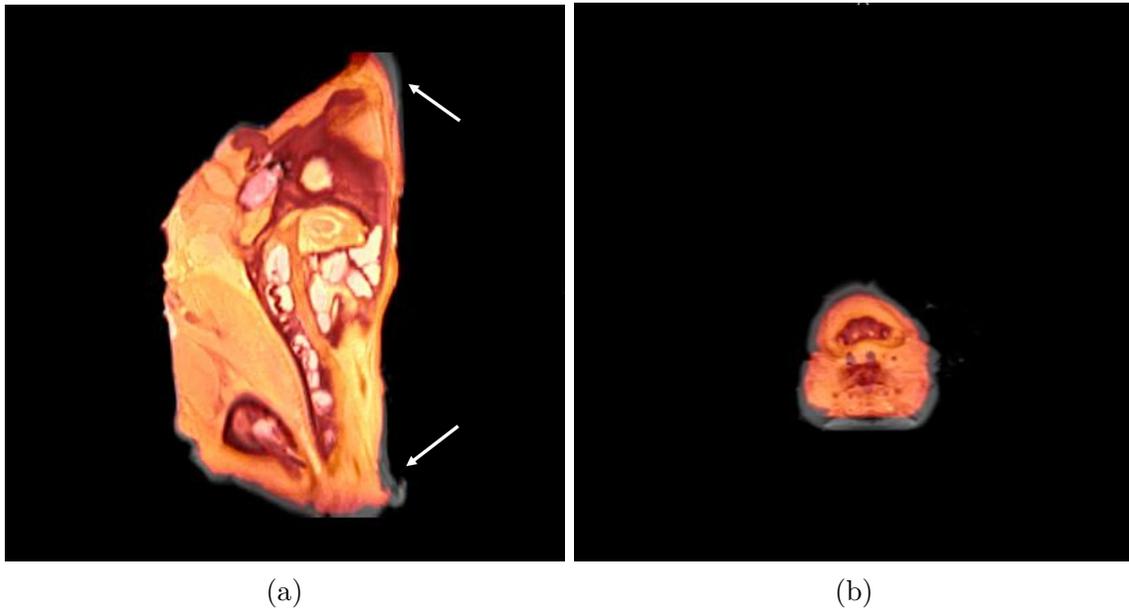


FIGURE 4.4. Illustration de la distorsion des images PETRA par superposition des images en densité de proton (grisé) et des images PETRA (orangé). (a) Vue sagittale d'une coupe : l'image PETRA ne correspond pas complètement à l'image en densité de proton aux deux extrémités (indiqués par les flèches). (b) Vue axiale du groin : l'image PETRA est contractée par rapport à l'image en densité de proton.

4.2.2. Méthode GMR

Parmi les nombreuses méthodes existantes, une méthode prometteuse semble être la méthode de régression gaussienne, ou GMR (Gaussian Mixture Regression), développée par Johannsen et al [23]. L'idée de base est de considérer que la distribution des intensités des voxels d'une

image peut être modélisée à l'aide d'une somme de gaussiennes. La distribution $f(x)$ des voxels prend alors la forme suivante,

$$f(x) = \sum_{k=1}^K a_k f_k(x) \quad (4.2.2)$$

où K est le nombre de gaussienne, a_k est le poids de la gaussienne k avec $\sum_k a_k = 1$ et $f_k(x)$ est la gaussienne k avec la forme suivante

$$f_k(x) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)\sigma_k}} \exp\left(-\frac{(x - \mu_k)^2}{2\sigma_k}\right) \quad (4.2.3)$$

où μ_k et σ_k sont la moyenne et la variance de la gaussienne k .

Dans le cas présent, plusieurs images CT et IRM, présentant différents contrastes du même sujet, sont disponibles. La modélisation en une seule dimension peut être généralisée en plusieurs dimensions en considérant un vecteur $\mathbf{X} = \{x_1, x_2, x_3, \dots, x_d\}$ où x_1 correspond aux nombres HU du contraste CT, x_2 sont les intensités d'un contraste IRM, x_3 sont les intensités d'un autre contraste IRM, etc. Chaque image CT ou IRM constitue ainsi une variable du vecteur \mathbf{X} . Dans ce cas, la forme générale de la modélisation par la somme de gaussiennes reste la même avec

$$f(\mathbf{X}) = \sum_{k=1}^K a_k f_k(\mathbf{X}) \quad (4.2.4)$$

Les gaussiennes, quant à elle, ont une expression un peu différente. Si on considère un vecteur \mathbf{X} à d dimensions, et donc avec d variables, une gaussienne a la forme suivante

$$f_k(\mathbf{X}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^d |\Sigma_k|}} \exp\left(-\frac{1}{2}(\mathbf{X} - \boldsymbol{\mu}_k)^T \Sigma_k^{-1} (\mathbf{X} - \boldsymbol{\mu}_k)\right) \quad (4.2.5)$$

où $\boldsymbol{\mu}_k$ et Σ_k sont les vecteurs des moyennes et les matrices de covariances des variables pour chaque gaussienne, c'est-à-dire

$$\boldsymbol{\mu}_k = \{\mu_{k1}, \mu_{k2}, \dots, \mu_{kd}\} \quad (4.2.6)$$

avec μ_{kd} la moyenne de la gaussienne k pour la variable d et

$$\Sigma_k = \begin{pmatrix} \sigma_{k11} & \cdots & \sigma_{ki1} & \cdots & \sigma_{kd1} \\ \vdots & \ddots & & & \vdots \\ \sigma_{k1j} & & \sigma_{kij} & & \vdots \\ \vdots & & & \ddots & \vdots \\ \sigma_{k1d} & \cdots & \cdots & \cdots & \sigma_{kdd} \end{pmatrix} \quad (4.2.7)$$

avec σ_{kij} la covariance entre les variables i et j pour la gaussienne k . La matrice Σ_k est donc symétrique.

Il est également possible d'ajouter d'autres variables comme la moyenne et l'écart-type des intensités dans un voisinage choisi pour chaque voxel, comme l'a fait le groupe de Johansson, ou encore des éléments spatiaux comme la distance au centre utilisée par Rank et al. [46].

Une fois la modélisation par les gaussiennes établie, Johansson et al. propose d'estimer un CT synthétique pour un sujet test, dont on possède les images IRM, à partir des données CT et IRM d'un ou plusieurs autres sujets. La technique comprend deux étapes. La première étape est l'étape d'entraînement. Elle consiste à utiliser les données CT et IRM des sujets d'entraînement afin de trouver les moyennes μ_k , les matrices de covariance Σ_k ainsi que le poids a_k de chaque gaussienne dans l'espace à d dimensions. Pour ce faire, le groupe suédois utilise l'algorithme de maximum de vraisemblance ou algorithme EM (Expectation-Maximisation) avec une initialisation par les k-moyennes.

La seconde étape est l'étape de prédiction qui permet de produire le CT synthétique d'un sujet test à partir de ses données IRM uniquement. Il s'agit alors de trouver, pour chaque voxel de l'image, le nombre HU le plus probable ($\mathbf{X}_1 = \{x_1\}$) connaissant les intensités des différents contrastes IRM et les valeurs des autres variables éventuelles ($\mathbf{X}_2 = \{x_2, x_3, \dots, x_d\}$), constituant les données de test, et connaissant les paramètres des gaussiennes a_k , μ_k et Σ_k trouvées lors de l'entraînement. En se basant sur les travaux de Ghahramani et Jordan [17] et de Figueiredo [16] sur la régression gaussienne et l'algorithme de maximum de vraisemblance (EM), Johansson et al. ont considéré que le résultat était donné par l'expression suivante

$$(\mathbf{X}_1 | \mathbf{X}_2) = \frac{\sum_{k=1}^K \bar{\mu}_{1,k} a_k f'_k(\mathbf{X}_2)}{\sum_{k=1}^K a_k f'_k(\mathbf{X}_2)} \quad (4.2.8)$$

Dans cette équation, $\bar{\mu}_{1,k}$ est la moyenne CT ajustée de la gaussienne k et $f'_k(\mathbf{X}_2)$ est la gaussienne k sans les informations de moyenne et de covariances venant du CT. On a ainsi

$$\bar{\mu}_{1,k} = \mu_{1,k} + \Sigma_{12,k} \Sigma_{22,k}^{-1} (\mathbf{X}_2 - \mu_{2,1}) \quad (4.2.9)$$

$$f'_k(\mathbf{X}_2) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^{(d-1)}|\boldsymbol{\Sigma}_{22,k}|}} \exp\left(-\frac{1}{2}(\mathbf{X}_2 - \boldsymbol{\mu}_{2,k})^T \boldsymbol{\Sigma}_{22,k}^{-1}(\mathbf{X}_2 - \boldsymbol{\mu}_{2,k})\right) \quad (4.2.10)$$

Dans ces expressions, $\boldsymbol{\mu}_{1,k}$ est la moyenne des nombres HU pour la gaussienne k obtenue lors de l'entraînement, c'est-à-dire $\boldsymbol{\mu}_{1,k} = \mu_{k1}$ et $\boldsymbol{\mu}_{2,k}$ est le vecteur des moyennes entraînées de toutes les autres variables reprises dans \mathbf{X}_2 , autrement dit, $\boldsymbol{\mu}_{2,k} = (\mu_{k2}, \mu_{k3}, \dots, \mu_{kd})$. De la même façon, $\boldsymbol{\Sigma}_{12,k}$ est un vecteur des covariances entre la variable CT et toute les autres variables IRM pour la gaussienne k. On a ainsi $\boldsymbol{\Sigma}_{12,k} = (\sigma_{k11}, \sigma_{k12}, \dots, \sigma_{k1d})$. Quant à $\boldsymbol{\Sigma}_{22,k}$, il s'agit de la matrice de covariances pour la gaussienne k de toutes les variables autres que le CT, c'est-à-dire la matrice $\boldsymbol{\Sigma}_k$ présentée à l'équation 4.2.7 sans la première ligne et la première colonne qui reprennent les covariances entre le CT et les autres variables.

Pour résumer, le résultat, c'est-à-dire le nombre HU recherché, consiste en une somme des moyennes des HU des gaussiennes estimées sur base des informations d'entraînement et des données de test pondérées par les gaussiennes des autres variables obtenues par les données de test et les paramètres d'entraînement.

4.2.3. Méthode Bayes-GMR

La nouvelle technique de génération de CT synthétiques développée ici s'inspire de la méthode GMR et se base sur le théorème de Bayes appliqué au CT et à l'IRM. Le théorème de Bayes est basé sur les probabilités conditionnelles. Selon ces dernières, la probabilité qu'un événement A survienne sachant qu'un événement B est déjà arrivé, notée $P(A|B)$, est donnée par

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \quad (4.2.11)$$

où $P(A \cap B)$ est la probabilité que les deux événements soit réalisés et $P(B)$ est la probabilité que l'événement B survienne. De la même façon, on a

$$P(B|A) = \frac{P(B \cap A)}{P(A)} \quad (4.2.12)$$

Or, comme $P(A \cap B) = P(B \cap A)$, il s'ensuit que

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} \quad (4.2.13)$$

L'équation 4.2.13 est le théorème de Bayes. Dans ce théorème, la probabilité de B sachant que A est réalisé, $P(B|A)$, est appelée la *vraisemblance*. On peut voir la vraisemblance comme

une description de la relation qui existe entre A et B. La probabilité de A $P(A)$ est appelée l'*a priori* et décrit ce qui est connu ou supposé de A, sans tenir compte de B.

Le théorème de Bayes peut ainsi être appliqué au cas du CT synthétique en considérant que nous recherchons les nombres HU les plus probables pour constituer l'image CT d'un sujet en ayant une ou plusieurs images IRM de ce même sujet, ce qui peut être exprimé sous la forme $P(\text{CT}|\text{IRM})$ avec

$$P(\text{CT}|\text{IRM}) = \frac{P(\text{IRM}|\text{CT})P(\text{CT})}{P(\text{IRM})} \quad (4.2.14)$$

où $P(\text{IRM}|\text{CT})$, la vraisemblance, est la probabilité d'obtenir une certaine image IRM d'un sujet connaissant son CT et $P(\text{CT})$, l'*a priori*, est la probabilité d'avoir un certain nombre HU. Le nombre HU le plus probable pour un voxel est donc celui qui maximise la probabilité $P(\text{CT}|\text{IRM})$. Or, d'un côté les images IRM du sujet test sont connues et d'un autre côté, les images CT et IRM d'autres sujets similaires sont disponibles. En considérant la modélisation GMR, on peut définir la probabilité $P(\text{IRM}|\text{CT})$ comme étant la somme des gaussiennes associées aux images IRM du sujet test avec les pondérations, les moyennes et les covariances obtenues lors de l'entraînement effectués à l'aide des images IRM et CT d'autres sujets. Quant à la probabilité du CT $P(\text{CT})$, on peut l'estimer à partir des données CT des sujets d'entraînement en constituant une somme de nouvelles gaussiennes obtenues par l'entraînement sur les CT uniquement. Il n'est pas nécessaire ici de considérer la probabilité de l'IRM $P(\text{IRM})$ car ce qui est recherché est le nombre HU qui maximise la probabilité conditionnelle, et non la valeur de la probabilité elle-même. $P(\text{IRM})$ étant une constante ne dépendant pas du CT, sa valeur n'a pas d'impact sur le résultat recherché. On a ainsi

$$P(\text{IRM}|\text{CT}) = \sum_{k=1}^K \frac{a_k}{\sqrt{(2\pi)^d |\boldsymbol{\Sigma}_k|}} \exp\left(-\frac{1}{2}(\mathbf{X} - \boldsymbol{\mu}_k)^T \boldsymbol{\Sigma}_k^{-1} (\mathbf{X} - \boldsymbol{\mu}_k)\right) \quad (4.2.15)$$

$$P(\text{CT}) = \sum_{c=1}^C \frac{b_c}{\sqrt{(2\pi)^d |\mathbf{V}_c|}} \exp\left(-\frac{1}{2}(\mathbf{X}_1 - \mathbf{v}_c)^T \mathbf{V}_c^{-1} (\mathbf{X}_1 - \mathbf{v}_c)\right) \quad (4.2.16)$$

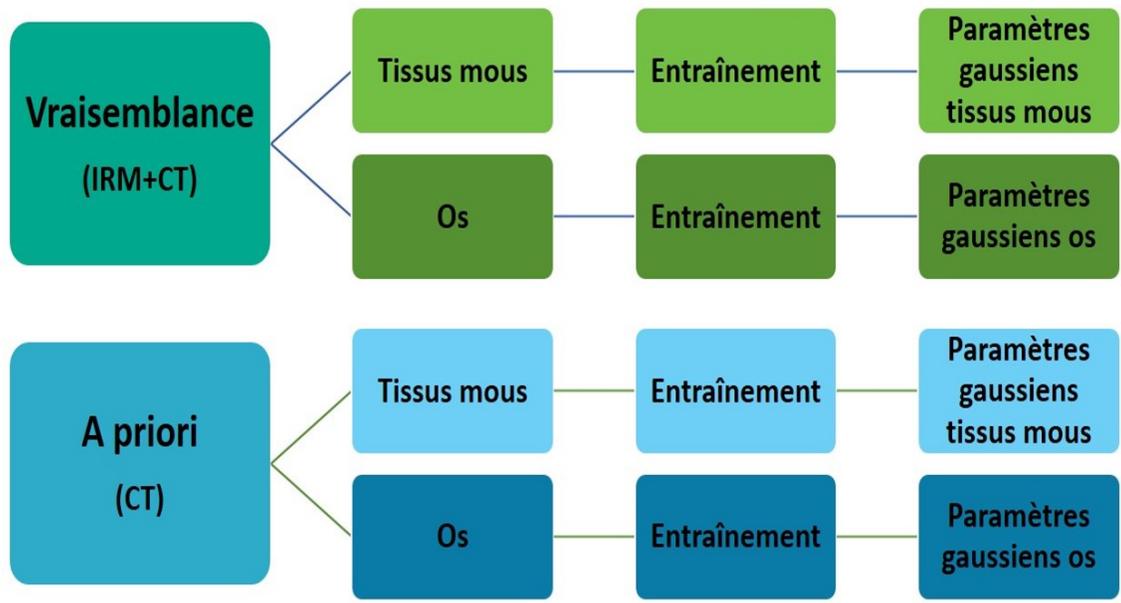
Un entraînement sur les données CT et IRM de sujets similaires au sujet test fournit donc les paramètres a_k , $\boldsymbol{\mu}_k$ et $\boldsymbol{\Sigma}_k$ et un autre entraînement sur les données CT uniquement, permet d'obtenir les pondérations b_c , les moyennes \mathbf{v}_c et les variances \mathbf{V}_c . Une fois ces paramètres obtenus, les données IRM du sujet test \mathbf{X}_2 sont utilisées pour tester des nombres HU $\mathbf{U} = \{u_1, u_2, \dots, u_N\}$ et trouver le nombre HU u qui maximise la probabilité $P(\text{CT}|\text{IRM})$ en recherchant, avec $\tilde{\mathbf{X}} = \{u, \mathbf{X}_2\}$,

$$\arg \max_u \left\{ \sum_{k=1}^K \frac{a_k}{\sqrt{(2\pi)^d |\Sigma_k|}} \exp \left(-\frac{1}{2} (\tilde{\mathbf{X}} - \boldsymbol{\mu}_k)^T \Sigma_k^{-1} (\tilde{\mathbf{X}} - \boldsymbol{\mu}_k) \right) \sum_{c=1}^C \frac{b_c}{\sqrt{(2\pi)^d |V_c|}} \exp \left(-\frac{1}{2} (u - v_c)^T V_c^{-1} (u - v_c) \right) \right\} \quad (4.2.17)$$

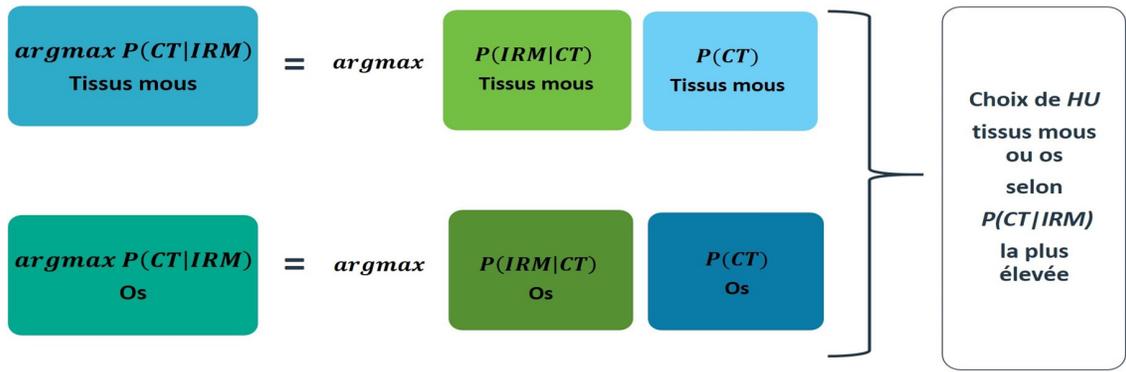
On peut remarquer que la méthode GMR est une méthode basée sur le maximum de vraisemblance qui n'est autre qu'une application du théorème de Bayes considérant un a priori égal à 1. La nouvelle méthode Bayes-GMR se base donc sur la méthode GMR mais propose une innovation par rapport à celle-ci en ajoutant un a priori non neutre. Cet a priori permet ainsi une sélection potentiellement plus appropriée d'un nombre HU, surtout lorsque les probabilités liées à la vraisemblance ne permettent pas de trancher clairement entre plusieurs possibilités. Par exemple, si la vraisemblance offre des probabilités relativement uniformes ou si plusieurs pics de probabilité multiplient les réponses possibles, l'ajout de l'a priori, supposé très proche de ce qui est recherché, devrait faire ressortir une possibilité plus proche de la réalité.

La technique Bayes-GMR propose une seconde innovation qui consiste à ajouter une étape de classification des voxels entre os et tissus mous avant d'opérer un entraînement sur les deux classes séparément. Cette séparation peut être pertinente dans le mesure où tissus mous et os se retrouvent dans deux gammes de nombre HU bien distinctes, du moins en théorie. Ainsi, les tissus mous se situent dans une gamme de nombre HU entre -200 HU et 200 HU tandis que les tissus osseux ont des nombres HU supérieurs à 400, à l'exception des os spongieux plus proches des tissus mous avec 260 HU (selon les données obtenues par Schneider et al. [49]). La figure 4.5 résume le processus. Après une séparation des voxels entre os et tissus mous, un entraînement est effectué afin de trouver les paramètres des gaussiennes. La recherche du nombre HU le plus probable basée sur les deux entraînements fournit alors deux cartes de probabilités maximales, une pour les tissus mous et une autre pour les os. Pour chaque pixel, la probabilité maximale la plus élevée des deux classes détermine ainsi quel nombre HU choisir entre celui correspondant à la probabilité maximale de l'os et celui lié à la probabilité maximale des tissus mous.

La méthode la plus directe pour classer les voxels comme os ou tissus mous est d'opérer un seuillage à partir des images CT, par exemple basé sur la méthode d'Otsu. Malheureusement, à cause du bruit inhérent à l'enregistrement des données CT ainsi qu'à la résolution et au ré-échantillonnage des voxels, les distributions des deux tissus, normalement bien distinctes, se chevauchent. Cependant, un seuillage d'Otsu demeure une bonne option. Cette technique consiste à classer les voxels d'une image en niveau de gris en deux catégories, ou à binariser



(a) Entraînement



(b) Application

FIGURE 4.5. Processus d’entraînement et d’application de la technique Bayes-GMR. (a) Partie entraînement : séparation de la vraisemblance et de l’a priori en classes os et tissus mous et entraînement sur les classes séparées. (b) Partie application : recherche des nombres HU les plus probables pour les os et les tissus mous séparément puis choix des nombres HU os ou tissus mous selon la probabilité globale la plus élevée.

l’image, en se basant sur son histogramme. L’objectif est de trouver la valeur seuil d’intensité qui sépare les voxels en deux classes en minimisant la variance à l’intérieur de chaque classe, ce qui équivaut à maximiser la variance entre les deux classes. La valeur seuil peut ainsi être trouvée à l’aide d’un algorithme itératif [39].

Une autre façon de séparer les os et les tissus mous est d'utiliser la modélisation basée sur les gaussiennes. Une fois que les gaussiennes modélisant la distribution des nombres HU de l'a priori sont trouvées, celles-ci sont classées comme représentant une distribution d'os ou de tissus mous selon que leur moyenne est située d'un côté ou de l'autre du minimum de la distribution globale séparant les deux types de tissus. Au final, on obtient ainsi deux distributions, l'une représentée par la somme des gaussiennes classées tissus mous et l'autre pas la somme des gaussiennes classées os. Ces deux distributions sont ensuite utilisées afin de séparer les pixels pour l'entraînement de la vraisemblance, l'attribution à une classe ou l'autre s'effectuant selon la probabilité maximale.

Pour résumer, la méthode Bayes-GMR présente deux alternatives. Soit les voxels de la vraisemblance et de l'a priori sont classés os ou tissus mous en se basant sur un seuillage d'Otsu opéré sur les données CT. L'entraînement de chacun s'effectue alors séparément, les probabilités maximales sont estimées et les HU correspondants sont retenus pour le CT synthétique. Soit une modélisation par les gaussiennes est effectuée directement sur les données CT de l'a priori et de la vraisemblance. Les gaussiennes sont alors séparées entre os et tissus mous, fournissant deux distributions séparées. Dans le cas de la vraisemblance, les voxels sont classés os ou tissus mous selon la distribution de probabilité maximale et l'entraînement s'effectue pour chaque classe séparément. Quant à l'a priori, celui-ci tenant compte du CT uniquement, les deux distributions trouvées précédemment sont utilisées directement comme distributions de probabilités, après avoir été normalisées. Le processus se poursuit ensuite en recherchant les HU maximisant les probabilités totales (i.e. os et tissus mous).

Il est à noter que, afin d'améliorer la séparation entre les os et les tissus mous pour l'a priori dans le cas d'une sélection sur base des gaussiennes, une sélection des os et des tissus mous sur base de gaussiennes modélisées sur les distributions des images PETRA a été ajoutée à la sélection sur base des images CT. Aussi, des images des moyennes dans un voisinage de $3 \times 3 \times 3$ voxels pour chaque voxel ont été obtenues pour chaque contraste IRM et utilisées en tant que variable avec les images classiques d'intensité. Au total, les deux méthodes utilisent donc 26 variables IRM et 1 variable CT.

Pour cette étude, tous les calculs nécessaires à la recherche des HU synthétiques ainsi qu'à l'analyse ont été effectués à l'aide de la version R2016b de Matlab en utilisant les fonctions de base pour le calcul des statistiques et des histogrammes de distribution. D'autres fonctions plus complexes ont aussi été utilisées. Plus particulièrement, la séparation entre os et tissus mous basée sur le seuillage d'Otsu a été effectuée à l'aide de la fonction *graythresh* de Matlab qui implémente l'algorithme décrit par Otsu [39] et présenté plus haut dans cette section. De même, tous les entraînements servant à obtenir les différents paramètres des gaussiennes

ont été faits en utilisant la fonction *fitgmdist* qui opère une modélisation gaussienne d'une distribution à l'aide d'un algorithme de maximum de vraisemblance, ou algorithme EM, avec une initialisation par les k-moyennes.

4.3. PLANIFICATION DE TRAITEMENT

Afin de voir l'effet des CT synthétiques sur le calcul de dose, trois plans de traitement fictifs ont été effectués sur chaque sujet en utilisant le système de planification de traitement Eclipse. Les plans consistent en un traitement de type traitement de sein et deux traitements en IMRT en considérant des volumes cibles (PTV) et des organes à risques (OAR) fictifs. Les plans ont été faits en considérant un faisceau de 6 MV et ont été construits comme suit, :

- (1) Un plan de type *sein* effectué sur une joue des têtes de cochon avec un PTV défini comme la partie interne de la joue. Le plan a été effectué en utilisant deux demi-champs tangents couvrant la joue uniquement avec une prescription de 50 Gy en 25 fractions.
- (2) Un plan de type *prostate* avec un PTV fictif, une vessie fictive proche du PTV ainsi que deux os de la mâchoire simulant les têtes fémorales comme organes à risque. Le plan a été effectué en utilisant 6 champs placés en éventail avec une prescription de 50 Gy en 25 fractions.
- (3) Un plan de type *cerveau* un PTV fictif entouré d'os avec un organe à risque proche du PTV représentant un os sensible ainsi que les yeux comme organes à risque également. Le plan a été effectué en utilisant 9 champs placés en éventail avec une prescription de 60 Gy en 20 fractions.

Le calcul de dose a été effectué par le système Eclipse qui utilise l'algorithme AAA (Analytical Anisotropic Algorithm) basé sur la technique de convolution-superposition. Pour cette méthode, le faisceau principal est divisé en plusieurs sous faisceaux et l'algorithme est appliqué à chaque sous faisceaux indépendamment. Pour chaque sous faisceau, l'algorithme AAA traite séparément les photons du faisceau primaire, les photons secondaires diffusés et les électrons de contamination, provenant tous deux de l'appareillage. Ainsi, trois convolutions différentes sont appliquées séparément pour chaque sous faisceau. La dose finale est obtenue par la superposition de chaque contribution (photons primaires et secondaires et électrons de contamination) de chaque sous faisceau [50]. Les hétérogénéités du milieu sont prises en compte en utilisant la technique de pondération radiologique décrite à la section 2.2.2.2.

Les différentes structures (PTV et OAR) ont été dessinées sur le CT réel. Les PTV et la vessie fictive ont été dessinés de façon arbitraire, en suivant néanmoins certaines structures anatomiques. Les autres organes à risque (yeux et os) ont été contourés en suivant les structures visibles des sujets. La figure 4.6 montre ces structures définies pour le sujet 2.

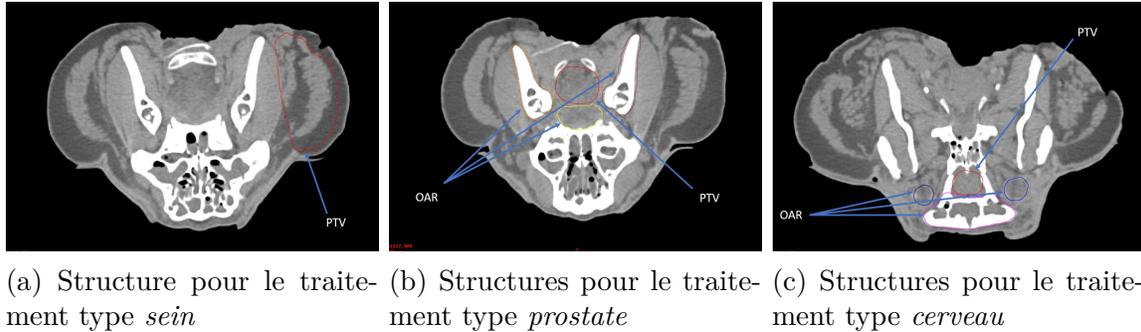


FIGURE 4.6. Structures fictives définies pour les plans de traitement pour le sujet 2. (a) PTV pour le traitement de type *sein*. (b) Structures fictives de prostate (PTV), vessie et têtes fémorales (OAR) pour le traitement de type *prostate*. (c) Structures fictives de tumeur du cerveau (PTV), yeux et os sensible (OAR) pour le traitement de type *cerveau*.

Les plans et leur optimisation ont également été effectués sur le CT réel. Les volumes cibles et les organes à risque ainsi que les plans ont ensuite été copiés et transférés sur les CT synthétiques et un nouveau calcul de dose a été fait pour chaque cas avec le même nombre d'unité moniteur (UM). L'évaluation des plans et leur comparaison ont ensuite été effectuées à l'aide des DVH et des statistiques de dose. De plus, afin d'évaluer l'importance de l'impact des CT synthétiques sur le calcul de dose, un CT homogène considérant tous les tissus comme étant composé d'eau (c'est-à-dire avec un HU de 0) a également été constitué et un nouveau calcul de dose a été effectué sur ce dernier pour chaque plan de traitement.

Afin d'estimer la significativité des erreurs dans les HU ainsi que des différences dans le calcul de dose, des tests d'hypothèse de Student ont été faits. Un test d'hypothèse de Student, ou t-test, permet d'estimer à quel point le résultat moyen d'une variable observée dans un échantillon s'éloigne d'une moyenne de référence, en général la moyenne dans la population (test non pairé) ou à quel point deux résultats moyens observés dans deux échantillons sont différents l'un de l'autre (test pairé). En effet, dans les faits, si on prend un échantillon dans une population, la moyenne d'une variable dans l'échantillon n'est pas tout à fait égale à la moyenne dans la population à cause de la variation statistique des résultats due au hasard de l'échantillon choisi. Pour connaître les effets d'un élément supposé modifier la valeur de la variable, un test de Student permet d'estimer si la différence observée des moyennes (de test et de référence) est due à cette variation statistique, auquel cas la différence observée

peut être considérée comme nulle ou non significative et l'élément n'a pas d'effet, ou si la différence est trop importante pour être due uniquement au hasard de la sélection des sujets étudiés. Dans ce dernier cas, les résultats observés sont considérés significativement différents des résultats de référence et l'élément à un effet significatif.

Le principe de départ est de poser une hypothèse nulle, c'est-à-dire de considérer que la moyenne des observations est égale à la moyenne de référence (ou que les moyennes de deux échantillons son égales dans le cas d'un t-test pairé). Un test de Student considère que la variable observée est distribuée dans la population selon un courbe normale. Une statistique T est alors calculée sur base de l'échantillon comme suit [48] :

$$T = \frac{\mu - \mu_0}{S/\sqrt{n}} \quad (4.3.1)$$

où μ et S sont la moyenne et l'écart-type de la variable observée dans l'échantillon, μ_0 est la moyenne de référence de la variable observée et n est le nombre de sujets dans l'étude. À partir de la statistique T , on définit une valeur p (p -value) telle que

$$p = P(|t| \geq |T|) \quad (4.3.2)$$

où $P(|t| \geq |T|)$ est la probabilité qu'une valeur $|t|$ quelconque soit plus grande que $|T|$ ². En général, on définit un seuil α , c'est-à-dire une valeur p limite, en-deçà duquel l'hypothèse nulle est considérée comme fausse et rejetée, autrement dit les résultats obtenus sont considérés significativement différents de la référence. Le seuil α est arbitraire mais une valeur couramment retenue est $\alpha=0.05$. Il faut remarquer ici que si la valeur $p > \alpha$, cela signifie qu'on ne peut rejeter l'hypothèse nulle et donc, on ne peut pas conclure que la différence observée est significative. Dans ce cas, les résultats sont non concluants.

Une analyse basée sur le test de l'indice γ a également été effectuée sur les distributions de dose calculées par le système Eclipse sur base des CT synthétiques. Le test de l'indice γ a été développé par Low et al. [36] et est utilisé pour évaluer la distribution de dose calculée par un système de planification de traitement par rapport à la dose mesurée. Dans le cas présent, elle permet d'évaluer la distribution de dose estimée sur base des CT synthétiques par rapport à la distribution calculée sur le CT réel, considérée comme la distribution de référence. Ce test est basé sur deux métriques. La première est simplement la différence de dose pour chaque point entre le CT réel et le CT synthétique. Bien que la différence

2. Ceci est vrai uniquement pour les tests bilatéraux c'est-à-dire ceux pour lesquels la différence avec la référence peut être positive ou négative. On pourrait en effet ne considérer que les valeurs soit uniquement plus grandes, soit uniquement plus petites que la valeur de référence. Il s'agit alors d'un test unilatéral.

de dose en un point est déjà un indicateur de la conformité d'une distribution de dose par rapport à une distribution de référence, cette métrique n'est pas efficace dans les zones de grand gradient de dose où un petit décalage entre les deux distributions peut résulter en une grande différence de dose. Afin de tenir compte de cette particularité, une seconde métrique a été introduite pour les zones de haut gradient : la distance à l'accord ou DTA (distance to agreement). La DTA est la plus petite distance à partir d'un point de la distribution de référence à laquelle il est possible de trouver une dose égale dans la distribution à tester.

Le test de l'indice γ combine ces deux métriques et permet de tenir compte à la fois de la différence de dose et de la DTA ou distance à l'accord. À partir d'un point r_0 ayant une dose $D(r_0)$ dans la distribution de référence et un point r ayant une dose $D(r)$ dans la distribution à évaluer, Low et al. définissent Γ tel que

$$\Gamma(r, r_0) = \sqrt{\left(\frac{\Delta D(r, r_0)}{\delta D}\right)^2 + \left(\frac{\Delta x(r, r_0)}{\delta x}\right)^2} \quad (4.3.3)$$

où

$$\Delta D(r, r_0) = D(r) - D(r_0), \quad (4.3.4)$$

$$\Delta x(r, r_0) = |r - r_0| \quad (4.3.5)$$

et où δD et δx sont les critères de normalisation arbitraires qui représentent la différence de dose limite et la DTA maximale qui sont acceptées, souvent exprimées en terme de pourcentage de dose pour δD et de distance en millimètre pour δx . L'indice γ pour chaque point de la distribution de dose est alors donné par

$$\gamma(r_0) = \min\{\Gamma(r, r_0)\}, \{\forall r\} \quad (4.3.6)$$

Ainsi, une dose en un point de la distribution ayant un indice $\gamma \leq 1$ est considérée comme étant à l'intérieur des limites fixées et passe le test, alors qu'un point ayant un indice $\gamma > 1$ est en dehors de limites acceptables et échoue au test. La conformité d'une distribution de dose par rapport à une distribution de référence peut alors être évaluée en regardant le pourcentage de points de la distribution qui passent le test de l'indice γ .

Le rapport du groupe de travail 119 (TG 119) de l'AAPM (American Association of Physicists in Medicine) [15] suggère d'utiliser 3% de la dose prescrite et une DTA de 3 mm pour le calcul des indices γ , notés dès lors $\gamma(3\%, 3\text{mm})$. Pour l'analyse d'une distribution de dose, le même rapport suggère un taux de passage d'au moins 90% des points recevant au moins 10% de la dose de prescription pour considérer une distribution de dose calculée comme acceptable.

Dans un premier temps, ces mêmes critères ont été utilisés pour évaluer les distributions de dose produites par les CT synthétiques. Des critères plus stricts de 2% et 2 mm ont également été appliqués³.

Bien que le critère de dose est en général basé sur une normalisation globale, à savoir que la dose limite est un pourcentage de la dose maximale ou de la dose de prescription, un γ local peut également être calculé en considérant une normalisation par rapport à la dose au point de référence r_0 . Une telle analyse basée sur un γ local est notamment suggérée par Nelms et al. [38] pour l'évaluation de la conformité des distributions de dose calculées en IMRT. Ces critères de normalisation plus restreints permettraient non seulement de mettre en évidence certaines failles du système de planification de traitement, qui ne seraient pas détectables avec des critères globaux, mais aussi de tester les limites du système. Dans un second temps, une analyse basée sur un test de l'indice $\gamma(2\%,2\text{mm})$ local a également été effectuée sur les distributions de dose des CT synthétiques.

3. En théorie, des critères encore plus contraignants de 1% et 1 mm pourraient également être appliqués afin de tester les limites des modèles. Cependant, il n'est pas pertinent d'utiliser une DTA inférieure à la taille des voxels (qui est ici de 1.2 mm).

Chapitre 5

RÉSULTATS

5.1. DISTRIBUTION DES INTENSITÉS CT ET IRM

Bien que des images CT à deux niveaux de bruit aient été acquises, l'analyse qui suit a été faite uniquement avec les images à 120 kV et bas mAs, car ce niveau de bruit correspond à ce qui est utilisé couramment en clinique. Les images à haut mAs, c'est-à-dire avec un bruit moindre mais au prix d'une dose de radiation plus élevée, ont cependant été utilisées pour effectuer le recalage des images CT sur les images IRM ainsi que pour la construction du masque. En effet, ces images étant de meilleure qualité, elles sont plus efficaces pour effectuer ces étapes. Mais la production des CT synthétiques proprement dite a été effectuée à l'aide des images plus proches des conditions cliniques. Une analyse effectuée avec les images à haut mAs pourrait cependant fournir des informations sur l'influence du bruit des images CT sur la qualité des CT synthétiques produits et peut faire l'objet d'une autre étude.

Distributions

Avant de commencer l'analyse des résultats obtenus pour le CT synthétique, il est intéressant de comparer les images CT et IRM ainsi que la distribution des HU et des intensités des différents contrastes. La figure 5.1 présente une coupe du CT à 120 kV et de quelques contrastes IRM pour le sujet 2 (des images de tous les contrastes IRM du sujet 2 sont reprises à l'annexe B). Elle permet de constater la variété qui peut être obtenue dans les contrastes IRM.

Sur le CT (figure 5.1a), on voit clairement que les tissus animaux sont répartis en trois groupes distincts : l'os et deux tissus mous (muscle et gras). On retrouve ces groupes dans la distribution des HU de la figure 5.2a où deux pics apparaissent dans la distribution des tissus mous et une légère bosse montre la large distribution en HU des os.

Les intensités IRM sont plus variées et différentes selon les contrastes. La figure 5.2 présente la distribution des intensités pour les contrastes montrés à la figure 5.1. Il est à noter que

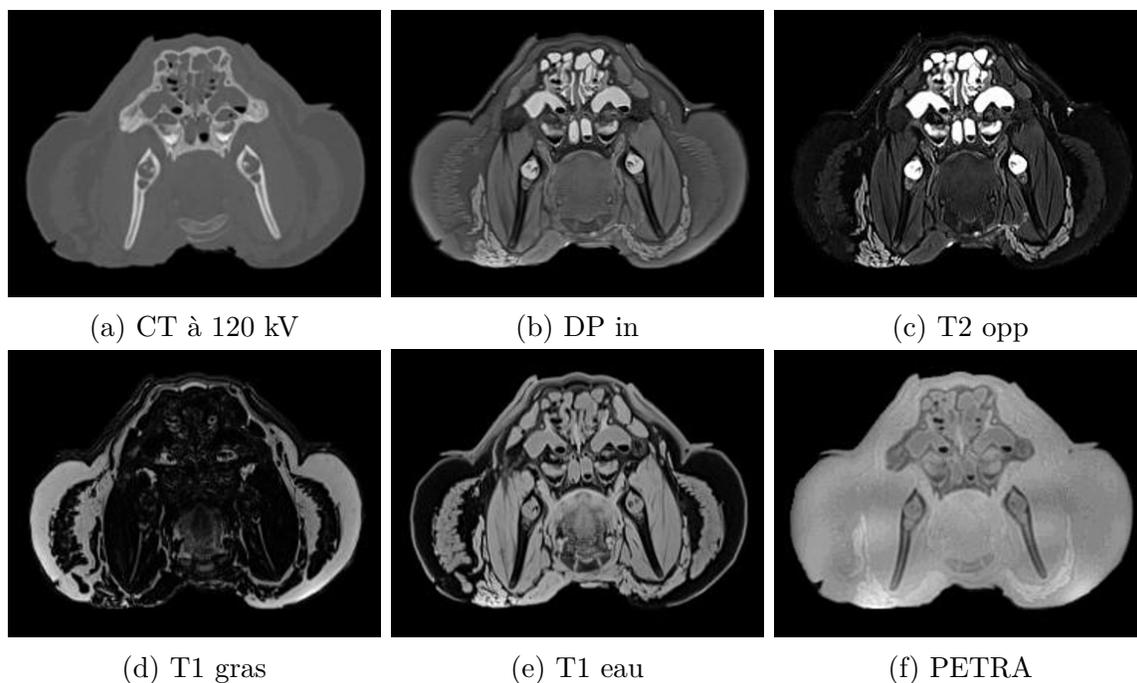


FIGURE 5.1. Coupes du CT à 120 kV et de cinq contrastes IRM, dont PETRA, pour le sujet 2.

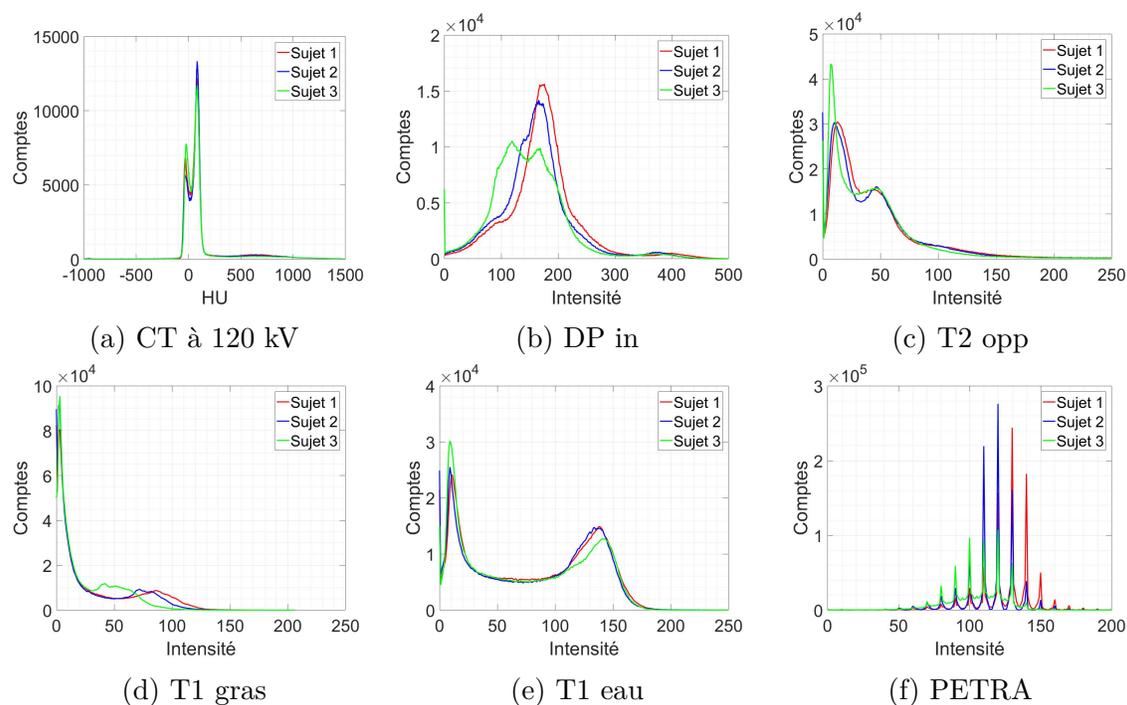


FIGURE 5.2. Distributions des intensités du CT à 120 kV et de cinq contrastes IRM, dont PETRA, pour les 3 sujets.

contrairement aux distributions des HU qui sont très bien superposées pour tous les sujets,

les distributions IRM varient d'un sujet à l'autre. La variation est particulièrement marquée pour le sujet 3. On remarque également la faible intensité du contraste pondéré gras. Les distributions de tous les contrastes sont présentés à l'annexe D. Bien que différentes, les diverses distributions des autres contrastes IRM présentent les mêmes caractéristiques, à savoir des courbes variables selon les sujets et les contrastes gras d'intensité faible.

Une image particulière a été obtenue avec la séquence PETRA. L'image présente un effet pixelisé (voir figure 5.1f) et la distribution, présentée à la figure 5.2f montre des pics régulièrement espacés. Cet effet est dû au système de traitement des données qui modifie les intensités PETRA, en les compressant ou en les multipliant. Les variations entre les différents sujets, surtout le sujet 3, y sont également marquées.

Modélisation gaussienne

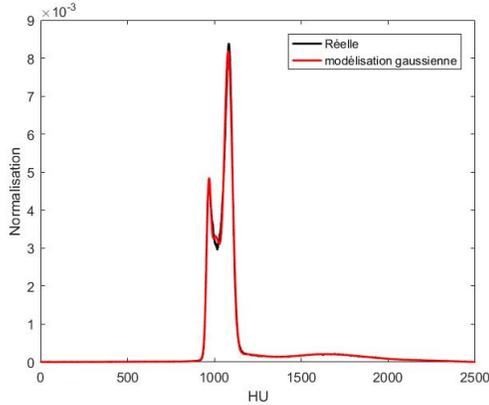
Les deux méthodes utilisées, GMR et Bayes-GMR, reposent sur la modélisation des distributions par une somme de gaussiennes. La justesse de cette modélisation est particulièrement importante pour l'a priori dans la méthode Bayes-GMR. La figure 5.3 présente une modélisation avec 10 et 12 gaussiennes pour les sujets 1 et 3. Pour ce dernier, la modélisation avec 10 gaussiennes ne convient pas. Cependant, il s'agit du seul cas ayant besoin de 12 gaussiennes pour une modélisation correcte. Pour la vraisemblance, 20 gaussiennes ont été utilisées afin de suivre les auteurs de la méthode GMR.

Séparation os/tissus mous

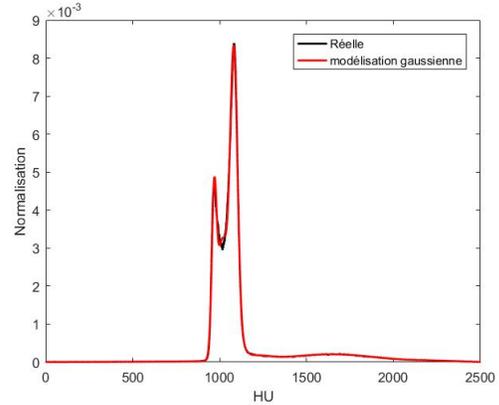
La figure 5.4 montre la distribution des voxels entre os et tissus mous pour les contrastes IRM en phase et hors phase ainsi que pour le contraste PETRA. La distribution PETRA est la seule distribution où l'os ne présente pas beaucoup de voxels d'intensité nulle ou très faible. Pour les autres contrastes, l'os a soit une intensité nulle, soit une intensité identique à celle des tissus mous, à l'exception peut-être du contraste T1 en phase où une partie du tissu osseux semble avoir un signal distinct.

5.2. PERFORMANCE DES TECHNIQUES DE TOMODENSITOMÉTRIE SYNTHÉTIQUE

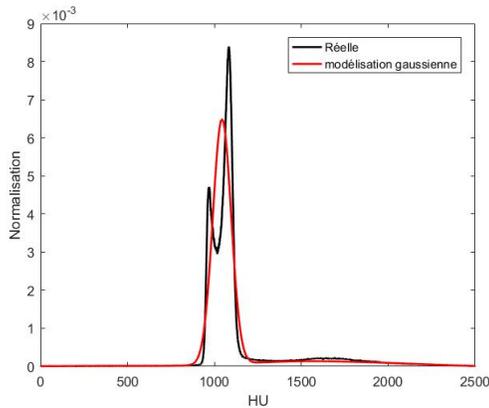
La figure 5.5 montre deux CT synthétiques comparés au CT réel, l'un obtenu par la méthode GMR et l'autre obtenu par la méthode Bayes-GMR pour les sujets 2 et 3. Les exemples présentés indiquent le meilleur résultat obtenu avec le sujet 2 (figure 5.5a) et le pire résultat obtenu avec le sujet 3 (figure 5.5b). Pour ce dernier, on remarque que les deux méthodes attribuent beaucoup de voxels d'os à ce qui est manifestement du tissu mou. L'effet est cependant moins important avec la méthode Bayes-GMR.



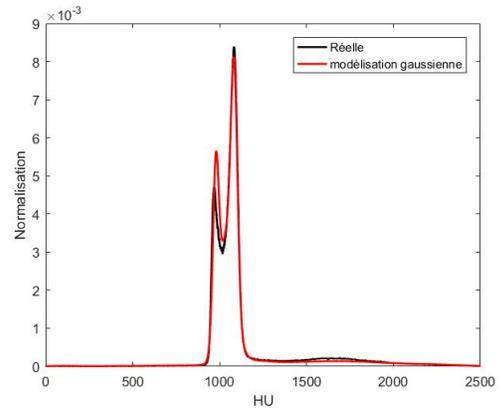
(a) Sujet 1, 10 gaussiennes



(b) Sujet 1, 12 gaussiennes



(c) Sujet 3, 10 gaussiennes



(d) Sujet 3, 12 gaussiennes

FIGURE 5.3. Distributions réelles et modélisées des HU : (a) pour le sujet 1 avec 10 gaussiennes et (b) 12 gaussiennes et (c) pour le sujet 3 avec 10 gaussiennes et (d) 12 gaussiennes.

Les deux méthodes semblent donner des résultats très similaires. Les tissus mous semblent bien représentés et les erreurs les plus importantes proviennent des HU des tissus osseux, les os les plus denses étant manifestement plus difficiles à reconstruire. Afin d'évaluer les CT synthétiques, les statistiques des erreurs sur les HU, c'est-à-dire la différence entre les HU synthétiques et réels, ont été calculées, ainsi que la distribution de ces erreurs.

Statistiques des erreurs de HU

Lors de l'utilisation des différentes méthodes, plusieurs paramètres sont ajustables, essentiellement pour l'entraînement, notamment le nombre de gaussiennes ou le nombre de sujets utilisés. Différentes statistiques ont été calculées sur les erreurs de HU, c'est-à-dire la différence de HU entre le CT synthétique et le CT réel. Ces statistiques sont l'erreur moyenne (ME), l'écart-type des différences (STD), l'erreur moyenne quadratique (RMS), l'erreur moyenne absolue (MAE) et l'intervalle de confiance à 68% (I.C.68%) calculés sur l'ensemble des pixels d'intérêt d'une image 3D. Le procédé utilisé pour la gestion des résultats des 3 sujets est celui

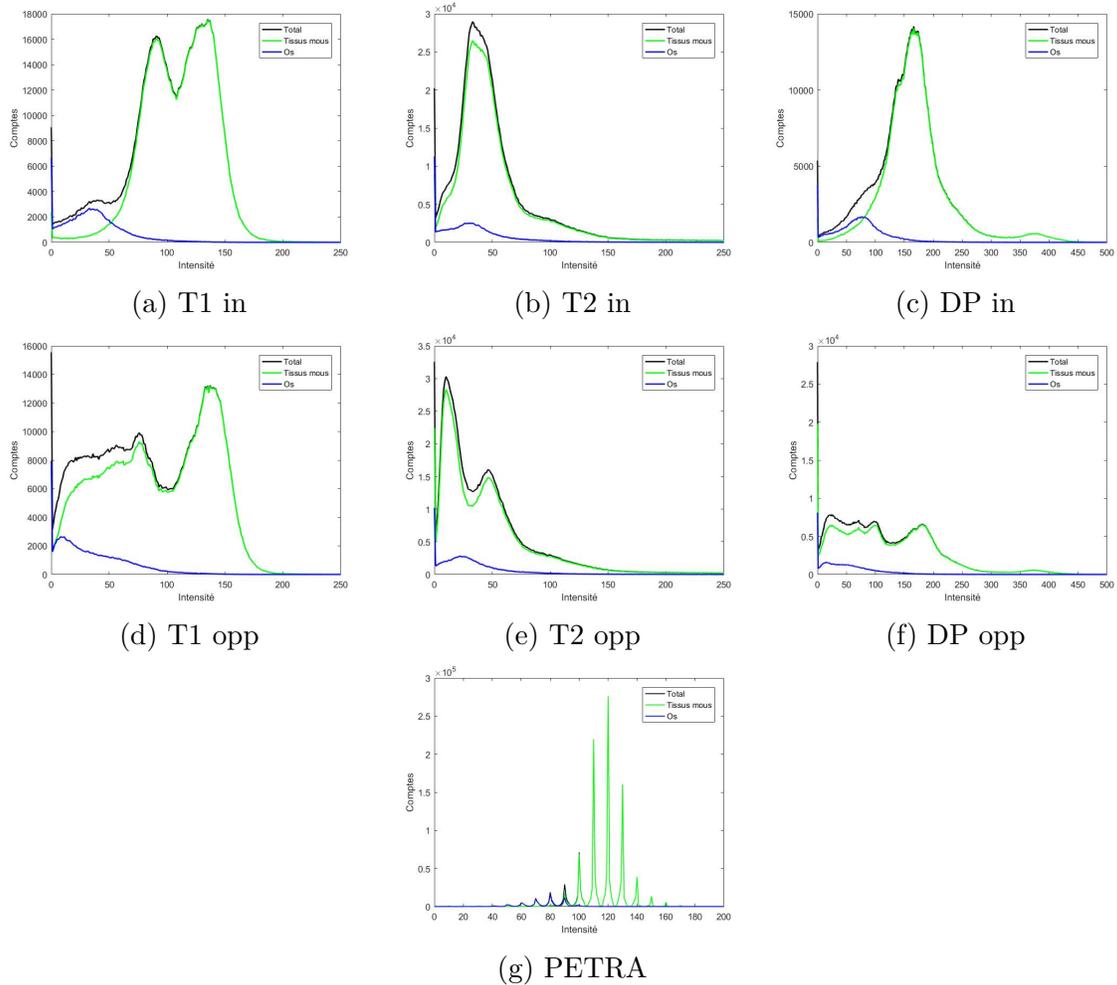


FIGURE 5.4. Distribution des voxels entre os et tissus mous pour les contrastes IRM du sujet 2.

du LOOCV (Leave One Out Cross Validation) pour lequel un sujet est utilisé comme test et les autres sujets servent à l'entraînement. L'expérience est répétée jusqu'à ce que chaque sujet ait joué le rôle de test, de vraisemblance et d'a priori.

Le nombre de sujets utilisés pour l'entraînement de la vraisemblance et de l'a priori et la méthode de séparation entre l'os et les tissus mous font partie des paramètres qui pourraient avoir une influence sur la qualité du CT synthétique. Le tableau 5. I fournit les résultats pour une séparation par un seuillage d'Otsu et par l'utilisation de 10 ou 12 gaussiennes pour la méthode Bayes-GMR ainsi que des statistiques pour l'utilisation de 1 ou 2 sujets d'entraînement pour les deux méthodes. L'obtention des résultats étant longue, les tests considérés ont été effectués uniquement sur 5 coupes consécutives situées environ au centre des têtes et présentant des tissus variés.

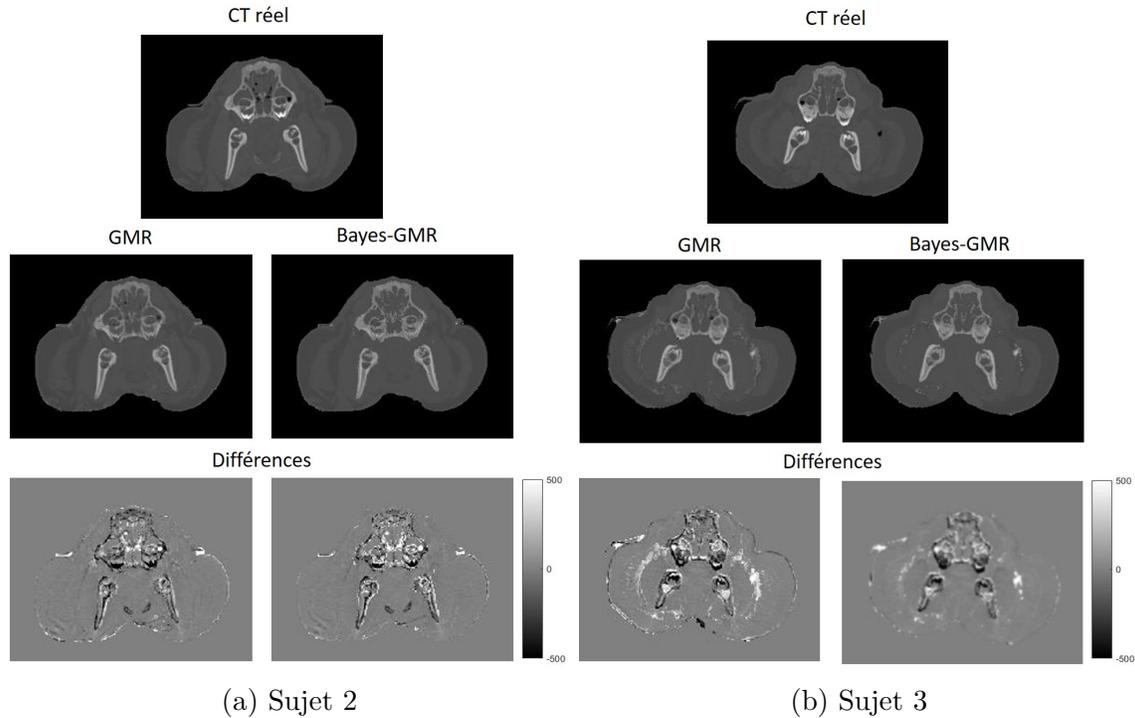


FIGURE 5.5. Exemples de CT synthétiques comparés au CT réel pour les méthodes GMR et Bayes-GMR avec les cartes de différences pour (a) le sujet 2 et (b) le sujet 3.

Dans l'ensemble, les résultats sont très similaires pour toutes les méthodes. L'amélioration la plus manifeste est observée pour l'utilisation de 2 sujets d'entraînement au lieu de 1 sujet pour la méthode GMR. Bien que la moyenne globale des erreurs pour tous les sujets ne change pas, la dispersion des erreurs est manifestement réduite. Le même phénomène est observé pour la méthode Bayes-GMR avec séparation os/tissus mous par des gaussiennes. L'amélioration est très faible mais systématique, surtout pour le cas où 10 gaussiennes sont utilisées. Cette différence entre les deux méthodes peut s'expliquer par le fait que la technique Bayes-GMR utilise les données des deux sujets d'entraînement, quel que soit le cas de figure, ce qui n'est pas le cas de la méthode GMR. Pour cette dernière, l'utilisation de deux sujets double les données pour l'entraînement, alors que pour la méthode Bayes-GMR, les mêmes données sont utilisées deux fois. On observe également pour la méthode Bayes-GMR une diminution de l'erreur moyenne globale dans le cas de l'utilisation de gaussiennes pour la séparation os/tissus mous par rapport à la méthode Otsu. Globalement cependant, les différents paramètres testés ne semblent pas avoir un impact important sur l'estimation des HU.

Un autre élément qui pourrait améliorer les résultats et diminuer les erreurs dans l'attribution des HU est la prise en compte des voxels d'air de façon plus systématique. En effet, jusqu'à présent, les voxels d'air, présent dans les tissus sous forme de petites poches, sont traités

TABLEAU 5. I. Moyennes (et écarts-type) des statistiques des erreurs sur les HU des CT synthétiques GMR et Bayes-GMR obtenus pour tous les sujets test avec 1 ou 2 sujets d’entraînement. Pour la méthode Bayes-GMR, les résultats sont donnés selon l’utilisation de différentes méthodes pour la séparation os/tissus mous à savoir la technique basée sur un seuillage d’Otsu et celle basée sur l’utilisation de 10 ou 12 gaussiennes (statistiques obtenues sur les données de 5 coupes uniquement).

		GMR				
Entraînement		ME (HU)	STD (HU)	RMS (HU)	MAE (HU)	I.C.68% (HU)
1 sujet		-3 (\pm 32)	157 (\pm 14)	160 (\pm 16)	77 (\pm 11)	52 (\pm 16)
2 sujets		-4 (\pm 19)	147 (\pm 6)	147 (\pm 7)	66 (\pm 9)	36 (\pm 7)
		Bayes-GMR				
Séparation os/ tissus mous	Entraînement	ME (HU)	STD (HU)	RMS (HU)	MAE (HU)	I.C.68% (HU)
Otsu	1 sujet	-12 (\pm 17)	164 (\pm 8)	165 (\pm 8)	67 (\pm 7)	34 (\pm 4)
	2 sujets	14 (\pm 14)	163 (\pm 9)	164 (\pm 9)	64 (\pm 4)	33 (\pm 5)
10 gauss.	1 sujet	-7 (\pm 18)	162 (\pm 12)	163 (\pm 12)	66 (\pm 7)	34 (\pm 6)
	2 sujets	-6 (\pm 13)	157 (\pm 9)	158 (\pm 9)	63 (\pm 3)	32 (\pm 2)
12 gauss.	1 sujet	-7 (\pm 18)	166 (\pm 9)	166 (\pm 9)	67 (\pm 5)	33 (\pm 3)
	2 sujets	-6 (\pm 13)	164 (\pm 10)	165 (\pm 10)	64 (\pm 2)	31 (\pm 3)

avec les voxels de tissus mous et d’os. Mais le risque d’attribuer un nombre HU non nul et même élevé aux voxels d’air peut être important vu la difficulté de l’IRM à différencier l’air et l’os. Une amélioration pourrait ainsi être obtenue en attribuant un HU de 0 aux voxels d’air en appliquant un masque construit à partir des données du contraste PETRA. Ce masque a été obtenu par un simple seuillage en attribuant un HU de 0 aux voxels ayant une intensité de 30 et moins dans les images PETRA. L’estimation de ce seuil a été faite sur base de l’histogramme des images combiné à une vérification visuelle de l’intensité des voxels. Les statistiques obtenues par l’ajout du masque permettant de prendre en compte les voxels d’air dans la méthode Bayes-GMR sont reprises dans le tableau 5. II et sont comparées aux résultats initiaux. Selon ces résultats, l’effet du traitement séparé des voxels d’air est négligeable, ce qui pourrait être dû au faible nombre de voxels d’air. En effet, les têtes ayant été emballées sous vide, le procédé a enlevé la majeure partie de l’air qui aurait pu être présent, dans les cavités nasales ou les sinus par exemple.

La méthode Bayes-GMR construit deux cartes de probabilités auxquelles sont associées deux cartes de HU, une pour l'os et une autre pour les tissus mous. Le choix des HU *os* ou *tissus mous* se fait sur base de la probabilité la plus élevée entre les deux cartes. Il serait intéressant de comparer ces résultats avec ceux obtenus par une sélection considérée comme *idéale* c'est-à-dire en sachant quel voxel est considéré comme un voxel de tissus mous et quel voxel est un voxel d'os. Une telle sélection pourrait être obtenue à l'aide du CT réel du sujet test et sur base d'un seuillage d'Otsu séparant tissus mous et os. Cela permettrait d'estimer la part d'erreur due à la construction des HU et celle due aux probabilités. Dans le tableau 5. II, des statistiques obtenues pour les CT synthétiques constitués avec ce choix *idéal* sont comparées aux statistiques des CT synthétiques obtenus sur base des probabilités.

Le tableau 5. II présente également les moyennes et les écarts-type des différentes statistiques obtenues pour les erreurs sur les tissus mous uniquement et sur les os uniquement. En effet, la méthode Bayes-GMR étant basée sur un traitement séparé des os et des tissus mous, il est pertinent de regarder les résultats obtenus sur les deux classes de tissus séparément.

Dans l'ensemble, les résultats de GMR et de Bayes-GMR sont très semblables. L'erreur moyenne (ME) est plus faible pour GMR, dont l'effet provient surtout de l'os. L'erreur moyenne quadratique (RMS) est identique mais l'erreur moyenne absolue (MAE) et l'intervalle de confiance à 68% (I.C.68%) sont plus faibles pour Bayes-GMR. Les écarts-type des statistiques sont également plus faibles pour Bayes-GMR suggérant une plus grande diversité entre les sujets pour GMR. Pour ce qui est des os et des tissus mous, les résultats donnés par les différentes méthodes sont très similaires également. Les erreurs les plus importantes sont observées pour les os, quelle que soit la méthode. L'écart-type (STD) moyen ainsi que l'erreur quadratique moyenne (RMS) sur les tissus mous sont un peu plus faibles pour la méthode Bayes-GMR, suggérant une dispersion moins importantes des erreurs sur les HU. Dans le cas de la méthode Bayes-GMR avec une sélection *idéale* entre les os et les tissus mous, on peut remarquer une augmentation de l'erreur moyenne mais une diminution des erreurs moyennes absolue et quadratique ainsi que de l'écart-type moyen. Le biais sur l'estimation des HU semble ainsi plus important pour la méthode Bayes-GMR, mais la dispersion de ces erreurs est faible par rapport à la méthode GMR. Les résultats sur les tissus mous et les os montrent que le biais provient surtout des erreurs d'attribution de HU pour les pixels d'os.

Afin de voir si l'erreur sur les HU est significative pour les différentes méthodes, un test d'hypothèse de Student a été effectué sur l'erreur moyenne des HU des trois sujets étudiés. Dans le cas présent, l'hypothèse nulle considère qu'une méthode ne donne pas de biais sur les HU, c'est-à-dire que la différence, ou l'erreur moyenne sur les HU du CT synthétique par rapport au CT réel, est nulle. Les valeurs p (p -value) trouvées pour chaque cas sont reprises dans la dernière colonne du tableau 5. II. En général, un seuil de 5% est pris comme limite

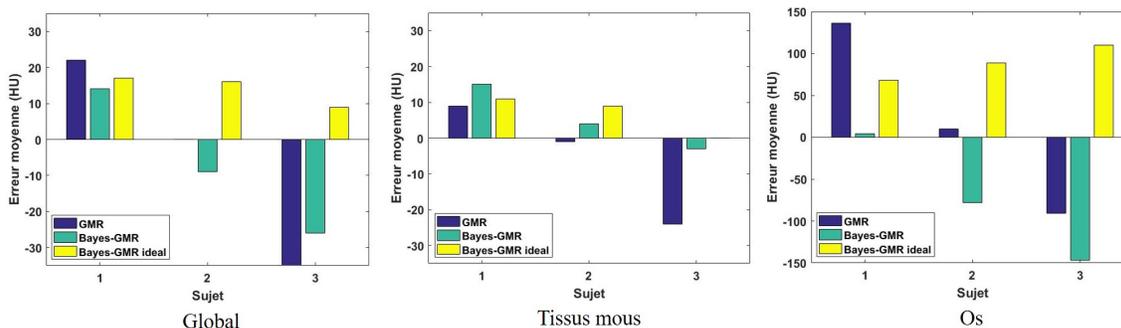
TABLEAU 5. II. Moyennes (et écarts-type) des statistiques des erreurs des CT synthétiques de tous les sujets pour les données globales ainsi que pour les tissus mous et les os. Comparaison des résultats pour la méthode GMR et pour les méthodes Bayes-GMR, Bayes-GMR avec ajout d'un masque pour l'air et Bayes-GMR considérant une sélection *idéale* entre os et tissus mous.

	Global					
	ME (HU)	STD (HU)	RMS (HU)	MAE (HU)	I.C.68% (HU)	p-value (sur ME)
GMR	-4 (\pm 29)	148 (\pm 14)	150(\pm 16)	68 (\pm 13)	37 (\pm 10)	0.82
Bayes-GMR	-7 (\pm 20)	149 (\pm 12)	150 (\pm 13)	62 (\pm 7)	31 (\pm 3)	0.42
Bayes-GMR <i>air</i>	-5 (\pm 20)	148 (\pm 15)	149 (\pm 16)	61 (\pm 8)	31 (\pm 3)	0.32
Bayes-GMR <i>idéale</i>	14 (\pm 4)	120 (\pm 11)	120 (\pm 11)	53 (\pm 3)	30 (\pm 2)	0.03
	Tissus mous					
	ME (HU)	STD (HU)	RMS (HU)	MAE (HU)	I.C.68% (HU)	p-value (sur ME)
GMR	-5 (\pm 17)	100 (\pm 8)	101 (\pm 8)	44 (\pm 7)	26 (\pm 4)	0.64
Bayes-GMR	5 (\pm 9)	91 (\pm 19)	91 (\pm 20)	35 (\pm 7)	24 (\pm 2)	0.42
Bayes-GMR <i>air</i>	6 (\pm 9)	89 (\pm 19)	90 (\pm 19)	35 (\pm 7)	24 (\pm 2)	0.39
Bayes-GMR <i>idéale</i>	7 (\pm 6)	108 (\pm 10)	108 (\pm 10)	45 (\pm 3)	26 (\pm 2)	0.19
	Os					
	ME (HU)	STD (HU)	RMS (HU)	MAE (HU)	I.C.68% (HU)	p-value (sur ME)[
GMR	18 (\pm 114)	296 (\pm 345)	312 (\pm 25)	216 (\pm 25)	244 (\pm 43)	0.81
Bayes-GMR	-74 (\pm 76)	308 (\pm 33)	321 (\pm 48)	218 (\pm 55)	252 (\pm 91)	0.23
Bayes-GMR <i>air</i>	-61 (\pm 75)	307 (\pm 45)	318 (\pm 57)	215 (\pm 57)	251 (\pm 91)	0.29
Bayes-GMR <i>idéale</i>	89 (\pm 21)	194 (\pm 66)	213 (\pm 42)	145 (\pm 25)	159 (\pm 26)	0.02

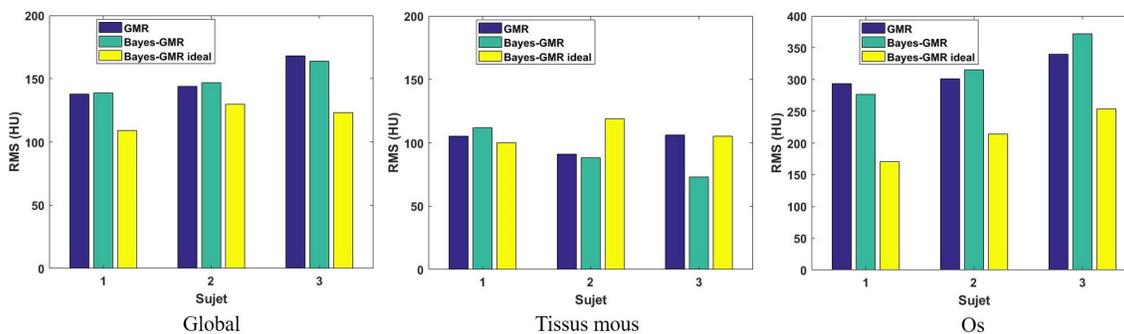
de la significativité, c'est-à-dire que pour une valeur $p < 0.05$, la différence est considérée comme significative. Dans le cas contraire, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la signification des erreurs. Les valeur p du tableau 5. II sont assez élevées dans la plupart des cas, ce qui suggère que les erreurs moyennes ne sont probablement pas significatives et ce, aussi bien pour la méthode Bayes-GMR, que pour la méthode GMR. Pour la méthode Bayes-GMR *idéale* par contre, on obtient une valeur $p < 0.05$ pour le CT synthétique global ainsi que pour les os, alors que pour les tissus mous, on a une valeur $p > 0.05$. Dans ce cas, les

erreurs pour le CT global sont donc significatives et le biais sur les HU peut être considéré comme non négligeable, mais ce biais provient surtout des erreurs sur les os.

Afin de mieux visualiser la répartition des statistiques entre les sujets, la figure 5.6 montre l'erreur moyenne et l'erreur moyenne quadratique (RMS) pour les 3 sujets ainsi que pour les os et les tissus mous.



(a) Erreur moyenne



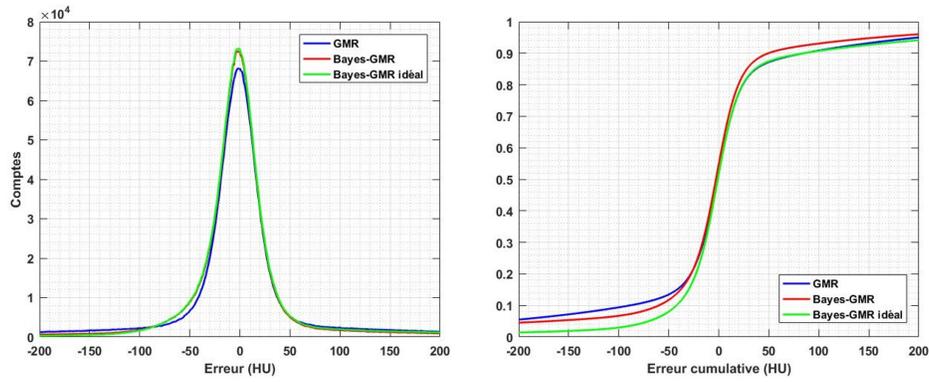
(b) RMS

FIGURE 5.6. Comparaison entre GMR, Bayes-GMR et Bayes-GMR *idéal* pour les 3 sujets de (a) erreurs moyennes globales, pour les tissus mous et pour les os et (b) erreurs quadratiques moyennes (RMS) globales, pour les tissus mous et pour les os.

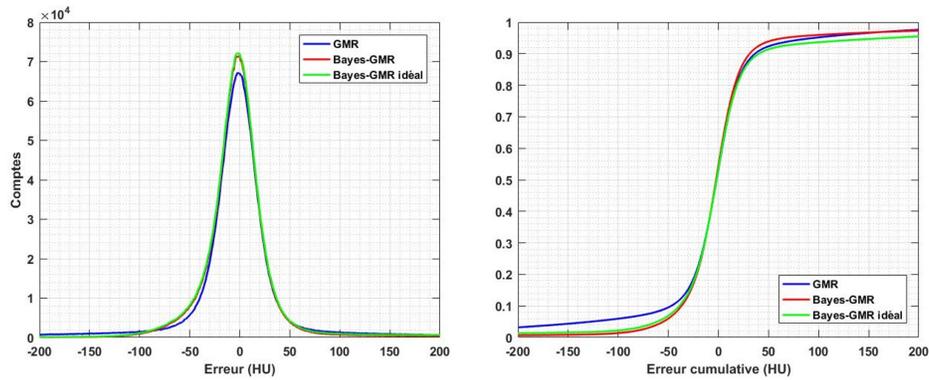
Les erreurs moyennes sont très variables entre les sujets. L'erreur la plus importante est pour le sujet 3. Cette variabilité est également présente pour les tissus mous et l'os. L'erreur quadratique moyenne, quant à elle, présente moins de différence entre les sujets, avec toujours le sujet 3 comme mauvais élève. Pour ce dernier, c'est l'erreur quadratique moyenne de l'os qui semble être la source de ce mauvais résultat.

Distribution des erreurs

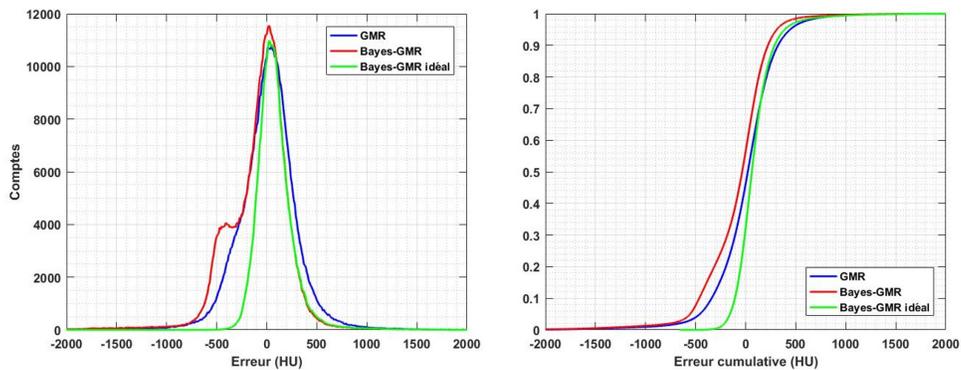
Afin d'avoir une meilleure idée de la répartition des erreurs, la figure 5.7 montre la distribution des erreurs ainsi que la distribution cumulative des erreurs des CT synthétiques GMR, Bayes-GMR et Bayes-GMR *idéal* de tous les sujets. Pour les erreurs, le pic pour la méthode Bayes



(a) Global



(b) Tissus mous



(c) Os

FIGURE 5.7. Distributions et distributions cumulatives des erreurs totales des 3 sujets pour GMR, Bayes-GMR et pour Bayes-GMR avec une sélection idéale des tissus pour (a) les erreurs globale, (b) les erreurs sur les tissus mous et (c) les erreurs sur les os.

est légèrement plus élevé, aussi bien pour les erreurs globales que pour les tissus et les os. Pour ces derniers, par contre, on remarque un second pic qui disparaît lors de la sélection *idéale* entre os et tissus mous.

Les erreurs cumulatives montrent également que Bayes-GMR performe légèrement mieux que GMR. On peut voir également que la distribution des erreurs n'est pas tout à fait symétrique, surtout pour Bayes-GMR. Les erreurs négatives semblent plus importantes, ce qui suggère que les CT synthétiques ont tendance à surestimer les HU (les erreurs sont obtenues en soustrayant les HU synthétiques des HU réels). Cet effet est corrigé en partie lors de la sélection *idéale* qui semble surtout avoir un effet sur les erreurs négatives, mais ne modifie pas les erreurs positives, c'est-à-dire celles sous-estimant les HU.

5.3. IMPACT SUR LE CALCUL DE DOSE

Trois plans de traitements ont été effectués sur chacun des sujets. Les plans ont été faits sur le CT réel et transférés sur les CT synthétiques afin que le même nombre d'unités moniteur (UM) soient données à tous les plans. La dose a été recalculée pour chaque CT synthétique et dépend donc de la carte des HU qu'ils présentent. Les différences dans la dosimétrie par rapport au CT réel traduisent ainsi l'impact de la différence des HU sur la dose estimée. Il ne s'agit donc pas de comparer des plans de traitement, puisque ceux-ci sont identiques, mais de voir l'erreur de dose par rapport au CT réel. Le rapport no. 85 du groupe de travail 62 (TG 62) de l'AAPM (American Association of Physicists in Medicine) [1] recommande que l'incertitude sur la dose calculée sur un système de planification de traitement (TPS) ne dépasse pas 2 %. L'incertitude sur le calcul de dose effectué par un système de planification de traitement est due en partie à l'incertitude sur les HU. Cette part d'incertitude provenant des HU est cependant difficile à estimer. Dans le cas qui nous occupe, étant donné que le seul élément variant dans le calcul de dose est la densité électronique fournie au système, une erreur de moins de 2 % sur la dose calculée avec un CT synthétique par rapport à la dose du CT réel sera considérée comme acceptable.

La figure 5.8 montre la répartition de la dose pour le CT réel et un CT synthétique présentant le meilleur et le pire des cas obtenus, tous plans confondus. Les répartitions de dose semblent très similaires dans les deux cas. Le meilleur cas est obtenu avec le sujet 2 pour les plans de type *prostate*. Les deux méthodes performant presque parfaitement avec une erreur dans l'estimation de la dose moyenne de 0 pour le CT synthétique Bayes-GMR et de 0.08 % pour le CT synthétique GMR. Pour le cas le moins bon, c'est-à-dire le traitement de type *cerveau* pour le sujet 3, l'erreur dans l'estimation des doses moyennes est plus importante mais restent dans les tolérances avec 1.35 % pour le CT synthétique Bayes-GMR et 1.68 % pour le CT synthétique GMR (les statistiques de dose des 3 sujets pour tous les traitements sont présentées à l'annexe E).

La différence de dose des CT synthétiques est difficile à voir sur les images de répartition de dose. Les DVH sont un outil plus approprié pour visualiser rapidement l'effet des CT

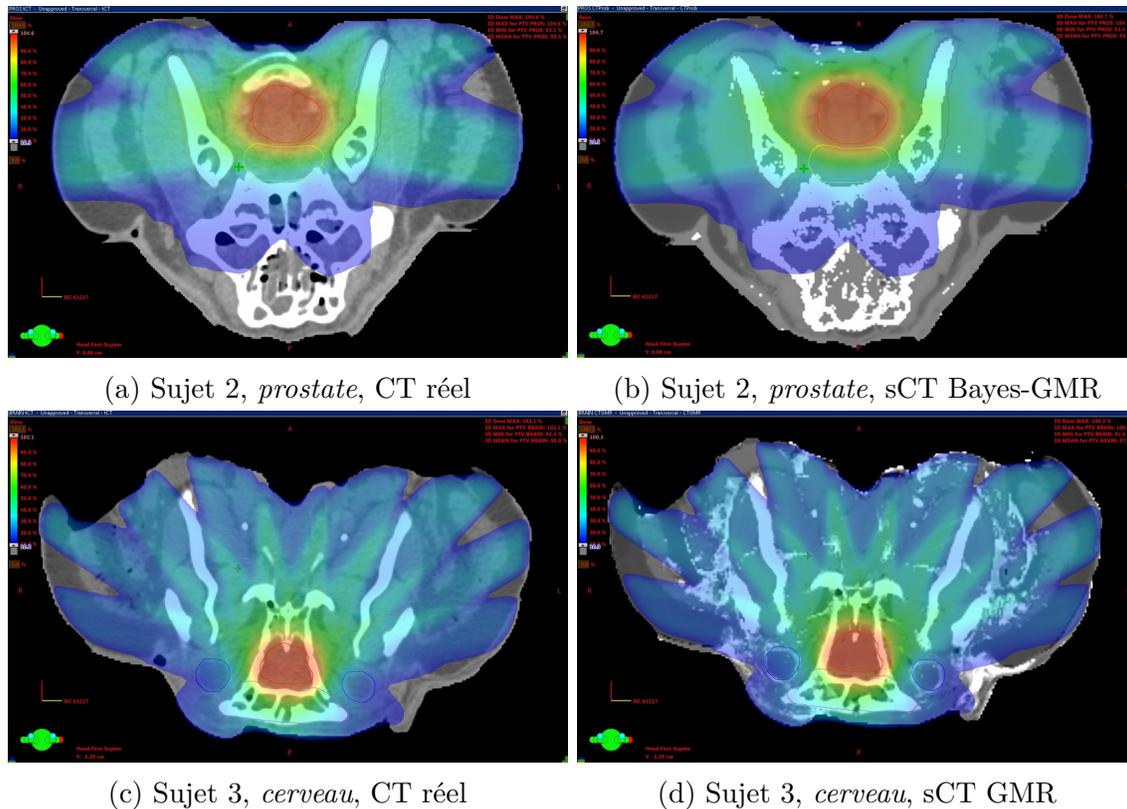
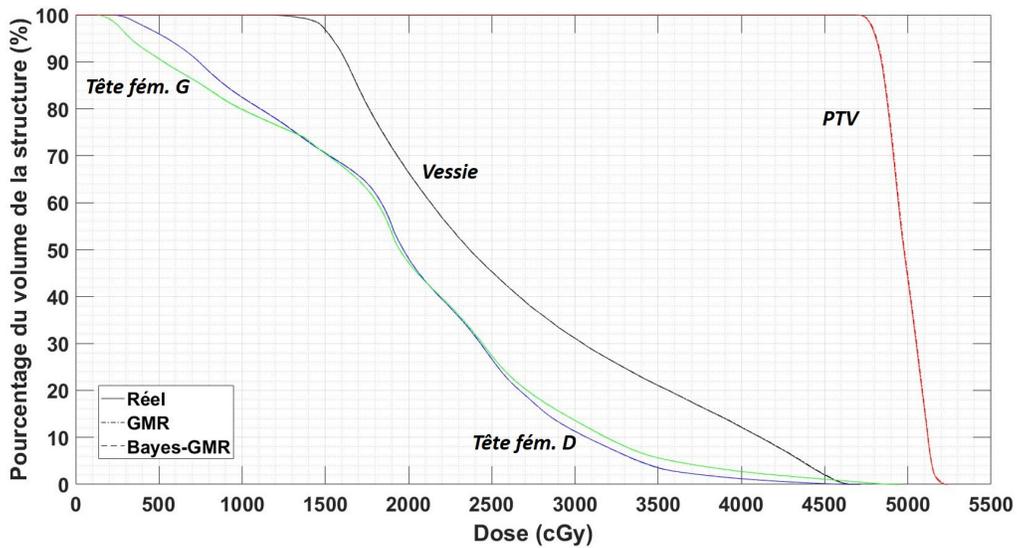


FIGURE 5.8. Répartition de la dose pour les CT réel et synthétique pour le meilleur cas et le pire cas. Meilleur cas : traitement de type *prostate* pour le sujet 2. Comparaison de (a) le CT réel et (b) le CT synthétique Bayes-GMR. Pire cas : traitement de type *cerveau* pour le sujet 3. Comparaison de (c) le CT réel et (d) le CT synthétique GMR.

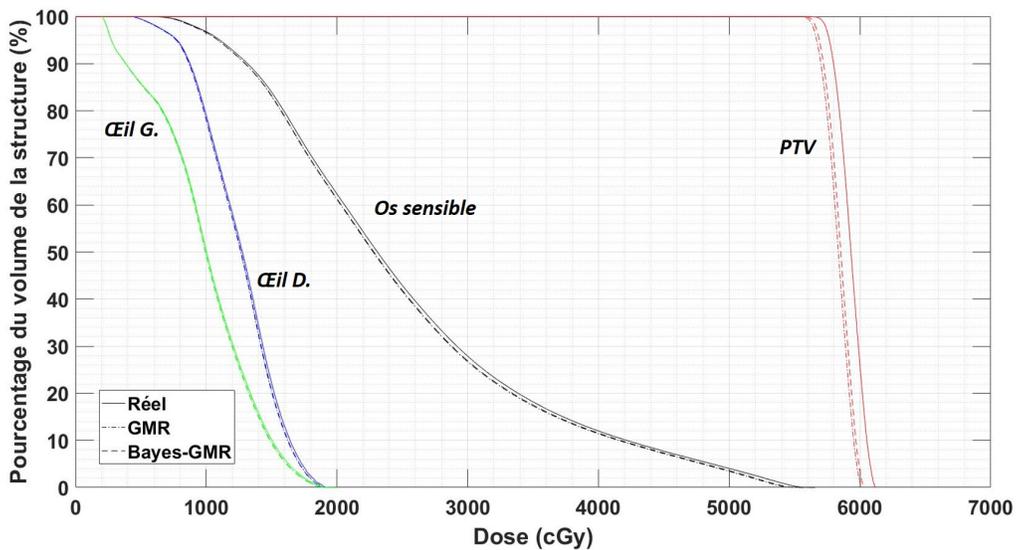
synthétiques sur la dose calculée. La figure 5.9 présente les DVH pour les mêmes cas que la figure 5.8. On remarque que les CT synthétiques ont très peu d'impact sur le calcul de la dose aux organes à risque. Dans le pire des cas, la différence de dose moyenne est de 1.5% avec un traitement de type *cerveau* pour le CT synthétique GMR. Dans quelques cas, l'erreur sur la dose moyenne dépasse 1.0%, mais en général, l'erreur sur la dose moyenne des organes à risque est de moins de 1.0%.

Les différences les plus importantes dans le calcul de la dose sont observées sur le volume cible (PTV). La figure 5.10 montre un agrandissement des courbes de DVH pour le volume cible de tous les traitements obtenues avec le CT réel, le CT synthétique GMR, le CT synthétique Bayes-GMR et le CT homogène. Le détail des statistiques, c'est-à-dire les doses minimales et maximales et la dose moyenne au volume cible, se trouve à l'annexe E.

Pour le traitement de type *sein*, toutes les courbes DVH des CT synthétiques sont proches et l'erreur dans le calcul de dose est de moins de 0.5 %. Les tissus traversés par les photons



(a) Sujet 2, traitement type *prostate*

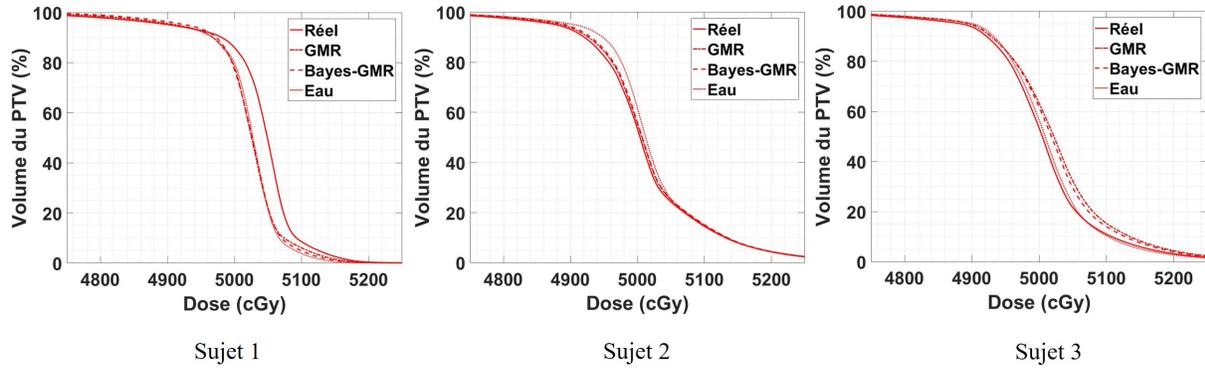


(b) Sujet 3, traitement type *cerveau*

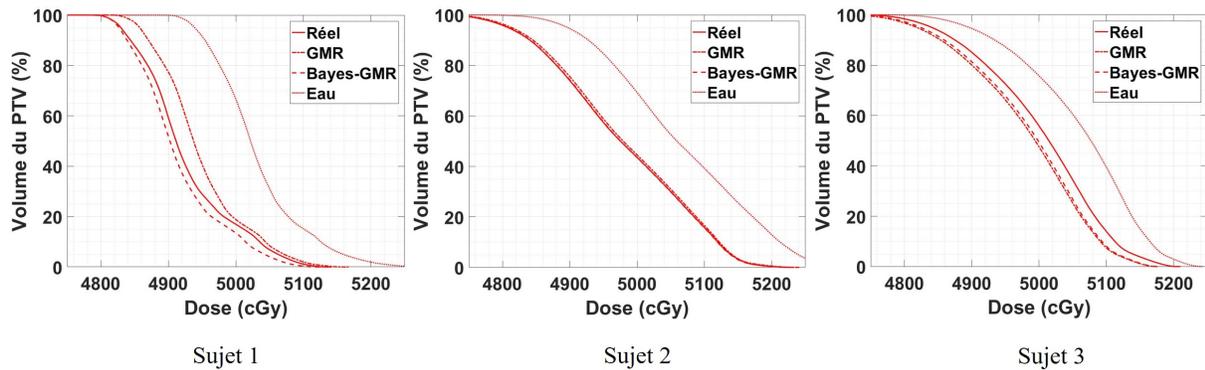
FIGURE 5.9. DVH du CT réel et des CT synthétiques GMR et Bayes-GMR pour deux plans de traitement. (a) Meilleur cas : traitement de type *prostate* du sujet 2. (b) Pire cas : traitement de type *cerveau* du sujet 3.

sont uniquement des tissus mous. Même le CT homogène présente des résultats qui restent dans les tolérances des 2 %.

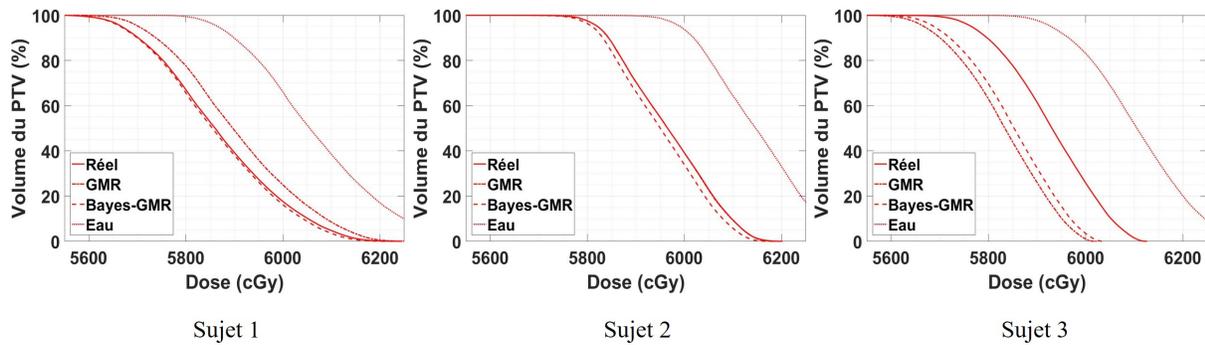
Pour le traitement de type *prostate*, le CT homogène est cette fois dans les limites de tolérance. Le calcul de dose indique une dose plus élevée que la dose réelle. Un traitement effectué avec ce genre CT sous-dosera le volume à irradier. Les doses estimées avec les CT synthétiques restent proches de la dose réelle, avec un résultats légèrement meilleur pour le



(a) *Sein*



(b) *Prostate*



(c) *Cerveau*

FIGURE 5.10. Courbes DVH du PTV des CT réel (ligne continue), GMR (ligne en trait et point), Bayes-GMR (ligne en trait) et homogène (ligne pointillée) des 3 sujets pour les traitements de type (a) *sein*, (b) *prostate* et (c) *cerveau*.

CT de la méthode Bayes-GMR. Ce dernier indique une dose moins élevée que la dose réelle pour les sujets 1 et 3.

Le traitement de type *cerveau* est celui qui présente les écarts les plus importants pour les doses calculées sur base des CT synthétiques et des CT homogènes. Ces derniers ont des

erreurs dans la dosimétrie supérieures à 2 %. Pour les CT synthétiques, la différence peut s'expliquer par la structure osseuse complexe qui entoure le volume cible et que les CT synthétiques ont des difficultés à reproduire. Malgré tout, les écarts dans le calcul de la dose restent acceptables, avec encore une fois une petite amélioration pour le CT synthétique Bayes-GMR par rapport au CT GMR.

Une manière de quantifier la distance entre les courbes de DVH est de regarder la dose reçue par 50 % du volume ou $D_{V50\%}$. Le tableau 5. III présente cette différence pour tous les traitements et compare les résultats obtenus avec les CT synthétiques GMR et Bayes-GMR et le CT homogène avec le résultat du CT réel pris comme référence. Considérant qu'un résultat déviant du cas réel de moins de 2 % est considéré acceptable, les CT synthétiques s'en sortent bien avec une différence maximale de 1.66 % pour GMR et 1.33 % pour Bayes-GMR pour le traitement type *cerveau* du sujet 3, déjà identifié comme le cas le moins bon. Pour presque tous les autres traitements avec les CT synthétiques, la différence est de moins de 0.5 %. De plus, mis à part pour le traitement type *sein*, les CT synthétiques constituent une amélioration par rapport au CT homogène qui considère tous les tissus comme étant composés d'eau. Ce dernier est en effet, dans près de la moitié des cas, en dehors de la tolérance de 2 %.

Bien que l'impact des erreurs dans l'estimation des HU des CT synthétiques soit de moins de 2 % sur le calcul de dose, un test d'hypothèse de Student a été effectué sur la base des valeurs de la dose reçue par 50 % du volume ($D_{V50\%}$) données au tableau 5. III, afin de voir si ces différences sont significatives. L'hypothèse nulle est alors de considérer que la différence de dose moyenne est nulle. Un test païré a également été fait entre les CT synthétiques GMR et Bayes-GMR et le CT homogène sur base des différences de dose avec le CT réel pour voir si les deux méthodes de CT synthétique donnent des résultats différents entre elles et par rapport au CT homogène. Les valeurs p (p -value) ainsi que la puissance des différents tests effectués sont reprises dans le tableau 5. IV.

Un seuil de 5% est généralement pris pour estimer la significativité statistique de résultats, à savoir qu'une valeur $p < 0.05$ indique un résultat significativement différent de l'hypothèse nulle. Pour une valeur $p > 0.05$, on considère qu'on ne peut pas tirer de conclusion quant à la signification des résultats. Les valeurs p du tableau 5. IV sont supérieures à 0.05 pour les méthodes GMR et Bayes-GMR, ce qui indique qu'on ne peut écarter la possibilité que les différences de dose obtenues avec les CT synthétiques ne sont pas significatives. On peut aussi voir la valeur p , dont la valeur est comprise entre 0 et 1, comme une estimation de l'erreur faite si on considérait l'hypothèse nulle comme fautive (ou de considérer les différences comme significatives) alors qu'elle est vraie (les différences ne sont pas significatives). Dans ce cas, plus la valeur p est élevée, plus la probabilité est grande que les différences observées ne soient pas significatives. Pour les traitements de type *sein*, les différences de dose pour les CT

TABLEAU 5. III. Estimation de la dose reçue par 50 % du volume du PTV ($D_{V50\%}$) pour tous les traitements effectués sur base des CT synthétiques GMR et Bayes-GMR et du CT homogène et pourcentage de différence par rapport à la dose réelle à 50 %.

	Sujet 1		Sujet 2		Sujet 3	
<i>Sein</i>	$D_{V50\%}$ (Gy)	diff. vs Réel	$D_{V50\%}$ (Gy)	diff. vs Réel	$D_{V50\%}$ (Gy)	diff. vs Réel
Réel	50.50		50.05		50.06	
GMR	50.26	-0.48 %	50.07	0.04 %	50.23	0.34 %
Bayes-GMR	50.27	-0.46 %	50.08	0.06 %	50.19	0.26 %
Eau	50.28	-0.44 %	50.13	0.16 %	50.10	0.08 %
<i>Prostate</i>	$D_{V50\%}$ (Gy)	diff. vs Réel	$D_{V50\%}$ (Gy)	diff. vs Réel	$D_{V50\%}$ (Gy)	diff. vs Réel
Réel	49.12		49.76		50.16	
GMR	49.38	0.53 %	49.8	0.08 %	49.95	-0.42 %
Bayes-GMR	49.03	-0.18 %	49.76	0.00 %	50.00	-0.32 %
Eau	50.23	2.21 %	50.60	1.66 %	50.78	1.22 %
<i>Cerveau</i>	$D_{V50\%}$ (Gy)	diff. vs Réel	$D_{V50\%}$ (Gy)	diff. vs Réel	$D_{V50\%}$ (Gy)	diff. vs Réel
Réel	58.61		59.66		59.3	
GMR	58.98	0.63 %	59.66	0.00 %	58.35	-1.66 %
Bayes-GMR	58.56	-0.09 %	59.51	-0.25 %	58.54	-1.33 %
Eau	60.56	3.22 %	61.48	2.96 %	61.06	2.85 %

synthétiques et homogène ne sont donc probablement pas significatives. Pour les traitements de type *prostate* et *cerveau*, les différences de dose du CT homogène sont manifestement significatives, ce qui est en accord avec les résultats non acceptables dans le calcul de dose qui avaient été constatés. Pour la méthode GMR, les valeurs p élevées indiquent que les différences dans la dose estimée ne sont probablement pas significatives. Quant aux résultats de la méthode Bayes-GMR, il est plus difficile de se prononcer. Bien que la valeur p est plus grande que le seuil choisi, elle n'est pas extrêmement élevée.

Les mêmes remarques sur la valeur p peuvent être faites pour les tests de Student pairés qui évaluent si les résultats obtenus selon les différentes méthodes sont significativement

TABLEAU 5. IV. Valeurs p (p -value) et puissance des tests de Student et valeurs p des tests de Student pairés effectués sur les différences de dose avec le CT réel observées pour les CT synthétiques GMR et Bayes-GMR et pour le CT homogène.

Test de Student			Test de Student pairé	
<i>Sein</i>				
	p -value	puissance		p -value
GMR	0.90	0.05	GMR vs Bayes-GMR	0.73
Bayes-GMR	0.85	0.05	GMR vs Homog.	0.80
Homogène	0.76	0.06	Bayes-GMR vs Homog.	0.83
<i>Prostate</i>				
	p -value	puissance		p -value
GMR	0.85	0.05	GMR vs Bayes-GMR	0.45
Bayes-GMR	0.21	0.19	GMR vs Homog.	0.0003
Homogène	0.03	0.84	Bayes-GMR vs Homog.	0.02
<i>Cerveau</i>				
	p -value	puissance		p -value
GMR	0.67	0.06	GMR vs Bayes-GMR	0.55
Bayes-GMR	0.29	0.14	GMR vs Homog.	0.03
Homogène	0.001	1	Bayes-GMR vs Homog.	0.007

différents les uns des autres. Les valeurs p élevées pour le traitement de type *sein* montrent que les CT synthétiques et le CT homogène sont très similaires pour le calcul de dose dans ce cas. Pour les traitements de type *prostate* et *cerveau*, par contre, le CT homogène fournit une estimation de la dose qui est significativement différente des doses calculées en se basant sur les CT synthétiques. Quant aux CT synthétiques GMR et Bayes-GMR, leur valeur $p \simeq 0.5$ pour les deux types de traitement ne permet pas de trancher.

Une autre donnée des tests de Student qui fournit des informations utiles est la puissance des tests. La puissance, dont la valeur est comprise entre 0 et 1, représente la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle à raison, c'est-à-dire de considérer une différence significative

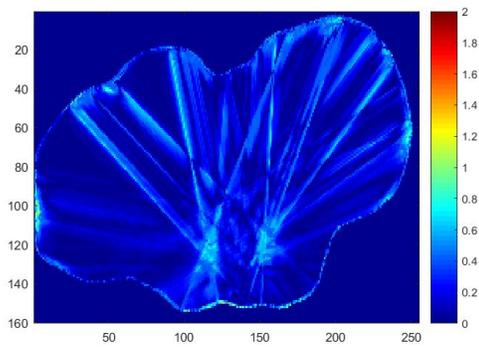
et que cette différence existe. La puissance donne des informations sur l'efficacité du test et détermine sa capacité à détecter une différence, si elle existe. À l'exception des CT homogènes dans les cas de *prostate* et de *cerveau*, la puissance des tests de Student effectués est très faible. Dans le cas présent, cette faiblesse peut être due à deux facteurs : soit il n'y a pas de différence significative entre la dose estimée sur base des CT synthétiques et celle calculée sur base du CT réel, soit le nombre de sujets utilisés pour effectuer le test est insuffisant pour détecter cette différence. L'utilisation de plus de sujets est donc nécessaire pour pouvoir observer une tendance plus manifeste.

Afin d'évaluer les distributions de dose calculées sur base des CT synthétiques, un test d'indice γ en trois dimensions¹ a également été effectué. Ce test permet de déterminer si la différence de dose observée par rapport au CT réel est acceptable ou non selon des critères limites de dose et de distance fixés. En clinique, des critères de normalisation de 3% de la dose de prescription et de 3 mm pour la DTA (distance à l'accord) sont souvent appliqués pour évaluer les doses fournies par les systèmes de planification de traitement. Dans un premier temps, ces mêmes critères ont été appliqués pour estimer la validité des distributions de dose des CT synthétiques.

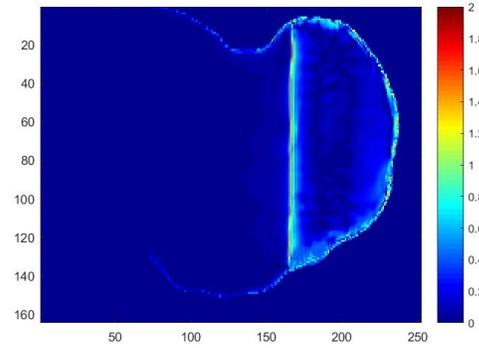
La figure 5.11 montre les cartes d'indices $\gamma(3\%, 3\text{mm})$ obtenues pour une tranche au centre du volume traité pour le traitement de type *cerveau* du sujet 1 et pour le traitement de type *sein* du sujet 3 pour les distributions de dose des CT synthétiques GMR et Bayes-GMR ainsi que du CT homogène. Les cartes d'indices $\gamma(3\%, 3\text{mm})$ obtenues pour les autres cas sont similaires et présentent les mêmes caractéristiques. Tout d'abord, les indices γ les plus élevés se situent surtout en bordure des champs appliqués pour les traitements, c'est-à-dire dans des zones de gradient de dose important, ainsi qu'au niveau de la surface des têtes, c'est-à-dire à l'interface tissus/air. Pour le CT homogène, des indices γ plus élevés se retrouvent également dans le PTV, une région de haute dose, dans tous les cas de types *cerveau* et *prostate*. Cependant, peu d'indices γ ont une valeur proche ou supérieure à 1.

Afin d'évaluer globalement à quel point une distribution de dose est conforme à la distribution de référence du CT réel, une analyse basée sur les pourcentages d'indices γ qui passent le test (i.e. $\gamma \leq 1$) a été effectuée pour tous les cas. Le tableau 5. V reprend ces pourcentages pour des critères de 3% et 3 mm ainsi que pour des critères plus stricts de 2% et 2 mm. Afin de ne pas tenir compte des voxels qui ne reçoivent pas ou peu de dose, tous les pourcentages ont été calculés en tenant compte uniquement des points qui ont reçu au moins 10% de la dose prescrite (50 Gy pour les traitements de types *sein* et *prostate* et 60 Gy pour les traitements de type *cerveau*). Un seuil de 90% d'indices γ qui passent le test est souvent pris comme

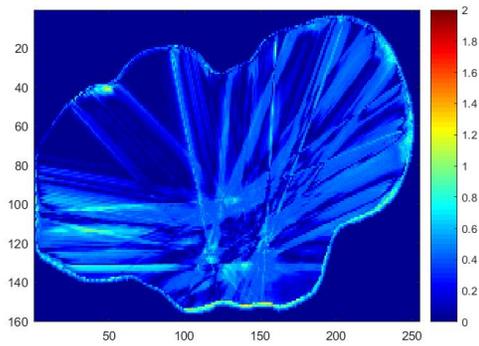
1. Un test d'indice γ peut être effectué en 2D ou en 3D, c'est-à-dire que les points de la distribution de référence sont comparés, dans la distribution à tester, soit aux points de la même tranche uniquement (2D) soit aux points dans un volume reprenant une ou plusieurs tranches autour de la tranche de référence (3D).



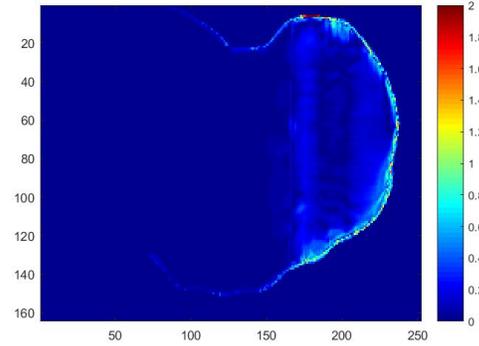
(a) Sujet 1, *cerveau*, GMR



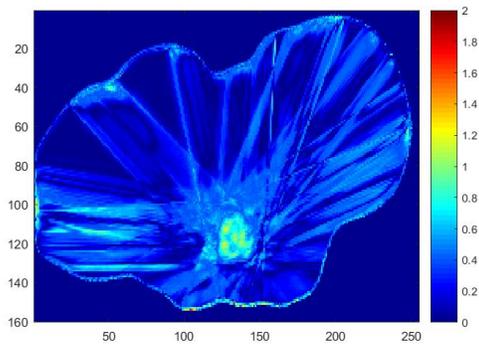
(b) Sujet 3, *sein*, GMR



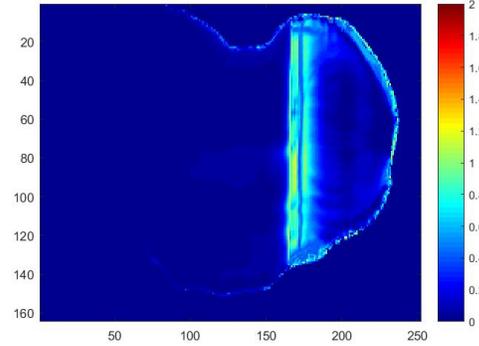
(c) Sujet 1, *cerveau*, Bayes-GMR



(d) Sujet 3, *sein*, Bayes-GMR



(e) Sujet 1, *cerveau*, homogène



(f) Sujet 3, *sein*, homogène

FIGURE 5.11. Cartes des indices $\gamma(3\%, 3\text{mm})$ des distributions de dose obtenues avec les CT synthétiques GMR et Bayes-GMR et le CT homogène pour (a) (c) (e) le traitement de type *cerveau* du sujet 1 et pour (b) (d) (f) le traitement de type *sein* du sujet 3.

limite d'acceptabilité pour l'évaluation des distributions de dose calculées par les systèmes de planification de traitement en clinique. Les résultats sont très bons avec plus de 99% d'indices $\gamma(3\%, 3\text{mm})$ qui passent le test pour les CT synthétiques GMR et Bayes-GMR. En utilisant des critères plus contraignants de 2% et 2 mm, les pourcentages ne diminuent que

très légèrement dans le cas des traitements de types *prostate* et *cerveau* avec des résultats de plus 98%. Une baisse plus importante est observée pour les traitements de type *sein*, mais les pourcentages restent plus élevés que la limite admise de 90%. Il est également intéressant de constater que, à une exception près, le CT homogène obtient des résultats très similaires aux CT synthétiques.

TABLEAU 5. V. Pourcentages de γ qui passent le test pour les CT synthétiques GMR et Bayes-GMR et le CT homogène pour tous les sujets et tous les traitements. Comparaison des $\gamma(3\%, 3\text{mm})$ et des $\gamma(2\%, 2\text{mm})$ globaux ainsi que des $\gamma(2\%, 2\text{mm})$ locaux. (Seuls les points ayant reçu au moins 10% de la dose de prescription sont pris en compte.)

	Sujet 1			Sujet 2			Sujet 3			
	Dose	3%	2%	2%	3%	2%	2%	3%	2%	2%
	DTA	3 mm	2 mm	2 mm	3 mm	2 mm	2 mm	3 mm	2 mm	2 mm
	Global	Global	Local	Global	Global	Local	Global	Global	Local	
Sein										
GMR	99.03%	94.84%	89.28%	99.31%	96.46%	93.56%	98.12%	94.56%	86.35%	
Bayes-GMR	99.40%	95.15%	87.79%	99.25%	95.87%	89.34%	99.13%	97.09%	93.82%	
Homogène	99.03%	88.90%	82.53%	99.33%	95.46%	90.07%	98.33%	88.90%	80.04%	
Prostate										
GMR	99.98%	98.77%	90.79%	100.0%	99.80%	94.67%	99.88%	98.80%	89.72%	
Bayes-GMR	99.97%	99.18%	92.51%	100.0%	99.98%	97.58%	99.85%	98.53%	88.77%	
Homogène	99.95%	97.77%	73.60%	99.91%	98.16%	77.56%	99.91%	99.11%	81.80%	
Cerveau										
GMR	99.95%	99.19%	89.77%	99.98%	99.33%	90.79%	99.99%	99.80%	93.78%	
Bayes-GMR	99.89%	98.43%	86.08%	99.94%	99.05%	91.21%	99.99%	99.84%	94.13%	
Homogène	99.56%	97.20%	83.45%	99.78%	98.45%	87.37%	99.76%	98.54%	89.26%	

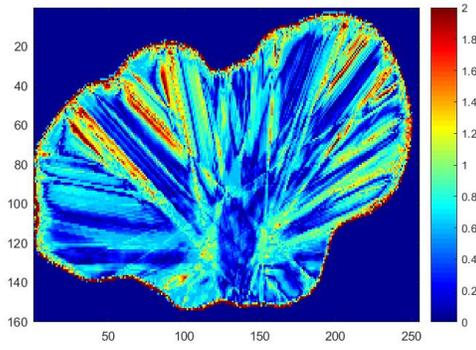
Considérer une différence de dose de 3% et une DTA de 3 mm semble large. Mais l'indice γ évalue une distribution en considérant à la fois la différence de dose et la distance. Ainsi, un point ayant une différence de dose de 3% ne passe le test $\gamma(3\%, 3\text{mm})$ que si cette différence est à une distance nulle, c'est-à-dire est au point $r = r_0$. Mais le test a également ses limites puisqu'un point ayant une différence de dose de 2% à 2 mm passe le test avec les critères de 3% et 3 mm. Un test $\gamma(3\%, 3\text{mm})$, considérés comme une référence, pourrait donc manquer des

biais importants. Pour palier à ce problème, Nelms et al. [38] suggère de prendre des critères plus contraignants, en estimant un indice $\gamma(2\%, 2\text{mm})$ *local*. Ceci pourrait non seulement mettre en lumière des problèmes sous-jacents qui ne seraient pas détectés avec des critères plus larges, mais permettrait également de tester les limites des CT synthétiques. En effet, il s'agit ici de comparer deux distributions de dose calculées sur base de deux images différentes, et non de comparer une dose calculée avec une dose mesurée. Il pourrait donc être utile de voir le comportement des indices γ avec des critères plus stricts.

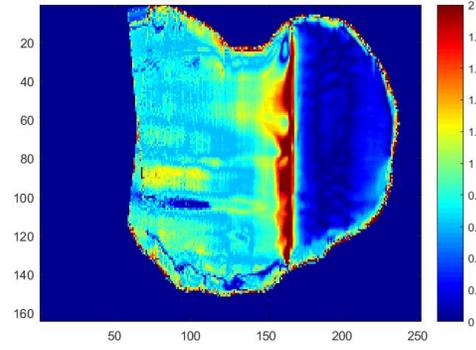
La figure 5.12 reprend les mêmes cartes d'indices γ que la figure 5.11, mais avec des critères de 2% de dose au niveau local et de 2 mm. Les mêmes effets sont constatés que pour le test $\gamma(3\%, 3\text{mm})$ global, mais ceux-ci sont amplifiés. Le fait que les indices γ sont plus élevés dans les zones de gradient de dose indique en général une erreur de recalage entre les distributions évaluées et la distribution de référence. Cette erreur peut provenir de deux sources. Tout d'abord, il faut se rappeler que les CT synthétiques sont produits à partir des images IRM qui ont été recalées sur le CT réel. Ce recalage n'étant pas parfait, il est probable que les distributions ne correspondent pas complètement. Ensuite, le système de planification de traitement Eclipse définit un volume dans lequel la dose est calculée. Ce volume est déterminé à l'aide d'un simple seuillage basé sur une valeur spécifique de nombre HU. Une différence de nombre HU à l'interface tissus/air peut donc résulter en une petite différence dans la définition du volume d'intérêt, entraînant une correspondance imparfaite entre les distributions de dose obtenues. Les indices γ plus élevés observés à l'interface tissus/air peuvent également être une conséquence de ces phénomènes.

Les critères plus contraignants entraînent également une augmentation de la valeur des indices γ dans les zones de faible dose, surtout visible dans les traitements de type *sein*. Cet effet est attendu lors de l'utilisation d'un critère de normalisation local de dose puisque dans les zones de faible dose, la limite de dose acceptée δD devient très faible. Cependant, les indices calculés dans ces zones ne sont pas pris en compte lors de l'analyse.

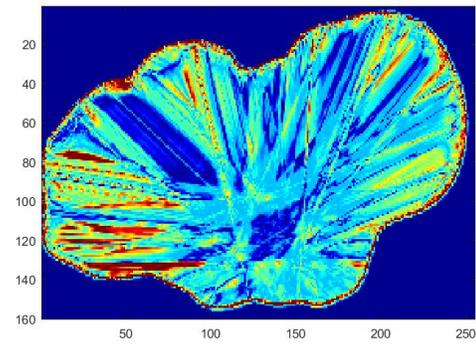
L'utilisation d'un γ local met également en évidence une différence importante entre les CT synthétiques et homogènes au niveau du PTV, une région de haute dose. Tandis que les résultats des CT synthétiques restent bons au niveau du PTV, les indices γ échouent dans cette région cruciale pour le CT homogène pour les traitements de type *prostate* et *cerveau*. Alors qu'avec un γ global, les performances des CT synthétiques et homogènes étaient très similaires, un test au niveau local montre l'avantage des CT synthétiques par rapport au CT homogène. Le tableau 5. V fournit également les pourcentages d'indices $\gamma(2\%, 2\text{mm})$ locaux qui passent le test. La majorité des CT homogènes n'atteignent pas la limite des 90%. Pour les CT synthétiques, seuls 5 cas sur 9 ont des résultats supérieurs à 90% et presque tous sont sous les 95%, et ce aussi bien pour le modèle GMR que pour le modèle Bayes-GMR.



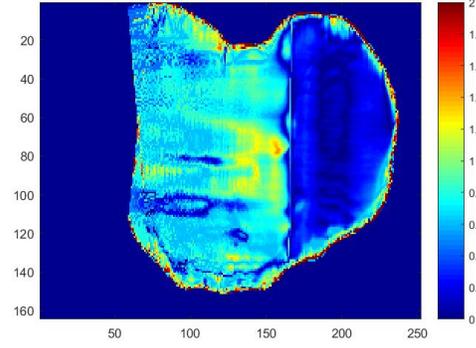
(a) Sujet 1, *cerveau*, GMR



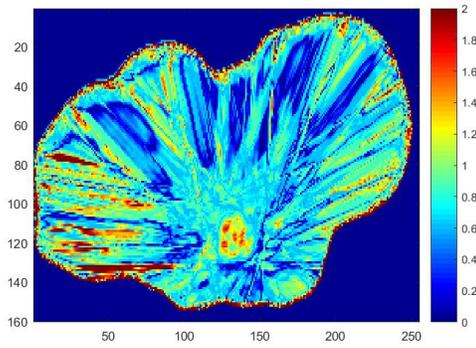
(b) Sujet 3, *sein*, GMR



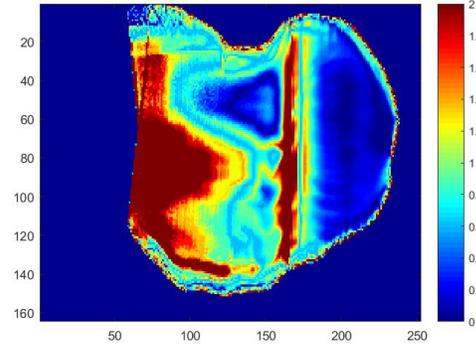
(c) Sujet 1, *cerveau*, Bayes-GMR



(d) Sujet 3, *sein*, Bayes-GMR



(e) Sujet 1, *cerveau*, homogène



(f) Sujet 3, *sein*, homogène

FIGURE 5.12. Cartes des indices $\gamma(2\%, 2\text{mm})$ locaux des distributions de dose obtenues avec les CT synthétiques GMR et Bayes-GMR et le CT homogène pour (a) (c) (e) le traitement de type *cerveau* du sujet 1 et pour (b) (d) (f) le traitement de type *sein* du sujet 3.

Chapitre 6

DISCUSSION

Dans cette étude, des acquisitions CT et IRM de trois têtes de cochon ont été faites afin de constituer et tester des CT synthétiques basés sur IRM. Les acquisitions IRM ont permis d'obtenir 13 contrastes qui ont servi à la production de CT synthétiques à l'aide de deux méthodes basées sur la modélisation gaussienne, la méthode GMR, utilisant la régression gaussienne et le maximum de vraisemblance, et la méthode Bayes-GMR ajoutant un a priori non neutre à la vraisemblance de GMR.

Une fois les CT synthétiques obtenus, ils ont été comparés aux cartes HU réelles et différentes statistiques d'erreurs ont été calculées. Ensuite, trois plans de traitements fictifs ont été faits sur le CT réel, un traitement de type *sein*, un traitement de type *prostate* et un traitement de type *cerveau*. Ces plans ont ensuite été transférés sur les CT synthétiques ainsi que sur une carte de densité homogène avec tous les HU égaux à 0 afin de simuler un fantôme d'eau. Un nouveau calcul de dose a été effectué pour chaque CT synthétique et homogène afin de prendre en compte les nouvelles densités. Des courbes de DVH ont été obtenues et des statistiques de dose ont été estimées pour chaque cas. Une analyse basée sur le test de l'indice γ a également été faite sur les distributions de dose des CT synthétiques et homogène.

Les objectifs de cette étude sont de voir à quel point les CT synthétiques correspondent au CT réel et de voir l'impact des erreurs de HU sur la dosimétrie. Il s'agit également de voir si la méthode Bayes-GMR est plus performante que la méthode GMR et ce qu'elle peut apporter à celle-ci. La méthode Bayes-GMR peut être améliorée mais elle a également ses limites. Cependant, cela n'empêche pas que le CT synthétique pourrait être utilisé dans des cas spécifiques ou pour des techniques de thérapie particulière.

Cartes HU

Les images de CT synthétiques ainsi que les erreurs moyennes quadratiques ont montré que les méthodes GMR et Bayes-GMR donnent des résultats très similaires. En général, les HU

des tissus mous sont bien estimés avec un biais total de 5 ± 9 HU pour la méthode Bayes-GMR et de -5 ± 17 HU pour la méthode GMR ainsi qu'un intervalle de confiance à 68% de 24 ± 2 HU pour la méthode Bayes-GMR et de 26 ± 4 HU pour la méthode GMR. Un test de Student effectué sur les erreurs moyennes des CT synthétiques n'a pas pu montrer que ces erreurs étaient significatives et ce, aussi bien pour la méthode GMR que pour la méthode Bayes-GMR.

La difficulté principale se situe au niveau des HU des tissus osseux. Pour ces derniers, le biais est important (plusieurs dizaines de HU), surtout pour la méthode Bayes-GMR, bien qu'un test de Student n'a pas montré que les erreurs moyennes étaient significatives. L'écart-type des erreurs est également important avec quelques centaines de HU. La figure 5.6a montre également que l'erreur moyenne est très variable, aussi bien entre les méthodes que parmi les sujets. Cependant, l'impact des erreurs sur les tissus osseux est moindre sur les résultats globaux car les pixels d'os sont peu nombreux par rapport aux pixels de tissus mous.

Cette différence manifeste entre les tissus mous et le tissus osseux est due essentiellement au manque de données de l'IRM pour les os. Alors que le CT peut décrire les os avec une grande gamme de HU, l'IRM n'obtient qu'un signal faible pour ces derniers. Dans ces conditions, il est difficile de reconstituer toute la finesse des HU pour le tissus osseux avec les données grossières fournies par l'IRM. Dans le cas des tissus mous par contre, la situation est inversée. Les HU des tissus mous sont dans une gamme de ± 200 HU autour du HU de l'eau, ce qui donne peu de contraste au niveau du CT. Pour l'IRM au contraire, la diversité des temps de relaxation des tissus mous et tous les choix possibles quant au TE et au TR permettent non seulement un bon contraste des tissus mous mais donne également la possibilité de choisir un contraste particulier. Il est donc possible avec l'IRM d'avoir beaucoup d'information sur les tissus mous, ce qui permet donc de reconstituer plus facilement les HU du CT.

La méthode Bayes-GMR étant basée sur la sélection du HU le plus probable entre celui de l'os et celui des tissus mous, le CT synthétique basé sur une sélection *idéale* a également été testée. Paradoxalement, le biais global augmente, même s'il reste faible. Mais toutes les autres statistiques sont améliorées. Au niveau des tissus pris séparément, on constate que la méthode *idéale* augmente les erreurs sur les tissus mous mais diminue beaucoup celles des os. Cela suggère que la sélection *idéale* a transféré une partie des erreurs des os sur les tissus mous, et que les erreurs d'attribution des voxels concernent des erreurs où l'os est sélectionné au lieu du tissus mous plutôt que l'inverse. En effet, lors de la sélection probabiliste, 14 % des pixels sont considérés comme des pixels d'os alors que ce nombre descend à 9 % pour la sélection *idéale*. Cette mauvaise attribution des voxels pourrait également expliquer le second pic observé dans la distribution de l'erreur moyenne pour les os (voir figure 5.7c) qui disparaît dans le cas de la sélection *idéale*.

Dosimétrie

Malgré les erreurs des HU, qui peuvent parfois être importantes, les résultats dosimétriques obtenus avec les CT synthétiques sont acceptables et restent sous la barre des 2 %. De plus, un test de Student sur les différences de doses observées n'a pas pu montrer que ces différences étaient significatives pour les CT synthétiques. Les résultats sont cependant très variables d'un sujet à l'autre. Alors que pour le sujet 2, les CT synthétiques, aussi bien GMR que Bayes-GMR, fournissent des estimations de dose qui varient de moins de 0.5 % par rapport au CT réel, les autres sujets présentent des variations plus importantes, pouvant aller jusqu'à 1.68 % dans la dose moyenne pour le cas le moins bon. En général, la méthode Bayes-GMR semble performer légèrement mieux que la méthode GMR. En effet, ses résultats sont meilleurs dans 7 cas sur les 9 cas étudiés. Cependant, dans les trois plans de traitement, la méthode Bayes-GMR sous-estime presque systématiquement la dose réelle. Un traitement effectué sur base de ce CT synthétique aura donc tendance à sur-doser le volume à irradier.

L'analyse basée sur le test de l'indice γ montre également que les distributions de dose obtenues avec les CT synthétiques sont proches de celles des CT réels avec des pourcentages d'indices $\gamma(3\%, 3\text{mm})$ et $\gamma(2\%, 2\text{mm})$ globaux qui passent le test de plus 99% et 98% respectivement. L'analyse basée sur un indice $\gamma(2\%, 2\text{mm})$ local, quant à elle, montre une bonne adéquation de la distribution de dose au niveau du PTV, mais donne des différences importantes dans les zones de gradient de dose ainsi qu'à l'interface tissus/air. Cet effet est probablement dû en partie à des erreurs de recalage mais peut également provenir d'erreurs dans l'estimation des HU, surtout à l'interface.

L'erreur dosimétrique semble être liée au biais des HU des CT synthétiques. La dosimétrie la plus proche de la dose réelle est donnée pour le sujet 2. Or, bien que l'erreur RMS pour ce dernier ne soit pas la plus petite, l'erreur moyenne est très faible pour Bayes-GMR et nulle pour GMR. Pour le sujet 2, l'erreur moyenne des HU sur les tissus mous est de 4 HU pour le CT synthétique Bayes-GMR, ce qui mène à une erreur de 0.12 % sur la dose moyenne dans le cas du traitement de type *sein*, pour lequel seuls les tissus mous sont concernés. Les plans de traitement ont été calculés en considérant un faisceau de 6 MV, avec une énergie moyenne des photons d'environ 2 MeV. En se basant sur l'équation 2.1.1, décrivant l'atténuation d'un faisceau de photon dans la matière, et en considérant le coefficient d'atténuation μ/ρ du muscle de 0.0490 cm²/g (selon l'ICRU), une erreur de 5 HU mène à une erreur d'estimation de l'atténuation d'un faisceau de 0.12 % à 5 cm de profondeur et de 0.24 % à 10 cm de profondeur. Pour une erreur de 15 HU, comme c'est le cas pour l'erreur moyenne sur les tissus mous pour le sujet 1, l'erreur d'estimation de l'atténuation est de 0.37 % à 5 cm et 0.73 % à 10 cm. Pour ce sujet, l'erreur sur la dose moyenne est de 0.34 %. Mais cette corrélation n'est pas toujours observée. Pour le sujet 3, dont l'erreur moyenne sur les HU est

de 25 pour les tissus mous, ce qui mène à une erreur sur l'atténuation de 0.61 %, l'erreur de dose moyenne est seulement de 0.38 %.

Bien sûr, l'atténuation du faisceau et la dose absorbée ne sont pas tout-à-fait comparables. De plus, l'erreur moyenne sur les HU est calculée sur la totalité des tissus mous, alors que la dose moyenne ne tient compte que des tissus irradiés. Mais de façon générale, si le sujet 2 présente les résultats les plus proches du CT réel au niveau dosimétrique, c'est pour le sujet 3 que les écarts de dose sont les plus importants, et c'est également le sujet 3 qui présente l'erreur moyenne la plus grande quelle que soit la méthode. On constate cependant que la méthode Bayes-GMR performe généralement mieux que la méthode GMR, surtout dans le cas du traitement de type *cerveau* et ce, aussi bien pour le sujet 1 que pour le sujet 3.

Apport de Bayes-GMR

La méthode Bayes-GMR n'améliore pas le biais mais diminue la dispersion des erreurs et réduit les erreurs importantes par rapport à la méthode GMR. La méthode Bayes-GMR semble ainsi stabiliser la distribution des voxels. En effet, pour les CT synthétiques reconstitués par la méthode GMR, on observe un effet moucheté des images, indiquant la présence de voxels de très faible intensité, ainsi que de nombreux voxels d'os dans les tissus mous. Ces valeurs aberrantes ne sont pas ou peu observées dans les CT synthétiques reconstitués par la méthode Bayes-GMR qui offre des images plus lisses. Cette correction qu'apporte la méthode Bayes-GMR est probablement due en partie à l'a priori qui permet d'effectuer un meilleur choix entre différentes valeurs possibles fournies par les probabilités mais également par le fait que cette méthode teste des HU dans une gamme donnée. La méthode GMR, quant à elle, effectue une estimation directe des HU dont la valeur n'est pas contrainte, ce qui peut donner des résultats hors norme.

Améliorations et limitations

Dans l'ensemble, l'amélioration apportée par la méthode Bayes à la méthode GMR n'est pas concluante, aussi bien du point de vue des HU que de la dosimétrie. Un test de Student pairé ainsi qu'une analyse basée sur l'indice γ effectués sur les résultats dosimétriques des deux méthodes n'a pas pu démontrer qu'elles menaient à une estimation de dose qui est significativement différente. En effet, bien que légèrement différentes, les deux méthodes sont basées sur le même principe de régression gaussienne.

Cependant, comme on l'a vu, une meilleure sélection entre os et tissus mous permettrait d'améliorer la méthode mais augmente le biais. La principale source d'erreur provient donc de l'estimation des HU qui ont tendance à être sous-estimés par la méthode Bayes-GMR. Cette estimation dépend beaucoup des données IRM. Or celles-ci sont très variables d'un sujet à l'autre et manque de stabilité. Dans cette étude les intensités IRM brutes ont été utilisées. Un traitement des données IRM qui permettrait de ramener les intensités à des

niveaux comparables entre les sujets pourrait améliorer la performance des méthodes. Un tel traitement pourrait être une normalisation des intensités par rapport à une référence ou encore une égalisation d’histogramme.

Des données brutes IRM plus stables permettraient également de trouver une corrélation plus solide entre IRM et CT. Dans l’étude effectuées ici, la performance la plus mauvaise était celle du sujet 3. Or, comme le montre les figures 5.2 et l’annexe D, les distributions des intensités IRM des sujets 1 et 2 sont proches mais celles du sujet 3 s’éloignent des deux autres et ce, pour la plupart des contrastes. La conséquence est une difficulté manifeste à reconstituer correctement les HU pour ce sujet.

Comme déjà mentionné, une autre difficulté est due au manque de signal de l’IRM pour l’os. Les séquences spéciales UTE comme PETRA aident probablement, surtout à distinguer les tissus osseux de l’air, ce qui est crucial en dosimétrie vu leur différence dans la densité électronique. Cependant, ces techniques sont encore insuffisantes étant donné l’erreur importante observée pour l’os. Mais l’amélioration de la performance des appareils est toujours recherchée, notamment dans l’exploitation du signal émis par les tissus aux temps de relaxation très brefs. Une autre possibilité est l’étude de la susceptibilité magnétique qui pourrait également fournir plus d’information sur les tissus osseux.

Il ne faut pas oublier également que la présente étude a été effectuée sur des tissus animaux. Une étude sur des patients devrait être effectuée afin de vérifier les résultats sur des tissus humains et prendre en compte les mouvements et les changements dans le patient, aussi bien durant les acquisitions qu’entre les acquisitions CT et IRM. De plus, l’étude porte sur 3 sujets uniquement. La faible puissance calculée pour les tests de Student effectués montre qu’une étude plus large est nécessaire. Des tests sur un plus grand nombre de sujets doivent être effectués afin de confirmer les résultats obtenus ici. Un nombre plus élevé de sujets devrait également améliorer la méthode. En effet, plus les sujets d’entraînement sont nombreux, plus il est probable de trouver une distribution proche du sujet test. Avec un nombre suffisant, il est également envisageable de sélectionner les sujets d’entraînement les plus similaires au sujet test. En effet, comme le suggère le cas du sujet 3, une distribution trop différente du sujet test par rapport au sujets d’entraînement mène à des erreurs plus importantes qu’avec des distributions similaires. Un entraînement avec des sujets proches du sujet test pourrait ainsi éviter une dispersion trop importante des HU et peut-être diminuer le biais.

Une autre limitation de cette étude est qu’elle ne considère pas l’air. En effet, les têtes animales étant sous vide, tout l’air contenu, dans les sinus par exemple, a été évacué. Or, une des difficultés principales des CT synthétiques par IRM est de faire la distinction entre l’os et l’air. Il est donc important d’investiguer cette aspect et de tester les méthodes en présence de volumes d’air plus importants.

Enfin, les CT synthétiques constitués à l'aide des méthodes GMR et Bayes-GMR ont considéré tous les contrastes IRM obtenus après presque 2 heures d'acquisition. En pratique, obtenir toutes ces séquences est irréaliste. Cette étude a pour but de voir le potentiel des méthodes de CT synthétique, mais pour une utilisation effective potentielle, il est nécessaire d'investiguer la ou les séquences qui donnent le résultat optimal avec un temps d'acquisition acceptable.

Bien que dans l'ensemble, la performance dosimétrique des CT synthétiques semble très bonne, malgré les erreurs sur les HU, cette performance a été estimée sur base des erreurs globales acceptées en clinique. Cependant, ces tolérances ont été estimées en tenant compte de plusieurs sources d'erreurs possibles. Si le CT synthétique est utilisé, il fera partie de la chaîne de production du plan de traitement et l'erreur induite par son utilisation s'ajoutera aux autres erreurs introduites aux diverses étapes de la planification. L'erreur maximale tolérée devrait donc être moindre que les tolérances utilisées dans ce travail et celle-ci doit être évaluée spécifiquement pour le CT synthétique.

Applications possibles

Les CT synthétiques produits par les deux méthodes, GMR et Bayes-GMR, permettent un calcul de dose avec une erreur acceptable. Cette erreur de dosimétrie semble surtout liée au biais des HU estimés par les méthodes. Mais ce biais est très variable d'un sujet à l'autre et est surtout dû aux erreurs sur les tissus osseux. Les méthodes pourraient ainsi être appliquées pour le traitement de zones anatomiques constituées essentiellement de tissus mous avec pas ou peu d'os sur le trajet des photons et en absence d'air. Il n'est donc pas étonnant de voir que la grande majorité des recherches et études menées sur le CT synthétique concerne des anatomies comme le cerveau ou la prostate, constitués en grande partie de tissus mous.

Bien que les CT synthétiques estiment mieux les tissus mous que les os, l'analyse basée sur le test de l'indice γ semble montrer que les résultats pour les traitements de type *sein*, pour lesquels la radiation ne traverse que des tissus mous, sont moins bons que pour les deux autres traitements pour lesquels des tissus osseux se trouvent dans les champs de radiation. Il faut remarquer que le traitement de type *sein* n'utilise que deux champs tangents alors que les traitements de type *prostate* et *cerveau* utilisent une technique IMRT basée sur 6 et 9 champs non tangents répartis autour des sujets. Cette technique permet notamment, en multipliant les entrées, de diluer l'effet de la radiation dans le volume non traité tout en maintenant une dose élevée dans le PTV. Cet effet pourrait donc permettre aux erreurs de HU d'avoir un impact moins important sur la distribution de dose, alors que pour les traitements avec un nombre de champs réduits, les erreurs de HU auraient des conséquences plus importantes. L'utilisation des CT synthétiques pourrait ainsi être possible pour certains types de traitement, comme ceux utilisant de nombreux champs ou les traitements en arc, mais ne serait pas conseillée pour d'autres traitements avec peu de champs.

La bonne performance des méthodes au niveau de la dosimétrie malgré les erreurs de HU peut s'expliquer par le théorème de Fano. Selon ce théorème, dans un milieu de composition atomique donnée exposé à un champ uniforme de rayonnement indirectement ionisant, le champ de rayonnement des particules secondaires est aussi uniforme et indépendant de la densité du milieu et des variations de densité d'un point à un autre [37]. Autrement dit, la densité, représentée par les nombres HU, n'a pas un impact important, notamment dans les énergies utilisées en dosimétrie pour lesquelles les interactions Compton dominent. Dans ce cas, une erreur de moins de 1 % sur les HU entraîne une différence de dépôt de dose très faible. Dans la réalité, le champ n'est pas exactement uniforme, ne fût-ce que parce qu'il s'atténue. Mais le théorème constitue une bonne approximation dans certaines conditions.

Une autre application possible est un type de traitement pour lequel la prise en compte des hétérogénéités des tissus n'est pas essentielle, comme la curiethérapie. Cette dernière consiste en l'utilisation de sources radioactives, comme l'iode-125 ou l'iridium-192, pour le traitement de tumeurs. L'iode-125 émet des photons γ dont l'énergie moyenne est de 28 keV et l'iridium-192 émet des photons d'énergie moyenne de 380 keV. Actuellement, le calcul de dose en curiethérapie est effectué en considérant une densité homogène et un IRM seul est souvent suffisant pour le traitement. Mais de nouvelles méthodes dosimétriques émergent qui prennent en compte les hétérogénéités et nécessitent donc qu'une acquisition CT soit effectuée. Le CT synthétique pourrait alors remplacer le CT réel dans ce cas car les tolérances vis à vis des variations de dose sont beaucoup plus larges en curiethérapie. En effet, l'activité des sources utilisées, notamment pour les traitements à basse dose, n'est pas uniforme et peut varier jusqu'à 20 % pour une même source [57]. Ainsi, même si l'estimation des HU n'est pas parfaite, le CT synthétique constituerait une amélioration par rapport à la méthode actuelle.

CONCLUSION

L'utilisation grandissante de la résonance magnétique en radiothérapie et l'arrivée imminente du MR-Linac a poussé au développement du CT synthétique avec comme objectif l'utilisation d'une seule modalité d'imagerie pour la planification de traitement. Dans cette optique, plusieurs méthodes de conversion des intensités IRM en nombres HU ont vu le jour, utilisant divers procédés comme la segmentation, l'utilisation d'atlas de paires CT/IRM ou la recherche d'une corrélation entre les intensités IRM et les nombres HU à l'aide de l'apprentissage machine. Dans cette étude, une nouvelle méthode Bayes-GMR basée sur le théorème de Bayes et la régression gaussienne a été développée et comparée à une méthode existante, la méthode GMR, utilisant elle aussi la régression gaussienne. Le but de la présente étude a été d'explorer le potentiel de la méthode Bayes-GMR pour la production de CT synthétiques en vue d'une utilisation en radiothérapie.

La méthode a été testée sur des tissus animaux, à savoir trois têtes de cochon, pour lesquels des acquisitions ont été faites en CT et en IRM. Les acquisitions IRM ont permis d'obtenir 13 contrastes dont un contraste PETRA donnant un signal pour l'os. Après un recalage des images CT sur les images IRM et l'application d'un masque permettant de considérer uniquement les voxels d'intérêt, les deux méthodes, GMR et Bayes-GMR, ont été appliquées afin d'obtenir les cartes HU synthétiques. Afin d'évaluer l'impact des CT synthétiques sur la dosimétrie, trois plans de traitement fictifs ont été effectués sur les CT réels en utilisant le système de planification de traitement Eclipse. Ces plans ont ensuite été transférés sur les CT synthétiques. Les doses ont été calculées pour chaque cas et comparées à l'aide des DVH et des statistiques de dose. Les distributions de dose des CT synthétiques ont également été évaluées à l'aide d'une analyse basée sur le test de l'indice γ utilisant les distributions de dose des CT réels comme référence.

L'étude des erreurs de HU sur les CT synthétiques a révélé un biais de quelques HU, aussi bien pour la méthode Bayes-GMR que pour la méthode GMR. Ce biais provient essentiellement d'une mauvaise estimation des HU des os pour lesquels l'erreur moyenne peut aller jusqu'à 150 HU. L'erreur sur l'estimation des HU a un impact sur le calcul de la dose. En effet, l'analyse des DVH a montré un décalage des courbes des CT synthétiques par rapport aux

courbes du CT réel. Cependant, les statistiques de dose, notamment la dose reçue par 50 % du volume du PTV ($D_V50\%$), ont montré que cette erreur était dans les tolérances cliniques, à savoir de moins de 2 % pour tous les plans de traitement. L'analyse des distributions de dose a également montré un pourcentage d'indices $\gamma(3\%, 3\text{mm})$ qui passent le test de plus de 99% dans tous les cas et ce, aussi bien pour les CT synthétiques GMR que Bayes-GMR.

En ce qui concerne la performance de la méthode Bayes-GMR par rapport à la méthode GMR, les résultats ne sont pas concluants. Au niveau dosimétrique, les deux méthodes présentent des résultats similaires, bien que Bayes-GMR ait des estimations de dose plus proches du CT réel dans 7 cas sur les 9 cas étudiés. Les deux méthodes ont également un biais similaire. Cependant, les erreurs de HU pour la méthode Bayes-GMR se répartissent dans une gamme moins importante, probablement dû à l'utilisation de l'a priori qui confine les HU et évite les valeurs aberrantes.

Les erreurs importantes sur les HU de l'os et le manque d'information quant au comportement des méthodes en présence d'air empêchent l'utilisation générale des CT synthétiques présentés pour la planification de traitement et le calcul de dose. Cependant, les CT synthétiques pourraient être utilisés pour le positionnement du patient. Mais une étude spécifique doit être effectuée.

Malgré tout, les HU des tissus mous sont bien estimés et les erreurs moyennes sur les HU de ce type de tissus est de moins de 0.5 %, ce qui permettrait d'utiliser les CT synthétiques pour des traitements spécifiques, lorsque l'os et l'air ne sont pas ou peu présents. C'est pourquoi, les études actuelles se concentrent déjà sur l'utilisation de CT synthétiques pour les cas de cancer de la prostate ou du cerveau.

Afin de vérifier la robustesse de la méthode, d'autres recherches doivent être menées en utilisant un nombre plus important de sujets pour l'entraînement. D'autres tests doivent également être effectués pour la recherche d'une combinaison optimale et réaliste de séquences IRM. Bien que des séquences de base aient été utilisées, d'autres séquences IRM plus particulières pourraient aussi s'avérer utiles.

Dans la continuité de ce travail, des acquisitions CT et IRM de cinq nouvelles têtes animales ont été faites dans les mêmes conditions que les trois têtes déjà scannées. De nouveaux résultats avec 8 sujets d'étude, permettant donc un entraînement sur 7 sujets au lieu de 2, sont sur le point d'être obtenus.

Si les résultats sur les tissus animaux s'avèrent concluant, une validation sur des tissus humains est nécessaire. En effet, la composition des tissus humains peut être différente de celle de tissus animaux, ce qui pourrait nécessiter l'adaptation des algorithmes utilisés. De plus, alors que les acquisitions des tissus animaux ont été effectuées dans des conditions

idéales, notamment une absence de mouvement, les acquisitions de patients ne sont pas toujours parfaites. La performance des techniques de CT synthétique pourrait en être altérée. Bien que de nombreuses méthodes de CT synthétique existent et que les résultats pour les tissus mous semblent acceptables pour beaucoup d'entre elles, aucune ne parvient à un résultat satisfaisant permettant un remplacement complet du CT par l'IRM en radiothérapie. Le problème principal est manifestement le manque d'information de l'IRM pour l'os. Ainsi, une amélioration des CT synthétiques devrait passer par le développement de nouvelles techniques en IRM permettant d'obtenir un meilleur signal pour l'os ainsi qu'une meilleure quantification du signal.

Bibliographie

- [1] Ed AAPM : Aapm tg85 : Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams, madison, 2004.
- [2] Daniel ANDREASEN, Koen VAN LEEMPUT et Jens M EDMUND : A patch-based pseudo-ct approach for mri-only radiotherapy in the pelvis. *Medical physics*, 43(8):4742–4752, 2016.
- [3] Daniel ANDREASEN, Koen VAN LEEMPUT, Rasmus H HANSEN, Jon AL ANDERSEN et Jens M EDMUND : Patch-based generation of a pseudo ct from conventional mri sequences for mri-only radiotherapy of the brain. *Medical physics*, 42(4):1596–1605, 2015.
- [4] Jerrold T BUSHBERG et John M BOONE : *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [5] Lili CHEN, Thai-Binh NGUYEN, Élan JONES, Zuoqun CHEN, Wei LUO, Lu WANG, Robert A PRICE, Alan POLLACK et C-M Charlie MA : Magnetic resonance-based treatment planning for prostate intensity-modulated radiotherapy : creation of digitally reconstructed radiographs. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 68(3):903–911, 2007.
- [6] Lili CHEN, Robert A PRICE, Lu WANG, Jinsheng LI, Lihong QIN, Shawn MCNEELEY, C-M Charlie MA, Gary M FREEDMAN et Alan POLLACK : Mri-based treatment planning for radiotherapy : dosimetric verification for prostate imrt. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 60(2):636–647, 2004.
- [7] Lili CHEN, RA PRICE JR, TB NGUYEN, L WANG, JS LI, L QIN, M DING, E PALACIO, CM MA et A POLLACK : Dosimetric evaluation of mri-based treatment planning for prostate cancer. *Physics in medicine and biology*, 49(22):5157, 2004.
- [8] Shupeng CHEN, Hong QUAN, An QIN, Seonghwan YEE et Di YAN : Mr image-based synthetic ct for imrt prostate treatment planning and cbct image-guided localization. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(3), 2016.
- [9] Songcan CHEN et Daoqiang ZHANG : Robust image segmentation using fcm with spatial constraints based on new kernel-induced distance measure. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part B (Cybernetics)*, 34(4):1907–1916, 2004.
- [10] Alexander L CHIN, Alexander LIN, Shibu ANAMALAYIL et Boon-Keng Kevin TEO : Feasibility and limitations of bulk density assignment in mri for head and neck imrt treatment planning. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 15(5), 2014.

- [11] Jason A DOWLING, Jonathan LAMBERT, Joel PARKER, Olivier SALVADO, Jurgen FRIPP, Anne CAPP, Chris WRATTEN, James W DENHAM et Peter B GREER : An atlas-based electron density mapping method for magnetic resonance imaging (mri)-alone treatment planning and adaptive mri-based prostate radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 83(1):e5–e11, 2012.
- [12] Jason A DOWLING, Jidi SUN, Peter PICHLER, David RIVEST-HÉNAULT, Soumya GHOSE, Haylea RICHARDSON, Chris WRATTEN, Jarad MARTIN, Jameen ARM, Leah BEST *et al.* : Automatic substitute computed tomography generation and contouring for magnetic resonance imaging (mri)-alone external beam radiation therapy from standard mri sequences. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 93(5):1144–1153, 2015.
- [13] Jens M EDMUND, Hans M KJER, Koen VAN LEEMPUT, Rasmus H HANSEN, Jon AL ANDERSEN et Daniel ANDREASEN : A voxel-based investigation for mri-only radiotherapy of the brain using ultra short echo times. *Physics in medicine and biology*, 59(23):7501, 2014.
- [14] Karsten EILERTSEN, Line NILSEN TOR ARNE VESTAD, Oliver GEIER et Arne SKRETTING : A simulation of mri based dose calculations on the basis of radiotherapy planning ct images. *Acta Oncologica*, 47(7):1294–1302, 2008.
- [15] Gary A EZZELL, Jay W BURMEISTER, Nesrin DOGAN, Thomas J LOSASSO, James G MECHALAKOS, Dimitris MIHAILIDIS, Andrea MOLINEU, Jatinder R PALTA, Chester R RAMSEY, Bill J SALTER *et al.* : Imrt commissioning : multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from aapm task group 119. *Medical physics*, 36(11):5359–5373, 2009.
- [16] Mário AT FIGUEIREDO : On gaussian radial basis function approximations : Interpretation, extensions, and learning strategies. In *Pattern Recognition, 2000. Proceedings. 15th International Conference on*, volume 2, pages 618–621. IEEE, 2000.
- [17] Zoubin GHAHRAMANI et Michael I JORDAN : Supervised learning from incomplete data via an em approach. In *Advances in neural information processing systems*, pages 120–127, 1994.
- [18] David M GRODZKI, Peter M JAKOB et Bjoern HEISMANN : Ultrashort echo time imaging using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (petra). *Magnetic resonance in medicine*, 67(2):510–518, 2012.
- [19] Madhu Sudhan Reddy GUDUR, Wendy HARA, Quynh-Thu LE, Lei WANG, Lei XING et Ruijiang LI : A unifying probabilistic bayesian approach to derive electron density from mri for radiation therapy treatment planning. *Physics in medicine and biology*, 59(21):6595, 2014.
- [20] Shu-Hui HSU, Yue CAO, Ke HUANG, Mary FENG et James M BALTER : Investigation of a method for generating synthetic CT models from MRI scans of the head and neck for radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, 58(23):8419, 2013.
- [21] MIM Software INC. : *MIM User’s Guide. Version 5.1.* 2011.
- [22] Adam JOHANSSON, Anders GARPEBRING, Mikael KARLSSON, Thomas ASKLUND et Tufve NYHOLM : Improved quality of computed tomography substitute derived from magnetic resonance (mr) data by incorporation of spatial information—potential application for mr-only

- radiotherapy and attenuation correction in positron emission tomography. *Acta Oncologica*, 52(7):1369–1373, 2013.
- [23] Adam JOHANSSON, Mikael KARLSSON et Tufve NYHOLM : CT substitute derived from MRI sequences with ultrashort echo time. *Medical physics*, 38(5):2708–2714, 2011.
- [24] Harold Elford JOHNS : *Physics of radiology*. Charles River Media, 1983.
- [25] Joakim H JONSSON, Magnus G KARLSSON, Mikael KARLSSON et Tufve NYHOLM : Treatment planning using mri data : an analysis of the dose calculation accuracy for different treatment regions. *Radiation Oncology*, 5(1):62, 2010.
- [26] Mika KAPANEN et Mikko TENHUNEN : T1/t2*-weighted mri provides clinically relevant pseudo-ct density data for the pelvic bones in mri-only based radiotherapy treatment planning. *Acta Oncologica*, 52(3):612–618, 2013.
- [27] Aliaksandr KAROTKI, Katherine MAH, Gert MEIJER et Michael MELTSNER : Comparison of bulk electron density and voxel-based electron density treatment planning. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 12(4), 2011.
- [28] Faiz M KHAN et John P GIBBONS : *Khan's the physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- [29] Joshua KIM, Kim GARBARINO, Lonni SCHULTZ, Kenneth LEVIN, Benjamin MOVSAS, M Salim SIDDIQUI, Indrin J CHETTY et Carri GLIDE-HURST : Dosimetric evaluation of synthetic ct relative to bulk density assignment-based magnetic resonance-only approaches for prostate radiotherapy. *Radiation Oncology*, 10(1):239, 2015.
- [30] Joshua KIM, Carri GLIDE-HURST, Anthony DOEMER, Ning WEN, Benjamin MOVSAS et Indrin J CHETTY : Implementation of a novel algorithm for generating synthetic ct images from magnetic resonance imaging data sets for prostate cancer radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 91(1):39–47, 2015.
- [31] Juha KORHONEN, Mika KAPANEN, Jani KEYRILÄINEN, Tiina SEPPÄLÄ et Mikko TENHUNEN : A dual model hu conversion from mri intensity values within and outside of bone segment for mri-based radiotherapy treatment planning of prostate cancer. *Medical physics*, 41(1), 2014.
- [32] Marie E KORSHOLM, Line W WARING et Jens M EDMUND : A criterion for the reliable use of mri-only radiotherapy. *Radiation Oncology*, 9(1):16, 2014.
- [33] Jonathan LAMBERT, Peter B GREER, Fred MENK, Jackie PATTERSON, Joel PARKER, Kara DAHL, Sanjiv GUPTA, Anne CAPP, Chris WRATTEN, Colin TANG *et al.* : Mri-guided prostate radiation therapy planning : Investigation of dosimetric accuracy of mri-based dose planning. *Radiotherapy and Oncology*, 98(3):330–334, 2011.
- [34] Young K LEE, Marc BOLLET, Geoffrey CHARLES-EDWARDS, Maggie A FLOWER, Martin O LEACH, Helen MCNAIR, Elizabeth MOORE, Carl ROWBOTTOM et Steve WEBB : Radiotherapy treatment planning of prostate cancer using magnetic resonance imaging alone. *Radiotherapy and oncology*, 66(2):203–216, 2003.
- [35] Gerlinde LOGGHE : *A quantitative analysis of MRI images using commercial*. Thèse de docteur, Ospedale San Raffaele Milano, 2015.

- [36] Daniel A LOW, William B HARMS, Sasa MUTIC et James A PURDY : A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical physics*, 25(5):656–661, 1998.
- [37] Philip MAYLES, Alan NAHUM et Jean-Claude ROSENWALD : *Handbook of radiotherapy physics : theory and practice*. CRC Press, 2007.
- [38] Benjamin E NELMS, Maria F CHAN, Geneviève JARRY, Matthieu LEMIRE, John LOWDEN, Carnell HAMPTON et Vladimir FEYGELMAN : Evaluating imrt and vmat dose accuracy : practical examples of failure to detect systematic errors when applying a commonly used metric and action levels. *Medical physics*, 40(11), 2013.
- [39] Nobuyuki OTSU : A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, 9(1):62–66, 1979.
- [40] Josien PW PLUIM, JB Antoine MAINTZ et Max A VIERGEVER : Mutual-information-based registration of medical images : a survey. *IEEE transactions on medical imaging*, 22(8):986–1004, 2003.
- [41] Ervin B PODGORSK : *Radiation physics for medical physicists*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [42] R PRABHAKAR, PK JULKA, T GANESH, A MUNSHI, RC JOSHI et GK RATH : Feasibility of using mri alone for 3d radiation treatment planning in brain tumors. *Japanese journal of clinical oncology*, 37(6):405–411, 2007.
- [43] Ryan G PRICE, Joshua P KIM, Weili ZHENG, Indrin J CHETTY et Carri GLIDE-HURST : Image guided radiation therapy using synthetic computed tomography images in brain cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 95(4):1281–1289, 2016.
- [44] Chester R RAMSEY et Adrian L OLIVER : Magnetic resonance imaging based digitally reconstructed radiographs, virtual simulation, and three-dimensional treatment planning for brain neoplasms. *Medical physics*, 25(10):1928–1934, 1998.
- [45] Christopher M RANK, Nora HÜNEMOHR, Armin M NAGEL, Matthias C RÖTHKE, Oliver JÄKEL et Steffen GREILICH : Mri-based simulation of treatment plans for ion radiotherapy in the brain region. *Radiotherapy and Oncology*, 109(3):414–418, 2013.
- [46] Christopher M RANK, Christoph TREMMEL, Nora HÜNEMOHR, Armin M NAGEL, Oliver JÄKEL et Steffen GREILICH : Mri-based treatment plan simulation and adaptation for ion radiotherapy using a classification-based approach. *Radiation Oncology*, 8(1):51, 2013.
- [47] Matthew D ROBSON, Peter D GATEHOUSE, Mark BYDDER et Graeme M BYDDER : Magnetic resonance : an introduction to ultrashort te (ute) imaging. *Journal of computer assisted tomography*, 27(6):825–846, 2003.
- [48] Sheldon M ROSS : *Introduction to probability and statistics for engineers and scientists*. Academic press, 2000.
- [49] Uwe SCHNEIDER, Eros PEDRONI et Antony LOMAX : The calibration of ct hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Physics in medicine and biology*, 41(1):111, 1996.

- [50] Janne SIEVINEN, Waldemar ULMER et Wolfgang KAISSEL : Aaa photon dose calculation model in eclipseTM. 2005.
- [51] Carl SIVERSSON, Fredrik NORDSTRÖM, Terese NILSSON, Tufve NYHOLM, Joakim JONSSON, Adalsteinn GUNNLAUGSSON et Lars E OLSSON : Technical note : Mri only prostate radiotherapy planning using the statistical decomposition algorithm. *Medical physics*, 42(10):6090–6097, 2015.
- [52] Jens SJÖLUND, Daniel FORSBERG, Mats ANDERSSON et Hans KNUTSSON : Generating patient specific pseudo-ct of the head from mr using atlas-based regression. *Physics in medicine and biology*, 60(2):825, 2015.
- [53] T STANESCU, HS JANS, N PERVEZ, P STAVREV et BG FALLONE : A study on the magnetic resonance imaging (mri)-based radiation treatment planning of intracranial lesions. *Physics in medicine and biology*, 53(13):3579, 2008.
- [54] Teodor STANESCU, Jans HANS-SONKE, Pavel STAVREV et B Gino FALLONE : 3t mr-based treatment planning for radiotherapy of brain lesions. *Radiology and Oncology*, 40(2), 2006.
- [55] Kuan-Hao SU, Lingzhi HU, Christian STEHNING, Michael HELLE, Pengjiang QIAN, Cheryl L THOMPSON, Gisele C PEREIRA, David W JORDAN, Karin A HERRMANN, Melanie TRAUGHBER *et al.* : Generation of brain pseudo-cts using an undersampled, single-acquisition ute-mdixon pulse sequence and unsupervised clustering. *Medical physics*, 42(8):4974–4986, 2015.
- [56] Juliette THARIAT, Jean-Michel HANNOUN-LEVI, Arthur Sun MYINT, Te VUONG et Jean-Pierre GÉRARD : Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature reviews Clinical oncology*, 10(1):52–60, 2013.
- [57] Bruce THOMADSEN : Comprehensive brachytherapy : physical and clinical aspects. *Medical physics*, 40(11), 2013.
- [58] Jinsoo UH, Thomas E MERCHANT, Yimei LI, Xingyu LI et Chiaho HUA : Mri-based treatment planning with pseudo ct generated through atlas registration. *Medical physics*, 41(5), 2014.
- [59] Huan YU, Curtis CALDWELL, Judith BALOGH et Katherine MAH : Toward magnetic resonance-only simulation : segmentation of bone in mr for radiation therapy verification of the head. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 89(3):649–657, 2014.
- [60] Weili ZHENG, Joshua P KIM, Mo KADBI, Benjamin MOVSAS, Indrin J CHETTY et Carri K GLIDE-HURST : Magnetic resonance-based automatic air segmentation for generation of synthetic computed tomography scans in the head region. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 93(3):497–506, 2015.

Annexe A

TEMPS DE RELAXATION T1 ET T2

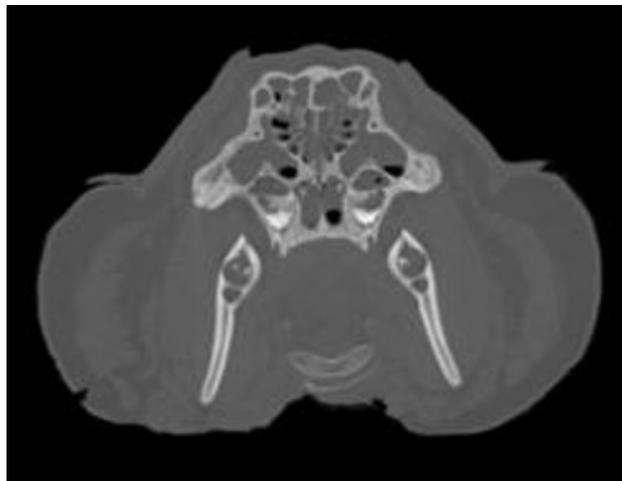
Le tableau A. I reprend les temps de relaxation T1 et T2 de différents tissus selon des données reprises de Bushberg et al. [4] et Robson et al. [47]. Ces données sont des estimations et d'autres sources pourraient proposer des temps de relaxation légèrement différents.

TABLEAU A. I. Temps de relaxation T1 à 1.5 T et T2 pour différents tissus.

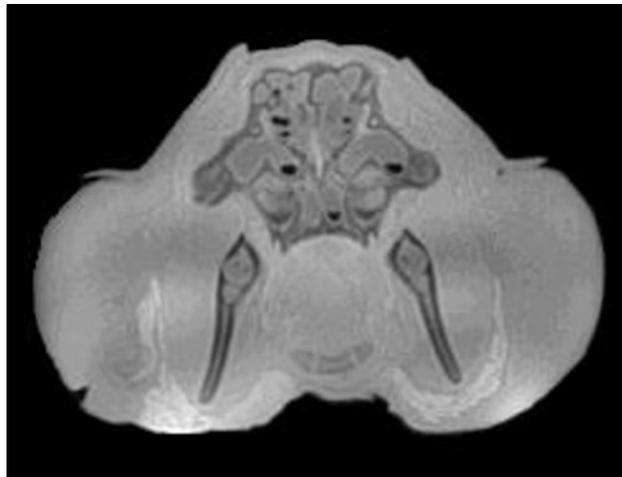
Tissus	T1 (1.5 T) (ms)	T2 (ms)
gras	260	80
foie	500	40
muscle	870	45
matière blanche	780	90
matière grise	900	100
liquide cérébrospinal	2400	160
os cortical		0.4-0.5

Annexe B

CONTRASTES CT ET IRM DU SUJET 2



(a) CT 120 kV



(b) PETRA

FIGURE B.1. Contrastes du CT à 120 kV et du contraste PETRA pour le sujet 2.

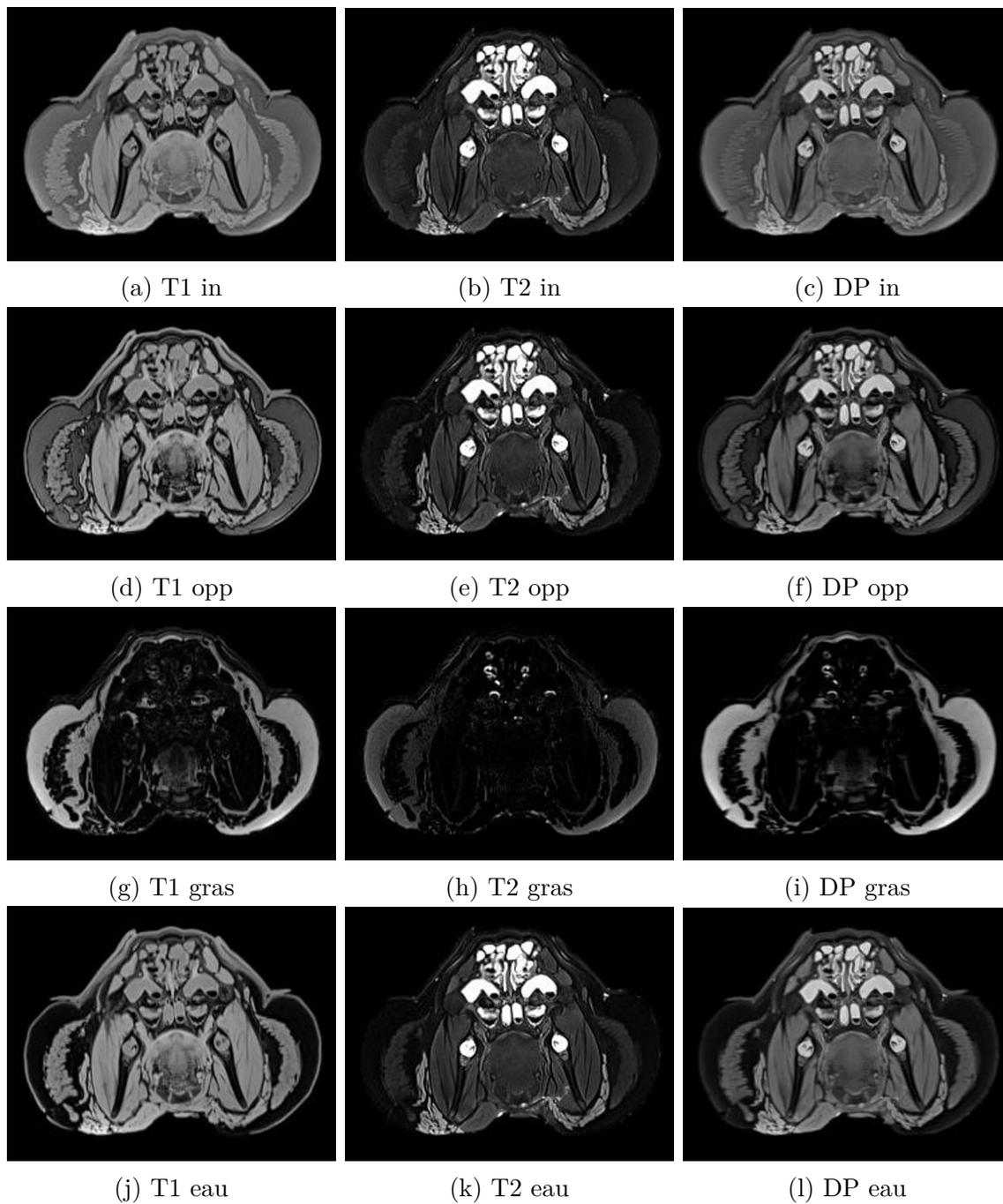


FIGURE B.2. Contrastes T1, T2 et en densité de proton (DP) en phase (in), en opposition de phase (opp), gras et eau pour le sujet 2.

Annexe C

DONNÉES DE RECALAGE

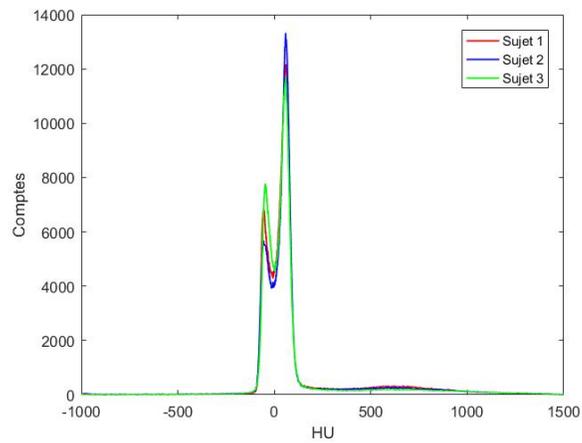
Le recalage rigide des images s'est effectué à l'aide du système clinique MIM, utilisant des translations et des rotations. L'image CT à 120 kV et haut mAs a tout d'abord été recalée sur l'image IRM en densité de proton. Les données de translation et de rotation ont ensuite été appliquées sur les autres images CT. Le tableau C. I détaille les données des recalages.

TABLEAU C. I. Données de translation et de rotation effectuées pour le recalage des images CT sur les images IRM pour les 3 sujets.

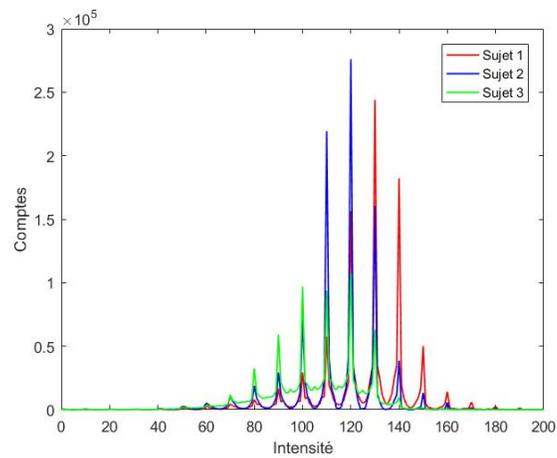
Sujet 1			
Translation (mm)		Rotation (degré)	
x	-1.19	axial (z)	0.03
y	25.61	sagittal (x)	359.81
z	18.76	coronal (y)	359.87
Sujet 2			
Translation (mm)		Rotation (degré)	
x	26.54	axial (z)	359.70
y	25.48	sagittal (x)	359.70
z	13.99	coronal (y)	0.80
Sujet 3			
Translation (mm)		Rotation (degré)	
x	25.19	axial (z)	0.24
y	-7.32	sagittal (x)	359.91
z	9.42	coronal (y)	0.63

Annexe D

DISTRIBUTIONS DES INTENSITÉS CT ET IRM



(a) CT 120 kV



(b) PETRA

FIGURE D.1. Distributions des intensités du CT à 120 kV et du contraste PETRA pour les 3 sujets.

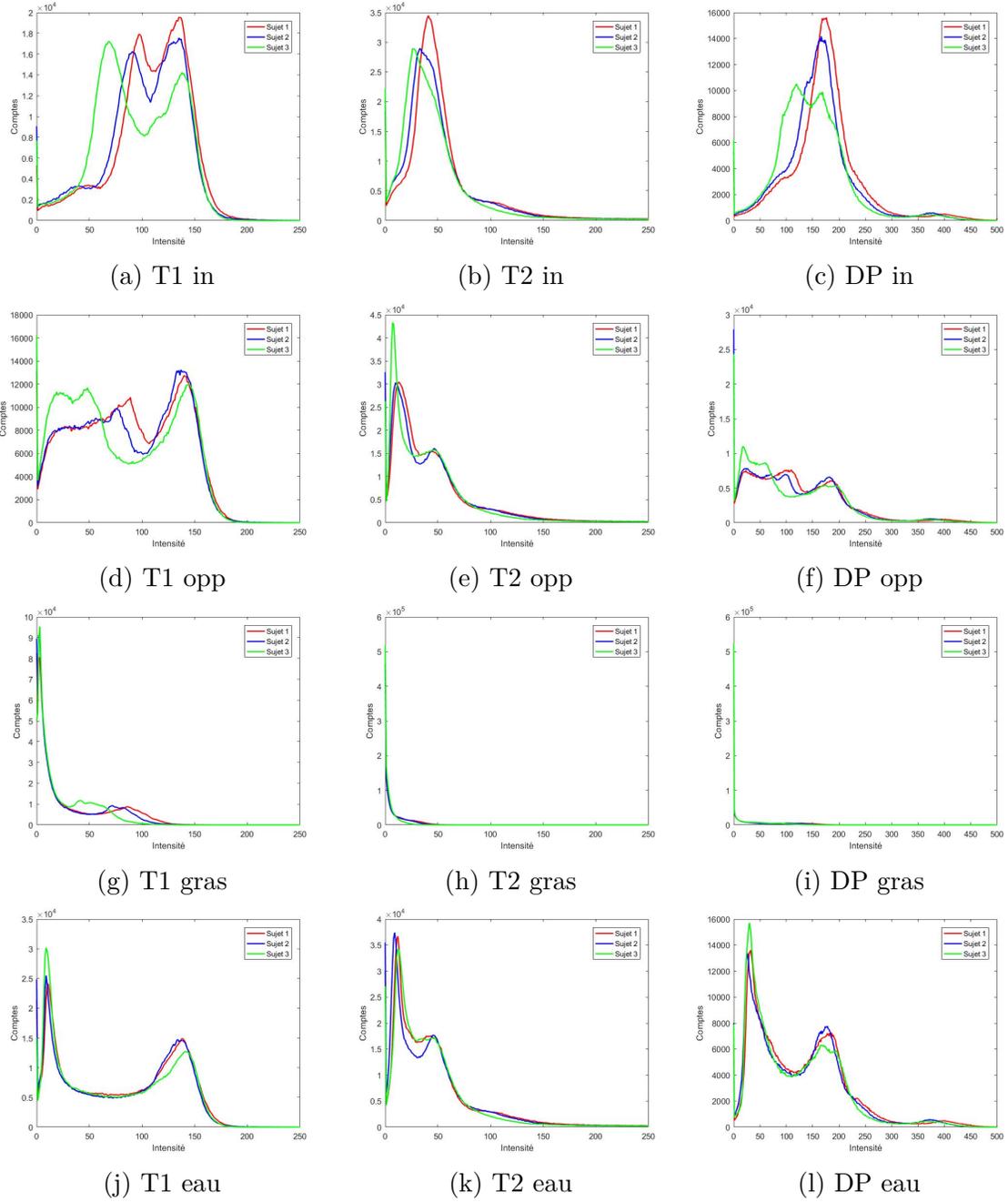


FIGURE D.2. Distributions des intensités des contrastes T1, T2 et en densité de proton (DP) en phase (in), en opposition de phase (opp), gras et eau pour les 3 sujets.

Annexe E

STATISTIQUES DE DOSE

TABLEAU E. I. Dose minimale (D_{min}), dose maximale (D_{max}) et dose moyenne (D_{moy}) au PTV pour tous les traitements et les trois sujets (les doses sont en Gy).

	D_{min}			D_{max}			D_{moy}		
	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3
<i>Sein</i>									
Réel	43.80	43.34	43.12	53.14	55.06	56.51	50.38	50.12	50.07
GMR	43.89	43.39	43.52	53.08	55.05	57.03	50.20	50.16	50.25
Bayes-GMR	45.31	43.65	43.34	53.00	55.29	56.87	50.21	50.18	50.21
Eau	44.05	43.55	42.95	52.74	55.43	56.64	50.18	50.23	50.11
<i>Prostate</i>	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3
Réel	47.75	46.57	46.97	51.40	52.31	52.09	49.26	49.79	50.04
GMR	48.17	46.64	46.76	51.65	52.40	51.75	49.47	49.83	49.82
Bayes-GMR	47.83	46.69	46.80	51.25	52.34	51.77	49.14	49.79	49.87
Eau	48.86	47.01	47.14	52.78	53.67	52.42	50.31	50.66	50.62
<i>Cerveau</i>	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3
Réel	54.78	56.74	55.45	62.42	62.00	61.25	58.69	59.67	59.28
GMR	55.55	56.54	54.98	62.68	61.97	60.21	59.06	59.66	58.30
Bayes-GMR	55.48	56.37	55.10	62.16	61.82	60.35	58.63	59.52	58.49
Eau	56.97	58.06	57.49	64.45	64.16	63.22	60.66	61.47	61.05